

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche (L-24)

Elaborato finale

**ALTERAZIONI DEL SONNO REM COME SEGNALI
PRODROMICI DI MALATTIE NEURODEGENERATIVE**

**REM Sleep alterations as early markers
of neurodegenerative disorders**

Relatore: Prof. Nicola Cellini

Laureanda: Letizia Pastore

Matricola: 2022074

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Introduzione.....	3
Capitolo 1. Il sonno: la prospettiva psicofisiologica.....	5
1.1. Architettura e polisonnografia.....	5
1.2. La fase REM: caratteristiche e funzioni.....	7
1.3. I circuiti neurali e strutture coinvolte.....	11
Capitolo 2. Le demenze.....	13
2.1. Etiologia e definizione.....	13
2.2. La demenza a corpi di Lewy.....	15
2.3. La demenza associata al morbo di Parkinson.....	19
Capitolo 3. Alterazioni REM: disturbi e contributo in ambito clinico.....	23
3.1. REM sleep behaviour disorder come marcatore di malattia.....	23
3.2. Narcolessia come marcatore di malattia.....	27
Conclusioni.....	31
Riferimenti bibliografici.....	32

Introduzione

La psicofisiologia del sonno si occupa dell'analisi e dell'interpretazione dei segnali bioelettrici generati dal nostro cervello durante il sonno. In un mondo volto sempre più alla produttività e all'ottimizzazione, il valore del riposo dell'individuo viene spesso sottovalutato. Il sonno è un complesso stato psicofisiologico di fondamentale importanza per il benessere e la salute della persona. Numerosi studi hanno dimostrato come la deprivazione di sonno abbia conseguenze deleterie per l'organismo quali riduzione della performance, dell'attenzione, della vigilanza e della concentrazione. Per questo motivo, il sonno è un argomento di studio che ha suscitato un ampio interesse al di sotto del quale possono celarsi affascinanti e importanti informazioni sullo stato di salute dell'individuo. Con l'aumento dell'aspettativa di vita, è incrementato anche il rischio di malattie neurodegenerative per le quali, grazie alla ricerca scientifica, sono stati scoperti trattamenti di prevenzione e messe a punto tecniche per la loro diagnosi tempestiva.

In questo elaborato finale si andranno ad approfondire in primo luogo, i meccanismi psicofisiologici che sottendono la fase REM, successivamente si introdurranno alcuni tipi di demenza e infine si affronteranno disturbi caratterizzati da alterazioni REM con lo scopo di comprenderne il potenziale contributo per la diagnosi preventiva di alcune patologie del sistema nervoso.

Capitolo 1

Il sonno: la prospettiva psicofisiologica

1.1 *Architettura e polisonnografia*

Fino alla metà del secolo scorso, si riteneva che durante il sonno il dormiente fosse inattivo sia dal punto di vista fisico che mentale, affinché avvenisse il recupero delle energie per essere vigili e produttivi durante la veglia. Gli studi moderni hanno permesso di precisare tale visione, dimostrando che il sonno, nel suo ruolo ristoratore, non può essere considerato come un totale stato *OFF* di inattivazione contrapposto a quello *ON* di veglia. Tale definizione sarebbe infatti riduttiva se non addirittura errata. Al contrario, si può affermare che esistono processi psicofisiologici che hanno luogo durante il sonno e che essi sono di fondamentale importanza per la salute e il benessere della persona.

È stata individuata una vera e propria architettura potenzialmente ricca di dettagli e informazioni utili, grazie alla quale è stato chiaramente compreso come il sonno sia uno stato tutt'altro che omogeneo. Un ciclo di sonno normotipico completo ha una durata di 90-120 minuti; se ne susseguono in media 5 ogni notte. Ognuno è composto principalmente da due fasi distinte che si alternano in modo dinamico: *rapid eye movement* (REM) e non-REM (NREM). Assieme alla veglia (W), essi costituiscono i tre stati comportamentali di base.

Il sonno NREM è stato suddiviso in ordine di profondità in tre stadi N1, N2, N3. Si rileva, infatti, un globale rallentamento delle funzioni vitali: respirazione, battito cardiaco e ritmo EEG si sincronizzano in un andamento progressivamente più lento. Il NREM ricopre circa l'80% del tempo di sonno totale. Il restante 20% è costituito dal REM che approfondirò nello specifico nel punto successivo.

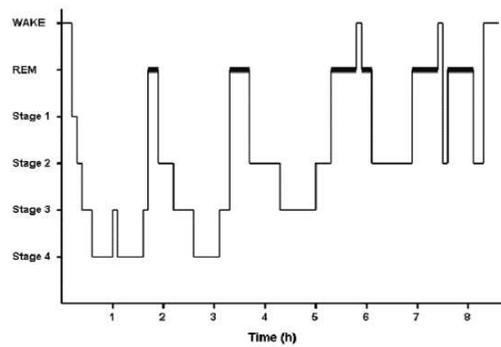


Figura 1.1: Ipnogramma di un adulto che raffigura l'alternanza delle fasi nel corso del tempo.

La rappresentazione maggiormente utilizzata per raffigurare l'andamento delle fasi in funzione del tempo è chiamata *ipnogramma*. Si presenta come un grafico piuttosto intuitivo, dalla forma a “scalini”, dal quale si può comprendere se vi sono anomalie (vedi Figura 1.1).

Ogni istante, il corpo genera segnali bioelettrici che possono essere analizzati da tecnologie in grado di tradurre gli impulsi e renderli interpretabili. La polisonnografia consiste nella registrazione simultanea di numerose misure elettrofisiologiche durante una notte di sonno. Tale tecnica permette di diagnosticare disturbi di natura neurologica e/o cardiaco-respiratoria.

Nel caso di polisonnografia neurologica notturna, o completa, i parametri considerati sono molteplici: vengono applicati degli elettrodi per controllare la contrazione e il rilassamento del tono muscolare attraverso l'elettromiografia (EMG facciale, toracico), altri vengono posti nella zona periorbitale, per l'analisi dei movimenti oculari (EOG). In contemporanea vengono registrate le variazioni del battito cardiaco (ECG) e l'attività corticale attraverso l'elettroencefalogramma (EEG). Con questo metodo, è possibile comprendere la variazione degli indici analizzati nel corso del tempo e la concomitante identificazione delle varie fasi del sonno.

1.2. *La fase REM: caratteristiche e funzioni*

Sebbene occupi tipicamente il 20-25% della durata di sonno totale (nella specie umana), la fase REM ha acquisito negli anni un ampio interesse di studio.

