



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale**

**Caratteristiche del ciclo sonno-veglia in pazienti con morbo  
di Parkinson: uno studio attigrafico**

**Sleep-Wake Cycle Characteristics in Patients with Parkinson's Disease: An  
Actigraphic Study**

***Relatore***  
**Prof. Nicola Cellini**

***Laureando: Niccolò Simonelli***  
***Matricola: 2120687***

Anno Accademico 2024/2025

# Indice

<b>Abstract</b>	1
<b>CAPITOLO 1</b>	3
<b>1.1 Parkinsonismi e Morbo di Parkinson</b>	3
<b>1.2 Il morbo di Parkinson</b>	3
<b>1.3 Decorso del Morbo di Parkinson</b>	5
<b>1.4 Sintomatologia</b>	5
<b>1.4.1 <i>Mild Cognitive Impairment</i> e declino cognitivo</b>	9
<b>1.5 Diagnosi</b>	10
<b>1.5.1 Biomarcatori del LCS</b>	10
<b>1.5.2 Biomarcatori sierici</b>	11
<b>1.5.3 Biomarcatori genetici</b>	12
<b>1.5.4 Tecniche di <i>imaging</i></b>	12
<b>1.5.5 Altri criteri diagnostici</b>	13
<b>1.6 Terapie</b>	15
<b>1.6.1 Terapie farmacologiche e stimolazione profonda</b>	15
<b>1.6.2 Terapia fisica e neuropsicologica</b>	16
<b>CAPITOLO 2</b>	19
<b>2.1 Il sonno</b>	19
<b>2.2 Funzioni del sonno REM</b>	23
<b>2.3 Parkinson e disturbi del sonno</b>	24
<b>2.3.1 Neuropatologia dei disturbi del sonno nel Mdp</b>	25
<b>2.3.2 Principali disturbi del sonno nel Mdp e rispettivi trattamenti</b>	26
<b>CAPITOLO 3</b>	29
<b>3.1 Introduzione ed ipotesi</b>	29
<b>3.2 Metodo</b>	29
<b>3.2.1 Partecipanti</b>	29
<b>3.2.2 Strumenti</b>	30
<b>3.2.3 Procedura sperimentale</b>	34
<b>3.3 Analisi statistica</b>	34
<b>3.3.1 Analisi demografica</b>	34

<b>3.3.2 Confronto tra controlli sani e pazienti con Morbo di Parkinson</b>	36
<b>3.3.3 Confronto T1-T2.</b>	46
<b>3.3.4 Analisi esplorative</b>	52
<b>CAPITOLO 4</b>	59
<b>4.1 Discussione</b>	59
<b>4.2 Alterazioni del sonno nel Morbo di Parkinson, confronto con un controllo.</b>	59
<b>4.3 Effetti della riabilitazione multidisciplinare</b>	62
<b>4.4 Relazioni tra qualità del sonno, benessere soggettivo e performance cognitive</b>	62
<b>4.5 Correlazioni tra misurazioni oggettive e soggettive</b>	64
<b>4.6 Limiti metodologici</b>	64
<b>4.7 Conclusioni</b>	65
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	67

## Abstract

Il morbo di Parkinson (Mdp) è una delle principali patologie neurodegenerative a livello globale, con un'incidenza in costante aumento attribuibile all'invecchiamento progressivo della popolazione (Chen et al., 2001; Huang et al., 2023). Sebbene il Mdp sia tradizionalmente considerato un disturbo motorio, è ormai ampiamente riconosciuto che la sua sintomatologia coinvolge anche aspetti non motori, quali deficit cognitivi, alterazioni affettive e comportamentali e, in particolare, disturbi del sonno (Chahine et al., 2017). Tali disturbi, tra cui il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) e la sonnolenza diurna eccessiva, non solo compromettono la qualità della vita dei pazienti, ma possono rappresentare indicatori prodromici della patologia (Postuma et al., 2012; Schenck et al., 2013).

La regolazione del sonno, fondata su cicli biologici endogeni (Halberg et al., 1976), risulta profondamente alterata nel Mdp, compromettendo non solo il riposo, ma anche i processi cognitivi e affettivi associati alle fasi REM e nREM (Bear et al., 2016; McNamara, 2019). Il sonno REM, in particolare, è implicato nel consolidamento mnestico e nella regolazione emozionale (Walker & Van Der Helm, 2009; Boyce, 2016), e la sua compromissione potrebbe esacerbare il declino cognitivo associato al Mdp, fino allo sviluppo di una vera e propria demenza (Sousa et al., 2022).

In questo contesto si inserisce il presente studio, che ha come obiettivo primario l'analisi del ciclo sonno-veglia in soggetti con Mdp mediante dati attigrafici e strumenti *self-report*, confrontandoli con un gruppo di controllo. Obiettivo secondario è la valutazione dell'effetto di un intervento riabilitativo multidisciplinare (comprendente fisioterapia, logopedia, terapia occupazionale e riabilitazione neuropsicologica) sulla qualità del sonno e della vita percepita. L'approccio metodologico adottato è di tipo pre-post test intra-soggetto, che consente di misurare l'evoluzione dei parametri osservati in seguito al trattamento.

Il campione sperimentale è composto da 18 pazienti con Mdp, afferenti al centro del Gruppo Veneto Diagnostica e Riabilitazione (GVDR) di Padova, di età compresa tra 63 e 85 anni, con Hoehn & Yahr compreso tra 2 e 4. Sono stati esclusi pazienti con *deep brain stimulation* (DBS), forme di demenza, comorbidità psichiatriche gravi e

parkinsonismi atipici. Un gruppo di controllo di 10 soggetti non clinici (età 65–88 anni) ha permesso il confronto tra i due campioni. La raccolta dati è avvenuta tramite attigrafia, diario del sonno, questionari sulla qualità della vita e test neuropsicologici, con due misurazioni (t1 e t2) distanziate da un ciclo riabilitativo di 20 sedute.

I trattamenti somministrati, rispetto ad altri studi basati sulla sola fisioterapia (Radder et al., 2020; Yohei et al., 2021), si distinguono per l'integrazione tra ambiti motori e cognitivi, con l'obiettivo di promuovere il mantenimento globale delle abilità funzionali. In particolare, recenti evidenze mostrano che interventi neuromotori, oltre a migliorare la qualità del sonno profondo (SWS), riducono la frammentazione del sonno REM e sono associati a migliori esiti cognitivi e affettivi (Memon et al., 2020; Amara et al., 2020, 2017).

L'analisi dei dati raccolti, sia oggettivi (attigrafici) che soggettivi (diari e questionari), è volta a verificare ipotesi di miglioramento della qualità del sonno e della qualità della vita nei soggetti trattati. Una particolare attenzione è dedicata al legame tra disturbi del sonno e prestazioni cognitive, alla luce della letteratura che evidenzia una correlazione tra sonno alterato, peggioramento delle funzioni esecutive e declino cognitivo nei pazienti con MdP (Dahat et al., 2023; Potkin et al., 2012).

# CAPITOLO 1

## 1.1 Parkinsonismi e Morbo di Parkinson

Con parkinsonismo ci si riferisce ad una sindrome caratterizzata da segni e sintomi motori come tremore, rigidità, acinesia, bradicinesia e anomalie posturali. Queste manifestazioni (parkinsonismi) possono presentarsi come conseguenza di tumori, ictus, infezioni, disturbi vascolari e metabolici e neurodegenerazione (Tolosa, Garrido e Scholz, 2021).

La forma più comune di Parkinsonismo è il morbo di Parkinson (MdP). A differenza degli altri parkinsonismi il MdP è definito idiopatico, ovvero non si conosce la causa dei sintomi che lo caratterizzano.

## 1.2 Il morbo di Parkinson

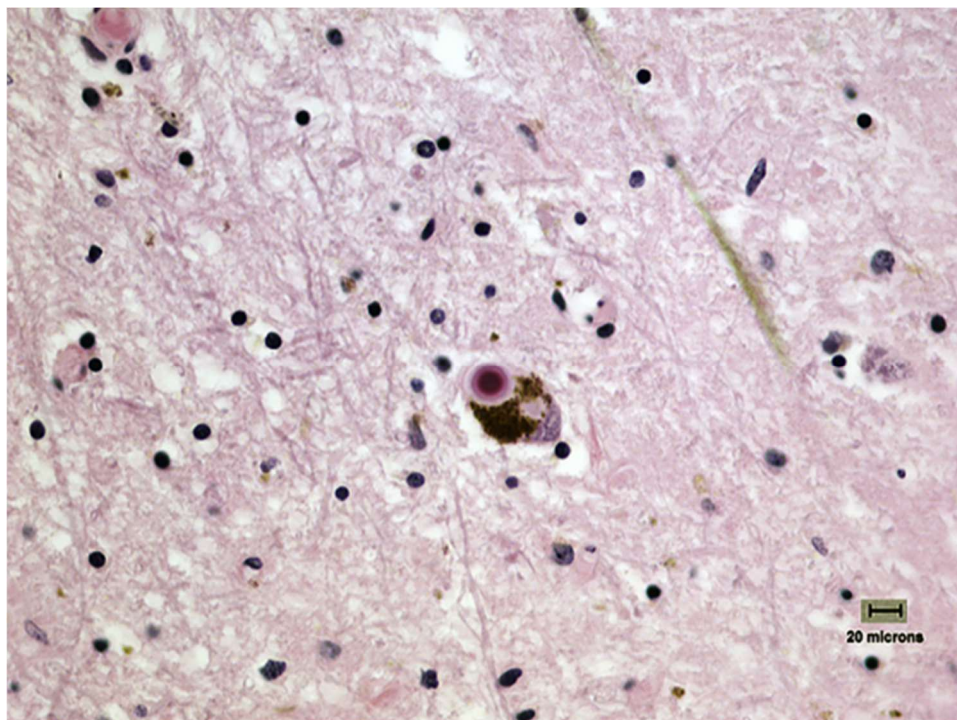
Il MdP è il secondo disturbo neurodegenerativo più comune dopo il morbo di Alzheimer (MdA). Circa l'1% della popolazione di età superiore ai 60 è colpita da questo disturbo, fino al 4% se parliamo di popolazione sopra gli 80 anni (de Lau e Bretler, 2006). L'incidenza sembra essere leggermente maggiore nei maschi piuttosto che nelle femmine (de Lau e Bretler, 2006), a prescindere dall'etnia. Rispetto ai primi anni 2000, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, si prevede che la prevalenza e l'incidenza del MdP saranno aumentate più del 30% entro il 2030 (Chen et al., 2001, Zhu et al., 2024).

Il MdP è una malattia idiopatica, ovvero senza causa specifica nota. L'eziopatogenesi è infatti sconosciuta, ma probabilmente legata a più fattori di rischio genetici e ambientali, come inquinamento e stress ossidativo (Bloem et al., 2021).

Il MdP è caratterizzato dalla progressiva morte delle cellule neurotrasmettitoriali dopaminergiche e dal conseguente malfunzionamento dei circuiti a loro legate. In particolare, vengono maggiormente colpiti i nuclei della base (nucleo striato, globo pallido, nucleo subtalamico e substantia nigra), innervati dal sistema dopaminergico. Tra questi la porzione più interessata è la substantia nigra, nello specifico la sua parte ventrale anteriore, detta pars compacta (SNpc). In queste aree si notano sia processi di apoptosi che una ridotta capacità cellulare di attuare autofagia (Hayes, 2019), che portano alla cosiddetta depigmentazione della substantia nigra, dovuta alla riduzione della melanina.

Al momento dell'insorgenza dei sintomi circa il 70% delle cellule di questo nucleo, dette neuroni A9, sono andate incontro a morte cellulare (Balestrino e Schapira, 2020). Vengono inoltre colpite le cellule noradrenergiche del locus coeruleus (Dennis W. Dickson, 2012), cellule nei nuclei basali di Meynert e nel nucleo motorio dorsale del nervo vago.

Nelle aree interessate si possono osservare anche corpi di Lewy (Figura 1.1), accumuli di proteina alfa-sinucleina legati alla ubiquitina, una proteina regolatoria. Questa proteina è insolubile e porta a morte neuronale, colpendo prima midollo allungato, bulbo olfattivo e tegmento pontino, per poi passare a substantia nigra, mesencefalo e prosencefalo basale, comportando l'insorgenza dei primi sintomi, e infine colpendo la neocorteccia (Davie, 2008). Come i corpi di Lewy siano legati alla progressione della malattia è attualmente ignoto (Hayes, 2019).



**Figura 1.1.** Corpi di Lewy a livello della substantia nigra. Tratto da Hayes, 2019.

La morte neuronale è inoltre legata a processi di disfunzione mitocondriale, infiammazione, anomalie nella gestione delle proteine e stress ossidativo (Hencrich et al, 2023; Dias et al., 2014; Bej et al., 2024).

### **1.3 Decorso del Morbo di Parkinson**

Il MdP ha solitamente un decorso lento e progressivo, ma il processo è individuale e può differire da paziente a paziente. Possono essere distinte tre fasi all'interno del MdP (Noyce, Lees e Schrag, 2016):

La prima è la fase preclinica, durante la quale non sono ancora visibili sintomi motori primari e secondari, ma iniziano ad essere visibili i biomarker. Essendo il MdP una malattia con esordio insidioso è molto complesso intervenire durante la fase preclinica, presente da 5 a 10 anni prima di quella prodromica (Noyce et al., 2016).

La seconda è la fase prodromica, dove iniziano a comparire i primi sintomi non motori, come depressione (non reattiva alla diagnosi, in quanto difficilmente ha già preso luogo), ansia, disturbi del sonno, diminuzione del senso dell'olfatto. Questa fase precede la comparsa dei sintomi motori e la conseguente diagnosi.

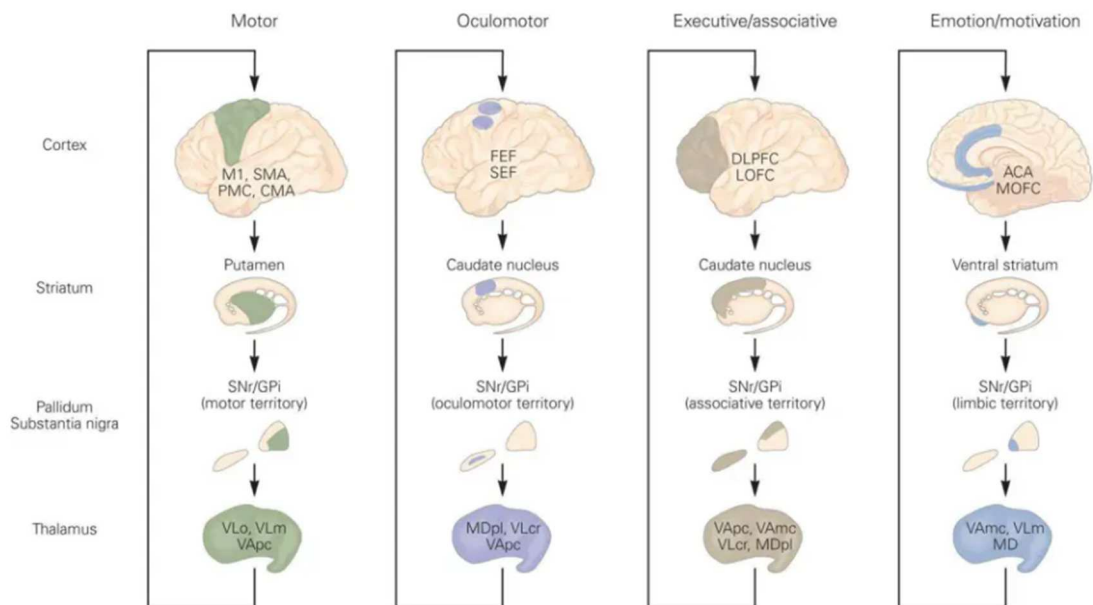
La terza è la fase clinica, dove si presentano Parkinsonismi. Questa fase può essere ulteriormente suddivisa in precoce, intermedia e tardiva, durante la quale si manifestano sintomi psicotici, motori e demenza.

### **1.4 Sintomatologia**

I sintomi del MdP possono essere divisi in due categorie; motori e non motori (Moustafa et al., 2016; Goldman e Postuma, 2014).

La combinazione di morte neuronale dopaminergica e noradrenergica favorisce l'insorgenza di sintomi motori. Nel cervello vi sono infatti cinque circuiti principali che collegano le aree cerebrali ai gangli basali (circuiti motorio, oculomotore, associativo, limbico e orbitofrontale, Figura 1.2., Young et al., 2023). Ognuno di questi circuiti può essere alterato nel MdP. In particolare, i gangli della base normalmente esercitano una costante influenza inibitoria su una vasta gamma di sistemi motori, impedendone l'attivazione quando non richiesto. Quando si decide di effettuare una determinata azione, l'inibizione viene ridotta. Livelli elevati di dopamina promuovono l'attività motoria, mentre bassi livelli, come nel MdP, fanno sì che sia necessario un maggiore sforzo per compiere un movimento. Questo provoca ipocinesia, ovvero riduzione complessiva dei segnali motori in uscita (Obeso et al., 2017). Questa compromissione colpisce soprattutto

i processi di movimento automatici, lasciando intatte le vie corticali legate a processi di movimento consapevoli, fortemente legati a controllo visuo motorio e a processi di monitoraggio “online” dell’azione (Hardeman et al., 2020).



**Figura 1.2.** Anatomia globale dei circuiti cortico–gangli della base–talamo–corticali. Circuito motorio: corteccia motoria primaria M1; area motoria supplementare SMA; corteccia premotoria PMC; area motoria cingolata CMA; putamen; substantia nigra pars reticulata SNr; segmento interno del globo pallido GPi; nucleo ventrolaterale del talamo laterale e mediale VLo e VLm; nucleo anteriore ventrale del talamo, parte parvocellulare VApc. Circuito oculomotore: campo oculare frontale FEF; campo oculare supplementare SEF; nucleo caudato; substantia nigra pars reticulata SNr; segmento interno del globo pallido GPi; nucleo mediodorsale del talamo parte laterale MDpl; nucleo ventrolaterale del talamo, parte caudale e rostrale VLcr; nucleo anteriore ventrale del talamo, parte parvocellulare VApc. Circuito esecutivo/associativo (orbitofrontale): corteccia prefrontale dorsolaterale dIPFC; corteccia orbitofrontale laterale IOFC; nucleo caudato; substantia nigra pars reticulata SNr; segmento interno del globo pallido GPi; nucleo anteriore ventrale del talamo, parte parvocellulare VApc; nucleo anteriore ventrale del talamo, parte magnocellulare VAmc; nucleo ventrolaterale del talamo, parte caudale e rostrale VLcr; nucleo mediodorsale del talamo parte laterale MDpl. Circuito emotivo-motivazionale (limbico): area cingolata anteriore ACA; corteccia orbitofrontale mediale mOFC; striato ventrale; substantia nigra pars reticulata SNr; segmento interno del globo pallido GPi; nucleo anteriore ventrale del talamo, parte magnocellulare VAmc; nucleo ventrolaterale del talamo mediale VLm; nucleo mediodorsale del talamo MD. Adattato da Wichmann e DeLong, 2006.

Tra i sintomi motori se ne possono osservare alcuni presenti con maggiore probabilità, in forma più o meno grave, detti sintomi motori primari o cardinali. Tra questi abbiamo: tremori a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale legata a camptocormia (flessione anteriore del busto). I tremori solitamente sono unilaterali (nel 72.75% dei casi l'esordio è asimmetrico) e inizialmente possono interessare solo le estremità degli arti, come le singole dita. Il tremore che caratterizza il MdP (tremore a riposo, o distale) può essere riconosciuto in quanto più lento (4-6 Hz) rispetto al tremore essenziale (8-10 Hz) e perché presente in stato di riposo (Thenganatt e Lousi, 2013). Questi tremori solitamente si interrompono a seguito di movimenti volontari. La rigidità può colpire trinco, collo ed arti, ed è legata ad un aumento del tono muscolare a riposo o durante la gamma di movimento di un arto.

