

## 7.1 Lo stress

Lo stress è un aspetto quotidiano della vita di tutti gli individui ed è associato a eventi negativi che possono inficiare la salute fisica e mentale. È spesso definito come una minaccia o un pericolo, sia esso reale o implicito, all'omeostasi dell'organismo. In questo senso, la risposta di stress viene spesso definita come l'insieme delle attivazioni fisiologiche e comportamentali messe in atto da un organismo per fronteggiare le sollecitazioni (*stressor*) che tendono a turbarne l'equilibrio omeostatico.

I cambiamenti che l'individuo deve mettere in atto per rispondere a una situazione stressante, come ad esempio l'adeguamento a sollecitazioni ambientali, è sostenuto da sistemi ad alto livello di integrazione la cui risposta adattativa, detta *allostasi*, si caratterizza per cambiamenti sistemici e comportamentali volti a sviluppare la migliore capacità omeostatica dell'individuo, aumentando le sue *chances* di sopravvivenza [1]. L'allostasi è generata dall'attività congiunta del sistema nervoso centrale (SNC) e autonomo (SNA), dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), del sistema simpatico-midollare del surrene (SAM) e del sistema immunitario/proinfiammatorio [1] e si avvale di mediatori chimici quali l'adrenalina, i glucocorticoidi (cortisolo) e le citochine (o interleuchine, IL) che agiscono su recettori specifici localizzati in organi e apparati differenti.

Secondo McEwen [2] l'allostasi è un processo atto a mantenere l'omeostasi ovvero "il mantenimento della stabilità attraverso il cambiamento", che rende l'organismo vitale e funzionante, consentendo il rapido adattamento a condizioni ambientali mutevoli.

Il mantenimento della condizione di allostasi ha un costo. Infatti, quando la rispo-

---

M. Guazzelli (✉)  
Professore Ordinario di Psicologia Clinica  
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie  
Scuola Medica, Università di Pisa

sta allostatica perdura nel tempo, come avviene in condizioni di stress cronico, si può produrre il cosiddetto “carico allostatico”, caratterizzato da un’ aumentata attività dei mediatori sulle loro cellule target che conduce a fenomeni di desensibilizzazione e danno tissutale [2-5].

Gli effetti del carico allostatico, nel lungo termine, sono rappresentati da drammatiche conseguenze per l’individuo, quali insonnia, disturbi mentali (come depressione e ansia) e varie patologie somatiche, in particolare **quelle** a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio.

---

## 7.2 Aspetti molecolari, ormonali e infiammatori dello stress

Il cervello, se da un lato gioca un ruolo chiave nella valutazione di eventi potenzialmente stressanti, a sua volta è il bersaglio preferenziale dell’azione dei mediatori dello stress, in particolare i glucocorticoidi e le citochine.

La risposta cerebrale allo stress, indipendentemente che si tratti di stress acuto o cronico, deve essere inserita nell’ambito del capitolo della plasticità adattativa. Recenti studi sulla formazione ippocampale hanno fornito specifici esempi di come la plasticità neuronale sia regolata dai livelli ormonali e dall’attività del sistema immunitario/proinfiammatorio, nella vita adulta così come durante lo sviluppo.

La scoperta che i recettori per i glucocorticoidi sono abbondantemente espressi nella formazione ippocampale ha condotto molti ricercatori a focalizzare la loro attenzione proprio sull’ippocampo come regione cerebrale *target* dello stress [6].

È stato ampiamente descritto in letteratura come lo stress cronico si associ a elevati livelli di glucocorticoidi e di specifiche interleuchine che a loro volta alterano sia la struttura che la funzione ippocampale [4, 7].

Da un punto di vista morfologico, le conseguenze dell’insulto ormonale e proinfiammatorio includono la riduzione del volume ippocampale, sottesa a sua volta da alterazioni del trofismo dendritico e da riduzione della neurogenesi (NG), cioè la capacità di formare nuovi neuroni [4, 7]. È stato infatti dimostrato che il trattamento con inibitori del rilascio di glucocorticoidi impedisce l’atrofia dendritica stress-correlata [8], indicando quindi come i glucocorticoidi endogeni siano i principali responsabili delle conseguenze cerebrali morfologiche dello stress.




Sul piano funzionale, lo stress cronico è generalmente associato alla riduzione della eccitabilità ippocampale e dei meccanismi di potenziamento a lungo termine (LTP, *Long Term Potentiation*), la cui conseguenza principale è rappresentata da alterazioni della funzione mnesica ippocampale [7, 9].