Le prime importanti ricerche sull'argomento sono state elaborate da Aserinsky e Kleitman nel 1953. Il loro contributo è stato determinante perché ha permesso di definire come questo stadio abbia un'attivazione psicofisiologica ben precisa e, di conseguenza, di gettare solide basi per le ricerche successive.

In un'indagine condotta su un campione di bambini è emerso che i periodi di sonno "attivo" erano caratterizzati dalla comparsa periodica dei cosiddetti movimenti oculari rapidi (in inglese "*rapid eye movements*", acronimo REM). Tali movimenti erano costituiti da saccadi sincrone a scatti (*jerky*) verticali o orizzontali in entrambi gli occhi. Questi periodi si alternavano ad altri di quiescenza più prolungati. I due studiosi furono i primi ad associare questa fase alla dimensione onirica, osservando che 20 soggetti su 27, risvegliati durante il periodo di motilità rapida degli occhi, "*riportavano sogni dettagliati con immagini vivide*" (Aserinsky e Kleitman, 1953).

Molte popolazioni antiche attribuivano ai sogni un grande valore spirituale. Oggigiorno, a causa della difficoltà di studio rimangono molti dubbi sulle funzioni del sogno dal punto di vista scientifico, ma siamo certi che, in qualche modo, il corpo abbia bisogno di sonno REM. Un individuo se privato selettivamente di questa fase con risvegli continui, la notte successiva tende ad entrare in REM molto più frequentemente per compensare il deficit. Questo meccanismo è detto "*ricaduta nel REM*" (Bear et al., 2016). È importante sottolineare che il sogno non è un fenomeno circoscritto

esclusivamente al REM ma può occorrere anche in NREM. In genere, l'attività onirica viene attribuita alla prima delle due perché il racconto riportato è più vivido e ricco di particolari (*imagery*), probabilmente anche per la presenza di un maggior contenuto emotivo attivato dal sistema limbico. Come si può dedurre, il ricordo risulta più difficoltoso nel sonno ad onde lente in quanto il soggetto, se risvegliato, appare intontito e rallentato.

In seguito, furono condotti ulteriori approfondimenti che rilevarono un'associazione tra la motilità oculare e la soppressione dell'attività muscolo-scheletrica. Nello specifico, gli studiosi notarono che il tono muscolare, dopo aver raggiunto il picco, crollava drasticamente alla comparsa dei movimenti oculari rapidi e viceversa (con improvvise contrazioni intermittenti, in inglese *muscle twitches*) (Dement e Kleitman, 1957). Un'altra curiosa caratteristica è la riduzione dell'ampiezza delle onde EEG, dando origine così ad un tracciato simil-veglia (alta frequenza-basso voltaggio). Per questo motivo, nel corso degli anni è denominato in diversi modi. Ciascuno di essi mette in risalto un aspetto caratteristico: “*sonno paradossale*”, in inglese “*paradoxical sleep*” (Jouvet, 1999), “*sonno attivo*”, in inglese “*active sleep*”, “*sonno desincronizzato*, in inglese “*desynchronized sleep*”.

Dal punto di vista organico, all'entrata della fase, avviene una serie di cambiamenti corporei caratterizzati da un'iperattivazione dei sistemi funzionali. Oltre ad un significativo aumento del battito cardiaco e della respirazione, si verifica una diminuzione della capacità responsiva del soggetto agli stimoli ambientali.

In termini metabolici, il REM è uno stadio in cui l'organismo consuma elevate quantità di energia e ossigeno, talvolta anche maggiori dello stato di veglia. I centri di

termoregolazione sospendono la loro attività omeostatica facendo sì che la temperatura corporea sia (anche in modo pericoloso) influenzata passivamente da quella esterna. Per di più le pupille sono soggette a restringimento ad indicare l'attivazione del sistema parasimpatico (Siegel, 2005).

L'attività theta (4-8 Hz) riscontrata nell'ippocampo sembra essere associata a meccanismi di tipo mnestico che provano l'importanza di questa fase per il consolidamento delle memorie (Boyce, 2016). Secondo la teoria dell'apprendimento, sembra che essa promuova la maturazione cerebrale, esercitando una funzione di eliminazione delle informazioni irrilevanti apprese durante la veglia, al fine di favorire l'acquisizione delle successive. Difatti soggetti sottoposti a sessioni di studio intensivo presentano un significativo aumento di sonno REM, ad indicare la propensione spontanea dell'organismo a voler consolidare quanto appreso. Un'ulteriore evidenza a sostegno di ciò è rappresentata dal fatto che i bambini, in particolar modo i neonati, hanno una maggiore proporzione di REM rispetto ad adulti e anziani. La prima infanzia coincide, di fatto, esattamente con il periodo di massima capacità di apprendimento (Marks, 1995).

Dagli studi recenti di Li e colleghi (2017), sono stati scoperti meccanismi neurali REM-dipendenti che favoriscono la "potatura" (in inglese "*pruning*"), ovverosia l'eliminazione delle spine dendritiche post-sinaptiche appena formate, a favore del rafforzamento delle rimanenti. In altre parole, è stata ulteriormente dimostrata l'importanza della fase REM nell'induzione della plasticità sinaptica, stimolando lo sviluppo del cervello.

Il ruolo adattivo è stato supportato dagli studi del neuroscienziato Karni nei quali emerge la funzione del REM in un compito percettivo di discriminazione. Karni e colleghi

(1994) chiesero ai partecipanti dell'esperimento di indicare l'orientamento di linee presentate per un breve periodo di tempo alla periferia del campo visivo. Dopo aver ripetuto la prova per alcuni giorni, i risultati evidenziarono un significativo miglioramento della performance anche tra la sera e la mattina successiva. Sorprendentemente, nella condizione sperimentale di deprivazione selettiva di sonno REM, la prestazione del partecipante non migliorava durante la notte, suggerendo un'effettiva mancanza di apprendimento spontaneo. Al contrario, l'assenza di fase NREM non provocava alcun cambiamento rispetto alla condizione di non deprivazione (Karni et al. 1994).

1.3 Circuiti neurali e strutture coinvolte

Al fine di comprendere la causa di alcune condizioni disfunzionali è necessario capire, *in primis*, quali sono i circuiti neurali deputati al controllo del sonno in individui sani. La sede della regolazione del ritmo sonno-veglia è il tronco encefalico, il quale include regioni sottocorticali come il ponte e le strutture adiacenti del mesencefalo.

“Un flusso di stimolazioni endogene provenienti dai centri più primitivi ponto- limbici del cervello sembra sostituirsi al normale flusso di stimolazioni esogene dello stato di veglia. Le vie seguite (talamo-corticali) sono le medesime, per cui una volta che nella catena ‘stimolo-risposta’ l’input sensoriale interno si è sostituito a quello esterno, i centri nervosi reagiscono a esso e lo interpretano come se si trovassero di fronte a veri ‘percetti’ di origine sensoriale” (Dement, 1957).