I sintomi motori secondari si presentano con minore probabilità, e comprendono disturbi dell'equilibrio, festinazione (accelerazione incontrollabile della marcia), difficoltà nel linguaggio, disfagia e scialorrea. Con il progredire della malattia i movimenti spontanei diminuiscono, portando a condizioni come l'ipomimia, ovvero la progressiva perdita di espressività del volto, dovuta al minore movimento dei muscoli coinvolti nell'espressione emotiva. L'ipomimia, così come la micrografia, sono sintomi legati alla bradicinesia, ovvero il generale rallentamento dei movimenti motori fini. Con il decorso della malattia viene meno anche la capacità di deglutire spontaneamente, portando a condizioni come la scialorrea, un eccessivo accumulo di saliva nel cavo orale.

Sebbene il MdP sia un disturbo del movimento, è caratterizzato anche da sintomi detti non motori. Tra i sintomi non motori più frequenti abbiamo: disturbi cognitivi, disturbi affettivi (depressione, ansia, apatia e anedonia), disturbi comportamentali (comportamenti impulsivi e compulsivi) e disturbi del sonno, tra i quali figurano disturbo del sonno REM (RBD), insonnia, nocturia, disturbo di Ekbom, disturbi respiratori del sonno (SDB), eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e squilibrio dei ritmi circadiani (Chahine et al., 2017). Tale sintomatologia è spiegata dal fatto che non viene coinvolto esclusivamente il circuito motorio, ma anche quello associativo e quello limbico (Young et al., 2023).

Si evidenzia come tra i sintomi non motori alcuni rientrino nella categoria dei sintomi detti premotori, ovvero che insorgono prima dell'effettiva diagnosi, durante la

fase prodromica. Tra questi abbiamo anosmia, costipazione, disturbi del sonno, disturbi dell'umore e disturbi pressori, che possono precedere i sintomi motori anche di 12-14 anni (Postuma et al., 2012).

In fase avanzata si manifestano poi sintomi e segni specifici, a volte legati ad effetti collaterali del trattamento. Tra questi si evidenzia il *freezing*, ovvero un intermittente arresto delle funzioni motorie, che comporta difficoltà a svolgere azioni come alzarsi e camminare. Frequenti anche fenomeni motori, distinti in discinesie e fluttuazioni motorie. Le discinesie sono movimenti involontari legati al trattamento farmacologico dopaminergico, le quali interessano gran parte dei pazienti dopo 10 anni di trattamento. Le fluttuazioni motorie sono invece variazioni delle condizioni motorie del paziente, dovute all'esposizione al Levo-dopa. Queste fluttuazioni sono la causa degli effetti fine dose (*wearing-off*) e *on-off*, ovvero la riduzione dell'effetto della durata di ogni dose di Levo-dopa e l'alternanza di momenti di mobilità e blocchi motori durante le ore diurne.

I sintomi elencati sono riassunti nella Tabella 1.1.

**Tabella 1.1.** Visione d'insieme di sintomi motori primari, secondari e non motori nel Morbo di Parkinson.

<i>Sintomi motori primari</i>	<i>Sintomi motori secondari</i>	<i>Sintomi non motori premotori</i>
Tremore	Freezing	Anosmia
Bradicinesia	Micrografia	Costipazione
Rigidità	Festinazione	Disturbi del sonno
Instabilità posturale	Difficoltà nel linguaggio	Disturbi affettivi
	Disfagia	Disturbi pressori
	Scialorrea	
	Ipomimia	<i>Sintomi non motori</i>
		Disturbi cognitivi
		Disturbi comportamentali

### 1.4.1 *Mild Cognitive Impairment* e declino cognitivo

Nel 2013 il DSM-5 (APA, 2013) ha introdotto il termine disturbo neurocognitivo, per indicare una compromissione cognitiva non dovuta a disturbo mentale e ad episodi di delirium (*American Psychiatric Association*, 2013, p. 602-603). Con delirium il DSM-5 intende un'alterazione dell'attenzione e della consapevolezza, sviluppatasi in un periodo di tempo breve e possibilmente accompagnata da un'ulteriore modificazione cognitiva. Queste alterazioni non devono essere spiegate da un altro disturbo neurocognitivo preesistente, stabile o in evoluzione. L'alterazione deve essere conseguenza fisiologica diretta di un'altra condizione medica, di intossicazione da sostanze o astinenza.

Il disturbo neurocognitivo può essere lieve o maggiore. Nel primo caso si parla di *mild cognitive impairment* (MCI), una condizione caratterizzata da compromissione cognitiva (in uno o più domini) ma non funzionale (il paziente è ancora autonomo). Nel caso di disturbo neurocognitivo maggiore si parla invece di demenza o declino cognitivo, dove oltre al deficit cognitivo è presente un'alterazione della funzionalità del paziente. Il DSM-5 individua sei domini cognitivi principali, ovvero memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive (FE), funzioni percettivo motorie e cognizione sociale.

Nel MdP, in caso di disturbo cognitivo, vengono inizialmente colpite funzioni cognitive quali attenzione e FE, nello specifico *shifting*, pianificazione, memoria di lavoro (WM) e risposta inibitoria. In questo caso si parla di *non-amnesic MCI* o *MCI of Parkinson's disease* (naMCI, PD-MCI; Yener et al, 2019). Questa sintomatologia è dovuta a correlati neuroanatomici, in quanto la degenerazione colpisce principalmente i gangli della base. Le FE, infatti, sono legate a circuiti che connettono il lobo frontale alle strutture corticali e sottocorticali (Bettcher et al., 2016), tra i quali svolge un ruolo cruciale il circuito fronto-striatale, compromesso nel MdP e implicato nel controllo cognitivo e nella pianificazione del movimento (de la Fuente-Fernández, 2011).

Successivamente, con il progredire della malattia, possono comparire deficit in memoria, linguaggio e capacità visuospatiali (Bezdicek et al., 2025).

La presenza di deficit cognitivi ed MCI rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di *Parkinson's disease dementia* (PDD). La PDD risulta presente in un quarto dei pazienti con MdP e fino al 55% nei casi in fase clinica tardiva (Sousa et al., 2022).

## 1.5 Diagnosi

La diagnosi del MdP è clinica, ovvero basata su sintomi osservati dal medico durante la visita neurologica, e richiede la presenza di parkinsonismi e ulteriori criteri di supporto. Tra questi abbiamo la presenza di biomarcatori, ovvero indicatori biologici correlati con la malattia. I biomarcatori possono essere individuati tramite analisi del liquido cerebrospinale (LCS), del siero, genetica, e *imaging* (Yamashita et al., 2023). Non esistono esami strumentali che da soli confermino con certezza la diagnosi, che può quindi essere effettuata con sicurezza solo post mortem. Basandosi solo sulla presenza di sintomi, l'accuratezza della diagnosi clinica si aggira intorno all'80% (Rizzo et al., 2016).

### 1.5.1 Biomarcatori del LCS

Il LCS è un siero che ricopre il parenchima del sistema nervoso centrale (SNC), situato nello spazio subaracnoideo, nelle cisterne, i ventricoli cerebrali e il canale midollare. Il suo diretto contatto con lo spazio extracellulare del SNC permette di utilizzarlo come indicatore di cambiamenti fisiopatologici (Kwon et al., 2022). L'estrazione del LCS avviene tramite puntura lombare, tramite inserimento di ago nello spazio subaracnoideo tra le vertebre lombari.

La scoperta dei corpi di Lewy da parte di Friedrich Lewy nel 1912 ha portato alla successiva identificazione dell'alfa-sinucleina come principale costituente proteico di queste inclusioni neuronali (Rodrigues e Silva et al., 2010). I livelli di alfa-sinucleina totale nel LCS risultano significativamente ridotti nei pazienti con MdP, probabilmente a causa dell'accumulo intracellulare della proteina (Førland et al., 2019; Shim et al., 2020; Chahine et al., 2020). Tuttavia, tale riduzione non consente una distinzione affidabile tra MdP, demenza a corpi di Lewy (DLB) e Alzheimer (Parnetti et al., 2019). Tecniche più recenti come i *seed amplification assays* (SAA) hanno dimostrato una maggiore sensibilità e specificità nella rilevazione dell'alfa-sinucleina patologica (Rossi et al., 2020; Siderowf et al., 2023).

Oltre all'alfa-sinucleina è stata studiata anche la proteina acida fibrillare gliale (GFAP); il suo aumento nel LCS è indicativo di danno astrocitario (Lotankar et al., 2017), ma non è specifico per il MdP, in quanto maggiore anche in DLB, MdA e demenza fronto-temporale (Ishiki et al., 2016).

Biomarcatori dell'Alzheimer come beta-amiloide 1–42, tau e p-tau sono stati trovati a livelli alterati nei pazienti con MdP (Kang et al., 2013; Lin & Wu, 2015), soprattutto nei casi con decadimento cognitivo (Katayama et al., 2020), ma non sempre correlano con la progressione clinica (Siderowf et al., 2010). Tali marcatori risultano più utili per distinguere DLB da MdP, dato che i pazienti con DLB mostrano un profilo liquorale più simile a quello dell'Alzheimer (van Steenoven et al., 2016; Walker et al., 2019).

## 1.5.2 Biomarcatori sierici

Il siero del sangue è la porzione liquida del sangue che rimane dopo che i globuli rossi, le piastrine e il fibrinogeno sono stati rimossi.

I biomarcatori del siero hanno il vantaggio di essere meno invasivi e più facilmente applicabili nella pratica clinica rispetto a tecniche come la puntura lombare (LCS) o l'imaging avanzato. Numerosi biomarcatori sierici sono stati proposti sia per facilitare la diagnosi del MdP sia per distinguere tra vari parkinsonismi atipici. Altri biomarcatori potrebbero avere valore prognostico, correlando con la gravità dei sintomi o con il declino cognitivo nei pazienti già diagnosticati (Tönges et al., 2022).

Uno dei candidati più promettenti è l'alfa-sinucleina, proteina strettamente legata alla patogenesi del MdP. Recenti studi si sono concentrati su forme specifiche di alfa-sinucleina, come quella fosforilata o oligomerica. Per esempio, livelli elevati di alfa-sinucleina fosforilata nei globuli rossi sono stati associati alla presenza di MdP e alla progressione della malattia (Tian et al., 2019). Anche le vescicole extracellulari neuronali contenenti alfa-sinucleina si sono rivelate buoni indicatori, distinguendo i pazienti con MdP da soggetti sani e da altre forme di parkinsonismo come la DLB o la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) (Agliardi et al., 2021; Stuendl et al., 2021).

Un altro marcatore sierico studiato è la *neurofilament light chain* (NfL), una proteina rilasciata a seguito di danno neuronale. I livelli sierici di NfL tendono ad essere

più elevati nei parkinsonismi atipici e nei sottotipi avanzati di MdP, come la forma PIGD (*Postural Instability and Gait Disorder*). Inoltre, livelli elevati di NfL sono stati associati al declino cognitivo e possono essere predittivi della conversione verso forme più gravi della malattia (Buhmann et al., 2022; Halloway et al., 2022).

La proteina acida fibrillare gliale (GFAP), anch'essa associata a danno neurogliale, è stata recentemente indagata come potenziale predittore di demenza nel MdP. Studi longitudinali hanno mostrato che alti livelli plasmatici di GFAP possono prevedere la conversione da MdP con lieve deterioramento cognitivo a PDD (Tang et al., 2023).

Altri biomarcatori emersi includono proteine legate ai processi infiammatori e neurodegenerativi, come la tau fosforilata (p-tau) e diverse citochine. Alcuni studi recenti hanno rilevato livelli sierici aumentati di p-tau nei pazienti con MdP rispetto ai controlli, suggerendo un potenziale ruolo diagnostico in combinazione con altri marcatori come l'alfa-sinucleina (Ren et al., 2022).

### **1.5.3 Biomarcatori genetici**

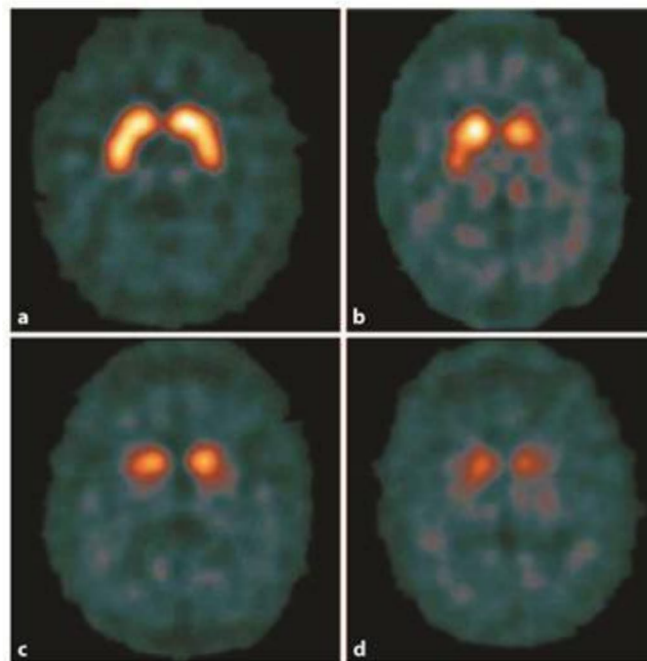
Grazie ai progressi nel sequenziamento del DNA, i biomarcatori genetici rappresentano uno strumento utile per valutare la variabilità all'interno delle malattie. Sebbene la diagnosi del MdP sia prevalentemente clinica, sono stati identificati numerosi geni associati. Mutazioni in 23 geni PARK possono essere ereditate con modalità autosomica dominante o recessiva, costituendo cause dirette o fattori di rischio per il MdP (Kouli et al., 2018).

Le mutazioni dominanti più comuni si trovano in PARK8 (Healy et al., 2008), PARK1/4, che influenzano l'alfa-sinucleina (Polymeropoulos et al., 1997). Tra quelle recessive, PARK2 è la più frequente, mentre PARK6, PARK7, PARK9, PARK14, PARK17 e PARK20 sono coinvolti in forme atipiche della malattia (Schulte & Gasser, 2011).

### **1.5.4 Tecniche di *imaging***

Tra le tecniche di *imaging* maggiormente utilizzate troviamo la *Dopamine Transporter Imaging scan Single Photon Emission Computed Tomography image* (DAT scan SPECT image), un tipo di neuroimmagine funzionale che evidenzia l'attività del

nucleo striato, permettendo di valutare la perdita di neuroni dopaminergici tramite traccianti per i recettori della dopamina (Akdemir et al., 2021). Il tracciante impiegato è l'ioflupane (123I), un radiofarmaco contenente una sostanza detta ioflupane, marcata con 123I (iodio-123), un isotopo radioattivo dello iodio. Questo tracciante viene immesso con iniezione intravenosa e successivamente tramite SPECT è possibile visualizzare i siti dove si va a legare (Figura 1.3.).



**Figura 1.3.** L'immagine a mostra l'attività a livello del nucleo striato in un soggetto sano tramite *Dopamine Transporter Imaging scan Single Photon Emission Computed Tomography image*. Le figure b, c e d mostrano una deattivazione in pazienti con diagnosi di Morbo di Parkinson. Tratto da Brooks, 2016.

### 1.5.5 Altri criteri diagnostici

Essendo la diagnosi di MdP clinica, oltre agli esami dei biomarcatori vengono spesso impiegate scale per la classificazione dei sintomi motori e la stadiazione della malattia. Tra le più impiegate si trova la scala Hoehn & Yahr (Hoehn e Yahr, 1967), In questa scala la stadiazione della malattia è valutata sulla base della compromissione motoria e funzionale. Si parte da una compromissione unilaterale con impatto minimo,

come per i tremori a riposo (stadio I), fino ad arrivare al relegamento alla sedia a rotelle o all'allettamento (stadio V). I 5 stadi sono riportati nella Tabella 1.2.

La scala Hoehn & Yahr è a sua volta contenuta all'interno della scala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003), spesso impiegata in maniera complementare, in quanto atta a valutare anche gli aspetti cognitivi, le allucinazioni, le psicosi e il tono dell'umore.

**Tabella 1.2.** Stadiazione dei sintomi motori nel Morbo di Parkinson riportata nella scala Hoehn & Yahr.

Stadio I	Si osserva un interessamento unilaterale con sintomi motori lievi, quali tremore a riposo, lieve rigidità e acinesia. Possono comparire precocemente manifestazioni non motorie, come dolore e ipomimia, nonché segni motori fini come micrografia e alterazioni della destrezza manuale.
Stadio II	Il coinvolgimento diventa bilaterale o assiale, pur in assenza di disturbi dell'equilibrio. È tipica una postura flessa e una marcata bradicinesia, frequentemente associata a sintomi depressivi reattivi.
Stadio III	Compaiono i primi segni di instabilità posturale e una compromissione dell'andatura. Nonostante l'aggravamento della bradicinesia e l'accorciamento del passo, il paziente mantiene un discreto grado di autonomia funzionale.
Stadio IV	Il quadro clinico diventa severamente invalidante. Il paziente conserva la capacità di deambulazione e stazione eretta, ma solo con difficoltà e assistenza. Le attività quotidiane richiedono supporto costante e aumenta il rischio di cadute.
Stadio V	Rappresenta la fase avanzata della malattia, con perdita della capacità di camminare e mantenere la stazione eretta. Il paziente è allettato, presenta disfagia, rischio di malnutrizione e disidratazione, e maggiore vulnerabilità a infezioni respiratorie e complicanze urologiche. Questo stadio terminale è descritto in assenza di trattamento farmacologico o riabilitativo.

## 1.6 Terapie

Il MdP è una malattia complessa, il cui trattamento è farmacologico, ma anche fisico e neuropsicologico.

### 1.6.1 Terapie farmacologiche e stimolazione profonda

Il Levo-dopa è considerato il *golden standard* per il trattamento del MdP e il farmaco più efficace per il trattamento dei sintomi motori (LeWitt, 2015). Il Levo-dopa è in grado di superare la barriera emato encefalica e una volta nel SNC viene convertito in dopamina nei rimanenti neuroni dopaminergici. Solitamente questo farmaco viene assunto più volte al giorno sotto forma di compressa, ma può essere somministrato anche con pompa duodenale (Olanow et al., 2014). L'assunzione di Levo-dopa è spesso accompagnata da effetti indesiderati, quali nausea e ipotensione, trattabili tramite inibitori della decarboxilasi, come il benserazide (Salat e Tolosa, 2013). Altri effetti indesiderati includono sonnolenza, confusione, allucinazioni, disinibizione e ipersessualità. Vi sono anche effetti indesiderati legati alla sfera motoria, come fluttuazioni (alternanza di fasi *ON* e *OFF*), discinesia (*Levodopa-induced dyskinesias*, LID, ovvero movimenti involontari e ripetitivi), distonia (contrazioni muscolari involontarie e prolungate) e *wearing-off* (diminuzione efficacia del farmaco). Queste complicazioni sono legate alla stimolazione fasica discontinua dei recettori dopaminergici dello striato, contrapposta alla normale stimolazione fisiologica (Obeso et al., 2000). Lo sviluppo di complicazioni motorie come la LID è legato a molti fattori, tra i quali la gravità della neurodegenerazione dopaminergica (maggiore è la gravità più alto sarà il rischio), la dose di Levo-dopa (>400mg al giorno), il sesso femminile, un basso peso corporeo e ad un profilo ansioso (Eusebi et al., 2018). Quando i sintomi motori diventano invalidanti e la terapia tradizionale diminuisce il suo effetto si può procedere con somministrazione di Levo-dopa tramite pompa duodenale. Questo trattamento riduce significativamente le fluttuazioni motorie (Olanow et al., 2014).

Un'altra categoria di farmaci ampiamente impiegata è quella degli agonisti della dopamina. Questi farmaci stimolano direttamente i recettori postsinaptici D1-3 della dopamina nello striato senza richiedere ulteriore attività metabolica all'interno dei neuroni dopaminergici. Gli agonisti della dopamina non sono efficaci quanto il Levo-

dopa nel ridurre i sintomi motori del MdP, ma sono associati a minore discinesia (Stowe et al., 2008). Solitamente questi farmaci vengono somministrati nelle fasi iniziali della patologia insieme al Levo-dopa. La somministrazione avviene sia per via orale che per patch cutanea, o in alternativa tramite iniezione subcutanea durante gli episodi OFF.