Recentemente è stato ipotizzato che il meccanismo fisiopatogenetico alla base di alcuni disturbi mentali associati allo stress, quali la depressione e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD, *Post-Traumatic Stress Disorder*), risieda proprio in una perdita di neuroni o in un’alterazione della NG ippocampale (la cosiddetta *neurogenesis hypothesis*) [10, 11]. Questa ipotesi trova il suo razionale negli effetti negativi sulla NG e sul trofismo dendritico indotti dall’incremento plasmatico dei livelli di cortisolo e di alcune interleuchine pro-infiammatorie che si ritrovano tipicamente au-

mentate nella depressione e nel PTSD [12].

L'avvento della "endofenotipia" ha inoltre introdotto un nuovo aspetto della risposta allo stress: le differenze genetiche multifattoriali individuali possono giocare un ruolo cruciale nel rendere i soggetti più o meno vulnerabili nei confronti degli effetti negativi dei mediatori chimici dello stress [13]. Recentemente è stata posta grande attenzione verso alcuni polimorfismi associati al funzionamento del sistema serotoninergico, alla espressione dei recettori del cortisolo e ad alcuni fattori di crescita, come il BDNF [14, 15].

### 7.3 Aspetti di base dell'interazione tra sonno e stress

La privazione di sonno o la sua restrizione rappresentano un esempio di carico allostatico in quanto entrambe le condizioni sperimentali conducono ad alterazioni che da un lato sono quelle tipiche dello stress, dall'altro si ritrovano in una delle condizioni che dallo stress possono essere scatenate, quale, come detto precedentemente, la depressione [16]. È stato evidenziato come la ~~distruzione~~  del sonno, o la sua restrizione cronica, possa interferire selettivamente con ~~la~~  attività dell'ippocampo [17-19], andando a inibire la neurogenesi e, in accordo ~~alla~~  *neurogenesis hypothesis*, contribuire, almeno parzialmente, all'eziologia della depressione [20].

È sufficiente inoltre ricordare come la ~~sola~~  privazione di una sola notte di sonno abbia un effetto, seppur debole, sul tasso basale di proliferazione e di sopravvivenza cellulare a livello ippocampale [17], così come la restrizione del tempo totale di sonno circoscritta a una notte previene l'incremento di NG che normalmente si associa ad apprendimenti ippocampo-dipendenti [21].

Nonostante la vasta letteratura a riguardo, i meccanismi neurobiologici mediante i quali la privazione del sonno influenza la NG ippocampale sono ad oggi parzialmente sconosciuti. È stato proposto che l'effetto inibitorio della privazione di sonno sulla NG possa essere sostenuto da un effetto indiretto legato a un incremento dei livelli di stress [18], in particolare dei glucocorticoidi [19]. A questo riguardo è stato osservato che:

- una prolungata frammentazione del sonno si associa ad alterazioni della regolazione dell'asse HPA simili a quelle osservate nella depressione [16];
- bassi livelli plasmatici di glucocorticoidi possono prevenire, a loro volta, la soppressione della NG ippocampale indotta dalla privazione di sonno [18]. Per contro, alcuni studi condotti in ratti adrenalectomizzati hanno recentemente dimostrato che la prolungata perdita di sonno può inibire la NG ippocampale indipendentemente dall'incremento di glucocorticoidi [19].

Oltre ai glucocorticoidi, molti altri fattori possono essere modulati e influenzati dalla privazione di sonno, e alcuni di questi potrebbero rappresentare l'anello mancante tra la privazione di sonno e la riduzione della NG. È stato dimostrato, ad esempio, come la riduzione della NG a seguito di privazione di sonno potrebbe essere correlata a un incremento dei livelli plasmatici o centrali di interleuchine pro-infiammatorie. Sia l'interleuchina 6 (IL-6) che il *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) au-

mentano dopo restrizione di sonno [22, 23]; livelli plasmatici elevati di IL-6 sono di comune riscontro in pazienti affetti da insonnia primaria [24] e depressione [25]. Studi *in vitro* hanno identificato che sia IL-6 che  $TNF\alpha$  diminuiscono la NG, suggerendo come queste citochine possano mediare almeno in parte alcuni degli effetti negativi della neuroinfiammazione sulla NG ippocampale *in vivo* [26].

