



**La terapia cognitivo
comportamentale
dei disturbi del sonno**

Dal ruolo del sonno
per la salute mentale
al trattamento psicologico
del disturbo di insonnia

A cura di
Chiara Baglioni e Carlo Buonanno

FrancoAngeli

PSICOTERAPIE

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella homepage al servizio "Informatemi" per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.

La terapia cognitivo comportamentale dei disturbi del sonno

Dal ruolo del sonno
per la salute mentale
al trattamento psicologico
del disturbo di insonnia

A cura di

Chiara Baglioni e Carlo Buonanno

FrancoAngeli

PSICOTERAPIE

In copertina: *Nube e cielo alla notte*
© Naphotos by Dreamstime.com

Isbn: 9788835178750

Copyright © 2025 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
Sono riservati i diritti per Text and Data Mining (TDM), AI training e tutte le tecnologie simili.
L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza
d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

*A Marco, Federico e Jacopo,
che ormai sanno tutto di sonno
Ch.Ba.*

*Ad Alice e Corrado,
perché imparino a dormire
Ca.Buo.*

Indice

<i>Presentazione</i> di Dieter Riemann	pag. 13
<i>Prefazione</i> di Francesco Mancini	» 15
<i>Introduzione</i> di Chiara Baglioni, Carlo Buonanno	» 17
<i>1. La fisiologia del sonno</i> di Chiara Berteotti, Viviana Carmen Lo Martire	» 21
<i>2. La salute del sonno</i> di Debora Meneo, Monica Martoni, Vincenzo Natale	» 34
<i>3. Sonno, memoria, emozioni</i> di Nicola Cellini	» 44
<i>4. La classificazione dei disturbi del sonno: DSM-5 e ICSD-3</i> di Pietro Luca Ratti	» 52
<i>5. Il disturbo di insonnia</i> di Caterina Lombardo, Alessandra Devoto, Cristiano Violani	» 64
<i>6. I fattori di vulnerabilità al disturbo di insonnia</i> di Debora Meneo, Chiara Baglioni, Carlo Buonanno	» 81

<i>7. Introduzione alla terapia cognitivo comportamentale per il disturbo di insonnia</i> di Chiara Baglioni	pag. 94
<i>8. La valutazione del disturbo di insonnia</i> di Debora Meneo, Alessandra Iannucci, Valeria Bacaro	» 103
<i>9. La famiglia di interventi della CBT-I: le terapie comportamentali. Protocolli clinici e meccanismi di azione</i> di Andrea Ballesio, Valeria Bacaro	» 122
<i>10. La famiglia di interventi della CBT-I: gli interventi di ristrutturazione cognitiva. Protocolli clinici e meccanismi di azione</i> di Carlo Buonanno, Chiara Baglioni	» 133
<i>11. Gli interventi di nuova generazione. Protocolli clinici e meccanismi di azione</i> di Silvia Cerolini, Caterina Lombardo	» 141
<i>12. Dati di efficacia sulla CBT-I e sui singoli interventi</i> di Elisabetta Baldi, Sara Curati, Debora Meneo	» 149
<i>13. La CBT-I durante la gravidanza e il periodo perinatale</i> di Laura Palagini	» 161
<i>14. Sonno, infanzia e attaccamento: aspetti clinici</i> di Valeria Bacaro, Rossella Cascone, Renata del Giudice	» 171
<i>15. La CBT per il disturbo di insonnia e i problemi comportamentali del sonno nei bambini nei primi anni di vita</i> di Alessandra Devoto, Caterina Villirillo, Carlo Buonanno, Chiara Baglioni	» 180
<i>16. La CBT-I dopo i 60 anni</i> di Chiara Mignogna, Carlo Buonanno, Chiara Baglioni	» 197
<i>17. La CBT-I per i pazienti con disturbo di insonnia in comorbilità con altro disturbo mentale o somatico</i> di Laura Palagini, Chiara Baglioni	» 206

<i>18. La CBT-I nei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione</i> di Caterina Lombardo, Valentina Cardi, Silvia Cerolini	pag. 217
<i>19. La terapia cognitivo comportamentale dell'insonnia nella sclerosi multipla</i> di Carlo Buonanno, Giampaolo Bricchetto, Morena Tafuro, Chiara Baglioni	» 228
<i>20. La CBT per i disturbi da ritmo circadiano: un focus su lavoratori a turno e adolescenti</i> di Andrea Galbiati	» 237
<i>21. Il trattamento del disturbo da incubi tramite l'Imagery Rehearsal Therapy</i> di Marzia Albanese, Maurizio Gorgoni	» 250
<i>22. La CBT-I nei diversi contesti: intervento individuale, intervento di gruppo, intervento a distanza</i> di Marco Sforza, Andrea Galbiati, Vincenza Castronovo	» 264
<i>23. Gli interventi di psicoeducazione e di prevenzione</i> di Debora Meneo, Giorgia Degasperi, Valentina Cardi, Chiara Baglioni	» 274
<i>Ringraziamenti</i>	» 285
<i>Bibliografia</i>	» 287
<i>Gli Autori</i>	» 343

*Dio benedica chi ha inventato il sonno,
mantello che avvolge i pensieri di tutti gli uomini,
cibo che soddisfa ogni fame,
peso che equilibra le bilance
e accomuna il mandriano al re, lo stolto al saggio.*

Miguel De Cervantes

Presentazione

di Dieter Riemann

Intorno al 1990, i principi della terapia cognitiva sono stati assimilati in un protocollo specifico e sistematizzato per il trattamento del disturbo di insonnia. Da allora, la ricerca sull'efficacia di questo protocollo è andata crescendo esponenzialmente, mostrandone una forte potenzialità sia per la cura dell'insonnia, sia per altri disturbi del sonno. Negli ultimi dieci anni, la quantità di evidenze empiriche a sostegno della terapia cognitivo comportamentale (Cognitive Behavioural Therapy, CBT) per il disturbo di insonnia è diventata così ampia da renderla l'intervento di elezione secondo diverse linee guida di ricerca e cliniche. L'intervento CBT dovrebbe essere preferito alla terapia farmacologica nella maggior parte dei casi. In Europa, ho guidato personalmente un gruppo di esperti in una rassegna sistematica della letteratura che mette in luce i punti di forza dell'intervento CBT rispetto ai farmaci ipnotici. L'esito di questo lavoro ha condotto alla pubblicazione delle linee guida europee per la valutazione e il trattamento del disturbo di insonnia (Riemann *et al.*, 2017; 2023).