Oltre ai farmaci sinora citati, possono essere impiegati anche inibitori delle monoamminossidasi-B (MAO-B), suddivisi in irreversibili e reversibili, come le safinamide. Il MAO-B diminuisce il metabolismo della dopamina e di conseguenza potenzia e prolunga la stimolazione dopaminergica (Riederer e Laux, 2011). Rasagilina e Selegilina sono inibitori irreversibili, utilizzati nelle fasi iniziali e intermedie della MdP, alleviando moderatamente i sintomi e avendo minori effetti collaterali del Levo-dopa. Sono anche utilizzati nelle fasi avanzate della malattia insieme ad altri farmaci per ridurre le fluttuazioni motorie e la quantità di Levo-dopa (Riederer e Laux, 2011). La safinamide è una nuova opzione per trattare le fluttuazioni motorie, in quanto è un inibitore delle MAO-B reversibile e con effetti ulteriori, come blocco dei canali sodio dipendenti, modulazione dei canali del calcio e inibizione del rilascio di glutammato (Blair e Dhillon, 2017).

In caso di inefficacia delle terapie sopra descritte può essere impiegata la *deep brain stimulation* (DBS). La DBS è un trattamento impiegato in caso di MdP avanzato, il quale sfrutta una corrente elettrica ad alta frequenza per stimolare direttamente il nucleo subtalamico (STN), il globo pallido interno (GPi) o il talamo (Fariba e Gupta, 2023).

## **1.6.2 Terapia fisica e neuropsicologica**

In maniera complementare alla farmacoterapia solitamente vengono proposti trattamenti di fisioterapia per intervenire sulla capacità fisica, la sedentarietà, l'andatura, la postura e la gestione delle cadute. Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi trattamenti di fisioterapia per intervenire direttamente sulla MdP. Tra i principali si trovano la fisioterapia tradizionale, l'allenamento di resistenza, l'allenamento su tapis roulant, l'aerobica e la terapia occupazionale (Radder et al., 2020). I trattamenti fisioterapici nel lungo periodo si sono dimostrati efficaci nell'alleviare i sintomi motori della MdP e nel permettere di diminuire i dosaggi di medicazioni in pazienti con MdP in fase iniziale (Yohei et al., 2021).

Ai trattamenti fisioterapici spesso vengono affiancate sedute di riabilitazione neuropsicologica nelle fasi iniziali della malattia e di stimolazione cognitiva quando il quadro clinico diventa più complesso. Tra i benefici troviamo miglioramento del livello cognitivo globale, delle funzioni cognitive e della memoria a breve e lungo termine (Giustiniani et al., 2022).



## CAPITOLO 2

### 2.1 Il sonno

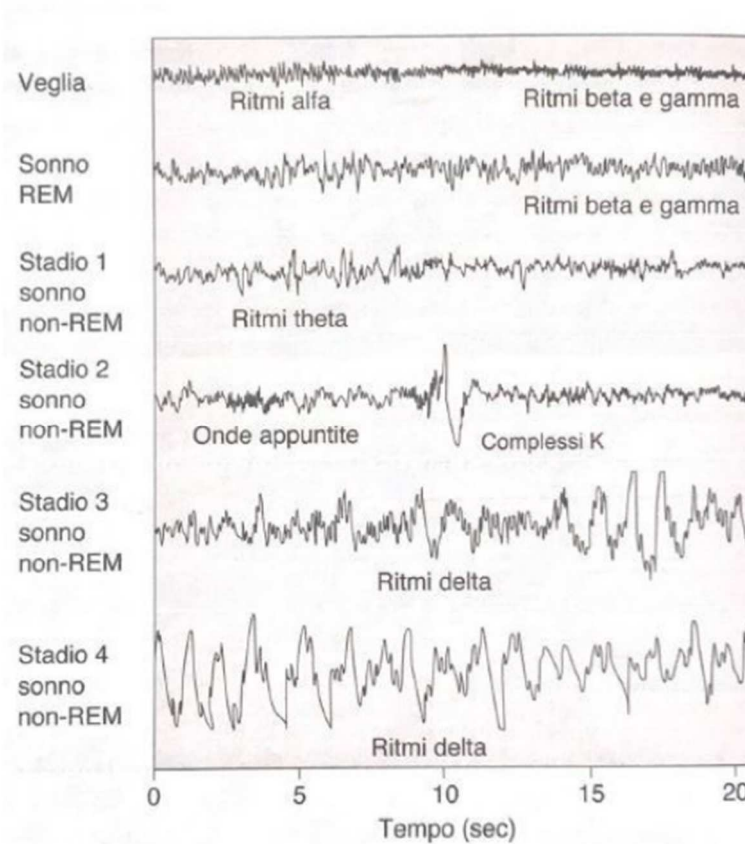
Il sonno è un fenomeno periodico indispensabile per il ripristino dell'efficienza fisica e cognitiva. Si tratta di uno stato rapidamente reversibile di immobilità e ridotta reattività agli stimoli ambientali, ed è regolato omeostaticamente, nel senso che la mancanza di sonno è compensata da un aumento del bisogno di dormire (Siegel, 2008; McNamara, 2019).

In cronobiologia (dal greco *chronos*: tempo, e *bios*: vita), la materia scientifica che si occupa di descrivere e studiare i meccanismi ciclici legati ad orologi interni endogeni (Chokroverty, 2017), si parla di “cicli”, ovvero una sequenza di eventi specifici che si ripetono costantemente secondo un ordine determinato. Questo tipo di oscillazione è definita da un periodo, ovvero l'intervallo di tempo necessario per completare un ciclo, e può essere suddivisa in varie fasi (ogni fase rappresenta una parte costitutiva del ciclo stesso; Halberg et al., 1976). Tra gli esempi più noti troviamo proprio il ciclo sonno-veglia, ma anche quello della termoregolazione corporea e quello associato alla secrezione dell'ormone della crescita. Questi cicli sono comunemente regolati da un “ritmo”, vale a dire che seguono una regolarità temporale ordinata, risultando quindi osservabili e anticipabili. Ogni ritmo, infatti, può essere descritto attraverso diversi parametri, come picco positivo, picco negativo, ampiezza e frequenza (Halberg et al., 1976).

I ritmi possono essere inquadrati in 3 principali categorie: ritmi ultradiani (<20 ore, come l'alternarsi di fasi di sonno REM e non-REM, o le oscillazioni attentive ogni circa 4 minuti), ritmi circadiani ( $24\pm 4$  ore, come il ritmo sonno-veglia) e ritmi infradiani (>28 ore, come il ciclo mestruale; Halnberg et al., 1972, o il letargo in alcuni mammiferi).

Attraverso la polisonnografia (PSG) è possibile distinguere i diversi stadi che compongono il sonno, misurando i parametri fisiologici che li compongono (McNamara, 2019). Sono di particolare interesse gli indici elettromiografici (EMG), elettrooculografici (EOG), ma soprattutto elettroencefalografici (EEG), in grado di mostrare l'attività elettrica generalizzata della corteccia cerebrale (Hobson et al., 2000). Solitamente vengono considerate 5 bande di frequenza EEG, suddivise sulla base di

frequenza e ampiezza, ovvero delta (0.5-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-12Hz), beta (12-30Hz) e gamma (30-80Hz) (Figura 2.1).



**Fig. 2.1.** Bande di frequenza elettroencefalografiche nelle varie fasi del sonno. Tratto da Bear et al., 2016.

In una situazione normotipica ogni notte si susseguono circa cinque cicli di sonno. Ogni ciclo è composto da due fasi distinguibili: *rapid eye movement* (REM) e non-REM (NREM). Va considerato poi lo stato di veglia (W), che costituisce insieme a REM e NREM i tre stati comportamentali di base. Ogni ciclo dura dagli 80 ai 120 minuti.

La veglia (W) è caratterizzata da un EEG a basso voltaggio e con frequenza miste, dove sono maggiormente osservabili onde alpha e beta. Sono inoltre osservabili frequenti ammiccamenti e movimenti oculari rapidi, insieme ad un tracciato EMG di ampiezza variabile, dovuto al tono muscolare maggiore rispetto ad uno stato di sonno (Chokroverty, 2017).

Il sonno NREM è suddivisibile in tre sottostadi, N1, N2 ed N3 (Iber et al., 2007), ed occupa nella sua interezza tra il 75 e l'80% della notte di un soggetto adulto sano

(Chokroverty, 2017). Si nota un'attivazione generale della branca parasimpatica del sistema nervoso autonomo, che comporta rallentamento della frequenza cardiaca, della respirazione, della funzione renale e un'accelerazione della digestione. Oltre a questo, è presente una riduzione della tensione muscolare e del movimento (Bear et al., 2016). L'attività EEG che caratterizza questa fase è minima, lenta e di grande ampiezza (Bear et al., 2016). Si nota soprattutto attività serotoninergica, con riduzione di quella noradrenergica e colinergica (McNamara, 2019).

Lo stadio N1 corrisponde alla fase di addormentamento (10-15 minuti, circa il 2-5% della notte, McNamara, 2019). Durante N1 abbiamo assenza di processi cognitivi e sonno leggero. È caratterizzato da una diminuzione del tono muscolare e possibili allucinazioni ipnagogiche, legate a contrazioni fasiche muscolari dette mioclonie ipniche (Bear et al., 2016). Diminuisce della metà l'attività alpha, che si concentra nelle aree posteriori, e si evidenzia un aumento dell'attività theta e soprattutto beta.

Lo stadio N2 occupa il 45-55% della notte, durante questa fase scompaiono i movimenti oculari (Bear et al., 2016). N2 è l'unico stadio a rimanere costante durante tutta la notte. Durante N2 si possono osservare 2 fenomeni distinti; treni brevi di onde, detti fusi del sonno (con frequenza di 14-18 Hz e durata di 0.5-1.5 secondi) e complessi K, potenziali negativi ad alto voltaggio (McNamara, 2019).

Lo stadio N3 viene detto anche sonno ancora o sonno ad onde lente (*slow-wave sleep*, SWS) ed è maggiormente mediato dal sistema parasimpatico. Occupa circa il 20-25% della notte ed è concentrato nella prima metà (circa 4 ore, primi 2-3 cicli). Questa fase è legata ad attività logica e reiterazione di informazioni apprese durante il giorno, con prevalenza di onde delta (Bear et al., 2016). Andando avanti con l'età N3 si riduce.

Il sonno REM è invece mediato dal sistema simpatico e occupa circa il 20-25% della notte, nello specifico la seconda metà. Questa fase, infatti, è soggetta ad un fenomeno di crescita graduale, con primi periodi molto brevi e fasi finali molto più estese (Bear et al., 2016). L'attività EEG di questa fase è molto simile a quella riscontrabile in veglia, con presenza di onde theta, alpha e beta. Sono completamente assenti le bande tipiche del sonno SWS, ovvero fusi del sonno e complessi K (Bear et al., 2016). Durante questa fase sono visibili onde negative di grandi dimensioni, dette PGO (ponto-genicolo-occipitali), con frequenza di 30-60Hz, dovute alla stimolazione del nucleo genicolato

laterale (NGL) verso le aree visive posteriori. Queste onde sono prodotte dai neuroni situati a livello del ponte e sembrano legate a fenomeni di apprendimento (McNamara, 2019).

In generale, il sonno REM è regolato da sistemi modulatori diffusi che agiscono a livello dell'area dorsale del ponte. L'inscasso della fase REM è legato ad una diminuzione dell'inibizione dei neuroni noradrenergici del locus coeruleus e serotoninergici dei nuclei del Rafe sulle cellule colinergiche presenti a livello del ponte, che di conseguenza si attivano tanto quanto durante la fase di veglia (McNamara, 2019). Questa regione di neuroni colinergici viene detta REM-on, e sembra proprio la loro azione a regolare i comportamenti simil veglia del talamo, della corteccia, delle aree associative e limbiche tipici del sonno REM (Bear et al., 2016).

Durante questa fase il sistema muscolare del corpo è completamente rilassato, ad eccezione della muscolatura della testa. Questo blocco muscolare è dovuto al coinvolgimento del sistema pontino, in prossimità del locus ceruleus (anch'esso coinvolto). Questo sistema ha proiezioni gabaergiche che vanno ad inibire i motoneuroni del midollo spinale, dando origine al rilassamento muscolare profondo della fase REM (Bear et al., 2016). Lesioni a quest'area fanno sì i soggetti si muovano durante il sonno REM (segnale di un possibile parkinsonismo o corpi di Lewy in futuro).

Questi cicli sono generalmente caratterizzati da una sequenza precisa, ovvero W, N1, N2, N3, N2, REM, che si ripete più volte nel corso della notte. L'organizzazione del sonno varia però in base all'età. Nei bambini il sonno dura in media 10 ore e si nota una suddivisione di 50% REM e 50% NREM. Nell'anziano le ore di sonno scendono a 6, comportando una diminuzione delle fasi N3 e REM, ma un incremento del sonno leggero N1. Durante cicli di 80-120 minuti si passa quindi ciclicamente dalla veglia al nREM, attraversando tutti e 3 i sottostadi, e successivamente al REM. Ogni notte attraversiamo un totale di 5-6 cicli, nei quali la sequenza rimane invariata ma cambiano caratteristiche e durata delle singole fasi (Bear et al., 2016). Ad esempio, come riportato precedentemente, il sonno profondo tende a prevalere nella prima parte della notte (2-3 cicli), mentre il sonno REM aumenta con il progredire dei cicli (Chokroverty, 2017).

## 2.2 Funzioni del sonno REM

Durante il passaggio da sonno NREM a sonno REM avvengono cambiamenti legati all'iperattivazione dei sistemi funzionali a seguito dell'attivazione della branca simpatica del sistema nervoso (Bear et al., 2016). Si evidenzia un aumento di frequenza cardiaca, diminuzione della distanza tra picchi RR (irregolari e veloci), pressione arteriosa, flusso ematico cerebrale, attività muscolare facciale (in contrapposizione a quella del resto del corpo in diminuzione) e movimenti oculari. Questa attività simpatica risulta però alterata, con un consumo metabolico elevato, maggiore alla fase di veglia, e assenza di termoregolazione ipotalamica (Bear et al., 2016). Questi fenomeni sono sempre accompagnati da onde PGO (McNamara, 2019).

Durante questa fase il soggetto è meno responsivo agli stimoli ambientali ed è evidente una maggiore attivazione cerebrale rispetto alla fase NREM. Durante il REM si nota una maggiore attivazione delle aree frontali mediali, come la corteccia cingolata anteriore e le aree talamiche, e delle cortecce associative visive (legate a fenomeni allucinatori onirici). Rispetto al sonno NREM si evidenzia anche un'attivazione del tegmento pontino, dell'opercolo parietale e dell'amigdala, con conseguente produzione di onde PGO.

Durante il sonno REM è anche riscontrabile attività theta (4-8 Hz) di origine ippocampale, la quale si ipotizza sia associata a meccanismi mnestici di consolidamento (Boyce, 2016). Soggetti sottoposti a sessioni di acquisizione di nozioni legate a compiti procedurali o cognitivi presentano fasi REM più estese della norma, proprio a sostegno dell'idea sia una fase implicata nel consolidamento delle memorie (Smith et al., 2004). Questa maggiore prevalenza del sonno REM è visibile anche in bambini e neonati rispetto a adulti e anziani, una popolazione caratterizzata proprio da massima capacità di apprendimento (Marks, 1995). Si sono inoltre notati fenomeni REM-dipendenti di potatura (*pruning*), ovvero decadimento delle spine dendritiche post-sinaptiche superflue a favore di quelle maggiormente coinvolte (Li et al., 2017).

Oltre al ruolo nel consolidamento mnestico (soprattutto procedurale), il sonno REM sembrerebbe implicato nella regolazione ottimale del funzionamento affettivo (Walker, 2009, Walker & Van Der Helm, 2009).

## 2.3 Parkinson e disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono tra i sintomi non motori più comuni nel MdP, con una prevalenza stimata tra il 60% e il 90% (Suzuki et al., 2011). Il sonno è un processo critico per l'omeostasi cerebrale, e una sua disregolazione è stata associata a molti effetti secondari, tra i quali malfunzionamento della barriera ematoencefalica, neuroinfiammazione e malfunzionamento dei processi di smaltimento delle neurotossine (Goel et al., 2009). Il sonno è anche associato a consolidamento mnestico, attenzione e funzioni esecutive (Goel et al., 2009). Le alterazioni del sonno sono presenti già dalle prime fasi della malattia, e progrediscono insieme ad essa (Diederich et al., 2005). Soggetti testati con PSG mostrano che i più comuni segni osservabili sono riduzione del tempo totale di sonno, maggior numero di risvegli e soprattutto frammentazione del sonno (Diederich et al., 2005). I disturbi del sonno più comuni nel MdP sono insonnia, RLS, SDB, EDS e RBD (Albers et al., 2017). Alcuni pazienti riportano inoltre allucinazioni notturne e sogni vividi (Goetz et al., 2010). Sintomi del MdP come periodi notturni di “*off*” (acinesia notturna, ovvero ritorno dei sintomi motori con il diminuire degli effetti delle cure farmacologiche), nocturia (necessità di svegliarsi durante la notte per urinare) e dolori, possono influenzare il sonno (Diederich et al., 2005). Anche i disturbi dell'umore, quali ansia e depressione, possono influire sulla qualità generale del sonno e sull'addormentamento (Chung et al., 2013).

Il trattamento di sintomi motori e non-motori può essere fonte di disregolazioni del sonno (Albers et al., 2017). Terapie dopaminergiche, nello specifico basate su agonisti della dopamina, sono connesse alla sonnolenza diurna, che correla con la dose di farmaco dopaminergico e con la gravità dei sintomi motori (Valko et al., 2010). Iniziare un trattamento con Levo-dopa in pazienti che non hanno mai utilizzato il farmaco aumenta invece la qualità del sonno soggettiva, per via della riduzione di *arousal* dovuta ad acinesia o tremori al risveglio (Ferreira et al., 2014). Il Levo-dopa può però anche indurre discinesia, specialmente in MdP avanzato, e può avere effetto psicostimolante, favorendo la frammentazione del sonno (Albers et al., 2017, Amato et al., 2018). La terapia dopaminergica dovrebbe quindi essere dosata in modo da stabilizzare i sintomi motori notturni senza indurre disregolazioni del sonno. Anche gli antidepressivi, spesso impiegati per trattare disturbi dell'umore associati al MdP, possono portare ad un cambiamento nell'architettura del sonno (Wichniak et al., 2017).

### 2.3.1 Neuropatologia dei disturbi del sonno nel MdP

I sintomi non motori del MdP, compresi i disturbi del sonno, sono legati a strutture esterne alla substantia nigra, come l'ipotalamo e il tronco encefalico, e a neuroni non dopaminergici (noradrenergici, serotoninergici e colinergici) (Diederich et al., 2005, Albers et al., 2017).

Degenerazione di neuroni che producono orexina e noradrenalina è associata ad EDS (Thannickal et al., 2007). Il neuropeptide orexina è associato ad arousal, e una sua carenza potrebbe contribuire alla EDS (Liu et al., 2020). Inoltre, sono state osservate alterazioni dei ritmi circadiani in pazienti con MdP, le quali sembrano contribuire alla EDS. Infatti, pazienti con MdP hanno nel corso delle 24 ore minori livelli di melatonina in circolo rispetto a controlli sani (Videnovic et al., 2014), probabilmente a causa di neurodegenerazione del nucleo soprachiasmatico, localizzato nell'ipotalamo posteriore e responsabile del corretto funzionamento del ritmo circadiano (Videnovic et al., 2014). Potrebbe inoltre essere coinvolta la disfunzione della melanopsina retinica, localizzata nei gangli retinici fotosensibili, che interagendo con l'ipotalamo è responsabile dei cicli sonno-veglia (Joyce et al., 2018).

