



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
PADOVA**

**Dipartimento di
Psicologia Generale**

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

Tesi di laurea magistrale

**Profilo clinico e cognitivo di pazienti Parkinson con
Disturbo Comportamentale del Sonno REM**

**Clinical and cognitive profile of Parkinson's patients with Rapid Eye
Movement (REM) sleep Behaviour Disorder**

Relatrice/Relatore

Prof.ssa Roberta Biundo

Correlatrice

Dott.ssa Eleonora Fiorenzato

Laureanda: Elisa Bassoli

Matricola:2014930

Anno Accademico 2021-2022

Indice

ABBREVIAZIONI.....	5
ABSTRACT	7
Panoramica globale sulla Malattia di Parkinson	7
Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) nella Malattia di Parkinson	7
Studio sperimentale.....	8
CAPITOLO 1 Panoramica globale sulla Malattia di Parkinson	9
1.1 Epidemiologia ed eziologia della malattia di Parkinson.....	9
1.2 Fisiopatologia: il modello a stadi di Braak	10
1.3 Alterazioni strutturali e neurotrasmettitoriali	11
1.4 Trattamento farmacologico e DBS.....	12
1.5 Diagnosi clinica.....	14
Sintomi motori	14
Sintomi non motori	15
Sintomi prodromici.....	17
1.6 Deterioramento cognitivo nella MP	20
1.6.1 Profili cognitivi e Dual syndrome hypothesis.....	20
1.6.2 Cambiamenti strutturali e neurobiologici alla base del declino cognitivo	22
1.6.3 Ipotesi della overdose dopaminergica	23
1.6.4 Test e strumenti di screening cognitivo.....	23
1.6.5 Criteri diagnostici per MP-MCI	24
1.6.6 Procedura diagnostica per la Demenza associata a MP	26
1.6.7 Neuropatologia della Demenza associata a MP	28
Considerazioni finali	29
CAPITOLO 2 Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) nella Malattia di Parkinson	31
2.1 Epidemiologia e quadro clinico	32
2.2 Il sonno REM e l'atonia muscolare.....	33
2.3 Processi neuroanatomici alla base dei DEB.....	34
2.4 Diagnosi di RBD e strumenti di screening	35
2.5 Gestione e trattamento di RBD	38
2.6 Il legame tra RBD e Malattia di Parkinson	38
2.6.1 Marker di neurodegenerazione nella popolazione con iRBD	40
2.6.2 Associazione RBD e deficit cognitivi nella Malattia di Parkinson	41

2.6.3 Meccanismi in comune tra RBD e declino cognitivo	43
2.6.4 Il ruolo delle allucinazioni	44
2.7 Utilità e limiti dell'RBD come indice prodromico	45
2.8 Un esempio di studio sperimentale (Jozwiak et al., 2017)	46
CAPITOLO 3 Lo studio sperimentale.....	49
3.1 Metodo.....	49
3.1.1 Partecipanti	49
3.1.2 Strumenti utilizzati.....	50
3.2 Analisi statistiche.....	52
3.3 Risultati	53
3.3.1 Variabili cliniche e demografiche.....	53
3.3.2 Dati cognitivi.....	53
3.3.3 Dati comportamentali.....	55
3.3.4 Dati sugli stati cognitivi	56
CAPITOLO 4 Discussione e conclusioni	57
4.1 Discussione dei risultati.....	57
4.1.1 Dati cognitivi.....	57
4.1.2 Stati cognitivi	58
4.1.3 Dati comportamentali: PDQ-8	59
4.1.4 Dati comportamentali: BIS-11	60
4.1.5 Punti di forza e limiti dello studio	61
4.1.6 Riassunto e prospettive future.....	62
4.2 Considerazioni finali	63
4.2.1 Idee e nuove tecnologie per la diagnosi di RBD e il riconoscimento della neurodegenerazione	64
4.2.2 Psicoeducazione e terapie di neuroprotezione	65
4.2.3 Strategie di riabilitazione cognitiva	66
4.2.4 L'incorporazione onirica come potenziale rimedio terapeutico per l'RBD	66
4.3 Conclusione.....	67
Bibliografia.....	69

ABBREVIAZIONI

ACh: acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasi

DAED: dopamine agonist equivalent daily dose

DBS: Deep Brain Stimulation (Stimolazione cerebrale profonda)

DEB: Dream Enactment Behaviour (Comportamenti di messa in atto dei sogni)

DLB: Dementia with Lewy Bodies (Demenza a corpi di Lewy)

GABA: acido γ -amminobutirrico

GMV: giunzione mesopontina

ICD: Impulse Control Disorder (Disturbo del controllo degli impulsi)

LB: Lewy Bodies (Corpi di Lewy)

LEDD: levodopa equivalent daily dose

LR: Likelihood Ratio

MCI: Mild Cognitive Impairment (Declino cognitivo lieve)

MDS: Movement Disorder Society

MMSE: Mini Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MP-D: Demenza associate a MP

MP-MCI: MCI associate a MP

MP-RBD: RBD associato a MP

MSA: Multiple System Atrophy (Atrofia multisistemica)

MVR: mesencefalo ventrale rostrale

PIGD: Postural Instability and Gait Difficulty

PSG: Polisonnografia

RBD: REM sleep Behavioural Disorder

REM: Rapid Eye Movement

RWA: REM without atonia

SC: subceruleo

SD: deviazione standard

VMM: bulbo ventromediale

ABSTRACT

Panoramica globale sulla Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda sindrome neurodegenerativa più comune nella popolazione anziana (prevalenza dell'1-2% nei soggetti con più di 65 anni). I due meccanismi principali, che risultano essere all'origine di questa patologia sono: da una parte la degenerazione dei neuroni dopaminergici all'interno della substantia nigra, dall'altra l'accumulo di inclusioni di α -sinucleina. È considerata per questo una sinucleinopatia, insieme a Demenza a Corpi di Lewy e Atrofia Multisistemica.

La diagnosi di MP si basa primariamente su sintomi motori, quali bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale, problemi nella deambulazione. Nonostante questi sintomi siano quelli più facilmente associati alla MP, possono manifestarsi anche molti sintomi non motori, alcuni dei quali (come la disfunzione olfattiva e il Disturbo Comportamentale del Sonno REM (*REM Sleep Behavior Disorder* o RBD), tendono a presentarsi anche molto tempo prima dall'esordio dei sintomi motori e dalla diagnosi clinica. Ci si riferisce pertanto a sintomi prodromici. I deficit cognitivi sono tra i sintomi non motori più debilitanti ed impattanti sulla qualità della vita di pazienti e caregiver. Tali deficit possono manifestarsi con un quadro di declino cognitivo lieve (MCI) oppure con l'avanzare della malattia convertire a demenza.

Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) nella Malattia di Parkinson

Gli RBD sono un disturbo del sonno caratterizzato da un'anomala perdita dell'atonia fisiologica durante la fase REM (Rapid Eye Movement) del sonno. I pazienti che ne soffrono tendono ad "agire" i loro sogni, producendo movimenti, gesti e vocalizzazioni mentre sono addormentati e incoscienti. Questa parasomnia condivide diversi meccanismi neuronali con le alfa-sinucleinopatie, e per questo si registra una forte associazione tra i due tipi di disturbi. La prevalenza di RBD nella MP è tra il 30 e il 50 %. Quando la MP si manifesta in compresenza con RBD, il fenotipo più comune corrisponde al sottotipo "rigido-acinetico", associato ad una prognosi peggiore e sintomi più gravi. Nello specifico, anche i deficit cognitivi sono molto più severi e pervasivi in questa popolazione di pazienti.

Nonostante sia riconosciuta l'utilità dell'RBD come fattore prodromico per la diagnosi precoce della MP, i limiti legati al suo assessment rendono ancora difficile un suo utilizzo diffuso ed adeguato.

Studio sperimentale

Nel contesto del presente lavoro di tesi, è stato eseguito uno studio retrospettivo con lo scopo di delineare un profilo clinico e cognitivo di pazienti con diagnosi di MP-RBD, confrontato con pazienti MP che non riportano il sintomo RBD.

Sono stati selezionati 130 soggetti con MP, 80 maschi e 50 femmine, di età compresa tra 47 e 89 anni (media: 67.6); 70 sono stati classificati come pazienti con (probabile) RBD (RBD+) e 60 come pazienti senza (probabile) RBD (RBD-). Sono stati utilizzati almeno due test per dominio cognitivo, così da poter soddisfare i criteri della diagnosi cognitiva di II livello, per classificare il campione in tre diversi stati cognitivi: senza deficit (MP-NC), con declino cognitivo lieve (MP-MCI) e con Demenza (MP-D). Inoltre, sono stati confrontati anche i punteggi ad alcune scale comportamentali che andavano ad indagare l'apatia, l'ansia, la qualità di vita e l'impulsività.

I risultati mostrano maggiori deficit cognitivi nel gruppo RBD+ rispetto al gruppo RBD-, in particolare nei domini di attenzione, memoria e delle funzioni esecutive (quest'ultimo con un forte trend).

Il gruppo di pazienti RBD+ mostra anche punteggi più elevati al questionario BIS-11 per l'impulsività, inoltre emerge un maggiore impatto negativo della malattia sulla qualità di vita (PDQ-8). Confrontando la prevalenza dei diversi stati cognitivi nel campione analizzato, tra pazienti classificati come MP-D, il 77,8% risulta appartenere a RBD+, invece non emergono differenze significative nel sottogruppo di pazienti MP-MCI.

Quindi i nostri risultati confermano l'esistenza di significative differenze nel profilo clinico e cognitivo tra pazienti MP RBD+ vs. RBD-.

Le più consistenti difficoltà cognitive e comportamentali suggeriscono un impatto maggiore della malattia in questo sottogruppo di pazienti, oltre che un carico maggiore per la sua gestione a livello familiare e sociale. Crediamo quindi che un buon lavoro di prevenzione, oltre che un attento monitoraggio dei soggetti con potenziali sintomi prodromici di malattie neurodegenerative, siano necessari per intervenire tempestivamente ed impostare precocemente un programma terapeutico ottimale.

CAPITOLO 1

Panoramica globale sulla Malattia di Parkinson

1.1 Epidemiologia ed eziologia della malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda sindrome neurodegenerativa più comune nella popolazione anziana, dopo la malattia di Alzheimer. La prevalenza generale nei soggetti over 65 è circa 1-2%, ma si registra un rapido aumento di prevalenza con l'avanzare dell'età (De Rijk et al., 1997). L'età infatti è il principale fattore di rischio. Una maggiore incidenza della malattia negli individui di sesso maschile suggerisce un aumento del rischio associato anche al genere, forse per via degli effetti ormonali (Poewe et al, 2017).

L'eziologia precisa della MP è tutt'ora in parte sconosciuta. Tuttavia, le caratteristiche fisiopatologiche più rilevanti sembrano essere due. Da una parte la degenerazione progressiva di diverse aree del cervello, che colpisce in particolar modo i neuroni dopaminergici in un'area mesencefalica, la *substantia nigra* (pars compacta); dall'altra l'accumulo anormale, nelle cellule nervose, di inclusioni, chiamate "Corpi di Lewy" (Lewy Bodies, LB), e di filamenti, i "Neuriti di Lewy". I corpi di Lewy sono composti primariamente da una proteina denominata α -sinucleina e la loro presenza è stata osservata anche in altre malattie neurodegenerative, come la Demenza a Corpi di Lewy (Dementia with Lewy Body, DLB) e l'Atrofia Multisistemica (Multiple system atrophy, MSA), che insieme alla MP sono chiamate sinucleinopatie (Spillantini & Goedert, 2000).

Nel cervello sano, la proteina α -sinucleina sembra implicata in processi sinaptici e funzioni mitocondriali; nelle sinucleinopatie essa viene prodotta in eccesso e subisce "misfolding", ovvero un ripiegamento errato in una forma anormale: in questo caso gli aggregati diventano neurotossici (Melki et al., 2015)

La MP è per lo più idiopatica, tuttavia può presentarsi anche in forma ereditabile, nel 5-10% dei casi: in tale occasione, la presenza di una mutazione nel gene che codifica per la produzione di α -sinucleina (SNCA), associata ad un'iperproduzione della proteina, avvalorava il ruolo decisivo dell' α -sinucleina nella malattia.

Altri meccanismi patofisiologici implicati nella genesi della MP sono: disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo e neuroinfiammazione (Poewe et al, 2017).

1.2 Fisiopatologia: il modello a stadi di Braak

Per molto tempo la visione più accreditata ha ritenuto che il punto di partenza fondamentale, nella fisiopatologia della MP, fosse la degenerazione dei neuroni dopaminergici all'interno della substantia nigra. Tuttavia, questo assunto fu messo in discussione da Braak e colleghi, che introdussero l'idea di un modello a stadi per spiegare come evolve e si diffonde la patologia nelle strutture cerebrali (Braak et al., 2003). Il criterio maggiormente tenuto in considerazione dal gruppo di studiosi fu la presenza di lesioni cerebrali dovute all'accumulo di α -sinucleina, e quindi di corpi e di neuriti di Lewy. Furono perciò analizzati, al momento dell'autopsia, i cervelli di soggetti deceduti, che avevano sofferto in vita di MP. Questi casi vennero confrontati raggruppandoli per gravità dei sintomi, supponendo che sintomi più gravi sottintendessero la presenza di uno stadio più avanzato della malattia.

Vennero così individuati sei stadi (Figura 1.1)

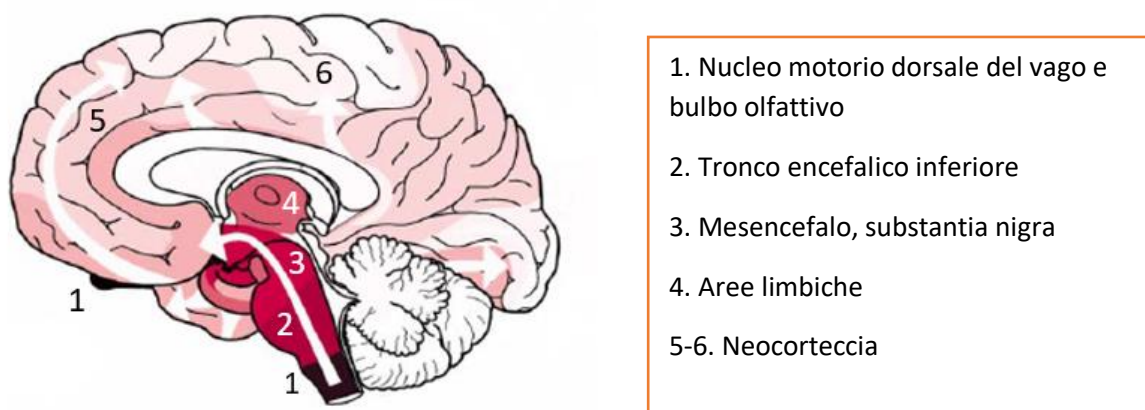


Figura 1.1. Percorso della progressione della sinucleinopatia nel cervello. I numeri indicano le principali aree colpite, in ordine temporale, seguendo il modello a stadi di Braak. Tratto e adattato da Braak et al., 2003.

-Il primo stadio corrisponde all'esordio della malattia nel nucleo motorio dorsale del vago, con il coinvolgimento del bulbo olfattivo e la parte anteriore del nucleo olfattivo.

-Il secondo stadio vede colpita la parte inferiore del tronco encefalico, comprese aree chiave per l'olfatto, per l'omeostasi del sonno, ma anche aree potenzialmente responsabili di disturbi del sonno come il *Disturbo comportamentale del sonno REM* (REM sleep Behavioural Disorder, RBD). Queste strutture sono ad esempio: il nucleo caudale del

Raphe, nucleo reticolare gigantocellulare, complesso ceruleus-subceruleus e il bulbo ventromediale.

-Nel terzo e quarto stadio, l'accumulo dei LB arriva ad interessare la substantia nigra e altri nuclei mesencefalici e prosencefalici. È a questo punto che si manifesta il passaggio dai sintomi non motori (come perdita dell'olfatto e disturbi del sonno) ai sintomi motori, in particolare la triade fondamentale per la diagnosi di MP: tremore, rigidità e bradicinesia (parkinsonismi), che verranno descritti più approfonditamente nei prossimi paragrafi.

-Infine, in corrispondenza degli stadi quinto e sesto, la patologia raggiunge anche la neocorteccia, portando alla comparsa di sintomi neuropsichiatrici: depressione, grave declino cognitivo, allucinazioni visive.

Il modello di Braak e colleghi ha una notevole importanza poiché implica che le lesioni dovute a LB comincino a diffondersi molto prima della comparsa delle disfunzioni motorie, dando luogo a sintomi non motori in fase pre-clinica. Il deficit dopaminergico, derivante dalla degenerazione della substantia nigra, non è così prominente dall'esordio, ma si manifesta invece negli stadi intermedi della malattia, per poi progredire in modo insidioso. Al momento della diagnosi della MP, quando quindi i sintomi diventano evidenti, gran parte dei neuroni dopaminergici della substantia nigra sono andati persi, e la neurodegenerazione ha già avuto modo di diffondersi nel resto del cervello.

Si tratta comunque di un modello ad oggi molto dibattuto. Innanzitutto, utilizza come indice di diffusione della malattia esclusivamente la distribuzione topografica dei LB e delle conseguenti lesioni; non si occupa della degenerazione neuronale che porta ad atrofia, non per forza correlata all'accumulo di α -sinucleina (Chaudhuri et al., 2006). Inoltre, il modello non prende in considerazione la comparsa precoce di sintomi cognitivi o neuropsicologici: non è in grado di spiegare quindi tutti i tipi di fenotipi clinici di MP, che potrebbero non seguire il pattern di progressione proposto.

Rimane comunque uno schema importante per spiegare lo sviluppo e l'andamento dei sintomi non motori e motori, in associazione con la diffusione della patologia all'interno del cervello.

1.3 Alterazioni strutturali e neurotrasmettitoriali

Tra le strutture più colpite dall'accumulo di LB, e quindi dalla morte neuronale, figurano i gangli della base, responsabili di diverse e importanti funzioni implicate nel controllo delle azioni e dei comportamenti finalizzati. La conseguenza diretta del danno a queste strutture

è l'alterazione funzionale del circuito dopaminergico nigro-striatale, che proietta dalla substantia nigra allo striato (composto da caudato e putamen). Questo circuito controlla principalmente le azioni all'interno di un contesto, regolando i movimenti volontari, facilitandoli o inibendoli; infatti la dopamina è un neurotrasmettitore con un ruolo di primaria importanza nella regolazione del movimento, della cognizione e della motivazione. Il deficit dopaminergico porta ad una riduzione della tipica pigmentazione della substantia nigra, nella quale normalmente i neuroni dopaminergici sono presenti in elevata concentrazione.