La concezione di Dement sottolinea l’esistenza di una profonda similarità tra l’esperienza esogena diurna e quella endogena durante l’esperienza onirica. Alla luce degli studi successivi, sembra che effettivamente dal punto di vista neurofisiologico, la fase REM possieda più aspetti in comune con la veglia rispetto che alla fase NREM (vedi Figura 1.2).

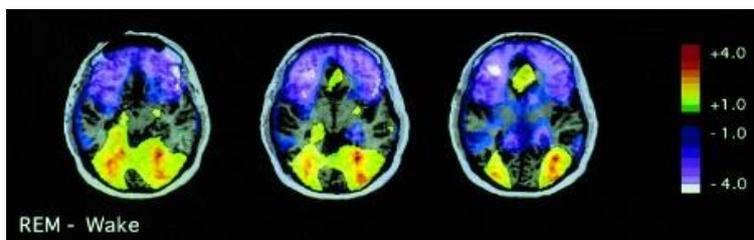


Figura 1.2: Neuroimmagine di tomografia ad emissione di positroni (PET) mostra il cervello in sezione orizzontale, emergono le differenze tra l’attività dello stato di veglia e il REM (Bear, 2016).

Il nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo, situato sopra il chiasma ottico, funge da vero e proprio orologio biologico controllando la secrezione di ormoni. A livello neurochimico, i sistemi modulatori diffusi cooperano per dirigere i comportamenti ritmici

del talamo. Secondo il modello *flip-flop*, esistono due popolazioni di cellule antagoniste REM-on e REM-off che agiscono mutualmente provocando la transizione da uno stato all'altro (Lu et al., 2006). Come suggerisce il termine stesso, i neuroni REM-on sono cellule che promuovono l'insorgenza della fase, aumentando la loro frequenza di scarica. Esse utilizzano il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh) per controllare l'attività del ponte, nello specifico nella zona del nucleo preottico ventrolaterale (VLPO) e del ponte genicolare occipitale (PGO). Al contrario, le cellule REM-off incrementano la loro attività al termine della fase, causando la soppressione del REM. Questi neuroni sono prodotti dai sistemi serotonergici e noradrenergici che hanno rispettivamente origine dal nucleo del rafe e dal *locus coeruleus* (Bear, 2016). Tuttavia, le ricerche di Lu e collaboratori hanno proposto l'esistenza di un ulteriore circuito che provoca la transizione. Le due zone del tegmento mesopontino sono entrambe innervate da neuroni che utilizzano il neurotrasmettitore GABA (*γ-aminobutirric acid*) e agiscono secondo un meccanismo *flip-flop* che provoca lo "switch" tra uno stato e l'altro (Lu et al., 2006).

Per indurre l'atonia generalizzata, che costituisce una delle caratteristiche distintive del REM, sono necessari input sinaptici discendenti che causano il blocco della motilità. Il segnale ha origine da una zona chiamata nucleo sublaterodorsale, prosegue poi verso le strutture inferiori, raggiunge infine il midollo spinale innescando l'inibizione dei motoneuroni (Peever, 2017). Nel Capitolo 3 si analizzeranno i meccanismi disfunzionali dei processi descritti che portano a sviluppare disturbi del sonno.

Capitolo 2

Le demenze

2.1 *Definizione, eziologia e classificazione*

Demenza è un termine di ampio significato derivante dal latino *dementia* letteralmente “senza mente”. Esso identifica la famiglia di patologie di natura acquisita, caratterizzate da un deterioramento cronico e progressivo delle funzioni cerebrali. Nella maggior parte dei casi è di carattere irreversibile e insorge in genere in età avanzata (>65 anni). Le malattie neurodegenerative provocano una notevole compromissione della vita quotidiana del malato ma anche dei caregivers a lui vicini. L'autonomia e l'integrità dell'individuo vengono pregiudicate portandolo progressivamente a perdere la propria identità e la propria funzione sociale.

Attualmente, nel mondo, si stima ci siano circa 55 milioni di persone affette da demenza perciò tale problematica costituisce una priorità di salute pubblica. Secondo quanto riportato sul sito della *World Health Organization* (WHO), le proiezioni epidemiologiche sono preoccupanti: si stima che entro il 2050 il fenomeno potrebbe addirittura triplicare, diventando così un'emergenza sanitaria e socio-economica. Il progressivo aumento dell'aspettativa di vita ha incrementato il numero effettivo di anziani e con esso anche il rischio di sviluppare malattie neurodegenerative.

Il primo fattore di rischio è perciò rappresentato dall'età, nonostante i primi sintomi possano comparire anche precocemente. Altre patologie come il diabete, l'ipertensione e più in generale uno stile di vita sedentario e poco salutare rappresentano un fattore di rischio. È quindi importante sensibilizzare la popolazione al fine di rilevare

tempestivamente i segnali che possono costituire l'*incipit* della malattia. Rivolgersi alle strutture sanitarie al momento giusto può rivelarsi cruciale per rallentarne il decorso.

Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (American Psychiatric Association, 2013), le demenze vengono denominate *Disturbo Neuro-Cognitivo* (DNC), distinte secondo il grado di *impairment*, con l'intento di porre l'accento sul declino cognitivo che le caratterizza.

I criteri diagnostici stabiliti sono:

- l'evidenza di un significativo declino cognitivo in uno o più domini, preferibilmente documentato da test neuropsicologici
- la compromissione dell'autonomia del soggetto nelle attività quotidiane rispetto ad una condizione di normalità precedente
- i deficit sono stabili ovvero non si manifestano nel contesto di un *delirium*
- i deficit non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale come la depressione o la schizofrenia.

Al fine di classificarle al meglio gli studiosi hanno ritenuto opportuno distinguerle secondo tre criteri: la localizzazione della neurodegenerazione, il grado di reversibilità e la dipendenza da altre patologie. La neurodegenerazione tipica delle demenze avviene attraverso la morte dei neuroni che coinvolge uno o più domini cognitivi.

La demenza in assoluto più conosciuta e frequente è la malattia di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) che rappresenta più della metà dei casi. In ordine di prevalenza vi sono le demenze da corpi di Lewy, le demenze vascolari e frontotemporali. Purtroppo

il riconoscimento corretto della patologia è spesso minato dalla sovrapposizione dei sintomi. La Figura 2.1 mostra lo spettro clinico delle DLB.