L'RBD è caratterizzato dall'assenza della fisiologica atonia muscolare presente nella fase REM. Questo malfunzionamento è legato ad un disequilibrio tra circuiti inibitori ed eccitatori dell'attività muscolare durante il sonno REM (Fragne et al., 2015). Le strutture coinvolte sono il locus coeruleus, il sistema pontino e i circuiti colinergici (Fragne et al., 2015). Il nucleo subcoeruleus, contenente neuroni del glutammato, normalmente promuove atonia dei muscoli scheletrici durante il sonno REM, attivando neuroni inibitori nel midollo ventrale mediale, connessi ai motoneuroni (Fragne et al., 2015). Nel MdP questa struttura va incontro a degenerazione, come dimostrato da studi di neuroimmagine.

I neuroni dopaminergici sono anche implicati nel controllo respiratorio e la loro degenerazione potrebbe influenzare l'alterata respirazione che si osserva nei SDB (Fragne et al., 2015). Infatti, nel MdP sono state riportate disfunzioni delle vie aeree superiori durante la veglia, e queste alterazioni si sono dimostrate sensibili al trattamento Levo-dopa.

### 2.3.2 Principali disturbi del sonno nel MdP e rispettivi trattamenti

La EDS si riferisce all'incapacità di mantenere la veglia e l'allerta durante la giornata (Lajoie et al., 2021). Fino al 75% dei pazienti con MdP esperisce episodi di EDS, con maggiore frequenza negli uomini. I fattori scatenanti sono multifattoriali, legati al mancato riposo per via dei sintomi motori, disturbi dell'umore e neurodegenerazione legata al MdP (Chung et al., 2013). Importante non confondere EDS con il normale affaticamento, vista la sovrapposizione di alcuni sintomi. L'affaticamento è caratterizzato da sensazione mentale o fisica di stanchezza e mancanza di energia. Il 59% dei pazienti con MdP riporta sintomi di affaticamento, il 48% EDS e il 35% entrambi (Valko et al., 2010). L'EDS rappresenta un rischio per l'incolumità del paziente, soprattutto per quanto riguarda la guida (Kuhlman et al., 2019), ma può essere gestita e controllata, ad esempio riconsiderando le cure farmacologiche, tramite buone abitudini di igiene del sonno (ad opera di uno psicologo), o tramite *light-therapy* (Videnovic et al., 2017). Anche il dispositivo DBS è risultato efficace nella diminuzione dei sintomi dell'EDS, probabilmente a causa della diminuzione della necessità di farmaci dopaminergici (Cicolin et al., 2004)

L'insonnia è descritta come l'incapacità di iniziare o mantenere il sonno, nonostante adeguate opportunità e circostanze, risultando nella compromissione della qualità della veglia (Lajoie et al., 2021). Colpisce circa l'80-85% dei pazienti, ponendosi come il più frequente disturbo del sonno nel MdP, e sembra essere correlata con sintomi motori, depressione e sesso femminile (Suzuki et al., 2011). La diagnosi di insonnia è clinica e si basa su analisi dei sintomi, anamnesi personale patologica e sull'indagine delle abitudini di vita del paziente. La PSG non è fondamentale e può essere impiegata per una diagnosi differenziale con SDB e RBD. Il trattamento dell'insonnia nel MdP è complesso, e può comprendere l'uso di melatonina e Levo-dopa, che sembrano migliorare la qualità soggettiva del sonno, senza però migliorare il tempo totale di sonno rispetto ad un placebo (Medeiros et al., 2007, Menza et al., 2010). Inoltre, la terapia cognitivo comportamentale (CBT) si è dimostrata efficace nel trattamento dell'insonnia nel MdP.

L'RBD si presenta quando c'è una perdita della normale atonia muscolare tipica del sonno REM. La diagnosi di RBD è piuttosto difficoltosa e necessita l'utilizzo di video-

polisonnografia (vPSG). Solitamente la sintomatologia viene trattata con benzodiazepine o melatonina (Sateia, 2014). Nell'81% dei casi chi ha una diagnosi di RBD sviluppa una sinucleinopatia dopo  $14\pm 6$  anni (Schenck et al., 2013). L'RBD può essere primario, detto idiopatico, o secondario a disturbi neurologici o farmaci (Lajoie et al., 2021). Circa il 25% dei pazienti con MdP soffre di RBD e la sua prevalenza aumenta con il progredire della malattia (Sixel-Doring et al., 2014). L'RBD nel MdP inoltre è associato con maggiore EDS, minore cognizione e maggiore rischio di sviluppare MCI e demenza (Zhang et al., 2016). L'RBD è difficoltoso da gestire sia per il paziente che per il caregiver, soprattutto per via degli improvvisi movimenti notturni involontari. È quindi molto importante organizzare un ambiente notturno sicuro che possa contenere questi movimenti. L'RBD sembra inoltre migliorare quando l'apnea ostruttiva notturna (OSA) viene trattata, sia nell'RBD idiopatico che secondario da MdP. Anche la melatonina ad alti dosaggi è utile per contenere i sintomi dell'RBD (Aurora et al., 2010).

La RLS è caratterizzata dall'inarrestabile necessità di dover muovere gli arti, spesso quelli inferiori, quando fermi per troppo tempo (Lajoie et al., 2021). Il range di prevalenza è discusso, e va dallo 0% al 50% (Ferini-Strambi et al., 2018). L'RLS è associato a minore qualità del sonno, ansia, depressione, eccessiva sonnolenza e minor qualità della vita (You et al., 2019). La diagnosi è clinica e non necessita di PSG. L'RLS risponde ai farmaci dopaminergici, solitamente a dosaggi più bassi rispetto a quelli usati per il trattamento dei sintomi motori del MdP (Cochen De Cock, 2019). Alcuni pazienti provano sintomi di RLS quando l'effetto dei farmaci diminuisce, solitamente durante la sera, e possono beneficiare di trattamenti dopaminergici notturni, come agonisti della dopamina, quali il paramipexole. Secondo la Movement Disorder Society altri trattamenti efficaci comprendono le benzodiazepine e gli oppiacei. Inoltre, anche in questo caso la DBS si è dimostrata efficace nell'attenuare i sintomi della RLS (Chahine et al., 2011).

Nel MdP i disturbi del sonno legati alla respirazione comprendono l'OSA, l'apnea notturna centrale, l'ipoventilazione e l'ipossiemia (da Silvia-Júnior et al., 2014). Tra queste, l'OSA è la più comune, presente nel 20-60% dei pazienti con MdP (da Silvia-Júnior et al., 2014). Nella popolazione sana l'OSA viene associata a stati MCI e, particolarmente negli anziani, viene considerata predisponente per l'insorgenza di demenze (Ayalon et al., 2010). La diagnosi può essere effettuata tramite PSG e *Home Sleep Apnea Testing* (HSAT), mentre il trattamento può essere effettuato tramite

*Continuous Positive Airway Pressure therapy* (CPAP), un macchinario che somministra aria compressa attraverso una maschera durante il sonno, aiutando a mantenere aperte le vie aeree e prevenendo pause respiratorie (Castel et al., 2019). Dopo 12 mesi di *follow-up* la terapia con CPAP si è rivelata efficace nel migliorare i sintomi non motori del MdP, tra cui OSA, ansia e disturbi cognitivi (Kaminska et al., 2018).

La totalità di questi disturbi influenza direttamente la qualità della vita dei pazienti, andando ad aumentare la sensazione di disagio. Gli interventi farmacologici per il trattamento dei disturbi del sonno sono limitati nel MdP. Sedativi, antipsicotici e antidepressivi possono avere effetti indesiderati poco tollerabili in questa popolazione di pazienti, già a rischio disfunzione cognitiva (Memon et al., 2020).

Oltre alle terapie citate precedentemente, un approccio rivelatosi efficace per il trattamento dei disturbi del sonno nel MdP è la terapia incentrata sull'attività fisica e la fisioterapia (Memon et al., 2022). Esercizi di flessibilità e attività neuromotoria (coordinazione, equilibrio, propriocezione e agilità) si sono rivelati efficaci nell'aumentare il sonno SWS e diminuire il sonno REM in pazienti con MdP, come evidenziato dalla rassegna di Memon e colleghi del 2020. Il miglioramento della qualità del sonno a seguito di terapia fisica è stato misurato sia tramite questionari soggettivi (Memon et al., 2020) che tramite polisonnografia, una misura più oggettiva (Memon et al., 2022; Amara et al., 2020).

Inoltre, una migliore qualità del sonno sembra essere correlata ad una migliore qualità della vita percepita (Lee et al., 2021), nonché a migliori prestazioni di memoria, in virtù della stretta correlazione tra sonno e consolidamento in memoria delle informazioni (Dahat et al., 2023; Potkin et al., 2012).

## CAPITOLO 3

### 3.1 Introduzione ed ipotesi

Come discusso nei capitoli precedenti, il MdP è caratterizzato da un'alterazione del normale ritmo circadiano, della stabilità del sonno e della sua durata.

Lo scopo di questo elaborato è quello di indagare possibili differenze nel ciclo sonno-veglia tra un gruppo di pazienti con MdP e una popolazione di controllo, andando ad analizzare sia dati fisiologici (attigrafici) che soggettivi (diari del sonno).

Come obiettivo secondario si ha quello di verificare la possibile ricaduta di terapie fisiche (riabilitazione neuromotoria) sulla qualità del sonno percepita in pazienti con MdP.

Tramite un disegno sperimentale pre-post test (confronto intra-soggetti, *within*, tra un momento T1 e un momento T2) si è andato ad indagare l'effetto che due cicli di terapia fisica possono avere sulle caratteristiche del sonno (soggettive e fisiologiche) in pazienti con MdP, utilizzando diari del sonno in grado di misurare qualità del sonno percepita e questionari per la qualità della vita percepita.

### 3.2 Metodo

#### 3.2.1 Partecipanti

Hanno preso parte all'esperimento 18 pazienti della struttura GVDR (Centro Veneto Diagnostica e Riabilitazione) di Padova, con diagnosi di morbo di Parkinson, di età compresa tra i 63 e gli 85 anni (età media 74.7 anni).

I cicli di terapia svolti presso il centro GVDR comprendono una serie di 2 o 3 incontri settimanali (della durata di 1:30 ore ognuno), durante i quali i pazienti svolgono, a rotazione, sedute di fisioterapia (flessibilità, coordinazione, equilibrio, propiocezione, agilità, attività aerobica e anaerobica), logopedia, terapia occupazionale e riabilitazione neuropsicologica. Ogni ciclo di terapia ha durata di dieci sedute.

Rispetto agli studi presi come riferimento (Memon et al., 2022; Amara et al., 2020), dove era presente la sola fisioterapia, in questo caso i pazienti svolgono un *training* più ampio, mirato a mantenere le abilità cognitive e migliorare la qualità della vita (fisioterapia, logopedia, riabilitazione neuropsicologica e terapia occupazionale).

I questionari (si veda sotto) sono stati somministrati ai pazienti prima e dopo il *training*, composto da due cicli di trattamento, per un totale di 20 sedute.

Il gruppo sperimentale è stato ulteriormente suddiviso in due sottogruppi, che variano per la frequenza del trattamento. Il gruppo 1 esegue infatti 2 sedute di trattamento a settimana, mentre il gruppo 2 ne esegue 3.

I criteri di inclusione per il gruppo sperimentale sono stati:

- Diagnosi di morbo di Parkinson;
- Età superiore ai 45 anni, in quanto MdP ad esordio giovanile è spesso accompagnato da condizioni psichiatriche che potrebbero invalidare i risultati.
- Punteggio allo Hoehn Yahr tra 2 e 4.

I criteri di esclusione sono stati invece:

- Presenza di parkinsonismi;
- Presenza di stati cognitivi compatibili con demenza (ammessi pazienti riconducibili ad MCI);
- Utilizzo di dispositivo *deep brain stimulation*;
- Presenza di disturbi psichiatrici gravi (da MdP o altro, come disturbi psicotici).

Come campione di controllo è stato inoltre selezionato un gruppo di 10 soggetti, di età compresa tra i 65 e gli 88 anni, che rispettavano i criteri di esclusione del gruppo sperimentale, con l'aggiunta dell'assenza di diagnosi di MdP.

### **3.2.2 Strumenti**

#### **Questionari e diari:**

Per indagare la qualità del sonno sul piano soggettivo è stato impiegato un diario del sonno. Questo strumento consiste in un questionario suddiviso in sette giornate, contenente domande su scala Likert circa il senso di spossatezza, la capacità di prendere sonno velocemente e lo stato emotivo. Sono inoltre presenti campi da compilare con gli orari di coricamento e di risveglio, le ore complessive di sonno, i risvegli notturni ed eventuali *nap* durante la giornata.

Il questionario *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL, de Boer et al., 1996), è stato utilizzato per indagare la qualità della vita nei pazienti con Mdp. La versione validata in italiano del questionario è stata fornita da ePROVIDE. Il PDQL permette di indagare 4 domini, ovvero sintomi Parkinson (massimo 70 punti), sintomi sistemici (massimo 35 punti), funzionamento emotivo (massimo 45 punti) e funzionamento sociale (massimo 35 punti). Il punteggio è su scala Likert, da 1 a 5, per un massimo di 185 punti.

Per valutare lo stato cognitivo globale iniziale è stato impiegato il test di screening *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA, Pirani et al., 2006), suddiviso in 8 sottotest atti a valutare attenzione, aprassie, abilità visuo costruttive, denominazione, memoria immediata, memoria differita, ripetizione, fluenza, astrazione e orientamento.

Per indagare maggiormente nel dettaglio alcune singole funzioni ed eventuali differenza tra T1 e T2 è stata utilizzata la Batteria per l'Esame Neuropsicologico della malattia di Parkinson (BEN-Par, Signorini e Marchetto, 2016). Nello specifico sono stati selezionati tre sotto test, ovvero "Apprendimento di parole", in rievocazione immediata (RI) e differita (RD), "Sequenza conteggio" (ATT) e "Sequenza ordine" (FE), rispettivamente atti a valutare memoria a breve e lungo termine, attenzione sostenuta e funzioni esecutive.

### **Registrazione attigrafica:**

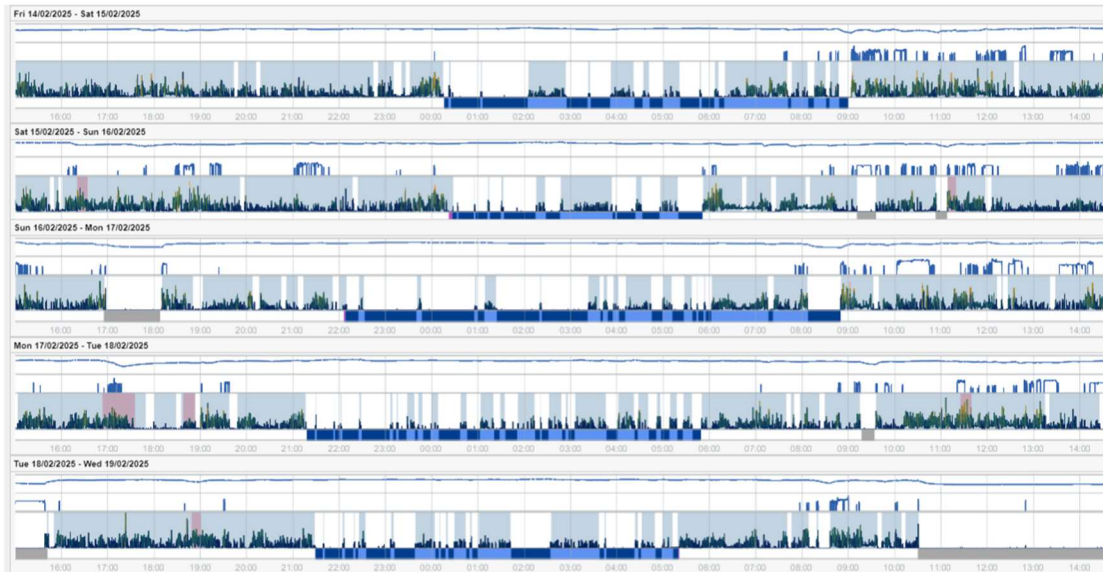
I soggetti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a misurazione attigrafica, in modo da registrare i movimenti tramite un acceleratore tri-assiale. L'attigrafo restituisce una misura dei movimenti, partendo dalla quale è possibile stimare il tempo che un partecipante trascorre dormendo o in stato di veglia. Vengono inoltre monitorate la temperatura e la luce presente nell'ambiente. È stato impiegato per tutti i partecipanti il modello GENEActive 1.2 (Figura 3.1.), indossato sul polso non dominante, in modo da ridurre al minimo gli artefatti da movimento. L'attigrafo ha registrato con frequenza di campionamento a 30Hz per 7 giorni, per un totale di due misurazioni a distanza di due cicli di terapia.



**Figura. 3.1.** Il dispositivo GENEActive 1.2. utilizzato nelle misurazioni attigrafiche.

Dopo i 7 giorni di registrazione il dispositivo viene rimosso, e i dati estratti sotto forma di file .bin, che deve essere elaborato tramite il software CICADA (versione 0.10.4, Windows 11) per ottenere i corrispettivi file .csv impiegabili nell'analisi statistica.

Prima di procedere con l'estrazione del file .csv i tracciati sono stati visivamente ispezionati (Figura 3.2.), marcando manualmente le finestre di sonno e rimuovendo le finestre dove l'attigrafo non è stato indossato.



**Figura 3.2.** Un tracciato attigrafico visualizzato su CICADA (in blu le epoche corrispondenti ai periodi di sonno).

Sono inoltre stati inseriti nel tracciato alcuni parametri dei diari del sonno forniti ai partecipanti. Nello specifico, sono stati presi in considerazione:

- Data, in formato DD/MM
- Bed time*, ovvero l’orario di quando il partecipante va a letto, in formato HH:MM
- FA, ovvero “*final awake*”, l’orario di quando si sveglia il partecipante, in formato HH:MM
- nWASO, ovvero il numero di risvegli intra sonno
- minWASO (WASO), ovvero i risvegli intra sonno espressi in minuti.

Infine, è stata calcolata la mobilità dei partecipanti tramite la funzione “*annotate acceleration*”, scegliendo come parametri:

- Threshold inactivity* (soglia di inattività): Time: 5 minuti, Angle: 5 gradi;
- Threshold activity* (soglia di attività): Time: 10 minuti, Light: 0.03, Moderate: 0.10, Vigorous: 0.30;
- Bouts* (segmenti continui di attività): Bout Criterion: 80%, Bout Metric: 6.

### 3.2.3 Procedura sperimentale

Onde evitare interferenze dovute ad eventuali trattamenti le misurazioni sono state effettuate dopo una pausa di due settimane da qualsiasi forma di trattamento fisioterapico o cognitivo. Per motivi medici non è stato possibile interrompere il trattamento farmacologico.

Il dispositivo GENEActive 1.2 è stato fornito ad ogni paziente prima dell'inizio di cicli di terapia fisioterapica o di riabilitazione cognitiva (tempo T1) ed indossato per 7 giorni. Insieme al dispositivo sono stati forniti il diario del sonno e il PDQL. In questo momento sono inoltre stati raccolti i dati neuropsicologici e, dove possibile, impiegati quelli già presenti. A seguito di 20 sedute di trattamento sono state effettuate le misurazioni al tempo T2, seguendo la stessa procedura e ordine del tempo T1.

Nel gruppo di controllo, non essendo praticata nessuna terapia, le due misurazioni sono state intervallate da un periodo di un mese.

## 3.3 Analisi statistica

### 3.3.1 Analisi demografica

È stata svolta in fase preliminare un'analisi demografica, atta a verificare se non ci fossero differenze significative tra i due gruppi che potessero influenzare i risultati dello studio. Le variabili indagate sono state età, sesso e scolarità.

L'età media dei controlli risulta di 74.9 anni (SD=8.56), mentre quella dei pazienti è di 74.72 anni (SD=6.59). Il test t di Student non ha rilevato differenze significative tra i gruppi ( $t=0.057$ ,  $p=0.955$ ). Le altre statistiche sono illustrate nella Tabella 3.1.

**Tabella 3.1.** Parametri della variabile età.

Gruppo	Media	DS	Minimo	Massimo
Controllo	74.9	8.56	64	88
Paziente	74.7	6.59	63	85

**Note:** DS: deviazione standard.

Per quanto riguarda il sesso, la distribuzione di uomini e donne è simile tra i due gruppi (Tabella 3.2.). Nel gruppo di controllo il 60% dei partecipanti sono uomini e il

40% donne, mentre tra i pazienti il 61.1% sono uomini e il 38.9 sono donne. Il test del chi-quadrato non ha rilevato differenze significative ( $p=1$ ).