La funzione motoria dello striato non dipende solamente dalla dopamina, ma anche dalla sua interazione con l'acetilcolina (ACh). Inoltre, anche il GABA (acido γ -amminobutirrico) e il glutammato modulano gli effetti della dopamina all'interno della substantia nigra. Il deficit dopaminergico si associa ad un aumento della concentrazione di GABA nello striato, con conseguente aumento della sua funzione inibitoria (Barone, 2010). Nonostante quindi la dopamina sia il neurotrasmettitore maggiormente coinvolto nella regolazione motoria del circuito nigro-striatale, non è il solo a subire un'alterazione funzionale in concomitanza con la MP. Anche noradrenalina e serotonina possono andare incontro a variazioni, dando luogo soprattutto a sintomi non motori, disturbi dell'umore e ansia.

1.4 Trattamento farmacologico e DBS

Ad oggi non esiste una cura risolutiva per la MP, tuttavia sono disponibili alcune opzioni di trattamento, per ridurre i sintomi ed incrementare la funzionalità nella vita quotidiana e quindi la qualità della vita.

Il trattamento farmacologico più comune per la sintomatologia della MP è quello che va ad agire principalmente sul circuito dopaminergico.

Il farmaco *gold standard* utilizzato per trattare gli aspetti motori è la Levodopa, il quale attraversa la barriera emato-encefalica e viene convertito in dopamina, portando miglioramenti significativi della sintomatologia. Tuttavia, esso comporta anche importanti effetti collaterali, tra i quali effetti periferici, come nausea e ipotensione, e gravi complicazioni motorie, come fluttuazioni motorie, discinesia, distonia, "wearing off" (riduzione dell'effetto terapeutico). Questi effetti indesiderati sono dovuti principalmente al tipo di stimolazione dopaminergica esogena, che è fasica e discontinua, diversamente dalla produzione fisiologica di dopamina, che avviene invece con continuità. (Balestrino e

Schapira, 2019). Le complicazioni motorie associate alla Levodopa sono correlate alla severità della neurodegenerazione dopaminergica: più questa è grave, più emergeranno gli effetti collaterali.

Anche gli agonisti della dopamina sono utilizzati per il trattamento della MP. Essi hanno il vantaggio di essere associati a minor rischio di comparsa di discinesia, a fronte però di una ridotta efficacia nel contrastare i sintomi motori, rispetto alla Levodopa. Possono essere somministrati come monoterapia nelle fasi iniziali della malattia, oppure in trattamento combinato con la Levodopa. Tra questi agonisti troviamo ad esempio il Ropinirolo (Requip) o l'Apomorfina. I farmaci dopamino-agonisti sono stati associati anche all'insorgenza di disturbi collaterali, tra cui il più importante è il Disturbo del controllo degli impulsi (Impulse Control Disorder, ICD) (Weintraub et al., 2010), ovvero una condizione psichiatrica che porta a comportamenti compulsivi e ripetitivi in modo eccessivo, che possono anche arrivare ad essere dannosi per se stessi o gli altri. Tra gli ICDs più comuni troviamo il gioco d'azzardo compulsivo (gambling), ossessioni sessuali, disturbi alimentari compulsivi, shopping compulsivo.

Ai fini di potenziare la stimolazione dopaminergica possono essere usati anche gli Inibitori delle monoammino ossidasi B (MAO-B), che riducono il metabolismo della dopamina. Se utilizzati nelle fasi iniziali della malattia, portano ad un lieve miglioramento dei sintomi con ridotti effetti collaterali; nelle fasi più avanzate invece sono solitamente somministrati insieme ad altri farmaci per ridurre le fluttuazioni motorie (Balestrino e Schapira. 2019)

Altri trattamenti farmacologici possono includere:

- inibitori dell'enzima COMT (Catecol-O-metil transferasi)
- anticolinergici (come l'Amantadina, migliorano i sintomi motori ma possono causare deficit cognitivi)
- inibitori dell'Acetilcolinesterasi AChE (migliorano la prestazione cognitiva e comportamentale ma aumentano il tremore)
- farmaci serotoninergici.

Un esempio di trattamento non farmacologico della MP è la Stimolazione cerebrale profonda o Deep Brain Stimulation (DBS). Questa si basa sulla somministrazione di una corrente elettrica diretta ad alta frequenza, che può avere come target il nucleo sub-talamico, il globus pallidus o il talamo. Può essere effettuata su pazienti che soffrono di una MP farmaco-resistente, ma questi devono essere selezionati in base ad altri criteri specifici, tra cui

l'assenza di deficit cognitivi. Può essere un trattamento efficace per ridurre i sintomi motori, alcuni sintomi non motori, mitigare gli effetti collaterali dei farmaci, ridurre la disabilità e aumentare la qualità della vita (Balestrino e Schapira, 2019).

1.5 Diagnosi clinica

Sintomi motori

La diagnosi di MP si basa principalmente su sintomi motori. Un documento di Postuma e colleghi del 2015 presenta i criteri della International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) per la diagnosi clinica della MP. Il prerequisito fondamentale per l'applicazione dei criteri è la presenza di parkinsonismo, ovvero: bradicinesia, in combinazione o con rigidità, o con tremore a riposo, o con entrambi.

La bradicinesia si configura come rallentamento dei movimenti e decremento nell'ampiezza o velocità nell'esecuzione dei movimenti. Può essere valutata nel paziente con alcuni test motori come ad esempio il "finger tapping", "toe tapping", o movimenti delle mani. La bradicinesia può presentarsi anche nei movimenti legati al linguaggio parlato, o nell'andatura, tuttavia per la diagnosi di parkinsonismo la bradicinesia deve essere presente e documentata a livello degli arti superiori o inferiori.

La rigidità muscolare viene rilevata quando si verifica una resistenza del paziente ai movimenti passivi applicati dall'esaminatore; si tratta quindi di un particolare stato ipertonico che non si limita ad una semplice difficoltà a rilassarsi.

Il tremore comporta una serie di movimenti involontari e si manifesta, con una frequenza dai 4 ai 6 Hz, negli arti paziente completamente a riposo. Spesso si associa anche ad un tremore cinetico e posturale (non a riposo), tuttavia questa tipologia non è sufficiente a soddisfare i criteri diagnostici.

L'instabilità posturale non figura come un criterio diagnostico, ma rimane un sintomo molto comune nella MP, presentandosi solitamente negli stadi più avanzati della malattia. Frequenti sono anche disturbi della deambulazione (come la festinazione, che porta a muoversi a piccoli passi molto ravvicinati) e "freezing" (improvvisa sensazione di avere i piedi incollati al pavimento); questi possono contribuire alle frequenti cadute.

Possono manifestarsi anche altri sintomi motori secondari, come ad esempio: anormalità posturali, micrografia, disturbi del linguaggio parlato, ipomimia, alterazioni dei movimenti oculari (Balestrino e Schapira, 2019).

Frequentemente i sintomi motori si presentano unilateralmente, a causa di una neurodegenerazione nigrostriatale asimmetrica.

Diversi pazienti possono manifestare una predominanza di segni e sintomi motori diversi, facendo emergere una certa eterogeneità nella popolazione colpita da MP. I sottotipi motori principali sono quello “tremore-dominante”, quello “rigido/acinetico”, oppure quello in cui prevale instabilità posturale e difficoltà nella deambulazione (‘postural instability and gait difficulty’, PIGD).

La MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) è la scala più frequentemente utilizzata per valutare le difficoltà e l’impatto delle complicanze motorie nella vita di tutti i giorni. Si compone di quattro parti: esclusa la prima parte (dedicata ai sintomi non motori), le rimanenti sono costruite per valutare gli aspetti motori della sintomatologia. La MDS-UPDRS ha un ruolo importante sia nel contesto clinico che nella ricerca: in entrambi i casi consente di valutare e monitorare i pazienti o i soggetti di ricerca.

Sintomi non motori

Nonostante la malattia di Parkinson sia conosciuta principalmente come un disturbo del movimento, essa è spesso caratterizzata anche da un gran numero di sintomi non motori. Possono presentarsi disturbi neuropsichiatrici (come depressione, psicosi, allucinazioni, ansia), disturbi del sonno (come insonnia, sindrome della gamba senza riposo, RBD, sonnolenza diurna), disfunzioni autonome (incontinenza, ipotensione ortostatica), disturbi gastrointestinali, problemi sensoriali, soprattutto olfattivi (anosmia o iposmia), ma anche disfunzioni visive. La presenza di questi sintomi solitamente correla con l’età e la gravità della malattia, anche se alcuni possono manifestarsi anche prima della diagnosi clinica e quindi della comparsa dei sintomi motori (Chaudhuri et al., 2006). Il motivo può essere ricondotto alle tempistiche di progressione e diffusione della malattia nelle diverse aree del cervello. Mantenendo come punto di riferimento il modello a stadi di Braak, sappiamo che le lesioni cominciano a presentarsi tempo prima che si rilevi un danno alla substantia nigra o alle altre regioni legate a disfunzioni somato-motorie. Nei primi due stadi si rileva la presenza di corpi di Lewy nelle aree chiave deputate all’olfatto, come anche in

aree del tronco encefalico (come il complesso ceruleus-subceruleus, nucleo peduncolopontino e nucleo del Raphe) importanti nella regolazione del ritmo sonno-veglia e implicate nel RBD. È quindi ragionevole ipotizzare una precoce comparsa di sintomi come RBD o iposmia in concomitanza con i primissimi stadi della neurodegenerazione. Anche i sintomi depressivi, molto comuni nella MP, potrebbero precedere le disfunzioni motorie: nella depressione sono implicate disfunzioni dei sistemi neurotrasmettitoriali nella substantia nigra, nuclei del Raphe e locus ceruleus, aree come sappiamo danneggiate nei primi due stadi di degenerazione di Braak (Postuma et al., 2012).

All'interno del quadro diagnostico, i sintomi non motori vengono spesso sottovalutati o poco indagati, non essendoci una strategia precisa e condivisa per identificarli, diagnosticarli e trattarli. Questo avviene sia a causa della natura eterogenea e non specifica di tali sintomi, ma anche a causa della tendenza di geriatri e neurologi a delegare questo aspetto della diagnosi ad altre figure (medici di famiglia o infermieri), come se questi aspetti fossero secondari nel quadro diagnostico (Chaudhuri et al., 2006).

Diversi studi hanno dimostrato che i sintomi non motori sono molto comuni in pazienti che hanno da poco ricevuto una diagnosi di MP, e che hanno un effetto significativamente negativo sulla qualità della vita. In un lavoro di Duncan e collaboratori del 2014, in cui la presenza di sintomi non motori viene messa in relazione con la qualità della vita salute-relata (utilizzando il questionario self-reported Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire, PDQ-39), risultano avere un impatto significativo: sintomi depressivi, ansia, disturbi del sonno problemi di concentrazione e di memoria. Anche il numero totale di tutti i sintomi non motori riportati risulta significativamente correlato all'indice cumulativo di qualità della vita PDQ-SI. Inoltre nei pazienti con sottotipo PIGD è riportato un maggior numero di sintomi non motori e una peggiore qualità della vita rispetto ai pazienti con sottotipo tremore-dominante (Duncan et al., 2014).

Riducendosi la qualità della vita e aumentando la disabilità, aumentano anche i costi economici associati alla salute sia in modo diretto (numero di ospedalizzazioni e istituzionalizzazioni), che in modo indiretto (perdita di produttività, assenteismo, ridotta performance lavorativa, sia per i pazienti stessi che per i familiari/caregivers che se ne occupano) (Kowal et al., 2013).

Mentre i sintomi motori godono di una buona risposta ai farmaci dopaminergici (soprattutto la bradicinesia e la rigidità), i sintomi non motori si comportano in modo differente,

mostrandosi generalmente non responsivi a questa classe di farmaci. Come è stato già evidenziato, tali sintomi derivano dal coinvolgimento di aree cerebrali e sistemi neurotrasmettitoriali diversi, in buona parte non dopaminergici: neuroni noradrenergici nel locus ceruleus, neuroni colinergici nel nucleo basale di Meynert, nucleo motorio dorsale del vago, nucleo peduncolo-pontino, regione olfattiva.

In certi casi, la L-Dopa o gli agonisti della dopamina potrebbero addirittura portare al peggioramento di alcuni sintomi, come la sindrome da disregolazione dopaminergica, allucinazioni, disturbo del controllo degli impulsi. Potrebbero anche avere un ruolo nel deterioramento delle funzioni cognitive, e nella frammentazione del sonno (Sethi, 2008).

Per la valutazione dei sintomi non motori esistono diverse scale focalizzate su aree funzionali specifiche, ad esempio la *SCOPA-aut* per i sintomi autonomici, la *Parkinson's disease sleep scale* per i disturbi del sonno (Chaudhuri et al., 2006), o il *Neuropsychiatric Inventory* per i sintomi neuropsichiatrici e comportamentali. Oltre a questi test specifici può essere anche utilizzato, come strumento di screening rapido, il *NMSQuest*, comprensivo di tutti i sintomi non motori principali.

Sintomi prodromici

Alcuni sintomi non-motori, detti “prodromici o premotori”, hanno un ruolo di rilievo in quanto possono comparire molto tempo prima (anche 10 anni prima) che emerga un quadro motorio patologico.

Come è stato oramai più volte puntualizzato, la malattia di Parkinson non prevede un esordio improvviso, bensì una lenta neurodegenerazione, che negli stadi iniziali può non essere sufficiente a consentire una diagnosi. Nel 2014, il gruppo di ricerca di Postuma, Berg e colleghi ha individuato tre stadi che dovrebbero portare alla diagnosi di MP:

- 1) Parkinson preclinico, in cui la neurodegenerazione è già presente ma non ha ancora portato a segni o sintomi evidenti;
- 2) Parkinson prodromico, in cui si possono già osservare i primi segni e sintomi, ma questi sono ancora insufficienti per la diagnosi;
- 3) Parkinson clinico, in cui la comparsa di evidenti sintomi motori porta con maggiore certezza ad una diagnosi clinica.

Inoltre, nel 2015 sono stati introdotti dall'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) i criteri prodromici in relazione alla probabilità che la malattia sia

effettivamente presente in fase prodromica. Tale probabilità dovrebbe essere almeno dell'80% (Berg et al., 2015).

I criteri comprendono sia fattori di rischio (come età, sesso, storia familiare), che marker prodromici (soprattutto non motori). Per ogni criterio viene calcolato quindi un indice di probabilità (Likelihood ratio, LR), che descrive la potenza statistica con cui l'esito di un certo test diagnostico aumenta o diminuisce la probabilità della malattia. Tra i principali marker prodromici (riportati in Tabella 1.1), spiccano soprattutto: RBD idiopatico confermato con polisonnografia (LR+= 130) e disfunzione olfattiva (LR+=4.0). In letteratura anche la depressione (LR+=1.8) e la costipazione (LR+=2.2) sono spesso riportati come marker predittivi rilevanti.

Tabella 1.1 Indici di probabilità (Likelihood ratios, LR) dei principali marker prodromici individuate dall' International Parkinson and Movement Disorder Society

Marker prodromici	LR+	LR-
RBD (test PSG)	130	0.62
RBD (questionario >80% spec)	2.3	0.76
Perdita dell'olfatto	4.0	0.43
Costipazione	2.2	0.80
Eccessiva sonnolenza diurna	2.2	0.88
Ipotensione	2.1	0.87
Disfunzione erettile grave	2.0	0.90
Disfunzione urinaria	1.9	0.90
Depressione (con/senza ansia)	1.8	0.85

Note. I LR positivi (>1) indicano quanto la presenza del criterio aumenta la probabilità di malattia; i LR negativi (<1) indicano quanto l'assenza del criterio riduce la probabilità di malattia. Più i valori si avvicinano all'1, minore è il peso del criterio nello stabilire la probabilità. Tratto ed adattato da Berg et al. (2015).

Una volta ottenuti gli indici di probabilità per ciascun marker, individuato in un paziente, tutti gli indici possono essere moltiplicati tra loro così da ottenere un LR totale del Parkinson

prodromico per quel paziente. Si consideri l'importanza dell'indipendenza tra i diversi marker: se non fosse dimostrata, si rischierebbero bias nel calcolo del LR, sovrastimando la probabilità (Fereshtehnejad et al., 2017).

Questi criteri sono costruiti principalmente con fini di ricerca, e hanno la funzione di predire *se* la neurodegenerazione è già presente (e quindi probabilmente convertirà anche fenotipicamente nella fase clinica della MP), senza dare indicazioni sul *quando* questa progredirà.

Nella versione aggiornata dei criteri MDS per la MP prodromica sono stati introdotti alcuni nuovi marker: la presenza di diabete di tipo 2 (LR+ = 1.5, LR- = 0.97), deficit cognitivi (LR+=1.8, LR-=0.88) e ridotta attività fisica (LR+= 1.3, LR-=0.91) (Heinzel et al., 2019).

Nel corso dell'ultimo decennio, la letteratura si è arricchita di numerosi lavori prospettici longitudinali aventi come target la MP prodromica. Uno studio svolto a Brunico, per esempio, ha seguito 546 partecipanti per 10 anni, dimostrando che criteri quali olfatto, iperecogenicità della substantia nigra, probabile RBD (basato su report soggettivi, senza esame polisonnografico) e ipotensione sintomatica, predicevano con probabilità significativa le diagnosi di MP (Mahlknecht et al., 2018).

Lo studio delle fasi prodromiche della MP assume un'importanza notevole in ambito di ricerca, per diversi motivi. Innanzitutto, offre una preziosa opportunità per testare terapie neuroprotettive in via di sviluppo, poiché i soggetti individuati in fase prodromica godrebbero di un processo neurodegenerativo agli esordi, in cui vi è ancora ampio spazio di intervento. Inoltre, questi pazienti potrebbero non essere già sottoposti a terapie farmacologiche, che costituiscono uno dei principali fattori confondenti di questo genere di studi. Candidati ottimali ad esempio potrebbero essere soggetti con RBD idiopatico, un forte predittore clinico di MP. Gruppi coorte di soggetti con RBD possono essere considerati per studiare i valori predittivi di altri marker prodromici.

Risulta fondamentale infine porre l'attenzione sui possibili sottotipi di MP prodromica: essendo questa malattia un processo neurodegenerativo eterogeneo, è plausibile che ad ogni sottotipo di paziente con MP corrisponda un corredo di marker diversi, che non possono essere ridotti ad un unico profilo comune (Postuma et al., 2019)

1.6 Deterioramento cognitivo nella MP

Tra gli aspetti non motori della Malattia di Parkinson, i sintomi da deterioramento cognitivo comportano un impatto fortemente rilevante sulla qualità della vita dei pazienti e dei caregiver (Lawson et al., 2014; Deane et al., 2014). Questi deficit possono emergere in diverse abilità cognitive, con profili neuropsicologici vari ed eterogenei, a diversi livelli di gravità e di impatto sulla funzionalità della vita quotidiana.