---

#### 7.4 Aspetti psicofisiologici e fisiopatologici dell'interazione tra sonno e stress

Sebbene l'associazione tra sonno e stress sia ben nota, un approccio più sistematico e scientifico è emerso solo a partire dagli anni '80. Nel 1983, Weitzman [27] ha evidenziato come il sonno, in particolare lo *slow wave sleep* (SWS, stadi 3 e 4 del sonno NREM,) rappresenti uno dei bersagli specifici dello stress.

Inizialmente, le relazioni tra asse HPA (CRH ipotalamico, ACTH ipofisario e cortisolo surrenalico) e sonno sono emerse da studi di modulazione dell'attività dell'asse in assenza di condizioni stressanti. Nel modello animale è stato osservato che la somministrazione di CRH induce aumento dello stato di veglia, grazie a un effetto eccitatorio su differenti strutture sottocorticali come il *locus coeruleus* (regione del sistema reticolare attivante, iperattiva durante la veglia), l'amigdala, l'ippocampo e alcuni nuclei ipotalamici. In modelli sperimentali umani, la somministrazione di CRH o di glucocorticoidi sintetici induce un incremento dei livelli di *arousal*, con iperattività neurovegetativa e riduzione del sonno profondo [28]. L'incremento dei livelli di *arousal* si associa a un aumento dell'espressione di alte frequenze elettroencefalografiche [29, 30], e quindi a frammentazione e superficializzazione del sonno. Concordemente con queste considerazioni, alcuni lavori mostrano una significativa correlazione tra livelli di cortisolo, stress e numero di arousal notturni così come di una correlazione inversa tra la *slow wave activity* (SWA, potenza spettrale in banda delta) e livelli di cortisolo durante il sonno NREM [31].

Gli effetti del CRH sembrano, inoltre, essere età-dipendenti: è stato infatti dimostrato che il sonno negli individui giovani è relativamente resistente all'effetto del CRH, mentre gli individui di mezza età rispondono alla somministrazione di CRH con una riduzione più marcata dello SWS e un incremento della veglia infrasonno [32]. È possibile quindi ipotizzare che l'aumento dell'età renda i soggetti più vulnerabili a manifestare una maggiore instabilità del sonno profondo notturno e questo potrebbe spiegare la più alta incidenza di insonnia in questa fascia di popolazione.

Gli effetti del cortisolo sul sonno appaiono invece più complessi in quanto si possono sovrapporre effetti diretti mediati da due tipi di recettori (GR per i glucocorticoidi, MR per i mineralcorticoidi) che effetti indiretti legati al *feedback* inibitorio della secrezione del CRH, nonché l'orario in cui il cortisolo viene somministrato (il cortisolo è un ormone con proprietà circadiane!) [29, 30].

I dati a carico degli effetti dello stress sul sonno REM sono invece alquanto contraddittori. Mentre alcuni studi condotti su soggetti sani hanno evidenziato come l'esposizione a stress acuto si associ ad alterazioni più frequenti a carico del sonno REM rispetto a quello NREM, incrementandone la durata e riducendone la latenza

[33], altri invece non hanno rilevato alcuna modificazione [34]. Una delle possibili spiegazioni di tale incongruenza potrebbe essere rappresentata dalla reattività psicofisiologica individuale [35], quindi dalle cosiddette *coping strategies* con cui il soggetto risponde all'evento stressante, attivando i vari sistemi fisiologici come l'asse HPA e il SAM (*Sympathetic Adrenal Medullary System*).

A differenza di quanto avviene nello stress acuto, l'esposizione a stress cronico determina sempre alterazioni a carico del sonno REM [36], quali un aumento (1) del primo periodo di REM, (2) della densità di movimenti oculari, e (3) della durata totale.

In uno studio del 1997 sugli effetti dello stress cronico sul sonno dei ratti [37], gli autori scrivevano "The changes in REM sleep included increases in the duration of and transitions into REM sleep [...], and most importantly, a reduced latency to the onset of the first REM period [...]. These sleep abnormalities, and in particular the decrease in REM latency, are consistent with those reported in endogenous depression [...]"