**Tabella 3.2.** Parametri della variabile sesso.

Gruppo	Uomini	Donne	%uomini	%donne
Controllo	6	4	60%	40%
Paziente	11	7	61.1%	38.9%

**Note:** %uomini: percentuale di uomini; %donne: percentuale di donne.

Il livello di istruzione medio nei controlli è 11.2 anni (DS=6.94), invece nei pazienti 12.4 anni (SD=3.40). Il test t di Student non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi ( $T=-0.509$ ,  $p=0.621$ ). Si veda la Tabella 3.3. per le statistiche complete.

**Tabella 3.3.** Parametri della variabile scolarità.

Gruppo	Media	DS	Minimo	Massimo
Controllo	11.2	6.94	3	22
Paziente	12.4	3.40	5	16

**Note:** DS: deviazione standard.

È importante evidenziare come al momento T2 si sia verificato un effetto *dropout* tra i pazienti, passando da 18 a 11. I controlli sono invece rimasti invariati.

È stata quindi svolta una seconda analisi demografica sui pazienti rimasti, confrontati poi con quelli al tempo T1, per verificare non fossero presenti *bias*.

L'età media dei pazienti a T2 è di 72.55 anni (DS= 7.43), la scolarità di 12.09 anni (DS=3.73) e la distribuzione di uomini e donne è del 54.55% e 45.45% (6 uomini e 5 donne).

Il test t di Student non ha rilevato differenze significative tra T1 e T2 nell'età ( $t=0.798$ ,  $p=0.434$ ) e nella scolarità ( $t=0.216$ ,  $p=0.831$ ). Anche il test del Chi quadrato non ha riscontrato differenze significative nel sesso ( $p=1$ ).

Si può quindi procedere con le analisi principali, tenendo sempre in considerazione il campione ridotto sia un limite dello studio.

### 3.3.2 Confronto tra controlli sani e pazienti con Morbo di Parkinson

Come prima cosa sono stati confrontati il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo al tempo T1.

Sono state prese in considerazione le seguenti variabili:

Variabili del sonno:

-SOL, la media della latenza di addormentamento di ogni singolo partecipante, ovvero la media del tempo impiegato ad addormentarsi;

-nWASO, la media del numero di risvegli di ogni partecipante. Per risveglio si intende quel periodo durante una finestra temporale di sonno non classificabile come “*sustained inactive*”;

-WASO, la media della durata totale dei risvegli di ogni partecipante in minuti;

-*Total Sleep Time* (TST), la media della durata totale del sonno di ogni partecipante in minuti, ottenuta sottraendo a *Sleep Period* (SlpP, durata totale della finestra di sonno, comprensiva dei risvegli) i WASO;

-*Sleep Efficiency* (SE), la media dell'efficienza del sonno calcolata come  $100 * \text{SlpP} / \text{SleepWindow}$ .

Variabili circadiane:

-*InterDailyStability* (IS), misura quanto il ritmo circadiano è stabile. Indica la frequenza e l'entità delle transizioni tra periodi di riposo e attività;

-*IntraDailyVariability* (IV), sincronizzazione del livello di attività con il ciclo giorno-notte di 24 ore di Zeitgeber;

-*Relative Amplitude* (RA), quantifica il contrasto tra i momenti di massima e minima attività durante la giornata. Si basa su due intervalli temporali chiave: M10, il periodo di 10 ore consecutive con massima attività; L5, il periodo di 5 ore consecutive con minima attività. Il valore varia tra zero e uno. Un valore alto (vicino a uno) indica un ritmo circadiano forte, con

una netta distinzione tra momenti attivi e di riposo. Un valore basso (vicino a zero) indica un ritmo circadiano piatto o disturbato, dove la differenza tra attività diurna e riposo notturno è poca.

Variabili cognitive e di qualità della vita:

-Punteggio corretto del MoCA;

-I 4 sottotest della batteria BEN-Par (ATT, FE, RI, RD), considerando i punteggi equivalenti;

-I punteggi del questionario PDQL, suddivisi in SP, SS, FE, FS e punteggio totale;

#### **Analisi variabili del sonno:**

Vengono dapprima calcolate le statistiche descrittive dei due gruppi, riportate nelle tabelle sottostanti (Tabella 3.4.)

**Tabella 3.4.** Statistiche descrittive delle variabili del sonno per i due gruppi.

	Controllo		Sperimentale	
	Media	DS	Media	DS
SOL	4.57	3.20	2.96	1.72
nWASO	13.52	7.10	15.13	5.87
WASO	76.03	44.19	85.38	45.98
TST	425.72	51.58	363.83	115.00
SE	83.82	8.09	78.85	12.26

**Note:** SOL: latenza di addormentamento; nWASO: numero di risvegli; WASO: tempo totale dei risvegli in minuti; TST: tempo totale di sonno in minuti; SE: efficienza del sonno; DS: deviazione standard.

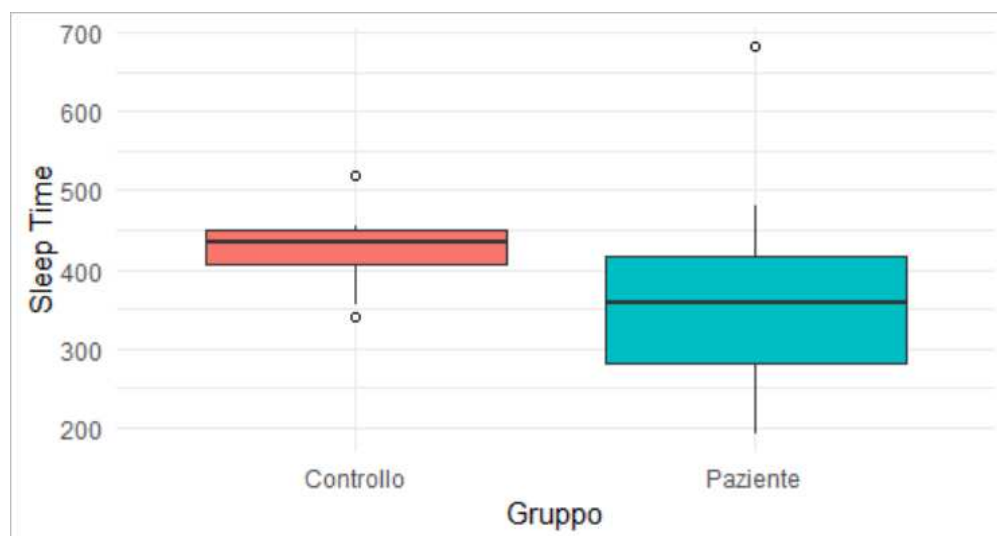
È stata poi verificata la distribuzione normale delle singole variabili e la varianza tra gruppi, utilizzando test di Shapiro e Levene. Shapiro evidenzia una distribuzione normale per tutti i parametri, tranne che per SE ( $p=0.033$ ). Levene non ha evidenziato nulla di significativo. Si procede quindi con un t test di Student (test parametrico) per tutte le variabili, salvo SE, per cui è stato effettuato il test di Wilcoxon (test non parametrico) (Tabella 3.5.).

**Tabella 3.5.** t-test e test di Wilcox per le variabili del sonno.

Variabile	t-value	df	p-value
meanSOL	1.469	11.94	0.167
meannWASO	-0.612	15.92	0.549
meanminWASO	-0.528	19.37	0.602
meanSlpTime	1.956	25.28	0.061
meanSlpEff	/	/	0.356

**Note:** SOL: latenza di addormentamento; nWASO: numero di risvegli; WASO: tempo totale dei risvegli in minuti; TST: tempo totale di sonno in minuti; SE: efficienza del sonno; df: *degrees of freedom*; t-value: valore t, risultato del t-test; p-value: valore p di significatività

Non sono stati riscontrati valori significativi, nonostante TST si avvicini alla significatività ( $p=0.061$ ). Viene riportato nella Figura 3.3. il *boxplot* della variabile, il quale evidenzia una media differente tra i due gruppi e una variabilità più alta per il gruppo sperimentale.



**Figura 3.3.** *Boxplot* della *Total Sleep Time* per i due gruppi

Il campione ridotto rappresenta sicuramente un limite per queste analisi. Per questo motivo è stato deciso di calcolare la *d* di Cohen, in modo da misurare la dimensione dell'effetto, utilizzata per quantificare la differenza tra due gruppi in termini di deviazioni standard. Questa misura standardizzata permette di valutare quanto è grande un effetto a prescindere dall'unità di misura della variabile.

Questo valore aggiuntivo permette di dare supporto ad alcuni valori al limite della significatività, come il TST.

La d di Cohen è suddivisa in più range di effetto:

$d < 0.2$  = effetto piccolo

$0.2 \leq d < 0.5$  = effetto medio piccolo

$0.5 \leq d < 0.8$  = effetto medio grande

$d > 0.8$  = effetto grande

In questa analisi verranno riportati gli effetti medio-grandi e grandi.

Si nota un effetto medio grande (Tabella 3.6.) sia per SOL che per TST. Questa ultima variabile in particolare era caratterizzata da un p-value quasi significativo ( $p=0.061$ ), in linea con la d riscontrata.

**Tabella 3.6.** Valori della d di Cohen per le variabili del sonno

Variabile	d di Cohen
SOL	-0.71
nWASO	0.26
WASO	0.21
TST	-0.66
SE	-0.47

**Note:** SOL: latenza di addormentamento; nWASO: numero di risvegli; WASO: tempo totale dei risvegli in minuti; TST: tempo totale di sonno in minuti; SE: efficienza del sonno.

### Analisi delle variabili circadiane:

Vengono calcolate le statistiche descrittive separatamente per i gruppi (Tabella 3.7.).

**Tabella 3.7** Statistiche descrittive delle variabili circadiane per i due gruppi.

	Controllo		Sperimentale	
	Media	DS	Media	DS
IV	0.37	0.12	0.44	0.13
IS	0.43	0.18	0.22	0.09
RA	0.67	0.15	0.68	0.18

**Note:** IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; DS: deviazione standard.

Il test di Shapiro evidenzia come IV risulti non avere distribuzione normale, per cui si procede con Wilcox. Per le altre variabili si svolge un test t di Student (Tabella 3.8.).

**Tabella 3.8.** t-test e test di Wilcox per le variabili circadiane

Variabile	t-value	df	p-value
IV	/	/	0.223
IS	3.281	11.856	0.006
RA	-0.028	22.301	0.977

**Note:** IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; df: *degrees of freedom*; t-value: valore t, risultato del t-test; p-value: valore p di significatività.

I controlli hanno una IS significativamente maggiore rispetto ai pazienti (p-value=0.006). La variabile è riportata nella Figura 3.4.

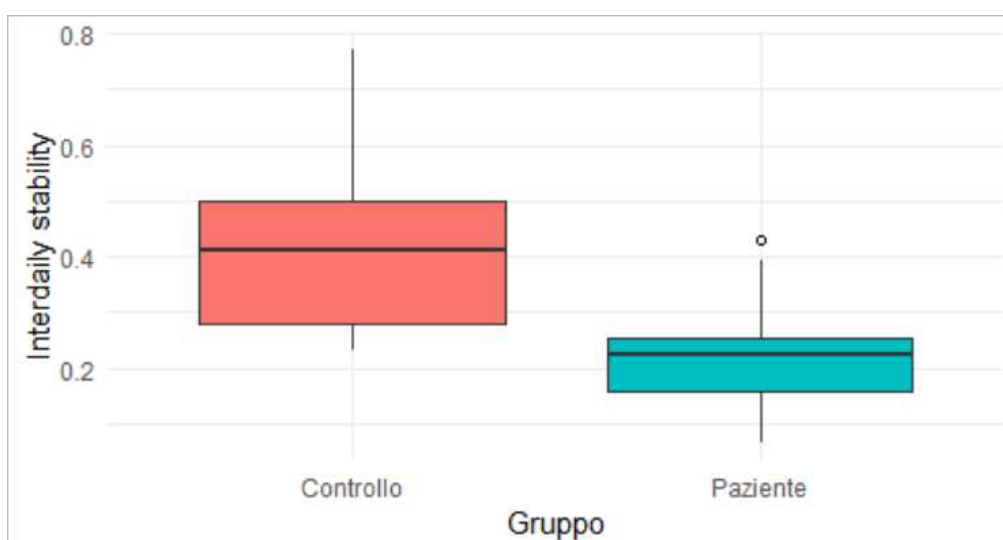
La d di Cohen (Tabella 3.9.) mostra un effetto medio grande per IV e un effetto grande per IS, in linea con il p-value significativo del t-test (p=0.006).

**Tabella 3.9.** Valori della d di Cohen per le variabili circadiane

Variabile	d di Cohen
IV	0.57
IS	-1.59
RA	0.01

**Note:** IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude.

**Figura 3.4.** *Boxplot* della InterdailyStability (IS) per i due gruppi.



#### **Analisi variabili cognitive:**

Vengono calcolate le statistiche descrittive per i due gruppi (Tabella 3.10.)

**Tabella 3.10.** Statistiche descrittive delle variabili cognitive per i due gruppi.

	Controllo		Sperimentale	
	Media	DS	Media	DS
MoCA	26.9	2.28	24.56	3.29
ATT	3.2	0.79	2.89	1.68
FE	2.1	0.99	1.83	1.42
RI	2.9	0.99	2.11	1.08
RD	2.8	1.03	2.44	1.20

**Note:** MoCA: punteggio corretto test MoCA; ATT: prova attenzione batteria BEN-Par; FE: prova funzioni esecutive batteria BEN-Par; RI: prova richiamo immediato batteria BEN-Par; RD: prova richiamo differito batteria BEN-Par; DS: deviazione standard.

Il test di Shapiro evidenzia come sia necessario usare test non parametrici per ogni variabile. Si procede quindi con Wilcoxon (Tabella 3.11.).

**Tabella 3.11.** Test di Wilcoxon per le variabili cognitive

Variabile	t-value	df	p-value
MoCA	/	/	0.119
ATT	/	/	0.728
FE	/	/	0.600
RI	/	/	0.086
RD	/	/	0.669

**Note:** MoCA: punteggio corretto test MoCA; ATT: prova attenzione batteria BEN-Par; FE: prova funzioni esecutive batteria BEN-Par; RI: prova richiamo immediato batteria BEN-Par; RD: prova richiamo differito batteria BEN-Par; df: *degrees of freedom*; t-value: valore t, risultato del t-test; p-value: valore p di significatività.

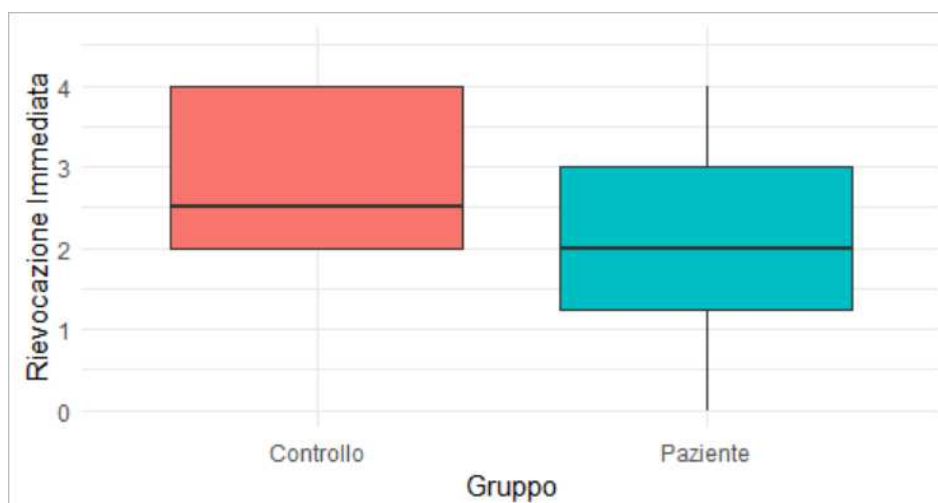
Wilcoxon non rileva nulla di significativo, se non il p-value della RI, vicino alla significatività. (p=0.086), mostrato nella Figura 3.5.

La d di Cohen (Tabella 3.12.) evidenzia un effetto grande per il MoCA e medio grande per la RI, che mostrava un p-value quasi significativo (0.086).

**Tabella 3.12.** Valori della d di Cohen per le variabili cognitive.

Variabile	d di Cohen
MoCA	-0.82
ATT	-0.23
FE	-0.21
RI	-0.78
RD	-0.32

**Note:** MoCA: punteggio corretto test MoCA; ATT: prova attenzione batteria BEN-Par; FE: prova funzioni esecutive batteria BEN-Par; RI: prova richiamo immediato batteria BEN-Par; RD: prova richiamo differito batteria BEN-Par.



**Figura 3.5.** *Boxplot* della media della Rievocazione Immediata (RI, batteria BEN-Par) per i due gruppi

#### **Analisi variabili qualità della vita:**

Vengono calcolate le statistiche descrittive per i due gruppi (Tabella 3.13)

**Tabella 3.13.** Statistiche descrittive delle variabili della qualità della vita per entrambi i gruppi.

	Controllo		Sperimentale	
	Media	DS	Media	DS
TOT	170.3	10.95	122.5	25.33
SP	64.9	4.18	46.11	9.72
SS	29.7	3.65	23.5	5.54
FE	41.9	3.48	29.44	5.83
FS	33.8	1.48	23.44	6.38

**Note:** TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL; DS: deviazione standard.

Shapiro evidenzia distribuzione non normale per FE e FS, per le quali si procederà con test di Wilcoxon. Negli altri casi si userà il test t Student (Tabella 3.14.).

**Tabella 3.14.** t-test e test di Wilcoxon per le variabili della qualità della vita

Variabile	t-value	df	p-value
TOT	6.924	25.017	<0.001
SP	7.106	24.967	<0.001
SS	3.554	25.052	0.001
FE	/	/	<0.001
FS	/	/	<0.001

**Note:** TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL; df: *degrees of freedom*; t-value: valore t, risultato del t-test; p-value: valore p di significatività.

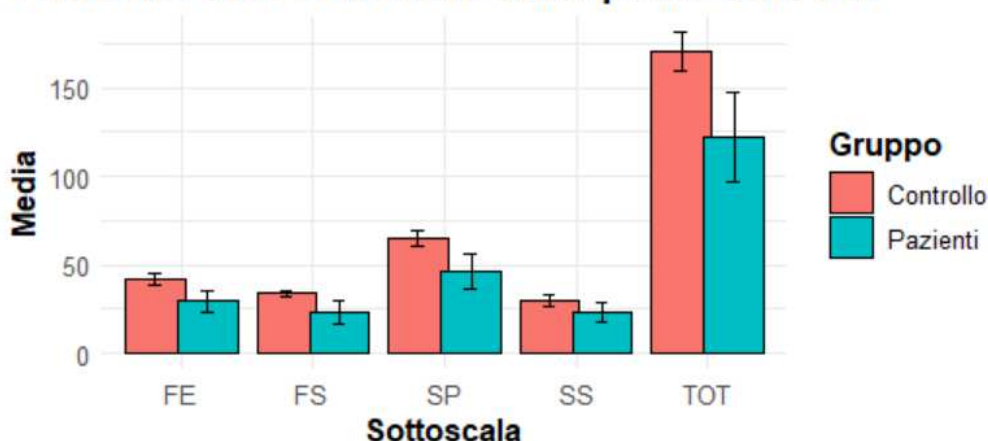
Tutti i t-test e i test di Wilcoxon evidenziano forte significatività, supportata dall'effetto grande di tutte le d di Cohen (Tabella 3.15.). I risultati sono illustrati nella Figura 3.5.

**Tabella 3.15.** Valori della d di Cohen per le variabili della qualità della vita

Variabile	d di Cohen
TOT	-2.31
SP	-2.37
SS	-1.29
FE	-2.51
FS	-2.05

**Note:** TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL.

### Confronto delle sottoscale della qualità della vita



**Figura 3.5.** Grafico a barre con media e variabilità delle variabili della qualità della vita. TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL.