Il declino cognitivo può presentarsi, prima che come grave condizione patologica di Demenza, anche come Declino cognitivo lieve, in inglese “Mild cognitive impairment” (MCI), ovvero un livello di deterioramento cognitivo intermedio in cui i principali deficit esecutivi, mnestici e visuospatiali non sono tali da decretare una diagnosi di Demenza. I pazienti con recente diagnosi di MP hanno una probabilità doppia di sviluppare MCI rispetto a soggetti sani (Aarsland et al., 2009) e nei pazienti non dementi si considera una prevalenza media del 27% (con un range dal 19 al 38%). Il MCI è fortemente associato ad aumento dell'età, gravità e durata della malattia, oltre che essere un predittore del successivo sviluppo di Demenza (Litvan et al., 2011).

Si stima che l'80% dei pazienti con MP sviluppi demenza entro 15-20 anni dall'esordio (Aarsland e Kurz, 2010). Nei pazienti MP-MCI (Disturbo cognitivo lieve associato a Malattia di Parkinson), la progressione a demenza può avvenire con più elevata frequenza e più velocemente dei pazienti senza MCI (Pedersen et al., 2013); tuttavia, il quadro patologico eterogeneo porta a profili di rischio diversi. Ad esempio, il sottotipo di pazienti con sintomi assiali non responsivi alla dopamina hanno una maggiore tendenza a sviluppare demenza in breve tempo. Al contrario, nel sottotipo tremore-dominante, questa progressione si sviluppa molto più raramente (Alves et al., 2006).

I fattori di rischio più affidabili per la demenza associata a MP (MP-D), identificati da studi longitudinali, sono l'età avanzata, gravità della malattia, presenza di rigidità, instabilità posturale e disturbi della deambulazione, e diagnosi di MCI (Emre et al. 2007).

1.6.1 Profili cognitivi e Dual syndrome hypothesis

Il deterioramento cognitivo non avviene in modo lineare per tutti i domini, e non segue lo stesso identico pattern per tutti i pazienti. Comprendere l'eterogeneità dei profili cognitivi è

fondamentale per studiare i diversi sottogruppi di pazienti con MP in associazione con una certa prognosi.

Uno studio di coorte longitudinale, denominato CamPaIGN (Cambridgeshire Parkinson's Incidence from GP to Neurologist) study (Foltnie et al., 2004), ha fornito un numero considerevole di dati per studiare l'evoluzione della MP in un'ampia popolazione. Kehagia e colleghi hanno identificato nel 2012 cinque sottogruppi cognitivi di pazienti alla comparsa della malattia:

- 1) Gruppo con prestazione deficitaria nel test "Torre di Londra" (che valuta le funzioni esecutive): associata ad una compromissione fronto-striatale
- 2) Gruppo con prestazione deficitaria nel test di memoria di riconoscimento di pattern visivi: associata a disfunzione del lobo temporale
- 3) Gruppo con entrambi i deficit
- 4) Gruppo con abilità cognitive prevalentemente preservate
- 5) Gruppo con demenza (MMSE>24)

È stato individuato un fenotipo di pazienti con tendenza a sviluppare più velocemente MP-D, caratterizzati da età avanzata all'esordio (>72 anni) e da scarsa performance in due semplici test di fluenza semantica e copia di pentagoni (Williams Gray et al., 2007).

Alla luce di queste evidenze, l'ipotesi della "Doppia sindrome" (*Dual Syndrome Hypothesis*) distingue per l'appunto due sindromi principali. La prima caratterizza pazienti con MP senza demenza, affetti da MCI, con fenotipo tremore-dominante; comporta deficit neuropsicologici in test esecutivi di pianificazione e memoria di lavoro, che riflettono una disfunzione fronto-striatale. Il secondo tipo di sindrome individua pazienti con fenotipo acinetico e disturbo della deambulazione; comporta deficit precoci nelle funzioni visuospatiali e di fluenza semantica, associati probabilmente a danni ad aree più posteriori della corteccia e al lobo temporale. Questo gruppo mostra una più rapida progressione a Demenza e sembra beneficiare dei farmaci colinergici (Kehagia et al., 2012).

È stato tuttavia teorizzato che la disfunzione fronto-striatale sia il fattore che meglio predice la conversione da MP-MCI a MP-D (Lee et al., 2014). È possibile anche che la sindrome disesecutiva sia un predittore a lungo termine, mentre la sindrome cortico-posteriore predica una conversione più imminente (Biundo et al., 2017).

1.6.2 Cambiamenti strutturali e neurobiologici alla base del declino cognitivo

Generalmente, i sintomi cognitivi nella MP sono riconducibili principalmente ad una disfunzione fronto-striatale, legata alla demodulazione dopaminergica, che porta come conseguenza a deficit soprattutto esecutivi in flessibilità, pianificazione, memoria di lavoro. Con lo sviluppo della demenza, si aggiunge anche una disfunzione colinergica che causa non solo deficit esecutivi, ma anche visuospatiali e mnestici (Kehagia et al., 2010). A livello strutturale il declino delle funzioni cognitive si associa ad atrofia cerebrale in diverse aree corticali e sottocorticali del cervello. In uno studio di Biundo e colleghi del 2013, sono stati analizzati con risonanza magnetica i cambiamenti nello spessore cerebrale in pazienti Parkinson con MCI, e confrontati con controlli sani, in modo tale da individuare le possibili associazioni con il quadro cognitivo. I risultati mostrano che, oltre ad una riduzione di spessore in aree occipito-parietali, orbito-frontali e olfattive, nei soggetti con MCI si registrano anche diversi deficit cognitivi che correlano con un ispessimento cerebrale nelle aree parieto-frontali di destra e temporo-occipitali di sinistra. Quest'ultimo aspetto potrebbe essere sostenuto da meccanismi di plasticità cerebrale e riorganizzazione neuronale, con funzione compensatoria nei compiti cognitivi (Biundo et al., 2013).

Storicamente, fino a pochi decenni fa, il declino cognitivo era considerato relato esclusivamente alla deplezione dopaminergica all'interno della substantia nigra, un danno limitato quindi alla componente sottocorticale. Numerosi studi più recenti tuttavia hanno dimostrato che questa sintomatologia è associata anche a disfunzioni corticali, non strettamente dopaminergiche e non limitate alla substantia nigra (Kehagia et al., 2010). Molteplici processi, interconnessi o indipendenti gli uni dagli altri, sono quindi responsabili del quadro eterogeneo di cambiamenti cognitivi: disregolazione di diversi neurotrasmettitori, accumulo di LB e di placche amiloidi, danni vascolari.

Che il danno cognitivo non sia interamente dipendente dalle disfunzioni del circuito dopaminergico è dimostrato anche dal fatto che la L-dopa ha effetti solo parziali su questa classe di deficit (Lange et al., 1992), non è quindi da trascurarsi l'effetto degli squilibri nei sistemi colinergici, serotoninergici e noradrenergici.

1.6.3 Ipotesi della overdose dopaminergica

Secondo la “*Dopamine overdose hypothesis*” (Kehagia et al., 2010), si osserva un effetto non lineare dei farmaci dopaminergici sui sintomi cognitivi, dovuto all’asimmetria spazio-temporale della deplezione della dopamina. La degenerazione infatti coinvolgerebbe inizialmente la corteccia dorsolaterale-prefrontale, e solo successivamente si estenderebbe al circuito ventro-striatale che comprende la corteccia orbito-frontale, il nucleo accumbens, nucleo caudato e striato ventrale (Cools, 2006). I farmaci dopaminergici sarebbero quindi in grado di migliorare gli aspetti cognitivi sostenuti dal circuito fronto-striatale (deficit esecutivi), ma possono non essere di aiuto o addirittura aggravare (a causa di un “overdose” di dopamina) quelle funzioni cognitive che dipendono dal circuito ventro-striatale, meno soggetto a deplezione dopaminergica negli stadi iniziali della patologia. Esempi di funzioni potenzialmente oggetto di un peggioramento possono essere: comportamenti impulsivi, decision making e compiti di reversal learning (abilità di apprendere una regola e invertirla nella messa in atto). Anche le abilità di apprendimento in generale potrebbero essere compromesse a causa dell’overdose dopaminergica. A tal riguardo, all’interno del sistema meso-cortico-limbico, che regola i comportamenti e le risposte basati su feedback esterni, un aumento globale di dopamina potrebbe silenziare i segnali fasici stimolo-specifici, che solitamente permettono di associare lo stimolo ad una risposta, meccanismo centrale nell’apprendimento (Kehagia et al., 2010).

1.6.4 Test e strumenti di screening cognitivo

Tra i test che valutano le abilità cognitive, quelli che misurano la memoria verbale, l’attenzione e le abilità visuospatiali sono i migliori predittori di MP-MCI (Biundo et al., 2013); mentre deficit nella memoria verbale e nelle abilità visuospatiali sono state associate ad un maggior rischio di demenza (Williams-Gray et al., 2013).

Per quanto riguarda gli strumenti di screening cognitivo utilizzabili con pazienti affetti da MP, sono state individuate 12 scale dalla review di Skorvanek e collaboratori del 2018 (Tabella 1.2). Tra queste, tre scale (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; Mattis Dementia Rating Scale, DRS-2; Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale, PD-CRS) sono state classificate come “raccomandate” dagli stessi autori. Il Mini Mental State Examination (MMSE) è stato classificato come “raccomandata con riserva”, per via della sua scarsa sensibilità nel rilevare la compromissione cognitiva lieve.

Tabella 1.2 Sintesi delle più importanti scale di screening cognitivo individuate da Skorvanek e collaboratori (2018).

Scale non specifiche per la MP	Scale specifiche per la MP
<i>Mattis Dementia Rating Scale (DRS-2):</i> deficit frontali subcorticali	<i>Montreal Cognitive assessment (MoCA):</i> breve screening di tutte le abilità cognitive
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE):</i> bassa sensibilità per MCI, molto utilizzato con la demenza	<i>Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale (PD-CRS)</i>
<i>Cambridge Cognitive Assessment (CAMCOG)</i>	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)</i>
<i>Frontal Assessment Battery (FAB):</i> funzionamento esecutivo globale	<i>Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG)</i>
	<i>Mini-Mental Parkinson (MMP):</i> valuta attenzione, concettualizzazione, orientamento, flessibilità cognitiva, fluenza verbale, memoria visiva e registrazione visiva

1.6.5 Criteri diagnostici per MP-MCI

Secondo i criteri inizialmente proposti da Petersen e colleghi nel 1999, la diagnosi di MCI si verifica se il declino cognitivo possiede determinate caratteristiche:

- 1) Presenza di problemi di memoria, verificabili da una figura clinica professionale
- 2) Nessun impatto sulle attività di vita quotidiana
- 3) Nessun impatto sulle funzioni cognitive globali
- 4) Prestazioni mnestiche anormali per l'età della persona
- 5) Assenza di demenza

Questi criteri sono stati revisionati nel 2004 e 2009, e ciò ha portato all'individuazione di parametri più aggiornati:

- 1) Rilevazione soggettiva declino cognitivo (preferibilmente confermata da un parente o una fonte affidabile)
- 2) Compromissione in uno o più domini cognitivi

3) Preservata autonomia nelle abilità funzionali

4) Assenza di demenza

Nel 2012, la Movement Disorder Society ha incaricato una task force per redigere una procedura diagnostica di MCI più esaustiva e più compatibile con un quadro specifico di MP. Sono stati quindi proposti criteri basati sull'analisi della letteratura e sul consenso tra esperti. Il documento (Litvan et al., 2012), comprende criteri di inclusione e di esclusione, oltre che due livelli di diagnosi per decretare la presenza di MP-MCI.

I criteri di inclusione sono:

- Diagnosi di MP confermata
- Declino cognitivo insidioso
- Compromissione riportata dal paziente, o dal caregiver, o dal clinico
- Deficit nei test cognitivi
- Nessuna interferenza con l'autonomia funzionale

I criteri di esclusione sono:

- Presenza di parkinsonismo con cause differenti da MP
- Diagnosi di MP-D secondo criteri MDS
- Deterioramento cognitivo spiegabile da altre cause diverse da MCI
- Presenza di disturbi in comorbidità con MP che possono impattare sulla prestazione cognitiva

La diagnosi di primo livello prevede l'utilizzo di un assessment cognitivo breve, che può quindi riportare compromissione in una scala di abilità cognitive globali oppure in una batteria di test limitata. Una batteria limitata comprende solo un test per ogni dominio cognitivo (esecutivo, linguaggio, memoria, attenzione e memoria di lavoro, abilità visuospatiale), oppure un numero di test inferiore a cinque. Per la diagnosi di MP-MCI, si considera una compromissione significativa in almeno due test. Questa tipologia breve di assessment ha il vantaggio di essere somministrabile in poco tempo, ma possiede una certezza diagnostica inferiore, oltre a non permettere la distinzione tra sottotipi di MP-MCI. La diagnosi di secondo livello prevede un assessment formale e comprensivo di almeno due test per ciascun dominio cognitivo. La compromissione significativa deve anche in questo caso essere rilevata in almeno due test. Questa procedura aumenta la sensibilità della diagnosi e permette di differenziare i diversi sottotipi: si parlerà di dominio singolo quando la prestazione deficitaria emerge in due test all'interno dello stesso dominio, con tutti gli altri domini preservati; è da considerarsi invece dominio multiplo il sottotipo corrispondente ad

una prestazione è deficitaria in almeno un test in due o più domini differenti. Generalmente viene indicato anche se il sottotipo è amnesico o non amnesico, tuttavia sarebbe preferibile specificare più precisamente quali domini sono colpiti per ogni quadro diagnostico, ad esempio: MP-MCI a dominio multiplo (memoria, abilità visuospatiali). Il sottotipo MP-MCI 'a dominio singolo non amnesico' risulta essere il più comune (Litvan et al., 2011).

Una raccomandazione, presente nel documento della task force commissionata dalla MDS, è quella di giudicare i rischi che le fluttuazioni motorie o gli effetti dei farmaci possano comportare per la performance ai test cognitivi. Si consiglia di eseguire le valutazioni con il paziente in stato "ON" (quando il farmaco sta effettivamente avendo effetto nel controllo dei sintomi), oltre che lontano dall'assunzione di farmaci anticolinergici (utilizzati per gestire sintomi motori ma deleteri per le abilità cognitive). Anche i sintomi neuropsichiatrici come depressione o psicosi possono essere invalidanti per la performance del paziente, e quindi mettere in discussione una diagnosi affidabile di MP-MCI (Litvan et al., 2012)

Per i test diagnostici, i cut off consigliati non utilizzano un valore di soglia specifico, ma un range variabile di 1-2 o più deviazioni standard al di sotto della media dei dati normativi. L'eccessiva variabilità di queste misure riduce l'accuratezza della diagnosi; inoltre l'eterogeneità dei profili che si possono riscontrare all'interno dell'etichetta MCI, comporta il bisogno di cogliere diversi livelli di gravità della diagnosi cognitiva. La diversificazione di tali profili di MCI in termini di severità, piuttosto che con un semplice criterio dicotomico di assenza/presenza di MCI, può permettere ad esempio di identificare i pazienti con un disturbo più maligno e un declino più rapido, e distinguerli da pazienti con un declino più lento e graduale (Biundo et al., 2016).

1.6.6 Procedura diagnostica per la Demenza associata a MP

Un'analoga task force della MDS, ha proposto nel 2007 dettagliate linee guida per la diagnosi di MP-D (Dubois et al., 2007). Questa è basata su due livelli differenti, con obiettivi e test distinti, in base allo scenario clinico e alle competenze del clinico a cui è affidata la valutazione.

Il primo livello di diagnosi comprende un set pratico di test, utilizzabile da qualsiasi clinico senza necessariamente esperienza neuropsicologica, e cinque criteri diagnostici.

I cinque criteri da soddisfare per la diagnosi sono i seguenti:

1) Confermata diagnosi di MP

- 2) L'esordio della MP deve essere avvenuto *prima* dell'onset della demenza
- 3) Il punteggio al MMSE per pazienti con meno di 80 anni e almeno 10 anni di educazione deve essere <26
- 4) Il deterioramento cognitivo deve essere tale da avere un impatto significativo sulla vita quotidiana (ad esempio nel gestire questioni finanziarie, usare utensili comuni, affrontare situazioni sociali, gestire i farmaci...).
- 5) I deficit devono presentarsi in più di un dominio cognitivo (tra attenzione, funzioni esecutive, abilità visuo-costruttive, deficit mnestici).

Si noti che le difficoltà di memoria NON sono un prerequisito per la diagnosi di MP-D.

A supporto della diagnosi, seppur non necessari, possono esserci sintomi comportamentali neuropsichiatrici (tuttavia la presenza di depressione potrebbe aggravare i cambiamenti cognitivi e quindi mettere in discussione la diagnosi di demenza).

La diagnosi di secondo livello non ha l'obiettivo di decretare la presenza o assenza di demenza, ma si pone più su un piano qualitativo/descrittivo, specificando il pattern e la gravità del declino cognitivo. Può comunque essere utile quando i test di primo livello non sono stati sufficienti a risolvere gli aspetti ambigui o incerti della diagnosi.

Questa seconda tipologia di assessment si organizza in quattro domini:

- 1) Efficienza cognitiva globale, misurata con una scala di screening cognitivo globale
- 2) Aspetti subcortico-frontali, ovvero l'analisi delle prestazioni nei test che misurano funzioni esecutive (memoria di lavoro, concettualizzazione, attivazione, shifting attentivo, mantenimento), cambiamenti comportamentali, memoria a lungo termine e recupero
- 3) Funzioni strumentali: linguaggio e abilità visive complesse (visuo-costruttive, visuospatiali)
- 4) Sintomi neuropsichiatrici (soprattutto apatia e allucinazioni visive, ma anche depressione, psicosi, agitazione).

Questi due livelli di diagnosi sono strutturati in modo tale da essere uno la conseguenza dell'altro, e da integrarsi insieme in modo complementare.

Il profilo cognitivo della demenza associata a MP possiede delle caratteristiche peculiari che possono essere messe a confronto con un'altra diffusissima malattia neurodegenerativa, che comporta anch'essa demenza: la malattia di Alzheimer. Per quanto la distinzione non sia semplice, è possibile individuare nella MP-D un pattern più disesecutivo e subcorticale. I deficit di attenzione, funzioni esecutive, abilità costruttive e prassiche e abilità visuospatiali

sono tendenzialmente più colpite nella MP-D; la memoria e il linguaggio invece sono più compromessi nella demenza da Alzheimer (Emre et al. 2007).

La distinzione tra MP-D e Demenza a corpi di Lewy, dipende invece dall'ordine temporale con cui si manifestano l'onset motorio dei parkinsonismi e l'onset cognitivo della demenza. Nel caso della MP-D, la diagnosi di demenza deve avvenire *dopo* che la MP è già stata stabilita almeno da un anno. Nel caso della DLB invece, la demenza compare *prima* o nello stesso anno della comparsa dei sintomi motori (Dubois et al., 2017).