Nonostante le ampie evidenze empiriche a sostegno, la CBT per il disturbo di insonnia è ancora oggi un intervento che non viene offerto in modo sistematico e ampio nella pratica clinica dei paesi europei e di tutto il mondo. Nella maggior parte dei casi, il disturbo di insonnia non viene riconosciuto e diagnosticato in modo adeguato dai medici di base, che di conseguenza non lo trattano. Se viene trattato, la terapia farmacologica è ancora di gran lunga prescritta molto più frequentemente rispetto al trattamento psicologico. Una delle tante ragioni alla base di questa importante discrepanza tra pratica clinica e ricerca è la distanza che spesso si riscontra tra il mondo accademico e della ricerca e la professione clinica, sia negli ambiti pubblici sia in quelli privati. Inoltre, l'intervento CBT per il disturbo di insonnia è poco conosciuto dai professionisti qualificati che offrono la terapia cognitivo comporta-

mentale. Di conseguenza, esiste una piccola percentuale di clinici qualificati come terapeuti a orientamento cognitivo comportamentale che possono offrire interventi di alta qualità per il disturbo di insonnia.

Per superare questi limiti, nel 2018 abbiamo fondato l'Accademia Europea per la terapia cognitivo comportamentale del disturbo di insonnia (*European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia Disorder*). Questo gruppo di lavoro della Società Europea per la Ricerca sul Sonno (*European Sleep Research Society*) e della Rete Europea per il disturbo di insonnia (*European Insomnia Network*) ha l'obiettivo di facilitare la promozione di corsi specializzati e di alta qualità sull'intervento CBT per il disturbo di insonnia in tutta Europa. Dal 2018 sono stati accreditati diversi corsi di alta qualità in differenti paesi: esrs.eu/research-networks/european-insomnia-network/.

Anche se le iniziative europee sono molto apprezzabili e attirano l'attenzione sull'importanza della tematica, le iniziative locali risultano essere altrettanto necessarie. I sistemi sanitari dei vari paesi europei sono molto diversi tra loro e questo si traduce in un'ampia eterogeneità tra le nazioni. Questo manuale è un primo contributo che riunisce esperti di psicofisiologia del sonno, psicologia clinica, medicina, psichiatria, statistica e biologia con esperti di psicoterapia cognitiva o comportamentale. Non solo questo testo ha l'obiettivo di rivolgersi a coloro che possono essere i più indicati per offrire l'intervento CBT per il disturbo di insonnia, i terapeuti a orientamento cognitivo comportamentale, ma attraverso la combinazione tra diverse aree di approfondimento e l'esperienza scientifica, offre una prospettiva aggiornata e approfondita sui protocolli attuali, in grado di promuovere interventi rivolti a diverse popolazioni cliniche. Infatti, i protocolli di intervento descritti sono stati progettati considerando le diverse fasi dello sviluppo, le differenze di genere, così come la possibile presenza di altri disturbi in comorbidità. Inoltre, i capitoli del libro dirigono l'attenzione clinica non solo sul disturbo di insonnia, ma anche sul disturbo circadiano e sul disturbo da incubi frequenti, approfondendo così diversi aspetti della psicologia clinica del sonno. Infine, il manuale considera con attenzione l'importanza dei programmi di prevenzione che possono contribuire a diffondere una maggiore cultura della psicologia del sonno nella popolazione generale e, idealmente, promuovere nuove politiche sanitarie che possano considerare in modo più appropriato un bilancio equilibrato tra carico lavorativo e tempo familiare, così come le iniziative sociali per l'educazione dei bambini.

Prefazione

di Francesco Mancini

Il sonno rappresenta una funzione biologica essenziale per il benessere dell'individuo. Tuttavia, i disturbi del sonno, in particolare l'insonnia, costituiscono una problematica sempre più diffusa nella popolazione generale. Così come descritto nel Capitolo 5 del manuale, se consideriamo solo il disturbo di insonnia, i dati sulla prevalenza nei paesi dell'area euro coprono una forbice che va dal 5,7 al 12%, un quadro allarmante che si traduce in enormi costi sociali. A fronte di questo scenario, sebbene la ricerca scientifica abbia evidenziato con chiarezza l'efficacia delle terapie cognitivo comportamentali per il trattamento di questi disturbi, la loro diffusione all'interno del Sistema Sanitario Nazionale rimane ancora insufficiente. Questo manuale nasce anche con l'intento di colmare questa lacuna, fornendo uno strumento pratico e basato sulle evidenze per operatori sanitari e psicoterapeuti che si occupano dei disturbi del sonno. Negli ultimi decenni, la medicina del sonno ha visto una crescente integrazione tra il punto di vista medico/neurologico e quello psicologico/psicoterapico. Questo volume rappresenta un esempio eccellente di tale sinergia, offrendo una prospettiva multidisciplinare che permette di comprendere i disturbi del sonno non solo come disfunzioni neurofisiologiche, ma anche come espressione di una sofferenza psicologica più profonda. L'approccio adottato dagli autori si fonda su una solida base scientifica, coniugando i principi della CBT con un'analisi dettagliata dei meccanismi neurobiologici coinvolti nei disturbi del sonno. In ogni caso, uno degli aspetti più innovativi del manuale è l'interpretazione dell'insonnia alla luce di una psicopatologia scopi-credenze e di un modello teorico che affonda le proprie radici nella tradizione del cognitivismo clinico italiano. Secondo questa prospettiva, la sofferenza psicologica non è il risultato di una semplice disfunzione cognitiva o emotiva, ma piuttosto l'esito di un iperinvestimento sugli scopi attivi nella mente dell'individuo. Nel caso