Le modificazioni cui va incontro il sonno REM sembrano quindi di fondamentale importanza nel collegare il sonno da una parte con lo stress e dall'altra con elementi psicopatologici della sfera affettiva. A questo riguardo, la breve *latenza* REM e la maggiore *densità* REM sono state messe in rapporto con un ipertono colinergico centrale, assoluto o relativo, che si ritiene infatti essere parte integrante della fisiopatologia della depressione [38, 39]. Alcune recenti evidenze sperimentali indicano che le strutture colinergiche pontine che generano il sonno REM sono tonicamente attivate durante il sonno da gruppi neuronali appartenenti al complesso amigdaloideo [40]. Questa struttura, che durante la veglia gioca un ruolo chiave nella modulazione delle risposte emotive, come la paura o lo stress, risulta iperattiva nella veglia [41] e nel sonno dei pazienti depressi [42]. Se da un lato la disfunzione del complesso amigdaloideo è ritenuta essere responsabile delle alterazioni della sfera affettiva, dall'altro potrebbe contribuire a determinare le alterazioni del sonno REM tipiche della risposta di stress (stato allostatico) o della patologia depressiva (carico allostatico).

---

## 7.5 Nuovi aspetti psicofisiologici del sonno a onde lente

Recentemente è stato dimostrato come gli effetti omeostatici del sonno siano legati a lente oscillazioni del potenziale di membrana dei neuroni corticali (<1Hz) [43], che principalmente nascono nelle regioni prefrontali e caratterizzano il sonno a onde lente (SWS) [44-46].

Gli studi di registrazione intracellulare del gruppo di Mircea Steriade [43, 47] effettuati in animali che dormono naturalmente hanno dimostrato che durante la veglia il potenziale di membrana dei neuroni corticali rimane stabile a circa -65mV. Durante lo SWS il potenziale diventa bifasico presentando delle armoniche oscillazioni tra -85mV e -65mV.

Tale comportamento è stato definito da Mircea Steriade *slow oscillation* e rappresenta il fenomeno cellulare di base del sonno a onde lente. La *slow oscillation* si ca-

ratterizza di periodi detti di *up-state* (durata circa 500 ms) in cui l'attività di scarica neuronale e sinaptica è sovrapponibile sia in termini di frequenza che di coerenza spazio-temporale a quella presente nel sonno REM e nella veglia, e di periodi detti di *down-state* (durata circa 500 ms) in cui la profonda iperpolarizzazione si associa a silenzio elettrico corticale e quindi all'assenza di qualsiasi attività di *network*.

È importante sottolineare come questa oscillazione abbia origine corticale, in quanto è stato dimostrato che persiste anche dopo talamectomia; coinvolge infatti tutti i neuroni della corteccia, di qualsiasi strato, tanto inibitori quanto eccitatori [44].

La *slow oscillation* generata a livello corticale è trasmessa a strutture sottocorticali come il talamo, il prosencefalo basale, l'ippocampo, il tronco dell'encefalo e il neostriato [48, 49].

Questo comportamento cellulare è stato identificato anche sull'EEG umano [45, 46, 50] e rappresenta il fenomeno fondamentale che sottende l'attività neurale nello SWS [51]; nell'uomo la *slow oscillation* è stata definita *sleep slow oscillation* (SSO).

Recentemente, Massimini et al. [45] e Menicucci et al. [46], hanno descritto le seguenti proprietà di base della SSO:

- spazzola la corteccia umana con una frequenza di una al secondo comportandosi come un'onda viaggiante;
- presenta uno specifico sito di origine, più frequentemente localizzato nelle regioni corticali anteriori (corteccia prefrontale), propagandosi tipicamente verso le regioni posteriori;
- presenta un'alta riproducibilità tra le notti e tra i soggetti.

Oltre a queste proprietà spaziali e dinamiche, è stata dimostrata una stretta relazione tra la SSO e la plasticità sinaptica che sottende da un lato l'apprendimento implicito [52] e dall'altro la memoria dichiarativa [53].

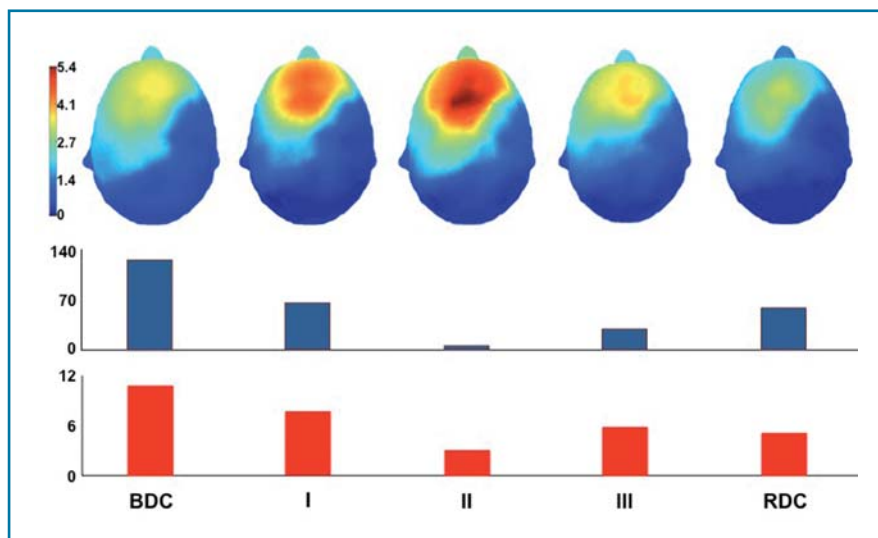
Queste caratteristiche spaziali, dinamiche e funzionali, rendono la SSO un fenomeno chiave per quantificare la qualità del sonno e per caratterizzarne alcune funzioni.