In conclusione, le analisi svolte fino da ora evidenziano una tendenza al tempo 1 dei pazienti verso minore efficienza del sonno ( $p=0.061$ ,  $d=-0.66$ ) e latenza di addormentamento ( $d=-0.71$ ). Per quanto riguarda le variabili circadiane, i controlli mostrano una IS significativamente superiore rispetto al gruppo sperimentale ( $p=0.006$ ,  $d=-1.59$ ). Tra le variabili neuropsicologiche la rievocazione immediata raggiunge quasi la significatività ( $p=0.086$ ,  $d=-0.78$ ) e il MoCA mostra una  $d=-0.82$ . Le variabili della qualità della vita risultano invece tutte significative ( $p<0.005$ ), supportate da solidi effetti della  $d$  di Cohen, evidenziando come i controlli abbiano sempre punteggi maggiori sia nel totale che nelle quattro sottoscale.

### 3.3.3 Confronto T1-T2.

Per il confronto dei dati pre-post trattamento è stato utilizzato un modello a due fattori 2x2, atto a valutare differenze pre-post trattamento nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo. Nello specifico verrà impiegato un modello misto lineare, che combina effetti fissi (fattori comuni a tutti i soggetti, come il gruppo, il tempo e l'interazione tra gruppo e tempo) ed effetti casuali, che rappresentano la variabilità individuale o altre forme di variabilità che non possiamo controllare direttamente (come le differenze tra soggetti o la variabilità tra gruppi). Gli effetti casuali permettono di modellare correttamente i dati tenendo conto della variabilità non spiegata. La scelta di utilizzare un modello lineare misto è legata alla presenza di misure ripetute (più osservazioni per lo stesso soggetto, correlate tra loro e tenute in conto dal modello), variabili tra soggetti (ogni partecipante ha caratteristiche uniche) e la presenza di dati non bilanciati (il numero di osservazioni per ciascuno gruppo o soggetto non è uguale). Importante evidenziare nuovamente l'effetto *dropout* che ha colpito il gruppo sperimentale.

Sono state effettuate come prima cosa le stime degli effetti fissi, gli errori standard, i t-value e i p-value del modello, per valutare quanto sono grandi gli effetti stimati (es: differenza tra pazienti e controlli) e se sono significativi.

Successivamente è stata eseguita un'ANOVA di tipo III sul modello misto, con lo scopo di testare gli effetti principali (Gruppo, Tempo) e l'interazione (Gruppo x Tempo) in modo globale.

Infine, è stato eseguito un confronto post-hoc. L'ANOVA, infatti, evidenzia se l'effetto è significativo nel complesso, ma non dice quanto differiscono i controlli dai pazienti. I confronti post hoc servono a stimare questa differenza e verificare la sua eventuale significatività.

Partendo dalla variabile TST si riportano le caratteristiche del modello lineare misto associato nella Tabella 3.16.

**Tabella 3.16.** Parametri stimati del modello lineare misto per la variabile TST.

	Stima (minuti)	Errore standard	t-value	p-value
Intercetta	424.5	31.2	13.6	<0.001
Gruppo	-74.5	39.9	-1.87	0.071
Tempo	+1.2	15.6	0.08	0.94
Interazione	+12.6	21.4	0.59	0.56

**Note:** TST: media del tempo totale di sonno; t-value: rapporto tra la stima e l'errore standard; p-value: valore p di significatività; errore standard: variabilità associata alla stima del coefficiente; intercetta: valore medio della variabile per il gruppo di controllo al tempo post; Gruppo: differenza tra il gruppo di pazienti e quello di controllo; Tempo: differenza tra il tempo pre e il tempo post; Interazione: interazione tra il gruppo (controlli vs pazienti) e il tempo (pre vs post).

L'intercetta è significativa, indicando che il modello riesce a stimare un valore medio affidabile per il gruppo di riferimento (controlli post).

I pazienti dormono mediamente 74.5 minuti in meno rispetto ai controlli, ma è solo una tendenza ( $p=0.071$ ).

Non ci sono differenze significative tra pre e post né un'interazione significativa tra gruppo e tempo.

L'ANOVA (Tabella 3.17.) evidenzia che c'è una tendenza alla differenza tra pazienti e controlli ( $p=0.083$ , nonostante non sia significativa), mentre non ci sono differenze significative tra pre e post né interazioni significative tra gruppo e time.

**Tabella 3.17.** ANOVA per la variabile TST.

	Sum Sq	f-value	p-value
Gruppo	3922.5	3.234	0.083
Tempo	598.5	0.493	0.490
Interazione	423.6	0.349	0.561

**Note:** TST: media del tempo totale di sonno; Sum Sq: somma dei quadrati; f-value: indica la forza dell'effetto di ciascun fattore sulla variabile dipendente; p-value: valore p di significatività; Gruppo: effetto principale del fattore "gruppo" sulla variabile dipendente; Tempo: effetto principale del fattore "Tempo" sulla variabile dipendente; Interazione: interazione tra "Gruppo" e "Tempo".

L'analisi post-hoc evidenzia come la differenza tra controlli e pazienti è di 68.2 minuti, nonostante il p-value non significativo.

I risultati non evidenziano però differenze significative nella totalità del tempo di sonno nei pazienti a seguito del trattamento.

Si analizza ora il modello lineare della media della SE (Tabella 3.18.)

**Tabella 3.18.** Parametri stimati del modello lineare misto per la variabile SE.

	Stima	Errore standard	t-value	p-value
Intercetta	83.99	4.27	19.65	<0.001
Gruppo	-10.84	5.52	-1.96	0.058
Tempo	-0.17	2.52	-0.07	0.948
Interazione	+5.87	3.45	1.70	0.104

**Note:** SE: media dell'efficienza del sonno; t-value: rapporto tra la stima e l'errore standard; p-value: valore p di significatività; errore standard: variabilità associata alla stima del coefficiente; intercetta: valore medio della variabile per il gruppo di controllo al tempo post; Gruppo: differenza tra il gruppo di pazienti e quello di controllo; Tempo: differenza tra il tempo pre e il tempo post; Interazione: interazione tra il gruppo (controlli vs pazienti) e il tempo (pre vs post).

L'intercetta è altamente significativa. I pazienti hanno una SE inferiore di 10.84% rispetto ai controlli a post, nonostante il p-value non significativo ( $p=0.058$ ). Il tempo pre vs post non sembra influenzare la SE, e non c'è evidenza il cambiamento Pre-Post sia diverso nei gruppi.

L'ANOVA (Tabella 3.19.) indica come non ci siano differenze significative tra controlli e pazienti tantomeno tra pre e post o nel modo in cui i gruppi cambiano da pre a psot.

**Tabella 3.19.** ANOVA per la variabile SE.

	Sum Sq	f-value	p-value
Gruppo	74.77	2.361	0.136
Time	81.44	2.571	0.124
GruppoXTime	91.60	2.892	0.104

**Note:** SE: media dell'efficienza del sonno; Sum Sq: somma dei quadrati; f-value: indica la forza dell'effetto di ciascun fattore sulla variabile dipendente; p-value: valore p di significatività; Gruppo: effetto principale del fattore "gruppo" sulla variabile dipendente; Tempo: effetto principale del fattore "Tempo" sulla variabile dipendente; Interazione: interazione tra "Gruppo" e "Tempo".

L'analisi post-hoc non rileva nulla di significativo.

Si osserva ora la variabile relativa alla qualità della vita. Verrà considerata solo la scala TOT, per snellire l'analisi statistica a fronte della già importante quantità di dati. Eventuali analisi future potranno considerare le quattro sotto scale.

Il modello lineare della scala TOT (Tabella 3.20.) evidenzia come i pazienti hanno una qualità della vita significativamente inferiore rispetto ai controlli, mentre non ci sono differenze significative nel pre-post e nell'interazione. L'intercetta risulta inoltre significativa.

**Tabella 3.20.** Parametri stimati del modello lineare misto per la qualità della vita totale.

	Stima	Errore standard	t-value	p-value
Intercetta	173.30	6.71	25.83	<0.001
Gruppo	-56.84	8.71	-6.52	<0.001
Tempo	-3.00	4.32	-0.70	0.496
Interazione	+9.04	5.91	1.53	0.142

**Note:** t-value: rapporto tra la stima e l'errore standard; p-value: valore p di significatività; errore standard: variabilità associata alla stima del coefficiente; intercetta: valore medio della variabile per il gruppo di controllo al tempo post; Gruppo: differenza tra il gruppo di pazienti e quello di controllo; Tempo: differenza tra il tempo pre e il tempo post; Interazione: interazione tra il gruppo (controlli vs pazienti) e il tempo (pre vs post).

L'ANOVA (Tabella 3.21.) evidenzia una differenza altamente significativa tra pazienti e controlli, mentre nessuna differenza tra pre e post o nell'interazione tra gruppo e tempo.

**Tabella 3.21.** ANOVA per la variabile qualità della vita totale.

	Sum Sq	f-value	P-value
Gruppo	3968.3	42.6063	<0.001
Time	24.7	0.2656	0.6123
GruppoXTime	218.4	2.3449	0.1424

**Note:** Sum Sq: somma dei quadrati; f-value: indica la forza dell'effetto di ciascun fattore sulla variabile dipendente; p-value: valore p di significatività; Gruppo: effetto principale del fattore "gruppo" sulla variabile dipendente; Tempo: effetto principale del fattore "Tempo" sulla variabile dipendente; Interazione: interazione tra "Gruppo" e "Tempo".

L'analisi post hoc evidenzia una differenza altamente significativa ( $p < 0.001$ ) nella differenza media tra i controlli e i pazienti, di ben 53.3 punti. Questa differenza si ritrova sia nel post ( $p < 0.001$ ) che nel pre ( $p < 0.001$ ) a seguito di analisi post-hoc.

Per quanto riguarda le variabili neuropsicologiche, ATT e FE non evidenziano significatività di alcun tipo. Sono poi state indagate RI e RD.

Il modello lineare misto della RI non evidenzia nulla di significativo, salvo il valore dell'intercetta ( $p < 0.001$ ).

L'ANOVA evidenzia una tendenza alla differenza tra pazienti e controlli, ma non significativo ( $p = 0.0669$ ), nonostante il p-value sia vicino alla soglia di significatività.

Anche l'analisi post-hoc non evidenzia nulla di significativo.

La RD mostra nel modello lineare un'intercetta significativa ( $p < 0.001$ ).

L'ANOVA evidenzia invece una tendenza alla differenza tra pre e post, ma non significativa ( $p = 0.073$ ). L'analisi post-hoc non evidenzia nulla di significativo.

In conclusione, le analisi di confronto tra T1 e T2 evidenziano come nella TST i pazienti dormano in generale 74.5 minuti in meno rispetto ai controlli, con tendenza alla significatività ( $p=0.071$ ). L'ANOVA mostra una tendenza alla differenza tra pazienti e controlli, nonostante non sia significativa ( $p=0.083$ ). Per quanto riguarda la SE i pazienti hanno un valore inferiore di 10.84% rispetto ai controlli a post, nonostante il p-value non significativo ( $p=0.058$ ). Per quanto riguarda la qualità della vita totale, il modello lineare individua un punteggio totale significativamente inferiore nei pazienti rispetto ai controlli ( $p<0.001$ ). L'ANOVA evidenzia una differenza altamente significativa tra pazienti e controlli ( $p<0.001$ ). Le analisi post-hoc confermano differenze medie significative tra controlli e pazienti ( $p<0.001$ ), sia nel post ( $p<0.001$ ) che nel pre ( $p<0.001$ ). Per quanto riguarda i valori neuropsicologici, nell'ANOVA la RI mostra una tendenza alla differenza tra pazienti e controlli, nonostante non sia significativa ( $p=0.066$ ). La RD mostra invece nell'ANOVA una tendenza alla differenza pre-post, anche in questo caso non significativa ( $p=0.073$ ).

### 3.3.4 Analisi esplorative

Vengono ora riportare una serie di analisi esplorative non incluse tra le ipotesi originali, possibili per via della grande quantità di dati raccolti.

Per prime vengono indagate le eventuali correlazioni tra SE, IS, IV e RA e qualità della vita (TOT/SP/SS/FE/FS) al tempo T1. Si analizza prima il gruppo di controllo (Tabella 3.22.).

Per poter valutare una correlazione è necessario osservare il valore del coefficiente di correlazione di Pearson.

Il coefficiente assume un valore che va da -1 a +1, più si avvicina agli estremi maggiore è la correlazione. Nello specifico:

$r = \pm 0.1-0.3$ : correlazione debole

$r = \pm 0.3-0.5$ : correlazione moderata

$r > \pm 0.5$ : correlazione forte

In questa analisi si individuano i casi dove è significativo ( $p < 0.05$ ).

**Tabella 3.22.** Valori del coefficiente di correlazione di Pearson (r) del gruppo di controllo. I valori con p-value significativo sono riportati in rosso.

SE	IS	IV	RA	TOT	SP	SS	FE	FS
1	0,095	-0,197	0,008	0,694	0,782	0,643	0,423	0,352
0,095	1	-0,678	0,523	0,306	0,205	0,316	0,232	0,365
-0,197	<b>-0,678</b>	1	0,218	-0,197	-0,278	-0,068	0,040	-0,602
0,008	0,523	0,218	1	0,243	-0,010	0,400	0,441	-0,192
<b>0,694</b>	0,306	-0,197	0,243	1	<b>0,875</b>	<b>0,896</b>	<b>0,898</b>	0,608
<b>0,782</b>	0,205	-0,278	-0,010	<b>0,875</b>	1	0,631	0,687	0,483
<b>0,643</b>	0,316	-0,068	0,400	<b>0,896</b>	0,631	1	0,801	0,502
0,423	0,232	0,040	0,441	<b>0,898</b>	<b>0,687</b>	<b>0,801</b>	1	0,385
0,352	0,365	-0,602	-0,192	0,608	0,483	0,502	0,385	1

**Note:** SE: sleep efficiency; IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL.

Nel gruppo di controllo la SE correla positivamente con la qualità della vita totale ( $r= 0.694$ ,  $p= 0.025$ ), la sottoscala dei sintomi parkinsoniani ( $r= 0.782$ ,  $p= 0.007$ ) e quella dei sintomi sistemici ( $r= 0.643$ ,  $p= 0.044$ ). Quindi all'aumentare dell'efficienza del sonno ci aspettiamo meno sintomi parkinsoniani e meno sintomi sistemici. Il funzionamento sociale ed emotivo non è invece correlato.

IS correla significativamente con IV ( $r=-0.678$ ,  $p=0.031$ ).

I punteggi della scala PDQL correlano tra di loro, come ci si aspetta.

Si valutano ora le eventuali correlazioni nel gruppo sperimentale (Tabella 3.23.).

**Tabella 3.23.** Valori del coefficiente di correlazione di Pearson (r) del gruppo sperimentale. I valori con p-value significativo sono riportati in rosso.

SE	IS	IV	RA	TOT	SP	SS	FE	FS
1	0,114	-0,213	-0,060	-0,159	-0,165	-0,220	-0,112	-0,086
0,114	1	-0,206	0,506	0,051	-0,007	0,103	-0,079	0,194
-0,213	-0,206	1	0,300	0,047	0,183	-0,087	-0,029	-0,010
-0,060	0,506	0,300	1	-0,019	0,013	-0,063	-0,062	0,015
-0,159	0,051	0,047	-0,019	1	0,924	0,920	0,901	0,937
-0,165	-0,007	0,183	0,013	0,924	1	0,777	0,730	0,805
-0,220	0,103	-0,087	-0,063	0,920	0,777	1	0,825	0,846
-0,112	-0,079	-0,029	-0,062	0,901	0,730	0,825	1	0,833
-0,086	0,194	-0,010	0,015	0,937	0,805	0,846	0,833	1

**Note:** SE: sleep efficiency; IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; TOT: punteggio totale al questionario PDQL; SP: punteggio della sottoscala sintomi parkinsoniani al questionario PDQL; SS: punteggio della sottoscala sintomi sistemici al questionario PDQL; FE: punteggio della sottoscala funzionamento emotivo al questionario PDQL; FS: punteggio della sottoscala funzionamento sociale al questionario PDQL.

Nel gruppo sperimentale all'aumentare di IS aumenta anche RA, come nei controlli. Si nota poi la correlazione della scala PDQL con sé stessa.

Nel gruppo con MdP i processi fisiologici, cognitivi ed emotivi possono essere disregolati o alterati, portando ad indebolire le relazioni tra variabili che nel controllo sono solide, rendere più eterogeneo il comportamento degli individui (comportando maggiore variabilità).

Si valutano poi le correlazioni tra SE, IS, IV, RA e i punteggi dei test cognitivi al tempo T1, partendo dal gruppo di controllo (Tabella 3.24.).

**Tabella 3.24.** Valori del coefficiente di correlazione di Pearson (r) del gruppo di controllo. I valori con p-value significativo sono riportati in rosso.

SE	IS	IV	RA	MoCA	ATT	FE	RI	RD
1	0,095	-0,197	0,008	0,252	0,475	0,125	-0,144	0,273
0,095	1	-0,678	0,523	-0,114	0,450	0,303	0,013	0,445
-0,197	<b>-0,678</b>	1	0,218	0,126	-0,292	-0,410	0,368	0,006
0,008	0,523	0,218	1	0,168	0,402	0,172	0,644	0,730
0,252	-0,114	0,126	0,168	1	0,691	0,690	0,680	0,697
0,475	0,450	-0,292	0,402	<b>0,691</b>	1	0,679	0,453	<b>0,872</b>
0,125	0,303	-0,410	0,172	<b>0,690</b>	<b>0,679</b>	1	0,573	0,562
-0,144	0,013	0,368	<b>0,644</b>	<b>0,680</b>	0,453	<b>0,573</b>	1	0,735
0,273	0,445	0,006	<b>0,730</b>	<b>0,697</b>	<b>0,872</b>	<b>0,562</b>	<b>0,735</b>	1

**Note:** SE: sleep efficiency; IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; MoCA: punteggio corretto test MoCA; ATT: prova attenzione batteria BEN-Par; FE: prova funzioni esecutive batteria BEN-Par; RI: prova richiamo immediato batteria BEN-Par; RD: prova richiamo differito batteria BEN-Par.

Nei controlli RA correla significativamente con il punteggio delle prove di RI e RD. Il MoCA correla significativamente con il punteggio di tutte le prove BEN-Par,

Tra le prove BEN-Par, quella d'attenzione correla con funzioni esecutive e richiamo differito, mentre quella di funzioni esecutive correla con i due richiami. Il richiamo immediato correla con il differito e il differito con la prova d'attenzione.

Vengono esaminate ora le correlazioni nel gruppo sperimentale (Tabella 3.25).

**Tabella 3.25.** Valori del coefficiente di correlazione di Pearson (r) del gruppo sperimentale. I valori con p-value significativo sono riportati in rosso.

SE	IS	IV	RA	MoCA	ATT	FE	RI	RD
1	0,114	-0,213	-0,060	-0,068	-0,013	<-0,001	0,340	0,080
0,114	1	-0,206	0,506	-0,229	-0,041	-0,060	<0,001	0,401
-0,213	-0,206	1	0,300	0,163	0,216	-0,183	0,276	0,172
-0,060	<b>0,506</b>	0,300	1	<-0,001	0,073	0,096	0,106	0,160
-0,068	-0,229	0,163	<-0,001	1	<b>0,874</b>	<b>0,735</b>	0,412	0,544
-0,013	-0,041	0,216	0,073	<b>0,874</b>	1	<b>0,755</b>	0,365	0,611
<-0,001	-0,060	-0,183	0,096	<b>0,735</b>	<b>0,755</b>	1	0,204	0,321
0,340	<0,001	0,276	0,106	<b>0,412</b>	0,365	0,204	1	0,323
0,080	0,401	0,172	0,160	<b>0,544</b>	<b>0,611</b>	0,321	0,323	1

**Note:** SE: sleep efficiency; IS: interDailyStability; IV: IntraDailyVariability; RA: Relative Amplitude; MoCA: punteggio corretto test MoCA; ATT: prova attenzione batteria BEN-Par; FE: prova funzioni esecutive batteria BEN-Par; RI: prova richiamo immediato batteria BEN-Par; RD: prova richiamo differito batteria BEN-Par.