dell'insonnia, ciò si traduce in un'attivazione mentale eccessiva, spesso legata a preoccupazioni, ansie e aspettative elevate che impediscono il rilassamento necessario per un sonno fisiologico e che alimentano circoli ricorsivi che mantengono il disturbo. Ricostruire il profilo interno del paziente, comprendere e intervenire su questi meccanismi diventa quindi essenziale per il trattamento efficace dell'insonnia. C'è da aggiungere che gli autori del libro hanno dedicato ampio spazio anche alle procedure e alle tecniche cognitive comportamentali per la riduzione della vulnerabilità al disturbo, una parte essenziale dell'intervento che consente di stabilizzare gli esiti positivi, oltre che garantire la prevenzione delle ricadute. Infine, il valore di questo manuale risiede non solo nella sua rigorosa aderenza ai principi della terapia cognitivo comportamentale, ma anche nella capacità di fornire strumenti pratici e applicabili nella clinica quotidiana. Gli autori hanno saputo tradurre la complessità della ricerca scientifica in un linguaggio accessibile, senza rinunciare alla profondità concettuale necessaria per affrontare in modo efficace i disturbi del sonno. Alla luce delle evidenze scientifiche e delle implicazioni cliniche descritte in questo volume, appare sempre più urgente promuovere la diffusione delle terapie cognitive comportamentali nei contesti sanitari pubblici. La disponibilità di trattamenti basati sull'evidenza rappresenta un requisito fondamentale per garantire cure efficaci e accessibili a tutti coloro che soffrono di disturbi del sonno. Questo manuale rappresenta un passo importante in questa direzione, offrendo una guida chiara e dettagliata per tutti i professionisti che desiderano approfondire e applicare le migliori pratiche terapeutiche disponibili. Auguro a tutti i lettori di trovare in queste pagine spunti utili per la propria pratica clinica e per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti che soffrono di disturbi del sonno.

Introduzione

di Chiara Baglioni, Carlo Buonanno

Il disturbo di insonnia è una patologia molto diffusa nella popolazione generale e si riscontra con frequenza nella pratica clinica. Le persone che soffrono di insonnia riportano una vulnerabilità maggiore a sviluppare diversi disturbi mentali e fisici comuni. Pertanto, è necessario valutare e trattare il disturbo in modo adeguato per contenerne le conseguenze negative sulla salute dell'individuo. A oggi, l'insonnia è concettualizzata come un disturbo mentale indipendente sia che si presenti da sola, sia in comorbilità e che risponde a un trattamento specifico di elezione, la terapia a orientamento cognitivo comportamentale (*Cognitive Behavioural Therapy* – CBT). Nonostante le evidenze empiriche a favore dell'intervento CBT per il disturbo di insonnia siano numerose, l'offerta di questo trattamento rimane scarsa in Italia e in Europa. Clinici e pazienti ricorrono con molta più facilità al trattamento farmacologico, anche se le linee guida internazionali sostengono che i farmaci ipnotici devono essere proposti ai pazienti solo nei casi in cui la CBT per il disturbo di insonnia non dovesse risultare efficace o per qualche motivo non dovesse essere disponibile. Una delle ragioni alla base di questa distanza tra evidenze empiriche e pratiche cliniche è spiegata dalla scarsa conoscenza del problema da parte di clinici e pazienti. In particolare, la CBT per il disturbo di insonnia a oggi non è ancora diffusa tra i principali clinici di riferimento per l'intervento di elezione: i terapeuti a orientamento cognitivo comportamentale. Questo limite si associa a un proliferare di iniziative scientificamente poco valide, che offrono consigli e sostegno per le difficoltà del sonno attraverso app e servizi scarsamente qualificati e senza alcun riferimento scientifico attendibile.

Sulla base di questo rationale, il manuale vuole fornire linee guida pratiche sul disturbo di insonnia e sui disturbi del sonno in generale a clinici professionisti con abilitazione alla pratica della CBT, coinvolgendo sia esperti

del sonno e del disturbo di insonnia, sia esperti di terapia cognitivo comportamentale. I capitoli del manuale offrono un approfondimento dei modelli teorici della psicofisiologia clinica del sonno e degli interventi psicologici di riferimento, sulla base di una prospettiva teorica e clinica multidisciplinare. Gli autori, infatti, provengono dagli ambiti della psicologia clinica, psicofisiologia, psicoterapia, psichiatria, neurologia e statistica. L'obiettivo è quello di raggiungere un numero ampio di professionisti della psicologia clinica e della CBT che possano, con le loro competenze professionali e la guida di questo volume, diffondere e rinforzare in Italia la cultura della psicologia del sonno e dell'intervento psicologico per i problemi di insonnia, del ritmo circadiano e degli incubi frequenti. Il manuale si aggiunge a un movimento recente che si sta formando in Italia per la diffusione delle conoscenze della salute e della psicopatologia del sonno tra i professionisti di riferimento. Nel 2024, infatti, si sono formati due gruppi di interesse rispettivamente in ambito accademico, il gruppo ONIRI dell'Associazione Italiana di Psicologia (aipass.org/gruppi-tematici/gruppo-tematico-sonno-ritmi-e-benessere-biopsicosociale-gruppo-oniri/), e in ambito clinico, il gruppo RIPOSO della Società Italiana di Terapia Comportamentale e Cognitiva (sitcc.it/riposo-rete-di-interesse-sulla-psicoterapia-del-sonno/). I fondatori e i membri dei due gruppi sono in gran parte autori di diversi capitoli di questo testo e concordano nel ritenere necessario un continuo confronto, dialogo e una regolare collaborazione tra il mondo della ricerca e il mondo della professione clinica per poter garantire ai e alle pazienti la possibilità di accedere alle cure ritenute di elezione dalle linee guida attuali, come diritto fondamentale alla salute secondo i principi delineati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Il manuale affronta i temi della salute e della psicopatologia del sonno rispetto ad ambiti di cura e di prevenzione. In particolare, i primi due capitoli introducono i concetti di base di fisiologia e psicologia del sonno e introducono il recente modello dimensionale di salute del sonno che ha portato nella letteratura scientifica una definizione più rigorosa di che cosa si intende per dormire bene e che aiuta a riconoscere le condizioni precliniche a rischio, in assenza di disturbo conclamato. Il Capitolo 3 approfondisce i modelli teorici, basati sull'evidenza empirica più aggiornata, sul ruolo del sonno nel mantenimento di un adeguato funzionamento cognitivo ed emotivo dell'individuo. Il Capitolo 4 riporta i criteri diagnostici dei disturbi del sonno secondo i manuali internazionali di riferimento. Il Capitolo 5 introduce gli aspetti clinici e eziologici di interesse del disturbo di insonnia, mentre il Capitolo 6 riporta una descrizione ampia ed esaustiva della letteratura sui fattori di vulnerabilità del disturbo. I protocolli standard di valutazione e trattamento, i meccanismi di azione, gli interventi comportamentali, cognitivi ed emergenti e i dati di efficacia della terapia cognitivo comportamentale sono approfonditi

