

**Tesi finale di Dottorato  
in Psicologia e Scienza Cognitiva  
(XXIX Ciclo)**

**Dott.ssa Serena Scarpelli**

**NEUROBIOLOGIA DEL RICORDO ONIRICO:  
la ricerca delle basi elettrofisiologiche del richiamo e  
dell'oblio del sogno**

**Tutor: Prof. Luigi De Gennaro**

**Co-Tutor: Prof. Fabio Ferlazzo**

## INDICE

<b>Introduzione</b>	3
<b>Capitolo 1. L'approccio psicofisiologico allo studio dei sogni</b>	6
1.1 I meccanismi neurali del sonno	8
1.2 Problemi metodologici	13
1.3 L'evoluzione del paradigma dicotomico tra REM e NREM	15
<b>Capitolo 2. Correlati neurali del ricordo onirico</b>	22
2.1 L'approccio neuropsicologico allo studio del sogno	22
2.2 Correlati elettroencefalografici del richiamo dell'attività mentale nel sonno	31
2.2.1 Relazioni di stato o di tratto?	40
<b>Capitolo 3. Primo Esperimento: I correlati elettrofisiologici del ricordo onirico dipendono da fattori di stato o di tratto?</b>	44
3.1 Introduzione	44
3.2 Metodo	46
3.2.1 Soggetti	46
3.2.2 Procedura	47
3.2.3 Registrazioni polisonnografiche	48
3.2.4 Diario del sonno e del sogno	49
3.2.5 Analisi dei dati	50
Macrostruttura del sonno	50
Report onirici	50
Analisi quantitativa del segnale EEG	52
3.2.6 Analisi statistica	52
3.3 Risultati	53
3.3.1 Variabili macrostrutturali	53
3.3.2 Risvegli da sonno NREM	56
3.3.3 Risvegli da sonno REM	59
Detezione dell'attività oscillatoria	61
3.3.4 Variabili oniriche	64
3.4 Discussione	66

<b>Capitolo 4. Il sogno ed il sonno nell'anziano</b>	71
4.1 Il sonno nell'anziano sano	71
4.2 Il richiamo dell'attività mentale nel sonno durante l'invecchiamento	72
<b>Capitolo 5. Secondo Esperimento: Correlati elettrofisiologici del ricordo onirico nell'anziano</b>	77
5.1 Introduzione	77
5.2 Metodo	79
5.2.1 Soggetti	79
5.2.2 Procedura	80
5.2.3 Registrazioni polisonnografiche	81
5.2.4 Diario del sonno e del sogno	82
5.2.5 Analisi dei dati	83
Macrostruttura del sonno	83
Report onirici	83
Analisi quantitativa del segnale EEG	85
Detezione dell'attività oscillatoria	85
5.2.6 Analisi statistica	86
5.3 Risultati	86
5.3.1 Variabili macrostrutturali	86
5.3.2 Risvegli da sonno NREM	90
5.3.3 Risvegli da sonno REM	92
5.3.4 Detezione dell'attività oscillatoria	94
5.3.5 Variabili oniriche	97
5.4 Discussione	99
<b>Limiti</b>	102
<b>Conclusioni generali</b>	103
<b>Riferimenti bibliografici</b>	107

## INTRODUZIONE GENERALE

Il sogno, nel corso dei secoli, ha generato un crescente interesse nell'ambito di varie discipline divenendo oggetto di una vasta letteratura scientifica (e non); la filosofia, l'antropologia, la psichiatria, la psicoanalisi e la psicofisiologia hanno approcciato questo affascinante oggetto d'indagine caratterizzandolo attraverso i più disparati punti di vista (Hobson et al., 2000). L'esperienza onirica ha da sempre suscitato molteplici domande sulla sua origine, sulle sue funzioni e sulle relazioni che il sogno intrattiene con la veglia. Il soggetto addormentato sperimenta, sognando, sensazioni ed emozioni spesso comparabili per intensità a quelle di uno stadio cosciente. Tuttavia si deve considerare che il sogno si presenta come un oggetto di studio "sfuggente" che non può essere facilmente colto nei suoi contenuti e che difficilmente può essere manipolato (Nir & Tononi, 2010).

E' opportuno considerare che un ampio dibattito è stato aperto negli ultimi decenni sulla definizione del sogno. Si è infatti reso evidente che, come verrà ulteriormente approfondito in seguito, i processi onirici possono verificarsi in ciascuna fase del sonno, intendendo con il termine "sogno" non solo una serie di contenuti per lo più visivi, fortemente connotati a livello emotivo, a trame complesse e spesso bizzarre, ma più semplicemente qualsiasi attività mentale presente durante il sonno. A tal proposito è dunque lecito parlare di *Mental Sleep Activity* (MSA) per riferirsi anche alla produzione di frammentarie impressioni e pensieri risultanti dall'elaborazione mentale che si verifica nel sonno e che viene riportata al successivo risveglio (Bosinelli & Franzini, 1986; Fagioli, 2002).

La presente trattazione, avvalendosi di una prospettiva strettamente neuroscientifica, e più precisamente psicofisiologica, ha lo scopo di delineare i progressi recentemente realizzati nello studio empirico dei processi onirici e di introdurre uno specifico approccio sperimentale allo studio del sogno, o meglio, del suo ricordo al risveglio.

Più dettagliatamente, nel **primo capitolo** si introdurranno sinteticamente i principali meccanismi neurali del sonno, descrivendo poi lo sviluppo dell'approccio psicofisiologico allo studio del sogno. Sarà necessario soffermarsi sulle difficoltà metodologiche intrinseche a questo peculiare oggetto d'indagine, il quale non può evidentemente essere studiato direttamente, ma obbligatoriamente attraverso un'interruzione del sonno e perciò tramite un resoconto post-risveglio. Si approfondirà successivamente l'evoluzione del paradigma dicotomico tra REM e NREM, passando brevemente in rassegna i diversi riscontri empirici che hanno portato i ricercatori a considerare valida l'equazione REM=sogno, successivamente superata dando seguito ad una serie di studi che riconoscevano la presenza di attività cognitiva in ogni stadio del sonno. Si presenteranno inoltre i diversi modelli che sono stati costruiti dai diversi autori nel tentativo di spiegare le origini del sogno, ipotizzando l'esistenza di un singolo (Foulkes, 1985) o doppio generatore (Hobson, 1992; Hobson & Stickgold, 1994; McCarley, 1994) del sogno fino al modello del *covert-REM* (Nielsen, 2000).

Nel **secondo capitolo** si andranno ad introdurre i principali strumenti utilizzati nell'ambito dello studio dell'attività onirica, presentando in primo luogo l'approccio neuropsicologico, comprendente gli studi di lesione e le più recenti tecniche di *neuroimaging*, ed in seguito quello elettrofisiologico. Particolare attenzione verrà data ai contributi nell'ambito degli studi elettrofisiologici che, attraverso il fondamentale strumento della polisonnografia, hanno tentato di delineare le possibili correlazioni tra il ricordo o l'oblio del sogno al risveglio e particolari *pattern* EEG presenti durante il sonno degli individui (Takeuchi et al., 2003; Esposito et al., 2004; Chellappa et al., 2011; Marzano et al., 2011; Siclari et al., 2014). Si consideri che saranno proprio questi ultimi studi a fornire la cornice introduttiva al primo dei lavori sperimentali qui presentati. Si vuole evidenziare che i dati presentati dagli autori sono poco coerenti tra loro e ciò dimostra la necessità di realizzare uno studio che possa in qualche

modo essere chiarificatore o quanto meno possa aggiungere nuove conoscenze allo stato di ricerca attuale.

Nel **terzo capitolo** saranno, perciò, presentati gli obiettivi, il metodo e i risultati relativi al progetto sperimentale condotto negli ultimi tre anni nel laboratorio di Psicofisiologia del sonno dell'Università Sapienza di Roma. Lo studio in questione ha principalmente l'intento di estendere il lavoro di Marzano et al. (2011), chiarendo poi se i correlati regionali EEG trovati siano attribuibili a differenze “di stato” o “di tratto”.

Nel **quarto capitolo** si introdurrà con una breve rassegna la seconda questione trattata all'interno del presente elaborato, concernente la relazione tra ricordo onirico ed invecchiamento fisiologico. L'esame della letteratura attualmente disponibile consentirà di rimarcare che, nonostante siano numerosi i cambiamenti nel sonno negli anziani, risultano esigui gli studi che hanno affrontato lo studio del ricordo onirico dal punto di vista elettrofisiologico in questa popolazione. E' proprio a partire da tale considerazione che nasce lo studio presentato nel **quinto capitolo** ed ultimo capitolo, volto ad individuare i correlati elettrofisiologici del ricordo onirico negli anziani. Si presenteranno, dunque, obiettivi e procedure utilizzate all'interno di tale lavoro. Sebbene tale studio si configuri come particolarmente originale sia per l'intrinseco scopo, sia per l'utilizzo di un innovativo algoritmo per la rilevazione dell'attività oscillatoria, si sottolineerà, infine, la necessità di pianificare per il futuro ulteriori indagini volte ad attuare un confronto puntuale tra i *pattern* EEG relati al ricordo del sogno di soggetti giovani ed anziani.

## CAPITOLO 1

### L'APPROCCIO PSICOFISIOLOGICO ALLO STUDIO DEI SOGNI

Il sogno, universalmente sperimentato dagli esseri umani ed intrinsecamente legato al sonno, è divenuto soltanto recentemente oggetto d'indagine scientifica. Tra la fine dell'Ottocento e la prima metà del Novecento esso fu studiato prevalentemente attraverso una prospettiva fenomenologica e naturalistica, di cui la Psicoanalisi tradizionale risultava essere la maggiore rappresentante (Fagioli, 2002). Freud riteneva che la produzione onirica potesse fornire una via d'accesso privilegiato all'inconscio dell'individuo e che perciò l'analisi dei suoi contenuti manifesti e latenti potesse essere utile per scopi diagnostici e terapeutici (Fagioli, 2002; Freud, 1900).

La transizione da un paradigma esclusivamente fenomenologico ad un approccio psicofisiologico del sogno e del sonno risale agli ultimi sessant'anni. E' possibile individuare le radici dello studio scientifico del sonno fin dalla seconda metà dell'Ottocento, quando Kohlschütter individuò la relazione tra la profondità del sonno ed il tempo trascorso dall'addormentamento, monitorando la soglia di risveglio dei soggetti dal momento dell'insorgenza del sonno alle prime ore mattutine (Fagioli, 2002). Tali scoperte furono tuttavia accantonate date le scarse conoscenze in ambito psicofisiologico dell'epoca (Kugler, 1996), finchè negli anni Venti non fu sviluppata l'elettroencefalografia (EEG), la registrazione dell'attività elettrica delle aree cerebrali (Berger, 1929). E' opportuno evidenziare, che tale tecnica trovò applicazione nell'ambito dello studio del sonno soltanto vent'anni dopo. Le tecniche EEG consentirono di evidenziare che vi era una differenza di potenziale elettrico nelle varie zone dell'encefalo e che il sonno è uno stato eterogeneo, strutturato in diverse fasi cicliche, ciascuna con peculiari caratteristiche quantitative e qualitative (Fagioli, 2002).

Una tappa fondamentale nell'evoluzione dello studio del sogno è rappresentata dalla scoperta di Aserinsky e Kleitman della fase REM del sonno (Aserinsky & Kleitman, 1953). Essi, mediante registrazioni polisonnografiche e risvegli provocati in corrispondenza di questo specifico stadio di sonno, trovarono che i soggetti riportavano nell'80% dei casi il ricordo di un sogno (Dement & Kleitman, 1957). Tale dato condusse i due psicofisiologici a concludere che l'attività onirica fosse un fenomeno esclusivo della fase REM, dando impulso alla nascita di un filone di studi sul sogno essenzialmente basati su questo assunto, che successivamente si rivelò inesatto (Foulkes, 1962).

Lo studio dell'attività onirica, divenuto così a tutti gli effetti un oggetto d'indagine neuroscientifica, presenta tuttavia diversi problemi metodologici, in quanto non è possibile effettuare un'osservazione diretta del fenomeno. L'avanzamento delle tecniche neuroscientifiche ha comunque permesso di realizzare indagini sistematiche sull'attività mentale durante il sonno, avvalendosi, oltre che dello strumento d'elezione polisonnografico, del contributo di metodi neuropsicologici, quali gli studi di lesione, fino alle più innovative tecniche di *neuroimaging*.



### 1.1. I meccanismi neurali del sonno

Negli ultimi decenni sono state condotte diverse ricerche sperimentali volte a comprendere le basi neurali del sonno e del sogno e la relazione tra lo stato di veglia e di sonno.

Bremer (1935), partendo dalla prospettiva che il sonno fosse un fenomeno passivo, fu uno dei primi studiosi ad impegnarsi nella ricerca dei meccanismi di regolazione del sonno. Egli, attraverso il preparato *cerveau isolé* applicato ad un gatto, realizzò una sezione mesencefalica tra i collicoli superiori ed inferiori, isolando così il proencefalo da qualsiasi afferenza sensoriale. L'evidenza che tale lesione provocava nell'animale un EEG con una continua attività lenta (*Slow Wave Sleep* – SWS), condusse Bremer a concludere che il sonno fosse effettivamente un processo passivo causato dall'isolamento sensoriale. Effettuando, invece, una lesione caudalmente tra il bulbo e il midollo spinale (preparato *encéphale isolé*), si osservava, in contrasto con il precedente riscontro, un inalterato ciclo sonno-veglia (Bremer, 1935). Nonostante il tentativo di Bremer di giustificare tale dato, risultava chiaro che non fosse la recisione delle afferenze sensoriali a determinare il sonno passivamente, ma che vi fossero dei circuiti intermedi tra i due livelli lesionati responsabili dell'induzione e del mantenimento del sonno (Steriade & Hobson, 1976).

Moruzzi e Megoun (1949), individuarono infatti l'esistenza, lungo il tronco encefalico, della formazione reticolare, la quale se attivamente stimolata produceva desincronizzazione EEG. Si osservò inoltre che una lesione intercollicolare all'altezza della linea mediana, determinante un'interruzione delle proiezioni della formazione reticolare e non delle proiezioni sensoriali, causava un'attività EEG permanente tipica del sonno ad onde lente. Divenne chiaro dunque che il sonno non fosse più identificabile come un processo passivo, in quanto regolato attivamente da zone specifiche del tronco encefalico (Moruzzi & Magoun, 1949).

La definizione del sonno come fenomeno attivo ha condotto più recentemente a spostare la ricerca sugli aspetti neurochimici, nel tentativo di individuare i diversi circuiti neurali ed i relativi neurotrasmettitori presenti a livello del tronco encefalico, che determinano i differenti stati di veglia, sonno NREM e sonno REM (Hobson & Steriade, 1986; Steriade & McCarley, 1990; Hobson et al., 1998; Gottesmann, 1999). Sono stati identificati a tal proposito due gruppi di cellule, aminergiche e colinergiche, che mediante una reciproca interazione sembrano determinare i meccanismi di innesco dei diversi stati di coscienza. Più precisamente, è stato ipotizzato che i neuroni serotoninergici presenti nei nuclei del rafe e quelli noradrenergici del locus coeruleus interagiscano attraverso meccanismi inibitori con le cellule colinergiche che risiedono nell'area peripeduncolare (formata dal nucleo tegmentale peduncolo pontino e dal nucleo tegmentale laterale). Il modello di interazione reciproca, postulato da McCarley e Hobson (1975), prevede che durante la veglia i neuroni colinergici pontini vengano inibiti dal rilascio dei neurotrasmettitori aminergici (serotonina e noradrenalina); il livello di attivazione dei circuiti colinergici tenderebbe ad aumentare gradualmente all'insorgenza del sonno NREM e ciò si associerebbe ad una complementare riduzione serotoninergica e noradrenergica. Il picco massimo di acetilcolina si evidenzerebbe perciò con l'inizio della fase REM, al quale corrisponderebbe la massima inibizione dei neuroni aminergici.

Tale configurazione ha permesso di definire i neuroni aminergici, presenti nei nuclei del tronco encefalico, cellule *REM-OFF*, in quanto promotori di veglia e i neuroni colinergici come cellule *REM-ON*, responsabili dunque dell'innesco del sonno REM (McCarley & Hobson, 1975; Hobson et al., 2000; Hobson, 2009).

Nonostante siano state poste alcune critiche a tale modello (Leonard & Llinas, 1994), numerosi studi sono coerenti con l'ipotesi colinergica dell'induzione del REM (Hobson et al., 2000). E' stato osservato che microiniezioni di agonisti colinergici o di

inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi all'interno della formazione reticolare pontina, provocano sonno REM (Baghdoyan et al., 1987; Vanni-Mercier et al., 1989; Yamamoto et al., 1990; Velazquez-Moctezuma et al., 1991; Hobson et al., 1993). Evidenze sperimentali confermano che i neuroni colinergici del tegmento peduncolo pontino e del tegmento laterodorsale scaricano velocemente durante il sonno REM (Leonard & Llinas, 1990) e che la concentrazione di acetilcolina talamica è più elevata in veglia ed in REM rispetto al NREM (Kodama & Honda, 1996). Inoltre, studi condotti con microdialisi mostrano un aumento di acetilcolina endogena a livello della formazione reticolare pontina durante il sonno REM (Kodama et al., 1990).

Coerentemente con il meccanismo di reciproca inibizione, ulteriori dati sperimentali confermano l'evidenza che la noradrenalina e la serotonina siano responsabili della soppressione del REM (Hobson et al., 2000). Studi sugli animali hanno mostrato che i livelli di serotonina extracellulare sono più elevati in veglia rispetto al NREM e che a loro volta i livelli di questo neurotrasmettitore sono minori nel REM rispetto al NREM nelle aree ipotalamiche, nei nuclei dorsali del rafe, nella corteccia frontale e nella formazione reticolare pontina (Auerbach et al., 1989; Imeri et al., 1994; Portas et al., 1998). Negli esseri umani è stato recentemente riscontrato un *pattern* di concentrazione serotoninergica paragonabile a quello trovato negli animali (Wilson et al., 1997).

Inoltre, è stato osservato che microiniezioni di agonisti serotoninergici nella regione peribrachiale bloccano l'insorgenza del REM nei gatti (Sanford et al., 1994). I neuroni del locus coeruleus sono quiescenti in REM e attivi durante la veglia (Rajkowski et al., 1997). L'iniezione di agonisti noradrenergici sia nei gatti che negli esseri umani provoca la soppressione del REM (Nicholson & Pascoe, 1991; Tononi et al., 1991; Gentili et al., 1996). Contrariamente, un'iniezione di antagonisti noradrenergici nella formazione reticolare pontina comporta un incremento del sonno REM (Bier & McCarley, 1994).

Anche studi realizzati con soggetti che assumevano antidepressivi, agonisti aminergici in quanto bloccanti la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, confermano i dati presentati, poichè nei pazienti si manifesta una forte riduzione di REM (Kodama & Honda, 1996).

E' opportuno considerare che altri neurotrasmettitori, oltre la noradrenalina, la serotonina e l'acetilcolina, sembrano essere coinvolti nella modulazione della veglia e delle fasi del sonno. Tra i principali si considerino la dopamina, il glutammato, il GABA, l'adenosina, la glicina e l'orexina (Hobson et al., 2000).

Si vuole inoltre sottolineare che diverse strutture sottocorticali intervengono nella regolazione del ciclo sonno-veglia. In particolare, i neuroni istaminergici dell'ipotalamo posteriore sono connessi alle regioni del tegmento pontino e ai nuclei vestibolari (Lin et al., 1996; Tighilet & Lacour, 1996). L'attivazione istaminergica gioca un ruolo centrale nell'*arousal* corticale e nel mantenimento della veglia (McCormick & Williamson, 1991; Monti, 1993; Lin et al., 1994; Szymusiak, 1995; Shiromani et al., 1999). Il nucleo tubero-mammillare sembra avere un ruolo importante nel sistema di *arousal* istaminergico dell'ipotalamo posteriore (Vanni-Mercier et al., 1984; Steininger et al., 1996; Shiromani et al., 1999). Recentemente è stato dimostrato che i neuroni in quest'area proiettano nel tegmento mesopontino e dorso-laterale. Si è osservato che microiniezioni di istamina o sostanze agoniste in queste aree sopprimono il sonno (Lin et al., 1996).

L'ipotalamo anteriore invece sembra essere essenziale per la promozione del sonno; lesioni in quest'area causano assenza di sonno, mentre una loro stimolazione causa l'addormentamento (Sallanon et al., 1989; McGinty et al., 1994).

Un'altra struttura fondamentale è il proencefalo basale. Esso ha connessioni anatomiche con il locus coeruleus, i nuclei del rafe e i nuclei pontini, oltre che connessioni corticali (Jones & Cuello, 1989; McCormick, 1990; Steriade & Buzsazki, 1990; Butcher, 1995; Szymusiak, 1995; Woolf, 1996). Esso proietta anche nella aree

subcorticali limbiche e ipotalamiche (Gritti et al., 1993; Szymusiak, 1995). I neuroni colinergici proencefalici, mediante interazioni bidirezionali con i nuclei del tronco encefalico, sembrano avere un ruolo centrale nella modulazione del sonno e della veglia (Jones & Cuello, 1989; Szymusiak, 1995; Jones & Muhlethaler, 1999; Semba, 1999).

Anche l'amigdala ha connessioni reciproche con le aree pontine coinvolte nel controllo del sonno REM e riceve proiezioni serotoninergiche dai nuclei del rafe. L'amigdala sembra anche interagire con i circuiti colinergici in quanto una stimolazione colinergica in questa regione causa un aumento del sonno REM per giorni (Calvo & Simon-Arceo, 1999).

E' opportuno considerare che Hobson, nel tentativo di esplicitare i meccanismi di regolazione del sonno-veglia, assegnò alle onde ponte-genicolo-occipitali (PGO), precedentemente identificate da Jouvet (1962), un ruolo centrale nel controllo fasico del sonno REM (Hobson, 2009). Il segnale PGO, osservato principalmente nei gatti (Ioannides, 2004; Jouvet, 1962), partirebbe dal nucleo peribrachiale del tronco encefalico pontino (P) e passando per il corpo genicolato laterale (G) giungerebbe fino alla corteccia visiva occipitale (O). Secondo Hobson e McCarley (1977) le onde PGO potrebbero costituire un segnale endogeno responsabile dell'attivazione corticale della fase REM. E' stato inoltre ipotizzato che tale segnale interno potesse determinare l'origine dell'attività onirica (Hobson, 2009). Gli autori, assumendo un isomorfismo tra mente e cervello, affermarono che la fenomenologia dell'attività mentale durante il sonno fosse diretta conseguenza della cornice fisiologica ad esso associata. In tal senso, il sogno veniva definito, secondo l'ipotesi di attivazione-sintesi (Hobson & McCarley, 1977), come il prodotto di una serie di scariche casuali da parte di neuroni colinergici che verrebbero trasmesse dal tronco encefalico al proencefalo basale ed al sistema limbico. In queste sedi gli *input*, precedentemente senza significato, verrebbero riuniti assieme ed elaborati, acquisendo un senso entro le

immagini oniriche (Hobson et al., 2000). Questi stimoli endogeni verrebbero poi inviati al sistema motorio. Durante il sogno il movimento resta tuttavia fittizio, in quanto altri neuroni reticolari, attivati dalla demodulazione aminergica del tronco encefalico, inibiscono i motoneuroni, generando così soltanto una simulazione interna della risposta motoria reale (Hobson, 2009).

L'ipotesi di attivazione-sintesi rigetta l'idea psicoanalitica che i sogni abbiano contenuti significativi ed inconsci o che siano correlati al mondo reale in modo non casuale; le trame oniriche deriverebbero, perciò, dalle memorie del soggetto attraverso una modalità completamente *random* (Hobson & McCarley, 1977).

## **1.2. Problemi metodologici**

L'approccio psicofisiologico allo studio del sogno ha tra i principali meriti quello di aver consentito la realizzazione di indagini sempre più obiettive e sistematiche sull'attività onirica. Tuttavia, è necessario introdurre alcuni limiti e peculiarità intrinseche a questo oggetto di ricerca.

Il principale ostacolo associato allo studio del sogno, come precedentemente accennato, deriva dall'impossibilità di osservarlo direttamente. Attualmente, l'unico modo per poter accedere ad esso è risvegliare il soggetto, modificando inevitabilmente lo scenario fisiologico in cui il sogno stava costruendosi (De Gennaro et al., 2012). Tale difficoltà è chiaramente riconducibile al principio di indeterminazione di Heisenberg (1927), secondo cui l'atto di osservare un fenomeno modifica l'oggetto stesso di studio.

L'interruzione del sonno e la necessità di interpellare il soggetto per poter esplorare le caratteristiche qualitative e quantitative dell'attività mentale onirica, rende evidente che l'oggetto reale d'investigazione non è il sogno nella sua essenza, ma piuttosto il suo ricordo ed i meccanismi cerebrali che ne permettono il richiamo in uno stato di veglia. Per tali ragioni, diversi autori ritengono che all'interno dei

resoconti vi siano le influenze di due diversi stati di coscienza, il sonno e la veglia, e che quindi il dato onirico sia inevitabilmente distorto durante la sua ricostruzione da meccanismi di censura, amnesia o difficoltà lessicali nel riportare contenuti particolarmente bizzarri (Hobson et al., 2000; Schwartz & Maquet, 2002).

Le tecniche più frequentemente impiegate per indagare il ricordo del sogno sono riconducibili a tre modalità *self-report*: questionari retrospettivi, diari del sogno o narrazioni prospettiche e risvegli provocati in laboratorio (Schredl, 2002; Schredl et al., 2003; Robert & Zadra, 2008).

I metodi retrospettivi si riferiscono alla raccolta di esperienze passate. I questionari retrospettivi, mediante scale nominali, ordinali e con risposte aperte o chiuse, richiedono generalmente di stimare la quantità di sogni ricordati relativi all'ultimo mese o anno (Levin & Nielsen, 2007; Robert & Zadra, 2008). Tali misure risultano particolarmente vantaggiose per la facilità e rapidità con cui possono essere raccolti i dati e per la possibilità di somministrazione a grandi campioni con bassi costi. Le stime retrospettive, tuttavia, sono spesso associate a *bias* di memoria (Schredl et al., 2003).

Le tecniche prospettiche comprendono l'utilizzo quotidiano di diari entro un periodo di tempo stabilito oppure, meno frequentemente, un resoconto scritto di ciascun sogno ricordato (Robert & Zadra, 2008). Diversi studi hanno dimostrato che la compilazione di un diario per un periodo prolungato ha l'effetto di aumentare il numero dei sogni ricordati e di favorire *report* più dettagliati al risveglio; probabilmente tale incremento è dovuto alla maggiore attenzione che gli individui prestano alla loro produzione onirica (Schredl, 2002). I metodi prospettici consentono di realizzare studi longitudinali e sembrano essere meno soggetti ad errori di memoria (Schredl, 2002; Schredl & Wittmann, 2005).

Similmente, anche la tecnica dei risvegli provocati in laboratorio associati alla richiesta di resoconto dei sogni, sembra in parte superare il limite dei *bias* mnestici

tipici dei questionari retrospettivi. Tale strategia consente, inoltre, di ottenere correlazioni puntuali con le registrazioni polisonnografiche, ottimizzando la controllabilità della situazione sperimentale, la qualità dei dati e la loro standardizzazione (Schwartz & Maquet, 2002; Schredl, 2002; Schredl & Wittmann, 2005). L'incremento dei tassi di ricordo dell'attività onirica correlati all'utilizzo dei diari e del risveglio provocato sembra essere verificato soprattutto per i *low-recallers* (Schredl et al., 2003).

Il principale svantaggio dei risvegli in laboratorio è dovuto al forte impatto che l'ambiente "non domestico" ha sul sogno dei soggetti; si è osservato, infatti, che un elevato numero di resoconti onirici contiene riferimenti evidenti al *setting* (Schredl & Wittmann, 2005). L'insospitalità e l'artificiosità del laboratorio di ricerca ha evidenziato la necessità di considerare all'interno del paradigma sperimentale il "*first night effect*", che rimanda alla scarsa qualità del sonno dei partecipanti agli esperimenti nel corso della prima notte, probabilmente causata dall'ansia associata alle aspettative sperimentali (Hobson et al., 2000).

Nonostante i limiti qui esposti, il paradigma dei risvegli in laboratorio, correlato alla polisonnografia, è attualmente considerato il metodo "*gold standard*" nell'approccio empirico allo studio del sogno (Schredl & Wittmann, 2005).

### **1.3. L'evoluzione del paradigma dicotomico tra REM e NREM**

La scoperta del sonno REM e l'elevata correlazione riscontrata con il ricordo del sogno al risveglio (Aserinsky & Kleitman, 1953), aveva condotto gli studiosi dell'epoca a ritenere che il sogno fosse un epifenomeno esclusivo del sonno REM (Hobson et al., 1998). Le specifiche caratteristiche di questa fase del sonno, come i movimenti oculari rapidi e la desincronizzazione EEG, rendevano plausibile l'equazione "REM=sogno" proprio per la somiglianza con la veglia (Nir & Tononi, 2010). Tale assunto generò un totale disinteresse per il sonno NREM, etichettato



peraltro come un unico blocco, nonostante i vari stadi (1, 2, 3, 4) presentassero ampie differenze. L'esigua percentuale di ricordo del sogno ottenuta in seguito al NREM (7%), fu considerata un residuo dell'attività onirica prodotta dalla fase REM precedente (Fagioli, 2002).

Gli studi successivi alla scoperta del REM riconfermarono sostanzialmente il dato rilevato da Aserinsky e Kleitman (1953); al risveglio da una fase REM i soggetti ricordavano i sogni più frequentemente (Aserinsky & Kleitman, 1955; Dement & Kleitman, 1957; Wolpert & Trosman, 1958; Kales et al., 1967). Inoltre, indagini effettuate sugli elementi lessicali dei resoconti onirici, rilevarono una correlazione positiva tra il numero di parole utilizzate nel *report*, la lunghezza del sogno percepita soggettivamente e la durata oggettiva del precedente REM (Dement & Kleitman, 1957; Stickgold et al., 1994).

E' opportuno sottolineare che già negli anni Sessanta si stava sviluppando un'altra linea di studi, nella quale si riconosceva che anche il sonno NREM era associato all'attività onirica (Fagioli, 2002). Foulkes (1962) riscontrò che il 74% dei sogni venivano riportati successivamente al risveglio da uno stadio NREM. Tali risultati, decisamente non coerenti con i precedenti, sembravano essere riconducibili ad una diversa formulazione della domanda sperimentale posta al soggetto risvegliato; la richiesta originaria "Cosa stavi sognando?" fu sostituita con "Cosa ti passava per la mente prima che fossi risvegliato?". Questo cambiamento influenzò notevolmente le risposte degli individui che si trovarono così a riferire qualsiasi tipologia di attività mentale avvenuta durante il sonno e non solo i sogni, per come erano soggettivamente definiti dai partecipanti, tipicamente associati ai contenuti visivi (Fagioli, 2002).

Il superamento della dicotomia "REM=sogno" e "NREM=non sogno" venne fortemente sostenuto da Solms, il quale evidenziò, mediante indagini neuropsicologiche, una doppia dissociazione tra sogno e sonno REM (Nielsen, 2000;

Solms, 2000). Egli osservò che nei pazienti con lesioni nelle regioni del tronco encefalico correlate al sonno REM il sogno era preservato, mentre nel caso di compromissioni nell'area del proencefalo si assisteva ad una cessazione completa dell'attività onirica (Solms, 1997; 2000). Solms concluse, assumendo una posizione radicalmente divergente rispetto alla teoria di attivazione-sintesi di Hobson e McCarley (1977), che il sogno fosse controllato attivamente dal proencefalo e non dal tronco encefalico pontino (Solms, 1997; 2000). Questi risultati sembravano confermare definitivamente che il sonno REM ed il sogno non potessero essere ritenuti due eventi totalmente sovrapponibili.