Nel gruppo sperimentale le correlazioni sono concentrate ai soli test neuropsicologici, con il MoCA che correla a tutte le prove BENPar. La prova di attenzione correla con MoCA, funzioni esecutive e rievocazione differita, mentre la prova di funzioni esecutive correla con MoCA e prova d'attenzione.

Infine, sono state valutate le correlazioni tra misure oggettive attigrafiche e valori riportati nei diari del sonno. Si indaga la coerenza tra le misure oggettive (attigrafiche) e quelle soggettive (diari del sonno) su tre indicatori, ovvero nWASO, WASO e TST. I dati vengono divisi sulla base del gruppo (controllo e pazienti) e del tempo (T1 e T2).

Viene quindi calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson tra ogni coppia di misure (oggettive e soggettive).

Nel gruppo di controllo al tempo T1 non ci sono correlazioni significative tra le misure attigrafiche e quelle del diario. Al tempo T2 risulta invece significativa e positiva la correlazione tra TST attigrafico e TST del diario ( $r= 0.524$ ,  $p< 0.001$ ).

Nei pazienti al tempo T1 ci sono correlazioni significative e positive per WASO ( $r=0.258$ ,  $p= 0.001$ ) e TST ( $r= 0.409$ ,  $p <0.001$ ), cosa riscontrabile anche al tempo T2, con valori WASO con  $r= 0.391$  e  $p <0.001$ , e TST con  $r= 0.424$  e  $p< 0.001$ .



# CAPITOLO 4

## 4.1 Discussione

Il seguente studio ha indagato, tramite l'utilizzo di attigrafia e diari del sonno, le caratteristiche del ciclo sonno-veglia in pazienti con MdP, rispetto ad un gruppo di controllo sano. Uno scopo secondario era quello di indagare eventuali effetti di un intervento riabilitativo multidisciplinare sui parametri del sonno. In aggiunta alle due ipotesi principali, sono state condotte analisi secondarie di tipo esplorativo, per evidenziare eventuali correlazioni tra qualità del sonno, funzionamento cognitivo e qualità della vita percepita.

## 4.2 Alterazioni del sonno nel Morbo di Parkinson, confronto con un controllo.

I dati estratti dagli attigrafi confermano un quadro di compromissione generale nei pazienti con MdP a livello di ritmo sonno-veglia. Nonostante non tutte le variabili abbiano raggiunto la significatività statistica, sono stati trovati effetti medio-grandi per parametri chiave come la latenza di addormentamento ( $d=-0.71$ ) e il tempo totale di sonno ( $d=-0.66$ ). I tempi di sonno dei soggetti con MdP (363.83 minuti) sembrano quindi essere in media più brevi rispetto a quelli dei controlli (425.72 minuti), in linea con quanto riportato in letteratura (Suzuki et al., 2011, Lajoie et al., 2021). Una latenza di addormentamento più bassa nei pazienti con MdP (2.96 minuti) potrebbe indicare che questi ultimi si addormentino più velocemente rispetto ai controlli (4.57 minuti). Questo effetto potrebbe essere legato alla maggiore sonnolenza diurna presente nel MdP (Lajoie et al., 2021), che potrebbe comportare minore latenza di addormentamento al momento del coricamento. La sonnolenza diurna può inoltre essere legata al trattamento farmacologico (Lajoie et al., 2021), motivo per il quale sarebbe opportuno indagare in ricerche future la correlazione tra i valori di latenza di addormentamento e l'eventuale assunzione di farmaci.

Risulta particolarmente significativo il risultato della *InterDaily Stability*, che misura la frequenza e l'entità delle transizioni tra periodi di riposo e attività. La variabile è significativamente superiore nei controlli rispetto ai pazienti ( $p=0.006$ ), con un effetto

di dimensione particolarmente grande ( $d=-1.59$ ). Valori alti di IS sono legati a routine regolare e ben definita (come un ciclo sonno veglia stabile), mentre valori bassi indicano disregolazione del ritmo circadiano, con transizioni meno prevedibili tra attività e riposo (Suibkitwanchai et al., 2020). Nei controlli la media è di 0.43, mentre nei pazienti risulta essere di 0.22. Questo valore più basso potrebbe indicare frammentazione del sonno, alterazioni del ritmo circadiano o influenza dei sintomi motori e non motori nel sonno. Infatti, il MdP tende a colpire il nucleo soprachiasmatico e l'ipotalamo posteriore, entrambi responsabili della corretta regolazione del ciclo circadiano (Videnovic et al., 2014).

Questa significatività è coerente con quello che riporta la letteratura. Pazienti con MdP hanno infatti maggiore frammentazione del sonno, con frequenti risvegli e difficoltà nel mantenimento delle fasi più profonde del riposo (Diederich et al., 2005; Suzuki et al., 2011), ma anche alterazioni del ritmo circadiani (Videnovic et al. 2014).

La qualità della vita percepita, valutate tramite il questionario PDQL, si è rivelata particolarmente compromessa nel gruppo con MdP. Le differenze sono significative sia per il punteggio totale che per le singole sottoscale, con p-value inferiore a 0.05 e dimensioni dell'effetto che oscillano tra -1.3 e -2.5. Risultano quindi inferiori sia i punteggi dei sintomi parkinsoniani e sistemici, sia quelli del funzionamento emotivo e sociale. Questi risultati evidenziano come il MdP colpisca non solo le funzioni motorie, ma anche gli aspetti sistemici, emotivi e sociali, in linea con la natura multidimensionale della malattia. In particolare, risulta interessante, anche in ottica riabilitativa, il punteggio significativamente inferiore nella sottoscala del funzionamento emotivo. Il MdP è infatti caratterizzato dalla presenza di sintomi non motori quali ansia e depressione. L'ansia in particolare è presente nel 40% dei pazienti con MdP, ed è associata alla progressione del deterioramento cognitivo (Dissanayaka et al., 2017). Anche la depressione ha un'incidenza del 35% nei pazienti con MdP (Aarsland et al., 2011), ed è spesso sottostimata e non diagnosticata. Queste evidenze portano alla luce come ci sia un collegamento tra funzionamento emotivo e riduzione della qualità della vita nei pazienti, come verrà poi evidenziato nell'analisi delle correlazioni tra le sottoscale del PDQL. Studi come quello di Schrag et al. (2000) dimostrano come ansia e depressione siano predittori di minore qualità della vita nel MdP, anche più dei sintomi motori. Risulta quindi fondamentale, a fronte di un buon piano riabilitativo, intervenire su questi aspetti, in modo

tale da non compromettere la motivazione dei pazienti e riuscire a lavorare per obiettivi. Per affrontare questa problematica la terapia più efficace è risultata essere la CBT (Dobkin et al., 2011), incentrata sull'attaccare le credenze disadattive sulla malattia e sul senso di inadeguatezza del paziente, soprattutto nelle prime fasi.

In maniera analoga, non bisogna sottovalutare i punteggi inferiori nella sottoscala del funzionamento sociale, compromesso per via dei sintomi motori (quali tremori e rigidità), ma anche per via di sintomi non motori (come i disturbi del sonno) e dello stigma legato alla malattia. Anche in questo caso, la riabilitazione può essere uno strumento cruciale per affrontare la problematica. Il supporto sociale si è rivelato essere un importante fattore predittivo per l'aumento della qualità della vita in pazienti con MdP (Martinez-Martin et al., 2011), evidenziando l'importanza di gruppi di supporto, terapia di gruppo e terapia occupazionale.

Per quanto riguarda le variabili neuropsicologiche il MoCA mostra una dimensione dell'effetto grande ( $d=-0.82$ ). La media dei controlli è infatti di 26.9, mentre quella dei pazienti di 24.56. La rievocazione immediata raggiunge quasi la significatività ( $p=0.086$ ,  $d=-0.78$ ), con una differenza media di quasi un punto equivalente tra controlli e pazienti. Questo risultato potrebbe riflettere difficoltà nell'organizzare e mantenere le informazioni per via di problemi attentivi o esecutivi. È infatti noto come difficoltà nella memoria a breve termine e nella memoria di lavoro siano correlate con disfunzioni nei circuiti fronto-striatali (Aarsland et al., 2010). Da un punto di vista clinico, deficit di questo tipo sono legati a difficoltà nello svolgere attività che richiedono attenzione sostenuta e manipolazione di informazioni, come la guida o compiti multitasking.

Il fatto che i dati neuropsicologici non siano significativamente differenti tra pazienti e controlli era in parte prevedibile, vista l'inclusione di soli pazienti ad alto funzionamento cognitivo o MCI. Anche l'alta scolarità dei pazienti ( $M= 12.3$  anni), indice di buona riserva cognitiva, potrebbe aiutare a mantenere buoni punteggi tra i pazienti. La riserva cognitiva risulta infatti essere un buon fattore protettivo contro il declino cognitivo (Stern, 2002), soprattutto in condizioni neurodegenerative.

### **4.3 Effetti della riabilitazione multidisciplinare**

Nonostante premesse teoriche sull'efficacia di terapie multidisciplinari sulla qualità del sonno (Memon et al., 2020; Amara et al., 2017), le analisi di confronto tra T1 e T2 non hanno evidenziato differenze significative da un punto di vista statistico.

Sicuramente la durata dell'intervento gioca un ruolo chiave in questo tipo di studi. Nel caso di questo studio, i pazienti sono stati sottoposti a 20 sedute di terapia, condensate in un periodo che varia da un mese a circa due, a seconda della frequenza di trattamento. Negli studi di riferimento (Amara et al., 2020) il trattamento si protraeva ininterrottamente per 16 settimane, tre volte a settimana, per un totale di 48 sedute, più del doppio di quelle considerate in questo elaborato.

Le analisi non hanno rilevato miglioramenti significativi nella qualità della vita nel gruppo con MdP, indicando come i benefici dell'intervento non sono stati percepiti dal punto di vista soggettivo. È plausibile che anche in questo caso la durata ridotta dell'intervento (20 sedute) non sia stata sufficiente per produrre cambiamenti misurabili a livello di qualità della vita.

Anche sul piano cognitivo, valutato tramite BEN-Par, non si evidenziano effetti significativi del trattamento.

Le analisi ANOVA evidenziano però fattori interessanti. Ci sono infatti livelli quasi significativi nel confronto tra gruppi, sia per quanto riguarda la media del tempo di sonno ( $p=0.083$ ), così come per la media dell'efficienza del sonno ( $p=0.058$ ). L'ANOVA individua, inoltre, punteggi significativamente diversi tra controllo e pazienti nel questionario PDQL, sia nel pre che nel post ( $p<0.001$ ). Questi risultati evidenziano come nei pazienti il sonno sia più frammentato e meno efficiente, come già sottolineato nella discussione dei dati al tempo T1.

### **4.4 Relazioni tra qualità del sonno, benessere soggettivo e performance cognitive**

Dall'analisi esplorativa delle correlazioni al tempo T1 sono poi emersi risultati interessanti, che evidenziano relazioni tra la qualità del sonno, il ritmo circadiano, la qualità della vita e le funzioni cognitive in pazienti con MdP e controlli. Queste

correlazioni evidenziano il ruolo centrale del sonno e del ritmo circadiano nel benessere globale e nelle funzioni cognitive.

Nel gruppo di controllo l'efficienza del sonno correla positivamente con il punteggio totale della qualità della vita ( $r= 0.694$ ,  $p= 0.025$ ) e le sottoscale dei sintomi parkinsoniani ( $r= 0.782$ ,  $p= 0.007$ ) e sistemici ( $r= 0.643$ ,  $p= 0.044$ ), evidenziando come un buon sonno possa essere correlato con una percezione minore di malessere percepito, anche a livello motorio. Questo è in linea con quanto si può trovare in letteratura, dove viene evidenziato come la frammentazione del sonno e l'insonnia sono tra i principali fattori che riducono la qualità della vita nei pazienti con MdP (Chaudhuri et al., 2006). Questi risultati portano nuovamente alla luce l'importanza di una buona efficienza del sonno come obiettivo terapeutico, per mirare a migliorare la qualità della vita.

L'Interdaily Stability (IS) correla invece positivamente con IV, come ci si aspetterebbe da un controllo sano ( $r=-0.678$ ,  $p=0.031$ ). Al crescere del valore che indica un ritmo circadiano stabile cresce anche il valore che indica la sincronizzazione del livello di attività con il ciclo giorno-notte di 24 ore.

La correlazione positiva delle sottoscale del PDQL con loro stesse evidenzia quanto già evidenziato precedentemente. Buoni valori alle sottoscale dei vari funzionamenti sono associate a punteggi più alti anche nelle sottoscale correlate.

relAmpl correla invece positivamente con RI ( $r= 0.644$ ,  $p= 0.044$ ) e RD ( $r= 0.730$ ,  $p= 0.016$ ), mentre il MoCA correla positivamente con i valori di tutte le prove BEN-Par, evidenziando la relazione tra funzionamento globale e funzioni specifiche.

Nel gruppo sperimentale invece si evidenzia una correlazione positiva tra IS e RA ( $r= 0.506$ ,  $p=0.037$ ). Al crescere del valore che indica un ritmo circadiano stabile cresce anche il valore che indica un ritmo circadiano forte, che mostra quindi una netta distinzione tra momenti di attività e riposo. In altre parole, un ritmo circadiano stabile potrebbe essere associato a una maggiore ampiezza relativa al ritmo circadiano. È inoltre presente la stessa correlazione positiva tra le sottoscale della PDQL riscontrabile nel gruppo di controllo.

Anche tra i pazienti il MoCA correla con tutti i test della BEN-Par. La prova di attenzione correla invece con MoCA, funzioni esecutive e rievocazione differita,

evidenziando il ruolo centrale di questa funzione cognitiva, mentre la prova di funzioni esecutive correla con MoCA e prova d'attenzione.

## **4.5 Correlazioni tra misurazioni oggettive e soggettive**

Infine, dati interessanti emergono dall'analisi delle correlazioni tra dati delle misurazioni attigrafiche e diari del sonno. I pazienti risultano infatti essere più accurati rispetto al gruppo di controllo nel riportare il tempo totale di sonno e il tempo totale di risvegli notturni. Questo risultato, apparentemente contraddittorio, evidenzia in realtà come i pazienti potrebbero prestare maggiore attenzione al proprio disturbo. I controlli, infatti, non soffrendo della vasta gamma di disturbi del sonno presenti nella popolazione con MdP, potrebbero non fare caso o ignorare risvegli notturni, mostrando meno consapevolezza e una percezione meno accurata del proprio sonno, presente invece nella popolazione clinica, particolarmente consapevole dei sintomi non motori (Chaudhuri et al., 2006). In aggiunta, stati di umore deflesso o ansia, comuni nel MdP, potrebbero acuire stati di preoccupazione, amplificando l'attenzione al proprio disturbo.

Sono presenti pochi studi in letteratura mirati ad indagare questo aspetto, che potrebbe quindi essere motivo di indagine in futuro.

## **4.6 Limiti metodologici**

Nonostante le evidenze raccolte, lo studio presenta dei limiti che è opportuno evidenziare. Innanzitutto, il numero ridotto di partecipanti, soprattutto nel gruppo di controllo (n=10) riduce la potenza statistica e rende più difficile la generalizzazione dei risultati. L'effetto *drop out*, già evidenziato in precedenza, non fa che evidenziare ulteriormente questo limite, riducendo il numero di pazienti nel tempo T2 (n=18 vs n=11). Anche il confronto tra i due gruppi risente di questo limite, in quanto sarebbero preferibili due campioni della stessa numerosità, nonostante l'analisi demografica sia abbastanza solida.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla variabilità intra-gruppo, che nei pazienti con MdP tende per natura ad essere elevata. Si riscontrano infatti diverse durate della malattia, eterogeneità farmacologica, differenze nel grado di compromissione cognitiva o affettiva.

Sono inoltre stati esclusi dalle analisi tutti i sonnellini pomeridiani, ovvero le finestre di sonno durante le ore diurne, per semplificare le analisi. Nell'ottica di un'analisi più completa, i nap andrebbero considerati, studiando eventuali correlazioni tra TST notturno e numero e durata dei sonnellini.

Infine, la natura stessa dell'attigrafia, nonostante sia una validissima misura oggettiva del sonno, non consente di distinguere precisamente le tre fasi NREM dalla fase REM, parametri sicuramente utili ma che necessiterebbero di PSG.

## **4.7 Conclusioni**

Il presente elaborato ha evidenziato come pazienti con MdP risultino avere alterazioni del ciclo sonno-veglia riconducibili alla neurodegenerazione che caratterizza la malattia. In particolare, sono state osservate una riduzione del tempo totale di sonno, una maggiore frammentazione del ritmo circadiano e una qualità della vita compromessa. Nonostante il trattamento di riabilitazione multidisciplinare non abbia portato a miglioramenti significativi nel breve periodo, i dati hanno evidenziato il ruolo centrale del sonno e del ritmo circadiano nel benessere globale e nel corretto funzionamento cognitivo. Studi futuri possono sopperire alle carenze metodologiche, indagando con un campione più ampio e una durata maggiore del *training* eventuali miglioramenti.



## BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease—Epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews. Neurology*, *8*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.189>
- Agliardi, C., Meloni, M., Guerini, F. R., Zanzottera, M., Bolognesi, E., Baglio, F., & Clerici, M. (2021). Oligomeric  $\alpha$ -Syn and SNARE complex proteins in peripheral extracellular vesicles of neural origin are biomarkers for Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *148*, 105185. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105185>
- AKDEMİR, Ü., BORA, H., & ATAY, L. (2021). Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsoniandisorders. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *51*(2), 400–410. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-253>
- Albers, J. A., Chand, P., & Anch, A. M. (2017). Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, *35*, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.026>
- Amara, A. W., Wood, K. H., Joop, A., Memon, R. A., Pilkington, J., Tuggle, S. C., Reams, J., Barrett, M. J., Edwards, D. A., Weltman, A. L., Hurt, C. P., Cutter, G., & Bamman, M. M. (2020). Randomized, Controlled Trial of Exercise on

- Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(6), 947–958.  
<https://doi.org/10.1002/mds.28009>
- Amato, N., Manconi, M., Möller, J. C., Sarasso, S., Stanzione, P., Staedler, C., Kaelin-Lang, A., & Galati, S. (2018). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Sleep matters. *Annals of Neurology*, 84(6), 905–917.  
<https://doi.org/10.1002/ana.25360>
- Aurora, R. N., Zak, R. S., Maganti, R. K., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karippot, A., Ramar, K., Kristo, D. A., Morgenthaler, T. I., Standards of Practice Committee, & American Academy of Sleep Medicine. (2010). Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(1), 85–95.
- Ayalon, L., Ancoli-Israel, S., & Drummond, S. P. A. (2010). Obstructive sleep apnea and age: A double insult to brain function? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(3), 413–419. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1805OC>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Bej, E., Cesare, P., Volpe, A. R., d'Angelo, M., & Castelli, V. (2024). Oxidative Stress and Neurodegeneration: Insights and Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Neurology International*, 16(3), Articolo 3.  
<https://doi.org/10.3390/neurolint16030037>
- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., Watson, C. L.,

- Stephens, M., Walsh, C. M., & Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical Substrates of Executive Functions: Beyond Prefrontal Structures. *Neuropsychologia*, *85*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001>
- Bezdicek, O., Biundo, R., Boelema, S., Cammisuli, D. M., Cholerton, B., Cronin-Golomb, A., Dalrymple-Alford, J. C., Duits, A., Fellows, R., Gerstenecker, A., El Hachoui, H., Horáková, H., Koerts, J., Levin, B., Liepelt-Scarfone, I., Sarno, M., Mestre, T. A., Ferro, Á. S., de Siqueira Tosin, M. H., ... members of the IPMDS Clinical Outcome Assessment Scientific Evaluation Committee. (2025). Neuropsychological Tests of Memory, Visuospatial, and Language Function in Parkinson's Disease: Review, Critique, and Recommendations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *40*(5), 795–806. <https://doi.org/10.1002/mds.30166>
- Blair, H. A., & Dhillon, S. (2017). Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, *31*(2), 169–176. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0408-1>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet* *397*(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Buhmann, C., Lezius, S., Pötter-Nerger, M., Gerloff, C., Kuhle, J., & Choe, C. (2022). Age-Adjusted Serum Neurofilament Predicts Cognitive Decline in Parkinson's Disease (MARK-PD). *Movement Disorders*, *37*(2), 435–436. <https://doi.org/10.1002/mds.28909>
- Castel, M., Cochen De Cock, V., Léon, H., & Dupuy-Bonafé, I. (2020). Mandibular advancement device in Parkinson's disease: A pilot study on efficacy and usability. *Sleep Medicine*, *66*, 78–81. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.010>

*Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers Across the Spectrum of Lewy*

*Body Diseases: Results from a Large Multicenter Cohort—Inger van Steenoven,*

*Dag Aarsland, Daniel Weintraub, Elisabet Londos, Frédéric Blanc, Wiesje M.*

*van der Flier, Charlotte E. Teunissen, Brit Mollenhauer, Tormod Fladby, Milica*

*G. Kramberger, Laura Bonanni, Afina W. Lemstra, , on behalf of the European*

*DLB consortium, on behalf of the European DLB consortium, Henrik*

*Zetterberg, 2016. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2025, da*

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/JAD-160322>

Chahine, L. M., Ahmed, A., & Sun, Z. (2011). Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures.