nei Capitoli dal 7 al 12. Dal Capitolo 13 al Capitolo 19 sono offerti spunti di riflessione, basati sulla letteratura empirica, sui possibili adattamenti dei protocolli standard per popolazioni specifiche, per fascia di età o per condizione specifica.

Il Capitolo 20 approfondisce i protocolli clinici per i disturbi di insonnia in comorbilità con disturbi del ritmo circadiano nei lavoratori e lavoratrici a turni e nei ragazzi e nelle ragazze adolescenti. Il Capitolo 21 arricchisce il volume con la descrizione della valutazione e del trattamento dei disturbi da incubi ricorrenti. Il Capitolo 22 riflette sui diversi setting in cui l'intervento di terapia cognitivo comportamentale per il disturbo di insonnia può essere offerto. Infine, il Capitolo 23 tratta degli interventi di psicoeducazione sia in ambito clinico sia in percorsi di prevenzione. In particolare, il capitolo si focalizza sull'importanza di moduli di prevenzione in ambito scolastico per i bambini e le bambine delle scuole elementari.

Ogni capitolo si basa sulla letteratura scientifica di riferimento a oggi più aggiornata e ha l'obiettivo di guidare i clinici professionisti nell'offerta dell'intervento secondo le linee guida e i protocolli con maggiore sostegno empirico.

1. La fisiologia del sonno

di Chiara Berteotti, Viviana Carmen Lo Martire

Introduzione

In questo capitolo vengono introdotte le caratteristiche generali del sonno, descrivendone l'architettura e i centri nervosi coinvolti nella sua regolazione, e la sua influenza sulle principali variabili fisiologiche. Il sonno rappresenta un fenomeno universale presente in tutte le specie, dagli insetti ai mammiferi. Dopo aver illustrato cos'è il sonno, verranno descritte le sue fasi (sonno senza movimenti oculari rapidi o "non-REM" – non-rapid eye movement sleep – e sonno con movimenti oculari rapidi o "REM" – rapid eye movement sleep) e illustrate le aree cerebrali che controllano il passaggio dalla veglia al sonno e dal sonno non-REM al sonno REM. Verrà inoltre mostrato come il sonno sia in grado di influenzare le principali funzioni fisiologiche, dal controllo cardiorespiratorio a quello endocrino e della temperatura corporea.

Cos'è il sonno?

Il sonno è un comportamento specifico, comune agli esseri umani e ad altri animali, che si alterna ciclicamente con la veglia ed è fondamentale per il benessere mentale e fisico. Tutti sono consapevoli della necessità di avere un buon sonno e di dover destinare un tempo adeguato a dormire. La qualità del sonno è uno dei parametri più importanti considerati per la valutazione soggettiva della qualità della vita e dello stato di salute in generale. Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che trascorriamo circa un terzo della nostra vita dormendo. La sua caratteristica principale è la riduzione reversibile di risposta a stimoli esterni, generalmente associata a relativa immobilità.

Durante il sonno, il corpo acquisisce una postura tipica; qualsiasi comportamento attivo è assente e, dopo un normale periodo di sonno, si percepisce chiaramente una sensazione di ristoro per il corpo e la mente. Infatti, la forte “pressione” ad addormentarsi dopo un lungo periodo di veglia o un’attività molto faticosa è un’esperienza soggettiva molto comune. L’attività mentale durante il sonno è piuttosto peculiare: dopo la “perdita di coscienza” nel momento in cui ci si addormenta, un’ulteriore esperienza piuttosto caratteristica è quella del sogno, un fenomeno mentale che, storicamente, rappresenta uno dei principali temi nelle culture e nelle arti.

L’addormentamento è una sorta di progressiva riduzione della consapevolezza di sé e dell’ambiente. Per tale ragione, in passato, il sonno era stato considerato un processo passivo, caratterizzato da una attività cerebrale ridotta, o addirittura assente, rispetto alla veglia (Pelayo, Dement, 2017). Le conclusioni del neurologo Constantin von Economo nel 1916, e dopo di lui negli anni ’30 di Frédéric Bremer con le sue preparazioni sperimentali sui gatti, “cerveau isolé” e “encéphale isolé”, sembravano supportare questa visione. Von Economo osservò che i pazienti colpiti da “encefalite letargica”, così definita dall’ipersonnia che ne caratterizzava la sintomatologia, presentavano tipicamente lesioni localizzate al confine tra il mesencefalo e il diencefalo. Ne derivava, dunque, che il normale stato di veglia fosse associato all’attività di queste regioni cerebrali. Bremer, sulla base dei suoi risultati sperimentali, ipotizzò che il sonno fosse il risultato della riduzione degli stimoli sensoriali afferenti al cervello anteriore.