1.6.7 Neuropatologia della Demenza associata a MP

Come è stato in precedenza sottolineato, i cambiamenti nelle funzioni cognitive sono in relazione con diversi processi neuropatologici. Sono da considerarsi ad esempio possibili effetti sinergici tra l'accumulo anormale di diverse proteine correlate alla neurodegenerazione: la proteina beta-amiloide e la proteina tau iperfosforilata (entrambe tipiche nella patologia di Alzheimer) oltre che la più caratteristica α -sinucleina, componente dei Corpi di Lewy. Solo nel 38% dei pazienti MP-D la patologia è spiegata esclusivamente dall'accumulo di Corpi di Lewy, il 59% presenta una forma combinata di Corpi di Lewy insieme a placche amiloidi, il 3% vede la presenza aggiuntiva anche della proteina tau (Kotzbauer et al., 2012). La proteina beta-amiloide è presente anche in 1/3 dei pazienti con MP senza demenza: in generale quindi esiste una correlazione positiva tra accumulo di placche e compromissione cognitiva (Petrou et al., 2015).

Anche le disfunzioni di più sistemi neurotrasmettitoriali si inseriscono nel complesso eterogeneo di meccanismi neuropatologici alla base della demenza. Parallelamente alla disregolazione dopaminergica, anche i deficit colinergici, soprattutto a livello del proencefalo basale (Nucleo basale di Meynert) e del circuito ascendente che proietta alla corteccia, contribuiscono alle difficoltà sul piano cognitivo. La denervazione colinergica corticale è associata alle difficoltà esecutive, ma anche a sintomi neuropsichiatrici come allucinazioni, depressione e apatia (Bohnen et al., 2007). Inoltre sono riconducibili alla compromissione di questo sistema anche i deficit nella fluenza verbale, nell'attenzione selettiva e quelli, più posteriori, nelle abilità visuospatiali e visuoperceptive (Brandao et al., 2020). I pazienti MP-D mostrano nelle immagini PET una maggiore riduzione dei livelli corticali di Acetilcolinesterasi (AChE), rispetto a pazienti con malattia di Alzheimer (Bohnen 2003). Inoltre la degenerazione del locus caeruleus, che avviene nei primi stadi

della MP, porta ad una riduzione dei livelli di noradrenalina, con conseguente compromissione dell'attenzione sostenuta, della flessibilità cognitiva e dell'inibizione delle risposte, tutte facoltà insensibili alla dopamina (Brandao et al., 2020). Il sistema serotoninergico (che origina dal Nucleo dorsale del Raphe) invece è maggiormente implicato nella sintomatologia neuropsichiatrica (come allucinazioni e disturbi dell'umore).

Considerazioni finali

Il danno cognitivo è molto comune nella MP e implica delle difficoltà quotidiane che vanno ad aggravare il quadro già abbastanza invalidante della disabilità che il paziente e i caregiver devono imparare a gestire. Una vera e propria cura per fermare il progredire della neurodegenerazione non esiste; le soluzioni attuali possono solo ridurre parzialmente l'impatto della sintomatologia.

Considerando il ruolo della Acetilcolina nei deficit cognitivi, i farmaci inibitori dell'AChE, come la Rivastigmina possono essere utilizzati per migliorare le difficoltà presenti soprattutto negli stadi iniziali della demenza. La Rivastigmina mitiga i problemi causati dalle fluttuazioni dell'attenzione, con pochi effetti collaterali motori. Al contrario, i farmaci anticolinergici, tipicamente utilizzati per gestire il tremore nei pazienti con MP, comportano notevoli effetti avversi sul quadro cognitivo (Kehagia et al., 2010).

Si noti che oltre al trattamento farmacologico, per la gestione dei sintomi associati a demenza (soprattutto se lieve) possono essere considerati altri interventi terapeutici, come la Riabilitazione Cognitiva (individuale) o la Stimolazione cognitiva (di gruppo) o anche interventi combinati di esercizio cognitivo e fisico. Si possono quindi sfruttare diverse modalità pratiche: compiti cognitivi da svolgere a computer oppure carta e penna, videogiochi interattivi, sessioni di ballo o meditazione... Inoltre, alcune tecniche non invasive di stimolazione cerebrale potrebbero concorrere a stabilizzare gli effetti delle terapie cognitive (Biundo et al., 2017).

L'arma potenzialmente più utile, per prevenire e trattare efficacemente il complesso sintomatologico di questi pazienti, rimane la precoce individuazione della malattia attraverso predittori e marker affidabili di neurodegenerazione, che possano fornirci anche informazioni in merito al profilo clinico del singolo paziente. Per questo è necessario spostare l'attenzione dalla fase clinica alla fase prodromica della MP, in quanto gli stadi pre-diagnosi sono fondamentali per anticipare gli step successivi e cominciare a lavorare presto e più efficacemente per contrastare l'aggravarsi della patologia.

CAPITOLO 2

Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) nella Malattia di Parkinson

Il disturbo comportamentale del sonno REM, o RBD, è stato descritto per la prima volta nell'uomo da Schenk e colleghi nel 1986, in uno studio che andò a confermare i risultati osservati vent'anni prima in gatti con procurate lesioni nel tegmento pontino. Si tratta di un disturbo del sonno, o parasomnia, caratterizzato da un'anomala perdita dell'atonia fisiologica durante la fase di sonno REM (Rapid Eye Movement, dai movimenti oculari rapidi che la contraddistinguono). Questo comporta che i pazienti che ne soffrono producano durante il sonno movimenti, gesti e vocalizzazioni, a volte anche violenti e pericolosi per se stessi e chi si trova vicino, in linea con il contenuto dei loro sogni (si parla quindi di "Comportamenti di messa in atto dei sogni": Dream Enactment Behaviour, DEB).

Dopo la prima descrizione di questo disturbo, fu sempre Schenck, dieci anni dopo, a produrre uno studio longitudinale in cui si attestava un alto tasso di fenocconversione di RBD in patologie neurodegenerative. Su 29 soggetti con diagnosi di RBD, il 38% sviluppò parkinsonismo dopo circa 4 anni dalla diagnosi (Schenk et al., 1996). Dopo un follow up di altri 16 anni sulla stessa popolazione, la percentuale che aveva sviluppato parkinsonismo o demenza arrivò all'81% (Schenk et al., 2013). Si è potuta quindi dedurre una forte associazione, e probabilmente una patogenesi in comune, tra RBD e sinucleinopatie. Questa ipotesi viene confermata anche dalle ricerche che documentano la presenza, in pazienti con RBD, di corpi di Lewy e quindi accumulo di α -sinucleina, nelle aree del tegmento pontino, nuclei del Raphe, nucleo peduncolopontino, nucleo gigantocellulare e magnocellulare (Uchiyama et al., 1995). Disregolazioni significative di dopamina e noradrenalina sono documentate sia nella MP che RBD. Questi risultati sono tra l'altro in linea con il modello a stadi di Braak, che vede colpite, nei primissimi stadi della neurodegenerazione, diverse regioni del tronco encefalico, coinvolte nella regolazione del sonno REM e dell'atonia (tra cui le regioni pontine del subceruleo e il bulbo ventromediale, delle quali verrà approfondito il ruolo più avanti).

Una diffusa classificazione individua una forma di RBD idiopatico (iRBD), che si manifesta in assenza di cause specifiche, come lesioni al tronco encefalico, astinenza da alcol, utilizzo

di antidepressivi, oppure compresenza di malattie neurodegenerative. iRBD è quindi uno dei principali predittori di sinucleinopatie, mentre diventa semplicemente RBD quando diagnosticato nel contesto di una sinucleinopatia già confermata (o in presenza di almeno una delle altre cause elencate sopra). Di recente tuttavia il termine “idiopatico” è stato rivisitato e sostituito con “isolato” (Högl et al., 2017), poiché da diversi studi, tra cui quello longitudinale di Schenck, si può dedurre che una conversione dalla parasonnia al parkinsonismo sia quasi inevitabile, se si ha a disposizione sufficiente tempo per monitorare la progressione.

2.1 Epidemiologia e quadro clinico

La prevalenza di iRBD nella popolazione sana sopra i 60 anni risulta dell'1,16% (Kang et al., 2013), mentre è decisamente maggiore se si considerano le popolazioni di pazienti con sinucleinopatie. La prevalenza nella Malattia di Parkinson è del 30-50% (De Cock et al., 2007), nella Demenza a corpi di Lewy è del 50-80% (Iaccarino et al., 2016) e nella Atrofia multisistemica raggiunge l'80-95% (Palma et al., 2015). È necessario considerare che la prevalenza di questa parasonnia potrebbe essere sottostimata, poiché la diagnosi non è comune ed è probabile che un accertamento venga richiesto solo in casi di comportamenti evidenti o incidenti di rilievo durante il sonno. Un altro bias da tenere in considerazione è quello che riguarda la possibile sottostima della prevalenza di RBD nelle donne: solitamente gli studi tendono a rilevare più spesso il disturbo nei soggetti di sesso maschile. Tuttavia le donne, vivendo in media più a lungo degli uomini, hanno anche un maggior rischio di rimanere da sole nell'ultima parte della vita: difficilmente i comportamenti anomali arriveranno alla consapevolezza del paziente, senza una persona che possa notare e riferire i sintomi notturni (Bodkin, 2019).

Nel suo primo studio Schenck descrive diversi comportamenti tipici di pazienti con RBD durante il sonno. Questi possono andare da semplici vocalizzazioni, lamenti, movimenti stereotipati delle mani, ma anche calci pugni e altri gesti violenti. I pazienti possono facilmente cadere dal letto oppure produrre lesioni a se stessi o al partner di letto. In ogni caso i movimenti si dimostrano essere per lo più congruenti con i contenuti onirici rievocati (si parla quindi di isomorfismo tra sogno e attività motoria) (Arnulf, 2019). Molto spesso i

sogni sono spiacevoli e ricordati come incubi: situazioni di minaccia, in cui il soggetto riporta di aver difeso in sogno sé stesso o i propri cari da un pericolo (Iranzo et al., 2016). Questo pattern di attacco come risposta al pericolo si distingue tra l'altro da quello che si osserva comunemente in pazienti che soffrono di sonnambulismo, nei quali prevale la risposta di fuga (Uguccioni et al., 2013).

La presenza di iRBD si può associare ad altre patologie del sonno, soprattutto la narcolessia, un disturbo che comporta anch'esso una destrutturazione del normale sonno REM.

Una tipologia di esordio acuto di iRBD è stato associato a fattori precipitanti come l'assunzione di antidepressivi (in particolare SSRI) (Winkelman e James, 2004).

2.2 Il sonno REM e l'atonia muscolare

Dal punto di vista della sua architettura, il sonno è comunemente diviso in quattro stadi, con parametri fisiologici differenti. La fase REM si distingue per diverse caratteristiche dalle altre tre fasi del sonno (le quali sono anche chiamate fasi del sonno non-REM). Si tratta di uno stato per molti versi paradossale, in quanto osserviamo nel soggetto una completa atonia muscolare, accompagnata da un'attività cerebrale molto simile a quella della veglia, e da un consumo metabolico cerebrale notevolmente elevato. Nel tracciato elettroencefalografico prevalgono le onde θ (4-8 Hz), tuttavia si può riscontrare anche la presenza di onde β e di treni di onde α , normalmente presenti anche in veglia. Grazie all'attivazione del Sistema Reticolare Attivante, che promuove la veglia e il risveglio, la neuromodulazione si sposta sulla via colinergica: si osserva un aumento di scarica di ACh, soprattutto nella zona del ponte (Hobson e Pace-Schott, 2002). Per quanto riguarda l'attività onirica, essa viene registrata molto più di frequente e con caratteri più "vividi" in questo stadio, rispetto al sonno non-REM. Secondo Speth e Speth (2018), il sogno in fase REM potrebbe costituire uno scenario in cui esercitare, virtualmente e senza vincoli fisici, una serie di pattern motori potenzialmente utili nella realtà. In questo ambiente simulato sarebbe possibile allenare la propria *embodied cognition*, ovvero il legame interiorizzato tra mente e corpo. Questo avverrebbe anche grazie all'atonia muscolare, la quale impedisce che questi pattern, prodotti da una corteccia motoria piuttosto attiva, siano effettivamente e realmente agiti. In fase REM i movimenti vengono bloccati per mezzo dell'inibizione dei motoneuroni spinali da parte dei sistemi modulatori troncoencefalici: in tal modo, i segnali dalla corteccia motoria non possono arrivare agli effettori ed esprimersi come output motorio (solo i movimenti oculari

sono preservati, oltre alla respirazione) (Bear, Connors e Paradiso, 2016). La zona chiave, per consentire il buon esito di questo meccanismo adattivo, è il tegmento pontino, che contiene due nuclei responsabili dell'induzione di atonia: il subceruleo (SC) ed il bulbo ventromediale (VMM) (Siegel et al., 1986). In diversi studi, gatti con procurate lesioni nel nucleo sublatero-dorsale (equivalente al SC negli esseri umani) mostrano una sintomatologia compatibile con l' RBD (Ford et al., 1994). Le connessioni glutammatergiche eccitatorie del SC attiverrebbero quindi i neuroni GABA/glicina a livello del bulbo ventromediale e degli interneuroni spinali. Da qui, le connessioni inibitorie sui motoneuroni spinali porterebbero all'atonia muscolare (si veda come riferimento visivo schematico la figura 2.1). Il GABA ha un ruolo rilevante nella regolazione dello *switch* tra i sistemi REM-on e REM-off, i quali lavorano in modo complementare e opposto, inibendosi reciprocamente nel passaggio da sonno non-REM a sonno REM (Lu et al., 2006).

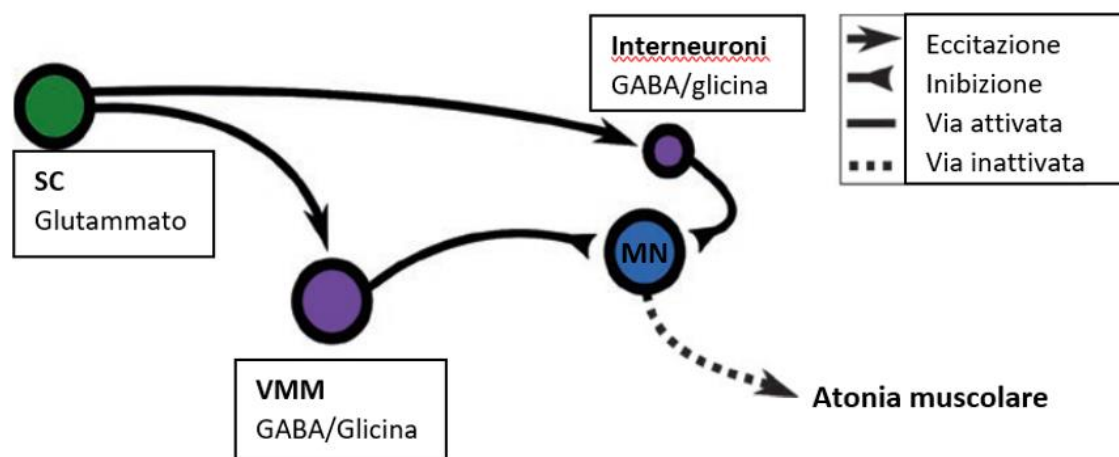


Figura 2.1 Circuito tronco-encefalico responsabile della normale atonia muscolare in fase REM.

SC: Subceruleo

VMM: Bulbo ventromediale

MN: motoneuroni

Tratto e riadattato da McKenna e Peever, 2019.

2.3 Processi neuroanatomici alla base dei DEB

Secondo l'ipotesi di De Cock e colleghi (2006), nei pazienti con RBD i movimenti in fase REM vengono generati dalla corteccia motoria, seguono il tratto piramidale, bypassando la via extrapiramidale, che è danneggiata. Il segnale viene quindi trasmesso ai neuroni motori inferiori, a causa delle lesioni nelle aree troncoencefaliche del tegmento pontino (SC e VMM), incapaci di produrre inibizione e quindi atonia. Si crea perciò uno stato paradossale

nel quale, grazie al temporaneo ripristino del loop dei gangli basali, i movimenti vengono messi in atto con livelli di forza e velocità simili a quelli “sani”, nonostante nello stesso paziente la performance motoria sia molto compromessa in veglia. Questo fenomeno può essere osservato sia con esami fisiologici, ma anche da parte degli stessi familiari o delle persone che dormono insieme al paziente, i quali descrivono i movimenti nel sonno come più veloci e dirompenti di quelli in veglia, anche se ripetitivi e a scatti (De Cock et al., 2006). Blumberg e Plumeau nel 2016 hanno proposto una spiegazione alternativa e più articolata sull’origine dei DEB. Gli impulsi motori sarebbero prodotti come scariche nei nuclei del tronco encefalico, comparando inizialmente come semplici spasmi o comportamenti arcaici di attacco/difesa, che seguono uno schema automatizzato. Si noti che questi impulsi non producono in fase REM la cosiddetta “scarica corollaria”, ovvero il meccanismo grazie al quale il cervello in veglia riconosce un movimento come generato da se stesso. La conseguenza sarebbe quindi l’attivazione della corteccia sensoriale (come se gli arti fossero stati mossi passivamente) e infine della corteccia motoria primaria, che produrrebbe comportamenti complessi in risposta ai feedback sensoriali. Il meccanismo di elaborazione onirica, attraverso il fenomeno dell’incorporazione (Solomonova e Carr, 2019), integrerebbe tali movimenti in uno scenario più o meno sensato, percepito dal soggetto nel sogno. Da questo meccanismo verrebbero prodotti gli incubi vissuti dal soggetto.

Considerando tutto ciò che è stato esposto in questo paragrafo, risulta chiaro che alla base dell’RBD ci sia principalmente una disregolazione di tipo motorio. Sembra quindi insolito che si continui a considerarlo come un sintomo secondario non motorio, come fanno notare Högl e colleghi (2017), i quali ritengono più ragionevole includerlo tra i sintomi clinici motori delle sinucleinopatie.

2.4 Diagnosi di RBD e strumenti di screening

La diagnosi di RBD si avvale principalmente dell’esame polisonnografico o polisonnografia (PSG), uno strumento diagnostico che fornisce un quadro di diversi indici fisiologici (Elettroencefalogramma EEG, Elettromiogramma EMG, Elettro-oculogramma EOG, Elettrocardiogramma ECG, flusso respiratorio), misurati durante il sonno del paziente. Questi aspetti possono essere anche integrati con la videoregistrazione del soggetto; questa

variante, detta video-PSG, vede un grande utilizzo nella diagnosi di RBD, poiché fornisce ulteriore prova di comportamenti anomali notturni in linea con il contenuto onirico (DEB). I due criteri diagnostici principali per l'RBD sono due, secondo *l'International Classification of Sleep disorder- terza edizione* (Sateia, 2014): presenza documentata di DEB e assenza di atonia muscolare nel sonno REM (REM without atonia, RWA). La condizione inoltre non deve essere meglio spiegata da altre patologie. L'atonia può essere rilevata come iperattivazione EMG a livello del muscolo del mento o degli arti superiori; lo scoring quantitativo viene eseguito per lo più manualmente sulla base del tracciato PSG. Un ulteriore strumento che può aiutare a valutare la severità della patologia è dato dalla scala RBD Severity Scale (RBDSS): questa attribuisce punteggi agli eventi motori riscontrabili nella video-PSG (Sixel-Döring et al., 2011).