Infine, la SSO sembra rivestire un ruolo centrale nell'ipotesi che vede il sonno come modulatore dell'omeostasi sinaptica [54, 55]. Secondo questa ipotesi, la funzione del SWS sarebbe riconducibile a un fenomeno di *down-scaling* sinaptico, ovvero di riduzione del "peso" sinaptico corticale, che tenderebbe a favorire il consolidamento delle memorie tramite una fine modulazione del rapporto segnale/rumore nella circuiteria corticale.

Recentemente, grazie al modello sperimentale rappresentato dalla simulazione del volo umano su Marte (progetto MARS 500), è stata studiata la modulazione dello stress sul sonno, e in particolare sulla SSO, in condizioni ambientali caratterizzate da confinamento sociale e spaziale, elevato carico di lavoro, turni ed emergenze.

Questo modello risulta particolarmente interessante in quanto identifica una stretta relazione prenosologica tra il cortisolo, il pattern di sonno e alcune caratteristiche della struttura e della topologia della SSO. È stato osservato come alti livelli di cortisolo e di stress percepito si associno a una significativa riduzione del riconoscimento delle SSO (Fig. 7.1), in particolare nelle regioni fronto-centro-parietali [56].

In linea con questo dato, si può ipotizzare che l'esposizione cronica a eventi



**Fig. 7.1** Topologia della SSO (in alto), valori di cortisolo urinario pre-sonno ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , *al centro in blu*) e punteggi della *perceived stress scale* (*in rosso, in basso*) in un soggetto rappresentativo del progetto ARES nell'ambito del progetto internazionale MARS 500 (simulazione del volo umano sul pianeta Marte). Si può osservare come la detezione di SSO (espressa in onde/min, scala colorimetrica) sia negativamente influenzata dallo stress: alti livelli di cortisolo e di stress percepito si associano a una ridotta frequenza di SSO e viceversa. Lo studio EEG di sonno è stato effettuato mediante EEG (EGI) ad alta densità (128 canali). Durata della simulazione: 105 giorni. Dati non pubblicati. *BDC*, *Basal Data Collection* (valutazione prima del volo simulato); *I*, *II*, e *III*, valutazioni all'interno del simulatore spaziale; *RDC*, *recovery data collection* (condizione di valutazione dopo volo simulato)

stressanti associata a modificazioni del sonno (soprattutto quelle legate alla SSO) possa condurre verso una condizione caratterizzata da alterazioni della plasticità neuronale. Infatti, sulla base dell'ipotesi di Tononi e Cirelli [55], la significativa alterazione del *down-scaling* sinaptico potrebbe condurre a un'abnorme evoluzione dei livelli sinaptici corticali durante il sonno e quindi ad alterazioni dei meccanismi neurali che sottendono alcune funzioni cognitive, come la memoria e l'apprendimento.

## 7.6 Aspetti clinici dell'interazione tra sonno e stress

Le relazioni tra sonno e stress hanno assunto un'importanza centrale per la medicina del sonno quando Michael Perlis nel 1997 [57] ha riformulato la teoria "neurocognitiva" dell'insonnia.

Attraverso una prospettiva comportamentale, il modello di Perlis vede l'insonnia acuta associata a fattori predisponenti e precipitanti (come ad esempio *stressor* psi-

cosociali) e quella cronica a fattori perpetuanti (come ad esempio l'incremento del tempo passato a letto).