L'indagine empirica si spostò negli anni successivi sull'attività mentale connessa alle fasi del sonno NREM. Si osservò, tuttavia, che nella maggior parte dei casi, il sogno riferito in seguito ai risvegli NREM mostrava caratteristiche differenti rispetto al REM (Foulkes, 1962; Monroe et al., 1965; Pivik & Foulkes, 1968). Per tali ragioni si avviarono molteplici studi interessati alla rilevazione delle peculiarità dei resoconti onirici REM e NREM. Gran parte dei risultati ottenuti da questo filone di ricerca suggerivano che le differenze relative ai contenuti dei sogni riportati in seguito a fasi REM e NREM erano per lo più qualitative. Foulkes (1967) distinse, a tal proposito, due tipologie di attività mentale nel sonno, associando allo stadio REM un'attività "oniro-simile" ed alla fase NREM un'attività "pensiero-simile", alimentando di fatto la generazione di una nuova dicotomia. Quella "oniro-simile", risultava tipicamente correlata a resoconti più lunghi (Foulkes & Rechtschaffen 1964; Antrobus 1983; Foulkes & Schmidt 1983; Waterman et al., 1993; Stickgold et al., 1994; Casagrande, et al., 1996) più vividi e contrassegnati da movimento. Mostravano inoltre una prevalenza di contenuti emotivamente coinvolgenti e bizzarri, meno riconducibili alla vita di veglia rispetto ai *report* dei NREM (Foulkes 1962; Rechtschaffen et al., 1963; Herman et al., 1978; Antrobus et al., 1987; Cavallero et al., 1992; Nielsen, 1999; Hobson et al., 2000). Il sogno in seguito ad una fase REM presentava una qualità

allucinatoria, le immagini erano descritte in rapida sequenza ed i soggetti riferivano frequentemente di avere l'illusione di essere svegli durante l'attività onirica (Snyder, 1970; McCarley & Hoffman, 1981; LaBerge, 1990;1992; William et al., 1992; Revonsuo & Salmivalli, 1995; Hobson, 1997) sperimentando, tuttavia, una minore coerenza spazio-temporale rispetto alla veglia (McCarley & Hoffman, 1981; Williams et al., 1992; Stickgold et al., 1994; Revonsuo & Salmivalli, 1995; Hobson, 1997).

L'attività "pensiero-simile" sembrava, invece, essere maggiormente connessa alla realtà, con prevalenza di contenuti riferiti al quotidiano e con una minore risonanza emotiva (Foulkes, 1962; Rechtschaffen et al., 1963).

Alcuni dati empirici evidenziarono che giudici indipendenti erano in grado di distinguere, in base alle caratteristiche del contenuto onirico, se il resoconto riportato dai soggetti era stato prodotto durante una fase REM o NREM del sonno (Monroe et al., 1965; Herman et al., 1978; Reinsel et al., 1992). Si deve tuttavia considerare che una quantità non trascurabile di sogni riferiti in seguito ad un risveglio da NREM, circa il 10-30%, sembrava presentare caratteristiche tipiche del sonno REM (Zimmerman, 1970; Monroe et al., 1965; Solms, 2000).

Similmente, anche gli studi condotti attraverso una prospettiva cognitiva, hanno tentato di superare la dicotomia tra REM e NREM, confrontando i resoconti verbali ottenuti dopo i risvegli dalle due rispettive fasi di sonno (Antrobus, 1983; Foulkes & Schmidt, 1983). Alla base di queste indagini vi era l'ipotesi che le differenze qualitative tipicamente ottenute tra i *report* del REM e NREM fossero principalmente dovute ad aspetti quantitativi, come la lunghezza del resoconto. Antrobus (1983), infatti, riscontrò che, controllando la variabile relativa alla lunghezza, le differenze tra i *report* diminuivano notevolmente. Tali risultati furono successivamente confermati da ulteriori ricerche (Foulkes & Schmidt, 1983; Cavallero et al., 1992).

Dati i controversi riscontri empirici ottenuti dai molteplici studi, si evidenziò la necessità di costruire dei modelli che potessero spiegare l'insorgenza dell'attività

onirica durante il sonno REM e NREM. Emersero principalmente due differenti prospettive sui meccanismi di generazione del sogno: il modello ad un generatore ed il modello a due generatori (Nielsen, 2000).

Il primo modello, postulava l'esistenza di processi comuni sottostanti alla produzione dell'attività mentale nelle diverse fasi del sonno. Tale ipotesi venne fortemente sostenuta da Foulkes (1985), il quale concluse che i riscontri ottenuti dal confronto dei resoconti verbali (Antrobus, 1983; Foulkes & Schmidt, 1983), descritti in precedenza, fossero la prova della presenza di un unico generatore. Le caratteristiche qualitative dell'attività mentale dipendevano, dunque, da variabili quantitative legate al grado di attivazione della memoria, all'organizzazione del materiale mnesico in una struttura narrativa coerente e all'interpretazione conscia del sogno. La sincronizzazione corticale nel NREM, a testimonianza di una minore attivazione cerebrale, non consentirebbe, perciò, un grado di elaborazione e consolidamento dei contenuti onirici paragonabile al sonno REM (Nielsen, 2000). Un'ulteriore prova a sostegno del modello ad un generatore, deriverebbe dall'evidenza di un'attività mentale più vicina alla tipologia "oniro-simile" proprio in prossimità dell'addormentamento e del risveglio, momenti in cui è di fatto presente una maggiore attivazione corticale (Foulkes, 1962; Foulkes & Vogel 1965).

L'ipotesi di un doppio generatore (Hobson, 1992; Hobson & Stickgold, 1994; McCarley, 1994), derivante dal modello di attivazione-sintesi (Hobson & McCarley, 1977), affermava che l'attività onirica presente nel REM e nel NREM si originerebbe da due distinti meccanismi. Partendo dall'assunzione di un isomorfismo tra mente e cervello (Hobson & McCarley, 1977), i principali sostenitori di questo modello ritenevano che fossero le intrinseche caratteristiche fisiologiche di ciascuna fase del sonno a determinare le diverse qualità del materiale onirico. In quest'ottica, il sogno, inteso come attività "oniro-simile" rimarrebbe ancora strettamente legato alla cornice fisiologica del REM, mentre nel NREM la presenza di livelli intermedi aminergici e

colinergici non permetterebbe la formazione di contenuti bizzarri, allucinatori o emotivamente coinvolgenti (Hobson & Stickgold, 1994).

Nel tentativo di riconciliare queste due teorie, Nielsen (2000) sviluppò il modello del *covert* REM (Fagioli, 2002). Riprendendo gli studi di Lairy (1967) sull'esistenza di un possibile stadio di sonno intermedio tra il REM ed il NREM, Nielsen ipotizzò che alcuni processi tipici del REM, come i movimenti oculari rapidi o l'atonia muscolare, potessero dissociarsi da questa fase del sonno, manifestandosi nel NREM e generando così attività onirica simile a quella del REM (Nielsen, 2000). Questo modello riprenderebbe in tal modo la comunanza del motore del sogno tra REM e NREM dell'ipotesi ad un generatore, mantenendo, tuttavia, l'assunto di un isomorfismo tra la cognizione e la neurofisiologia del sonno (Nielsen, 2000). E' opportuno sottolineare che tale modello, ritenuto da alcuni soltanto un'estensione del modello a due generatori (Bosinelli & Cicogna, 2000; Cavallero, 2000; Schwartz et al., 2005), non supera del tutto la dicotomia tra REM e NREM. Sostenere che la presenza di attività onirica nel NREM non è altro che l'espressione di un REM "mascherato" rimanda all'originaria equazione tra REM e sogno e dunque all'idea che una "reale" produzione onirica possa essere riscontrata solo nel REM (Bosinelli & Cicogna, 2000; Cavallero, 2000).

E' utile considerare che nessuno dei modelli presentati è stato totalmente accettato o confutato, tuttavia, ciascuno di essi ha contribuito in maniera significativa alla riflessione ed al dibattito relativo alla dicotomia tra REM e NREM.

La revisione del paradigma dicotomico ed il rinnovato interesse per l'attività mentale come fenomeno globale e non più inquadrato in un'unica fase del sonno, ha favorito lo sviluppo di una nuova tradizione nell'approccio neuroscientifico allo studio del sogno. Ad oggi, gran parte della ricerca si concentra, infatti, sulle differenti condizioni che consentono il ricordo o il non ricordo del sogno nelle diverse fasi del sonno e sui meccanismi neurobiologici e cronobiologici che determinano le

differenze qualitative e quantitative dei sogni, attraverso tecniche EEG o neuropsicologiche. Studi particolarmente recenti hanno peraltro sviluppato l'interessante ipotesi di una continuità tra i meccanismi neurofisiologici di memoria episodica nel sonno e nella veglia, trovando, come si approfondirà successivamente, una convergenza nei risultati empirici ottenuti con i diversi strumenti d'indagine (De Gennaro et al., 2012).

## CAPITOLO 2

### CORRELATI NEURALI DEL RICORDO ONIRICO

#### 2.1. L'approccio neuropsicologico allo studio del sogno

Le prime indagini neuropsicologiche sul sogno consistevano nel valutare eventuali correlazioni tra le caratteristiche emerse dai *report* onirici dei pazienti con danni cerebrali e le aree anatomiche di tali lesioni. Lo scopo era quello di comprendere le relazioni tra mente e cervello e verificare primariamente le assunzioni sui meccanismi generatori del sogno, basati ancora una volta sull'equazione "sogno=REM". Questi studi miravano perciò ad indagare il ruolo del tronco encefalico pontino, implicato nell'innescò del REM, sull'attività mentale nel sonno, ipotizzando che i suoi meccanismi fossero responsabili del sogno (Solms, 1997). Successivamente, ulteriori studi, citati in precedenza (Solms, 1997; 2000), confutarono questa ipotesi dimostrando il ruolo attivante del proencefalo sul sogno ed evidenziando, dunque, che l'attività onirica ed il sonno REM sono due fenomeni dissociati.

Il paradigma degli studi di lesione venne inoltre utilizzato per esplorare il ruolo degli emisferi cerebrali nell'attività mentale del sonno. Originariamente fu ipotizzato che le strutture generative del sogno fossero situate nell'emisfero cerebrale destro, ma il riscontro che anche i soggetti con emisferectomia destra riportavano materiali onirici simili agli individui sani confutò tale ipotesi. In una meta-analisi relativa alle lesioni che producevano alterazioni oniriche (Doricchi & Violani, 1992), si evidenziò che un danno ai lobi frontali non era sistematicamente associato alla cessazione del sogno e che, invece, le lesioni parietali o compromissioni associate alla sindrome da disconnessione causavano una perdita totale del sogno, ma senza alcuna asimmetria emisferica significativa. Si osservò, peraltro, che la cessazione del sogno tendeva a verificarsi in seguito ad una lesione unilaterale e bilaterale con frequenza

paragonabile. Nonostante tali indagini non avessero permesso di fare delle associazioni funzionali assolute tra gli emisferi cerebrali ed il sogno, gli autori proposero che l'emisfero destro fosse associato al materiale onirico, mentre il sinistro al significato attribuito all'attività mentale e alla sua decodifica (Doricchi & Violani, 1992).

Ulteriori indagini hanno dimostrato che una cessazione totale del sogno si riscontrava anche nei casi di lesioni bilaterali dell'area frontale ventromesiale della sostanza bianca (Solms, 1997), zona corrispondente a quella della lobotomia prefrontale. E' da notare, infatti, che circa l'80% dei lobotomizzati non presentava attività mentale durante il sonno (Frank, 1946; Partridge, 1950; Solms, 1997). Coerentemente, evidenze empiriche sottolinearono che se quest'area veniva stimolata, si manifestavano nei soggetti sintomi psicotici positivi ed incubi o sogni particolarmente vividi (Partridge, 1950). Si deve ricordare che questa regione cerebrale ha un ruolo centrale nelle interazioni tra il proencefalo basale, le strutture limbiche e la corteccia frontale (De Gennaro et al., 2012). Ciò suggerisce che anche il circuito mesolimbico e mesocorticale dopaminergico ha un ruolo cruciale nella generazione del sogno (Solms, 2000). E' stato inoltre osservato che lesioni a livello della corteccia prefrontale mediale, della corteccia cingolata anteriore e del proencefalo basale, sono associate ad un incremento della produzione onirica, specialmente per quanto concerne le caratteristiche di vividezza e bizzarria, causando, spesso, un'intrusione delle componenti allucinatorie tipiche del sogno anche in veglia (Solms, 1997; De Gennaro et al., 2012).

E' opportuno considerare che anche lesioni più circoscritte possono danneggiare alcune componenti del sogno, compromettendo, ad esempio, esclusivamente la dimensione visiva o motoria. Molti di questi deficit sono riscontrabili analogamente anche in veglia (Nir & Tononi, 2010). Diversamente, altre aree cerebrali danneggiate che comportano problemi in veglia, sembrano non avere nessun effetto sull'attività



mentale durante il sonno. Si consideri a tal proposito che lesioni della corteccia prefrontale dorso-laterale e della corteccia visiva V1 non sembrano essere coinvolte nel sogno. Infatti, in contrasto con l'idea comune a molti autori che la regione V1 sia essenziale per la percezione visiva nel sogno, è stato confermato che i pazienti con lesioni in quest'area sono in grado di riportare sogni vividi al risveglio (Lamme & Roelfsema, 2000).

Le evidenze empiriche riscontrate mediante gli studi di lesione condussero Solms ad implementare una nosologia dei diversi disturbi dell'attività onirica, ponendoli in relazione con specifici deficit neuropsicologici (Solms, 1997) e sottolineando, ancora una volta, il superamento dell'equazione tra REM e sogno (De Gennaro et al., 2012). Nello specifico, egli definì "*visual anoneria*" la condizione caratterizzata dalla presenza di attività onirica senza la componente visiva. Presentavano questo tipo di alterazione i soggetti con lesioni temporo-occipitali, in prossimità dell'area 40 di Brodmann, i quali dimostravano anche in veglia deficit relativi alla dimensione visiva; molti mostravano, nello specifico, un declino delle prestazioni in compiti visuo-spaziali (Epstein & Simmons, 1983; Murri et al., 1985; Solms, 2000). La seconda sindrome menzionata da Solms, la "*global anoneria*", si riferiva alla perdita totale e a volte transitoria del sogno. Tipicamente tale deficit era associato ad una lesione corticale posteriore o ad una lesione profonda frontale e bilaterale. Anche in questo caso, è stato possibile osservare corrispondenti anomalie nello stato di veglia, quali deficit di memoria spaziale, disinibizione e perseverazione (Bischof & Bassetti, 2004). L' "*anoneirognosis*" consisteva, invece, nell'incapacità da parte dei soggetti di distinguere le esperienze interne, incluso dunque quelle oniriche, dalla realtà esterna. Ciò sembrava verificarsi in presenza di lesioni limbico-frontali ed i pazienti mostravano in veglia un generale stato di confusione (Solms, 1997). Infine, l'autore individuò una categoria a cui afferivano i pazienti con "*incubi ricorrenti*", i quali

presentavano per lo più lesioni temporali-limbiche e, talvolta, concomitanti crisi epilettiche (Solms, 1997; De Gennaro et al., 2012).

Complessivamente, i risultati riportati dagli studi di lesione sembrano confermare che i deficit associati all'attività onirica dei vari soggetti possono fornire utili informazioni diagnostiche e prognostiche (Schwartz et al., 2005). Tuttavia, le indagini effettuate su pazienti con danni cerebrali non sono esenti da importanti limiti. In primo luogo si deve considerare che i sogni degli individui non vengono mai confrontati con l'attività onirica presente nella condizione premorboza, che dunque può essere valutata esclusivamente mediante una stima retrospettiva da parte dei soggetti (Schwartz & Maquet, 2002). Inoltre, non di rado questi pazienti sono trattati con farmaci che potrebbero influenzare i meccanismi sottostanti il processo di generazione del sogno (Gottesman, 2002).

Più recentemente lo sviluppo delle tecniche di *neuroimaging* ha permesso un aggiornamento nell'approccio allo studio dell'attività onirica, consentendo di ipotizzare correlazioni tra la fenomenologia del sogno e la neuroanatomia funzionale del sonno umano. Gli strumenti principalmente utilizzati sono la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Tali tecniche consentono, attraverso differenti paradigmi di funzionamento, di realizzare delle mappe delle variazioni regionali dell'attività neuronale, durante i diversi stadi del sonno (Schwartz & Maquet; 2002; Schwartz et al., 2005). La PET è in grado di quantificare il flusso sanguigno cerebrale (CBF), assumendo che i livelli di CBF maggiori corrispondano ad una maggiore attivazione (Maquet, 2000). Similmente la fMRI consente di valutare il metabolismo cerebrale, in particolare rilevando il segnale *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD), sensibile alle variazioni della concentrazione di ossigeno dell'emoglobina nelle zone interessate (Huettel et al., 2004). Gran parte degli studi per valutare l'attività cerebrale nel sonno e compararne i valori con la veglia, sono stati realizzati con la PET (Maquet et al., 1996; Braun et al.,

1997; Nofzinger et al., 1997), ma è opportuno considerare che l'utilizzo della fMRI sembra essere più vantaggioso in termini di risoluzione spaziale e temporale (Nir & Tononi, 2010).

Alla base degli studi di *neuroimaging* vi è l'ipotesi che i contenuti onirici riflettano il grado di attivazione delle strutture neurali che normalmente regolano i processi cognitivi. E' necessario evidenziare che, anche in questo caso, la maggior parte degli studi si sono concentrati sul sonno REM, basandosi nuovamente sull'assunto che l'attività onirica fosse presente esclusivamente e/o prevalentemente in questo stadio. Dunque, per ogni caratteristica tipica del sogno "oniro-simile" si è osservata la possibile relazione con l'attivazione o la disattivazione di aree corticali specifiche durante il sonno. Il ridotto controllo volontario di pensieri e azioni durante il sogno è attribuibile, secondo recenti studi di *neuroimaging*, all'ipoattivazione della corteccia parietale inferiore destra durante il REM (Maquet et al., 1996; Braun et al., 1997). E' inoltre sperimentata universalmente nel sogno una ridotta autoconsapevolezza. Fatta eccezione per il peculiare fenomeno del sogno lucido (LaBerge, 1992), ancora fortemente dibattuto nella letteratura scientifica, i soggetti nel corso del sogno non sono consapevoli di essere addormentati ed hanno l'illusione di essere svegli. Peraltro, le esperienze del mondo onirico, per quanto irrealistiche, vengono più facilmente accettate dal soggetto (Hobson et al., 1998). Viene spesso sperimentata una confusione rispetto ai tempi, agli spazi e alle identità dei personaggi coinvolti nel sogno (Schwartz & Maquet, 2002). A tal proposito Schwartz e Maquet (2002) hanno tentato di mettere in relazione il fenomeno della "misidentificazione" durante l'attività mentale nel sonno con una vera e propria sindrome da misidentificazione che si manifesta in veglia. Più precisamente, esplorarono la sindrome di Fregoli, consistente in un deficit di riconoscimento dei volti, dovuto tipicamente a compromissioni temporali e frontali. Gli autori suggerirono che la scarsa discriminazione dei volti presente nei sogni potesse essere riconducibile

all'ipoattivazione delle aree frontali durante il REM. L'assenza di una supervisione da parte di queste aree impedisce il riconoscimento e la verifica della mancata corrispondenza tra identità e aspetto esteriore. Le indagini effettuate con la PET in parte confermano le precedenti assunzioni. Questa caratteristica dell'attività onirica sembra essere riconducibile alla disattivazione della corteccia posteriore cingolata, della corteccia parietale inferiore, della corteccia orbito frontale e prefrontale dorso-laterale (Maquet et al., 1996; Braun et al., 1997).

Ulteriori indagini hanno tuttavia riscontrato che in alcuni sogni i processi di pensiero sono preservati. In questi casi sono presenti, perciò, la perplessità per gli eventi impossibili e surreali, la teoria della mente, i processi decisionali e la riflessione sulle interazioni sociali (Kahn & Hobson, 2005; Wolman & Kozmova, 2007).

L'alterazione dei processi mnemonici associata al sogno è un'ulteriore peculiarità da investigare. E' frequentemente sperimentata dagli individui una difficoltà nel ricordare i propri sogni, fatta eccezione per i contenuti emotivamente intensi (Nir & Tononi, 2010). L'amnesia relativa all'attività onirica sembra rimanere inspiegata dal punto di vista neuropsicologico, dato che le tecniche di *neuroimaging* hanno osservato una certa attivazione durante il REM del sistema limbico e del lobo temporale mediale, circuiti tipicamente coinvolti nei processi di memoria (Nofzinger et al., 1997; Braun et al., 1998). Tali alterazioni sono però attribuibili alla minore attivazione della corteccia prefrontale implicata nei processi mnemonici, oltre che nel ragionamento logico, nella memoria di lavoro, episodica e nelle funzioni esecutive in generale (Nir & Tononi, 2010).

Una qualità che sembra interessare particolarmente i sogni è il coinvolgimento emotivo. L'attività onirica è caratterizzata principalmente da emozioni di ansia paura, sorpresa, rabbia e gioia (Foulkes et al., 1988); sono rare, invece, la depressione, la tristezza e il senso di colpa (Hobson et al., 2000). Le tecniche di *neuroimaging* hanno evidenziato la possibile correlazione tra l'intensità emotiva e l'attivazione, durante il

sonno REM, dell'amigdala, della corteccia orbitofrontale, cingolata anteriore e dell'insula (Maquet et al., 1996; Nofzinger et al., 1997; Maquet et al., 2000).

E' necessario sottolineare che il limite principale degli studi di *neuroimaging* sopracitati è quello di aver trascurato lo studio diretto del *dream recall*, proponendo, sulla base della tradizionale dicotomia tra REM e NREM, una serie di inferenze che enfaticassero una qualche relazione tra i circuiti neurali ed il materiale onirico. Si deve considerare che solo uno degli studi citati, realizzati con la PET, ha indagato effettivamente il ricordo del sogno al risveglio in relazione all'attivazione cerebrale del sonno REM (Maquet et al., 1996).

I risultati ottenuti con l'applicazione delle tecniche di *neuroimaging* sull'umano sembrano nel complesso evidenziare la presenza di un peculiare *pattern* di attivazione del sistema limbico, paralimbico e delle aree corticali posteriori in corrispondenza di un'inibizione della corteccia associativa frontale, prefrontale e parietale, durante il REM (Maquet et al., 2005).

E' opportuno sottolineare che alcuni studi di *neuroimaging* hanno indagato il sogno focalizzandosi sugli aspetti neurobiologici del ricordo e del non ricordo onirico, piuttosto che ricercare le aree che presumibilmente si attivano *durante* il momento di costruzione del sogno (De Gennaro et al., 2011). Con tale logica, uno studio realizzato con fMRI e *Diffusion Tensor Imaging* (DTI<sup>1</sup>,) aveva lo scopo di ottenere attendibili misure morfoanatomiche delle aree sottocorticali, quali amigdala ed ippocampo, che potrebbero essere le aree maggiormente implicate nel determinare le caratteristiche qualitative del coinvolgimento emotivo e delle memorie oniriche. Si ricordi che l'ippocampo media la riproduzione delle memorie relative alla veglia (Nielsen & Stenstrom, 2005). Tale affermazione è confermata da alcune registrazioni

---

<sup>1</sup> La *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) è una tecnica che consente di studiare il tensore di diffusione dell'acqua nei tessuti biologici. La DTI permette, attraverso la valutazione della direzione e dell'entità della diffusione dell'acqua all'interno dei tessuti in vivo, di studiare l'architettura microstrutturale dell'encefalo in condizioni sia fisiologiche che patologiche (Mori, 2007).

intracraniche su pazienti epilettici farmaco-resistenti dalle quali è emerso che la connessione rino-ippocampale interviene nella formazione delle memorie negli stati di veglia e che c'è una stretta relazione tra il ricordo del sogno al risveglio da REM e l'aumento della connettività rino-ippocampale in questo stadio del sonno (Fell et al., 2001; 2006). L'amigdala invece controlla e codifica il recupero delle memorie emozionali in veglia. L'attivazione di quest'area riscontrata nei diversi studi di *neuroimaging* consente di ipotizzare, come precedentemente accennato, che essa possa essere coinvolta anche nell'elaborazione delle memorie emotive durante il sonno (Misane et al., 2005).

E' stata dunque effettuata un'analisi dei parametri ultrastrutturali dell'amigdala e dell'ippocampo ed è stato valutato, mediante l'innovativa tecnica di DTI, il livello di integrità tissutale, con riferimento all'indice di diffusività media (MD) delle due strutture sottocorticali. Le caratteristiche qualitative (vividezza, bizzarria e intensità emotiva) sono state correlate con i parametri quantitativi delle strutture anatomiche considerate. Tra i risultati principali è emerso che la bizzarria era spiegata in oltre il 50% dei casi dalle caratteristiche microstrutturali dell'amigdala e in misura minore dall'ippocampo. Nello specifico, la bizzarria risultava negativamente correlata con il volume dell'amigdala sinistra e l'integrità tissutale positivamente correlata al volume dell'amigdala destra. Si osservò inoltre che il decremento dell'intensità emotiva era correlato positivamente con l'integrità tissutale dell'amigdala sinistra. Infine, non sono state riportate correlazioni significative con le variabili quantitative come la lunghezza ed il numero dei sogni. E' emersa, quindi, una dissociazione tra aspetti qualitativi e quantitativi che sarebbe interessante approfondire con indagini successive (De Gennaro et al., 2011). Più recentemente, ponendosi in continuità con tali riscontri, un'indagine effettuata con pazienti affetti da malattia di Parkinson ha parzialmente confermato la relazione tra le misure volumetriche dell'amigdala e dell'ippocampo e le caratteristiche qualitative dei sogni. In particolare, è stata

individuata una correlazione positiva tra volume dell'amigdala destra e sinistra e vividezza del sogno e tra volume ippocampale e intensità emotiva dei contenuti onirici (De Gennaro et al., 2016). Inoltre, anche le misure morfoanatomiche della corteccia prefrontale mediale correlavano con la vividezza del ricordo onirico (De Gennaro et al., 2016). Il merito principale di questa ricerca è stato quello di combinare ad un approccio neuropsicologico quello neurochimico, considerando la malattia di Parkinson come un eccezionale modello per studiare le alterazioni del sistema dopaminergico nell'uomo in relazione al sogno. Già precedenti studi avevano ipotizzato che il sistema dopaminergico mesolimbico, noto per il suo coinvolgimento nei processi di rinforzo e gratificazione, avesse uno specifico ruolo nel determinare l'esperienza onirica (*Reward Activation Model* – RAM; Perogamvros & Schwartz, 2012). In linea con il RAM, le recenti evidenze sui pazienti parkinsoniani dimostrano che in presenza di un deficit dopaminergico i resoconti onirici risultano qualitativamente poveri rispetto a quelli dei soggetti di controllo (De Gennaro et al., 2016).

Si consideri che tali riscontri derivano dall'esame di caratteristiche stabili (*trait-like*) dei partecipanti (i.e. caratteristiche strutturali o deficit neurochimico). Eichenlaub et al., (2014a) hanno indagato la relazione tra il ricordo onirico e livelli di attivazione regionale (rCBF), misurati con PET, durante il sonno REM, NREM e la veglia, confrontando soggetti definiti "*High recallers*" (Hr) e "*Low recallers*" (Lr) in base a un questionario preliminare che esaminava la frequenza di *dream recall* retrospettivamente. Anche in questo caso, seppure utilizzando un criterio evidentemente differente dai lavori precedentemente citati (De Gennaro et al., 2011; 2016) si prendeva in considerazione un fattore di "tratto" dei soggetti sperimentali, rilevando che gli Hr mantenevano livelli di rCBF più elevati nella giunzione temporo-parietale (TPJ) e nell'area della sostanza bianca della corteccia mediale prefrontale (mPFC) rispetto ai Lr sia durante il sonno che durante la veglia a riposo.

Si noti che queste aree sono coinvolte nel *Default Mode Network* (DMN), tipicamente attivo durante il *resting state* e correlato con il “*daydreaming*”, ossia con i sogni ad occhi aperti (Mason et al., 2007; Domhoff, 2011; Eichenlaub et al. 2014a). Il “*daydreaming*” rappresenta una condizione di prevalente attenzione verso il proprio stato interiore, piuttosto che un processamento di informazioni relative all’ambiente circostante (Smallwood & Schooler, 2006). Si consideri che tale definizione potrebbe essere applicata anche al *dreaming* e rende plausibile ipotizzare che quest’ultimo condivida lo stesso substrato neurale del *daydreaming* (Fosse & Domhoff, 2007; Ioannides et al, 2009; Nir & Tononi, 2010; Domhoff, 2011).

Le evidenze relative ad un coinvolgimento della TPJ e della mPFC nell’attività mentale durante il sonno risultano peraltro coerenti con le osservazioni di Solms (1997; 2000).

E’ possibile sottolineare che gli studi citati (De Gennaro et al., 2011; 2016; Eichenlaub et al., 2014a) pur focalizzandosi su strutture differenti, consentono di ipotizzare che stesse aree cerebrali giocano un ruolo fondamentale nel regolare il ricordo dell’attività cognitiva nel sonno come in veglia (De Gennaro et al., 2012).

Studi neuropsicologici futuri potrebbero contemplare la combinazione di più tecniche di *neuroimaging*, al fine di ottenere descrizioni più accurate dell’attività cerebrale a livello spazio-temporale ed informazioni precise sulle interazioni regionali durante il sonno, integrando in modo complementare anche lo strumento della polisonnografia (PSG) (Maquet & Phillips, 1998; Maquet, 2000; Schwartz & Maquet, 2002).



## 2.2. Correlati elettroencefalografici del richiamo dell'attività mentale nel sonno

L'utilizzo dell'elettroencefalografia, a cui viene tipicamente associata l'analisi quantitativa con la *Fast Fourier Transform-FFT*<sup>2</sup>, ha condotto negli ultimi decenni a riconsiderare l'ipotesi del sonno come fenomeno globale (De Gennaro et al., 2012). I riscontri empirici ottenuti da studi EEG su soggetti sani hanno evidenziato che ci sono grandi differenze a livello regionale nelle frequenze EEG (Finelli et al., 2001; Ferrara et al., 2002; Marzano et al., 2010). L'eterogeneità spaziale sembra, peraltro, essere stabile, con una predominanza di attività ad onde lente in corrispondenza delle zone frontali (Nobili et al., 2011). È stato inoltre osservato che il sonno non compare contemporaneamente in tutte le aree del cervello umano; è stato infatti dimostrato che le aree cerebrali non si addormentano nello stesso momento, rendendo possibile rintracciare delle zone con *pattern* EEG di veglia ed altre con oscillazioni tipiche dello stato di sonno (De Gennaro et al., 2012). Tali evidenze consentono di delineare una teoria locale del sonno, nella quale si ipotizza che le caratteristiche corticali di ciascuna regione cerebrale durante il sonno siano dipendenti dalla loro attivazione durante la veglia (Ferrara & De Gennaro, 2011). Più precisamente è stato dimostrato che esperienze di apprendimento in veglia inducono

---

<sup>2</sup> Analisi quantitativa che consente di trasferire i dati EEG dal dominio del tempo al dominio della frequenza, trasformando il segnale in spettri di potenza. Il sistema utilizzato per effettuare l'analisi spettrale è un algoritmo noto come "trasformata di Fourier". Dalla trasformata di Fourier del segnale si può ottenere una stima dello spettro di potenza, che è una misura statistica della potenza media contenuta nel segnale in corrispondenza di ogni intervallo di frequenza considerato (Casagrande & De Gennaro, 1998). Ad ogni frequenza viene assegnata una quantità chiamata "potenza": si ottiene così lo spettro di potenza di ogni derivazione. In modo più specifico, l'FFT (*Fast Fourier Transform*), è un algoritmo veloce; è un metodo di calcolo della DFT (Trasformata Discreta di Fourier), una funzione che approssima la trasformata di Fourier con un numero finito di operazioni, consentendo di eseguire l'analisi spettrale in maniera semplice e veloce.

cambiamenti regionali EEG nell'intensità delle onde lente durante il sonno successivo (Huber et al., 2004; Moroni et al., 2008; Ferrara & De Gennaro, 2011).

Una generalizzazione della teoria del sonno locale e le relative evidenze empiriche riguardo i *pattern* regionali "uso-dipendenti" permettono di ipotizzare che sonno e veglia non si comportino sempre come due stati di coscienza nettamente separati e che vi siano invece dei meccanismi di funzionamento contigui tra loro anche per quanto riguarda il funzionamento cognitivo.

Diversi studi sono stati intrapresi al fine di identificare relazioni tra le misurazioni elettroencefalografiche ed il ricordo o l'oblio del sogno al risveglio; alcuni di essi hanno tentato, inoltre, di individuare possibili correlazioni con i processi cognitivi tipici dello stato di veglia.

Alcuni studi hanno osservato un coinvolgimento dell'attività alpha (8-12 Hz) nel determinare il ricordo dell'attività onirica (Takeuchi et al., 2003; Esposito et al., 2004; Chellappa et al., 2011; Marzano et al., 2011). Esposito et al. (2004) risvegliando i soggetti da un primo ciclo di sonno, hanno rilevato mediante analisi quantitativa del segnale EEG relativo agli ultimi 3 minuti di sonno, che l'attività alpha risultava ridotta nei soggetti che riportavano un ricordo del sogno, rispetto a coloro che fallivano nel *recall*. Tale *pattern* sembrava essere riscontrabile sia per le fasi REM che per lo stadio 2 NREM di sonno, con una differenza più ampia tra la condizione di ricordo e non ricordo del sogno per lo stadio 2. Le analisi topografiche permisero, inoltre, di evidenziare che il decremento delle oscillazioni alpha correlato all'attività onirica riportata al risveglio era particolarmente significativo nelle aree fronto-centrali dell'emisfero destro e nelle regioni centro-temporo-parietali dell'emisfero sinistro. In queste ultime aree la riduzione delle oscillazioni alpha risultava maggiore per le frequenze intermedie (9.5-11.5 Hz). Tali risultati appaiono coerenti con un'indagine più datata, in cui si evidenziò una correlazione tra il decremento di

alpha nelle aree corrispondenti alle derivazioni T5 e P3 (Area di Broca e Wernicke) e descrizioni oniriche dettagliate (Hong et al., 1996).