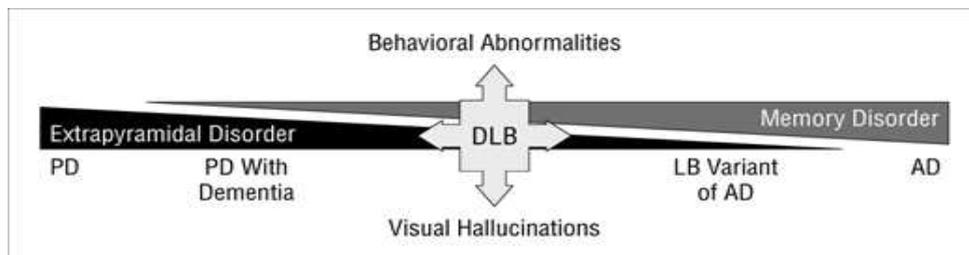


Figura 2.1: Spettro clinico delle demenze a corpi di Lewy in relazione ai sintomi principali (Galvin et al., 2001).

In questo capitolo verranno trattate nello specifico la demenza a corpi di Lewy e la demenza del morbo di Parkinson; ambedue sono caratterizzate dalla presenza dei corpi di Lewy ma distinte dalla localizzazione degli stessi.

2.2 La demenza a corpi di Lewy - DLB

La demenza a corpi di Lewy, in inglese *Lewy Body Dementia* (LBD), è una malattia neurodegenerativa appartenente alla classe delle demenze sottocorticali, caratterizzata dalla presenza di inclusioni di aggregati proteici interne al citoplasma delle cellule cerebrali (vedi Figura 2.2).

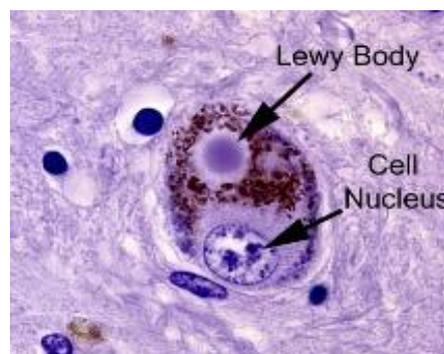


Figura 2.2: Cellula del tessuto cerebrale con corpo di Lewy interno al citoplasma.

I cosiddetti *corpi di Lewy* furono scoperti nel 1912 dal dottor Lewy che, per primo, notò la presenza di queste particolari formazioni durante un esame autoptico del cervello

di un paziente affetto da morbo di Parkinson. Essi sono accumuli di proteine insolubili che, nel caso della DLB, sono localizzati all'interno del citoplasma dei neuroni della corteccia cerebrale e cingolata (Spillantini, 1997).

La proteina α -sinucleina è la componente più abbondante e rappresentativa di questa famiglia di patologie. Per questa ragione gli studiosi le hanno denominate anche *sinucleinopatie*.

Secondo le statistiche, le *sinucleinopatie* sembrano essere la forma più comune dopo la AD, rappresentando circa il 20% dei casi totali. Nonostante ciò, la DLB rimane sotto-diagnosticata; dagli studi di Verghese e colleghi (1999) basati sulla conferma autoptica *post-mortem*, emerge che l'accuratezza della diagnosi per DLB è piuttosto bassa. Non sono ancora stati trovati strumenti diagnostici per ottenere percentuali elevate di specificità e sensibilità allo stesso tempo.

Spesso tale degenerazione viene confusa con la più nota malattia di Alzheimer: lo studio di Palmqvist ha proposto alcuni suggerimenti pratici per l'interpretazione corretta dei test neuropsicologici maggiormente utilizzati come il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) per la diagnosi differenziale (Palmqvist et al., 2009). Questo tipo di test viene utilizzato nella prima fase di screening per valutare il grado di *impairment* globale. L'assessment neuropsicologico si basa su test attentivi e visuo – spaziali come l'intersezione di forme, completamento di figure e compiti di discriminazione percettiva.

I sintomi della DLB coinvolgono prevalentemente le capacità visuo-spaziali e le funzioni esecutive. La diagnosi vera e propria avviene se si possiedono almeno due dei seguenti sintomi ritenuti “centrali”:

- 1) fluttuazioni cognitive caratterizzate da variazioni di attenzione e vigilanza

- 2) allucinazioni visive ricorrenti, prevalentemente di carattere pauroso
- 3) comportamento motorio simil-parkinsoniano (sintomi extrapiramidali)

Ulteriori sintomi associati alla DLB sono le cadute frequenti, la perdita temporanea di coscienza e l'ipersensibilità ai farmaci neurolettici. I farmaci più indicati per il trattamento dei sintomi cognitivi della DLB sono gli inibitori della colinesterasi come la *rivastigmina*, mentre per contrastare gli effetti extrapiramidali possono essere utili terapie antiparkinsoniane.

La compromissione mnestica non è centrale per la diagnosi ma si presenta di frequente con la progressione del disturbo. Nello specifico, dato che le fluttuazioni cognitive vengono considerate un sintomo primario, sembra che i deficit di memoria siano meglio spiegati dalla mancanza di attenzione in codifica piuttosto che dalla difficoltà di consolidamento di nuove informazioni (McKeith, 2002).

Dai risultati ottenuti negli studi di Kramer e Schulz-Schaeffer (2007) emerge una nuova concezione di neurodegenerazione che si discosta da quella più frequente provocata dalla morte cellulare, come sottolineato nel paragrafo 2.1. Si ipotizza che il malfunzionamento sinaptico sia causato dall'accumulo di piccoli aggregati di α -*sinucleina* nella cellula presinaptica. Tale processo è probabilmente collegato alla perdita di spine dendritiche (vedi Figura 2.4); la formazione dei corpi di Lewy potrebbe costituire pertanto un meccanismo di protezione cellulare che impedisce il trasporto assonale retrogrado (Kramer e Schulz-Schaeffer, 2007). Le scoperte più recenti affermano che il 90% degli aggregati di α -*sinucleina* non sono localizzati nei corpi di Lewy, ma nella zona presinaptica sottoforma di piccoli accumuli che ostacolano il passaggio del neurotrasmettitore, provocando così una disfunzione della cellula.

Anche ritmi del sonno alterati e la conseguente comparsa di disturbi del sonno specifici possono essere un segnale d'allarme per l'insorgenza di questi tipi di demenza, come verrà approfondito nel Capitolo 3.

2.3 *La demenza associata al morbo di Parkinson - PDD*

Il morbo di Parkinson, in inglese *Parkinson's Disease* (PD) è una patologia neurodegenerativa che colpisce i circuiti cerebrali che controllano il movimento interferendo con la normale capacità di muoversi nello spazio. La riduzione dei livelli di dopamina (DA) nella *substantia nigra* e la compromissione dell'attività della corteccia motoria sono le principali responsabili dello sviluppo dei sintomi motori: bradicinesia, rigidità muscolare, tremori e postura instabile. Per questa ragione il PD rientra nella categoria dei disordini di movimento.