Di recente è stato introdotto il concetto di “RBD prodromico” (Högl et al., 2017), che costituirebbe un'ulteriore fase del percorso neurodegenerativo. Le evidenze suggeriscono che l'esordio di RBD non sia improvviso, ma si manifesti inizialmente con specifici segnali che tuttavia non soddisfano i criteri diagnostici per il disturbo: isolati incrementi di attività EMG in fase REM, sporadiche perdite di atonia REM e altre manifestazioni comportamentali insolite in questa fase del sonno. Questi segnali precoci potrebbero essere considerati biomarker di un RBD prodromico, potenzialmente molto utile nell'identificazione pazienti a rischio neurodegenerativo ancora prima della comparsa di un vero e proprio RBD (Sixel-Döring et al., 2016)

Tornando alla diagnosi del disturbo vero e proprio, sono stati costruiti diversi questionari di screening con l'obiettivo di semplificare la diagnosi e ottenere gli stessi risultati dell'esame polisonnografico. Essi possiedono sicuramente molti vantaggi in contesti di ricerca e monitoraggio, pur non essendo ancora in grado di sostituire del tutto la diagnosi PSG. Di seguito sono elencati i principali questionari, discussi in modo più approfondito nella review di Li e colleghi (2019).

- ***REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)***: contiene 13 domande che riguardano le caratteristiche oniriche, l'attività motoria notturna, incidenti o lesioni sonno-relati, risvegli notturni, disturbi del sonno e presenza di disturbi neurologici. È stato testato ed utilizzato per studiare la prevalenza di

probabile RBD nella popolazione. È raccomandata la somministrazione ai caregivers che dormono con il paziente (bed partner)

- ***REM Sleep Behaviour Questionnaire (RBDQ-HK)***: può essere utilizzato per lo screening clinico dei sintomi RBD e il per monitoraggio del trattamento. Sono proposti 13 items atti a valutare la presenza e la frequenza di determinate caratteristiche associate al sogno e manifestazioni comportamentali. Anche in questo caso si raccomanda il contributo del bed partner.
- ***Mayo Sleep Questionnaire (MSQ)***: indaga la presenza di diversi disturbi del sonno, tra i quali anche RBD. È composto da 16 items ed è progettato per essere compilato dal bed partner.
- ***Innsbruck Sleep Behaviour Disorder Inventory (RBD-I)***: indaga la presenza di cinque aspetti caratteristici dell'RBD (contenuto onirico violento, vocalizzazioni, movimenti nel sonno, comportamenti pericolosi/lesivi...), e la loro frequenza.

Questi strumenti possiedono generalmente buone proprietà psicometriche; tuttavia, essendo stati validati inizialmente su popolazioni cliniche specifiche, sensibilità e specificità e altri indici possono essere soggetti a variazioni dipendentemente dai contesti di utilizzo (Li et al., 2019). Il riferito dei pazienti non può essere a priori considerato attendibile, dato che essi sono spesso inconsapevoli dei loro stessi comportamenti durante il sonno. Anche i caregiver/bed partner, per quanto in grado di fornire più informazioni utili, riporteranno con più probabilità cambiamenti solo laddove si verificano episodi motori violenti o vocalizzazioni in grado di svegliarli. Inoltre, molti sintomi riferiti possono essere sovrapponibili ad altri disturbi o parasonnie diversi da RBD ma facenti parte dello stesso spettro. Considerando questi limiti, ai fini di diagnosi certa di RBD la PSG rimane imprescindibile.

Esistono comunque diversi vantaggi nell'utilizzo di questionari. Nel contesto dello screening, possono facilitare l'identificazione di individui a rischio, i quali possono necessitare ulteriori accertamenti con esame polisonnografico. Oppure, una volta che la diagnosi è già stabilita, i questionari possono essere somministrati per indagare ulteriormente la gravità dei sintomi e per monitorare la risposta al trattamento. Infine, certi item specifici o singole domande estrapolate da questi strumenti sono utili in studi epidemiologici su larga scala.

2.5 Gestione e trattamento di RBD

L'aspetto più problematico dell'RBD è rappresentato dai DEB, che possono limitarsi ad innocui movimenti degli arti, ma arrivare anche a comportamenti violenti e pericolosi per se stessi e per gli altri. L'obiettivo primario quindi sta nel prevenire danni fisici. A tal fine, è importante educare pazienti e caregivers sulle potenziali conseguenze del disturbo, e successivamente modificare l'ambiente circostante, in cui il paziente dorme, e renderlo sicuro (rimuovendo ad esempio oggetti o parti di mobili pericolosi).

Un altro tipo di intervento potrebbe andare a rivedere la terapia farmacologica, in quanto i DEB potrebbero esordire in seguito all'assunzione di farmaci, in particolare di antidepressivi serotoninergici (l'antidepressivo bupropione, privo di effetti sulla serotonina, ha la più bassa probabilità di indurre tali comportamenti (Howell, 2019). In alcuni casi, potrebbe essere necessario rimuoverli dal trattamento, o ridurne le dosi. Non risulta ancora ben chiaro se l'emergere di questi sintomi sia causato da un effetto diretto dei farmaci, o da una loro capacità di slatentizzare RBD in pazienti che avrebbero comunque sviluppato col tempo il disturbo, con o senza antidepressivi serotoninergici (Howell, 2019). Per quanto riguarda una possibile terapia per trattare l'RBD, la melatonina e il clonazepam sono le due sostanze più comunemente prescritte, nonostante la loro efficacia non sia stata sufficientemente dimostrata.

Considerando la forte associazione dell'RBD con patologie neurodegenerative, è importante monitorare i sintomi in vista di un progressivo declino motorio e cognitivo.

Per quanto non esistano dei veri e propri interventi neuroprotettivi per l'RBD, l'attività fisica e l'esercizio aerobico possono portare qualche beneficio. Anche la psicoeducazione che si concentra sull'igiene del sonno può contribuire a migliorare le abitudini che aumentano la qualità del ciclo sonno-veglia. Infine, la terapia cognitivo-comportamentale si è dimostrata utile con diversi disturbi del sonno, tra cui l'RBD (Taximaimaiti et al., 2021)

2.6 Il legame tra RBD e Malattia di Parkinson

Nonostante l'RBD sia stato ufficialmente descritto ed associato ai parkinsonismi negli ultimi 40 anni, resoconti di aspetti problematici legati a sonno anomalo e agitato compaiono già nel saggio di James Parkinson del 1817, il primo a delineare la sindrome che poi prenderà

il suo nome. Nell'espone la sintomatologia dei suoi pazienti affetti da "paralisi agitante", egli scrive: "(...) il sonno diventa piuttosto disturbato. Un movimento tremante degli arti compare durante il sonno e aumenta finché non arriva a svegliare il paziente, che si ritrova in uno stato molto agitato e allertato" (Parkinson, 1817).

Oggi sappiamo che la parasonnia è fortemente associata non solo alla Malattia di Parkinson, ma alle sinucleinopatie in generale (MP, DLB e MSA), con le quali condivide gran parte dei processi neuropatologici alla base. Le evidenze che attestano la presenza di corpi di Lewy a livello di nucleo subceruleo e bulbo ventromediale in pazienti con iRBD (Iranzo et al., 2013), suggeriscono che questo disturbo si inserisca nella progressione del processo neurodegenerativo tipico di queste patologie. Nello specifico, secondo il modello teorizzato da Braak, il danno ai nuclei ponto-bulbari alla base del disturbo del sonno, dovrebbe precedere la degenerazione della substantia nigra e delle altre aree correlate agli aspetti motori (si veda la figura 2.2).

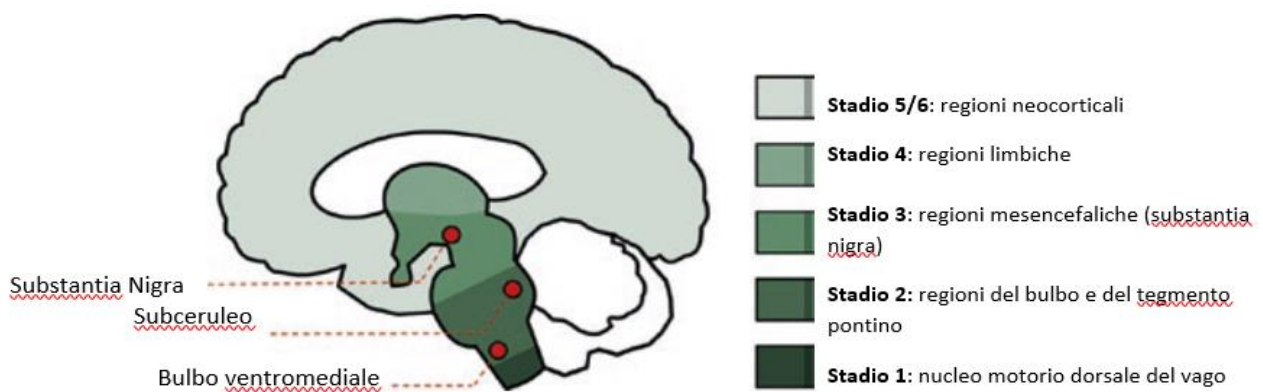


Figura 2.2 Progressione della patologia a corpi di Lewy secondo il modello a stadi di Braak. Si può osservare come la sinucleinopatia colpisca temporalmente prima le aree chiave per la regolazione dell'atonia REM (subceruleo e bulbo ventromediale), rispetto alla substantia nigra, all'origine dei sintomi motori.

Tratto e riadattato da McKenna e Peever, 2019.

Tra i sintomi prodromici della MP, l'iRBD è quello con il maggior tasso di conversione (LR+= 130): può anticipare l'onset motorio della malattia nel 40% dei pazienti, e può comparire anche decenni prima (Olson et al., 2000). In uno studio di validazione dei criteri MDS prodromici, la sensibilità statistica dei criteri, per la conversione a MP o DLB entro quattro anni, è risultata del 39,7% considerando presente l'RBD, mentre scende al 14,6% se

si esclude l'RBD (Fereshtehnejad et al., 2017). È chiaro quindi che si tratti di un predittore piuttosto consistente, che andrebbe tenuto in grande considerazione nel contesto diagnostico. Tuttavia, bisogna sottolineare che non sempre l'RBD anticipa l'onset motorio della MP: talvolta può esordire in concomitanza o dopo che la diagnosi per la sinucleinopatia è stabilita. Questo timing atipico potrebbe dipendere dalla localizzazione iniziale del danno a livello del tronco encefalico ventrale. In studi su animali, in corrispondenza di quest'area si trovano due aree anatomicamente molto vicine e in parte sovrapposte: la giunzione mesopontina ventrale (GMV) e il mesencefalo ventrale rostrale (MVR). Lesioni alla prima elicitano sintomi simili all'RBD, mentre lesioni alla seconda area elicitano un pattern più tipico della MP. Se il danno da corpi di Lewy parte dalla GMV, l'RBD potrebbe anticipare i parkinsonismi, mentre se la lesione inizia a diffondersi prima nella MVR, si verificherebbe il pattern inverso (Lai e Siegel, 2003).

La presenza di RBD nel quadro clinico di MP porta spesso ad una prognosi peggiore e a sintomi (motori, cognitivi, autonomici, psichiatrici) più severi, che caratterizzano il sottotipo "diffuse malignant" (Fereshtehnejad et al., 2017). La compresenza MP-RBD si associa anche a: sottotipo rigido acinetico, maggior frequenza di "freezing" e cadute, ridotta risposta ai farmaci dopaminergici (Postuma et al., 2008), oltre che caratteristiche cliniche come età più avanzata, durata della malattia, comorbidità psichiatriche (Sixel-Döring et al., 2011).

L'RBD è poco responsivo al trattamento dopaminergico, come gran parte dei sintomi considerati "non motori" della MP (Sethi et al., 2008). Inoltre Meloni e colleghi (2020) hanno rilevato una significativa correlazione tra dose di L-dopa e gravità della sintomatologia RBD in pazienti Parkinson; questo potrebbe suggerire un effetto deleterio o esacerbante di questi farmaci sul disturbo.

2.6.1 Marker di neurodegenerazione nella popolazione con iRBD

Nei soggetti affetti da iRBD, oltre all'accumulo di corpi di Lewy con conseguenti atrofia e disfunzioni cerebrali, è possibile riscontrare altri marker di neurodegenerazione:

- Sintomi di disfunzione autonoma, come ad esempio: costipazione, disturbi della minzione, disfunzione erettile e ipotensione ortostatica (Ferini-Strambi et al., 2014). Peraltro, tali sintomi sono descritti come significativamente più severi e il declino autonomico risulta più grave in pazienti Parkinson con RBD, rispetto a pazienti Parkinson senza RBD (Ashraf-Ganjouei et al., 2021).

- Iposmia: la soglia olfattiva e/o la capacità di discriminare gli odori sono compromesse nella quasi totalità dei soggetti con iRBD (Stiasny-Kolster et al., 2004). Si ricorda che la disfunzione olfattiva è anche uno dei principali marker prodromici nella MP secondo i criteri MDS (LR=4.0). L'olfatto è spesso alterato in MP e DLB, mentre è quasi sempre preservato nella MSA, per cui potrebbe essere utilizzato come fattore di discriminazione nella diagnosi differenziale (Wenning et al., 1995).
- Leggere anomalie motorie (Barber et al., 2017)
- Deficit della visione cromatica (Postuma et al., 2006).
- Patologie psichiatriche, in particolare depressione, che è anche fortemente correlata allo sviluppo di Parkinsonismo (Berg et al., 2015).
- Rallentamento EEG (Fantini et al., 2003): aumento delle onde δ e θ e riduzione di quelle α e β nelle aree posteriori durante la veglia e il sonno REM. Questo pattern sembra essere anche associato al deterioramento cognitivo (Iranzo et al., 2010).
- Iperecogenicità della substantia nigra (che appare quindi meno scura del normale) e ridotto uptake del trasportatore striatale della dopamina (DAT) (Iranzo et al., 2010). Sono entrambi indici di denervazione dopaminergica.
- Declino cognitivo: uno dei marker di neurodegenerazione più rivelanti è costituito dai deficit ai test neuropsicologici, soprattutto nel dominio visuospatiale, ma anche in quelli dell'attenzione e delle funzioni esecutive. Queste abilità sono peraltro soggette a progressivo deterioramento (Terzaghi et al., 2013).

Tali marker di neurodegenerazione possono essere considerati predittori attendibili dello sviluppo di sinucleinopatie: la presenza di uno o più di questi predittori in pazienti con diagnosi di iRBD aumenta la probabilità di conversione a MP, DLB o MSA.

2.6.2 Associazione RBD e deficit cognitivi nella Malattia di Parkinson

Il deterioramento cognitivo, misurato attraverso test neuropsicologici in diversi domini (come descritto nel capitolo 1), si rileva con grande frequenza nei pazienti affetti da RBD, a maggior ragione in compresenza con la MP. L'impatto sulle funzioni cognitive, dovuto alla presenza della parasonnia, è stato paragonato ad un aumento di sette anni dell'età anagrafica

(Chahine et al., 2016). In uno studio di Gagnon e collaboratori del 2009, è emerso che il 50% di iRBD e il 73% di MP-RBD soffriva di MCI, contro l'11% dei pazienti MP senza RBD e l'8% dei soggetti di controllo sani. Risultati simili si possono osservare anche in altre ricerche, come quella di Zhang e colleghi del 2016, in cui il 63% del gruppo MP-RBD risulta avere MCI, e la presenza di RBD figura come fattore importante nel determinare la varianza di MP-MCI. Esiste quindi una significativa correlazione, nei pazienti Parkinson, tra RBD e MCI. Il sottotipo che risulta più comune nel gruppo con iRBD è l'MCI non amnesico a dominio singolo (deficit esecutivi e/o attentivi). All'interno del gruppo MP-RBD invece, è attestata una maggior frequenza di due sottotipi: non amnesico a dominio singolo e amnesico a dominio multiplo (anche in questo caso, entrambi con la compromissione delle abilità esecutive e/o attentive). L'MCI ricordiamo, è anche fortemente associato allo sviluppo di demenza. Altri fattori di rischio di demenza sono stati associati a MP-RBD, come ad esempio: rallentamento EEG, allucinazioni, disfunzioni autonome e sottotipo diverso da tremore-dominante (Gagnon et al., 2009). L'intervallo tra l'onset della MP e l'esordio della demenza risulta più corto nei pazienti con RBD (Marion et al., 2008).

Nello studio longitudinale di Postuma e colleghi (2012), il 48% dei soggetti MP-RBD sviluppò demenza entro 4 anni, mentre questo non avvenne per nessuno dei pazienti Parkinson senza RBD. Si stimò un rischio del 15% dopo due anni, del 29% dopo tre anni e 45% dopo quattro anni. Si noti che questa associazione si dimostra rilevante soprattutto nel periodo iniziale della malattia (nei primi cinque-dieci anni). La forza della relazione predittiva potrebbe quindi essere sottostimata in quegli studi in cui il campione abbia ricevuto la diagnosi di MP più di dieci anni prima (Postuma et al., 2012).

Il profilo cognitivo dei pazienti Parkinson con RBD risulta deficitario sia in test di screening generale come MoCA e MMSE, sia considerando i singoli domini cognitivi (Lin e Chen, 2017). In particolare, sono spesso significativamente compromessi i domini dell'attenzione (Symbol Digit), delle funzioni esecutive (Trial Making Test-B) e delle abilità visuospatiali/visuocostruttive (Test dell'Orologio) (Yan et al., 2019). Tuttavia, i deficit non emergono sempre allo stesso modo in tutti gli studi, e ciò è dovuto probabilmente a differenze nella selezione del campione, nei cut-off o nei tipi di test utilizzati, nelle metodologie di analisi statistica ecc. Gagnon e colleghi (2009) riportano deficit nei test per le abilità visuoperceptive/visuospatiali solo nei pazienti che hanno sia diagnosi di Malattia di Parkinson che di RBD, e non nei pazienti con solo iRBD (come solitamente viene

dimostrato da altri autori). Zhang e collaboratori (2016) hanno associato un più alto punteggio nella scala RBDSQ a performance peggiori anche nell'apprendimento e memoria verbale, oltre che test attentivi e visuospatiali. Anche per il gruppo di ricerca di Vendette (2007), la memoria verbale episodica risulta deficitaria, mentre per Joswiak e colleghi (2017) non sembra esserci un'associazione significativa tra presenza di RBD e deficit nell'apprendimento non verbale e nel linguaggio. Come viene fatto notare nell'articolo di Yan e altri (2019), queste differenze sono dovute spesso anche a fattori culturali: tra gli studi più importanti figurano molti gruppi di ricerca orientali, in cui gli aspetti metodologici e demografici possono essere anche molto diversi da quelli occidentali.