Nel contesto della prospettiva comportamentale le esperienze del giorno (stress psicosociale, inadeguata capacità di risolvere problemi, preoccupazioni e ruminazioni) influenzano profondamente il sonno, minandone in parte la continuità e ancor più direttamente la profondità e le capacità di ristoro (insonnia acuta). Con il passare del tempo, chi soffre d'insonnia comincia a lamentare preoccupazioni per il proprio sonno, ad avere un'attenzione selettiva a tutto ciò che è correlato al sonno così come sonnolenza più o meno intensa e una serie di disturbi disfunzionali sia somatici che psichici. Si tratta di un unico ciclo, in cui veglia e sonno sono elementi interdipendenti che conducono all'insonnia transitoria. **In altre parole** il sonno alterato è più o meno direttamente alla base della qualità della veglia, così come una veglia ricca di stress (mentale e sociale e fisico) è alla base di una scarsa qualità del sonno.

Il perdurare dell'insonnia si associa ad adattamenti comportamentali, come ad esempio restare svegli a letto, che condizionano negativamente l'evoluzione dell'alterazione del sonno fino a connotare un quadro di insonnia cronica, che aggrava i già elevati livelli di stress diurni e autopotenziamento ulteriormente il circolo vizioso.

Alla base della teoria di Perlis risiede il concetto di *iperarousal* come fattore condizionato perpetuante l'insonnia. È stato ipotizzato che alla base dell'evoluzione dell'insonnia vi sia un'abnorme *arousal* corticale durante il sonno, che si esprime sul versante esperienziale sotto forma di un'aumentata attività cognitiva e su quello strumentale per un incremento di attività EEG rapide (beta e gamma). Nell'ambito della teoria "neurocognitiva" l'*iperarousal* rappresenta il risultato di un condizionamento classico e promuove livelli abnormi di elaborazione sensoriale, di elaborazione delle informazioni e della formazione di memorie a lungo termine, rendendo quindi il soggetto insonne più vulnerabile alle sollecitazioni ambientali (difficoltà di addormentamento e frequenti risvegli), alla distinzione tra sonno e veglia (alterata percezione del sonno), al consolidamento di memorie negative.

Non sorprende quindi, anche alla luce di quanto descritto nei paragrafi precedenti, che il modello di Perlis preveda che l'insonnia cronica aumenti la vulnerabilità alla psicopatologia affettiva, in particolare verso la depressione e i disturbi d'ansia (per una revisione più dettagliata, vedi [58]).

Quanto detto sul piano neurofisiologico e biochimico nei paragrafi precedenti sembra essere confermabile anche sul piano clinico: lo stress sembra assumere la dimensione di un fattore comune alle basi sia dell'insonnia che della depressione.

Sulla base delle varie evidenze presenti in letteratura e alla luce della cosiddetta ipotesi della "diatesi stress" (ovvero lo stress produce il danno là dove esista una vulnerabilità precipua del singolo organismo), l'insonnia come elemento o espressione di carico allostatico [5] può essere considerata un fattore di rischio indipendente di depressione [59] solo quando incontra un substrato genetico multifattoriale di aumentata suscettibilità allo stress [13].

Come accennato, le evidenze cliniche sono molteplici, ma assumono una dimensione incontrovertibile se si prendono in considerazione i risultati di studi epidemiologici che indicano che per il 57% delle insonnie croniche, entro un biennio, si ha



l'insorgenza di un disturbo dell'umore o d'ansia la cui incidenza, in questo caso, è più che doppia rispetto a quella della popolazione generale (24%) [60].

---

## 7.7 Conclusioni

Con questa breve rassegna ci siamo proposti di rivisitare i rapporti tra stress e sonno e le loro implicazioni per la ricerca psicobiologica e la pratica clinica dello psicologo e dello psichiatra.

Riassumiamo i punti principali delle relazioni tra sonno e stress:

1. la risposta fisiologica allo stress, o allostasi, si caratterizza per un'attivazione multisistemica integrata che coinvolge vari sistemi, da quello nervoso centrale a quello autonomo, dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a quello immunitario/proinfiammatorio;
2. il perdurare della risposta allostatica, come avviene in condizioni di stress cronico, induce il cosiddetto "carico allostatico", caratterizzato da un'aumentata attività dei mediatori sulle loro cellule *target* che conduce a fenomeni di desensibilizzazione e danno tissutale, come ad esempio alterazioni del trofismo dendritico e della neurogenesi ippocampale;
3. lo stress cronico rappresenta uno degli elementi fisiopatologici per lo sviluppo d'insonnia e disturbi mentali, come depressione e disturbi d'ansia;
4. l'insonnia cronica come espressione di carico allostatico rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di un disturbo dell'umore e d'ansia in presenza di una specifica vulnerabilità genetica multifattoriale.