La bradicinesia è uno dei sintomi cardine di questa patologia e si riferisce ad un'eccessiva lentezza nei movimenti, alla difficoltà nella manipolazione di oggetti e nell'esecuzione di azioni in successione. Tale tratto è considerato il più rappresentativo della malattia; a partire dallo studio di Vingerhoets e colleghi (2004) è emerso che la bradicinesia sembra essere maggiormente correlata alla densità ridotta delle cellule cerebrali nel circuito nigro-striatale. La caratteristica più comune ed evidente è il tremore a riposo, che tipicamente coinvolge le estremità del corpo. In modo curioso non è costante nel tempo ma scompare durante il sonno e durante l'azione (Jankovic, 2007).

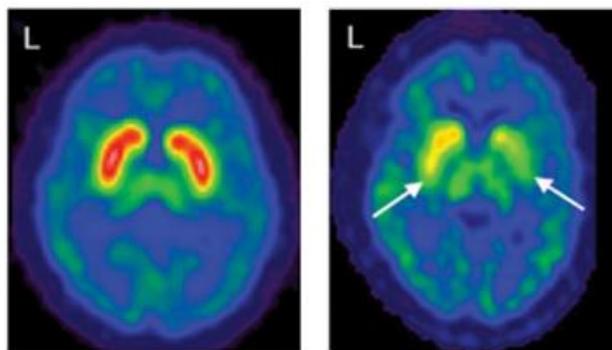


Figura 2.3: Neuroimmagini PET che confrontano l'attività dopaminergica di un paziente con PD e un soggetto di controllo (Adattata da Risacher, Saykin, 2013).

Lo sviluppo di tecniche di *neuroimaging* è stato di fondamentale importanza per visualizzare al meglio le aree coinvolte nella neurodegenerazione. La figura 2.3 mostra

due neuroimmagini *SPECT – DATscan* di un soggetto sano e quella di un paziente con PD a confronto.

Esse evidenziano una notevole riduzione dell'attività dei neuroni dopaminergici. Le strutture maggiormente coinvolte sono il *putamen* (parte dei gangli della base), la *substantia nigra* e il *locus coeruleus*.

Il trattamento farmacologico primario consiste in una strategia di *replacement* in cui si somministra il precursore sintetico della DA, il Levodopa, al fine di contrastare la carenza del neurotrasmettitore endogeno. Le terapie di neuroriabilitazione rappresentano una grande opportunità per i pazienti in quanto, sfruttando la plasticità sinaptica, permettono di “riprogrammare” i propri neuroni, creando nuove connessioni.

I sintomi non-motori legati all'esordio della demenza associata al morbo di Parkinson (PDD) compaiono tipicamente nello stadio avanzato della malattia. A differenza della DLB, la PDD solitamente insorge dopo circa 10-15 anni dai primi sintomi. Andando a sommarsi ai deficit motori, il livello di compromissione dell'autonomia del soggetto è elevato (Emre et al., 2007).

La Figura 2.4 mostra la perdita quasi totale delle spine dendritiche nella corteccia frontale di un malato di PDD (a) a confronto con la conformazione della stessa zona

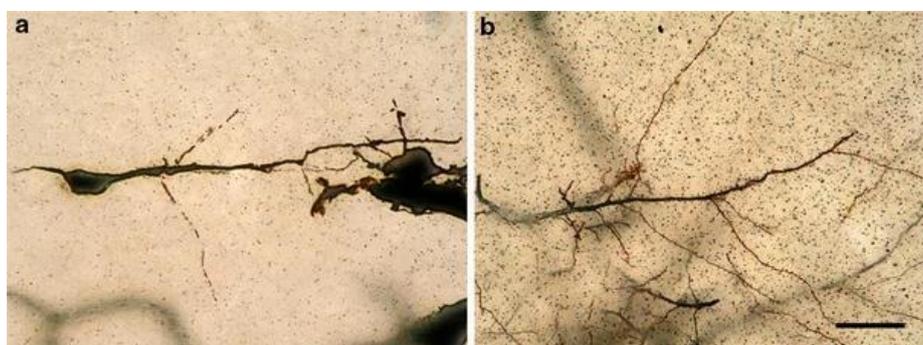


Figura 2.4: Immagini che mostrano la perdita di spine dendritiche nella corteccia frontale di un individuo con demenza confrontato con un soggetto sano (Kramer, Schulz-Schaeffer, 2007).

cerebrale di un individuo sano della stessa età (b). Si può notare visivamente come la comunicazione tra neuroni afferenti sia difficoltosa e gravemente compromessa dal malfunzionamento cellulare.

Frequentemente la PDD è associata con altri disturbi come depressione, ansia e allucinazioni. Nello specifico, gli studi di Aarsland e colleghi (2007) hanno analizzato un campione di pazienti per indagarne il profilo neuropsichiatrico. Dai risultati è emerso che l'89% dei pazienti sviluppa almeno un sintomo e che in più della metà dei casi (58%) è presente la depressione (Aarsland et al., 2007). Anche per questo motivo è clinicamente difficoltoso isolare le varie problematiche; spesso sono presenti comorbidità, ovvero la compresenza di più disturbi, che minano l'accuratezza della diagnosi e che indubbiamente peggiorano la qualità di vita del malato.

Le allucinazioni e il disturbo del ritmo sonno – veglia venivano spesso considerati effetti collaterali del trattamento farmacologico. Con le scoperte degli ultimi anni è stata ampiamente avvalorata la tesi che essi, non solo siano parte integrante della malattia, ma che rappresentino anche importanti marcatori di malattia.

Fenelon e collaboratori (2000) si sono dedicati allo studio dell'esperienza allucinatoria nei malati di Parkinson. Dai risultati del loro studio emerge che circa il 25% dei soggetti con PD e il 70% del sottogruppo con PDD ha allucinazioni, più frequentemente visive e di carattere non pauroso, al contrario di quelle tipiche della schizofrenia. L'indice di prevalenza sembra essere direttamente proporzionale all'aumento dell'età e dunque dello sviluppo della demenza, anche se il dato potrebbe essere falsato dalla difficoltà di riportare l'esperienza provata (self-report) (Fenelon, 2000).

Ulteriori approfondimenti hanno permesso di comprendere la correlazione tra allucinazioni e disturbi del sonno. Nel Capitolo che segue verranno trattate le alterazioni del sonno, in particolare della fase REM, in relazione alle patologie sopra spiegate.