I riscontri empirici ottenuti da Esposito et al. (2004), consentono di osservare che i correlati elettrofisiologici del ricordo del sogno sembrano essere analoghi per lo stadio REM e lo stadio 2. Si deve poi considerare che oltre a rilevare un comune decremento nelle oscillazioni alpha correlato al ricordo del sogno, si osservò una correlazione inversa, ma non statisticamente significativa, tra le onde lente ed il recupero dell'attività onirica. Si evidenziò un andamento delle onde delta comparabile a quello delle onde alpha, in associazione al richiamo dell'attività mentale, in corrispondenza delle stesse aree fronto-centrali e temporo-parietali. Questi risultati potrebbero complessivamente supportare il modello ad un generatore del sogno (Foulkes, 1985; Cicogna & Bosinelli, 2001).

Anche nel lavoro di Marzano e collaboratori (2011) è stato rilevato un decremento dell'attività alpha nell'area temporo-parietale durante l'ultimo segmento di stadio 2 NREM in associazione al successivo ricordo onirico, peraltro confermato dalla specifica analisi per la detezione dell'attività oscillatoria (*Better OSCillations-BOSC*; Caplan et al., 2001).

Sebbene venga evidenziata ancora una volta l'implicazione dell'alpha nel ricordo onirico, il lavoro di Takeuchi et al. (2003) si colloca, invece, in una differente prospettiva, rilevando che il decremento dell'alpha nell'area centrale era correlato ad assenza di ricordo onirico in corrispondenza di addormentamenti in sonno REM e al recupero del sogno successivamente per gli addormentamenti in sonno NREM.

Altrettanto importante nell'indagine relativa ai rapporti predittivi tra oscillazioni EEG e ricordo del sogno è lo studio di Chellappa et al. (2011). Il protocollo di ricerca prevedeva registrazioni PSG di *nap* multipli nel corso di 40 ore, in cui i partecipanti venivano monitorati in condizioni di *routine* costanti (10 cicli di sonno alternati a periodi di veglia). L'analisi spettrale delle 12 derivazioni EEG considerate e la

relativa rappresentazione topografica, dimostrarono che il ricordo del sogno successivo al NREM era predetto da un decremento dell'attività delta (1-4 Hz) e dell'attività sigma (12-15 Hz), in corrispondenza delle aree centro-parietali. Il ricordo successivo al REM era invece predetto da una significativa attività alpha e beta (16-25 Hz), in corrispondenza delle regioni occipitali e dal decremento delle oscillazioni alpha nella regione frontale. Quest'ultimo *pattern* sembra essere parzialmente coerente con i riscontri empirici di Esposito et al. (2004) precedentemente riferiti, tuttavia è necessario evidenziare che l'attenuazione di alpha riportata nello studio del 2004 era osservata anche in regioni corticali differenti. In linea con le evidenze neuropsicologiche sul sogno, il decremento delle oscillazioni alpha nelle derivazioni frontali suggeriva che la disattivazione dell'area associata alle funzioni esecutive potesse essere centrale per il recupero del sogno. Si ricordi, infatti, che il sonno REM è caratterizzato fisiologicamente da un'attivazione dell'ippocampo e dell'amigdala, coinvolti nel controllo delle memorie emotive e dall'inibizione di aree frontali e prefrontali. Diversi autori hanno ipotizzato che questa configurazione potesse contribuire ad un ricordo vivido dei contenuti onirici (Braun et al., 1997; Corsi-Cabrera et al., 2002).

Chellappa et al. (2011) al fine di fornire ulteriori punti di comparazione tra i *nap* associati alla presenza o assenza di ricordo del sogno e tenendo conto che durante le 40 ore potessero esserci importanti variazioni cronobiologiche, distinsero i sonnellini in base alla fase circadiana di secrezione di melatonina. Furono raccolti, nei periodi di veglia di ciascun soggetto, campioni di saliva ogni 30 minuti; se l'ultimo campione raccolto prima dell'addormentamento avesse esibito livelli di melatonina superiori alla media dell'individuo, misurata in una fase preliminare dell'esperimento, il *nap* sarebbe stato classificato come *night-nap*, se invece il campione di saliva avesse mostrato livelli di melatonina inferiore alla media, il *nap* sarebbe stato definito *day-nap*. Le variazioni dei livelli di melatonina sembravano essere correlate con le

oscillazioni alpha durante il REM. Nello specifico, si osservò che il ricordo del sogno durante il *day-nap* era associato ad un'elevata attività alpha. Si consideri che i soggetti tendevano ad addormentarsi e a presentare una fase REM intorno alle 11.00 del mattino; compatibilmente con tale osservazione diversi studi (Dijk et al., 1997; De Gennaro & Ferrara, 2003) rilevarono che il picco di maggiore propensione al REM coincideva con l'aumento della temperatura corporea proprio durante la tarda mattinata. Gli autori conclusero che l'associazione del sogno con la presenza di onde alpha nel sonno REM potesse essere considerato un correlato elettrofisiologico tipico del *day-nap* (Llinás & Ribary, 1993).

La ricorrente associazione tra attività alpha e ricordo onirico, seppur mai esattamente replicata, suggerisce alcune riflessioni. Si consideri che una vasta serie di riscontri confermano una specifica correlazione tra il decremento di alpha e l'attività cognitiva (Klimesch, 1999). Sembrerebbe perciò che così come in veglia la riduzione di queste onde sia predittiva di un'attivazione mentale, anche nel sonno il suo decremento potrebbe segnalare la presenza di un'elaborazione cognitiva. E' stato inoltre dimostrato che l'incremento di alpha potrebbe essere associato ad una disattivazione corticale sia nel sonno che in veglia (Benca et al., 1999) e specialmente la memoria di lavoro presenterebbe delle alterazioni dovute proprio all'aumentare di queste oscillazioni (Gevins et al., 1998).

In particolare, alcuni studi di veglia hanno infatti riportato che il decremento nella regione temporo-parietale in questo *range* di frequenza risulta essere predittivo di buone *performance* in compiti di memoria dichiarativa-episodica (Molle et al., 2002; Sedemberg et al., 2003).

Da un lato, dunque, la riduzione dell'alpha individuata nelle aree temporo-parietali (Esposito et al., 2004; Marzano et al., 2011) sembrerebbe indicare una continuità tra i meccanismi neurofisiologici di sonno e veglia per quanto concerne l'elaborazione ed il recupero di memorie dichiarative episodiche (Klimesch, 1999).

D'altra parte, il riscontro di un incremento dell'attività alpha in associazione al *recall* durante il sonno NREM (Takeuchi et al., 2003; Chellappa et al., 2011) rimane di più difficile interpretazione.

Parallelamente alla riduzione dell' alpha, anche l'incremento di attività theta nelle regioni frontali, rilevata da Marzano et al. (2011), sembra avere un ruolo funzionale in veglia nel controllo *top-down* dalla regione frontale a quella ippocampale per la codifica ed il richiamo delle memorie episodiche, e risulta anch'essa essere correlata a migliori *performance* in compiti di memoria dichiarativa (Klimesch, 1996; Weiss & Rappelsberg, 2000; Osipova et al., 2006; Nyhus & Curran, 2010; Hsieh & Ranganath, 2014). Ancora una volta, coerentemente con gli studi di *neuroimaging* (De Gennaro et al., 2011; 2016), i *pattern* rilevati relativi ad un incremento del theta, suggeriscono l'esistenza di una sostanziale sovrapposibilità tra i meccanismi neurofisiologici relativi alle memorie episodiche nello stato di sonno-sogno e di veglia. Anche riscontri ottenuti mediante registrazioni intracraniche (Sederberg et al., 2003) hanno rilevato che le onde theta mostrano un incremento maggiore nelle aree frontali durante la fase di codifica delle memorie episodiche. Nel complesso, sembra perciò possibile affermare che la presenza di oscillazioni theta durante i compiti di memoria aumenti la probabilità di successo nella formazione ed elaborazione di dati mnestici (Rutishauser et al., 2010).

Le correlazioni elettrofisiologiche riscontrate da Marzano e colleghi potrebbero, peraltro, essere ritenute un valido supporto all'ipotesi di continuità, la quale definisce un rapporto contiguo tra gli aspetti qualitativi e quantitativi delle esperienze di vita da sveglia ed il contenuto dei sogni (Schredl, 2003). Schredl, che si dedicò particolarmente alla questione, sosteneva l'elevata probabilità che specifici pensieri e sentimenti vissuti dai soggetti durante la veglia potessero essere inseriti all'interno del sogno; fra i principali fattori che modulavano il processo

d'incorporazione vi era il coinvolgimento emotivo del soggetto associato all'esperienza diurna (Schredl, 2003; 2009).

Un aspetto rilevante dello studio di Marzano et al. (2011) riguarda la scelta metodologica dei ricercatori di effettuare l'analisi spettrale principalmente sugli ultimi 5 minuti di sonno prima del risveglio mattutino. In tal modo fu possibile considerare il segnale EEG come quasi-stazionario, limitando la confusione tra i potenziali mutamenti dovuti ai fattori omeostatici ed ultradiani con quelli elettroencefalografici nel corso della notte. I riscontri empirici hanno fornito dei rapporti di predittività tra oscillazioni EEG e ricordo o non ricordo del sogno che risultavano perciò essere sicuramente validi per l'intervallo di tempo prossimo al risveglio, ma che non potevano essere banalmente ritenuti attendibili anche per il sonno dell'intera notte.

E' opportuno menzionare che, accanto alla letteratura che sembra suffragare l'idea di una continuità tra i meccanismi che guidano i processi cognitivi nel sonno e nella veglia, una buona parte dei riscontri empirici sul ricordo onirico risultano invece coerenti con l'ipotesi che il recupero del sogno sia facilitato da una elevata attivazione cerebrale (Zimmerman, 1970; Koulack & Goodenough, 1976; Antrobus, 1991; Rosenblatt et al., 1992; Eichenlaub et al., 2014b; Voss et al., 2014; Siclari et al., 2014). Le caratteristiche specifiche del *background* elettrofisiologico sembrano essere determinanti per la frequenza del ricordo onirico. A tal proposito, Koulack e Goodenough (1976) osservarono che il *recall* era associato ad un alto tasso di risvegli notturni. Tale modello, definito "*arousal-retrieval*", prevedeva infatti che il fallimento nel *dream recall* fosse ascrivibile ad un minore consolidamento dei contenuti onirici all'interno del magazzino della memoria a lungo termine, dovuto ad un minore *arousal* e ad uno scarso numero di risvegli nel corso della notte (Koulack & Goodenough, 1976). Tale osservazione è peraltro coerente con l'evidenza che un sonno più profondo, caratterizzato da una maggiore attività delta e una ridotta veglia

intrasonno, è associato ad un drastico decremento di ricordo onirico (De Gennaro et al., 2010). In linea con questo riscontro, i soggetti insonni hanno riportato un elevato numero di ricordi al risveglio (Schredl et al., 1998). Un recente studio ha peraltro confermato la relazione tra un alto tasso di ricordo onirico e la veglia intrasonno in dormitori sani (Eichenlaub et al., 2014a; 2014b).

Ulteriori indagini hanno riportato una relazione tra elevate frequenze EEG nel *range* dell'attività gamma (18-50 Hz) ed il ricordo onirico (Siclari et al., 2014; Voss et al., 2014). In particolare, un recente studio *within-subjects* ha riscontrato che un'attività cerebrale caratterizzata da un'elevata potenza spettrale ad alte frequenze è associata alla presenza di *report* onirici al risveglio sia da sonno REM che NREM (Siclari et al., 2014). In tale lavoro, il protocollo prevedeva esclusivamente di richiedere ai soggetti l'ultima cosa che ricordavano prima del risveglio e l'analisi quantitativa dell'EEG riguardava gli ultimi 30 secondi di sonno, a differenza dei precedenti studi che hanno invece considerato intervalli temporali più ampi: tra 3 e 5 minuti (Siclari et al., 2014). Coerentemente con l'evidenza del coinvolgimento di un'attività corticale rapida nel determinare l'esperienza onirica, è stato osservato che la stimolazione mediante tDCS (*transcranial Direct Current Stimulation*) nel *range* del gamma in corrispondenza di regioni fronto-temporali in REM è in grado di elicitarne il cosiddetto "sogno lucido" (Voss et al., 2014).

E' opportuno ricordare che anche i risultati ottenuti da Chellappa e colleghi (2011) relativi al sonno NREM sono compatibili con l'idea che un sonno più profondo possa ostacolare il ricordo onirico. Gli autori, tuttavia, suggerivano una prospettiva differente, concludendo che questo riscontro fosse coerente con l'ipotesi del *covert* REM (Nielsen, 2000). Il ricordo del sogno sarebbe stato in tal senso più probabile quanto più lo stadio di sonno NREM precedente al risveglio avesse presentato delle caratteristiche più simili al REM.



Nel complesso, gli studi trattati riportano un quadro piuttosto controverso relativo all'elettrofisiologica corticale del ricordo del sogno.

Sono diverse le incoerenze tra i risultati relativi ai correlati EEG individuati dai diversi autori, ma è opportuno considerare che tali divergenze potrebbero essere dovute all'uso di metodologie e procedure di ricerca differenti. Sembrerebbe perciò difficile confrontare dati ottenuti da risvegli relativi ad un primo ciclo di sonno (Esposito et al., 2004), da *nap* multipli nel corso di 40 ore (Chellappa et al., 2011) e da risvegli finali dopo un'intera notte di sonno (Marzano et al., 2011), a cui sono, peraltro, state affiancate procedure di resocontazione dell'attività onirica in parte differenti.

Ulteriori differenze metodologiche sono ravvisabili nella scelta del periodo di sonno da analizzare, che come già menzionato varia da pochi secondi a intervalli più estesi. In virtù di tali osservazioni, è possibile ipotizzare che l'utilizzo di protocolli differenti potrebbe implicare una parziale ridefinizione dell'oggetto di studio in ognuna delle indagini condotte. E' infatti plausibile sostenere che studiare l'attività corticale di un soggetto risvegliato da un *nap*, piuttosto che da una notte intera di sonno o da un primo ciclo di sonno notturno, pur mantenendo l'obiettivo comune di definire i correlati elettrofisiologici del ricordo del sogno, comporta l'analisi di fenomeni in parte diversi tra loro.

### **2.2.1 Relazioni di stato o di tratto?**

E' a questo punto necessario sottolineare che la maggior parte dei dati empirici sui correlati neurali del ricordo onirico sono basati su disegni *between-subjects*, rendendo impossibile determinare se i *pattern* EEG osservati siano ascrivibili a fattori di stato o di tratto.

Si consideri, infatti, che da un lato la facilità nel recuperare i contenuti onirici potrebbe essere dovuta a specifiche differenze stabili caratterizzanti ciascun soggetto

(ipotesi di tratto), alternativamente, i contenuti onirici potrebbero essere ricordati in corrispondenza di una peculiare attività cerebrale strettamente legata allo scenario fisiologico di sonno da cui il soggetto viene risvegliato, o che in qualche modo influenza il soggetto nel corso della notte (ipotesi di stato).

Soltanto pochi studi hanno investigato tale questione. Un parziale tentativo di approfondimento in tal senso è stato realizzato da alcune indagini di controllo nel lavoro di Marzano et al. (2011). Essi hanno valutato se le relazioni rilevate tra le frequenze EEG e il ricordo del sogno emergessero esclusivamente negli ultimi 5 minuti o se invece risultassero essere *pattern* stabili per tutta la notte. Furono dunque analizzati 5 minuti di registrazione EEG per ogni ciclo di sonno, sia REM che NREM, selezionati attorno al punto medio del ciclo, in modo da ottenere con maggiore probabilità un segmento EEG senza cambiamento di stadio. Da queste ulteriori analisi dei dati emerse che nei soggetti REC, a differenza dei NREC, l'attività theta tendeva ad aumentare nel quarto ciclo di sonno in corrispondenza delle derivazioni Fz, T6 e O2, durante il sonno REM, mentre per lo stadio 2 NREM non si evidenziarono risultati significativi. Questi risultati suggeriscono, di fatto, l'impossibilità di considerare le relazioni predittive tra oscillazioni EEG e ricordo del sogno come *pattern* interindividuali stabili per il corso dell'intera notte, non fornendo, tuttavia, una risoluzione definitiva alla questione stato/tratto.

Si deve considerare che alcuni degli studi di *neuroimaging* precedentemente discussi (De Gennaro et al., 2011; 2016) hanno esaminato esclusivamente caratteristiche interindividuali dei partecipanti (misure ultrastrutturali di amigdala e ippocampo), mentre altri hanno indagato le variabili intraindividuali, esaminando la frequenza del ricordo onirico in relazione all'attivazione delle diverse aree cerebrali di ogni soggetto in differenti condizioni quali sonno REM, NREM e veglia (Eichenlaub et al., 2014a). Per quanto concerne i correlati EEG soltanto lo studio di Chellappa et al. (2011), prevedendo dei *nap* ripetuti nel corso di 40 ore, ha consentito di rilevare

molteplici condizioni di ricordo e non ricordo onirico per ciascun soggetto, andando tuttavia incontro ad ulteriori problemi riguardanti l'influenza delle variabili omeostatiche e circadiane sull'attività onirica. Si consideri, infatti, che alcune componenti dell'esperienza onirica possono variare in funzione di fattori cronobiologici (Nielsen, 2004; 2010). A tal proposito è stato osservato che la lunghezza dei *report* segue un profilo sinusoidale: i resoconti successivi ad un risveglio da sonno NREM prossimo ad una fase REM risultano più lunghi (Goodenough et al., 1965). Inoltre, notevoli differenze sono state riscontrate tra i resoconti onirici riportati dopo il primo terzo e l'ultima parte della notte (Nielsen, 2004; 2010).

Si consideri che un più recente studio ha indagato il resoconto onirico mediante un disegno per misure ripetute (Siclari et al., 2014), rilevando, come già accennato, una relazione tra il sogno ed elevate frequenze EEG in corrispondenza dell'area frontale e una riduzione delle frequenze più lente in corrispondenza delle aree parieto-occipitali. Peraltro, l'utilizzo di un montaggio EEG ad alta densità (256 canali) ha consentito di individuare specifiche attivazioni cerebrali correlate ai contenuti onirici (volti, luoghi e discorsi del sogno). E' necessario sottolineare che tale operazione prevede evidentemente la riproposizione dell'idea che i contenuti riportati dal soggetto al risveglio corrispondano effettivamente al sogno e che la sua esecuzione risalga effettivamente ai 30 secondi esaminati precedenti al risveglio. Gli autori assumevano, infatti, che la presenza di un report al risveglio fosse rappresentativa di una esperienza cosciente durante il sonno, mentre l'assenza di report fosse indicativa di una mancanza totale di coscienza nel sonno (Siclari et al., 2014). Sebbene tale lavoro abbia identificato una relazione tra l'esperienza onirica e i pattern EEG, si deve sottolineare che non viene effettuata alcuna analisi specifica per bande di frequenza, che, in virtù delle evidenze precedenti, potrebbe risultare maggiormente informativa.

Si vuole infine rimarcare che, nonostante negli ultimi decenni notevoli progressi siano stati fatti nell'ambito della ricerca sul sogno, sono ancora esigui i dati empirici volti a chiarificare se i pattern EEG del ricordo onirico siano relati a fattori di stato o di tratto e certamente insufficienti i lavori che hanno indagato in maniera sistematica tale questione.

## CAPITOLO 3

### PRIMO ESPERIMENTO:

## I CORRELATI ELETTROFISIOLOGICI DEL RICORDO ONIRICO DIPENDONO DA FATTORI DI STATO O DI TRATTO?

### 3.1 Introduzione

Come ampiamente illustrato nei capitoli precedenti, negli ultimi anni l'approccio psicofisiologico nella ricerca sul sogno è stato protagonista di una notevole evoluzione sia dal punto di vista teorico che metodologico. Il superamento della dicotomia tra REM e NREM ed il rinnovato interesse per il ricordo del sogno nei diversi stadi del sonno, ha consentito di implementare nuovi protocolli sperimentali, utilizzando tecniche di *neuroimaging* ed elettroencefalografiche, sempre più volte a comprendere la relazione tra i processi di codifica e processamento delle memorie episodiche nella veglia e nel sonno. Più precisamente, nel paragrafo precedente si è discussa la possibilità di rilevare dei segnali EEG durante il sonno in determinate aree cerebrali, che potessero predire la presenza di un successivo ricordo del sogno, sia relativamente ad una fase REM che NREM. La letteratura scientifica presentata mostra, tuttavia, risultati discrepanti tra loro, evidenziando che sono ancora molteplici i limiti metodologici e le domande insolte relative all'attività onirica.

Nella sezione precedente è stato evidenziato che, considerando il ricordo onirico come una peculiare forma di memoria episodica, alcuni riscontri sembrano andare nella direzione di una continuità tra i meccanismi corticali responsabili della codifica e recupero delle memorie dichiarative tra il sonno e la veglia (Marzano et al., 2011). In particolare, risultavano particolarmente coinvolte la banda del theta e dell'alpha, che anche in studi di veglia mostravano una relazione con le prestazioni in compiti di memoria episodica (Klimesch, 1999).

D'altra parte, un'altra linea di ricerca sembra invece essere maggiormente coerente con l'evidenza che una maggiore attività corticale favorisca l'accesso al ricordo onirico (Koulack & Goodenough, 1976; Schredl et al., 1998; De Gennaro et al., 2010; Eichenlaub et al., 2014a; 2014b).

Si è voluto inoltre sottolineare che le conoscenze finora disponibili sul *dreaming* hanno soltanto scarsamente indagato la questione stato/tratto. Nello specifico, gran parte degli studi sono stati realizzati mediante disegni per misure non ripetute, non consentendo di chiarire se i correlati EEG individuati, predittivi del ricordo del sogno, fossero riconducibili a condizioni contingenti, quindi fattori di "stato", oppure a specifici pattern EEG che caratterizzavano stabilmente i *recallers*, definibili in tal senso come fattori di "tratto". Soltanto un confronto tra registrazioni polisonnografiche multiple intra-soggetto, oltre che inter-soggetto, potrà condurre alla risoluzione di tale quesito, valutando se esistano individui che ricordano i sogni in modo stabile in associazione a specifiche oscillazioni EEG.

Pertanto, il presente studio, si pone da un lato in continuità con il lavoro del 2011 di Marzano e colleghi, e dall'altro ha come scopo principale proprio quello di comprendere se l'incremento delle oscillazioni theta ed il decremento delle oscillazioni alpha associati al ricordo, rilevati rispettivamente in prossimità del risveglio da un sonno REM e NREM, siano da considerarsi relazioni di "stato" o di "tratto". Per realizzare un'indagine empirica in tale direzione è stato ideato un protocollo di ricerca differente da quello proposto da Marzano et al. (2011), all'interno di un disegno per misure ripetute, con l'intento di ottenere da ciascuno dei soggetti sia una condizione di presenza del ricordo del sogno (REC), sia di assenza del ricordo (NREC). Inoltre, al fine di favorire la numerosità delle osservazioni, si è scelto di attuare un protocollo di nap diurni. Nello specifico si prevede la registrazione delle seguenti condizioni:

- risveglio da una fase REM associato al ricordo del sogno (REM-SI);

- risveglio da una fase REM associato al non ricordo del sogno (REM-NO);
- risveglio da una fase NREM associato al ricordo del sogno (NREM-SI);
- risveglio da una fase NREM associato al non ricordo del sogno (NREM-NO).

La verifica dell'ipotesi di stato renderebbe evidente una relazione tra uno specifico pattern EEG ed il successo nel recupero dell'attività onirica soltanto nel confronto tra diversi risvegli (REC e NREC) dello stesso soggetto. In altre parole, il REC o NREC dipenderebbe dal contingente stato fisiologico, ossia dalla presenza in uno specifico stadio di sonno di una certa attività EEG. Diversamente, per ottenere dati in favore della seconda spiegazione (ipotesi di tratto) si dovrebbe rilevare un *pattern* topografico stabile che caratterizzerebbe specifici soggetti indipendentemente dalla cornice fisiologica; in tal caso la relazione tra ricordo onirico e un particolare correlato EEG non emergerebbe nel confronto dei periodi di sonno precedente alle due condizioni di REC e NREC, implicando l'esistenza di un *pattern* stabile negli individui registrati.

## 3.2 Metodo

### 3.2.1 Soggetti

Hanno partecipato allo studio 25 soggetti sani (14 maschi, 11 femmine) con età compresa tra i 18 e i 30 anni ( $23.35 \pm 0.68$  e.s.), contraddistinti da una durata ed orari del sonno regolari (durata media del sonno  $7.5 \pm 1$  h e orari abituali tra le 24:00 e le 8:00 $\pm 1$ ), da assenza di brevi periodi di sonno diurni e di eccessiva sonnolenza durante il giorno. Tali caratteristiche sono state valutate attraverso un'intervista semi-strutturata. Inoltre, per escludere la presenza di disturbi del sonno, ad ogni

partecipante è stato somministrato il *Pittsburgh Sleep Quality Index*<sup>3</sup> (PSQI; Curcio et al., 2013).

Il reclutamento dei soggetti è avvenuto prevalentemente all'interno della Facoltà di Medicina e Psicologia dell'Università di Roma "Sapienza". Il protocollo del presente studio è stato approvato dal Comitato Etico del Dipartimento di Psicologia ed è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Ogni soggetto è stato preliminarmente informato riguardo agli obiettivi e alle procedure utilizzate, firmando un consenso informato per la raccolta e il trattamento dei dati.

### 3.2.2 Procedura

Allo scopo di controllare la *compliance* dei soggetti alla richiesta di mantenere delle regolari abitudini di sonno-veglia, nel corso della settimana precedente l'esperimento, i partecipanti hanno compilato un diario del sonno ogni mattina entro 15 minuti dal risveglio, riferendo le stime soggettive relative alla durata abituale del sonno, la modalità di addormentamento e di risveglio, eventuali fattori di disturbo percepiti durante la notte ed infine il numero dei sogni ricordati.

Sono state programmate per ogni soggetto almeno due sessioni sperimentali, ognuna della durata di circa 7 ore. Il protocollo utilizzato prevedeva che ciascuna sessione fosse organizzata come segue:

- una fase preparatoria per il montaggio della cuffia EEG e l'applicazione di elettrodi per la registrazione EOG ed EMG
- una fase di registrazione PSG del sonno (*nap* pomeridiano; h.14:00)

---

<sup>3</sup> Il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI; Curcio et al., 2013) è un questionario che viene utilizzato allo scopo di valutare la qualità del sonno, relativa all'ultimo mese, di un soggetto, ed è utilizzato per identificare i "buoni" e gli "insufficienti" dormitori. Il questionario è costituito da 19 item che generano 7 variabili: qualità soggettiva del sonno; latenza del sonno; durata del sonno; efficienza abituale del sonno; disturbi del sonno; uso di cure per il sonno; presenza di disfunzioni diurne. La somma dei punteggi di queste 7 componenti produce un punteggio globale che va da 0 a 21. Il cut-off considerato, oltre il quale si indica la presenza di un disturbo del sonno, è 5.



- una fase di audio-registrazione dell'eventuale esperienza onirica e di compilazione di un breve questionario relativo alle caratteristiche del sonno. I soggetti sono stati preliminarmente istruiti a considerare al pari di un sogno qualsiasi tipologia di attività mentale avvenuta durante il periodo di sonno, a tal fine è stato richiesto a ciascun partecipante di raccontare e descrivere dettagliatamente "tutto ciò che gli è passato per la mente nel periodo di sonno" (Foulkes, 1962).

I risvegli da stadio 2 NREM o da fase REM sono stati stabiliti dopo almeno 5 minuti di sonno continuativo senza cambiamenti di stadio.

La sessione sperimentale veniva programmata per ciascun soggetto ad almeno una settimana di distanza dalla precedente e per ogni nap veniva programmato un unico risveglio al risveglio dal primo ciclo di sonno.

I soggetti risvegliati da sonno NREM e da sonno REM hanno effettuato, rispettivamente, una media di 2.93 nap ( $\pm 0.40$  e.s.) e di 2.3 nap ( $\pm 0.40$  e.s.) per ottenere entrambe le condizioni (REC e NREC). Le registrazioni nap dalle quali si ottenevano condizioni (REC o NREC) già precedentemente acquisite non sono state inserite nelle analisi.

### **3.2.3 Registrazioni Polisonnografiche**

Le registrazioni polisonnografiche (PSG) sono state effettuate in una stanza insonorizzata e a temperatura controllata. Il sistema *BrainAmp* (Brain Products GmbH, Gilching, Munich) ha permesso di acquisire i segnali polisonnografici, mentre per la loro visualizzazione è stato utilizzato il *software* dedicato *BrainVision Recorder*.

I dati relativi all'attività corticale dei soggetti (EEG) sono stati acquisiti sullo scalpo attraverso 28 derivazioni corticali (C3, C4, Cp1, Cp2, Cp5, Cp6, Cz, F3, F4, F7, F8, Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, Oz, P3, P4, P7, P8, Pz, T7, T8) del sistema internazionale 10-20, esteso con riferimento medio sui mastoidi giuntati (A1, A2). Per

il segnale EEG è stata utilizzata una costante di tempo di 0.3 secondi, un filtro passa-basso a 30 Hz ed un guadagno di 5 mV/mm.

Inoltre, per quanto riguarda l'attività oculare e muscolare, i dati sono stati acquisiti attraverso elettrodi bipolari per la registrazione EMG ed EOG. Per quanto concerne le rilevazioni EOG, è stato posizionato un elettrodo a circa un centimetro sopra e lateralmente al canto esterno dell'occhio destro ed uno a circa un centimetro sotto e lateralmente al canto esterno dell'occhio sinistro. I movimenti oculari sono stati registrati con una costante di tempo di 1 sec. ed un guadagno di 14 mV/mm. Il segnale EMG è stato rilevato attraverso due elettrodi sottomentonieri, predisposti uno sul lato destro ed uno su quello sinistro del muscolo ed è stato acquisito con una costante di tempo di 0.03 secondi ed un guadagno di 1.4 mV/mm. L'impedenza degli elettrodi è stata fissata al di sotto dei 5 kOhms.

### **3.2.4 Diario del sonno e del sogno**

Il diario del sonno è uno strumento *self-report* che permette una stima della qualità del sonno in base a misure auto-riferite dai soggetti.

Al soggetto viene richiesto di compilare il diario entro 15 minuti dal risveglio per evitare che interferenze mnesiche possano influenzare le risposte. Il diario del sonno richiede di riferire alcune informazioni sulle caratteristiche del sonno, relative all'ultimo periodo di sonno trascorso (De Gennaro et al., 2011).

Il diario del sonno e del sogno ha consentito di individuare le caratteristiche di sonno soggettivamente percepite (la latenza di addormentamento percepita; la facilità di addormentamento; il numero dei risvegli durante il *nap*; la facilità di ri-addormentamento; la durata degli eventuali risvegli durante il *nap*; il tempo totale di sonno; il livello di sonnolenza/vigilanza percepita al momento del risveglio; il livello di profondità percepito del sonno; il livello di tranquillità del sonno; il livello di ristoratività del sonno).

Per quanto riguarda l'esperienza onirica i soggetti sono invitati a riportare: la presenza/assenza di ricordo onirico; il numero di sogni ricordati; il livello di vividezza, bizzarria, carico emotivo e lunghezza del sogno percepiti su scala visuo-analogica (da 1 a 5).

### **3.2.5 Analisi dei dati**

Le analisi dei dati che si andranno ora a presentare fanno riferimento ai 24 soggetti che hanno prodotto sia una condizione di ricordo (REC) che di non ricordo (NREC) onirico al risveglio da uno stesso stadio di sonno. E' stato dunque escluso dall'analisi un soggetto che non ha prodotto entrambe le condizioni.

Tra i 24 soggetti, 14 sono stati risvegliati da uno stadio 2 NREM, mentre 10 sono stati risvegliati da una fase di sonno REM.