In generale, i soggetti in condizioni di allostasi possono essere collocati sulla fase ascendente di un'ipotetica curva, in cui il peculiare assetto ormonale/pro-infiammatorio dello stress tende a sostenere alcune performance cognitive grazie agli effetti benefici del livello di eustress. Questo ricorda la curva di Yerkes-Dodson, che descrive la relazione tra i livelli d'ansia e la performance cognitiva. Da un punto di vista prettamente euristico, si può ipotizzare che il perdurare della condizione di stress, e in particolare delle alterazioni del sonno, possa condurre verso il passaggio nella fase discendente della curva, caratterizzata da quelle alterazioni emotive, cognitive e comportamentali tipiche del carico allostatico. In altre parole, gli stessi meccanismi di attivazione dell'asse HPA, del sistema nervoso simpatico e di quello immunitario che contribuiscono alla risposta allostatica possono essere amplificati dall'alterazione del sonno, cioè dall'insonnia, che in ultima analisi potrebbe rappresentare uno dei fattori "catastrofici" per indurre il passaggio da stato allostatico a carico allostatico.

Lo sviluppo di nuove metodologie d'indagine molecolare, genetica e delle funzioni cerebrali *in vivo* nell'uomo come la risonanza magnetica (RM) e l'EEG ad alta densità (HiDe-EEG) ha offerto nuove possibilità di studio dei correlati neurali, sia strutturali che funzionali, dello stress e delle patologie a esso correlate.

Per esempio, l'identificazione delle strette relazioni tra neurogenesi ippocampale, polimorfismi genetici di vulnerabilità allo stress, sonno alterato e depressione so-

no un esempio paradigmatico di approccio traslazionale dalla molecola all'uomo.

Su questa linea lo studio delle relazioni tra stress e *sleep slow oscillation* (SSO) si pone come una ricerca pionieristica, il cui approccio psicofisiologico può trovare applicazione proficua nella identificazione degli effetti negativi dello stress sul sonno e sulle sue funzioni. Per esempio lo studio della SSO potrebbe trovare una sua collocazione in campo preclinico per la caratterizzazione e identificazione di molteplici condizioni *borderline*, che seppur prive di manifestazioni cliniche definite, condizionano la vulnerabilità soggettiva verso lo sviluppo di patologie correlate allo stress. Ciò potrebbe contribuire all'identificazione di indici predittivi di rischio e quindi di contromisure ad hoc (come per esempio la stimolazione elettrica transcranica) [53] al fine di confinare le manifestazioni correlate allo stress esclusivamente all'ambito prenosologico.

Sul piano clinico l'osservazione che ne scaturisce è la necessità di prestare allo stress e al sonno disturbato un'attenzione ben maggiore di quella avuta negli ultimi decenni. In psicologia clinica, lo psicologo non può prescindere da considerare i disturbi del sonno, e in particolare l'insonnia, come un sintomo premonitore, un indicatore di gravità di carico allostatico. D'altra parte, il sonno disturbato stesso agisce da *stressor* influenzando negativamente l'allostasi e determinando quindi un circolo vizioso in cui le due alterazioni si autopotenziano a vicenda.

Adottando questa concezione non ci troveremo più di fronte a una semplice relazione causale tra stress e sonno disturbato, ma a una progressione del carico allostatico che può minare l'equilibrio psichico fino a contribuire all'insorgenza di un disturbo mentale conclamato della sfera affettiva, come depressione e disturbi d'ansia.

---

## Bibliografia

1. Sterling P, Eyer J (1988) Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher S, Reason J (eds) Handbook of life stress, cognition and health. Wiley, New York, pp 629-649
2. McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338:171-179
3. McEwen BS, Stellar E (1993) Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Arch Int Med* 153:2093-2101
4. McEwen BS (2006) Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 8:367-381
5. McEwen BS (2006) Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism* 55:20-23
6. De Kloet R, Wallach G, McEwen BS (1975) Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. *Endocrinology* 96:598-609
7. Joëls M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ (2007) Chronic stress; implications for neuron morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 28:72-96
8. McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5:205-216
9. Kim JJ, Diamond DM (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3:453-462
10. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C (2000) Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:732-739
11. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5:262-269