I deficit nelle performance ai test cognitivi sono stati messi in relazione anche con processi di funzione cerebrale. Uno studio di Oltra e colleghi del 2021 ha prodotto un'interessante analisi statistica della connettività funzionale in pazienti Parkinson con probabile RBD (individuato solo per mezzo di questionari, senza l'utilizzo di PSG). I risultati mostrano una ridotta connettività funzionale rispetto ai soggetti senza probabile RBD: tale pattern anormale di connettività coinvolge principalmente le connessioni corticali paralimbiche, il cingolato posteriore e le sue connessioni con aree temporali, frontali, insula e talamo, ma anche le connessioni tra regioni motorie/premotorie e i gangli basali. Questa ridotta connettività funzionale viene associata a deficit cognitivi, nello specifico visuoperceptivi. Inoltre una significativa alterazione dell'integrità funzionale, indice di una minore efficienza del flusso di informazioni nel cervello, è associata a performance peggiori in prove di apprendimento verbale e velocità di elaborazione.

2.6.3 Meccanismi in comune tra RBD e declino cognitivo

Il legame tra RBD e decadimento cognitivo nella MP è corroborato anche dalle evidenze di diversi meccanismi patogenetici in comune (Lin e Chen, 2017).

I più importanti sono:

- Alterazioni di neurotrasmettitori, soprattutto il deficit colinergico dovuto all'accumulo di corpi di Lewy nel nucleo magnocellulare del proencefalo basale. Il proencefalo basale svolge un ruolo decisivo sia nella cognizione, grazie alle sue connessioni con diencefalo, sistema limbico e corteccia (Kotagal et al., 2012), ma anche nella regolazione del sonno REM e del tono muscolare, grazie all'interazione

con il tronco encefalico. I farmaci inibitori dell'AChE, come la Rivastigmina, sono quindi indicati nei pazienti con MP per trattare l'RBD e per migliorare la performance cognitiva (Poewe et al., 2006; Di Giacopo et al., 2012).

- Mutazioni genetiche: nello specifico mutazioni ai geni GBA e LRRK2 sembrano legati sia al decadimento cognitivo che alla gravità dell'RBD.
- Neuroinfiammazione: potrebbe essere uno dei più importanti meccanismi a spiegare entrambe le sintomatologie.
- Accumulo di α -sinucleina e atrofia corticale
- Rallentamento attività EEG: ridotte frequenza veloci (alfa e beta) e aumento frequenze lente (delta e theta), soprattutto nelle regioni temporali e occipitali. Tale rallentamento, può essere considerato, insieme al ridotto flusso sanguigno cerebrale, indicatore di deficit cognitivo in pazienti MP-RBD (Yan et al., 2019).

Ponendo l'attenzione sul meccanismo legato all'accumulo di α -sinucleina, il modello a stadi di Braak, nonostante aiuti ad integrare, in una comune progressione, sintomi cognitivi con RBD, viene messo in discussione dalla grande eterogeneità fenotipica dei pazienti. Lo studio di Postuma e colleghi del 2012 segnala la possibilità, per alcuni pazienti MP-RBD con MCI in baseline, di recuperare abilità cognitive nella norma nel corso del tempo, invece che peggiorare. Esistono anche pazienti affetti da iRBD con difficoltà cognitive, che però non risultano soddisfare anche la diagnosi di MP (Gagnon et al., 2009). Ancora, non tutti i pazienti Parkinson con demenza soffrono anche della parasonnia. Queste evidenze suggeriscono che siano possibili diverse tipologie di degenerazioni neuronali, che seguono differenti sviluppi topografici, oltre che diverse suscettibilità per l'espressione dei segni clinici, per ciascun fenotipo. Più che di una progressione e diffusione inevitabile e predeterminata della patologia, bisognerebbe quindi parlare di un processo stocastico nell'accumulo di α -sinucleina, che non avviene sempre con le stesse modalità (Burn et al., 2012).

2.6.4 Il ruolo delle allucinazioni

Un aspetto che merita attenzione e una trattazione specifica è l'associazione tra psicosi e RBD in pazienti con MP, in relazione anche ai deficit cognitivi. È stato già fatto accenno all'aumentato rischio di demenza che comporta la presenza di allucinazioni e deliri (odds ratio rispettivamente 8 e 10, secondo Anang et al., 2014). I pazienti MP-RBD che soffrono

di allucinazioni, mostrano un decadimento cognitivo più consistente, non solo nelle funzioni esecutive ma anche nella memoria e nelle abilità logiche non verbali, e tendenzialmente (ma non significativamente) sono caratterizzati da un quadro clinico più grave (Sinforiani et al., 2006). Le allucinazioni, il declino cognitivo e l'RBD potrebbero quindi avere un substrato neurobiologico in comune. Un' ipotesi plausibile sembra coinvolgere il sistema colinergico, che già sappiamo avere un ruolo importante per lo sviluppo della demenza. Il circuito colinergico Ponto-Genicolo-Occipitale, sembra infatti essere alla base sia della regolazione del sonno REM, sia dello sviluppo delle allucinazioni. Gli effetti benefici dei farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi su allucinazioni, sintomi cognitivi e anche RBD, sostengono l'ipotesi di questo substrato colinergico in comune (Emre et al., 2004; Massironi et al., 2006). Si noti che RBD e allucinazioni sono due sintomi caratteristici, e quasi sempre presenti, nella Demenza a Corpi di Lewy. Questa sovrapposizione comporta la necessità di un'accurata diagnosi differenziale poiché pazienti MP con demenza e pazienti con DLB possono presentare quadri clinici molto simili. Come è stato puntualizzato in precedenza, un'analisi dell'ordine temporale di comparsa dei sintomi cognitivi o motori può aiutare a differenziare le due sindromi. La progressione clinica, partendo dall'esordio di iRBD, e prima di sfociare in parkinsonismo, devierà più su un declino motorio nel caso di una successiva conversione a MP, più su un declino cognitivo nel caso di una successiva conversione a DLB (Videnovic e Högl, 2019).

2.7 Utilità e limiti dell'RBD come indice prodromico

La costruzione di un modello prodromico, basato in larga misura su una diagnosi tempestiva di sintomi caratteristici come l'RBD, permette di prevedere già negli stadi iniziali il possibile decorso della Malattia di Parkinson. L'RBD non è solo un semplice precursore della MP, ma anche un indicatore della severità della patologia e del *burden* che comporta. Rispetto ai pazienti MP senza RBD, si registra un quadro motorio, cognitivo, autonomico e psichiatrico più grave (Howell e Schenck, 2015). L'utilizzo di tale marker consente, sul piano clinico, di impostare ed applicare interventi in grado se non altro di rallentare il decorso, rinforzare e mantenere le risorse, ma anche monitorare ed esercitare le capacità cognitive, per ridurre al minimo l'impatto dei sintomi sull'autonomia del paziente e la qualità della vita. Inoltre la popolazione RBD risulta ottimale per sperimentare trial clinici aventi come oggetto gli effetti modificanti di diverse variabili sul corso delle sinucleinopatie.

Come già sappiamo, il tasso di conversione di RBD in MP o in altre sinucleinopatie è molto alto (>80%), di gran lunga superiore ad altri sintomi prodromici. Tuttavia, al contrario di altri indici, non è per nulla semplice rilevarne la presenza, attestarla con sicurezza, e quindi produrre previsioni attendibili. I motivi possono essere diversi, i più limitanti sono tre (esposti da Burn e Anderson, 2012):

1. Il setting clinico non prevede, nella sua routine fatta di numerose e continue visite a pazienti, tempi sufficienti per approfondire tutti gli aspetti, né permette un facile accesso ai laboratori del sonno. Questi ultimi non sono presenti in tutti gli spazi ambulatoriali.
2. La popolazione anziana si caratterizza per un tasso molto alto di problemi e disturbi del sonno, che senza misure oggettive possono essere confusi con RBD nei colloqui clinici (si veda ad esempio l'apnea ostruttiva notturna, i movimenti periodici degli arti, la narcolessia).
3. I questionari, più rapidi e semplici da utilizzare, non possiedono la stessa attendibilità diagnostica delle misure fisiologiche. Essendo stati validati prevalentemente su popolazioni RBD, perdono specificità se utilizzati con la popolazione generale.

2.8 Un esempio di studio sperimentale (Jozwiak et al., 2017)

Come si struttura uno studio sperimentale atto ad investigare il legame tra RBD e performance cognitiva nella MP?

Sono richiesti molteplici strumenti, sia per diagnosticare attendibilmente la parasonnia, sia per ottenere un'analisi comprensiva e approfondita delle abilità cognitive compromesse e risparmiate nel paziente.

Un esempio piuttosto completo è rappresentato dal lavoro di Jozwiak e colleghi del 2017, che indaga i deficit cognitivi associati a RBD in pazienti Parkinson non dementi. Di seguito verranno esposti, a titolo illustrativo ed esemplificativo, il metodo, le procedure e i principali risultati di questo studio, che potrà essere tenuto come riferimento e confronto, in vista della successiva presentazione del lavoro sperimentale oggetto di questa tesi.

Quindi per quanto riguarda la metodologia, strumenti e principali risultati, furono reclutati, per lo studio di Jozwiak e colleghi (2017), 187 partecipanti, poi ridotti a 162 a causa dei criteri di esclusione: 93 pazienti Parkinson e 69 controlli sani. I criteri di inclusione per il gruppo di pazienti erano: diagnosi di MP confermata da un neurologo specializzato, età compresa tra i 40 e gli 80 anni e almeno 6 anni di scolarità. Tutti i partecipanti furono sottoposti ad esame polisonnografico per la diagnosi di RBD, accertata secondo i criteri

dell'*International Classification of Sleep disorder- seconda edizione*. I pazienti furono quindi divisi in MP-RBD e MP senza RBD (MP-nRBD). Tutti i pazienti furono sottoposti anche ad esame neurologico, comprensivo di UPDRS, oltre che di due importanti misure dello stato di umore e ansia: Beck Depressive Inventory e Beck Anxiety Inventory. La valutazione neuropsicologica invece comprendeva test in cinque domini cognitivi: attenzione, funzioni esecutive, apprendimento verbale e non verbale e memoria episodica, abilità visuospatiali e linguaggio.

Analisi statistiche, come il t-test a campioni indipendenti, furono applicate tra MP-RBD e MP-nRBD; analisi univariate della varianza inclusero anche i controlli sani. Misure di covarianza vennero utilizzate per valutare le differenze di performance cognitiva tra pazienti MP-RBD e MP-nRBD, e tra pazienti Parkinson e controlli sani. Fu esaminato anche, pur senza strumenti standardizzati, il livello auto-percepito di declino cognitivo (Subjective Cognitive Decline, SCD), il quale figura come un fattore clinico di rischio per lo sviluppo di demenza (Anang et al., 2014).

Per quanto riguarda le variabili cliniche e demografiche, emerse, nel gruppo MP-RBD rispetto a MP-nRBD: una più alta percentuale di uomini, di età più anziana, con un punteggio MMSE più basso, un uso più diffuso di farmaci agonisti della dopamina, e con un'attività EMG tonica e fasica in fase REM più alta.

I risultati rilevarono, nei pazienti MP-RBD, performance clinicamente peggiori rispetto ai MP-nRBD nei seguenti domini: attenzione, funzioni esecutive (memoria di lavoro, flessibilità mentale, velocità di elaborazione, inibizione cognitiva), apprendimento verbale e memoria episodica (recupero mnestico verbale), fluenza verbale (abilità semantiche) e abilità visuospatiali. Non fu riscontrata nessuna associazione significativa tra la presenza di RBD e abilità quali: apprendimento e memoria episodica non verbale e linguaggio. Nessuna differenza significativa fu osservata tra il gruppo MP-nRBD e il gruppo dei controlli sani. In Figura 2.3 si riporta un grafico, tratto dall'articolo di Jozwiak e collaboratori, che mostra le percentuali di pazienti con performance deficitarie ai diversi test cognitivi, così come sono emerse dai risultati dello studio.

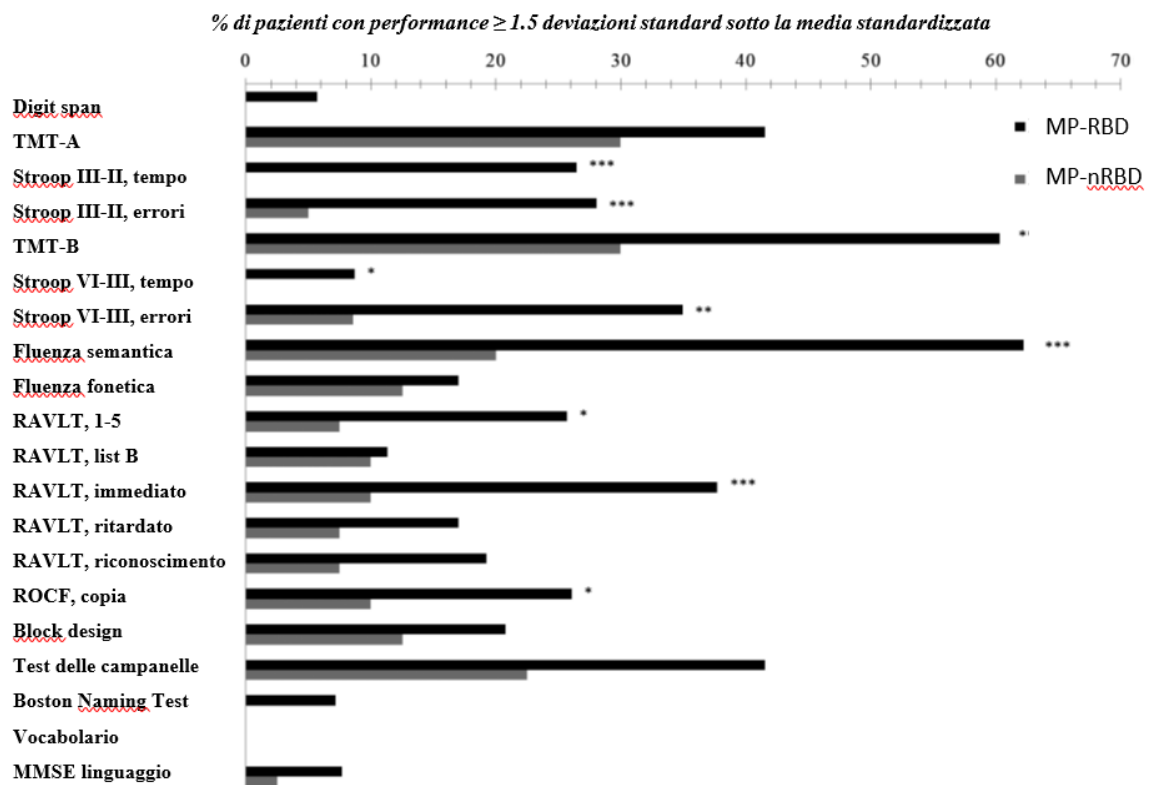


Figura 2.3 Percentuali di pazienti MP-RBD VS MP-NRBD con performance deficitarie ai test neuropsicologici. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. MMSE =Mini-Mental State Examination; TMT-A/B= Trail Making Test-A/ RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; ROCF = Rey-O Complex Figure; Stroop II = Denominazione, III = Interferenza, IV = Flessibilità
 Tratto e riadattato da Jozwiak et al., 2017

Alcuni test cognitivi specifici, come lo Stroop colore, il Trail Making Test B, Rey Auditory-Verbal Learning Test e il test dei Cubi di Kohs (Block Design subtest), risultarono correlati ad una più alta attività EMG tonica e fasica. Il disturbo MCI fu diagnosticato con una frequenza significativamente più alta nel gruppo MP-RBD (66%, di cui 24% a dominio singolo e 42% a dominio multiplo) rispetto al gruppo MP-NRBD (23%) ($p < .001$). Gli autori sottolineano come i deficit emersi segnalino una compresenza dei pattern di compromissione sia fronto-striatale che corticale posteriore.

Un altro risultato rilevante, spesso assente in altri studi, riguarda la maggior frequenza di livello di declino cognitivo autopercepito (SCD) nei pazienti MP-RBD, soprattutto in quelli senza diagnosi di MCI. Questo risultato conferma la forte associazione tra RBD e rischio di declino cognitivo nei pazienti Parkinson, anche senza compromissione cognitiva avanzata.

CAPITOLO 3

Lo studio sperimentale

In questo capitolo verrà presentato lo studio sperimentale oggetto di questa tesi. Si tratta di uno studio retrospettivo trasversale, eseguito con lo scopo di delineare un profilo clinico, soprattutto cognitivo ma anche comportamentale, di pazienti con diagnosi di MP, osservando nello specifico le differenze associate ad assenza o presenza di RBD del quadro clinico. Lo studio si è avvalso di dati raccolti da pazienti dell'Ospedale San Camillo IRCCS di Venezia e dell'Ospedale dell'Università di Padova, dal 2010 al 2022.

In questa prima sezione saranno presentate le principali caratteristiche del campione di soggetti, le modalità di selezione dei partecipanti e gli strumenti utilizzati nella procedura valutativa. Successivamente verranno esposti i risultati più rilevanti, per poi concludere con la discussione, la quale avrà lo scopo di illustrare le principali considerazioni che si possono trarre dai risultati ottenuti.

3.1 Metodo

3.1.1 Partecipanti

Sono stati selezionati in totale 130 soggetti, 80 maschi e 50 femmine, di età compresa tra 47 e 89 anni (media= 67.6; SD= 9.452), con diagnosi di MP, confermata da un neurologo specializzato in disturbi del movimento. Di questi, 70 sono stati classificati come pazienti con RBD (RBD+) e 60 come pazienti senza RBD (RBD-). Non è stato possibile utilizzare una diagnosi oggettiva come criterio della classificazione, poiché la routine valutativa non prevedeva né un esame PSG, né la somministrazione di un questionario apposito per disturbi del sonno. La presenza di RBD (o, sarebbe meglio dire, probabile RBD), è stata quindi dedotta dal colloquio clinico con il paziente o (soprattutto) con un familiare.

I due gruppi RBD+ e RBD- sono stati appaiati per: età, scolarità, sesso, età all'esordio, durata di malattia, livello di progressione, compromissione motoria e dose giornaliera di L-dopa (LEDD, levodopa equivalent daily dose). Le analisi statistiche descrittive ci hanno confermato che i due gruppi RBD+ e RBD- non differiscono significativamente per nessuna di queste variabili. L'unico fattore, per il quale i due gruppi mostrano differenze significative, è la dose giornaliera di farmaci agonisti della dopamina (dopamine agonist

equivalent daily dose, DAED), che è stata perciò considerata come covariata nelle analisi sui dati cognitivi. I pazienti avevano assunto regolarmente i farmaci prescritti (si trovavano quindi in fase on).

I dati utilizzati per lo studio sono stati raccolti durante le valutazioni neuropsicologiche, svoltesi in un periodo compreso tra il 2010 e il 2022, sia per l'assessment in baseline che per il monitoraggio della progressione della sintomatologia (visite di follow-up). Inoltre all'interno del campione, lo stato cognitivo è stato valutato per mezzo di una diagnosi di II livello, la quale ha permesso di caratterizzare lo stato cognitivo dei pazienti (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012): 52 pazienti senza deficit cognitivi (MP-NC), 60 pazienti con disturbo cognitivo lieve (MP-MCI) e 18 pazienti con demenza (MP-D).