### **Macrostruttura del sonno**

I tracciati PSG sono stati siglati secondo i criteri standard (Rechtschaffen & Kales, 1968) per epoche di 20 secondi reiettando gli artefatti dovuti ad attivazioni muscolari e movimenti oculari. A partire dai dati così ottenuti, sono stati poi ricavati i parametri del sonno: latenza dello stadio 1; latenza dello stadio 2; durata (min) dello stadio 1,2,3 e REM; tempo totale di sonno (TST; somma della durata di tutti gli stadi del sonno); tempo totale di letto (TBT); indice di efficienza del sonno (IES; tempo totale di sonno/tempo totale di letto x 100), numero dei risvegli, numero di *arousal* e veglia intra-sonno (Casagrande & De Gennaro, 1998).

### **Report onirici**

Le audio-registrazioni sono state integralmente trascritte e successivamente sottoposte a una procedura di *pruning* attraverso la quale sono state eliminate tutte le pause, le ripetizioni e i commenti del sognatore non strettamente collegati ai

contenuti onirici. Due giudici indipendenti, ignari dell'oggetto dello studio, hanno attribuito ad ogni report i punteggi relativi alle variabili quantitative e qualitative del ricordo onirico. Nello specifico tra le variabili quantitative vengono considerate: il numero dei sogni ricordati (N) e la lunghezza del *report* espressa in numero di parole (*Total Word Count* – TWC). Nello specifico per il TWC sono state conteggiate tutte le singole parole del resoconto onirico precedentemente sottoposto a *pruning*.

L'addestramento dei due giudici per l'attribuzione dei punteggi si è basato su un *database* dei punteggi dei resoconti di sogni raccolti in un precedente studio (De Gennaro et al., 2011).

Per l'assegnazione dei punteggi alle variabili qualitative sono stati esaminati i singoli resoconti, assegnando a ognuno un punteggio di carico emotivo (EC), bizzarria (B) e vividezza (VV) secondo 3 scale di valutazione Likert a 6 punti da 1 "in misura molto modesta" a 6 "in misura molto grande" (De Gennaro et al., 2010). Per l'attribuzione dei punteggi di bizzarria sono stati considerati sia i contenuti onirici bizzarri (personaggi, azioni e oggetti improbabili o impossibili, metamorfosi, ruoli inappropriati) sia gli elementi bizzarri dei *report* (discontinuità della trama, trama ed ambientazione impossibile o improbabile). La vividezza è stata valutata in base ad una scala d'intensità: (1) nessun'immagine (solo pensiero), (2) immagini molto vaghe e indistinte, (3) meno vaghe ma indistinte, (4) moderatamente vivide e chiare, (5) chiare e ragionevolmente vivide, (6) perfettamente chiare come una visione normale. Il punteggio relativo al carico emotivo (EC) è stato attribuito non tenendo in considerazione la distinzione tra componenti emotive positive e negative.

Il grado di attendibilità *inter-rater* tra i due giudici, calcolato mediante *k* di Cohen, corrispondeva a  $k=0.828$  (eccellente concordanza) per i resoconti onirici ottenuti da sonno NREM e  $k=0.842$  (eccellente concordanza) per i resoconti onirici ottenuti da sonno REM. Ogni incongruenza nell'assegnazione dei punteggi è stata risolta mediante un confronto tra i valutatori.

Per quanto riguarda i report onirici è stato quindi possibile ottenere due categorie di variabili: le misure auto-riferite all'interno dei diari del sogno (numero dei sogni ricordati, lunghezza percepita del sogno, carico emotivo, vividezza e bizzarria) e le misure eterovalutate ottenute dallo *scoring* dei resoconti onirici (N, TWC, EC, V, B).

### **Analisi quantitativa del segnale EEG**

I segnali polisonnografici relativi agli ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio, in seguito a conversione analogico-digitale con una frequenza di campionamento di 250 Hz, sono stati ulteriormente sottoposti a siglatura secondo i criteri *standard* (Rechtschaffen & Kales, 1968) per epoche di 8 secondi, in modo da eliminare eventuali artefatti. I dati così trattati per le 28 derivazioni sono stati sottoposti ad analisi spettrale attraverso il calcolo della FFT con risoluzione di frequenza a 0.25 Hz. I dati rilevati sono stati mediati e suddivisi secondo le bande EEG canoniche (non tenendo in considerazione frequenze superiori a 25 Hz): delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). Infine si è applicato il logaritmo alle potenze dello spettro risultante.

### **3.2.6 Analisi statistica**

Le variabili macrostrutturali del sonno della condizione di REC sono state confrontate con i dati relativi alla condizione di NREC sia per i risvegli da stadio 2 NREM che da sonno REM, mediante *t-student* per campioni appaiati.

Per effettuare i confronti statistici tra le due condizioni REC e NREC, separatamente per REM e NREM, relativamente agli ultimi 5 minuti prima del risveglio, sono stati realizzati *test t* di *Student* per campioni appaiati a 2 code, per ciascuna derivazione e per ogni banda di frequenza. E' utile ricordare che facendo i confronti *within*, entro lo stesso soggetto, tra REC e NREC, è possibile controllare l'influenza dei fattori di tratto.

E' stata applicata, inoltre, la correzione di Bonferroni al fine di correggere il valore di  $\alpha$  critico per l'elevato numero di confronti multipli eseguiti. Considerando che i dati EEG sono variabili mutualmente correlate tra loro, è stato calcolato un indice di intercorrelazione tra le variabili dipendenti (Sankoh et al., 1997; Perneger, 1998) separatamente per le singole condizioni: ultimi 5 minuti di sonno NREM ( $r = 0.46$ ) e REM ( $r = 0.63$ ). Tenendo conto di queste correlazioni e del numero di confronti statistici effettuati (140), il valore di alpha critico è stato ponderato in tal modo:  $\alpha \leq 0.0034$  per gli ultimi 5 minuti di sonno NREM e  $\alpha \leq 0.008$  per gli ultimi 5 minuti di sonno REM.

Infine, per quanto riguarda le misure qualitative e quantitative relative ai contenuti onirici, è stata effettuata una correlazione (*R di Pearson*) tra le misure quantitative dell'EEG e ciascuna variabile sia eterovalutata che autoriferita.

### **3.3 Risultati**

#### **3.3.1 Variabili macrostrutturali**

Nella Tabella 1 e nella Tabella 2 sono riportati i risultati dei confronti statistici relativi alle variabili polisonnografiche relative ai nap corrispondenti alla condizione REC e NREC. La Tabella 1 mostra i dati relativi ai soggetti risvegliati da stadio 2 NREM, mentre la Tabella 2 quelli relativi ai soggetti risvegliati da una fase di sonno REM. Per entrambi i gruppi non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra la condizione REC e NREC.

**Tabella 1 Macrostruttura del sonno del gruppo risvegliato da sonno NREM**

Variabili	REC		NREC		t-values	p-values
	Media	ES	Media	ES		
<b>Latenza stadio 1 (min)</b>	16.12	5.70	19.83	6.67	-1.17	0.26
<b>Latenza stadio 2 (min)</b>	17.11	4.98	23.09	9.62	-0.94	0.37
<b>Stadio 1 (min)</b>	4.91	1.11	5.13	1.31	-0.21	0.84
<b>Stadio 2 (min)</b>	42.95	7.52	47.88	7.82	-0.65	0.52
<b>Stadio 3 (min)</b>	2.02	1.11	1.81	0.77	0.19	0.86
<b>REM (min)</b>	6.48	2.66	1.21	0.84	2.09	0.06
<b>WASO (min)</b>	19.16	8.08	20.42	8.76	-0.23	0.82
<b>Risvegli (#)</b>	3.29	0.77	3.64	0.98	-0.47	0.65
<b>Arousals (#)</b>	2.79	0.52	3.07	1.08	-0.24	0.81
<b>TST (min)</b>	56.36	8.97	56.10	8.71	0.03	0.26
<b>TBT (min)</b>	97.14	9.64	98.38	12.86	-0.08	0.37
<b>SEI % (TST/TBT)</b>	60.75	8.45	61.83	7.12	-0.17	0.84

**Tabella 2 Macrostruttura del sonno del gruppo risvegliato da sonno REM**

Variabili	REC		NREC		t-values	p-values
	Media	ES	Media	ES		
<b>Latenza stadio 1 (min)</b>	17	10.07	7.87	3.15	0.88	0.4
<b>Latenza stadio 2 (min)</b>	8.77	2.12	10.47	3.26	-0.68	0.52
<b>Stadio 1 (min)</b>	5.6	1.6	6.23	1.39	-0.32	0.76
<b>Stadio 2 (min)</b>	52.03	6.17	53.67	10.08	-0.14	0.89
<b>Stadio 3 (min)</b>	7.74	3.24	1.33	0.43	2.02	0.07
<b>REM (min)</b>	9.63	1.66	8.34	1.42	1.24	0.25
<b>WASO (min)</b>	7.36	2.85	15.3	4.97	-1.42	0.19
<b>Risvegli (#)</b>	2.2	0.51	3.4	0.8	-1.81	0.10
<b>Arousals (#)</b>	3.3	0.78	2.8	0.79	0.37	0.72
<b>TST (min)</b>	75.5	6.5	69.6	11.65	0.45	0.66
<b>TBT (min)</b>	90.33	6.2	93.3	15.5	-0.17	0.87
<b>SEI % (TST/TBT)</b>	83.68	4.24	77.99	5.83	1.42	0.17

**Tabella 1-2.** Medie ed errori standard (ES) delle variabili polisomnografiche relative ai nap registrati. In ciascuna tabella, nella parte sinistra sono riportati i dati relativi alla condizione di REC e accanto i dati relative alla condizione NREC. Sono riportati, nelle ultime due colonne, i risultati delle t di Student per campioni appaiati a due code con i relativi *p-values*.

WASO = veglia intra-sonno; TST = tempo totale di sonno; TBT = tempo totale di letto; SEI = indice di efficienza del sonno.



### 3.3.2 Risvegli da sonno NREM

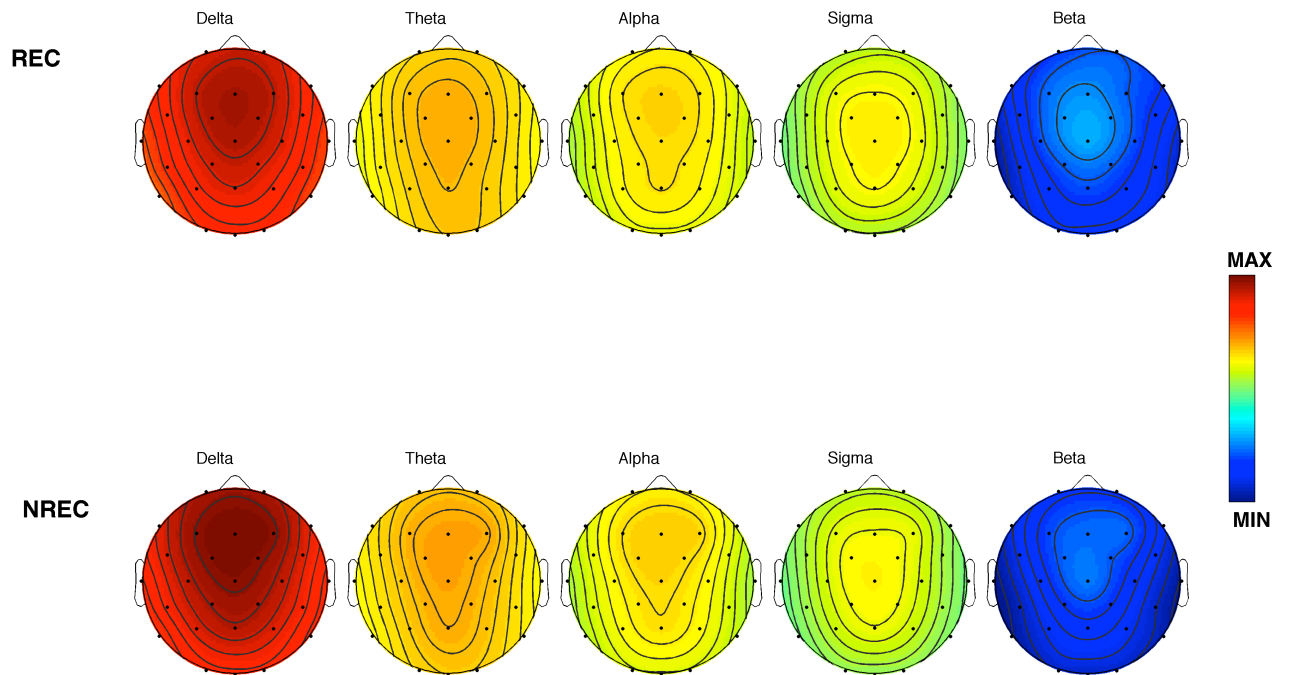
Nella Figura 1 sono riportate le mappe topografiche delle potenze spettrali nelle bande standard EEG descritte precedentemente nella sezione relativa all'analisi dei dati. La parte superiore della figura fa riferimento alla topografia relativa agli ultimi 5 minuti di sonno del *nap* associato alla condizione di ricordo onirico (REC), mentre quella inferiore riporta la topografia degli ultimi 5 minuti di sonno che precedono la condizione di non ricordo (NREC), per ogni banda di frequenza considerata. Le mappe in questione hanno il solo scopo di documentare l'andamento topografico dell'EEG nei due casi (REC *vs* NREC) e la conformità ai modelli standard di topografia EEG del sonno. E' opportuno sottolineare che, non sorprendentemente, le quattro situazioni presentate non mostrano ampie differenze. Si può infatti osservare un andamento delle frequenze delta prevalentemente antero-posteriore con massimi sulla linea mediana e sulle derivazioni frontali e prefrontali. Similmente, per l'attività theta, sono presenti dei massimi sulla linea mediana, con una prevalenza in corrispondenza delle aree centro-frontali. Per quanto concerne le oscillazioni alpha, si rileva un picco sulla linea mediana, coinvolgendo maggiormente le derivazioni parietali e quelle frontali. L'attività sigma presenta, infine, dei massimi nelle zone centro-parietali.

Si consideri che tale andamento topografico nelle mappe descrittive della Figura 1 è assolutamente coerente e rappresentativo dei dati normativi recentemente riportati in uno studio realizzato con 40 soggetti sani, in cui è stato peraltro dimostrato che nel sonno diurno non sono presenti particolari differenze rispetto al sonno notturno (Marzano et al., 2010).

La Figura 2, in maniera più rilevante per gli scopi dell'indagine empirica presentata, descrive i risultati derivanti dai confronti statistici tra le due condizioni REC e NREC nel sonno NREM. Nello specifico vengono riportati i confronti nei 5 minuti canonici prima del risveglio. Diversamente dalla figura precedente, i valori riportati nelle

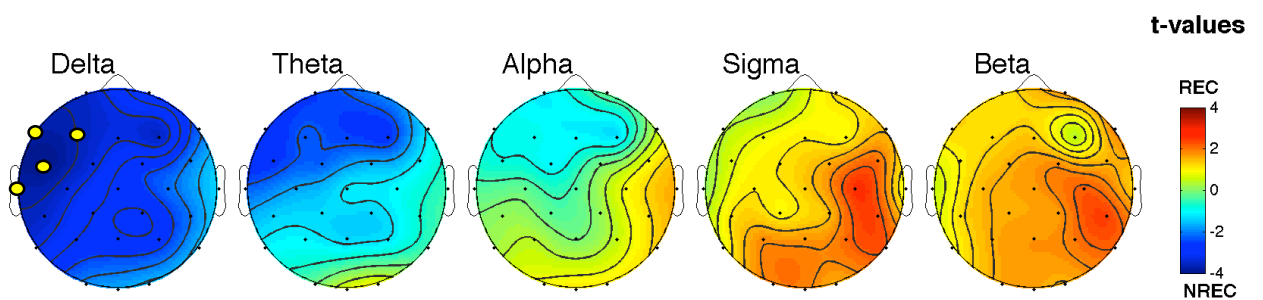
mappe topografiche della Figura 2, descritti da andamenti cromatici, non esprimono le grandezze delle potenze spettrali, ma fanno riferimento a quelle statistiche, ossia ai valori del coefficiente della *t* di *Student* del confronto tra la condizione REC e NREC. E' possibile osservare un incremento della potenza spettrale nelle bande più rapide, sigma e beta, e un decremento dell'attività più lenta, delta e theta, nella condizione REC rispetto alla condizione NREC. Nello specifico, in seguito a correzione di Bonferroni appare statisticamente robusta la differenza nella banda del delta tra le due condizioni in corrispondenza delle derivazioni fronto-temporali nella regione sinistra (F3  $t = -3.62$ ,  $p = 0.0031$ ; F7  $t = -3.71$ ,  $p = 0.0026$ ; Fc5  $t = -4.01$ ,  $p = 0.0015$ ; T7  $t = -3.71$ ,  $p = 0.0026$ ). In altri termini, un'elevata presenza di attività delta in corrispondenza dell'ultimo segmento di sonno in stadio 2 NREM sembra ostacolare il successivo ricordo onirico.

## NREM Sleep PRE-AWAKENING



**Figura 1.** Mappe della distribuzione topografica delle potenze spettrali dell'ultimo segmento di sonno NREM, per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). La gamma cromatica di colori caldi corrisponde a valori di potenza spettrale più elevata; la gamma cromatica di colori freddi rappresenta valori di potenza spettrale più bassi.

## NREM Sleep



**Figura 2** Mappe topografiche dei confronti statistici tra le condizioni REC e NREC nel sonno NREM per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz), negli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica dei colori caldi corrisponde a potenze spettrali maggiori nella condizione REC. La gamma cromatica dei colori freddi rappresenta potenze spettrali maggiori nella condizione NREC. Le derivazioni in cui le differenze risultano statisticamente significative ( $p < 0.0034$ ) sono indicate con il cerchietto giallo (F3  $t = -3.62$ ,  $p = 0.0031$ ; F7  $t = -3.71$ ,  $p = 0.0026$ ; Fc5  $t = -4.01$ ,  $p = 0.0015$ ; T7  $t = -3.71$ ,  $p = 0.0026$ ).

### 3.3.3 Risvegli da sonno REM

Nella Figura 3 sono riportate le mappe topografiche delle frequenze spettrali relative agli ultimi 5 minuti di sonno REM. Non stupisca che l'andamento topografico appare molto simile per alcune bande di frequenza a quello osservato per il NREM, in quanto è stato recentemente dimostrato che alcuni meccanismi topografici delle frequenze del sonno REM sono assolutamente comparabili a quelli del sonno NREM (Marzano et al., 2010).

E' tuttavia opportuno considerare che tale osservazione non può chiaramente essere ritenuta valida anche da un punto di vista quantitativo, in quanto le mappe sono scalate rispetto ai massimi e i minimi relativi, calcolati per ciascuna condizione. In altre parole, il massimo del valore di queste mappe non è equivalente al massimo riportato nella Figura 1. Evidentemente il sonno REM e NREM continuano a mantenere importanti differenze in termini di maggiore ammontare, ad esempio, delle onde lente nel caso del sonno NREM.

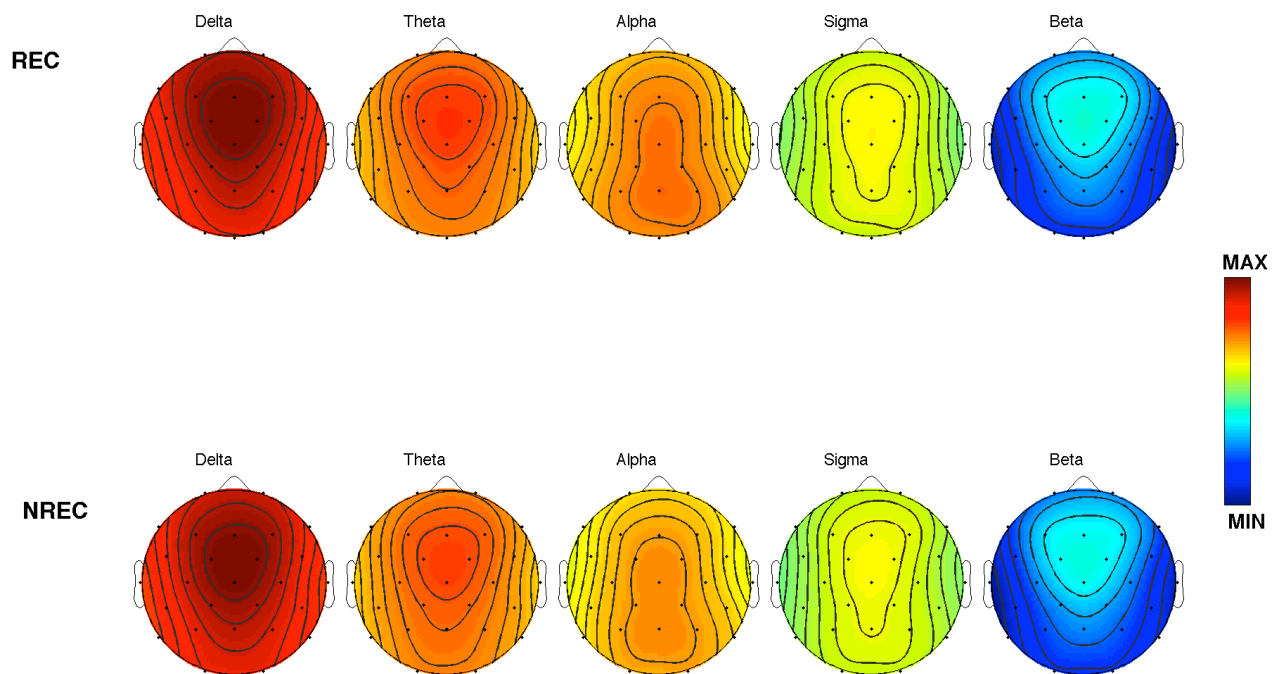
Tenendo presenti tali osservazioni si andranno di seguito ad esporre soltanto le differenze rilevate internamente alla condizione REM.

Anche in questo caso si confermano i dati della topografia EEG del sonno REM riportati dallo studio normativo su 40 soggetti (Marzano et al., 2010) in cui si dimostra che lo stesso andamento antero-posteriore delle frequenze delta riportato per il NREM si trova, seppur in misura minore, anche nel REM. Si osserva inoltre, in maniera del tutto tipica per il sonno REM, un andamento prevalente centro-frontale del ritmo theta con un massimo sulla linea mediana (Marzano et al., 2010). Infine per l'attività sigma, esattamente come per il NREM, si riscontra una prevalenza nell'area centro-parietale.

La Figura 4, da ritenersi centrale per gli scopi di questo lavoro, riporta i confronti statistici relativi a ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio. Si osserva un incremento del theta in corrispondenza della regione frontale e un incremento

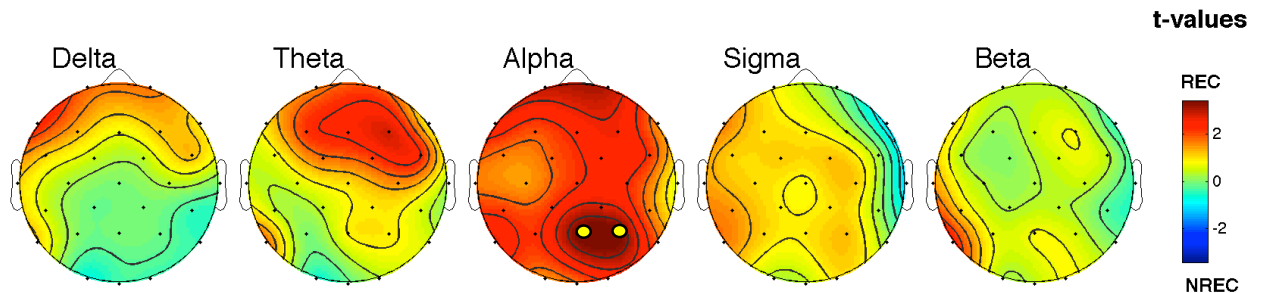
diffuso dell'alpha che si presenta accentuato nelle regioni parietali. In particolare, in seguito all'applicazione della correzione per confronti multipli, la principale differenza riguarda proprio la banda dell'alpha: la condizione REC presenta un notevole incremento dell'attività alpha parietale ( $Pz$   $t = -3.38$ ,  $p = 0.008$ ;  $P4$   $t = -3.43$ ,  $p = 0.0075$ ) rispetto alla condizione NREC.

### REM Sleep PRE-AWAKENING



**Figura 3.** Mappe della distribuzione topografica delle potenze spettrali dell'ultimo segmento di sonno REM, per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). La gamma cromatica di colori caldi corrisponde a valori di potenza spettrale più elevata; la gamma cromatica di colori freddi rappresenta valori di potenza spettrale più bassi.

## REM Sleep



**Figura 4** Mappe topografiche dei confronti statistici tra le condizioni REC e NREC nel sonno REM per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz), negli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica dei colori caldi corrisponde a potenze spettrali maggiori nella condizione REC. La gamma cromatica dei colori freddi rappresenta potenze spettrali maggiori nella condizione NREC. Le derivazioni in cui le differenze risultano statisticamente significative ( $p < 0.008$ ) sono indicate con il cerchietto giallo (Pz  $t = -3.38$ ,  $p = 0.008$ ; P4  $t = -3.43$ ,  $p = 0.0075$ ).

### Detezione dell'attività oscillatoria

Sebbene dal confronto statistico tra le due condizioni di REC e NREC non siano emerse differenze statisticamente significative, appare evidente un *trend* nella direzione di un incremento del theta frontale (F3  $t = 2.16$ ,  $p = 0.05$ ; F4  $t = 2.79$ ,  $p = 0.02$ ; Fc6  $t = 2.34$ ,  $p = 0.04$ ; Fz  $t = 2.41$ ,  $p = 0.04$ ) in associazione alla condizione in cui è presente il recupero del sogno al risveglio. Considerando che la letteratura in merito ai processi di codifica e recupero delle memorie episodiche sembra fortemente propendere per un ruolo decisivo del theta frontale (Hsieh & Ranganath, 2014) e che, peraltro, anche alcuni riscontri empirici sul fenomeno del *recall* onirico sembrano suffragare l'ipotesi di un coinvolgimento del theta (Marzano et al., 2011), si è deciso di effettuare per questa specifica banda una analisi mirata alla detezione dell'attività oscillatoria).

E' necessario considerare che la FFT, utilizzata tradizionalmente per analizzare i segnali EEG, è particolarmente indicata per essere applicata a segnali regolari e stazionari (Mallat, 1998; van Vugt et al., 2007). In altre parole, la risoluzione di frequenza della FFT dipende drammaticamente dal tempo in cui il segnale risulta stabile (Bruns, 2004), tuttavia, i segnali cerebrali sono soltanto raramente stazionari (Whitten et al., 2011).

L'algoritmo BOSC implementato da Caplan et al. (2001) per la detezione dell'attività oscillatoria, è un metodo ormai consolidato che, tenendo conto della forma funzionale del segnale di *background*, è in grado di discriminare senza ambiguità i segmenti registrati che deviano significativamente dalle caratteristiche dello spettro di fondo (Marzano et al., 2011; Whitten et al., 2011).

Recentemente l'algoritmo BOSC è stato applicato con successo proprio nell'identificare le oscillazioni theta nella neocorteccia sia durante il sonno che la in associazione ai processi di codifica e consolidamento di memorie dichiarative in veglia (Caplan et al., 2001, 2003; Caplan & Glaholt, 2007; Marzano et al., 2011, 2013).

L'analisi BOSC è stata eseguita per ogni *bin* di frequenza nel *range* del theta (5-7.75 Hz) e per ogni derivazione entro l'ultimo intervallo di sonno <sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> L' episodio oscillatorio ad una data frequenza  $f^*$  deve avere una durata maggiore della soglia di tempo stabilita (*Duration Threshold* - DT, impostata a 3 cicli) durante la quale la potenza del segnale supera la soglia di potenza (*Power Threshold* - PT). La PT è stata impostata nell'ultimo segmento di sonno come segue: (1) Al segnale EEG è stata applicata la *Wavelet Transform* di Morlet con una finestra di 6 cicli ai bin di frequenza del *range* considerato. La media di questi valori logaritmicizzati ha determinato lo spettro di potenza. (2) Assumendo che lo spettro del rumore di fondo abbia la forma "Power(f) =  $Af^{-\alpha}$ ", la stima del *background* è stata ottenuta operando una regressione lineare in scala logaritmica (intercetta = log (A) e coefficiente angolare =  $-\alpha$ ) separatamente per ogni derivazione corticale. Il *background* a  $f^*$  è stato stimato sulla media della sua corrispondente funzione di distribuzione della probabilità  $\chi^2(2)$ . La PT è stata settata al 95° percentile della teorica distribuzione di probabilità. La porzione di tempo in cui le oscillazioni significative sono state rilevate entro gli ultimi 5 minuti di sonno è stata definita come  $P_{episode}$  (Caplan et al., 2001, 2003; Caplan & Glaholt, 2007; van Vugt et al., 2007).

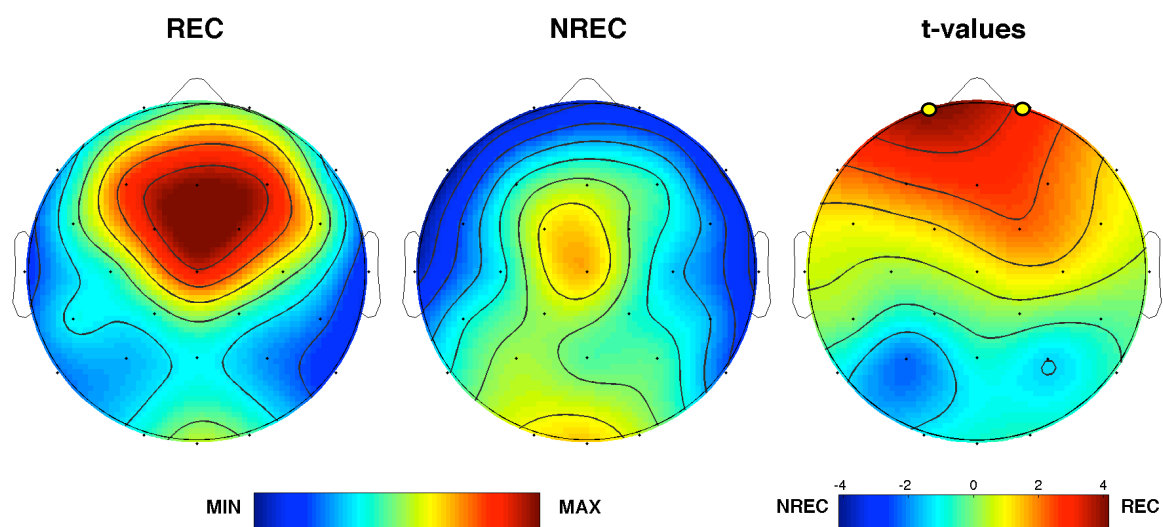
Effettuando questo tipo di analisi, è stato possibile ottenere una misura ( $P_{episode}$ ) della percentuale di tempo, relativa ai 5 minuti che precedono il risveglio del soggetto, in cui sono presenti delle specifiche oscillazioni elettrofisiologiche

La Figura 5 mostra le topografie relative all'attività oscillatoria degli ultimi 5 minuti di sonno al picco di frequenza osservato nel range del theta (6.5 Hz). Vengono mostrate sia le topografie descrittive dell'attività oscillatoria a 6.5 Hz per le due condizioni REC e NREC e sia la mappa topografica ottenuta dal confronto statistico (*t-student* per campioni appaiati) tra le due condizioni.

Considerando il livello di intercorrelazione tra i dati ( $r = 0.623$ ), in seguito a correzione di Bonferroni ( $\alpha \leq 0.015$ ) è stata osservata una differenza statisticamente significativa in corrispondenza dell'area frontale. In particolare, è stata riscontrata una robusta differenza in corrispondenza delle aree frontopolari (Fp1  $t = 4.15$ ,  $p = 0.0025$ ; Fp2  $t = 3.00$ ,  $p = 0.0149$ ). Anche in corrispondenza di Fz è possibile osservare un *trend* nella stessa direzione ( $t = 2.7$ ,  $p = 0.02$ ). Vale a dire che negli ultimi 5 minuti di sonno REM è presente un incremento delle oscillazioni theta frontali (6.5 Hz) in associazione al successivo ricordo onirico.



### Theta Frequency Peak (6.5 Hz)



**Figura 5** Distribuzione topografica del theta oscillatorio alla frequenza di picco 6.5 Hz. Da sinistra, le prime due mappe mostrano l'andamento topografico della porzione media di tempo in cui le oscillazioni sono state rilevate ( $P_{episode}$ ) in corrispondenza della frequenza di picco a 6.5 Hz individuata, negli ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio, rispettivamente per la condizione REC e NREC. L'ultima mappa rappresenta i confronti statistici tra le due condizioni (REC vs. NREC); Le derivazioni in cui le differenze risultano statisticamente significative ( $p < 0.015$ ) sono indicate con il cerchietto giallo (Fp1  $t = 4.15$ ,  $p = 0.0025$ ; Fp2  $t = 3.00$ ,  $p = 0.0149$ ).