Nel 1929, Hans Berger introdusse l’elettroencefalografia (EEG) come strumento per registrare l’attività elettrica corticale. L’EEG rappresentò un avanzamento tecnico notevole nelle neuroscienze e presto venne considerato di primaria importanza per lo studio del cervello durante il sonno. A supporto della teoria di Bremer, Giuseppe Moruzzi e Horace Magoun scoprirono, alla fine degli anni ’40, che la stimolazione della formazione reticolare pontina induceva nel gatto anestetizzato la comparsa di un EEG tipicamente osservato in veglia. Pertanto, suggerirono che un cambiamento transitorio nell’attività funzionale della formazione reticolare fosse responsabile del mantenimento della veglia ovvero della predisposizione al sonno (Kumar, 2010).

Sebbene la teoria “passiva” del sonno fosse la più accettata, alcuni risultati sperimentali successivi suggerirono che il sonno fosse attivamente indotto da strutture nervose specifiche. Alcuni dei pazienti studiati da Von Economo presentavano un’insonnia associata a lesioni dell’ipotalamo anteriore. Inoltre, negli anni ’40, Rudolph Hess dimostrò che una stimolazione a bassa frequenza del talamo poteva indurre il sonno nel gatto, mentre Walle Nauta propose, sulla base degli studi sulle lesioni cerebrali nel ratto, che la parte rostrale dell’ipotalamo fosse coinvolta nell’addormentamento (Kumar,

2010). Sebbene la teoria del sonno passivo fosse la più accreditata, la vera svolta che portò al concetto che il sonno sia uno stato promosso dal cervello in modo attivo, fu la scoperta di una fase del sonno “attivo”, descritta nel 1953 da Aserinsky e Kleitman. Durante questa fase era possibile osservare frequenti movimenti oculari con le palpebre chiuse e il segnale EEG era desincronizzato e molto simile a quello osservato durante la veglia (Kumar, 2010). Ci vollero diversi anni prima che questo stato funzionale fosse riconosciuto come una fase caratteristica del sonno. Fu Michel Jouvet, nel 1959, a definire questo particolare stato come “sonno paradossale” (Kumar, 2010). Presto il sonno venne suddiviso in due fasi principali: la fase del “movimento rapido degli occhi” (REM) e la fase del sonno senza “movimento rapido degli occhi”, non-REM (NREM) (Pelayo, Dement, 2017). Inoltre, William Dement, insieme a Kleitman, associò il sonno REM all’insorgenza dei sogni (Pelayo, Dement, 2017). Il sonno REM venne presto considerato una fase molto peculiare, a causa del segnale EEG paradossale e della comparsa dei movimenti rapidi degli occhi, nonché di numerose altre caratteristiche fisiologiche: la paralisi dei muscoli antigravitazionali, la comparsa delle onde ponto-geniculo-occipitali (PGO) e cambiamenti funzionali importanti nelle regolazioni fisiologiche, con una grande instabilità autonoma, fenomeni questi ultimi, descritti per la prima volta da Pier Luigi Parmeggiani. In conclusione, il sonno è ora considerato uno stato comportamentale complesso e attivo, durante il quale il cervello lavora attivamente, seppure in modo diverso rispetto alla normale veglia, alternandosi ciclicamente con quest’ultima e con un’alternanza tra le fasi di sonno non-REM e sonno REM, ciascuna con funzioni e caratteristiche peculiari.

Stadi del sonno

Lo studio del sonno e della veglia ha subito una notevole spinta grazie allo sviluppo dell’elettroencefalografo per la registrazione delle onde cerebrali. L’EEG registra l’attività sinaptica sincrona di neuroni corticali sottostanti gli elettrodi posizionati sul cuoio capelluto. La classificazione degli stadi del sonno è, inoltre, resa possibile dalla registrazione di un elettrooculogramma (EOG), ottenuto mediante elettrodi applicati sulla cute vicina agli occhi, in grado di rilevare i campi elettrici generati dai movimenti oculari e di un elettromiogramma (EMG), le cui registrazioni, ottenute mediante elettrodi applicati al mento, vengono utilizzate per misurare le modificazioni fasiche e toniche dell’attività muscolare che accompagnano i cambiamenti dello stato comportamentale. Durante una normale notte di sonno, i tracciati di EEG, EMG ed EOG subiscono modificazioni coordinate che permettono

di distinguere tra veglia, sonno non-REM (stadi 1-4, di recente riclassificati come N1-N3) e sonno REM.

Durante la veglia l'EEG si presenta con onde irregolari di bassa ampiezza e alta frequenza; l'EOG presenta movimenti oculari frequenti e volontari e ammiccamenti, mentre l'EMG mostra un'attività muscolare tonica a cui si associano movimenti volontari che determinano episodi fascici.

Durante il sonno non-REM, l'EEG diventa tipicamente sincronizzato, con onde a bassa frequenza e ad alta ampiezza, contrariamente a quanto descritto in veglia (Brown *et al.*, 2012). Nell'uomo, il sonno non-REM è ulteriormente suddiviso in quattro stadi (S1-S4), secondo la classificazione di Rechtschaffen e Kales (R&K), o tre stadi (N1-N3), secondo la più recente classificazione dell'American Academy of Sleep Medicine, (AASM) (Carskadon, Dement, 2017), in base al grado (intensità) di sincronizzazione dell'EEG. Durante il sonno, le fasi del sonno non-REM e REM appaiono in un ordine preciso:

- 1) il sonno non-REM S1 (N1) coincide con la transizione dalla veglia al sonno in cui inizia la sincronizzazione dell'EEG; l'attività theta (4,0-7,0 Hz) è predominante;
- 2) l'inizio del S2 (N2) è caratterizzato dalla comparsa nell'EEG di due figure tipiche: il "complesso K" (un'onda acuta negativa di grande ampiezza, seguita da un'onda positiva lenta) e il "fuso del sonno" (un'oscillazione di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di 12-14 Hz e una durata di circa 1-2 s). Sia i movimenti oculari che il tono muscolare sono ridotti, con una soglia aumentata per il risveglio (i soggetti svegliati da questa fase di sonno confermano che stavano dormendo);
- 3) le fasi più profonde del sonno non-REM sono S3 e S4 della classificazione R&K, che costituiscono essenzialmente, insieme, la fase N3 della classificazione AASM. In queste fasi, l'EEG è ricco di attività ad alta ampiezza (S3) o completamente dominato (S4) da attività lenta nell'intervallo delle onde delta (0,5-2,0 Hz). Questa attività a onde lente (slow wave activity, SWA) è considerata il risultato macroscopico di un fenomeno cellulare, chiamato "slow-oscillation", durante il quale i neuroni corticali oscillano tra due stati funzionali: lo stato "down-state" iperpolarizzato e silente e lo stato "up-state" ad alta frequenza (circa 40 Hz) in cui avviene la scarica (Steriade *et al.*, 2001). In realtà, la "slow-oscillation" è un'onda che viaggia, coinvolgendo quasi tutte le aree corticali, apparentemente partendo dalla corteccia frontale e propagandosi poi verso le regioni posteriori (Massimini *et al.*, 2004). Nella fase N3 i movimenti oculari sono del tutto assenti e l'attività muscolare si riduce ulteriormente rispetto a S2. N3 è definito come sonno profondo, essendo la soglia per il risveglio aumentata

rispetto a S2 (il soggetto svegliato da questa fase risulta confuso e risulta assente l'attività onirica);

- 4) dopo un progressivo approfondirsi, il sonno non-REM, durante un normale ciclo sonno non-REM-REM, subisce una progressione inversa, passando per S3, fino alle fasi di sonno non-REM più leggere (S2-S1), per poi lasciare spazio al sonno REM. Il sonno REM è seguito o da un risveglio o da S1-S2. In quest'ultimo caso, l'intera sequenza fino a S3-S4 e di nuovo a S2-S1 e sonno REM di solito ricomincia. Nell'EEG predomina un'attività ad alta frequenza, rapida e irregolare, con un'aumentata attività theta. Si riscontra atonia dei muscoli antigravitazionali e il tono muscolare persiste solo nei muscoli extraoculari e nel diaframma. Possono comparire fenomeni fascici con scariche irregolari di movimenti oculari e scosse muscolari rapide. La soglia del risveglio è simile a quella del sonno a onde lente, tuttavia, i soggetti risvegliati dal sonno REM riferiscono sogni vividi e prolungati, soprattutto durante le ore del mattino.

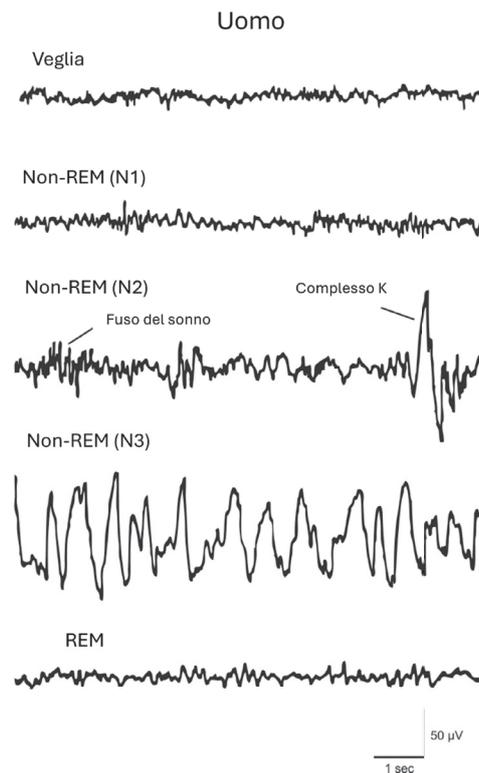


Figura 1. Stadi di sonno in un tracciato elettroencefalografico (EEG) (Immagine modificata da Brown et al., 2012)

Tipicamente, negli esseri umani, questo processo ciclico dura circa 90-100 minuti (Carskadon, Dement, 2017) e durante una normale notte di sonno vengono completati 45 cicli. La fase di sonno non-REM più profonda (S4) di solito viene raggiunta solo durante la prima parte della notte. Inoltre, i cicli più tardivi sono generalmente caratterizzati dalla comparsa di fasi di sonno REM più lunghe, che durano fino a 20-25 minuti nell'ultimo ciclo prima del risveglio (Carskadon, Dement, 2017). Normalmente, il risveglio mattutino segue direttamente una fase di sonno REM completata.

Centri nervosi che regolano la veglia e il sonno

Negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi nella comprensione dei meccanismi cerebrali alla base del controllo e della regolazione del sonno e della veglia (cfr. Brown *et al.*, 2012). Si pensa che l'alternanza ciclica della veglia e del sonno sia dovuta principalmente all'attivazione e all'inibizione ciclica, rispettivamente, di una struttura nervosa chiave definita sistema di attivazione reticolare ascendente. Questo sistema è costituito da una rete di fibre che si proiettano dal tronco encefalico al prosencefalo, attraverso due vie principali: la via dorsale e quella ventrale. La via dorsale ha origine dai neuroni colinergici e glutamatergici all'interno della formazione reticolare pontina e mesencefalica e all'interno dei nuclei tegmentali colinergici laterodorsali e peduncolopontini. Questa via si proietta ai nuclei talamici intralaminari e sulla linea mediana e, di conseguenza, innerva ampiamente la corteccia cerebrale. La via ventrale ha origine dalle stesse strutture ponto-mesencefaliche della via dorsale, ma, in questo caso, le proiezioni sono dirette verso l'ipotalamo laterale e il nucleo tuberomammillare, nonché verso il prosencefalo basale. Il prosencefalo basale riceve anche proiezioni afferenti sia dai neuroni orexinergici dell'ipotalamo laterale che dai neuroni istaminergici del nucleo tuberomammillare, e proietta in maniera diffusa alla corteccia cerebrale. Entrambe le vie ricevono contributi importanti dal locus coeruleus noradrenergico e dal rafe dorsale serotoninergico (Brown *et al.*, 2012).