3.1.2 Strumenti utilizzati

Per ogni paziente sono state raccolte le informazioni cliniche e demografiche necessarie. Per valutare la compromissione motoria è stata utilizzata la scala MDS-UPDRS, nello specifico la terza sezione della scala (MDS-UPDRS III). Lo stadio clinico della malattia, in termini di gravità, è stato individuato grazie alla Scala di Hoehn e Yahr (Hoehn e Yahr 1967). I livelli di LEDD e DAED sono stati misurati secondo i criteri di Tomlinson e collaboratori (2010). La valutazione neuropsicologica era costituita da una batteria globale, piuttosto vasta, con l'obiettivo di valutare lo stato cognitivo, gli aspetti comportamentali e l'umore.

Come è già emerso nel precedente paragrafo, nessuno strumento diagnostico oggettivo è stato utilizzato per riconoscere la presenza di RBD. Poiché questa sintomatologia spesso non viene considerata, dai pazienti, rilevante o riconducibile alla MP, deve essere il clinico in questi contesti ad approfondire, per mezzo di domande non strutturate. Alcune informazioni sono emerse dalla fase di indagine anamnestica, oppure sono state sfruttati gli item presenti nel Neuropsychiatric Inventory, nella sua sezione sulle problematiche legate al sonno, le quali però non contengono alcun riferimento specifico all'RBD. Le domande che si avvicinano maggiormente all'ambito desiderato, e che possono essere utilizzate come punto di partenza, sono ad esempio: “[il paziente] di notte disturba i familiari e li tiene svegli?” oppure “il paziente presenta altri disturbi notturni che le provocano fastidio e che non le ho nominato?”.

Per quanto riguarda lo stato cognitivo, abbiamo già menzionato la necessità di una diagnosi di II livello, che quindi comporta la somministrazione di almeno 2 test differenti per ogni dominio cognitivo (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012).

In tabella 3.1 sono riportati tutti i test utilizzati durante la valutazione cognitiva.

Tabella 3.1 Test utilizzati per la valutazione cognitiva dei pazienti, divisi per domini cognitivi.

<p>Funzioni cognitive generali</p> <p>MMSE, MoCA</p>	<p>Funzioni Visuospaziali</p> <p>Figura complessa di Rey-Osterrieth (copia immediata) Benton Judgment of Line Orientation Figure degraded (VOSP)</p>
<p>Attenzione</p> <p>Test di Corsi Digit span Riordinamento di cifre Trail Making Test (TMT) B-A Fluenze alternate Symbol Digit Modalities Test (SDMT)</p>	<p>Memoria</p> <p>Memoria di prosa (2 versioni: Anna Pesenti o raccontino di Babcock) Apprendimento di coppie di parole Figura complessa di Rey-Osterrith (differita)</p>
<p>Funzioni esecutive</p> <p>Stroop test Test dell'orologio (CDT) Fluenze fonemiche Somiglianze (WAIS IV)</p>	<p>Linguaggio</p> <p>Fluenze categoriali Denominazione (2 versioni: Novelli oppure Boston)</p>

Note. Come riferimenti bibliografici, si vedano: Giovagnoli et al. 1996, Spinnler e Tognoni 1987, Werheid et al., 2002 per il dominio attentivo; Caffarra et al. 1986, Caffarra et al. 2002, Caffarra et al. 2011 per il dominio esecutivo; Caffarra et al. 2002, Warrington e James 1991 per il dominio visuospatiale; Novelli et al. 1986, Caffarra et al., 2002 per il dominio della memoria, Novelli et al. 1986 per il dominio del linguaggio

Per indagare gli aspetti comportamentali e neuropsichiatrici, sono stati somministrati diversi questionari. Tra questi troviamo:

- 1) la Scala dell'Apatia (adattata da Starkstein et al., 1992);
- 2) State-Trait Anxiety Inventory, o STAI-Y (Spielberger et al., 1983) per valutare l' ansia di stato e di tratto;
- 3) Barratt Impulsiveness Scale, o BIS-11 (Patton, Stanford, & Barratt, 1995) per valutare l'impulsività;
- 4) Parkinson's Disease Questionnaire, o PDQ-8 (Jenkinson et al., 2007) per valutare la qualità della vita. Si tratta della versione breve del PDQ-39 (Jenkinson et al., 1997) ed è considerato molto pratico e conveniente da somministrare nel contesto del setting clinico.

Rispetto alla versione estesa, il PDQ-8 ha mantenuto solo un item rappresentativo per ogni dimensione indagata: mobilità, attività di vita quotidiana, benessere emotivo, stigma sociale, supporto sociale, cognizione, comunicazione, disagio legato al corpo.

3.2 Analisi statistiche

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software SPSS, considerando significativa una probabilità $p < 0.05$.

Innanzitutto è stata eseguita un'Analisi della Varianza (ANOVA) a una via, per analizzare le variabili cliniche e demografiche del campione (età, scolarità, età all'esordio dei sintomi, LEDD, DAED, punteggio nella scala MDS-UPDRS III, punteggio nella scala di Hoehn e Yahr e durata della malattia), e per descriverne la distribuzione nei due gruppi RBD+ e RBD-. Al fine di verificare che i due gruppi non differissero nella distribuzione di maschi e femmine, è stata utilizzata l'analisi Chi-quadrato, utile con variabili categoriali.

Per quanto riguarda le performance nei test cognitivi, per MMSE e MoCA sono stati misurati i punteggi corretti per età e scolarità, secondo i dati normativi italiani. Diversamente, per poter confrontare le performance nei diversi domini cognitivi, sono stati considerati i punteggi z di ogni test, dei quali sono state calcolate le medie, entro ogni categoria di test, per ottenere dei punteggi z "composti", ovvero degli indici di performance per ogni dominio cognitivo. Questo è risultato necessario poiché i pazienti non avevano eseguito tutti la stessa batteria cognitiva, trattandosi di uno studio retrospettivo.

Un'Analisi della Covarianza (ANCOVA) è stata eseguita per indagare le differenze tra i due gruppi RBD+ vs. RBD- nelle performance cognitive dei soggetti. In questo modo, sono state confrontate le medie delle distribuzioni dei punteggi, ponendo la variabile DAED come covariata, in quanto i due gruppi differivano unicamente in questa variabile.

Per studiare le differenze tra gruppi nei questionari sugli aspetti comportamentali neuropsichiatrici, è stata utilizzata un ANCOVA per confrontare i risultati (ponendo sempre DAED come covariata)

Infine, tramite un analisi Chi-quadrato si è indagata la frequenza dei diversi stati cognitivi (MP-NC, MP-MCI, MP-PD) tra i due gruppi RBD+ e RBD-.

Come correzione per i confronti multipli è stato usato il metodo di correzione di Bonferroni.

3.3 Risultati

3.3.1 Variabili cliniche e demografiche

I due gruppi all'interno del campione sono stati appaiati per tutte le variabili cliniche e demografiche, quindi la distribuzione non è risultata significativamente diversa, tranne che per la variabile DAED, la dose giornaliera di farmaci agonisti della dopamina ($p\text{-value}=0.007$). Per avere un quadro completo delle differenze cliniche e demografiche tra i due gruppi si veda di seguito la tabella 3.2.

Tabella 3.2 Differenze tra i valori medi, riferiti alle variabili cliniche e demografiche, nei due gruppi RBD+ e RBD-.

	RBD-	RBD+	<i>p</i> value
	Media (SD)		
Età	67.03 (SD)	68.33	0.435
Scolarità (anni)	11.53	11.17	0.652
Età all'esordio	56.31	56.65	0.856
LEDD	716.60	723.77	0.929
DAED	135.17	84.72	0.007 **
MDS-UPDRS III	27.32	26.35	0.777
H&Y	2.22	2.35	0.457
Durata della malattia	10.23	11.40	0.215

Nota Solo la differenza legata a DAED (Dose giornaliera di farmaci dopamino-agonisti) è significativa (** = $p < 0.01$).

3.3.2 Dati cognitivi

Nei grafici in figura 3.1(a-e) è possibile osservare le differenze nelle distribuzioni di punteggi ai test cognitivi tra i due gruppi. Sono presentati i boxplot con i dati che riguardano le funzioni cognitive generali (MMSE e MoCA), e quelli con i dati dei tre domini più rilevanti: funzioni esecutive, attenzione, memoria. Dalle analisi dei dati, per quanto riguarda le performance nel dominio della memoria gli z score sono inferiori nel gruppo RBD+ (media= -0.9563; SD= 0.87696), rispetto a RBD- (media= -0.5251; SD= 0.88561) [F(1,123) = 4.351; $p= 0.039$] (Grafico in figura 3.c)

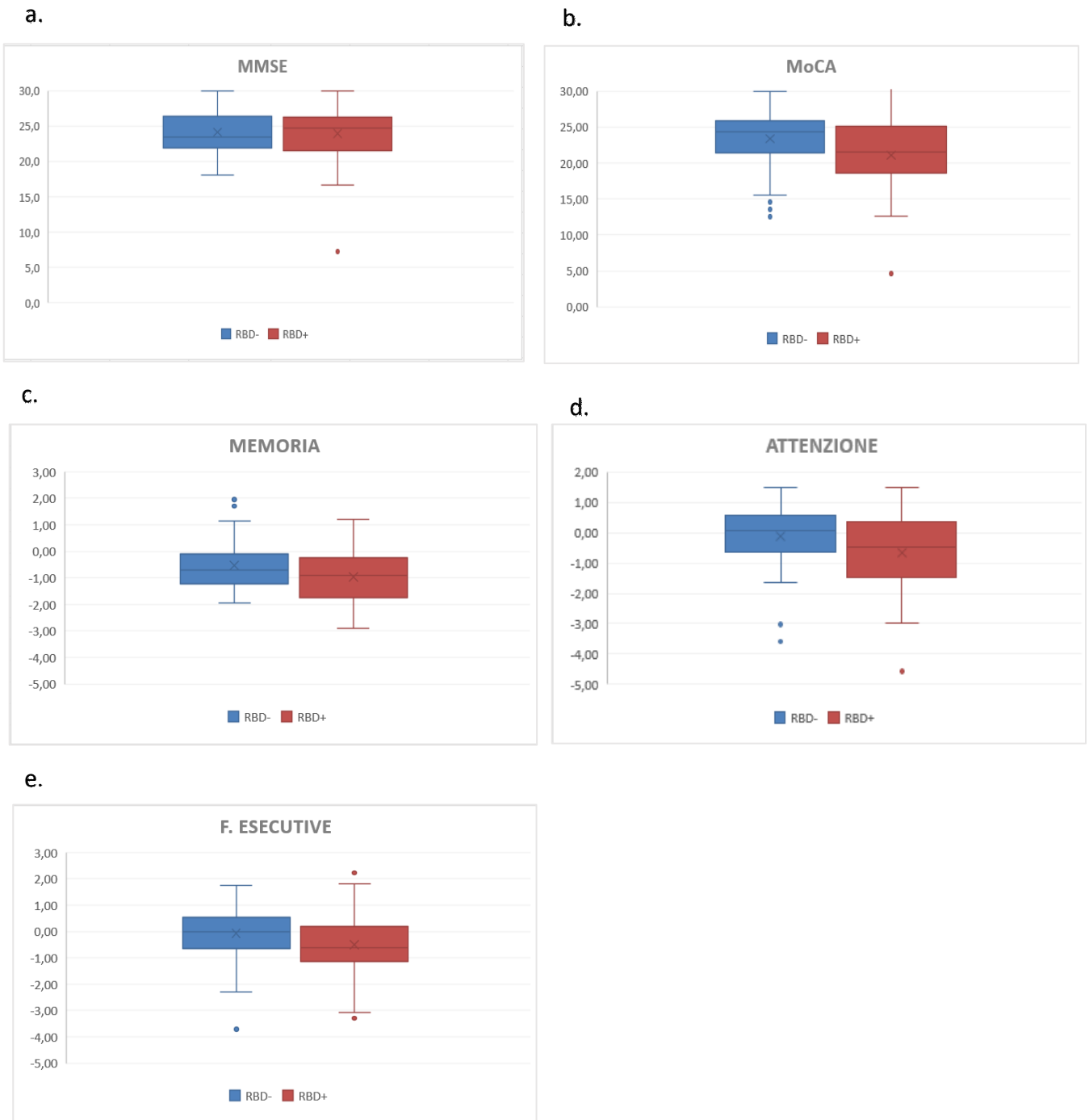


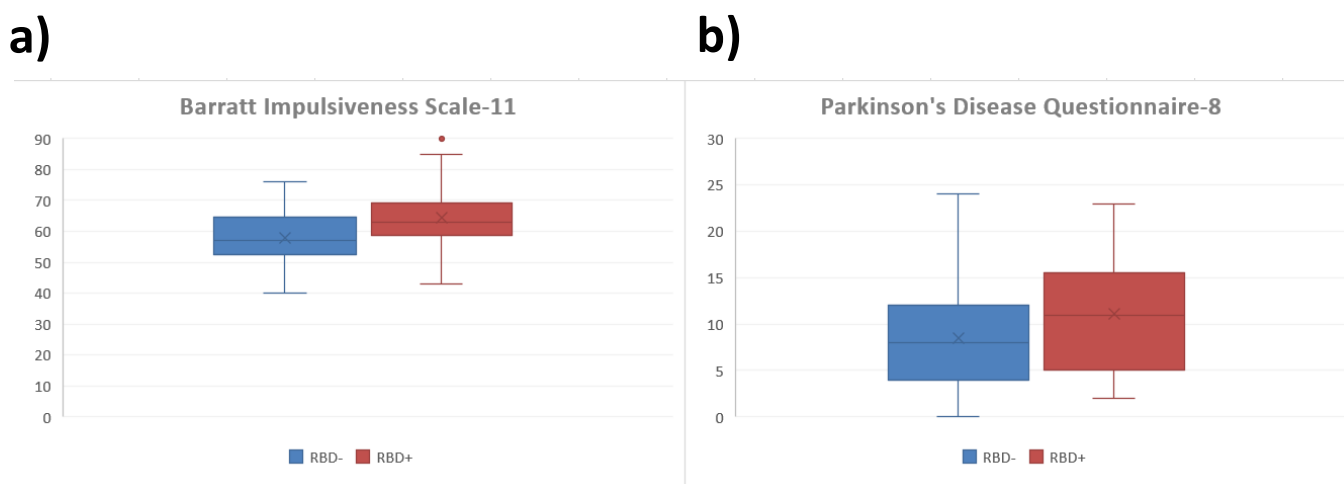
Figura 3.1. I grafici boxplot mostrano le distribuzioni delle prestazioni nei test cognitivi, nei due gruppi di pazienti MP: con RBD (rosso) e senza RBD (blu). a) MMSE: Mini Mental State Examination. Le due distribuzioni non sono significativamente differenti. b) MoCA: Montreal Cognitive Assessment. I punteggi del gruppo RBD+ sono significativamente peggiori. c) e d) Domini della memoria e dell'attenzione: i punteggi del gruppo RBD+ risultano significativamente peggiori. e) Dominio delle funzioni esecutive: anche visivamente i punteggi risultano tendenzialmente peggiori nel gruppo RBD+, anche se la differenza con RBD- non è significativa.

Anche nel dominio dell'attenzione, nel gruppo di pazienti RBD+, emergono maggiori deficit (media= -0.6536; SD=1.236) rispetto agli RBD- (M = -0.1257; SD = 0.986) [F(1,123) = 5.18; p = 0.025] (Grafico in figura 3.d).

In aggiunta anche il dominio esecutivo, pur rimanendo superiore al valore di soglia 0.05, mostra un trend deficitario [F(1,123) = 3.805; p = 0.053] (Grafico 3.e). Inoltre il MoCA, che, ricordiamo, è considerato più sensibile rispetto al MMSE nella valutazione dello stato cognitivo generale, risulta deficitario nel gruppo RBD+ [F(1,123) = 5.456 ; p = 0.021] (Grafico 3.b).

3.3.3 Dati comportamentali

I risultati dei questionari si sono dimostrati significativi solo nel caso di due strumenti: il BIS-11 e il PDQ-8. Nello specifico: il gruppo RBD+ risulta avere punteggi del BIS-11 più alti, che indicano una maggior frequenza di sintomatologia impulsiva) [F(1,123) = 14.218; p<0.01]. Allo stesso modo, i punteggi del PDQ-8 corrispondenti al gruppo RBD+ individuano un maggior impatto negativo della malattia sulla qualità della vita salute-relata [F(1,123) = 5.694; p= 0.020]. Nel grafico in figura 3.2 sono riportati i boxplot delle due analisi.



Figur 3.2. Boxplot delle distribuzioni dei punteggi di BIS-11 (a) e PDQ-8 (b). In entrambi, il gruppo RBD+ (rosso) ha totalizzato punteggi maggiori (facendo quindi emergere una maggiore gravità ed impatto dei sintomi), rispetto al gruppo RBD- (blu)

3.3.4 Dati sugli stati cognitivi

La differenza in termini di frequenza tra RBD+ e RBD- risulta significativa solamente considerando il sottogruppo di pazienti MP-D ($\chi^2 = 8.410$; $p = 0.024$ corretto con metodo Bonferroni), i quali sono distribuiti in percentuale più elevata (77.8%) all'interno del gruppo RBD+ rispetto a RBD-. Non si riscontrano differenze significative invece all'interno del gruppo MP-NC e MP-MCI

La tabella 3.3 riporta i principali risultati delle analisi Chi quadrato relative alla frequenza degli stati cognitivi nel nostro campione di soggetti.

Tabella 3.3 *Suddivisione dei pazienti entro ogni stato cognitivo (MP-NC= senza deficit, MP-MCI= con MCI, MP-D= con demenza) tra i due gruppi RBD- e RBD+.*

		RBD-	RBD+	TOTALE
MP-NC	N	35	17	52
	%	67.3%	32.7%	100%
MP-MCI	N	31	29	60
	%	51.7%	48.3%	100%
MP-D	N	4	14	18
	%	22.2%	77.8%	100%

Note. Sono indicati sia i quantitativi numerici che in percentuale.

CAPITOLO 4

Discussione e conclusioni

4.1 Discussione dei risultati

4.1.1 Dati cognitivi

I risultati dello studio hanno riportato alcune differenze significative, tra pazienti con e senza RBD, nel profilo clinico e soprattutto cognitivo. Nel gruppo RBD+ sono emersi sia maggiori deficit inerenti alle funzioni cognitive globali, valutate attraverso il MoCA, sia deficit specifici circoscritti ad alcuni domini. Il dominio attentivo e quello mnestico risultano significativamente influenzati dalla presenza di RBD. Inoltre, non bisogna trascurare il forte trend osservato nel dominio esecutivo. Attenzione, memoria e funzioni esecutive risultano quindi essere le abilità più colpite nella popolazione di MP-RBD, in linea con i risultati di diversi autori (Lin & Chen, 2018).