### 3.3.5 Variabili oniriche

Le misure qualitative e quantitative dei resoconti onirici etero- ed auto-riferite non presentano alcuna correlazione con le potenze spettrali delle canoniche bande di frequenza EEG, sia per quanto concerne i risvegli da sonno NREM, che quelli da sonno REM.

Tuttavia, alla luce di quanto emerso dalla detezione dell'attività oscillatoria per il *range* del theta nella precedente sezione, è stato possibile effettuare una correlazione tra le oscillazioni theta negli ultimi 5 minuti di sonno e ciascuna caratteristica onirica. Nello specifico, si è scelto di correlare ciascuna variabile con l'attività oscillatoria

media delle regioni frontopolari (Fp1, Fp2). E' stata rilevata una correlazione positiva con il carico emotivo auto-riferito legato al sogno ricordato ( $R = 0.69$ ,  $p = 0.04$ ).

### 3.4 Discussione

Il presente studio ha consentito di identificare i correlati EEG del ricordo onirico all'interno di un disegno di *nap* multipli per misure ripetute.

L'obiettivo centrale del lavoro qui esposto era quello di chiarire se i correlati EEG del *dream recall* fossero ascrivibili a relazioni di "stato" o di "tratto". I riscontri ottenuti sembrano chiaramente andare nella direzione dell'ipotesi di stato, in quanto differenze statisticamente robuste si rendono evidenti soltanto nel confronto tra le due condizioni REC e NREC. Vale a dire che non sono i soggetti registrati ad avere stabilmente una specifica attività cerebrale associata al ricordare o meno i sogni, ma è la presenza di una determinata attività corticale, in un certo momento, a causare o, quanto meno, predire il recupero del materiale onirico al risveglio.

Nello specifico, per i soggetti risvegliati da sonno NREM si è evidenziato che il ricordo onirico è predetto da una riduzione dell'attività delta nell'emisfero sinistro. Inoltre, sebbene non raggiunga la significatività statistica, è stato possibile riscontrare a livello topografico un incremento diffuso dell'attività più rapida (beta), in modo complementare al decremento delle onde più lente (Figura 2). Per i soggetti risvegliati da sonno REM il ricordo del sogno appare invece facilitato dall'incremento posteriore dell'alpha e da una specifica attività oscillatoria nel range del theta (6.5 Hz).

Si vuole sottolineare che entrambi i *pattern* individuati potrebbero essere interpretati in termini di maggiore/minore attivazione corticale. Se da un lato l'attività ad onde lente (delta) durante il sonno NREM è correlata ad una maggiore profondità del sonno e ad un innalzamento della soglia di risveglio durante il sonno (Loomis et al., 1937), dall'altro, si deve considerare che l'incremento dell'attività alpha in REM potrebbe essere associato ad una maggiore attivazione cerebrale. Si consideri, che la potenza spettrale nella banda dell'alpha, nota per essere associata alla veglia rilassata (Berger, 1929; Cooper et al., 1965; Nunez et al., 2001) e all'addormentamento

(Marzano et al., 2013) si comporta in modo peculiare durante il sonno REM. Più precisamente, è stato osservato che durante la notte di recupero post-deprivazione l'attività alpha tende a decrementare notevolmente durante il sonno REM (Endo et al., 1998; Roth et al., 1999, Marzano et al., 2010), parallelamente all'incremento del sonno ad onde lente in NREM (Marzano et al., 2010). In altre parole, una maggiore presenza di attività alpha in REM potrebbe essere letta in termini di relativa attivazione corticale.

Numerosi studi risultano in linea con l'idea che una maggiore attivazione corticale sia una condizione permissiva per recuperare i contenuti onirici al risveglio, avvalorando i così detti "Modelli di attivazione" (Zimmerman, 1970; Koulack & Goodenough, 1976; Antrobus, 1991; Rosenblatt et al., 1992). Alcune indagini realizzate su popolazioni cliniche sembrano essere in linea con tale prospettiva. È stato infatti osservato che i soggetti insonni ricordano un numero superiore di sogni rispetto ai soggetti di controllo (Schredl et al., 1998; Schredl, 2009). Inoltre, uno studio longitudinale sui soggetti affetti da apnee ostruttive del sonno ha consentito di osservare che i pazienti durante la loro prima notte con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure* - Pressione Positiva Continua delle vie Aeree) mostrano una riduzione nel tasso di ricordo onirico rispetto alle notti successive (Carrasco et al., 2006). In altri termini, il *rebound* di sonno ad onde lente favorito dal dispositivo CPAP e il conseguente approfondimento del sonno potrebbero ostacolare il *recall* al mattino. Uno studio di 40 ore di deprivazione ha peraltro dimostrato che in seguito alla notte di recupero vi è una robusta riduzione nel tasso di ricordo onirico (De Gennaro et al., 2010). Anche in questo caso, l'incremento di sonno ad onde lente e il decremento nel numero di risvegli notturni sembra aver contribuito alla scomparsa del *dream recall* (De Gennaro et al., 2010), suggerendo che un sonno più "superficiale" potrebbe invece facilitare il processo di recupero dei contenuti.

I risultati qui discussi risultano, peraltro, parzialmente coerenti con quanto riportato da Chellappa et al., (2011). Si ricordi, infatti, che gli autori rilevarono in corrispondenza del ricordo onirico una riduzione del delta frontale e del sigma centro-parietale durante gli ultimi 15 minuti di sonno NREM, mentre per il REM si osservò un incremento dell'alpha posteriore e contestualmente il decremento della stessa banda nella regione frontale.

Per quanto riguarda i riscontri relativi al sonno NREM è opportuno sottolineare che, diversamente da quanto osservato da Chellappa e colleghi (2011), le differenze osservate nella banda del delta riguardano prevalentemente l'emisfero sinistro. Si consideri che, come riferito nel precedente capitolo, non esistono in letteratura evidenze di una relazione lineare tra emisferi e produzione/ricordo onirico. E' tuttavia possibile ipotizzare che l'emisfero sinistro contribuisca ai processi di decodifica dei contenuti onirici per quanto concerne gli aspetti linguistici (Antrobus et al., 1987; Doricchi & Violani, 1992; De Gennaro et al., 2012).

Meno univoci risultano invece i riscontri osservati per il sonno REM. Se da un lato infatti il ricordo onirico sembra essere predetto da una maggiore attivazione corticale che si esprime mediante l'incremento della potenza spettrale dell'alpha, l'analisi BOSC ha consentito di osservare che le oscillazioni theta frontali hanno un ruolo rilevante nel ricordare il sogno. Quest'ultimo riscontro replica il lavoro di Marzano et al., (2011) ed è coerente con le numerose evidenze che mostrano una relazione tra il recupero di una traccia di memoria episodica e la banda del theta (Scarpelli et al., 2015). Nello specifico, recenti studi hanno dimostrato che l'incremento delle oscillazioni theta frontali nell'intervallo che precede l'effettiva presentazione di uno stimolo è relato ad una migliore *performance* di codifica e recupero dell'informazione episodica (Guderian et al., 2009; Addante et al., 2011; Gruber et al., 2013). In altre parole, questi risultati sembrano essere in linea con l'idea che le prestazioni di

memoria dipendano dai fattori fisiologici stato-relati appena precedenti all'inizio del *task* (Addante et al., 2011).

Il ruolo del theta durante il sonno REM in relazione ai processi di memoria è stato più recentemente confermato da un'indagine realizzata sui ratti mediante un'applicazione optogenetica, volta ad inibire il funzionamento dei neuroni gabaergici del setto mediale e conseguentemente ridurre il theta a livello ippocampale (Boyce et al., 2016). Rispetto ai gruppi di controllo, i ratti manipolati optogeneticamente presentavano prestazioni peggiori nel compito di riconoscimento spaziale degli oggetti non familiari e in quello di memoria contestuale per la paura condizionata (Boyce et al., 2016).

Le oscillazioni theta frontali sono risultate, peraltro, positivamente correlate al carico emotivo auto-riferito del ricordo onirico. E' plausibile ipotizzare che l'attività theta abbia un ruolo nel modulare l'intensità emotiva dei contenuti onirici. E' stato infatti dimostrato che le oscillazioni theta a livello prefrontale durante il REM facilitano il consolidamento delle memorie emotive (Nishida et al., 2009). L'attività theta potrebbe riflettere un'interconnessione tra le regioni limbiche notoriamente coinvolte nel controllo emotivo, quali amigdala ed ippocampo, e le aree neocorticali durante il sonno REM (Jones & Wilson, 2005; Nishida et al., 2009). La relazione tra le caratteristiche qualitative dei resoconti onirici e quelle strutturali dell'amigdala e dell'ippocampo è inoltre già stata dimostrata da alcuni studi di *neuroimaging* (De Gennaro et al., 2011; 2016).

Tali evidenze appaiono compatibili con l'ipotesi di una condivisione tra veglia e sonno per quanto riguarda alcuni meccanismi neurofisiologici per la codifica ed il recupero delle memorie episodiche (Marzano et al., 2011).

E' opportuno a questo punto osservare che i riscontri presentati in questo elaborato risultano discordanti rispetto ai correlati EEG del ricordo onirico osservati nel lavoro del 2011 (Marzano et al., 2011). Soltanto per quanto riguarda il sonno REM è stata

replicata la relazione tra il ricordo onirico e l'attività oscillatoria theta frontale, consentendo di considerare, ancora una volta, il contenuto onirico recuperato al pari di una traccia mnestica (Marzano et al., 2011). E' possibile ipotizzare che alcune specifiche caratteristiche di tratto abbiano influito sui *pattern* EEG identificati nel precedente studio, realizzato appunto con un disegno *between-subjects*.

Infine, è necessario sottolineare che, sebbene il protocollo del presente studio abbia consentito di tenere sotto controllo eventuali caratteristiche elettrofisiologiche di "tratto", non è possibile escludere completamente l'esistenza di alcune caratteristiche neurofisiologiche stabili che possano contribuire alla presenza/assenza di ricordo onirico. Ad esempio, Eichenlaub e colleghi (2014a; 2014b; Ruby et al., 2013) hanno riportato delle differenze interindividuali stabili tra gli *High Recallers* e i *Low Recallers*, mostrando che coloro che ricordano i sogni più frequentemente hanno una maggiore reattività al richiamo del proprio nome e un'aumentata veglia intrasonno rispetto al secondo gruppo. Tale riscontro risulta, peraltro, in linea con la prospettiva, precedentemente discussa, che una maggiore attivazione corticale possa facilitare il ricordo onirico.

## CAPITOLO 4

### IL SOGNO ED IL SONNO NELL'ANZIANO

#### 4.1 Il sonno dell'anziano sano

Nel corso dell'invecchiamento il sonno subisce una serie di mutamenti che si riflettono sia nella percezione soggettiva degli individui che nelle più oggettive misurazioni fisiologiche di sonno (Prinz, 1995; Almeida & Pfaff, 2005). Numerose indagini hanno riportato modificazioni dell'architettura del sonno, del processo circadiano e della regolazione omeostatica (Pace-Schott & Spencer, 2014).

In particolare, è stato riscontrato un significativo mutamento nella macrostruttura del sonno soprattutto per quanto riguarda il tempo totale di sonno (TST), l'efficienza del sonno (IES) e la quantità di sonno ad onde lente (stadio 3 e 4), che tendono a diminuire (Mourtazaev et al., 1995; Landolt et al., 1996; Ohayon et al., 2004, Bliwise, 2005; Buysse et al., 2005, Cirelli, 2011). Si è osservato, invece, un incremento della veglia intrasonno (WASO; Buysse et al., 2005) e dei sonnellini pomeridiani (Ancoli-Israel, 2005). Gli anziani sembrano avere una maggiore difficoltà nel mantenere il sonno notturno, che si associa ad un abbassamento della soglia di *arousal* e ad un sonno sostanzialmente più superficiale (Miles & Dement, 1980; Webb & Campbell, 1980; Dement et al., 1982; Bliwise, 1993; Ohayon et al., 2004;). Tra le altre caratteristiche associate all'invecchiamento, ma non sempre riscontrate, vi è un aumento della percentuale di stadio 1 e 2 del sonno (Ohayon et al. 2004; Cirelli, 2011). Una notevole discrepanza è stata rilevata tra i riscontri relativi al sonno REM (Ohayon et al., 2004; Floyd et al., 2007): alcuni studi hanno evidenziato un netto decremento nella percentuale di sonno REM negli anziani (Buysse et al., 1991; Carrier et al., 1997; Crowley et al., 2002; Ohayon et al., 2004), mentre altri non hanno riscontrato alcuna attenuazione (Landolt et al., 1996; Murphy et al., 2000).



Sembrerebbe, inoltre, che gli anziani abbiano una minore tendenza a risvegliarsi da fasi di sonno REM, risvegliandosi con maggiore frequenza da uno stadio 2 di sonno NREM (Salzarulo et al., 1999; Dijk et al., 2000).

Rimango esigui i lavori che hanno esaminato i cambiamenti nelle potenze spettrali EEG del sonno durante l'invecchiamento. Il declino del sonno ad onde lente (*slow wave sleep* - SWS), rappresentato da un netto decremento nella potenza spettrale del delta e *slow wave activity* (SWA), risulta essere una delle caratteristiche più comunemente riportate nei soggetti anziani (Bliwise, 2005; Cajochen et al., 2006). Contestualmente ad un decremento delle onde più lente durante il sonno NREM, è stato osservato un incremento nell'attività beta (Munch et al., 2010), un decremento dei fusi del sonno (Landolt et al., 1996; Carrier et al., 2001; Crowley et al., 2002) e dei complessi K (Crowley et al., 2002).

Per quanto concerne il processo circadiano, è stata osservata una riduzione nell'ampiezza del ritmo circadiano della temperatura corporea endogena (Dijk & Duffy, 1999), della melatonina (Münch et al., 2005) e del cortisolo (Dijk et al., 2000). Gli anziani presentano, infatti, addormentamenti e risvegli anticipati rispetto ai giovani adulti (Duffy et al., 2002).

Le variazioni nella regolazione circadiana si accompagnano ad un decremento della pressione omeostatica nei soggetti anziani, coerentemente con il decremento nel TST e l'aumento di risvegli notturni (Carrier et al., 2001; Dijk et al., 2010).

#### **4.2 Il richiamo dell'attività mentale nel sonno durante l'invecchiamento**

La relazione tra sonno e invecchiamento risulta essere un tema rilevante nell'ambito neuroscientifico (Ohayon et al., 2004; Cirelli, 2011), tuttavia gli effetti dell'avanzamento dell'età sulla *mental sleep activity* sono stati soltanto parzialmente esplorati. Gran parte della letteratura a disposizione mette in evidenza un generale decremento della frequenza del ricordo del sogno (Waterman, 1991; Giambra et al.,

1996; Funkhouser et al., 1999; Zanasi et al., 2005; Nielsen, 2012). E' plausibile ipotizzare che l'attività onirica possa essere influenzata dai cambiamenti del sonno associati all'invecchiamento fisiologico.

I primi studi volti ad indagare il *dreaming* negli anziani sono stati realizzati utilizzando strumenti retrospettivi. I questionari hanno evidenziato nella maggior parte dei casi una riduzione nella capacità di ricordare i sogni (Waterman, 1991; Giambra et al., 1996).

Alcuni autori hanno suggerito che il decremento del ricordo onirico nell'anziano potesse essere ascrivibile ad un generale deterioramento delle capacità mnestiche (Kausler, 1991; Giambra & Arenberg, 1993). In questa direzione sono state delineate due ipotesi volte a spiegare i meccanismi di formazione e consolidamento delle tracce oniriche. La prima ipotesi, suggerendo che l'attività onirica venga immagazzinata nella memoria a lungo termine durante il sonno, indicherebbe nell'anziano una forte difficoltà nel richiamare la traccia mnestica una volta risvegliato, proprio a causa dei diversi stimoli "distrattori" presenti nello stato di veglia (Giambra et al., 1996). A tal proposito, è stato osservato che gli anziani sono maggiormente suscettibili ai fallimenti nei compiti di memoria quando gli stimoli presentati in fase di recupero sono differenti dagli stimoli presentati nel contesto di codifica originario ( Craik, 1986; Kausler, 1991; Craik & Jennings, 1992). Diversamente, se il sogno venisse immagazzinato in memoria direttamente nello stato di veglia, gli stimoli prossimi al momento del risveglio potrebbero interferire con il consolidamento del ricordo onirico (Cohen, 1979). Questa seconda ipotesi prevede che gli anziani non ricordino i sogni perché non riescono, in origine, ad immagazzinarli nei circuiti di memoria (Giambra et al., 1996).

In particolare, Giambra et al. (1996) rilevarono che una significativa diminuzione del ricordo onirico si osservava già intorno ai 35 anni, rimanendo tendenzialmente stabile negli anni successivi. Questa evidenza, porterebbe ad escludere l'ipotesi che il

*dream recall* si impoverisca a causa di un generale deterioramento cognitivo. Alternativamente, alcuni studi hanno evidenziato che alla base del decremento del ricordo onirico potesse esserci una riduzione della salienza onirica associata all'invecchiamento, intesa come interesse ed impatto soggettivo associato ai contenuti onirici (Cohen, 1979; Giambra et al., 1996). Questa ipotesi è stata sostenuta da Strunz (1993; 1988) il quale riscontrò un incremento della frequenza del recall negli individui anziani motivati a ricordare i propri sogni. Un recente studio condotto su un vasto campione di età compresa tra i 10 e 79 anni (Nielsen, 2012) ha valutato, tramite un questionario retrospettivo, la frequenza del ricordo dei sogni e la variabilità dei contenuti onirici nelle diverse fasce d'età. I risultati sembrano confermare i precedenti dati empirici (Waterman, 1991; Giambra et al., 1996; Funkhouser et al., 1999; Zanasi et al., 2005). È stato infatti individuato un decremento del ricordo onirico nella fascia d'età più avanzata che tuttavia non si manifesta improvvisamente, evidenziando una prima riduzione tra la giovane e la media età adulta, coerentemente con i riscontri di Giambra e colleghi (1996). Da questa indagine sono emerse peraltro alcune differenze di genere: le donne presenterebbero per tutto l'arco di vita una maggiore frequenza del ricordo onirico e la tipica riduzione nel *dream recall* si manifesterebbe in età più avanzata rispetto agli uomini (Nielsen, 2012).

In generale, l'utilizzo dei questionari retrospettivi presenta diversi limiti metodologici che potrebbero associarsi ad ulteriori ostacoli nella quantificazione del *dream recall* negli anziani, in quanto questi ultimi sembrano essere più suscettibili ai fattori che determinano interferenze nel sistema mnestico (Kausler, 1991).

Tuttavia anche attraverso il metodo dei risvegli provocati, gli anziani risultano avere una frequenza del ricordo del sogno inferiore ai giovani, con una presenza ridotta di caratteristiche visuo-percettive (Fein et al., 1985; Waterman, 1991). Si consideri inoltre che le registrazioni PSG presso i laboratori del sonno possono risultare più complesse

per i soggetti anziani, viste le maggiori difficoltà di addormentamento e di mantenimento di un sonno continuativo (Fein et al., 1985).

Recentemente, si è inoltre sviluppata una linea di ricerca particolarmente focalizzata sulla relazione tra i ritmi circadiani e il *dreaming* (Chellappa et al., 2009; 2011; Nielsen, 2012; Chellappa & Cajochen, 2013). Già precedenti indagini avevano evidenziato come lo spostamento della fase circadiana potesse incidere sull'attività onirica (Antrobus et al., 1995; Suzuki et al., 2004). Nello specifico, Antrobus et al. (1995) osservarono che i resoconti onirici dei soggetti che avevano ritardato di 3 ore l'addormentamento, comparati con i controlli, erano più lunghi e visivamente intensi, soprattutto durante l'ultima parte della notte. Sembrava dunque che le caratteristiche dei *report* fossero determinate dai fattori circadiani, più che dallo stadio del sonno (Antrobus et al., 1995; Chellappa & Cajochen, 2013). E' necessario sottolineare che negli anziani il ritmo sonno-veglia appare alterato (Cajochen et al., 2006). Diversi studi hanno riscontrato un avanzamento di fase circadiana, che spiegherebbe l'anticipazione dell'orario di addormentamento e il precoce risveglio (Duffy et al., 2002; Duffy & Czeisler, 2002), oltre che la maggiore tendenza a dormire durante il giorno (Münch et al., 2005; Cajochen et al., 2006). L'invecchiamento sembra essere correlato ad una ridotta ampiezza circadiana nel ritmo endogeno relativo alla temperatura corporea (Dijk & Duffy, 1999) ed alla melatonina (Münch et al., 2005).

Tenendo conto di queste modificazioni, recentissimi studi si sono focalizzati sulle differenze nel ricordo onirico tra soggetti giovani ed anziani tenendo sotto controllo il contributo delle variabili circadiane ed ultradiane (Chellappa et al. 2009; 2012; Chellappa & Cajochen 2013). E' stato rilevato che gli individui di età avanzata presentano un picco nell'intensità emotiva dei resoconti onirici, anticipato rispetto ai giovani (Chellappa et al., 2009). Questo dato sembra essere coerente con l'ipotesi che l'avanzamento di fase circadiana si ripercuota sul *dream recall* (Chellappa et al., 2009; Nielsen, 2012; Chellappa & Cajochen, 2013). Chellappa et al. (2012) hanno

pionieristicamente identificato negli anziani le variazioni delle potenze spettrali e topografiche EEG predittive del *recall* al risveglio. I riscontri empirici hanno mostrato che i soggetti di età avanzata presentavano al risveglio da NREM una maggiore attività delta frontale e sigma centro-parietale associata al *dream recall*. Questo dato sembra essere completamente ribaltato rispetto ai risultati, precedentemente discussi, riportati nel campione dei giovani (Chellappa et al., 2011; 2012), né trova coerenza con altri riscontri empirici (Takeuchi et al., 2003; Esposito et al., 2004; Marzano et al., 2011).

Per il REM, invece, non sono stata riscontrate differenze significative tra i *recallers* e i *non-recallers*. Gli anziani mostravano una globale attenuazione del REM (Münch et al., 2005) caratterizzata da una riduzione di alpha e beta nelle aree centro-frontali rispetto ai giovani, ma è opportuno sottolineare che tale effetto non risultava specifico per il ricordo onirico (Chellappa et al., 2009; 2012; Chellappa & Cajochen, 2013). Si consideri, inoltre, che, utilizzando un protocollo di *nap* multipli organizzati in un totale di 40 ore, gli autori riscontrarono che gli anziani sembravano ricordare maggiormente i sogni durante il “giorno biologico”, ossia nelle fasi di decremento della secrezione di melatonina. Si ricordi che la presenza di melatonina è associata all’insorgenza del sonno REM (Dijk et al., 1997). In accordo con precedenti studi (Woodruff, 1985; Giambra et al., 1996) si potrebbe dunque ipotizzare che al globale impoverimento del sonno REM segua una diminuzione del *dream recall*. Tuttavia, si noti che tale interpretazione risulterebbe limitata ad una cornice teorica di riferimento ancora una volta strettamente legata all’equazione sogno=REM.

Gli studi citati non sembrano, perciò ancora poter dare delle spiegazioni esaustive rispetto agli effetti dell’invecchiamento fisiologico sul *dreaming*. Si evidenzia la necessità di realizzare indagini sistematiche al fine di chiarire se effettivamente la frequenza del ricordo onirico si attenui con l’avanzare dell’età e quali siano i fattori responsabili di tali mutamenti.

## CAPITOLO 5

### SECONDO ESPERIMENTO: CORRELATI ELETTROFISIOLOGICI DEL RICORDO ONIRICO NELL'ANZIANO

#### 5.1 Introduzione

Nonostante il sogno sia un fenomeno universalmente sperimentato dagli esseri umani, la letteratura scientifica finora disponibile sull'attività onirica ha posto scarsa attenzione rispetto al sogno nella terza età. Si osservi, infatti, che le evidenze empiriche relative al *dreaming* nei soggetti anziani risultano ancora preliminari, riportando soltanto indagini di tipo retrospettivo e/o volte a rilevare la frequenza di sogni auto-valutata, in assenza di misure oggettive.

E' a questo punto opportuno ricordare che i precedenti studi sui correlati EEG onirici nei soggetti giovani si mostrano per lo più coerenti con due cornici teoriche: da un lato, assumendo che il "*dream recall*" possa essere considerato al pari di una traccia mnestica, alcuni riscontri sono consistenti con l'ipotesi di una continuità tra i meccanismi elettrofisiologici responsabili del recupero delle memorie episodiche tra sonno e veglia (Esposito et al., 2004; Marzano et al., 2011); diversamente, ulteriori evidenze sono in linea con l'idea che una maggiore attivazione corticale ed un sonno maggiormente superficiale potrebbero favorire il recupero del ricordo onirico (Zimmerman, 1970; Koulack & Goodenough, 1976; Antrobus et al., 1991; Schredl et al., 1998; De Gennaro et al., 2010). Va menzionato che i correlati EEG del ricordo del sogno nell'anziano, rilevati da Chellappa et al. (2009; 2012), sono difficilmente inquadrabili entro i modelli teorici sopracitati.

L'obiettivo del presente studio è quello di indagare i correlati elettrofisiologici del ricordo onirico nell'anziano, vale a dire identificare gli specifici pattern topografici e

di frequenza EEG, mediante la polisonnografia (PSG), che possano predire il successivo recupero del ricordo onirico. In altre parole, si verificherà se le specifiche caratteristiche topografiche dell'attività EEG del sonno REM e del sonno NREM e la presenza/assenza del richiamo dei contenuti onirici, siano sovrapponibili o meno a quelle rilevati nei soggetti giovani nei precedenti riscontri.

Se da una parte il presente studio può essere ritenuto un ampliamento del lavoro di Marzano et al. (2011) realizzato esclusivamente su soggetti di giovane età, si deve considerare che esso è volto ad affrontare un argomento del tutto originale, tenendo conto che allo stato dell'arte nello studio del *dreaming* non esistono ricerche che abbiano valutato i pattern EEG del ricordo del sogno, con la sola eccezione dello studio condotto da Chellappa et al., (2009; 2012).

Si vuole inoltre sottolineare che il lavoro di seguito presentato, oltre a porsi in un'ottica totalmente esplorativa per quanto concerne la relazione tra sonno, memorie oniriche ed invecchiamento, prevede l'utilizzo dell'innovativo algoritmo BOSC che consente la detezione dell'attività oscillatoria-ritmica, discriminandola dal segnale di fondo dell'EEG. Già nel precedente lavoro presentato in questa stessa sede (Capitolo 3), ed in linea con lo studio di Marzano et al. (2011), è stato evidenziato come l'attività prettamente oscillatoria rilevata nell'ultimo segmento di sonno possa associarsi al recupero del ricordo onirico al risveglio. In altre parole, le oscillazioni ritmiche entro il *background* elettrofisiologico degli ultimi minuti di sonno sembrerebbero essere predittive di un successo nel "*dream recall*".

Si applicherà dunque l'algoritmo BOSC, un metodo già consolidato, che ha permesso di rilevare l'attività theta oscillatoria sia durante il sonno che la veglia (Caplan et al., 2001; Marzano et al., 2011) a livello corticale, e le oscillazioni delta a livello della formazione ippocampale attraverso registrazioni EEG intracraniche (Moroni et al., 2012). Più recentemente tale algoritmo è stato peraltro applicato con successo

nell'identificare oscillazioni delta, theta ed alpha anche nel confronto tra giovani ed anziani in uno studio di veglia (Caplan et al., 2015).

## 5.2 Metodo

### 5.2.1 Soggetti

Lo studio ha coinvolto 40 volontari anziani sani (22 M, 18 F), tra i 60 e gli 80 anni (età media =  $68.4 \pm 1.02$ ), contraddistinti da una durata ed orari del sonno regolari (durata media del sonno  $7 \pm 1$  h e orari abituali tra le 24:00 e le 7:00 $\pm 1$ ), da assenza di disturbi del sonno ed eccessiva sonnolenza durante il giorno. Tali caratteristiche sono state valutate obiettivamente attraverso il "*Pittsburgh Sleep Quality Index*" (PSQI; Curcio et al., 2013) e l' "*Epworth Sleepiness Scale*" (ESS; Vignatelli et al., 2003)<sup>5</sup>. Inoltre sono stati preliminarmente somministrati lo "*State-Trait Anxiety Inventory - Y*" (STAI-Y; Spielberger et al., 1983)<sup>6</sup>, l' "*Hamilton Depression Rating Scale*" (HDRS; Hamilton,

---

<sup>5</sup> La scala di *Epworth della sonnolenza* (ESS) è un test volto a valutare la sonnolenza diurna. Il soggetto attribuisce un punteggio da 0 (non mi addormento mai) a 3 (ho alta probabilità di addormentarmi) relativo alla probabilità di addormentarsi in 8 situazioni di vita quotidiana. La somma dei punteggi di queste 8 componenti produce un punteggio globale che va da 0 a 24. Il cut off, al di sopra del quale il punteggio risulta indicativo della presenza di sonnolenza diurna, è 12.

<sup>6</sup> Lo *State-Trait Anxiety Inventory -Y* (STAI-Y) è un questionario volto a misura l'ansia. Si compone di due sottoscale che rilevano l'ansia di stato (Y1) e di tratto (Y2), ciascuna composta da 20 item ai quali il soggetto deve rispondere in termini di intensità (da "per nulla" a "moltissimo") per la prima sottoscala e di frequenza (da "quasi mai" a "quasi sempre") per la seconda, in base a una scala likert a 4 punti. Il cut off, al di sopra del quale si stima la presenza di ansia di stato o di tratto, è 40.



1960)<sup>7</sup> al fine di escludere secondarietà psichiatriche ed il “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE; Magni et al., 1996)<sup>8</sup> per verificare l’assenza di deterioramento cognitivo.

Il reclutamento dei soggetti è avvenuto prevalentemente presso i Centri Sociali Anziani delle zone limitrofe alla Facoltà di Medicina e Psicologia. Il protocollo del presente studio è stato approvato dal Comitato Etico del Dipartimento di Psicologia ed è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Ogni soggetto è stato preliminarmente informato riguardo agli obiettivi e alle procedure utilizzate, firmando un consenso informato per la raccolta e il trattamento dei dati.

### 5.2.2 Procedura

Per ciascun partecipante è stata programmata una singola sessione sperimentale notturna. Il protocollo utilizzato prevedeva che ciascuna sessione contenesse le seguenti fasi: 1) Una fase preparatoria per il montaggio degli elettrodi EEG e per l’applicazione di elettrodi per la registrazione EOG ed EMG; 2) Una fase di

---

<sup>7</sup> L’ *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) è un questionario che indaga 21 aree relative allo stato depressivo del soggetto. Ciascuna delle 21 aree rappresenta un singolo *item* della scala al quale l’esaminatore attribuisce un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave), o che va da 1 (assente) a 3 (chiaramente presente). Successivamente si attribuisce un punteggio a ogni area indagata che va da 0 (assente) a 4 (molto grave) e il punteggio totale che si ottiene varia da 0 a 28 punti. Il cut off, al di sopra del quale si stima la presenza di uno stato depressivo, è 13.

<sup>8</sup> Il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) è un test volto a valutare la presenza/assenza di deterioramento cognitivo. Il test è costituito da 30 *item*, che fanno riferimento a 7 aree cognitive differenti (orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva). La somma dei punteggi varia da 0 a 30 e viene tarata per età e scolarità del soggetto. Il cut off, al di sotto del quale si stima la presenza di deterioramento cognitivo, è 24.

registrazione PSG del sonno (sonno notturno 6-7 ore, orario della buonanotte h. 22:00 circa); 3) Una fase di audio-registrazione dell'eventuale esperienza onirica e di compilazione di un breve questionario relativo alle caratteristiche del sonno e del sogno immediatamente dopo il risveglio (h. 6:00 circa). I soggetti sono stati preliminarmente istruiti a considerare al pari di un sogno qualsiasi tipologia di attività mentale avvenuta durante il periodo di sonno, a tal fine è stato richiesto a ciascun partecipante di raccontare e descrivere dettagliatamente "tutto ciò che gli è passato per la mente nel periodo di sonno" (Foulkes, 1962).

I risvegli da stadio 2 NREM o da fase REM sono stati programmati dopo almeno 5 minuti di sonno continuativo senza cambiamenti di stadio.

### **5.2.3 Registrazioni polisonnografiche**

Le registrazioni polisonnografiche (PSG) sono state effettuate in una stanza insonorizzata e a temperatura controllata. Il sistema *Micromed System Plus* (MICROMED, Mogliano Veneto, Italy) ha permesso di acquisire i segnali polisonnografici.