Capitolo 3

Alterazioni REM: disturbi e contributo in ambito clinico

3.1 *REM Sleep Behaviour Disorder – RBD come marcatore di malattia*

Gli studi sul sonno REM proposti nel Capitolo 1 hanno gettato solide basi per la diagnosi dei relativi disturbi e per valutare i trattamenti più adeguati. Nella specie umana il tempo passato a dormire costituisce circa un terzo dell'intera vita. Nella sua progressione il sonno non ha caratteristiche costanti ma è in continuo cambiamento in base a numerosi fattori sia ambientali che fisiologici, primo fra tutti l'età.

Alla luce di quanto trattato nei capitoli precedenti sorge spontaneo indagare in quest'ultima analisi le alterazioni del ritmo sonno – veglia, in particolare della fase REM, nelle popolazioni cliniche. In secondo luogo l'obiettivo sarà comprendere il contributo che può dare lo studio del sonno per supportare la diagnosi delle patologie neurodegenerative precedentemente descritte.

La comprensione dei meccanismi che provocano il disturbo è determinante per ridurre il rischio di declino cognitivo. Infatti, una durata del sonno scarsa e il suo opposto ovvero un'eccessiva sonnolenza diurna (*self-reported*) sono associate ad un livello di funzionamento cognitivo basso. Nello specifico tali condizioni sono correlate ad un peggioramento della *performance* in compiti di memoria di lavoro e funzioni esecutive. Tale fenomeno genera graficamente una curva a U (Lo, 2016).

Con il termine “parasonnia” viene indicata una serie di disturbi del sonno caratterizzati da fenomeni e comportamenti atipici che causano disagio nella persona. Tali condizioni sono suddivise in categorie nell'*International Classification of Sleep*

Disorders ICSD, manuale pubblicato e aggiornato dall'*American Academy of Sleep Disorders* (Sateia, 2014).

Grazie agli studi del neuroscienziato francese Jouvet, condotti sui gatti, è stato possibile determinare la localizzazione cerebrale dei circuiti che provocano la perdita del tono muscolare e, di conseguenza, comprendere una condizione neurologica oggi conosciuta come *Disturbo del Comportamento del Sonno REM*, in inglese *REM Sleep Behaviour Disorder* (RBD). In particolare è emerso che lesioni cerebrali praticate a livello di una regione chiamata ponte dorsale, inducono assenza di atonia in REM. (Jouvet, 1962). La scoperta del disturbo è stata però attribuita al dottor Schenck, che nel 1986 ha documentato comportamenti motori anomali durante la fase REM di 4 soggetti e ha definito le caratteristiche di tale condizione includendola nella categoria delle *parasomnie* (Schenck, 1986). Il tracciato EMG si distingue per l'assenza di atonia muscolare tipica della fase REM e pertanto induce nel soggetto il cosiddetto comportamento di "acting out".

L'*acting out* è un comportamento notturno anomalo nel quale l'individuo "mette in scena i propri sogni"; nello specifico, in assenza di atonia, egli può muoversi liberamente come se si trovasse nel mondo fisico. L'imprevedibilità dei movimenti comporta il rischio di ferirsi, di cadere o di far male al proprio partner attraverso calci e pugni involontari, talvolta accompagnati da vocalizzazioni come urla e pianti. Nella maggior parte dei casi il contenuto onirico percepito è minaccioso e spesso il soggetto sta attaccando o si sta difendendo. Dal punto di vista psicofisiologico, l'assenza dell'inibizione attiva dei motoneuroni spinali genera un tracciato elettromiografico anomalo, caratterizzato da onde ad alta frequenza che provano l'incremento del tono muscolare (Sateia, 2014).

La diagnosi è piuttosto difficoltosa perché necessita dell'utilizzo di video – polisonnografia (vPSG) non disponibile in tutte le cliniche e dispendiosa in termini di tempo. Solitamente la sintomatologia viene trattata con benzodiazepine come Clonazepam o integratori di melatonina (Sateia, 2014).

La svolta cruciale è stata comprendere come questo tipo di disturbo, nella sua forma idiopatica (in assenza di alcuna patologia associata), preannunci con un'affidabilità molto alta l'insorgenza di sinucleinopatie. Questa importante scoperta ha rivelato il potenziale contributo che può dare il riconoscimento di alterazioni del sonno dando avvio a numerosi studi a riguardo.

Dagli studi recenti di Peever e colleghi (2014) si è ipotizzato che la neurodegenerazione inizi proprio con l'esordio di RBD e che esso perciò sia collegato al deterioramento dei circuiti neurali responsabili dell'atonìa in REM.

Indagini condotte su un campione di 174 pazienti con RBD di età media 69 anni hanno quantificato il rischio di contrarre sindromi neurodegenerative. I risultati dimostrano che la diagnosi di RBD può prevederne l'esordio con un'accuratezza via via sempre maggiore con il passare degli anni. Ne segue che la probabilità di vivere senza

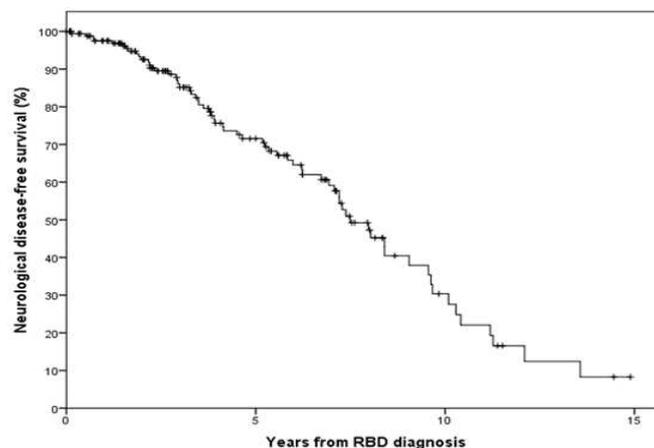


Figura 3.1: Il grafico mostra la probabilità di vivere senza demenze in funzione del tempo trascorso dalla diagnosi di RBD (Iranzo et al., 2014).

una patologia neurologica va diminuendo. Il grafico proposto nella Figura 3.1 mostra la percentuale di rischio di non sviluppare malattie degenerative a partire dalla diagnosi di RBD; dal 67% 5 anni dopo, passa al 24% 10 anni dopo e risulta solo del 9% dopo 15 anni (Iranzo et al. 2014).

Fenoconversione è un termine usato in ambito medico-scientifico per identificare la tendenza di un disturbo a mutare in un altro nel corso del tempo. In questo caso è stata dimostrata la forte associazione tra RBD e sinucleinopatie. Sorprendentemente tale condizione costituisce un predittore di malattia altamente specifico e di conseguenza rappresenta un valido strumento di ausilio nella proposta di trattamenti preventivi che possano tardarne il più possibile la comparsa.