In questo quadro, il sonno non-REM è apparentemente indotto dall'inibizione dei neuroni che promuovono la veglia del sistema di attivazione reticolare ascendente. Il meccanismo che innesca questa attività inibitoria non è completamente noto. È possibile che l'inibizione del sistema di attivazione reticolare ascendente inizi principalmente con l'aumentata attività GABAergica del nucleo preottico mediano; poi, una volta iniziato, il sonno viene mantenuto dal successivo aumento dell'attività di altri neuroni GABAergici, in particolare di quelli localizzati all'interno del nucleo preottico ventrolaterale (Brown *et al.*, 2012).

Come accennato in precedenza, gli episodi di sonno non-REM vengono ciclicamente interrotti dal sonno REM. Si pensa che la neurofisiologia del sonno REM sia basata sulla reciproca interazione tra due sistemi principali: i neuroni “REM-on” e “REM-off” (Saper *et al.*, 2005). In particolare, il sistema colinergico “REM-on” del tegmento laterodorsale e peduncolo-pontino eccita i neuroni glutamatergici nel nucleo sublaterodorsale, promuovendo l’inizio del sonno REM. Questi neuroni glutamatergici eccitano anche i neuroni GABAergici del nucleo reticolare paragigantocellulare dorsale, che, a loro volta, inibiscono i neuroni REM-off adiacenti del locus coeruleus (noradrenergici) e del rafe dorsale (serotonergici). A sostegno di questo meccanismo ce n’è un altro, basato sull’inibizione dell’attività GABAergica “REM-off” della sostanza grigia periacqueduttale ventrolaterale e del nucleo reticolare mesencefalico profondo; anche in questo caso la disinibizione di queste strutture attiva altri neuroni GABAergici “REM-on” portando all’inibizione del locus coeruleus e del rafe dorsale. In queste strutture, i neuroni REM-off (noradrenergici e serotonergici) inibiscono normalmente i neuroni REM-on nel tegmento laterodorsale e nel tegmento peduncolo-pontino, e possono anche inibirsi a supporto dell’attivazione di altre proiezioni inibitorie afferenti, quindi promuovendo l’insorgenza del sonno REM (Brown *et al.*, 2012; Luppi *et al.*, 2013).

L’attivazione dell’attività corticale durante il sonno REM è dovuta principalmente a due sistemi:

- la proiezione glutamatergica dal nucleo sublaterodorsale ai nuclei talamici intralaminari;
- il sistema colinergico rostrale nel prosencefalo basale (Luppi *et al.*, 2013).

Dal nucleo sublaterodorsale proiettano anche caudalmente i neuroni glutamatergici REM-on che hanno un ruolo fondamentale nell’attivazione dei neuroni GABAergici e glicinergici localizzati nei nuclei gigantocellulari alfa e ventrali e nei nuclei reticolari paragigantocellulari laterali, nonché nel rafe magno, tutti nuclei che proiettano al midollo spinale; è stato proposto che queste vie siano responsabili dell’induzione dell’atonìa muscolare durante il sonno REM (Luppi *et al.*, 2013).

Di recente, l’ipotalamo laterale ha ricevuto maggiore attenzione per il suo coinvolgimento sia nell’induzione che nella regolazione del sonno REM. I neuroni orexinergici sono peculiari di quest’area, e sono funzionalmente coinvolti nel mantenimento della stabilità della veglia; la mancanza di questi neuroni è associata a sintomi narcolettici/cataplettici. Nell’ipotalamo laterale, insieme ai neuroni orexinergici, sono presenti anche neuroni dell’ormone concentrante la melanina (MCH), REM-on, e neuroni GABAergici non orexiner-

gici/non-MCH, che sembrano contribuire in modo importante all'inibizione dei neuroni REM-off all'interno della sostanza grigia periacqueduttale ventrolaterale e al nucleo tuberomammillare istaminergico (Luppi *et al.*, 2013), che promuove il sonno REM. L'ipotalamo laterale ha un ruolo fondamentale nella regolazione del sonno REM e le cellule REM-on all'interno di quest'area, possono iniziare a inibire le aree REM-off; successivamente, altre aree REM-on possono essere agevolate nella loro attività e un episodio di sonno REM può iniziare ed essere mantenuto. Quando queste aree REM-on diminuiscono la loro attività, le aree REM-off possono riprendere la loro attività, consentendo la riattivazione del sistema di veglia. Infatti, gli episodi di sonno REM molto spesso vengono interrotti da un risveglio (Luppi *et al.*, 2013).

Regolazioni fisiologiche durante il sonno

La veglia, il sonno non-REM e il sonno REM sono generalmente riconosciuti sulla base dei ritmi EEG, dei livelli di tono muscolare e della presenza di movimenti oculari. Tuttavia, la classificazione e la comprensione di questi stati non possono prescindere dalla valutazione delle modificazioni che i parametri respiratori, cardiovascolari e metabolici subiscono nel passaggio da uno stato all'altro e che sono sotto il controllo integrato del sistema nervoso autonomo (SNA) e del sistema endocrino (Parmeggiani, 2005). Una struttura chiave per questa complessa attività integrativa è l'ipotalamo (Thompson, Swanson, 2003), che è cruciale per il mantenimento dell'omeostasi corporea, per la sopravvivenza dell'organismo (risposta di "lotta o fuga") e per la riproduzione. Tale attività porta a modellare le funzioni corporee, in gran parte sulla base di informazioni sensoriali interne ed esterne, in accordo con il significato fisiologico e gli obiettivi dei diversi stati comportamentali.

Durante il sonno non-REM, la regolazione fisiologica opera a favore del mantenimento dell'omeostasi corporea. Il sonno non-REM è uno stato di minima spesa energetica e attività motoria, durante il quale le variabili cardiovascolari, respiratorie e termoregolatorie sono impostate dal SNA a un livello inferiore rispetto alla veglia e sono mantenute stabili grazie all'attivazione dei riflessi autonomi.