I dati relativi all'attività corticale dei soggetti (EEG) sono stati acquisiti sullo scalpo attraverso 19 derivazioni corticali (C3, C4, Cz, Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5, T6) del sistema internazionale 10-20, esteso con riferimento medio sui mastoidi giuntati (A1, A2). Il segnale è stato acquisito ad una frequenza di campionamento di 256 Hz e un filtro passabanda da 0.5 a 40 Hz. Inoltre, per quanto riguarda l'attività oculare e muscolare, i dati sono stati acquisiti attraverso elettrodi bipolari per la registrazione EMG ed EOG. Per quanto concerne le rilevazioni EOG, è stato posizionato un elettrodo a circa un centimetro sopra e lateralmente al canto esterno dell'occhio destro ed uno a circa un centimetro sotto e lateralmente al canto esterno dell'occhio sinistro. I movimenti oculari sono stati registrati con una costante di tempo di 1 sec. ed un guadagno di 14 mV/mm. Il segnale EMG è stato rilevato

attraverso due elettrodi sottomentonieri predisposti uno sul lato destro ed uno su quello sinistro del muscolo ed è stato acquisito con una costante di tempo di 0.03 secondi ed un guadagno di 1.4 mV/mm. L'impedenza degli elettrodi è stata fissata al di sotto dei 5 kOhms.

#### **5.2.4 Diario del sonno e del sogno**

Il diario del sonno è uno strumento *self-report* che permette una stima della qualità del sonno in base a misure auto-riferite dai soggetti.

Al soggetto viene richiesto di compilare il diario entro 15 minuti dal risveglio per evitare che interferenze mnesiche possano influenzare le risposte. Il diario del sonno richiede di riferire alcune informazioni sulle caratteristiche del sonno relative all'ultimo periodo di sonno trascorso (De Gennaro et al., 2011).

Il diario del sonno e del sogno ha consentito di individuare le caratteristiche di sonno soggettivamente percepite (la latenza di addormentamento percepita; la facilità di addormentamento; il numero dei risvegli durante la notte, la facilità di ri-addormentamento; la durata degli eventuali risvegli durante la notte; il tempo totale di sonno; il livello di sonnolenza/vigilanza percepita al momento del risveglio; il livello di profondità percepito del sonno; il livello di tranquillità del sonno; il livello di ristoratività del sonno).

Per quanto riguarda l'esperienza onirica i soggetti sono invitati a riportare: la presenza/assenza di ricordo onirico; il numero di sogni ricordati; il livello di vividezza, bizzarria, carico emotivo e lunghezza del sogno percepiti su scala visuo-analogica (da 1 a 5).

### 5.2.5 Analisi dei dati

Sono stati analizzati i dati relativi ai 40 soggetti, così suddivisi in base alle condizioni ottenute: 20 soggetti sono stati risvegliati da uno stadio 2 NREM (9 REC,11 NREC), mentre 20 soggetti sono stati risvegliati dalla fase REM (9 REC,11 NREC).

#### Macrostruttura del sonno

I tracciati polisonnografici sono stati siglati secondo i criteri standard (Rechtschaffen & Kales, 1968) per epoche di 20 secondi reiettando gli artefatti dovuti ad attivazioni muscolari e movimenti oculari. A partire dai dati così ottenuti, sono stati poi ricavati i parametri del sonno: latenza dello stadio 1; latenza dello stadio 2; latenza dello stadio 3; durata (min) dello stadio 1,2,3 e REM; tempo totale di sonno (TST; somma della durata di tutti gli stadi del sonno); tempo totale di letto (TBT); indice di efficienza del sonno (IES; tempo totale di sonno / tempo totale di letto x 100), numero dei risvegli, numero di *arousal* e veglia intra-sonno (Casagrande & De Gennaro, 1998).

#### Report onirici

Le audio-registrazioni sono state integralmente trascritte e successivamente sottoposte a una procedura di *pruning* attraverso la quale sono state eliminate tutte le pause, le ripetizioni e i commenti del sognatore non strettamente collegati ai contenuti onirici. Due giudici indipendenti, ignari dell'obiettivo dello studio, hanno attribuito ad ogni report i punteggi relativi alle variabili quantitative e qualitative del ricordo onirico. Nello specifico tra le variabili quantitative vengono considerate: il numero dei sogni ricordati (N) e la lunghezza del *report* espressa in numero di parole (*Total Word Count* – TWC). Nello specifico per il TWC sono state conteggiate tutte le singole parole del resoconto onirico precedentemente sottoposto a *pruning*.

L'addestramento dei due giudici per l'attribuzione dei punteggi si è basato su un

*database* dei punteggi dei resoconti di sogni raccolti in un precedente studio (De Gennaro et al., 2011).

Per l'assegnazione dei punteggi alle variabili qualitative sono stati esaminati i singoli resoconti, assegnando ad ognuno un punteggio di contenuto emotivo (EC), bizzarria (B) e vividezza (VV) secondo 3 scale di valutazione Likert a 6 punti: da 1 "in misura molto modesta" a 6 "in misura molto grande" (De Gennaro et al., 2010). Per l'attribuzione dei punteggi di bizzarria sono stati considerati sia i contenuti onirici bizzarri (personaggi, azioni e oggetti improbabili o impossibili, metamorfosi, ruoli inappropriati) sia gli elementi bizzarri dei *report* (discontinuità della trama, trama ed ambientazione impossibile o improbabile). La vividezza è stata valutata in base ad una scala d'intensità: (1) nessun'immagine (solo pensiero), (2) immagini molto vaghe e indistinte, (3) meno vaghe ma indistinte, (4) moderatamente vivide e chiare, (5) chiare e ragionevolmente vivide, (6) perfettamente chiare come una visione normale. Il punteggio relativo al carico emotivo (EC) è stato attribuito non tenendo in considerazione la distinzione tra componenti emotive positive e negative.

Il grado di attendibilità *inter-rater* tra i due giudici, calcolato mediante  $k$  di Cohen, corrispondeva a  $k=0.80$  (sostanziale concordanza) per i resoconti onirici ottenuti al risveglio da sonno NREM e a  $k=0.695$  (sostanziale concordanza) per i resoconti onirici ottenuti al risveglio da sonno REM. Ogni incongruenza nell'assegnazione dei punteggi è stata risolta mediante un confronto tra i valutatori.

Per quanto riguarda i report onirici è stato quindi possibile ottenere due categorie di variabili: le misure auto-riferite all'interno dei diari del sogno (numero dei sogni ricordati, lunghezza percepita del sogno, carico emotivo, vividezza e bizzarria) e le misure eterovalutate ottenute dallo *scoring* dei resoconti onirici (N, TWC, EC, V, B).

### **Analisi quantitativa del segnale EEG**

I segnali polisonnografici relativi agli ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio, in seguito a conversione analogico-digitale con una frequenza di campionamento di 256 Hz sono stati ulteriormente sottoposti a siglatura secondo i criteri *standard* (Rechtschaffen & Kales, 1968) per epoche di 8 secondi, in modo da eliminare eventuali artefatti. Successivamente, i dati così trattati per le 19 derivazioni sono stati sottoposti ad analisi spettrale attraverso il calcolo della FFT con risoluzione di frequenza a 0.25 Hz.

I dati acquisiti sono stati mediati e suddivisi secondo le bande EEG canoniche (non tenendo in considerazione frequenze superiori a 25 Hz): delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). Infine si è applicato il logaritmo alle potenze dello spettro risultante.

### **Detezione dell'attività oscillatoria**

I segnali EEG relativi agli ultimi 5 minuti di sonno sono stati successivamente sottoposti ad un'analisi specifica per la rilevazione dell'attività oscillatoria, BOSC (*Better OSCillation detection method*<sup>4</sup>; vedere p. 64) (Caplan et al., 2001; Whitten et al., 2011). L'analisi BOSC è stata eseguita sia per il gruppo risvegliato da stadio 2 NREM sia per il gruppo risvegliato da REM, separatamente per ciascun elettrodo e per ogni frequenza di interesse (0.5–30 Hz). L'algoritmo implementato da Caplan et al. (2001) ha consentito di ottenere la proporzione media di tempo in cui le oscillazioni significative sono state rilevate negli ultimi 5 minuti di sonno (*Pepisode*; Caplan et al., 2001; Whitten et al., 2011).

### 5.2.6 Analisi statistica

Le variabili macrostrutturali del sonno della condizione di REC sono state confrontate con i dati relativi alla condizione di NREC, sia per i risvegli da stadio 2 NREM che da sonno REM, mediante *t-student* per campioni non appaiati.

Per effettuare i confronti statistici tra le due condizioni REC e NREC, separatamente per REM e NREM, sia per l'intera notte che relativamente agli ultimi 5 minuti prima del risveglio, sono stati realizzati test t di *Student* per campioni non appaiati a 2 code, per ciascuna derivazione e per ogni banda di frequenza.

E' stata applicata, inoltre, la correzione di Bonferroni al fine di correggere il valore di  $\alpha$  critico per l'elevato numero di confronti multipli eseguiti. Considerando che i dati EEG sono variabili mutualmente correlate tra loro, è stato calcolato un indice di intercorrelazione tra le variabili dipendenti (Sankoh et al., 1997; Perneger, 1998) separatamente per le singole condizioni: intera notte NREM ( $r = 0.786$ ) e REM ( $r = 0.728$ ), ultimi 5 minuti di sonno NREM ( $r = 0.628$ ) e REM ( $r = 0.745$ ). Tenendo conto di queste correlazioni e del numero di confronti statistici effettuati (95), il valore di alpha critico è stato ponderato in tal modo:  $\alpha \leq 0.019$  ( $t \geq 2.58$ ) per l'intera notte NREM,  $\alpha \leq 0.015$  ( $t \geq 2.70$ ) per l'intera notte REM,  $\alpha \leq 0.009$  ( $t \geq 2.92$ ) per gli ultimi 5 minuti di sonno NREM e  $\alpha \leq 0.016$  ( $t \geq 2.67$ ) per gli ultimi 5 minuti di sonno REM.

Infine, per quanto riguarda le misure qualitative e quantitative relative ai contenuti onirici, è stata effettuata una correlazione (*R di Pearson*) con le variabili elettrofisiologiche e macrostrutturali di interesse.

## 5.3 Risultati

### 5.3.1 Variabili macrostrutturali

Nella Tabella 3 e nella Tabella 4 sono riportati i risultati dei confronti statistici relativi alle variabili polisonnografiche relative alle notti dei gruppi dei REC e dei NREC. La Tabella 3 mostra i dati relativi ai soggetti risvegliati da stadio 2 NREM, mentre la

Tabella 4 quelli relativi ai soggetti risvegliati da una fase di sonno REM. Per entrambi i gruppi non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra la condizione REC e NREC.



**Tabella 3 Macrostruttura del sonno per i soggetti risvegliati da sonno NREM**

Variabili	REC		NREC		<i>t-values</i>	<i>p-values</i>
	Media	ES	Media	ES		
<b>Latenza stadio 1 (min)</b>	47.41	15.21	28.21	9.87	1.10	0.29
<b>Latenza stadio 2 (min)</b>	20.25	8.29	17.12	4.30	0.35	0.73
<b>Latenza stadio 3 (min)</b>	58.06	15.35	57.48	10.15	0.03	0.98
<b>Latenza REM (min)</b>	132	26.14	88.72	13.18	1.56	0.14
<b>Stadio 1 (min)</b>	14.45	3.29	14.36	2.86	0.02	0.99
<b>Stadio 2 (min)</b>	235.11	11.38	244.21	11.14	-0.57	0.58
<b>Stadio 3 (min)</b>	1.33	0.66	3.73	1.80	-1.15	0.27
<b>REM (min)</b>	45.33	7.04	51.73	4.72	-0.78	0.26
<b>WASO (min)</b>	72.25	16.58	53.75	9.54	1.01	0.33
<b>Risvegli (#)</b>	19.44	2.82	14.18	2.32	1.45	0.16
<b>Arousals (#)</b>	23.89	3.23	17.09	3.18	1.49	0.15
<b>TST (min)</b>	282.40	24.03	305.62	9.28	-0.97	0.34
<b>TBT (min)</b>	388.70	13.94	374.18	10.87	0.83	0.42
<b>SEI % (TTS/TTL)</b>	76.5	0.04	81.4	0.03	-1.01	0.33

**Tabella 4 Macrostruttura del sonno per i soggetti risvegliati da sonno REM**

Variabili	REC		NREC		<i>t-values</i>	<i>p-values</i>
	Media	ES	Media	ES		
<b>Latenza stadio 1 (min)</b>	10.59	2.40	19.27	5.83	-1.27	0.22
<b>Latenza stadio 2 (min)</b>	10.22	1.77	15.15	3.81	-1.09	0.29
<b>Latenza stadio 3 (min)</b>	64.75	16.67	53.24	10.56	0.51	0.62
<b>Latenza REM (min)</b>	82.56	9.82	81.69	7.96	0.07	0.95
<b>Stadio 1 (min)</b>	13.25	1.85	14.79	2.84	-0.43	0.67
<b>Stadio 2 (min)</b>	232.18	13.22	217.39	17.35	0.65	0.52
<b>Stadio 3 (min)</b>	3.07	1.15	2	0.80	0.74	0.47
<b>REM (min)</b>	52.15	6.46	57.73	6.49	-0.60	0.55
<b>WASO (min)</b>	79.29	13.26	80.99	14.32	-0.09	0.93
<b>Risvegli (#)</b>	23.66	2.32	18.82	2.30	1.47	0.16
<b>Arousals (#)</b>	21.88	3.36	20.18	4.13	0.31	0.15
<b>TST (min)</b>	300.55	16.86	291.55	21.29	0.32	0.95
<b>TBT (min)</b>	388.44	16.13	387.03	14.09	0.06	0.75
<b>SEI % (TST/TBT)</b>	77.33	0.03	74.92	0.04	0.44	0.67

**Tabella 3-4.** Medie ed errori standard (ES) delle variabili polisonnografiche relative alle notti registrate. In ciascuna tabella, nella parte sinistra sono riportati i dati relativi alla condizione di REC e accanto i dati relative alla condizione NREC. Sono riportati, nelle ultime due colonne, i risultati delle t di Student per campioni non appaiati a due code con i relativi *p-values*.

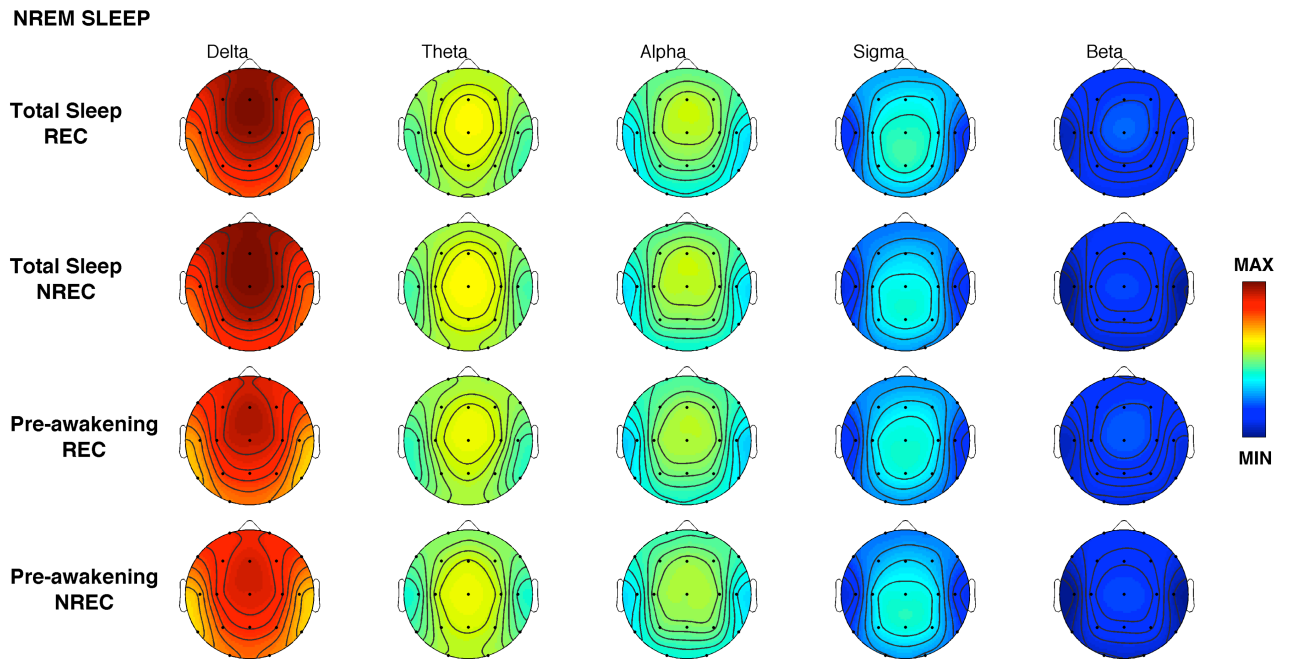
WASO = veglia intra-sonno; TST = tempo totale di sonno; TBT = tempo totale di letto; SEI = indice di efficienza del sonno.

### 5.3.2 Risvegli da sonno NREM

Nella Figura 6 è riportata la topografia EEG del sonno NREM relativa sia all'intera notte di sonno che agli ultimi 5 minuti che hanno preceduto il risveglio. Nello specifico, sono raffigurate le mappe topografiche delle potenze spettrali delle bande canoniche EEG ottenute dalle analisi del segnale mediante FFT, per ciascuno dei due gruppi caratterizzati dalla presenza (REC) o assenza (NREC) di ricordo dei sogni al risveglio da uno stadio 2 di sonno NREM.

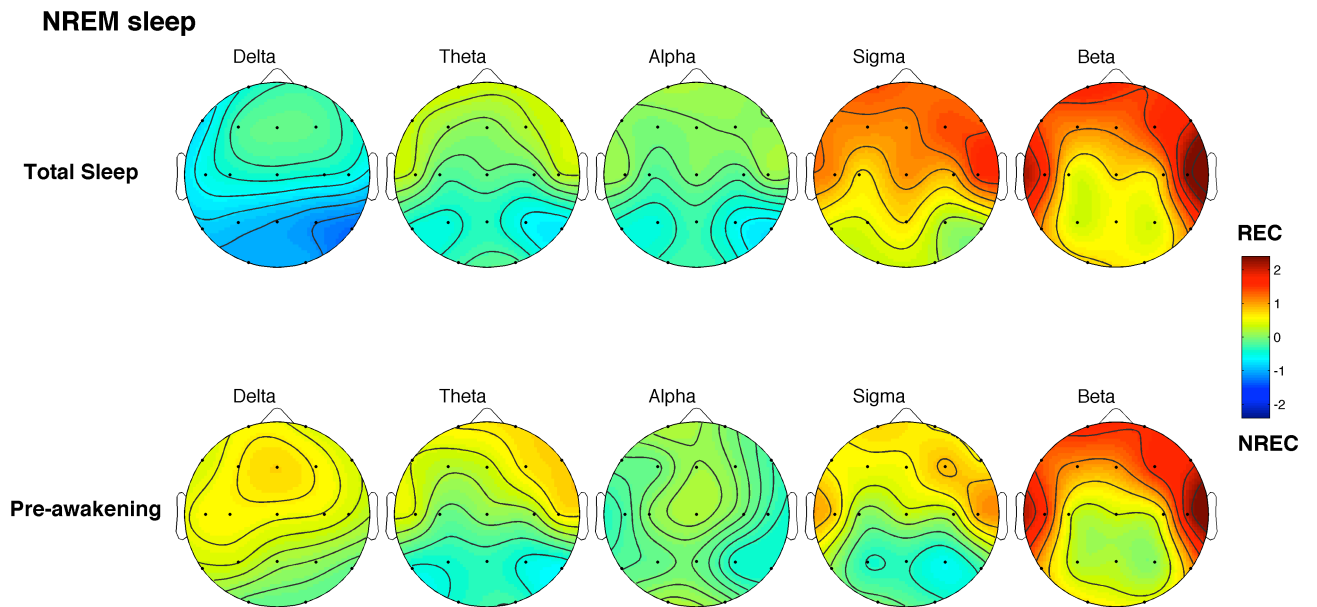
Le mappe in questione documentano l'andamento topografico dell'EEG nei due casi (REC *vs* NREC) e la conformità ai modelli standard di topografia EEG del sonno (Marzano et al., 2010). E' presente un andamento preferenziale anteriore per tutte le attività a onde lente (*Slow Wave Activity, SWA*). Si può osservare principalmente una SWA che segue un gradiente antero-posteriore, con dei valori massimi frontali (attività delta) e centro-parietali (attività sigma). Sostanzialmente, le prime due righe della Figura 6 riportano la tipica distribuzione topografica dell'EEG di sonno NREM che si riscontra nel corso dell'intera notte.

Le ultime due righe della Figura 6 mostrano l'andamento dell'attività EEG relativa all'ultimo segmento di sonno nelle due condizioni (REC e NREC). L'andamento dell'attività EEG in questo caso è del tutto paragonabile a quello descritto per l'intera notte, con l'unica differenza che l'ammontare complessivo dell'attività delta è minore, come si può evincere dall'osservazione della relativa gamma cromatica, rispetto a quella delle topografie EEG dell'intera notte. Tale dato risulta, peraltro, coerente con la letteratura che riporta il decremento esponenziale della SWA nel corso di una canonica notte di sonno (Borbély, 1982).



**Figura 6.** Mappe della distribuzione topografica delle potenze spettrali per i soggetti risvegliati da sonno NREM, per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). Le prime due righe si riferiscono al sonno NREM relativo all'intera notte di sonno, mentre le ultime due righe si riferiscono agli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica di colori caldi corrisponde a valori di potenza spettrale più elevati; la gamma cromatica di colori freddi rappresenta valori di potenza spettrale più bassi.

Nella Figura 7 sono riportate le mappe topografiche relative ai confronti statistici tra la condizione di REC e di NREC per il sonno NREM, sia per l'intera notte che per gli ultimi 5 minuti di sonno. E' opportuno sottolineare che nessuna differenza sopravvive statisticamente in seguito alla correzione per confronti multipli. Tuttavia, è possibile osservare un *trend* per quanto riguarda l'intera notte di sonno, nella direzione di un incremento dell'attività beta temporale nei soggetti che ricordano i sogni (T4  $t = 2.4$ ,  $p = 0.027$ ).

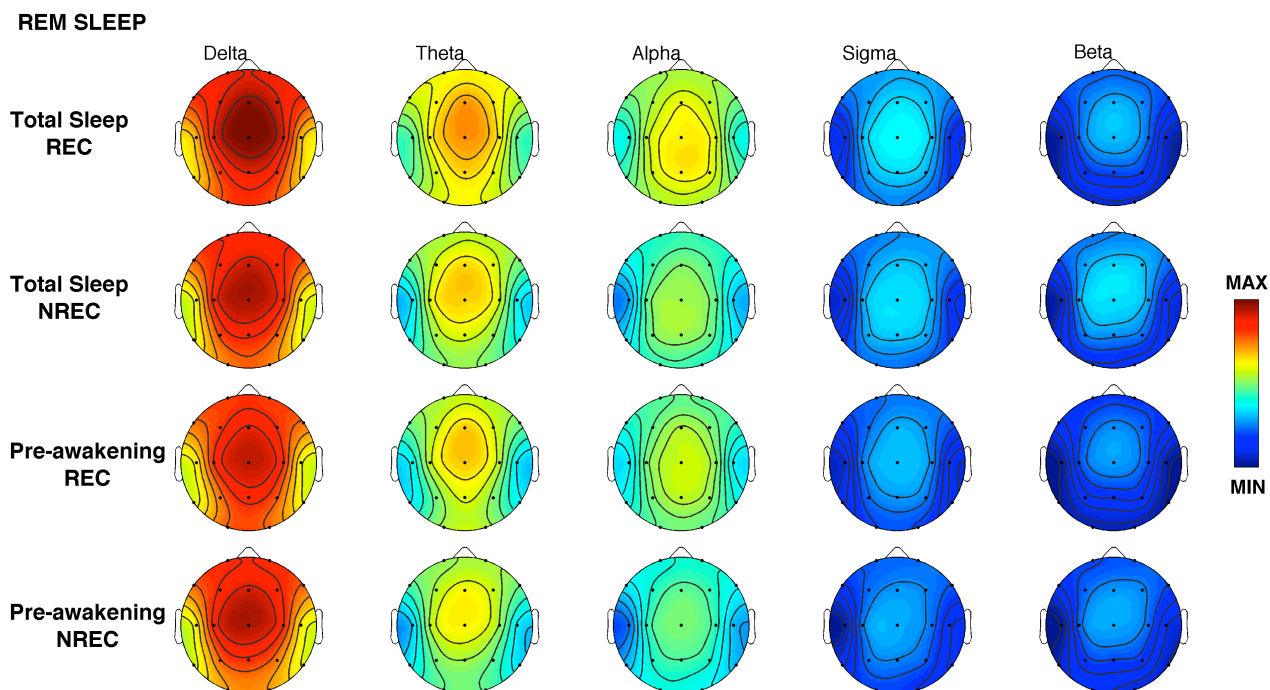


**Figura 7.** Mappe topografiche dei confronti statistici tra il gruppo REC e NREC nel sonno NREM per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz), nell'intera notte e negli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica dei colori caldi corrisponde a potenze spettrali maggiori nel gruppo di REC. La gamma cromatica dei colori freddi rappresenta potenze spettrali maggiori nel gruppo di NREC.

### 5.3.3 Risvegli da sonno REM

Nella Figura 8 sono riportate le mappe topografiche delle frequenze spettrali relative sia all'intera notte e che agli ultimi 5 minuti di sonno REM. Sostanzialmente si osserva che le rappresentazioni topografiche risultano essere conformi alla topografia standard dell'EEG per il sonno REM. Non stupisca che, sebbene le mappe per il sonno NREM e REM siano scalate con massimi e minimi relativi, l'andamento topografico per alcune bande di frequenza appaia molto simile a quello osservato per il NREM (Marzano et al., 2010). E' possibile osservare una prevalenza di attività ad onde lente a livello centrale e centro-frontale e, in maniera del tutto tipica per il sonno REM, un andamento prevalente centro-frontale del ritmo theta con un picco sulla linea mediana (Marzano et al., 2010). Infine per l'attività sigma, come per il NREM, si riscontra una prevalenza nell'area centro-parietale.

Anche la distribuzione topografica dell'EEG relative all'ultimo segmento di sonno REM mostra le medesime caratteristiche descritte per il REM dell'intera notte.

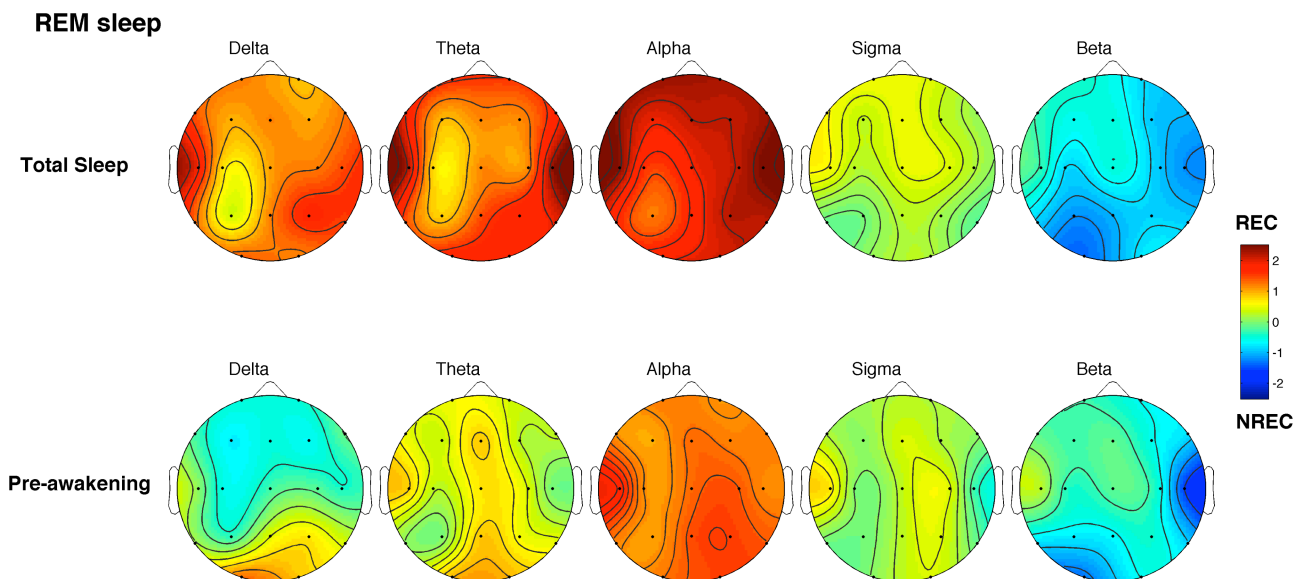


**Figura 8.** Mappe della distribuzione topografica delle potenze spettrali per i soggetti risvegliati da sonno REM, per ciascuna banda di frequenza , delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz). Le prime due righe si riferiscono al sonno REM relativo all'intera notte di sonno, mentre le ultime due righe si riferiscono agli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica di colori caldi corrisponde a valori di potenza spettrale più elevati; la gamma cromatica di colori freddi rappresenta valori di potenza spettrale più bassi.

Nella Figura 9 sono riportate le mappe topografiche relative ai confronti statistici tra la condizione di REC e di NREC per il sonno REM, sia per l'intera notte che per gli ultimi 5 minuti di sonno.

Come per il sonno NREM, anche in questo caso nessuna differenza sopravvive statisticamente in seguito alla correzione per confronti multipli. Tuttavia, è possibile osservare un *trend* per quanto riguarda l'intera notte di sonno, nella direzione di un incremento dell'attività alpha fronto-temporale nei soggetti che ricordano i sogni (Fp1  $t = 2.37$ ,  $p = 0.029$ ; F7  $t = 2.44$ ,  $p = 0.025$ ; F8  $t = 2.33$ ,  $p = 0.03$ ; T3  $t = 2.40$ ,  $p =$

0.027; T4  $t = 2.50$ ,  $p = 0.021$ ).



**Figura 9.** Mappe topografiche dei confronti statistici tra il gruppo REC e NREC nel sonno REM per ciascuna banda di frequenza, delta (0.5-4.75 Hz), theta (5.00-7.75 Hz), alpha (8.00-11.75 Hz), sigma (12.00-15.75 Hz) e beta (16.00-24.75 Hz), nell'intera notte e negli ultimi 5 minuti precedenti il risveglio. La gamma cromatica dei colori caldi corrisponde a potenze spettrali maggiori nella gruppo di REC. La gamma cromatica dei colori freddi rappresenta potenze spettrali maggiori nel gruppo di NREC.

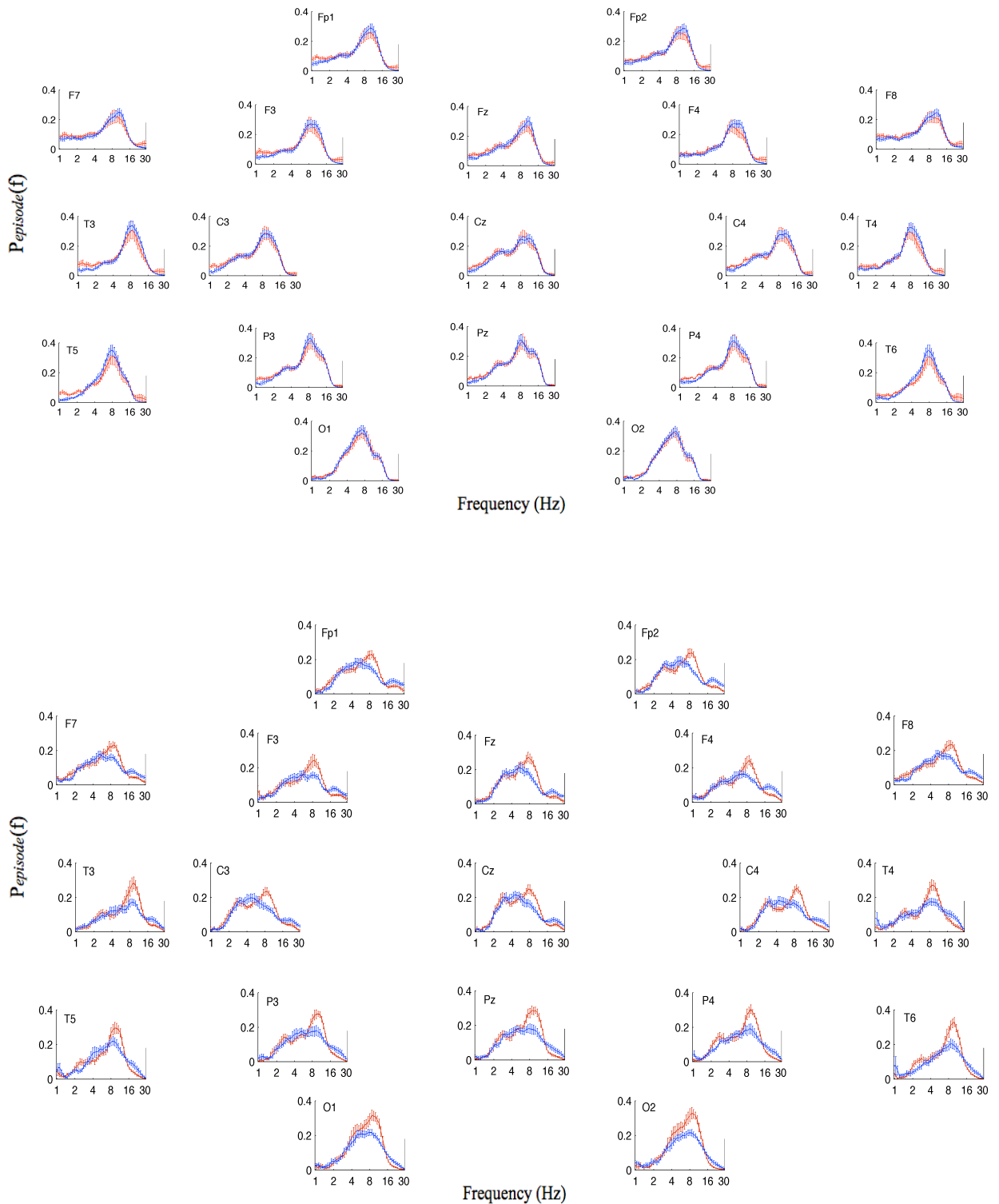
### 5.3.4 Detezione dell'attività oscillatoria

La Figura 10 mostra la proporzione media di attività oscillatoria [ $P_{episode}(f)$ ] presente negli ultimi 5 minuti di sonno NREM in funzione della frequenza (Hz), per ciascuna derivazione corticale considerata. Similmente, la Figura 11 riporta la proporzione media di attività oscillatoria [ $P_{episode}(f)$ ] presente negli ultimi 5 minuti di sonno REM in funzione della frequenza (Hz), per ciascun canale EEG.