Grazie alle continue conferme degli studi successivi sono stati ridefiniti i criteri diagnostici della DLB includendo l'RBD nella categoria delle caratteristiche primarie (McKeith, 2017).

Assumendo che RBD sia una manifestazione precoce di neurodegenerazione, è ragionevole pensare che vi siano probabilmente anche delle alterazioni funzionali identificabili attraverso le tecniche di neuroimmagine, oggi sempre più all'avanguardia. Il *DAT imaging* si basa sull'attività dei trasportatori della dopamina ed è molto utile per la diagnosi differenziale tra AD e DLB/PD (vedi Figura 2.3).

Uno studio di Schenck e colleghi (2013) ha aggiornato un'analisi condotta nel 1996 con lo scopo di quantificare il rischio di conversione. Dai risultati è emerso che l'81% dei soggetti con una diagnosi di RBD iniziale ha sviluppato sinucleinopatie dopo 14 ± 6 anni.

3.2 *Narcolessia come marcatore di malattia*

La narcolessia è un disturbo cronico del sonno caratterizzato da addormentamenti diurni improvvisi e manifestazioni REM anomale come cataplessia, paralisi del sonno e allucinazioni. Solitamente insorge in età giovanile ma dalla comparsa dei primi sintomi alla diagnosi vera e propria intercorrono dai 5 ai 15 anni. Fortunatamente negli ultimi anni la consapevolezza di questa condizione sta crescendo sempre di più.

Nell'ICSD viene distinta la narcolessia di tipo 1 (NT1) da quella di tipo 2 (NT2). La prima è causata dalla perdita dei neuroni nella zona dell'ipotalamo laterale, mentre la seconda ha purtroppo ancora causa sconosciuta; per il fatto che i livelli della sostanza deficitaria nell'NT1 sono invece nella norma (Sateia, 2014).

La neurobiologia del disturbo si basa principalmente sull'attività di specifici neuroni che producono un neuropeptide chiamato *orexina* o *ipocretina*. Tali neuroni svolgono la funzione fondamentale di mantenimento dello stato di attivazione (*arousal*) e pertanto il loro malfunzionamento provoca frequenti ricadute nel sonno. Gli attacchi di sonno sono del tutto involontari e possono avvenire anche durante attività coinvolgenti come una conversazione o durante la guida. Oltretutto l'ipocretina causa un aumento dell'attività delle zone cerebrali deputate alla soppressione del sonno REM, dando luogo ad episodi anomali durante la veglia. Le maggiori proiezioni ipocretine convergono nel *locus coeruleus*, non a caso proprio la regione di sintesi di noradrenalina implicata nell'elaborazione degli stimoli sensoriali e nel sonno REM (Peyron, 1998).

La cataplessia è un sintomo tanto caratteristico quanto distintivo perché compare esclusivamente nella NT1. Si identifica come un episodio piuttosto invalidante che comporta la paralisi improvvisa dei muscoli volontari in cui la persona è cosciente ma

incapace di muoversi per 1 o 2 minuti. La sua espressione è innescata tipicamente da reazioni emotive subitane e intense come rabbia, paura e sorpresa. L'illustrazione proposta nella Figura 3.2 mostra i meccanismi a catena che sfociano nell'episodio cataplettico.

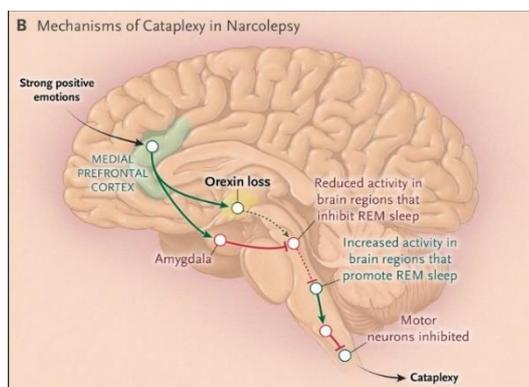


Figura 3.2: Meccanismi d'azione della cataplessia nel disturbo narcolettico di tipo 1 (Scammell, 2015).

A seconda della zona del corpo coinvolta (capo, gambe, braccia) può presentarsi in forma parziale o totale (Scammell, 2015). È curioso notare come questo sintomo sia, in qualche modo, l'opposto dell'incremento anomalo del tono muscolare che avviene in RBD. Proprio per il fatto che entrambi i disturbi sono accomunati da un'estensiva disregolazione motoria sono stati condotti alcuni studi per indagarne l'associazione. È emerso che il 36% degli individui con narcolessia presenta sintomi di RBD (Nightingale, 2005).

Le allucinazioni cosiddette “*dream-like*” esperite possono essere di tipo ipnagogico, ossia caratterizzanti la fase di addormentamento, o ipnopompiche, che segnano il momento del risveglio. Le intrusioni REM improvvise danno luogo a singolari stadi di transizione che suscitano nella persona angoscia e disagio. Oltre alle manifestazioni diurne, è necessario sottolineare che, proprio per il fatto che i narcolettici dormono per buona parte del giorno, la loro architettura del sonno si mostra anomala e

frammentata (vedi Figura 3.3). Il metabolismo si abbassa incrementando anche il rischio di obesità.

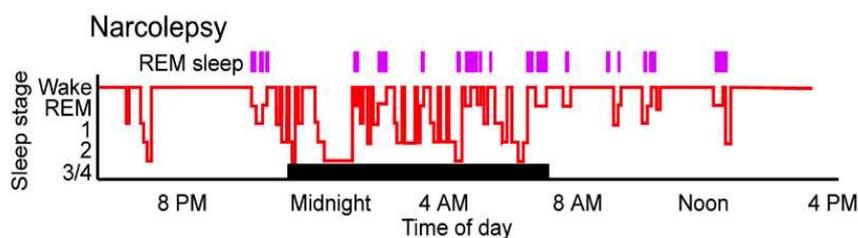


Figura 3.3: Ipnotogramma di un soggetto con narcolessia (BIDMC Harvard Medical School).

La diagnosi avviene attraverso il test di latenza multipla nel quale si misura il tempo di addormentamento (nei pazienti narcolettici ≤ 8 minuti e tendono ad entrare in REM in anticipo) e polisonnografia con EEG, per monitorare l'alternanza delle fasi e il numero di risvegli. Ad oggi non esiste ancora una cura vera e propria per risolvere i sintomi, ma solo una terapia comportamentale e, al bisogno, farmacologica per minimizzarli.

Negli ultimi vent'anni sono stati condotti numerosi studi incentrati sul ruolo di orexina nei pazienti con neurodegenerazione. Partendo dal fatto che molte di queste patologie presentano disturbi del sonno associati, essi potrebbero avere cause comuni e disfunzioni neurali simili. Per questo motivo è sorto un nuovo obiettivo di ricerca che punta a comprendere se il disturbo del sonno possa essere un segnale anticipatorio, o più precisamente, un marcatore prodromico di malattia.