*Parkinsonism & Related Disorders, 17*(3), 208–211.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.11.017>

Chahine, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. (2017). A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews, 35*, 33–50.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.08.001>

Chahine, L. M., Beach, T. G., Brumm, M. C., Adler, C. H., Coffey, C. S., Mosovsky, S., Caspell-Garcia, C., Serrano, G. E., Munoz, D. G., White, C. L., Crary, J. F., Jennings, D., Taylor, P., Foroud, T., Arnedo, V., Kopil, C. M., Riley, L., Dave, K. D., Mollenhauer, B., & for the Systemic Synuclein Sampling Study. (2020). In vivo distribution of  $\alpha$ -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology, 95*(9), e1267–e1284.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010404>

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & National Institute for Clinical

- Excellence. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chen, R. C., Chang, S. F., Su, C. L., H. Chen, T. H., Yen, M. F., Wu, H. M., Chen, Z. Y., & Liou, H. H. (2001). Prevalence, incidence, and mortality of PD. *Neurology*, 57(9), 1679–1686. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1679>
- Chung, S., Bohnen, N. I., Albin, R. L., Frey, K. A., Müller, M. L. T. M., & Chervin, R. D. (2013). Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: Associations with symptoms and comorbidities. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(11), 1131–1137. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3150>
- Cicolin, A., Lopiano, L., Zibetti, M., Torre, E., Tavella, A., Guastamacchia, G., Terreni, A., Makrydakis, G., Fattori, E., Lanotte, M. M., Bergamasco, B., & Mutani, R. (2004). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Medicine*, 5(2), 207–210.  
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.10.010>
- Cochin De Cock, V. (2019). Therapies for Restless Legs in Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(11), 56.  
<https://doi.org/10.1007/s11940-019-0596-8>
- CSF amyloid  $\beta$  1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease | *Neurology*. (s.d.).  
Recuperato 17 maggio 2025, da  
<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3181f39a78>
- da Silva-Júnior, F. P., do Prado, G. F., Barbosa, E. R., Tufik, S., & Togeiro, S. M. (2014). Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: A critical appraisal.

- Sleep Medicine Reviews*, 18(2), 173–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.04.005>
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, 86, 109–127. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013>
- de Boer, A. G., Wijker, W., Speelman, J. D., & de Haes, J. C. (1996). Quality of life in patients with Parkinson's disease: Development of a questionnaire. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61(1), 70–74.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.61.1.70>
- de la Fuente-Fernández, R. (2012). Frontostriatal Cognitive Staging in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2012, 561046.  
<https://doi.org/10.1155/2012/561046>
- de Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 5(6), 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20–24.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 461–491.  
<https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a009258.  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- Diederich, N. J., Vaillant, M., Mancuso, G., Lyen, P., & Tiete, J. (2005). Progressive

- sleep «destructuring» in Parkinson’s disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Medicine*, 6(4), 313–318.  
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.011>
- Dissanayaka, N. N. W., Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Barker, R. A., Burn, D. J., & ICICLE-PD study group. (2017). Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 36, 63–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.001>
- Dobkin, R. D., Menza, M., Allen, L. A., Gara, M. A., Mark, M. H., Tiu, J., Bienfait, K. L., & Friedman, J. (2011). Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson’s disease: A randomized, controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1066–1074.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111669>
- Eusebi, P., Romoli, M., Paoletti, F. P., Tambasco, N., Calabresi, P., & Parnetti, L. (2018). Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: Results from the PPMI cohort. *NPJ Parkinson’s Disease*, 4, 33.  
<https://doi.org/10.1038/s41531-018-0069-x>
- Fariba, K. A., & Gupta, V. (2025). Deep Brain Stimulation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557847/>
- Ferini-Strambi, L., Carli, G., Casoni, F., & Galbiati, A. (2018). Restless Legs Syndrome and Parkinson Disease: A Causal Relationship Between the Two Disorders? *Frontiers in Neurology*, 9, 551. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00551>
- Ferreira, T., Prabhakar, S., & Kharbanda, P. S. (2014). Sleep disturbances in drug naïve Parkinson’s disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. *Annals of*

*Indian Academy of Neurology*, 17(4), 416–419. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144016>

Førland, M. G., Tysnes, O.-B., Aarsland, D., Maple-Grødem, J., Pedersen, K. F., Alves, G., & Lange, J. (2020). The value of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein and the tau/ $\alpha$ -synuclein ratio for diagnosis of neurodegenerative disorders with Lewy pathology. *European Journal of Neurology*, 27(1), 43–50.

<https://doi.org/10.1111/ene.14032>

Fraigne, J. J., Torontali, Z. A., Snow, M. B., & Peever, J. H. (2015). REM Sleep at its Core—Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Frontiers in Neurology*, 6, 123. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00123>

*Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and | TACG*. (s.d.).

Recuperato 17 maggio 2025, da <https://www.dovepress.com/genetic-basis-of-parkinson39s-disease-inheritance-penetrance-and-expre-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>

Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2009). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 29(4), 320–339.

<https://doi.org/10.1055/s-0029-1237117>

Goetz, C. G., Ouyang, B., Negron, A., & Stebbins, G. T. (2010). Hallucinations and sleep disorders in PD: Ten-year prospective longitudinal study. *Neurology*, 75(20), 1773–1779. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd6158>

Goldman, J. G., & Postuma, R. (2014). Premotor and non-motor features of Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 27(4), 434–441.

<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000112>

Halloway, S., Desai, P., Beck, T., Aggarwal, N., Agarwal, P., Evans, D., Rajan, K. B.,

- & and the Chicago Health and Aging Project. (2022). Association of Neurofilament Light With the Development and Severity of Parkinson Disease. *Neurology*, *98*(22), e2185–e2193.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200338>
- Hardeman, L. E. S., Kal, E. C., Young, W. R., van der Kamp, J., & Ellmers, T. J. (2020). Visuomotor control of walking in Parkinson’s disease: Exploring possible links between conscious movement processing and freezing of gait. *Behavioural Brain Research*, *395*, 112837.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112837>
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson’s Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, *132*(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- Henrich, M. T., Oertel, W. H., Surmeier, D. J., & Geibl, F. F. (2023). Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease—A key disease hallmark with therapeutic potential. *Molecular Neurodegeneration*, *18*(1), 83.  
<https://doi.org/10.1186/s13024-023-00676-7>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Ishiki, A., Kamada, M., Kawamura, Y., Terao, C., Shimoda, F., Tomita, N., Arai, H., & Furukawa, K. (2016). Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer’s disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Neurochemistry*, *136*(2), 258–261.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.13399>
- Joyce, D., Feigl, B., Kerr, G., Roeder, L., & Zele, A. (2018). Melanopsin-mediated pupil function is impaired in Parkinson’s disease. *Scientific Reports*, *8*.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26078-0>

Kaminska, M., Mery, V. P., Lafontaine, A.-L., Robinson, A., Benedetti, A., Gros, P., &

Kimoff, R. J. (2018). Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *14*(5), 819–828. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7114>

Kang, J.-H., Irwin, D. J., Chen-Plotkin, A. S., Siderowf, A., Caspell, C., Coffey, C. S.,

Waligórska, T., Taylor, P., Pan, S., Frasier, M., Marek, K., Kieburz, K., Jennings, D., Simuni, T., Tanner, C. M., Singleton, A., Toga, A. W., Chowdhury, S., Mollenhauer, B., ... and the Parkinson's Progression Markers Initiative. (2013). Association of Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and  $\alpha$ -Synuclein Levels With Clinical Features of Drug-Naive Patients With Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, *70*(10), 1277–1287. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3861>

Katayama, T., Sawada, J., Takahashi, K., & Yahara, O. (2020). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease: A Critical Overview of the Literature and Meta-Analyses. *Brain Sciences*, *10*(7), Articolo 7.

<https://doi.org/10.3390/brainsci10070466>

Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology,

Neuropathology, and Pathogenesis. *Exon Publications*, 3–26.

<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>

Kuhlman, G. D., Flanigan, J. L., Sperling, S. A., & Barrett, M. J. (2019). Predictors of

health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *65*, 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.009>

- Kwon, E. H., Tennagels, S., Gold, R., Gerwert, K., Beyer, L., & Tönges, L. (2022). Update on CSF Biomarkers in Parkinson's Disease. *Biomolecules*, *12*(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.3390/biom12020329>
- Lajoie, A. C., Lafontaine, A.-L., & Kaminska, M. (2021). The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease. *Chest*, *159*(2), 818–827. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.099>
- LeWitt, P. A. (2015). Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(1), 64–72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>
- Liu, C., Xue, Y., Liu, M.-F., Wang, Y., & Chen, L. (2020). Orexin and Parkinson's disease: A protective neuropeptide with therapeutic potential. *Neurochemistry International*, *138*, 104754. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104754>
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S., & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin*, *33*(5), 585–597. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>
- Martin, W. R. W., Miles, M., Zhong, Q., Hartlein, J., Racette, B. A., Norris, S. A., Ushe, M., Maiti, B., Criswell, S., Davis, A. A., Kotzbauer, P. T., Cairns, N. J., Perrin, R. J., & Perlmutter, J. S. (2021). Is Levodopa Response a Valid Indicator of Parkinson's Disease? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *36*(4), 948–954. <https://doi.org/10.1002/mds.28406>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(3), 399–406.

<https://doi.org/10.1002/mds.23462>

Medeiros, C. A. M., Carvalhede de Bruin, P. F., Lopes, L. A., Magalhães, M. C., de Lourdes Seabra, M., & de Bruin, V. M. S. (2007). Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Journal of Neurology*, 254(4), 459–464. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0390-x>

Menza, M., Dobkin, R. D., Marin, H., Gara, M., Bienfait, K., Dicke, A., Comella, C. L., Cantor, C., & Hyer, L. (2010). Treatment of insomnia in Parkinson's disease: A controlled trial of eszopiclone and placebo. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(11), 1708–1714. <https://doi.org/10.1002/mds.23168>

Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., Frank, M. J., & Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(7), 738–750. <https://doi.org/10.1002/mds.10473>

*Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease* | *Science*. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2025, da <https://www.science.org/doi/10.1126/science.276.5321.2045>

Noyce, A. J., Lees, A. J., & Schrag, A.-E. (2016). The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(8),

871–878. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311890>

Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Rodríguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23(10 Suppl), S8-19.

[https://doi.org/10.1016/s1471-1931\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/s1471-1931(00)00028-8)

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>

Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H., Vanaganas, A., Othman, A. A., Widnell, K. L., Robieson, W. Z., Pritchett, Y., Chatamra, K., Benesh, J., Lenz, R. A., Antonini, A., & LCIG Horizon Study Group. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet. Neurology*, 13(2), 141–149.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)

*Parkinsonism & Related Disorders*. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2025, da

[https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(15\)00065-6/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(15)00065-6/fulltext)

Parnetti, L., Gaetani, L., Eusebi, P., Paciotti, S., Hansson, O., El-Agnaf, O., Mollenhauer, B., Blennow, K., & Calabresi, P. (2019). CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 18(6), 573–586.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30024-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30024-9)

*Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated*

*Parkinson's disease: A case-control study—The Lancet Neurology.* (s.d.).

Recuperato 17 maggio 2025, da

[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(08\)70117-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(08)70117-0/fulltext)

Poewe, W., & Mahlknecht, P. (2020). Pharmacologic Treatment of Motor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 38(2), 255–267.

<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.002>

Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(5), 617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>

Ren, J., Pan, C., Wang, Y., Xue, C., Lin, H., Xu, J., Wang, H., Zhang, W., Xu, P., Chen, Y., & Liu, W. (2022). Plasma  $\alpha$ -synuclein and phosphorylated tau 181 as a diagnostic biomarker panel for de novo Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 161(6), 506–515. <https://doi.org/10.1111/jnc.15601>

Riederer, P., & Laux, G. (2011). MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.5607/en.2011.20.1.1>

Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*, 86(6), 566–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002350>

Salat, D., & Tolosa, E. (2013). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current status and new developments. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(3),

255–269. <https://doi.org/10.3233/JPD-130186>

Sateia, M. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146, 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(6), 1112–1118. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200011\)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1112::aid-mds1008>3.0.co;2-a)

Severiano E Sousa, C., Alarcão, J., Pavão Martins, I., & Ferreira, J. J. (2022). Frequency of dementia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 432, 120077. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120077>

Shim, K. H., Kang, M. J., Suh, J. W., Pyun, J.-M., Ryoo, N., Park, Y. H., Youn, Y. C., Jang, J.-W., Jeong, J. H., Park, K. W., Choi, S. H., Suk, K., Lee, H.-W., Ko, P.-W., Lee, C.-N., Lim, T.-S., An, S. S. A., Kim, S., & for the Alzheimer's Disease All Markers (ADAM) Research group. (2020). CSF total tau/ $\alpha$ -synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00648-9>

Siderowf, A., Concha-Marambio, L., Lafontant, D.-E., Farris, C. M., Ma, Y., Urenia, P. A., Nguyen, H., Alcalay, R. N., Chahine, L. M., Foroud, T., Galasko, D., Kieburtz, K., Merchant, K., Mollenhauer, B., Poston, K. L., Seibyl, J., Simuni, T., Tanner, C. M., Weintraub, D., ... Soto, C. (2023). Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers

- Initiative cohort using  $\alpha$ -synuclein seed amplification: A cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 22(5), 407–417. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6)
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: A new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37(3), 431–438. <https://doi.org/10.5665/sleep.3468>
- Smith, C. T., Nixon, M. R., & Nader, R. S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learning & Memory*, 11(6), 714–719. <https://doi.org/10.1101/lm.74904>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 8, 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stowe, R. L., Ives, N. J., Clarke, C., van Hilten, J., Ferreira, J., Hawker, R. J., Shah, L., Wheatley, K., & Gray, R. (2008). Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD006564. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006564.pub2>
- Stuendl, A., Kraus, T., Chatterjee, M., Zapke, B., Sadowski, B., Moebius, W., Hobert, M. A., Deuschle, C., Brockmann, K., Maetzler, W., Mollenhauer, B., & Schneider, A. (2021).  $\alpha$ -Synuclein in Plasma-Derived Extracellular Vesicles Is a Potential Biomarker of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 36(11), 2508–2518. <https://doi.org/10.1002/mds.28639>
- Suibkitwanchai, K., Sykulski, A., Perez Algorta, G., Waller, D., & Walshe, C. (2020). Nonparametric time series summary statistics for high-frequency accelerometry

- data from individuals with advanced dementia. *PLOS ONE*, *15*, e0239368.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239368>
- Suzuki, K., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwanami, M., & Hirata, K. (2011). Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2011*, 219056. <https://doi.org/10.4061/2011/219056>
- Tang, Y., Han, L., Li, S., Hu, T., Xu, Z., Fan, Y., Liang, X., Yu, H., Wu, J., & Wang, J. (2023). Plasma GFAP in Parkinson's disease with cognitive impairment and its potential to predict conversion to dementia. *Npj Parkinson's Disease*, *9*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00447-7>
- Thannickal, T. C., Lai, Y.-Y., & Siegel, J. M. (2007). Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 6), 1586–1595. <https://doi.org/10.1093/brain/awm097>
- Thenganatt, M. A., & Louis, E. D. (2012). Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: Bedside tests and laboratory evaluations. *Expert review of neurotherapeutics*, *12*(6), 687–696. <https://doi.org/10.1586/ern.12.49>
- Tian, C., Liu, G., Gao, L., Soltys, D., Pan, C., Stewart, T., Shi, M., Xie, Z., Liu, N., Feng, T., & Zhang, J. (2019). Erythrocytic  $\alpha$ -Synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, *8*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0155-y>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, *20*(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tönges, L., Buhmann, C., Klebe, S., Klucken, J., Kwon, E. H., Müller, T., Pedrosa, D. J., Schröter, N., Riederer, P., & Lingor, P. (2022). Blood-based biomarker in

Parkinson's disease: Potential for future applications in clinical research and practice. *Journal of Neural Transmission*, 129(9), 1201–1217.

<https://doi.org/10.1007/s00702-022-02498-1>

*Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies* | *Acta Neuropathologica*. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2025, da <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-020-02160-8>

Valko, P. O., Waldvogel, D., Weller, M., Bassetti, C. L., Held, U., & Baumann, C. R. (2010). Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. *European Journal of Neurology*, 17(12), 1428–1436.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03063.x>

Videnovic, A., Klerman, E. B., Wang, W., Marconi, A., Kuhta, T., & Zee, P. C. (2017). Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 74(4), 411–418. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>

Videnovic, A., Lazar, A. S., Barker, R. A., & Overeem, S. (2014). 'The clocks that time us'—Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews. Neurology*, 10(12), 683–693. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.206>

Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. J., Peng, J., Turek, F. W., Marconi, A., Rademaker, A. W., Simuni, T., Zadikoff, C., & Zee, P. C. (2014). Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71(4), 463–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239>

Walker, L., Stefanis, L., & Attems, J. (2019). Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with

- Lewy bodies – current issues and future directions. *Journal of Neurochemistry*, 150(5), 467–474. <https://doi.org/10.1111/jnc.14698>
- Who was the man who discovered the “Lewy bodies”?* - Rodrigues e Silva—2010—*Movement Disorders—Wiley Online Library*. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2025, da <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22956>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
- Witting, W., Kwa, I. H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer’s disease. *Biological Psychiatry*, 27(6), 563–572. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90523-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90523-5)
- Yamashita, K. Y., Bhoopatiraju, S., Silvergate, B. D., & Grossberg, G. T. (2023). Biomarkers in Parkinson’s disease: A state of the art review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 9, 100074. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2023.100074>
- Yener, G. G., Fide, E., Özbek, Y., Emek-Savaş, D. D., Aktürk, T., Çakmur, R., & Güntekin, B. (2019). The difference of mild cognitive impairment in Parkinson’s disease from amnesic mild cognitive impairment: Deeper power decrement and no phase-locking in visual event-related responses. *International Journal of Psychophysiology*, 139, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.03.002>
- You, S., Jeon, S. M., Do, S. Y., & Cho, Y. W. (2019). Restless Legs Syndrome in Parkinson’s Disease Patients: Clinical Features Including Motor and Nonmotor Symptoms. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 15(3), 321–327.

<https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.3.321>

Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2025). Neuroanatomy, Basal Ganglia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/>

Zhang, L.-Y., Liu, W.-Y., Kang, W.-Y., Yang, Q., Wang, X.-Y., Ding, J.-Q., Chen, S.-D., & Liu, J. (2016). Association of rapid eye movement sleep behavior disorder with sleep-disordered breathing in Parkinson's disease. *Sleep Medicine, 20*, 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.12.018>

Zhu, J., Cui, Y., Zhang, J., Yan, R., Su, D., Zhao, D., Wang, A., & Feng, T. (2024). Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity, 5*(7), e464–e479. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00094-1)