E' possibile osservare che per quanto concerne i soggetti risvegliati da stadio 2 NREM l'andamento dell'attività oscillatoria rilevata tramite BOSC del gruppo dei REC (colore rosso) è sostanzialmente sovrapponibile a quella rilevata dai NREC (colore blu). Diversamente, per i soggetti risvegliati da sonno REM si evidenzia una macroscopica differenza in corrispondenza dell'alpha (8-12 Hz). Per tale ragione, una

volta identificata la frequenza di picco dell'attività oscillatoria entro il *range* dell'alpha a 8.5 Hz, sono stati effettuati i confronti statistici (*t-Student* per campioni non appaiati a due code) tra il gruppo di REC e NREC (Figura 12). Considerando il livello di intercorrelazione tra i dati ( $r = 0.77$ ), in seguito a correzione di Bonferroni ( $\alpha \leq 0.025$ ) è stata osservata una differenza statisticamente significativa in corrispondenza della maggior parte delle derivazioni corticali (C3  $t = 3.78$ ,  $p = 0.0014$ ; C4  $t = 3.43$ ,  $p = 0.003$ ; Cz  $t = 2.91$ ,  $p = 0.009$ ; Fp1  $t = 3.08$ ,  $p = 0.006$ ; Fp2  $t = 4.20$ ,  $p = 0.0005$ ; F3  $t = 2.45$ ,  $p = 0.025$ ; F4  $t = 3.30$ ,  $p = 0.004$ ; F7  $t = 2.83$ ,  $p = 0.011$ ; F8  $t = 2.81$ ,  $p = 0.012$ ; Fz  $t = 3.43$ ,  $p = 0.003$ ; O1  $t = 2.93$ ,  $p = 0.009$ ; O2  $t = 2.92$ ,  $p = 0.009$ ; Pz  $t = 2.81$ ,  $p = 0.012$ ; T4  $t = 2.52$ ,  $p = 0.021$ ; T6  $t = 2.65$ ,  $p = 0.016$ ). In altri termini, l'ultimo segmento di sonno dei soggetti che hanno ricordato il sogno al risveglio presenta un incremento diffuso dell'alpha oscillatorio ad 8.5 Hz.



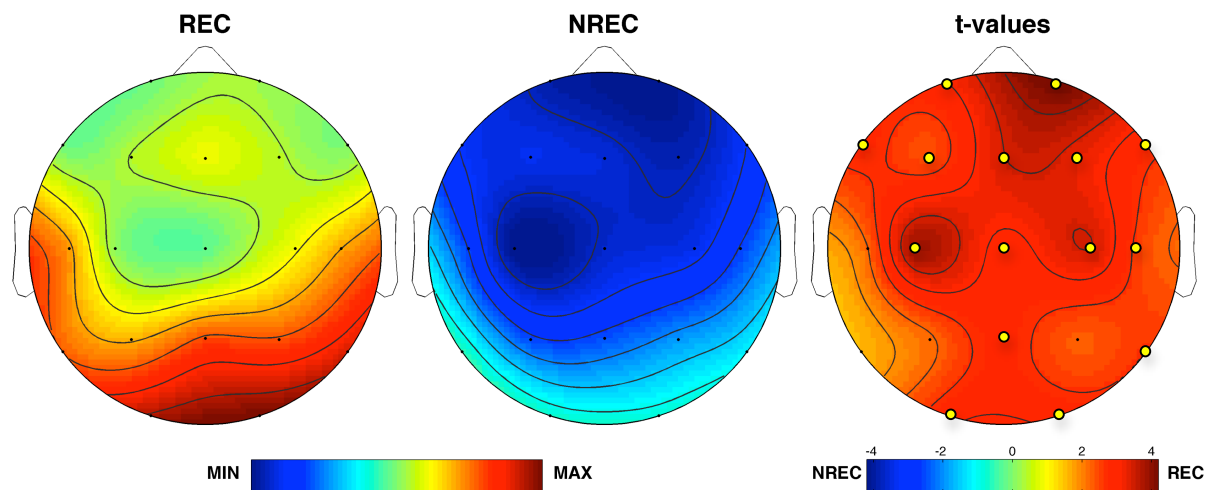


**Figura 10-11.** Distribuzione topografica delle oscillazioni EEG rilevate mediante il metodo *Better OSCillation* (BOSC) durante gli ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio. Nel pannello superiore sono rappresentate le distribuzioni topografiche per l'ultimo segmento di sonno dei soggetti risvegliati da stadio 2 NREM, mentre nel pannello inferiore quelle relative all'ultimo segmento di sonno dei soggetti risvegliati da REM.

I *Recaller* (REC) sono rappresentati dal colore rosso, i *Non-recaller* (NREC) dal colore blu.

La proporzione media del tempo [ $P_{episode}(f)$ ] dell'EEG in cui sono presenti oscillazioni è stato riportato per ogni derivazione corticale. I  $P_{episode}(f)$  sono rappresentati in funzione della frequenza nel range 0.5-30 Hz.

### Alpha Frequency Peak (8.5 Hz)



**Figura 12.** Distribuzione topografica dell'alpha oscillatorio alla frequenza di picco 8.5 Hz. Da sinistra, le prime due mappe mostrano l'andamento topografico della porzione media di tempo in cui le oscillazioni sono state rilevate ( $P_{episode}$ ) in corrispondenza della frequenza di picco a 8.5 Hz, negli ultimi 5 minuti di sonno precedenti il risveglio, rispettivamente per la condizione REC e NREC. L'ultima mappa rappresenta i confronti statistici tra le due condizioni (REC vs. NREC). Le derivazioni in cui le differenze risultano statisticamente significative ( $p < 0.015$ ) sono indicate con il cerchietto giallo (C3  $t = 3.78$ ,  $p = 0.0014$ ; C4  $t = 3.43$ ,  $p = 0.003$ ; Cz  $t = 2.91$ ,  $p = 0.009$ ; Fp1  $t = 3.08$ ,  $p = 0.006$ ; Fp2  $t = 4.20$ ,  $p = 0.0005$ ; F3  $t = 2.45$ ,  $p = 0.025$ ; F4  $t = 3.30$ ,  $p = 0.004$ ; F7  $t = 2.83$ ,  $p = 0.011$ ; F8  $t = 2.81$ ,  $p = 0.012$ ; Fz  $t = 3.43$ ,  $p = 0.003$ ; O1  $t = 2.93$ ,  $p = 0.009$ ; O2  $t = 2.92$ ,  $p = 0.009$ ; Pz  $t = 2.81$ ,  $p = 0.012$ ; T4  $t = 2.52$ ,  $p = 0.021$ ; T6  $t = 2.65$ ,  $p = 0.016$ ).

### 5.3.5. Variabili oniriche

Le variabili oniriche sono state correlate con le misure elettrofisiologiche per le quali è emersa una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei REC e dei NREC. In altre parole, è stata stimata una possibile correlazione tra la diffusa attività oscillatoria ad 8.5 Hz durante il sonno REM, individuata mediante l'algoritmo BOSC,

e le variabili oniriche auto- ed etero-valutate. Non è stata riscontrata, tuttavia, alcuna correlazione statisticamente rilevante.

Sebbene nessuna differenza sia stata rilevata tra i REC e i NREC per quanto concerne l'attività EEG durante l'intera notte (Figura 7 e Figura 9), ci si è chiesti se il ricordo onirico potesse essere associato ad un aumento di fragilità del sonno notturno, considerando che le maggiori differenze tra i due gruppi sembrano andare nella direzione di un incremento dell'attivazione corticale nei REC, sia per i risvegli da sonno NREM (incremento del beta temporale) che REM (incremento dell'alpha fronto-temporale). In tal senso, si è scelto di valutare il livello di correlazione tra le misure macrostrutturali indicative di una frammentarietà del sonno e le caratteristiche qualitative e quantitative dei ricordi onirici. Per quanto riguarda i soggetti risvegliati da sonno REM è stata rilevata una correlazione positiva tra il numero di *arousal* e la bizzarria eterovalutata ( $R = 0.73$ ,  $p = 0.02$ ).

Per quanto concerne i soggetti risvegliati da stadio 2 NREM è stata evidenziata una correlazione positiva tra la veglia intrasonno (WASO) e la vividezza del ricordo onirico, sia auto-riferita ( $R = 0.71$ ,  $p = 0.030$ ) che etero-valutata ( $R = 0.69$ ,  $p = 0.036$ ). Inoltre, la lunghezza soggettivamente percepita del sogno correla negativamente con l'indice di efficienza del sonno (IES;  $R = -0.70$ ;  $p = 0.030$ ). Infine, il numero totale di parole (TWC) correla negativamente con il numero di *arousal* ( $R = -0.74$ ;  $p = 0.02$ ).

#### 5.4. Discussione

Il presente lavoro aveva lo scopo di esplorare i correlati EEG del ricordo onirico negli anziani mediante un protocollo notturno.

Per i soggetti risvegliati da sonno NREM è emersa un'associazione tra il ricordo onirico e la prevalenza di attività beta temporale durante l'intera notte di sonno, mentre per il sonno REM si è evidenziata una relazione tra il ricordo onirico e la predominanza di attività alpha fronto-temporale durante l'intera notte di sonno. Le relazioni riportate risultano essere soltanto delle "tendenze", in quanto nessuna differenza risulta statisticamente significativa. Inoltre, l'algoritmo BOSC ha consentito di rilevare che la specifica attività oscillatoria nel *range* dell'alpha (8.5 Hz) durante l'ultimo segmento di sonno REM è predittivo del successivo ricordo onirico mattutino.

A nostra conoscenza, questo è il primo studio nell'ambito della letteratura sul *dreaming* ad aver indagato l'attività oscillatoria pre-risveglio in soggetti anziani. In questa sede, è stato più volte ricordato come la *Fast Fourier Transform* sia stata ideata per segnali stazionari, non risultando, perciò, totalmente adeguata per analizzare le oscillazioni ritmiche all'interno del segnale EEG (Caplan et al., 2001). Non stupisca che la presenza di oscillazioni alpha (8.5 Hz) durante l'ultimo segmento di sonno REM dei REC si configuri come un risultato sostanzialmente confermativo del *trend* osservato per le potenze spettrali esaminate mediante FFT durante l'intera notte, in quanto l'attività alpha si caratterizza per essere prevalentemente oscillatoria, piuttosto che "di *background*" (Caplan et al., 2015).

E' necessario notare che, se da un lato i riscontri ottenuti sugli anziani risultano totalmente discordanti con quanto rilevato da Marzano et al. (2011) sui soggetti di giovane età, dall'altro i *pattern* EEG rilevati nei soggetti anziani in relazione al *recall* onirico non sono del tutto dissimili rispetto a quelli riscontrati nello studio precedentemente presentato in questa sede, realizzato su un campione di giovani

adulti entro un disegno di *nap* multipli per misure ripetute (Capitolo 3). Si consideri, infatti, che, sia l'incremento del beta durante il sonno NREM che dell'alpha durante la fase REM, possono essere ancora una volta ritenute espressione di un relativo *arousal* corticale. E' possibile ipotizzare che, nell'anziano sano, una maggiore attivazione corticale possa facilitare il recupero del ricordo del sogno (Antrobus, 1991; De Gennaro et al., 2010).

E' stato peraltro osservato che le caratteristiche del ricordo onirico risultano correlate alla frammentarietà del sonno. In particolare, le caratteristiche qualitative, quali bizzarria e vividezza (auto- ed etero-riferita), sono relate al numero di attivazioni notturne e alla durata della veglia intrasonno, rispettivamente per resoconti onirici al risveglio da REM e NREM. Anche la lunghezza del sogno, stimata soggettivamente, sembra essere associata ad una minore efficienza del sonno per i soggetti risvegliati da sonno NREM. Prese insieme, tali evidenze appaiono coerenti con l'idea che un *background* fisiologico caratterizzato da maggiore *arousal* e, in generale, un sonno più superficiale e meno consolidato, possano influenzare anche le caratteristiche qualitative del *dream recall*. Tale riscontro appare parzialmente coerente con l'evidenza che gli individui che soffrono di *nightmares*, ossia sogni dall'affettività negativa particolarmente vividi e a volte bizzarri, presentano un sonno disturbato, con un maggiore ammontare di WASO e una minore efficienza del sonno (Simor et al., 2012).

Il risultato relativo ad una correlazione inversa tra il numero di parole dei *report* onirici da sonno NREM e il numero di *arousal* appare, invece, di più difficile interpretazione. Sebbene tale riscontro sembri andare in direzione contraria rispetto all'evidenza che una minore efficienza del sonno sia relata ad una maggiore lunghezza percepita del sogno, si deve considerare che si tratta di due misure stimate diversamente, l'una eterovalutata e l'altra autoriferita. In particolare, si vuole

sottolineare che un'aumentata lunghezza percepita potrebbe in parte dipendere dalle caratteristiche qualitativamente intense del ricordo onirico.

E' infine opportuno osservare che il protocollo utilizzato non consente di tenere sotto controllo le variabili elettrofisiologiche presenti stabilmente nei soggetti registrati. Si consideri, che a differenza che del protocollo *nap* utilizzato nello studio precedente (Capitolo 3), si è scelto di utilizzare con gli anziani un disegno *between-subjects*. E' dunque plausibile, che anche in questo caso, alcune caratteristiche di "tratto" possano aver influenzato i *pattern* EEG osservati relati al ricordo onirico (Scarpelli et al., 2015).

## LIMITI

E' opportuno sottolineare che entrambi gli studi presentano alcuni limiti.

Per quanto riguarda il primo esperimento, si ritiene che, se da una parte il protocollo di nap pomeridiani, faciliti la reiterazione delle sessioni sperimentali necessarie nell'ambito di un disegno *within-subjects*, dall'altra questo potrebbe aver contribuito a rendere meno stabile il sonno dei soggetti registrati. Ciò potrebbe spiegare la presenza di alcune caratteristiche osservabili nella macrostruttura del sonno dei soggetti, che sembrano differenziarsi tra il gruppo risvegliato da sonno REM e NREM. Questi ultimi, infatti, riportavano nella maggior parte dei casi un sonno "peggiore" (i.e. indice di efficienza del sonno  $\approx 60\%$ ), che potrebbe aver motivato la scelta "online" di provocare un risveglio dallo stadio 2 NREM, piuttosto che da sonno REM.

Per quanto concerne il secondo esperimento, è necessario evidenziare l'assenza di una notte di adattamento. Tale scelta è stata motivata dalle notevoli difficoltà di reclutamento del campione sperimentale e dalle intrinseche difficoltà, dovute all'età, nell'ottenere la disponibilità dei soggetti a trascorrere più di una notte in laboratorio.

Per entrambi i protocolli, si vuole inoltre sottolineare che, sebbene si sia scelto di somministrare diari del sonno e del sogno ampiamente utilizzati in precedenti studi (De Gennaro et al., 2011; Marzano et al., 2011; De Gennaro et al., 2016; Polini et al., 2016), potrebbe essere auspicabile in successive indagini applicare uno strumento standardizzato quale il "*Consensus Sleep Diary*" (Carney et al., 2012).

Infine, in entrambi gli studi si è scelto di scartare dalle analisi finali le condizioni di "*white dream*", determinate dalla sensazione di aver sognato in assenza di un report onirico. Verosimilmente, tale condizione potrebbe essere caratterizzata da correlati EEG differenti rispetto alle due condizioni considerate (REC e NREC).

## CONCLUSIONI GENERALI

La presente trattazione ha evidenziato la complessità del sogno in qualità di oggetto d'indagine neuroscientifica. Nei precedenti capitoli sono stati discussi i diversi approcci allo studio del sogno sviluppati nel corso degli ultimi decenni, le specifiche teorie e le prospettive nate dalla necessità di spiegarne l'origine e le molteplici metodologie per indagare il ricordo onirico.

In maniera più rilevante, l'obiettivo generale del presente elaborato era quello di apportare un aggiornamento alla conoscenza dei meccanismi relativi al *dream recall*, proponendo due lavori di ricerca i cui obiettivi sono stati delineati a partire dai limiti emersi dall'esame della più recente letteratura sull'attività onirica. Il primo studio è nato dall'evidenza che i riscontri empirici finora disponibili sul *dream recall* sono stati per lo più ottenuti tramite disegni *between-subjects*, non consentendo in tal modo di comprendere se i *pattern* EEG riscontrati siano attribuibili a variabili di "stato", ossia a fattori fisiologici contingenti e relative alla cornice fisiologica sottostante, oppure a fattori di "tratto", vale a dire specifici *pattern* EEG che caratterizzerebbero stabilmente i *recallers*. Il primo esperimento aveva perciò lo scopo di chiarire tale questione mediante un protocollo *within-subjects* che consentisse di tenere sotto controllo la variabile di tratto.

Il secondo disegno sperimentale, considerando che gli studi empirici relativi al *dreaming* nei soggetti anziani risultano ancora esigui e poco centrati sull'aspetto elettrofisiologico, mirava, invece, ad individuare i *pattern* EEG del ricordo onirico nella terza età. Si è scelto, dunque, di condurre un'indagine che prevedesse la raccolta sistematica del ricordo onirico negli anziani, al risveglio da stadi di sonno REM e 2 NREM, entro un protocollo notturno.

E' opportuno notare che i correlati EEG del ricordo onirico osservati in entrambi i protocolli sperimentali, possono essere interpretati all'interno della cornice teorica dei modelli di "attivazione" (Zimmerman, 1970; Koulack & Goodenough, 1976;



Antrobus, 1991; Rosenblatt et al., 1992). In particolare, si osservano dei pattern EEG coerenti e complementari tra giovani e anziani per quanto riguarda il sonno NREM. Infatti, il decremento del delta e l'incremento del beta durante lo stadio 2 nei REC, rispettivamente nel primo e nel secondo protocollo, testimoniano un aumento dell'*arousal* corticale.

Il quadro relativo ai correlati EEG del ricordo onirico per quanto concerne il sonno REM risulta invece meno lineare. Da una parte, l'incremento dell'alpha nel REM, confermato anche negli anziani mediante l'analisi dell'attività oscillatoria, può essere ritenuto espressione di un'attivazione elettrofisiologica; dall'altra è stata evidenziata nel primo protocollo sperimentale una relazione tra il theta frontale oscillatorio e il *dream recall*, coerentemente con l'idea che vi siano simili meccanismi per la codifica ed il recupero delle memorie episodiche nei diversi stati di coscienza (Marzano et al., 2011). Per quanto concerne l'obiettivo specifico del primo studio, i risultati sembrano andare nella direzione di una ipotesi di stato: non sono le caratteristiche EEG stabili dei soggetti registrati a predire la presenza/assenza del successivo ricordo onirico, ma degli specifici pattern elettrofisiologici, presenti nell'ultimo segmento di sonno, a determinare il successivo recupero del DR.

E' necessario ricordare che, sebbene entrambi gli studi siano nati dall'intento di completare ed estendere il lavoro di Marzano et al. (2011) sui correlati EEG del ricordo onirico, i riscontri del 2011 sono stati soltanto parzialmente replicati nel primo studio, ma totalmente inattesi nel protocollo sui soggetti anziani. E' perciò utile porre alcune considerazioni sui modelli proposti.

In primo luogo, si vuole sottolineare che i cosiddetti modelli di attivazione (Zimmerman, 1970; Koulack & Goodenough, 1976; Antrobus, 1991; Rosenblatt et al., 1992) e quelli basati su una condivisione di meccanismi tra sonno e veglia (De Gennaro et al., 2011; Marzano et al., 2011; Scarpelli et al., 2015) non sono da ritenersi del tutto incompatibili tra loro.

Ad esempio, con particolare riferimento all'aumento del delta in relazione all'assenza di ricordo onirico, si può affermare che l'attività ad onde lente può coesistere con uno stato di veglia. E' ormai noto, infatti, che l'intrusione regionale di *slow*/theta (2-6 Hz) durante la veglia può causare *deficit* comportamentali nei ratti (Vyazovskiy et al., 2011). Coerentemente, anche negli esseri umani è stato dimostrato che la presenza di onde a bassa frequenza (theta) sono temporalmente associate ad errori di *performance* (Bernardi et al., 2015). Inoltre è stato recentemente osservato un incremento locale di potenza del delta in corrispondenza di errori durante un compito intensivo di navigazione spaziale (Quercia et al., 2014). Prese assieme, tali evidenze sostengono l'idea che la comparsa di un'attività lenta, espressione di un minore *arousal* corticale in specifiche regioni, comprometta le prestazioni ai *task* dichiarativi. Similmente, in questa sede è stato sostenuto che il recupero di una traccia mnestica del sogno sia ostacolata da un'elevata attività lenta durante l'ultimo segmento di sonno che precede il risveglio.

E' utile precisare che il theta oscillatorio individuato nei giovani in relazione al ricordo onirico, si distingue nettamente dalle onde theta individuate nei processi di sonno locale. A tal proposito è stato recentemente dimostrato, mediante una tecnica per la detezione dei *burst* di attività theta paragonabile alla BOSCA, che il theta associato ad una veglia prolungata è espresso da onde "isolate" e non da oscillazioni ritmiche (Hung et al., 2013).

I riscontri empirici qui discussi consentono di sostenere che un *background* fisiologico caratterizzato da una certa attivazione corticale, così come la presenza di uno specifico ritmo theta, contribuiscano al recupero dei contenuti onirici. Tuttavia, è evidente che per poter meglio comprendere le differenze tra i riscontri empirici dei due studi qui presentati, sarà necessario realizzare un'indagine che metta a confronto i *pattern* EEG relati al ricordo onirico di giovani ed anziani entro un protocollo notturno.

E' infine opportuno considerare che le variabili omeostatiche e circadiane potrebbero influenzare il recupero dell'attività onirica e le caratteristiche dei contenuti stessi (Nielsen, 2004). Per tale ragione un procedura notturna con risvegli multipli per ciascun ciclo di sonno consentirebbe, diversamente dal protocollo diurno, di ottenere informazioni relative alle caratteristiche EEG microstrutturali e topografiche sul ricordo onirico in funzione del contributo della modulazione omeostatica e circadiana.

## Riferimenti Bibliografici

- Addante, R. J., Watrous, A. J., Yonelinas, A. P., Ekstrom, A. D., & Ranganath, C. (2011). Prestimulus theta activity predicts correct source memory retrieval. *PNAS*, 108:10702-10707.
- Almeida, O. P., & Pfaff, J. J. (2005). Depression and smoking amongst older general practice patients. *J Affect Disord*, 86:317-321.
- Ancoli-Israel, S., Richardson, G. S., Mangano, R. M., Jenkins, L., Hall, P., & Jones, W. S. (2005). Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med* 6:107-113.
- Antrobus, J. S. (1983). REM and NREM sleep reports: Comparison of word frequencies by cognitive classes. *Psychophysiology*, 20:562-568.
- Antrobus, J. S. (1991). Dreaming: cognitive processes during cortical activation and high afferent thresholds. *Psychol Rev* 98: 96-121.
- Antrobus, J. S., Hartwig, P., Rosa, D., Reinsel, R., & Fein, G., (1987). Brightness and clarity of REM and NREM imagery: Photo response scale. *Sleep Res*, 16:240.
- Antrobus, J., Kondo, T., Reinsel, R., & Fein, G. (1995). Dreaming in the late morning: Summation of REM and diurnal cortical activation. *Conscious Cogn*, 4:275-299.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N., (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118:273-274.
- Auerbach, S. B., Minznberg, M. J., & Wilkinson, L. O. (1989). Extracellular serotonin and 5 Hydroxyindolacetic acid in hypothalamus of the unanaesthetized rat measured by in vivo dialysis coupled to high performance liquid chromatography with electrochemical detection: Dialysate serotonin reflects neuronal release. *Brain Res*, 499:281-290.
- Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, M. L., McCarley, R. W., & Hobson J. A. (1987). A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res*, 414:245-261.
- Benca, R. H., Obermeyer, W. H., Larson, C. L., Yun, B., Dolski, I., Kleist, K. D., Weber, S. M., & Davidson, R. J., (1999). EEG Alpha power and Alpha power asymmetry in sleep and wakefulness. *Psychophysiology*, 36:430-436.
- Berger, H., (1929). On the human electroencephalogram. *Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten*, 87:527-570.
- Bernardi, G., Siclari, F., Yu, X., Zennig, C., Bellesi, M., Ricciardi, E., Cirelli, C., Ghilardi, M. F., Pietrini, P., & Tononi, G. (2015). Neural and behavioral correlates of extended training during sleep deprivation in humans: evidence for local, task-specific effects. *J Neurosci*, 35:4487-4500.
- Bier M. J. & McCarley R. W. (1994). REM-enhancing effects of the adrenergic antagonist idazoxan infused into the medial pontine reticular formation of the freely moving cat. *Brain Research*, 634:333-338.

- Bischof, M., & Bassetti, C. L. (2004). Total dream loss: a distinct neuropsychological dysfunction after bilateral PCA stroke. *Ann Neurol*, 56:583–586.
- Bliwise, D. (2005). Normal aging. *Princ Pract Sleep Med*, 4:24-38.
- Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, 16:40-81.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1:195-204.
- Bosinelli, M., & Cicogna, P. C. (2000). REM and NREM mentation: Nielsen's model once again supports the supremacy of REM. *Commentary/Special issue: Sleep and dreams. Behav Brain Sci*, 2:913-914.
- Bosinelli, M., & Franzini C. (1986). Psicofisiologia del sogno. In *Problemi di psicofisiologia*, L. Stegagno, (Ed.). Torino: Boringhieri, 289-328.
- Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*, 352:812-816.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G. & Herscovitch, P. (1997). Regional Cerebral Blood Flow Throughout the Sleep-Wake Cycle: An H2O-15 Positron Emission Tomography Study. *Brain*, 120:1173-1197.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G., & Herscovitch, P. (1998). Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, 279:91-95.
- Bremer, F. (1935). "Cervaux isolé" et physiologie du sommeil. *C.R. Societè de Biologie*, 118:1235-1241.
- Bruns, A. (2004). Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches?. *Journal of neuroscience methods*, 137:321-332.
- Buysse, D. J., Monk, T. H., Carrier, J., & Begley, A. (2005). Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep*, 28:1365-1376.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., & Hoch, C. C. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, 14(4):331-338.
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int*, 23:461-474.
- Calvo, J. M., & Simon-Arceo, K. (1999). Cholinergic enhancement of REM sleep from sites in the pons and amygdala. In: *Handbook of behavioral state control: Molecular and cellular mechanisms*, ed. R. Lydic & H. A. Baghdoyan. CRC Press, 391-406.
- Campbell, S. S., & Webb, W. B. (1980). The perception of wakefulness within sleep. *Sleep*, 4:177-183.

- Caplan, J. B., & Glaholt, M. G. (2007). The roles of EEG oscillations in learning relational information. *Neuroimage*, 38:604-616.
- Caplan, J. B., Bottomley, M., Kang, P., Dixon, R. A. (2015). Distinguishing rhythmic from non-rhythmic brain activity during rest in healthy neurocognitive aging. *Neuroimage* 112:341-352.
- Caplan, J. B., Madsen, J. R., Raghavachari, S., & Kahana, M. J. (2001). Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning. *J Neurophysiol* 86:368–380.
- Caplan, J. B., Madsen, J. R., Schulze-Bonhage, A., Aschenbrenner-Scheibe, R., Newman, E. L., & Kahana, M. J. (2003). Human  $\theta$  oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J Neurosci*, 23:4726-4736.
- Carney, C. E., Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Krystal, A. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2012). The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*, 35:287-302.
- Carrasco, E., Santamaria, J., Iranzo, A., Pintor, L., De Pablo, J. D., Solanas, A., Kumru, H., Martínez-Rodríguez, J. E, & Boget, T. (2006). Changes in dreaming induced by CPAP in severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Sleep Res*, 15:430-436.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the ‘middle’ years of life (20–59y). *J Sleep Res*, 6:230-237.
- Casagrande, M., & De Gennaro, L. (1998). *Psicofisiologia del sonno*. Ed. Raffaello Cortina, 1:3-34.
- Casagrande, M., Violani, C., Bertini, M. (1996). A psycholinguistic method for analyzing two modalities of thought in dream reports. *Dreaming*, 6:43–55.
- Cavallero, C. (2000). REM sleep 5 dreaming: The never-ending story. *Commentary/Special issue: Sleep and dreams. Behav Brain Sci*, 2:916-917.
- Cavallero, C., Cicogna, P., Natale, V., Occhionero, M., & Zito, A. (1992). Slow wave sleep dreaming: Dream research. *Sleep*, 15:562–566.
- Chellappa, S. L., & Cajochen, C. (2013). Ultradian and circadian modulation of dream recall: EEG correlates and age effects. *Int J Psychophysiol*, 89(2), 165-170.
- Chellappa, S. L., Frey, S., Knoblauch, V., & Cajochen, C. (2011). Cortical activation patterns herald successful dream recall after NREM and REM sleep. *Biol Psychol*, 87:251-256.
- Chellappa, S. L., Muench, M., Knoblauch, V., & Cajochen, C. (2012). Age effects on spectral electroencephalogram activity prior to dream recall. *J Sleep Res*, 21: 247-256.
- Chellappa, S. L., Münch, M., Blatter, K., Knoblauch, V., & Cajochen, C. (2009). Does the circadian modulation of dream recall modify with age?. *Sleep*, 32:1201.
- Cicogna, P. C., & Bosinelli M., (2001). Consciousness during dreams. *Conscious Cogn*, 10:26–41.
- Cirelli, C. (2012). Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*, 58:441-445.

- Cohen, D. B. (1979). Remembering and forgetting dreaming. In *Functional disorders of memory*, ed. J. F. Kihlstrom & F. J. Evans. Wiley, New York, 1979: 239–274.
- Cooper, R., Winter, A. L., Crow, H. J., & Walter, W. G. (1965). Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 18:217–228.
- Corsi-Cabrera, M., Miro, E., del-Río-Portilla, Y., Perez-Garci, E., Villanueva, Y., & Guevara, M. A. (2002). Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain Cogn*, 51:337–345.
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In: *Human memory and cognitive capabilities*, ed. F. Klix & H. Hagendorf. Amsterdam, Elsevier Science, 409-422.
- Craik, F. I. M., & Jennings, J. M. (1992). Human memory. In: *The handbook of aging and cognition*, ed. F. I. M. Craik & T. A. Salthouse. Hillsdale, N. J., Lawrence Erlbaum, 51-110.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, 113:1615-1622.
- Curcio, G., Tempesta, D., Scarlata, S., Marzano, C., Moroni, F., Rossini, P. M., Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2013). Validity of the Italian version of the Pittsburgh sleep quality index (PSQI). *Neurol Sci*, 34:511-519.
- De Gennaro, L., Lanteri, O., Piras, F., Scarpelli, S., Assogna, F., Ferrara, M., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). Dopaminergic system and dream recall: An MRI study in Parkinson's disease patients. *Hum Brain Mapp*, 37:1136-1147.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Moroni, F., Curcio, G., Ferrara, M., & Cipolli, C. (2010): Recovery sleep after sleep deprivation almost completely abolishes dream recall. *Behavioural Brain Res*, 206:293-298.
- De Gennaro, L., & Ferrara M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7:423-440.
- De Gennaro, L., Cipolli, C., Cherubini, A., Assogna, F., Cacciari, C., Marzano, C., Curcio, G., Ferrara, M., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2011). Amygdala and hippocampus volumetry and diffusivity in relation to dreaming. *Hum Brain Mapp*, 32:1458–1470.
- De Gennaro, L., Cipolli, C., Cherubini, A., Assogna, F., Cacciari, C., Marzano, C., Curcio, G., Ferrara, M., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2011). Amygdala and hippocampus volumetry and diffusivity in relation to dreaming. *Hum Brain Mapp*, 32:1458–1470.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Cipolli, C., & Ferrara, M. (2012). How we remember the stuff that dreams are made of: Neurobiological approaches to the brain mechanisms of dream recall. *Behav Brain Res*, 226:592– 596.
- Dement, W. C., Miles, L. E., & Carskadon, M. A. (1982). “White paper” on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc*, 30:25-50.

- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*, 53:339–346.
- Dijk, D. J., & Duffy, J. F. (1999). Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Ann Med*, 31:130-140.
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol Int*, 17:285-311.
- Dijk, D. J., Shanahan, T. L., Duffy, J. F., Ronda, J. M., & Czeisler, C. A. (1997). Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol*, 505:851-858.
- Domhoff, W. (2011). The neural substrate for dreaming: is it a subsystem of the default network? *Conscious Cogn*, 20:1163–1174.
- Doricchi, F. & Violani, C. (1992). Dream recall in brain-damaged patients: a contribution to the neuropsychology of dreaming through a review of the literature. In: *The neuropsychology of sleep and dreaming*, ed. J. S, Antrobus & M. Bertini. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 99–129.
- Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2002). Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett*, 318:117-120.
- Duffy, J. F., Zeitzer, J. M., Rimmer, D. W., Klerman, E. B., Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (2002). Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282:E297-E303.
- Eichenlaub, J. B., Bertrand, O., Morlet, D., & Ruby, P. (2014b). Brain reactivity differentiates subjects with high and low dream recall frequencies during both sleep and wakefulness. *Cereb Cortex*, 24:1206-1215.
- Eichenlaub, J. B., Nicolas, A., Daltrozzo, J., Redouté, J., Costes, N., & Ruby, P. (2014a). Resting brain activity varies with dream recall frequency between subjects. *Neuropsychopharmacology*, 39:1594-1602.
- Endo, T., Roth, C., Landolt, H. P., Werth, E., Aeschbach, D., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1998). Selective REM sleep deprivation in humans: Effects on sleep and sleep EEG. *Am J Physiol*, 274:1186–1194.
- Epstein, E. & Simmons, N. (1983). Aphasia with reported loss of dreaming. *Am J Psychiatry*, 140:108-109.
- Esposito, M. J., Nielsen, T. A., & Paquette, T. (2004). Reduced Alpha power associated with the recall of mentation from Stage 2 and Stage REM sleep. *Psychophysiology*, 41:288-297.
- Fagioli, I. (2002). Mental activity during sleep. *Sleep Med Rev*, 6:307–320.
- Fein, G., Feinberg, I., Insel, T. R., Antrobus, J. S., Price, L. J., Floyd, T. C., & Nelson, M. A. (1985). Sleep mentation in the elderly. *Psychophysiology*, 22: 218-225.



- Fell, J., Fernández, G., Lutz, M. T., Kockelmann, E., Burr, W., Schaller, C., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2006). Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. *Brain*, 129:108-114.
- Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. E., & Fernández, G. (2001). Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*, 4:1259-1264.
- Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2011). Going local: insights from EEG and stereo-EEG studies of the human sleep-wake cycle. *Curr Top Med Chem*, 11:2423-2437.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Cristiani, R., Corvasce, C., & Bertini, M. (2002). Regional differences of the human sleep electroencephalogram in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Cereb Cortex*, 12:737-748.
- Finelli L. A., Borbely A. A., & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *Eur J Neurosci*, 13:2282-2290.
- Floyd, J. A., Janisse, J. J., Jenuwine, E. S., & Ager, J. W. (2007). Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep*, 30:829.
- Fosse, R., & Domhoff, G. W. (2007). Dreaming as non-executive orienting: A conceptual framework for consciousness during sleep. In: *The new science of dreaming: Content, recall, and personality correlates*, ed. D. Barrett & P. McNamara. Westport, CT, Praeger, 2:49-78.
- Foulkes, D. (1962). Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol*, 65:14-25.
- Foulkes, D. (1967). Nonrapid eye movement mentation. *Exp Neurol*, 19:28-38.
- Foulkes, D. (1985). *Dreaming: A cognitive-psychological analysis*. Hillsdale, Erlbaum.
- Foulkes, D. & Rechtschaffen, A. (1964). Presleep determinants of dream content: Effects of two films. *Percep Motor Skills*, 19:983-1005.
- Foulkes, D. & Schmidt, M. (1983). Temporal sequence and unit composition in dream reports from different stages of sleep. *Sleep*, 6:265-280.
- Foulkes, D., & Vogel, G. (1965). Mental activity at sleep onset. *J Abnorm Psychol*, 70:231-243.
- Foulkes, D., Sullivan, B., Kerr, N., & Brown, L (1988). Appropriateness of dream feelings to dreamed situations. *Cogn Emot*, 2:29-39.
- Foulkes, W. D. (1962). Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol*, 65:14.
- Frank, J. (1946). Clinical survey and results of 200 cases of prefrontal leucotomy. *Journal of Mental Science*, 92:497-508.
- Freud, S. (1900). *The Interpretation of Dreams*. Translated from the German and edited by J. Strachey. New York, Basic Books. S. E. vol. 4-5.

- Funkhouser, A. T., Hirsbrunner, H. P., Cornu, C., & Bahro, M. (1999). Dreams and dreaming among the elderly: an overview. *Aging Ment Health*, 3:10-20.
- Gentili, A., Godschalk, M. F., Gheorghiu, D., Nelson, K., Julius, D. A., & Mulligan, T. (1996). Effect of clonidine and yohimbine on sleep in healthy men – a double blind, randomized, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*, 50:463–465.
- Gevins, A., Smith, M. E., Leong, H., McEvoy, L., Whitfield, S., Du, R., & Rush, G. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Hum Factors*, 40:79–91.
- Giambra, L. M., & Arenberg, D. (1993). Adult age differences in forgetting sentences. *Psychol Aging*, 8:451.
- Giambra, L. M., Jung, R. E., & Grodsky, A. (1996). Age changes in dream recall in adulthood. *Dreaming*, 6:17.
- Goodenough, D. R., Lewis, H. B., Shapiro, A., Jaret, L., & Sleser, I. (1965). Dream reporting following abrupt and gradual awakenings from different types of sleep. *J Pers Soc Psychol*, 2:170.
- Gottesmann, C. (1999). Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep. *Progr Neurobiol*, 59:469–508.
- Gottesmann, C. (2002). The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: the disinhibition-dopamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56:345–354.
- Gritti, I., Manville, L., & Jones, B. E. (1993). Codistribution of GABA with acetylcholine synthesizing neurons in the basal forebrain of the rat. *J Comp Neurol*, 329:438–457.
- Gruber, M. J., Watrous, A. J., Ekstrom, A. D., Ranganath, C., & Otten, L. J. (2013). Expected reward modulates encoding-related theta activity before an event. *Neuroimage*, 64:68-74.
- Guderian, S., Schott, B. H., Richardson-Klavehn, A., & Düzel, E. (2009). Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *PNAS*, 106:5365-5370.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:56–62.
- Heisenberg, W. (1927). Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik. *Zeitschrift für Physik*, 43:172–198.
- Herman, J. H., Ellman, S. J., & Roffwarg, H. P. (1978). The problem of NREM recall re-examined. In: *The mind in sleep*, ed. A. M. Arkin, J. S. Antrobus & S. J. Ellman. Erlbaum. Hillsdale, 59-92.
- Hobson, J. A. (1992). A new model of the brain-mind state: Activation level, input source, and mode of processing (AIM). In: *The neuropsychology of sleep and dreaming*, ed. J. S. Antrobus & M. Bertini. Mahwah, Erlbaum, 227-247.
- Hobson, J. A. (1997). Dreaming as delirium: A mental status analysis of our nightly madness. *Semin Neurol*, 17:121–128.

- Hobson, J. A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nat Rev Neurosci*, 10:803-813.
- Hobson, J. A. & McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry*, 134:1335-1348.
- Hobson, J. A. & Stickgold, R. (1994). Dreaming: A neurocognitive approach. *Conscious Cogn*, 3:1-15.
- Hobson, J. A., & Steriade, M. (1986). The neuronal basis of behavioral state control. In: *Handbook of physiology – the nervous system*, ed. F. E. Bloom. Bethesda, American Physiological Society, 4:701-823.
- Hobson, J. A., Datta, S., Calvo, J. M., & Quattrochi, J. (1993). Acetylcholine as a brain state modulator: Triggering and long-term regulation of REM sleep. *Progr Brain Res*, 98:389-404.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci*, 23:793-842.
- Hobson, J.A., Pace-Schott, E.F., Stickgold, R., & Kahn, D. (1998). To dream or not to dream? Relevant data from new neuroimaging and electrophysiological studies. *Curr Opin Neurobiol*, 8:239-244.
- Hong, C. C., Jin, Y., Potkin, S. G., Buchsbaum, M. S., Wu, J., Callaghan, G. M., Nudleman, K. L., & Gillin, J. C. (1996). Language in dreaming and regional EEG alpha power. *Sleep*, 19:232-235.
- Hsieh, L. T., & Ranganath, C. (2014). Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *Neuroimage*, 85:721-729.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430:78-81.
- Huettel, S. A., Song, A. W., McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, Sinauer Associates.
- Hung, C. S., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Riedner, B., Ghilardi, M. F., Cirelli, C., Tononi, G. (2013). Local Experience-Dependent Changes in the Wake EEG after Prolonged Wakefulness. *Sleep*, 36:59-72.
- Imeri, L., DeSimoni, M. G., Giglio, R., Clavenna, A., & Mancia, M. (1994). Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: Simultaneous polygraphic and voltametric recordings in hypothalamus using a telemetry system. *Neuroscience*, 58:353-358.
- Ioannides, A. A., Corsi-Cabrera, M., Fenwick, P. B. C., del Rio Portilla, Y., Laskaris, N. A., Khurshudyan, A., Theofilou, D., Shibata, T., Uchida, S., Nakabayshi, T., & Kostopoulos, G. K. (2004). MEG tomography of human cortex and brainstem activity in waking and REM sleep saccades. *Cereb Cortex*, 14:56-72.
- Ioannides, A. A., Kostopoulos, G. K., Liu, L., & Fenwick, P. B. (2009). MEG identifies dorsal medial brain activations during sleep. *Neuroimage*, 44:455-468.

- Jones, B. E., & Cuello, A. C. (1989). Afferents to the basal forebrain cholinergic cell area from pontomesencephalic-catecholamine, serotonin, and acetylcholinergic neurons. *Neuroscience*, 31:37–61.
- Jones, B. E., & Muhlethaler, M. (1999). Cholinergic and GABAergic neurons of the basal forebrain. In: *Handbook of behavioral state control: Molecular and cellular mechanisms*, ed. R. Lydic & H. A. Baghdoyan. New York, CRC Press, 213-234.
- Jones, M. W., & Wilson, M. A. (2005). Phase precession of medial prefrontal cortical activity relative to the hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 15:867.
- Jouvet, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arc Ital Biol*, 100:125–206.
- Kahn, D., & Hobson, A. (2005). Theory of mind in dreaming: awareness of feelings and thoughts of others in dreams. *Dreaming*, 15: 48–57.
- Kales, A., Hoedemaker, F. S., Jacobson, A., Kales, J. D., Paulson, M. J., & Wilson, T. E. (1967). Mentation during sleep: REM and NREM recall reports. *Percept Motor Skills*, 24:555–560.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265:679-682.
- Kausler, D. (1991). *Experimental psychology, cognition, and human aging*, 2nd edition. New York: Springer-Verlag.
- Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*, 24:61–100.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29: 169-195.
- Kodama, T., & Honda, Y. (1996). Acetylcholine releases of mesopontine PGO-on cells in the lateral geniculate nucleus in sleep-waking cycle and serotonergic regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20:1213–1227.
- Kodama, T., Takahashi, Y., & Honda, Y. (1990). Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brainstem. *Neurosci Lett*, 114:277–282.
- Koulack, D., & Goodenough, D. R. (1976). Dream recall and dream recall failure: an arousal–retrieval model. *Psychol Bull*, 83:975–984.
- Kugler, J. (1996). Sleep Research: pictures from the early years. *WFSRS Newsletter*, 5:22–23.
- LaBerge, S. P. (1990). Lucid dreaming: Psychophysiological studies of consciousness during REM sleep. In: *Sleep and cognition*, ed. R. R. Bootzin, J. F. Kihlstrom & D. L. Schacter. Washington, American Psychological Association, 109-126.
- LaBerge, S. P. (1992). Physiological studies of lucid dreaming. In: *The neuropsychology of dreaming sleep*, ed. J. Antrobus & M. Bertini. Hillsdale, Erlbaum, 289-303.

- Lairy, G. C., Barros de Ferreira, M., & Goldsteinas, L. (1967). Les phases intermédiaires du sommeil. In: *Abnormalities of sleep in man: Proceedings of the XVth European Meeting on Electroencephalography*, ed. H. Gastaut, E. Lugaresi, G. Berti Ceroni & G. Coccagna. Aulo Gaggi, Bologna, 275–283.
- Lamme, V. A., & Roelfsema, P. R. (2000). The distinct modes of vision offered by feed forward and recurrent processing. *Trends Neurosci*, 23:571–579.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*, 738:205-212.
- Leonard, C. S., & Llinás, R. R. (1990). Electrophysiology of mammalian pedunculopontine and laterodorsal tegmental neurons in vitro: Implications for the control of REM sleep. *Brain cholinergic mechanisms*, ed. M. Steriade & D. Biesold. Oxford, Oxford Science, 205-223.
- Leonard, C. S., & Llinás, R. R. (1994). Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: An in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, 59:309–330.
- Levin, R., & Nielsen, T. A. (2007). Disturbed dreaming, posttraumatic stress disorder, and affect distress: a review and neurocognitive model. *Psych Bull*, 133:482–528.
- Lin, J. S., Hou, Y., Sakai, K., & Jouvet, M. (1996). Histaminergic descending inputs to the mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat. *J Neurosci*, 16:1523–1537.
- Lin, J. S., Sakai, K., & Jouvet, M. (1994). Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur J Neurosci*, 6:618–625.
- Llinás, R., & Ribary, U. (1993). Coherent 40-Hz oscillation characterizes humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90:2078-2081.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*, 21:127.
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol*, 3:198-202.
- Mallat, S. (1998). *A wavelet tour of signal processing*, Academic Press, San Diego, CA.
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*, 9:207–231.
- Maquet, P., & Phillips, C. (1998). Functional brain imaging of human sleep. *J Sleep Res*, 7:42-47.
- 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*, 383:163-166.

- Maquet, P., Ruby, P., Maudoux, A., Albouy, G., Sterpenich, V., Dang Vu, T., Desseillers, M., Boly, M., Perrin, F., Peigneux, P., & Laureys, S. (2005). Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res*, 150:219-227.
- Marzano, C., Ferrara, M., Curcio, G., & De Gennaro, L. (2010). The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *J Sleep Res*, 19:260-268.
- Marzano, C., Ferrara, M., Mauro, F., Moroni, F., Gorgoni, M., Tempesta, D., Cipolli, C., & De Gennaro, L. (2011). Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. *J Neurosci*, 31:6674-6683.
- Marzano, C., Moroni, F., Gorgoni, M., Nobili, L., Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2013). How we fall asleep: regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset. *Sleep Med*, 14:1112-1122.
- Mason, M., Norton, M., Van Horn, J., Wenger, D., Grafton, S., & Macrae, N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315:393-395.
- McCarley, R. W. (1994). Dreams and the biology of sleep. In: *Principles and practice of sleep medicine*, 2nd edition, ed. M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement. Philadelphia, WB Saunders, 373-383.
- McCarley, R. W., & Hobson, J. A. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 189:58-60.
- McCarley, R. W., & Hoffman, E. (1981). REM sleep dreams and the activation-synthesis hypothesis. *Am J Psychiatry*, 138:904-912.
- McCormick, D. A. (1990). Cellular mechanisms of cholinergic control of neocortical and thalamic neuronal excitability. In: *Brain cholinergic systems*, ed. M. Steriade & D. Biesold. Oxford, Oxford University Press, 232-264.
- McCormick, D. A., & Williamson, A. (1991). Modulation of neuronal firing mode in cat and guinea pig LGN by histamine: Possible cellular mechanisms of histaminergic control of arousal. *J Neurosci*, 11:3188-3199.
- McGinty, D., Szymusiak, R., & Thompson, D. (1994). Preoptic/anterior hypothalamic warming increases EEG delta frequency activity within nonrapid eye movement sleep. *Brain Res*, 667:273-277.
- Miles, L. E., & Dement, W. C. (1980). Objective sleep parameters in elderly men and women. *Sleep*, 3:131-151.
- Misane, I., Tovote, P., Meyer, M., Spiess, J., Ogren, S. O., & Stiedl, O. (2005). Time-dependent involvement of the dorsal hippocampus in trace fear conditioning in mice. *Hippocampus*, 15:418-426.
- Molle, M., Marshall, L., Fehm, H. L., & Born, J. (2002). EEG theta synchronization conjoined with alpha desyn. *Eur J Neurosci*, 15:923-928.
- Monroe, L. J., Rechtschaffen, A., Foulkes, D., & Jensen, J. (1965). Discriminability of REM and NREM reports. *J Pers Soc Psychol*, 2:456-460.

- Monti, J. M. (1993). Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life Sci*, 53:1331–1338.
- Mori, S. (2007). *Introduction to diffusion tensor imaging*. Amsterdam, Elsevier.
- Moroni, F., Nobili, L., Curcio, G., De Carli, F., Tempesta, D., Marzano, C., De Gennaro, L., Mai, R., Fracione, S., Lo Russo, G., & Ferrara, M. (2008). Procedural learning and sleep hippocampal low frequencies in humans. *Neuroimage*, 42:911–918.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1:455–473.
- Mourtazaev, M. S., Kemp, B., Zwinderman, A. H., & Kamphuisen, H. A. C. (1995). Age and gender affect different characteristics of slow waves in the sleep EEG. *Sleep*, 18:557-557.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiol aging*, 26:1307-1319.
- Murphy, P. J., Rogers, N. L., & Campbell, S. S. (2000). Age differences in the spontaneous termination of sleep. *J Sleep Res*, 9:27-34.
- Murri, L., Massetani, R., Siciliano, G., & Arena, R. (1985). Dream recall after sleep interruption in brain-injured patients. *Sleep*, 8:356–362.
- Nicholson, A. N., & Pascoe, P. A. (1991). Presynaptic alpha-adrenoreceptor function and sleep in man: Studies with clonidine and idazoxan. *Neuropharmacology*, 30:367–372.
- Nielsen, T. (2012). Variations in dream recall frequency and dream theme diversity by age and sex. *Fronti Neurol*, 3.
- Nielsen, T. A. (2004). Chronobiological features of dream production. *Sleep Med Rev*, 8: 403-424.
- Nielsen, T. A. (2010). Dream analysis and classification: The reality simulation perspective. In: *Principles and practice of sleep medicine*, ed. M. Kryeger, T. Roth & W. C. Dement. New York, NY, Elsevier, 595-603,
- Nielsen, T. A., & Stenstrom, P. (2005). What are the memory sources of dreaming?. *Nature*, 437:1286-1289.
- Nielsen, T. A., Raymond, I., Bessette, P., Faucher, B., Germain, A. (1999). Qualitative differences in social interactions between REM and NREM mentation reports. Paper presented at the Sixteenth International Conference of the Association for the Study of Dreams, Santa Cruz.
- Nielsen, T.A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: covert REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci*, 23:851–866.
- Nir, Y., & Tononi, G. (2010). Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn Sci*, 14:88–100.

- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex*, 19:1158-1166.
- Nobili, L., Ferrara, M., Moroni, F., De Gennaro, L., Lo Russo, G., Campus, C., Cardinale, F., De Carli, F. (2011). Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage*, 58:612–619.
- 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 Res*, 770:192-201.
- Nunez, P. L., Silberstein, R. B. (2000). On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr*, 13:79–96.
- Nyhus, E., & Curran, T. (2010). Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 34:1023–1035.
- 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*, 27:1255-1274.
- Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernandez, G., Maris, E., & Jensen, O. (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neuroscience*, 26:7523–7531.
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. (2014). Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. In: *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function*. Springer Berlin Heidelberg, 307-330.
- Partridge, M. (1950). *Pre-frontal leucotomy: A survey of 300 cases personally followed for 1–3 years*. Oxford, Blackwell.
- Perneger, T. V. (1998). What is wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*, 136:1236–1238.
- Perogamvros, L., & Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neurosci Biobehav Rev*, 36:1934-1951.
- Pivik, R. T., & Foulkes, D. (1968). NREM mentation: Relation to personality, orientation time, and time of night. *J Consult Clin Psychol*, 32:144–151.
- Polini, F., Principe, R., Scarpelli, S., Clementi, F., & De Gennaro, L. (2016). Use of varenicline in smokeless tobacco cessation influences sleep quality and dream recall frequency but not dream affect. *Sleep Med*, 30:1-6.
- Portas, C. M., Bjorvatn, B., Fagerland, S., Gronli, J., Mundal, V., Sorensen, E., & Ursin, R. (1998). On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal raphe nucleus and frontal cortex over the sleep/wake cycle in the freely moving rat. *Neuroscience*, 83:807–814.
- Prinz, P. N. (1995). Sleep and sleep disorders in older adults. *J Clin Neurophysiol*, 12:139-146.



- Quercia, A., Zappasodi, F., Committeri, G., Tamburro, G., Pizzella, V., Valentini, M., and Ferrara, M. (2014). Neurobehavioral performance during an intensive spatial navigation task and local use-dependent changes in the wake electroencephalogram. Conference Paper: 22th Congress of the European Sleep Research Society. doi: 10.1111/jsr.12213.
- Rajkowski, J., Silakov, V., Ivanova, S., & Aston-Jones, G. (1997). Locus coeruleus (LC) neurons in monkey are quiescent in paradoxical sleep (PS). *Soc Neurosci Abstr*, 23:828.
- Rechtschaffen A., Verdone P., & Wheaton J., (1963). Reports of mental activity during sleep. *Can Psychiatr Assoc J*, 8:409–414.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service.
- Reinsel, R., Antrobus, J. S., Wollman, M. (1992). Bizarreness in dreams and waking fantasy. In: *The neuropsychology of sleep and dreaming*, ed. J. S. Antrobus & M. Bertini. Hillsdale, Erlbaum, 157-184.
- Revonsuo, A., & Salmivalli, C. (1995). A content analysis of bizarre elements in dreams. *Dreaming*, 5:169–187.
- Robert, G., & Zadra, A. (2008). Measuring nightmare and bad dream frequency: impact of retrospective and prospective instruments. *J Sleep Res*, 17:132-139.
- Rosenblatt, S. I., Antrobus, J. S., & Zimler, J. P. (1992). The effect of post-awakening differences in activation on the REM–NREM report effect and recall of information from films. In: *The neuropsychology of sleep and dreaming*, ed. J. S. Antrobus & M. Bertini. Hillsdale, Erlbaum.
- Roth, C., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1999). Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation. *Clin Neurophysiol*, 110:632-635.
- Ruby, P., Blochet, C., Eichenlaub, J. B., Bertrand, O., Morlet, D., & Bidet-Caulet, A. (2013). Alpha reactivity to complex sounds differs during REM sleep and wakefulness. *PLoS one*, 8:e79989.
- Rutishauser, U., Ross, I. B., Mamelak, A. N., Schuman, E. M. (2010). Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature*, 464:903–907.
- Sallanon, M., Denoyer, M., Kitahama, K., Auber, C., Gay, N., & Jouvet, M. (1989). Long-lasting insomnia induced by preoptic neuronal lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience*, 32:669–683.
- Salzarulo, P. (1999). *La fine del sonno: le porte del risveglio*. Bollati Boringhieri.
- Sanford, L. D., Ross, R. J., Seggos, A. E., Morrison, A. R., Ball, W. A., Mann, G. L. (1994). Central administration of two 5-HT receptor agonists: Effect on REM sleep and PGO waves. *Pharmacol Biochem Behav*, 49:93–100.

- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustments methods in clinical trials. *Stat Med*, 16:2529–2542.
- Scarpelli, S., D’Atri, A., Gorgoni, M., Ferrara, M., & De Gennaro, L. D. (2015). EEG oscillations during sleep and dream recall: state- or trait-like individual differences?. *Front Psychol*, 6:605.
- Schredl, M. (2002). Questionnaires and diaries as research instruments in dream research: Methodological issues. *Dreaming*, 12:17–26.
- Schredl, M. (2003). Continuity between waking and dreaming: a proposal for a mathematical model. *Sleep Hypnosis*, 5:26–40.
- Schredl, M. (2009). Dreams in patients with sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 13:215–221.
- Schredl, M., & Wittmann, L. (2005). Dreaming: A psychological view. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 156:484-492.
- Schredl, M., Schäfer, G., Weber, B., & Heuser, I. (1998): Dreaming and insomnia: Dream recall and dream content of patients with insomnia. *J. Sleep Res*, 7:191-198.
- Schwartz, S., & Maquet, P. (2002). Sleep imaging and the neuropsychological assessment of dreams. *Trends Cogn*, 6:23–30.
- Schwartz, S., Dang-Vu, T. T., Ponz, A., Duhoux, S., & Maquet, P. (2005). Dreaming: a neuropsychological view. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 156:426–439.
- Sederberg, P. B., Kahana, M. J., Howard, M. W., Donner, E. J., & Madsen, J. R. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *J Neurosci*, 23:10809 –10814.
- Semba, K. (1999). The mesopontine cholinergic system: A dual role in REM sleep and wakefulness. In: *Handbook of behavioral state control: Molecular and cellular mechanisms*, ed. R. Lydic & H. A. Baghdoyan. Boca Raton, FL, CRC Press, 161-180.
- Shiromani, P. J., Scammell, T., Sherin, J. E., & Saper, C. B. (1999). Hypothalamic regulation of sleep. In: *Handbook of behavioral state control: Molecular and cellular mechanisms*, ed. R. Lydic & H. A. Baghdoyan. Boca Raton, FL, CRC Press, 311-325.
- Siclari, F., LaRocque, J. J., Bernardi, G., Postle, B. R., & Tononi, G. (2014). The neural correlates of consciousness in sleep: a no-task, within-state paradigm. *bioRxiv*, 012443.
- Simor, P., Horváth, K., Gombos, F., Takács, K. P., & Bódizs, R. (2012). Disturbed dreaming and sleep quality: altered sleep architecture in subjects with frequent nightmares. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262:687-696.
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychol Bull*, 132:946.
- Snyder, F. (1970). The phenomenology of dreaming. In: *The psychodynamic implications of the physiological studies on dreams*, ed. L. Madow & L. H. Snow. Springfield, Charles S. Thomas, 124-151.

- Solms M., (1997). *The neuropsychology of dreams: A clinico-anatomical study*. Hillsdale, Erlbaum.
- Solms, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav Brain Sci*, 2:843–850.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Steriade M. & Buzsaki G., (1990). Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic systems. In: *Brain cholinergic systems*, ed. M. Steriade & D. Biesold. Oxford, Oxford University Press, 3-63.
- Steriade M. & Hobson J. A. (1976). Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Progr Neurobiol*, 6:155-376.
- Steriade M. & McCarley R. W., (1990). Neuronal control of the sleep-wake states. In: *Brainstem control of wakefulness and sleep*, ed. M. Steriade & R. w. McCarley. New York, Plenum Press, 326-353.
- Stickgold, R., Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (1994). A new paradigm for dream research: Mentation reports following spontaneous arousal from REM and NREM sleep recorded in a home setting. *Conscious Cogn*, 3:16–29.
- Strunz F. (1993) Dreams in the elderly: contents and clinical usefulness, *Gesundheitswesen*. Nov;55(11):595-601.
- Strunz, F. (1988). Die Kultivierung der Traumerinnerung-Ein Instrument psychischer Hygiene *Pravention*, 11:67–70.
- Suzuki, H., Uchiyama, M., Tagaya, H., Ozaki, A., Kuriyama, K., Aritake, S., Shibui, K., Tan, X., Kamei, Y., & Kuga, R. (2004). Dreaming during non-rapid eye movement sleep in the absence of prior rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27:1486-1490.
- Szymusiak, R. (1995). Magnocellular nuclei of the basal forebrain: Substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep*, 18:478–500.
- Takeuchi, T., Ogilvie, R. D., Murphy, T. I., & Ferrelli, A. V., (2003). EEG activities during elicited sleep onset REM and NREM periods reflect different mechanisms of dream generation. *Clin Neurophysiol*, 114:210-220.
- Tighilet, B., & Lacour, M. (1996). Distribution of histaminergic axonal fibres in the vestibular nuclei of the cat. *NeuroReport*, 7:873–878.
- Tononi, G., Pompeiano, M., & Cirelli, C. (1991). Suppression of desynchronized sleep through microinjection of the alpha-2 adrenergic agonist clonidine in the dorsal pontine tegmentum of the cat. *Pflügers Archiv*, 418:512–518.
- van Vugt, M. K., Sederberg, P. B., & Kahana, M. J. (2007). Comparison of spectral analysis methods for characterizing brain oscillations. *J Neurosci Methods*, 162:49-63.
- Vanni-Mercier, G., Sakai, K., & Jouvet, M. (1984). Waking-state specific neurons in the caudal hypothalamus of the cat. *C R Acad Sci*, 298:195–200.

- Vanni-Mercier, G., Sakai, K., & Lin, J. S. (1989). Mapping of the cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol*, 127:133–164.
- Velazquez-Moctezuma, J., Shaluta, M., Gillin, J. C., Shiromani, P. J. (1991). Cholinergic antagonists and REM sleep generation. *Brain Res*, 543:175–179.
- Vignatelli, L., Plazzi, G., Barbato A., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Pompei, F., D'Alessandro, R. (2003). Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci*, 23:295-300.
- Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A., & Nitsche, M. A. (2014). Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nat Neurosci*, 17:810-812.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472:443-447.
- Waterman, D. (1991). Aging and memory for dreams. *Percept Mot Skills*, 73:355-365.
- Waterman, D., Elton, M., & Kenemans, J. L. (1993). Methodological issues affecting the collection of dreams. *J Sleep Res*, 2:8–12.
- Weiss, S., & Rappelsberger, P. (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cogn Brain Res*, 9:299–312.
- Whitten, T. A., Hughes, A. M., Dickson, C. T., & Caplan, J. B. (2011). A better oscillation detection method robustly extracts EEG rhythms across brain state changes: the human alpha rhythm as a test case. *Neuroimage*, 54:860-874.
- Williams, J. A., Merritt, J., Rittenhouse, C., Hobson, J. A. (1992). Bizarreness in dreams and fantasies: Implications for the activation-synthesis hypothesis. *Conscious Cogn*, 1:172–185.
- Wilson, C. L., James, M. L., Behnke, E. J., Fried, I., Bragin, A., Simmons, G., Mahan, C., Engel, J., & Maidment, N. T. (1997). Direct measures of extracellular serotonin change in the human forebrain during waking. *Soc Neurosci Abstr*, 23:2130.
- Wolman, R. N., & Kozmova, M. (2007). Last night I had the strangest dream: varieties of rational thought processes in dream reports. *Conscious Cogn*, 16:838–849.
- Wolpert, E. A., & Trosman, H. (1958). Studies in psychophysiology of dreams I. Experimental evocation of sequential dream episodes. *AMA Arch Neurol Psychiatr*, 79:603–606.
- Woodruff, D. S. (1985). Arousal, sleep, and aging. In J. E. Birren, K. W. Schaie, V. Bengtson, L. Jarvik, & T. Salthouse (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 261–295). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Wolf, N. J. (1996). Global and serial neurons form a hierarchically arranged interface proposed to underlie memory and cognition. *Neuroscience*, 74:625–651.
- Yamamoto, K., Mamelak, A. N., Quattrochi, J. J., & Hobson, J. A. (1990) A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine

tegmentum: Spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience*, 39:295–304.

Zanasi, M., De Persis, S., Caporali, M., & Siracusano, A. (2005). Dreams and age. *Percept Mot Skills*, 100:925–938.

Zimmerman, W. B. (1970). Sleep mentation and auditory awakening thresholds. *Psychophysiology*, 6:540–549.