Nello specifico, Thannickal e colleghi (2007) hanno notato che, con il progredire della malattia di Parkinson, si assisteva ad una perdita sempre maggiore di neuroni ipocretini sino a raggiungere il 62% allo stadio avanzato. Dato che la sintomatologia è spesso sovrapposta, si è avvalorata la tesi che probabilmente "un'eccessiva sonnolenza diurna potrebbe essere associata ad un maggior rischio di insorgenza di PD" (Abbott, 2005).

Allo stesso modo sono risultati ridotti livelli di ipocretina anche nella DLB, confrontati con valori di soggetti di controllo e AD. Assieme agli accumuli di α -sinucleina che interferiscono con il trasporto assonale dei neurotrasmettitori, questi due indici si sono affermati in forte correlazione all'ipersonnia (Lessig, 2010).

In base agli studi discussi, è logico pensare che proprio per il fatto che narcolessia e disturbo del comportamento del sonno REM sono fortemente associati, la comprensione dei meccanismi disfunzionali sottostanti potrebbe dare un notevole contributo per supportare la diagnosi di sinucleinopatie.

Conclusione

L'elaborato ha l'obiettivo di far comprendere il potenziale contributo che può dare lo studio del sonno nella corretta diagnosi di malattie neurodegenerative. La scelta di un tema relativamente "giovane" stimola la curiosità di capirne i meccanismi sottostanti per le ricerche successive. Per arginare il problema della sotto-diagnosi, potrebbe risultare utile investire risorse nella fase di screening preclinico. I futuri sviluppi puntano a raggiungere un'affidabilità sempre maggiore degli strumenti diagnostici utilizzati al fine di proporre interventi *ad-hoc* sempre più mirati. Ciononostante, i casi neuropsicologici "puri" sono piuttosto rari e per questo quotidianamente la compresenza di più patologie minaccia la validità interna. Dopo aver accertato il potenziale predittivo di questi disturbi, potrebbe essere interessante sviluppare terapie neuroprotettive, pensate per rallentare o interrompere il processo di neurodegenerazione. L'intervento acquisisce ancora più importanza per il fatto che, dalla diagnosi del disturbo del sonno all'esordio della patologia, è presente una larga finestra temporale. Questo potrebbe realmente fare la differenza, non solo in relazione alla sfera personale, ma anche per un significativo miglioramento dal punto di vista socio-economico.

Un articolo dello scorso anno di Postuma (2022) afferma che la popolazione di malati di RBD rappresenta una parte di potenziali pazienti degenerativi non trattati allo stadio prodromico. La definizione degli indicatori di conversione sta progredendo in modo considerevole, tanto da essere in grado di generare stime di progressione sempre più affidabili. Il sonno resta un argomento affascinante e degno di ulteriori indagini al fine di cogliere segnali di anomalie sulle quali agire tempestivamente.

Riferimenti bibliografici

Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., Deyn, P.P., Tekin, S., Emre, M., Cummings, J.L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 36-42.

Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Nelson, J. S., Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1442-1446.

American Psychiatric Association (2013). *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quinta edizione (DSM-V)*.

Aserinsky, E., Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273-274.

Bear, M., Connors, B., Paradiso, M., Angrilli, A., Casco, C., Maravita, A., Oliveri, M., Paulesu, E., Petrosini, L., & Sacchetti, B. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello - Quarta Edizione (Italian Edition)*.

Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*, 352, 812-816.

Dement, W., Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 9, 673-690.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, DJ., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, GA., Cummings, J., Dickson, DW., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Official Journal of International Parkinson and Movement Disorders Society*, 22, 1689-1707.

Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123, 733-745.

Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Santamaría, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one*, 9, e89741.

Jankovic, J. (2007). Parkinson's Disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 79, 368-376.

Jouvet, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Archives Italiennes de Biologie*, 100, 125-206.

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B., Askenasy, J., Sagi, D. (1994). Dependence on REM Sleep of Overnight Improvement of a Perceptual Skill. *Science*, 265, 679-682.

Kramer, ML., Schulz-Schaeffer, WJ. (2007). Presynaptic α -Synuclein Aggregates, Not Lewy Bodies, Cause Neurodegeneration in Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Neuroscience*, 27, 6.

Lessig, S., Ubhi, K., Galasko, D., Adame, A., Pham, E., Remidios, K., Masliah, E. (2010). Reduced hypocretin (orexin) levels in dementia with Lewy bodies. *Neuroreport*, 21, 756, 1405-1410.

Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D. J., Chee, M. W. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 17, 87–98.

Lu, J., Sherman, D., Devor, M. & Saper, C. B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441, 589-594.

McKeith, I. (2002). Dementia with Lewy bodies. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 144-147.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*, 88-100.

Nightingale, S., Orgill, J. C., Ebrahim, I. O., De Lacy, S. F., Agrawal, S., & Williams, A. (2005). The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Medicine*, *6*, 253-258.

Palmqvist, S., Hansson, O., Minthon, L., Londos, E. (2009). Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*, 1405-1412.

Peever, J., Fuller, P. (2017). The biology of REM sleep. *Current Biology*, *26*, R34-R35.

Peever, J., Luppi, P., H, Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends in Neuroscience*, *37*, 279-288.

Peyron, C., Tighe, D. K., Van Den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*, *18*, 9996-10015.

Postuma, R. B. (2022). Neuroprotective Trials in REM Sleep Behavior Disorder – The Way Forward Becomes Clearer. *Neurology*, 99, 19-25.

Li, W., Ma, L., Yang, G., Gan, W.B. (2017). REM Sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience* 20, 427–437.

Sateia, J. M. (2014). International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest.*, 146, 1387-1394.

Scammell, T. E. (2015). Narcolepsy. *New England Journal of Medicine*, 373, 2654-2662.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9, 293–308.

Schenck, C., Boeve, B., Mahowald, M. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*, 14, 744-748.

Siegel, J. (2005). REM Sleep – Chapter 10. *Principles and practice of sleep medicine*.

Spillantini, MG., Schmidt, ML., Lee, VM-Y., Trojanowski, JW., Jakes, R., Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839–840.

Thannickal, T. C., Lai, Y. Y., & Siegel, J. M. (2007). Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*, 130, 1586-1595.

Vergheze, J., Crystal, H.A., Dickson, D.W., Lipton, R.B. (1999). Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 53, 1974-1982.

Vingerhoets, FJG., Schulzer, M., Calne, DB., Snow, BJ. (2004). Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of Neurology*, 41, 58-64.