12. McEwen BS (2003) Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 54:200-207
13. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004) Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:1765-1781
14. Wurtman RJ (2005) Genes, stress, and depression. *Metabolism*, 54(Suppl 1):16-19
15. Lavebratt C, Aberg E, Sjöholm LK, Forsell Y (2010) Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *J Affect Disord* 125:249-255
16. Novati A, Roman V, Cetin T, Hagewoud R et al (2008) Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep* 31:1579-1585
17. Roman V, Van der Borght K, Leemburg SA et al (2005) Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Res* 1065:53-59
18. Mirescu C, Peters JD, Noiman L, Gould E (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:19170-19175
19. Mueller AD, Pollock MS, Lieblich SE et al (2008) Sleep deprivation can inhibit adult hippocampal neurogenesis independent of adrenal stress hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294:R1693-R1703
20. Meerlo P, Mistlberger RE, Jacobs BL et al (2009) New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med Rev* 13:187-194
21. Hairston IS, Little MT, Scanlon MD et al (2005) Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol* 94:4224-4233
22. Haack M, Sanchez E, Mullington JM (2007) Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 30:1145-1152
23. Imeri L, Opp MR (2009) How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci* 10:199-210
24. Burgos I, Richter L, Klein T et al (2006) Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain Behav Immun* 20:246253
25. Dinan TG (2009) Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 22:32-36
26. Monje ML, Toda H, Palmer TD (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302:1760-1765
27. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J (1983) Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 56:352-358
28. Vgontzas AN, Chrousos GP (2002) Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:15-36
29. Buckley TM, Schatzberg AF (2005) Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:344-352
30. Buckley TM, Schatzberg AF (2005) On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3106-3114
31. Ekstedt M, Akerstedt T, Soderstrom M (2004) Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosomatic Medicine* 66:925-931
32. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM et al (2001) Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3787-3794
33. Vandekerckhove M, Cluydts R (2010) The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Med Rev* 14:219-226
34. Cartwright RD, Luten A, Young M et al (1998) Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: A study of normal volunteers. *Psychiatry Research* 81:1-8
35. Germain A, Buysse DJ, Ombao H et al (2003) Psychophysiological reactivity and coping styles influence the effects of acute stress exposure on rapid eye movement sleep. *Psychosom Med* 65:857-864

36. Pillar G, Malhotra A, Lavie P (2000) Post-traumatic stress disorder and sleep-what a nightmare! *Sleep Med Rev* 4:183-200
37. Cheeta S, Ruijt G, van Proosdij J, Willner P (1997) Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 41:419-27
38. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2:632-635
39. McCarley RW (1982) REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry* 139:565-570
40. Luppi PH, Gervasoni D, Boissard R et al (2004) Brainstem structures responsible for paradoxical sleep onset and maintenance. *Arch Ital Biol* 142:397-411
41. Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11:240-249
42. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A et al (2004) Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* 61:695-702
43. Steriade M, Nuñez A, Amzica F (1993) A novel slow (<1Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13:3252-365
44. Amzica F, Steriade M (1998) Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:69-83
45. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F et al (2004) The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci* 24:6862-6870
46. Menicucci D, Piarulli A, Debarnot U et al (2009) Functional structure of spontaneous sleep slow oscillation activity in humans. *PLoS One* 4:e7601
47. Steriade M (2006) Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137:1087-1106
48. Mölle M, Yeshenko O, Marshall L et al (2006) Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol* 96:62-70
49. Crunelli V, Hughes SW (2010) The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat Neurosci* 13:9-17
50. Piarulli A, Menicucci D, Gemignani A et al (2010) Likeness-based detection of sleep slow oscillations in normal and altered sleep conditions: application on low-density EEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng* 57:363-372
51. Amzica F, Steriade M (2002) The functional significance of K-complexes. *Sleep Med Rev* 6:139-149
52. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G (2004) Local sleep and learning. *Nature* 430:78-81
53. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444:610-613
54. Tononi G, Cirelli C (2003) Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 62:143-50
55. Tononi G, Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 10:49-62
56. Gemignani A, Menicucci D, Piarulli A, Bedini R (2010) How stress affects slow wave sleep: preliminary suggestions from the simulation of the human flight to Mars (MARS 500 project). *Italian Journal of Aerospace Medicine* 10:16-19
57. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB et al (1997) Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 6:179-88
58. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B et al (2010) The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews* 14:19-31
59. Pigeon WR, Perlis ML (2007) Insomnia and depression: birds of a feather? *Int J Sleep Disorders* 1:82-91
60. Ford DE, Kamerow DB (1989) Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262:1479-1484