Al contrario, durante il sonno REM, il controllo della postura viene perso, il SNA è altamente instabile, si osservano picchi di frequenza cardiaca e pressione sanguigna indotti centralmente, la respirazione diventa irregolare e la termoregolazione è sospesa o depressa. La funzione integrativa dell'ipotalamo diventa sbilanciata e questa modalità di regolazione fisiologica è stata descritta come "poikilostatica", dal greco *ποικιλο* che significa "diverso" (Parmeggiani, 2005), poiché apparentemente non è finalizzata al mante-

nimento della stabilità complessiva (omeostasi) delle proprietà fisico-chimiche dei compartimenti extracellulari che sono alla base della sopravvivenza cellulare.

Controllo della respirazione durante il sonno

Durante il sonno, lo schema respiratorio usuale della veglia quieta è sostituito da una grande variabilità respiratoria. Questo è il risultato della perdita del controllo volontario dei muscoli respiratori e dei cambiamenti nel controllo ventilatorio e nella resistenza delle vie aeree superiori.

La respirazione può divenire irregolare all'inizio del sonno: la ventilazione diminuisce regolarmente e può emergere instabilità respiratoria, con aumenti e diminuzioni dell'ampiezza della respirazione (Krieger, 2005). Questi cambiamenti si verificano in parallelo con i cambiamenti nel livello di vigilanza, a causa della perdita dello stimolo respiratorio legato alla veglia e scompaiono quando si stabilisce un sonno profondo stabile. Durante il sonno non-REM stabile, la ventilazione è molto regolare. Negli esseri umani, la ventilazione minuto e il volume corrente diminuiscono progressivamente dalla veglia alle fasi di sonno non-REM S3 e S4. Durante il sonno REM, la respirazione diventa irregolare, mostrando cambiamenti fasici dell'ampiezza e della frequenza respiratoria che seguono la comparsa dei movimenti oculari rapidi (Krieger, 2005). La ventilazione minuto diminuisce rispetto alla veglia ed è inferiore durante il sonno REM fasico rispetto al sonno REM tonico (Douglas, 2005). La resistenza delle vie aeree superiori aumenta durante il sonno a causa del rilassamento muscolare, in particolar modo durante il sonno REM. Pertanto, tali modificazioni possono esacerbare disordini respiratori specifici del sonno come la sindrome delle apnee ostruttive. Durante il sonno, la risposta della tosse è soppressa, verificandosi solo dopo il risveglio. Durante il sonno REM, l'ipotonia o l'atonia dei muscoli delle vie aeree superiori è accompagnata dall'atonia dei muscoli intercostali, riducendo notevolmente la respirazione costale (Chase, 2013).

Controllo autonomico e cardiovascolare durante il sonno

L'attività del SNA cambia notevolmente durante il ciclo veglia-sonno (Khairandish, Shapiro, 2013). Nella veglia tranquilla, le attività del sistema nervoso parasimpatico e simpatico controllano le funzioni cardiovascolari, respiratorie, termoregolarie, gastrointestinali ed endocrine, al fine di mantenere l'omeostasi corporea. Passando dalla veglia al sonno non-REM,

il contributo della sezione parasimpatica aumenta rispetto a quello della sezione simpatica, in accordo con la ridotta attività metabolica tipica di questa fase del sonno.

Durante la veglia e il sonno non-REM, l'attività del SNA, che raggiunge la massima stabilità, è volta a preservare l'omeostasi corporea. Durante il sonno REM, si verificano aumenti improvvisi sia dell'attività simpatica che di quella parasimpatica. Queste modificazioni risultano in uno stato di elevata instabilità del SNA, che opera, apparentemente, secondo una modalità "poikilostatica" (Parmeggiani, 2005).

La regolazione delle funzioni cardiache e circolatorie cambia profondamente durante il ciclo veglia-sonno come conseguenza delle variazioni del controllo autonomico (Franzini, 2005). L'apporto sanguigno agli organi deve soddisfare specifici requisiti metabolici e risponde al comportamento dell'animale, attraverso cambiamenti nella pressione sanguigna e nella resistenza vascolare. La regolazione di queste due variabili è modificata criticamente in base all'attività autonoma diretta al cuore e ai vasi sanguigni. A sua volta, l'output autonomo verso cuore e vasi sanguigni varia in base all'attività integrativa dell'ipotalamo, che coordina le funzioni somatiche, autonome ed endocrine (Silvani, 2008). Durante il sonno non-REM, la temperatura corporea, il metabolismo e il tono muscolare, e sia la frequenza cardiaca che la pressione sanguigna diminuiscono rispetto alla veglia (Silvani, 2008).

Le principali caratteristiche autonome del sonno REM sono fluttuazioni fasiche nell'attività simpatica e parasimpatica, con instabilità delle variabili cardiovascolari. Pressione arteriosa, frequenza e gittata cardiaca vanno incontro a fluttuazioni molto ampie durante il sonno REM raggiungendo valori massimi superiori a quelli della veglia (Silvani, 2008).

Nella maggior parte dei soggetti umani, la pressione sanguigna mostra cambiamenti spontanei diurni, con una diminuzione ai suoi livelli più bassi durante il sonno notturno ("dipping"), principalmente legata ai cambiamenti della pressione sanguigna dipendenti dal sonno, piuttosto che al ritmo circadiano endogeno. Una riduzione attenuata della pressione sanguigna correlata al sonno (stato non-dipping, definito come una diminuzione della pressione sanguigna <10% durante il sonno) è considerata uno dei predittori più accurati di mortalità cardiovascolare.

Controllo delle funzioni endocrine durante il sonno

Il profilo di secrezione giornaliero degli ormoni viene influenzato, oltre che dal ritmo circadiano, anche dal ciclo veglia-sonno (Van Cauter, Tasali, 2011).