Tali deficit riflettono una compresenza, in questi pazienti, sia di alterazioni fronto-striatali che cortico-posteriori. È possibile che deficit esecutivi ed attentivi derivino principalmente da squilibri del circuito dopaminergico, con alterazioni funzionali soprattutto a livello sotto-corticale e prefrontale (Kotagal et al., 2012). D'altra parte, l'associazione di RBD con il deficit di memoria sostiene l'ipotesi di una comune patogenesi caratterizzata da una disfunzione colinergica posteriore e degenerazione del lobo temporale (Kotagal et al., 2012). La patologia dell'RBD associata alla MP riflette quindi un processo neurodegenerativo vasto che coinvolge molte aree diverse del cervello, come la corteccia dorsolaterale-prefrontale (legata alle funzioni esecutive ed attentive) ma anche il circuito ventro-striatale (legato al decision making, ai comportamenti impulsivi e al reversal learning); tale circuito comprende la corteccia orbito-frontale, il nucleo accumbens, nucleo caudato e striato ventrale (Cools, 2006).

Questo suggerisce che i possibili interventi dovranno essere mirati anche considerando i domini maggiormente compromessi: farmaci dopaminergici potranno avere un discreto effetto benefico sui deficit fronto-striatali, mentre non porteranno nessun vantaggio con i deficit di origine colinergica.

È da notare che i nostri dati non riportano un simile effetto deleterio sul dominio visuospatiale, al contrario di altri studi (Jozwiak et al., 2017; Zhang et al., 2016; Gagnon et al., 2009). Ricordiamo che queste discrepanze sono facilmente ascrivibili a differenze nei metodi di campionamento, nelle tipologie di test e di cut-off utilizzati, oltre che dal fatto che alcuni test potrebbero richiedere altre abilità cognitive oltre a quella che ufficialmente dovrebbero valutare. La performance al Test dell'orologio, ad esempio, può fornire informazioni sia sul livello di abilità visuospatiali che delle funzioni esecutive. Infatti, nel nostro studio, questo test è stato usato per valutare il dominio esecutivo, mentre nello studio di Zhang e colleghi (2016), è stato associato al dominio visuospatiale. Inoltre in diversi lavori, come quelli di Gagnon e colleghi (2009) e Jozwiak e colleghi (2017) è stato utilizzato anche il test dei Cubi di Kohs (Block Design subtest), il quale tuttavia misura le abilità visuospatiali/visuocostruttive anche da un punto di vista motorio. Diversamente, i test utilizzati nel nostro studio per il suddetto dominio (si veda la tabella 3.1), possono essere considerati più puramente "cognitivi": questo potrebbe essere considerato un vantaggio se si considera che i pazienti con MP presentano quasi sempre difficoltà motorie. Infine, si noti che l'impiego del Test delle campane, nella ricerca di Gagnon et al. del 2009, potrebbe non essere del tutto appropriato, trattandosi di un test sfruttato principalmente con pazienti con danni vascolari e neglect (Mancuso et al., 2018).

4.1.2 Stati cognitivi

Le analisi sulla frequenza degli stati cognitivi all'interno del campione hanno evidenziato come la maggioranza di pazienti affetti da demenza appartenga al gruppo RBD+. Questo sembra confermare l'ipotesi che vede la presenza di RBD come un fattore di rischio per la demenza in pazienti con Malattia di Parkinson. Sarebbe interessante monitorare il quadro clinico di quei pazienti sin dalle prime fasi della malattia per osservare quanti di questi casi con RBD sviluppano demenza e quanti la sviluppano anche anticipatamente rispetto alla media.

Per quanto riguarda il MCI, all'interno di questo stato cognitivo si riscontra la presenza/assenza di RBD con la stessa frequenza. Questo è probabilmente dovuto alla natura eterogenea dei pazienti MCI: il disturbo cognitivo lieve può presentarsi con vari livelli di severità e con caratteristiche anche molto diverse (dominio singolo, multi-dominio, amnesico, non amnesico...). Potrebbe essere quindi che all'interno del gruppo MCI vi siano pazienti con un deterioramento più severo che presentano RBD altri invece con un declino

più lieve e in assenza di RBD. A fronte di una variabilità così importante all'interno del gruppo MCI può essere difficile rilevare differenze significative in termini di presenza/assenza di RBD. Tuttavia l'RBD, sembra essere associato ad un maggior declino cognitivo, in quanto è osservato nella maggior parte dei pazienti MP-D.

A prescindere dalla significatività riferita ai singoli stati cognitivi, potremmo anche soffermarci sulle differenze che riguardano il deterioramento cognitivo patologico da una prospettiva più generale, che includa quindi sia la demenza che l'MCI. Se considerassimo i pazienti MP-MCI e MP-D come facenti parte di un'unica categoria, vi rientrerebbero il 71% dei pazienti con RBD, e il 50% dei pazienti senza RBD.

Questa parasonnia risulta quindi essere associata non solo a specifiche performance cognitive peggiori, ma anche ad una maggiore probabilità di una degenerazione cognitiva globale, che comporterà presumibilmente un impatto notevole sulla vita del paziente e dei caregiver. Nel momento in cui si riscontra la presenza di RBD nel contesto della malattia di Parkinson, sarebbe opportuno informare i pazienti della possibilità che un disturbo cognitivo o una demenza si possano presentare, anche prima del previsto (come dimostrato da Marion et al., 2008) e con una maggiore gravità.

4.1.3 Dati comportamentali: PDQ-8

I dati comportamentali e neuropsichiatrici vanno ad ampliare ulteriormente il quadro clinico, fornendo elementi che possono aiutare a definire quale profilo è tendenzialmente più frequente tra i pazienti con MP affetti da RBD.

Il questionario PDQ-8 permette di ottenere una misura soggettiva della qualità della vita del paziente. I punteggi ricavati dal nostro studio evidenziano una percezione della qualità di vita peggiore nei pazienti con RBD. Considerando che i due gruppi di partecipanti sono stati equilibrati anche tenendo conto del livello di compromissione motoria, dello stadio di progressione e di gravità della patologia e della durata della malattia, non possiamo attribuire ad una o più di queste variabili la causa di questa percezione negativa. La presenza di disturbi del sonno come insonnia o frammentazione del sonno, che spesso si accompagnano al RBD, possono avere un certo impatto sulla vita quotidiana e sulla sensazione di benessere (Lucena et al., 2020). Una motivazione ancora più plausibile potrebbe essere legata alla severa compromissione cognitiva che, abbiamo visto, si associa in molti casi alla parasonnia, e che potrebbe togliere autonomia al paziente (Xue et al., 2021), provocare frustrazione e difficoltà di comunicazione con i familiari, riducendo anche le relazioni sociali. In uno studio, Spitzer

e colleghi (2019) hanno trovato un significativo miglioramento del burden psicologico del caregiver, nel momento in cui questo è più consapevole dei deficit di riconoscimento delle emozioni (un'abilità relazionale fondamentale) nel paziente con MCI o demenza di cui si prende cura.

Questi dati ci dovrebbero comunicare l'urgenza di utilizzare possibili marker (come l'RBD) per anticipare le difficoltà che il paziente potrebbe incontrare nella vita quotidiana, così da impostare un programma di mantenimento delle autonomie, lavorando anche con i familiari in modo da rinforzare il più possibile la rete di sostegno sociale che andrà a supportare il paziente.

4.1.4 Dati comportamentali: BIS-11

I punteggi alla scala BIS-11 indicano un alto livello di impulsività nel gruppo di pazienti con RBD.

Quando si parla di impulsività, si intende un costrutto psicologico che comporta un ridotto controllo sui propri pensieri ed azioni, che si manifesta anche con la tendenza a reagire in maniera precipitosa a richieste ambientali o bisogni interni, senza essere in grado di valutare correttamente le possibili conseguenze negative (Marín-Lahoz et al., 2018).

Questo costrutto richiama i comportamenti patologici, disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) che si presentano frequentemente nei pazienti Parkinson trattati farmaci dopaminergici (in particolare dopamino-agonisti), che tuttavia non sono stati analizzati nel presente studio.

Dalla letteratura emergono dati contrastanti circa l'associazione tra RBD e presenza di ICD (Fantini et al., 2019); gli autori suggeriscono che tale eterogeneità in letteratura potrebbe essere dovuta a differenze metodologiche tra gli studi. Tuttavia, sembra che la co-presenza di ICD e RBD dipenda da deficit alle stesse strutture sottostanti: circuito meso-cortico- limbico, che è risaputo essere associato a deficit nelle capacità di decision making e quindi ad un aumento di impulsività e comportamenti impulsivi-compulsivi.

Pertanto sarà interessante indagare meglio in futuri studi se l'RBD può essere un fattore di rischio di comportamenti problematici, se non patologici, legati all'impulsività. La diagnosi di RBD in un paziente con Malattia di Parkinson dovrebbe suggerire cautela nell'impostazione del trattamento farmacologico, che potrebbe andare ad esacerbare quel rischio che l'RBD già in partenza comporta.

Tornando al nostro studio, è necessario tentare di fornire una giusta interpretazione ai dati ottenuti. Il questionario BIS-11, somministrato al campione di pazienti, ha come scopo quello di misurare l'impulsività, con domande dirette al paziente, che richiedono quindi una risposta soggettiva. I risultati ci suggeriscono che nel gruppo RBD+ il livello di impulsività sia maggiore, ma si noti che, con gli strumenti qui presentati, non è stata indagata in nessun modo la presenza di un disturbo del controllo degli impulsi. A questo proposito, da uno studio di Marín-Lahoz e colleghi del 2018, l'impulsività (misurata con il nostro medesimo strumento) non risulta associata alla presenza/assenza di ICDs (non è significativamente più alta nei soggetti con ICDs), ma risulta correlare con la gravità di questi disturbi, dei quali promuove l'espressione ostacolando l'inibizione dei comportamenti. Al contrario, esisterebbe una forte associazione tra presenza di ICDs e farmaci dopamino-agonisti, ma non tra questi ultimi e un alto livello di impulsività. Secondo tale ipotesi quindi, i farmaci dopaminergici aumenterebbero il rischio che si sviluppi un ICD, senza però agire sul livello di impulsività, mentre l'impulsività, forse modulata dall'RBD, regolerebbe la gravità del disturbo.

È certamente vantaggioso aver inserito aspetti comportamentali come l'impulsività nel nostro protocollo valutativo: una batteria di test e questionari così ampia permette di valutare contemporaneamente aspetti all'apparenza anche molto diversi. L'impulsività non è affatto un tratto trascurabile e sarebbe utile indagare come tale tratto influisce sulla vita quotidiana del paziente e sulle sue problematiche cognitive.

4.1.5 Punti di forza e limiti dello studio

Data la complessità della MP, il presente studio ha tenuto conto di sintomi motori e non-motori, tentando di mettere in relazione differenti livelli di analisi, per comporre un unico profilo integrato del binomio MP e RBD.

Un vantaggio deriva dall'ampia e preselezionata popolazione di partenza, proveniente da una clinica neurologica che si occupa nello specifico di Malattia di Parkinson e parkinsonismi. Questo ha facilitato molto il processo di reclutamento e di creazione di gruppi equilibrati.

Lo studio inoltre si avvale di un'ampia gamma di strumenti di valutazione: la batteria di test cognitivi è piuttosto esaustiva, inoltre è posta una certa attenzione anche alla sintomatologia comportamentale e neuropsichiatrica. Sono verificate inoltre le autonomie, gli aspetti motivazionali, le abilità strumentali e pratiche della vita quotidiana. Viene dedicata molta

attenzione non soltanto al paziente ma anche ai caregivers, alle dinamiche familiari interne, che possono fornire ulteriori informazioni sulla malattia del paziente.

Il limite più evidente della ricerca è rappresentato dall'assenza di uno strumento diagnostico oggettivo per l'RBD. Ovviamente la misura più certa sarebbe quella che sfrutta gli indici fisiologici della PSG o video-PSG, tuttavia questa strumentazione spesso non è disponibile nel contesto della routine clinica, per via dei costi in termini economici e di tempo. Molti studi sull'RBD (si veda ad esempio Yan et al., 2019) si sono limitati all'utilizzo di questionari o di scale costruite appositamente per il disturbo del sonno. Nel nostro caso, non è stato previsto neanche uno strumento di questo tipo nella pratica clinica, la suddivisione nei due gruppi è avvenuta quindi seguendo criteri soggettivi. Bisogna ricordare che, in gran parte delle sue manifestazioni cliniche, l'RBD produce una sintomatologia abbastanza eclatante che risulta evidente e facile da riconoscere anche dai familiari che non ne hanno mai sentito parlare prima. I risultati quindi potrebbero comunque essere un'approssimazione attendibile dei dati reali, per quanto rimangano in dubbio quelle situazioni in cui i pazienti magari dormono da soli, non sono affiancati da un familiare affidabile, o in cui il clinico non si ricordi di fare domande specifiche per indagare i sintomi.

4.1.6 Riassunto e prospettive future

È stato presentato lo studio sperimentale, condotto partendo dai dati neuropsicologici raccolti da 130 pazienti, presso gli ospedali di Venezia e Padova, negli ultimi 10 anni. Lo scopo dello studio era quello di andare a verificare cosa comportasse, a livello cognitivo e comportamentale, una diagnosi di MP con annesso RBD. I principali riferimenti presenti in letteratura ci suggerivano un'alta probabilità di osservare importanti deficit cognitivi, sia globali che specifici, associati alla presenza della parasonnia. Abbiamo quindi confrontato i dati a disposizione suddividendo il campione di pazienti Parkinson in due gruppi, con o senza RBD. I risultati si sono dimostrati in linea con molte degli studi condotti in precedenza: nello specifico son emersi deficit significativi a carico dei pazienti MP-RBD, in particolare nei domini dell'attenzione e della memoria. Una percentuale significativamente più alta tra i pazienti MP con demenza risulta soffrire di RBD, ma non sono emersi risultati analoghi considerando le diagnosi di MCI. Questo è l'unico risultato che si discosta notevolmente da

quelli presenti in letteratura, anche se rimane comunque un esito plausibile considerando l'eterogeneità delle manifestazioni del MCI, e le ambiguità legate alla sua diagnosi.

I dati comportamentali non hanno individuato un'associazione tra RBD e ansia o apatia, ma è emerso un significativo impatto della parasonnia su qualità della vita e impulsività.

Nel corso di questa esposizione, sono emerse numerose prove a sostegno dell'importanza di sfruttare la presenza di RBD non solo come predittore dello sviluppo della Malattia di Parkinson, ma anche come indicatore di una morbilità globalmente maggiore e un burden più consistente legato alla patologia. Per questo motivo, sarebbe opportuno introdurre in futuro, all'interno dei protocolli valutativi utilizzati nella pratica clinica, strumenti strutturati per la diagnosi, se non certa almeno probabile, del disturbo del sonno.

Alla luce di quello che è stato esposto nel capitolo 2 riguardo all'associazione tra RBD, allucinazioni e decadimento cognitivo, sarebbe stato interessante allegare i dati raccolti sui sintomi psicotici all'interno del profilo clinico. Tuttavia i dati a disposizione non erano sufficienti per potere inserire questa variabile nelle nostre analisi. Potrebbe essere un ulteriore spunto da prendere in considerazione in vista di ricerche future.

4.2 Considerazioni finali

L' RBD mostra un forte legame con le sinucleinopatie. Si presenta nel 30-50% dei casi di Malattia di Parkinson (De Cock et al., 2007), nel 50-80% dei casi di Demenza a corpi di Lewy (Iaccarino et al., 2016) e nell'80-95% dei casi di Atrofia Multisistemica (Palma et al., 2015). Tale parasonnia andrebbe quindi considerata sempre nel contesto di una neurodegenerazione progressiva, già in atto quando si presenta un RBD isolato: nella quasi totalità dei casi, nel corso degli anni questa degenerazione porterà allo sviluppo di parkinsonismo o demenza (Schenck et al., 2013). Nonostante il grande potenziale di questo marker nella prevenzione di patologie come la MP, in ambito clinico esso viene sfruttato ben poco, soprattutto per una mancanza di strumenti diagnostici e di screening adeguati.

4.2.1 Idee e nuove tecnologie per la diagnosi di RBD e il riconoscimento della neurodegenerazione

I limiti principali, legati all'utilizzo dell'RBD come indice prodromico, riguardano la diagnosi di questo disturbo, che per ora prevede da una parte strumenti di screening rapidi ma non sempre attendibili, dall'altra indici fisiologici con una buona accuratezza diagnostica, ma che richiedono un lavoro più complesso di misurazione. Urge quindi di individuare nuovi strumenti più veloci e pratici per rilevare e quantificare l'assenza di atonia muscolare nel sonno REM (RWA), così da rendere più semplice la diagnosi di RBD, seguendo i criteri dell'*International Classification of Sleep disorder* (Sateia, 2014).

Alcune strade promettenti vedono comparire (per ora prevalentemente in ambito di ricerca, più che clinico) metodi automatici, come ad esempio software in grado di analizzare i tracciati EMG del mento o delle estremità superiori, senza bisogno dell'intervento manuale dell'uomo, ma servendosi solo di un algoritmo (Frauscher et al., 2014).

Un'altra possibilità interessante per il riconoscimento precoce dell'RBD potrebbe essere rappresentata da tecnologie capaci di sfruttare gli smartphone, che ormai sono parte della quotidianità di tutti, oppure orologi o bracciali in grado di raccogliere dati fisiologici in modo assolutamente non invasivo. L'attigrafo è uno strumento molto comodo che, indossato al polso 24 ore su 24, registra i movimenti corporei grazie a dei sensori, rilevando anche i periodi di sonno e quelli di veglia. I dati forniti dall'attigrafo sono in grado di distinguere l'attività motoria legata all'RBD da altri pattern fisiologici, durante il sonno. La misurazione avviene quindi automaticamente, senza che il paziente ne sia consapevole, e ciò potrebbe costituire un enorme vantaggio nella diagnosi di un disturbo che solitamente dipende dall'attendibilità del bed partner, il quale però non sempre è presente e non sempre è in grado di riportare informazioni corrette (Stefani et al., 2018). Si tratta quindi di uno strumento di screening potenzialmente molto utile, anche nella popolazione generale.

Una volta che è stato diagnosticato l'RBD, le nuove tecnologie possono essere sfruttate anche per fornire previsioni attendibili sulla possibile progressione neuropatologica. L'utilizzo del "machine learning" per l'analisi dell'EEG, offre l'opportunità di distinguere, sempre più precocemente, tra pattern di neurodegenerazione diversi, tipici delle sinucleinopatie (MP, DLB, MSA) (Högl et al. 2019).

Per verificare la presenza di segni precoci di complicazione motoria in pazienti con RBD, può essere utile un'analisi del linguaggio parlato. Questo è considerato un indicatore importante di attività motoria anomala, in quanto, a causa della neurodegenerazione, il modo

di parlare si modifica già in fase prodromica della MP. È un marker di facile accesso, connesso alle funzioni motorie e alla coordinazione, per questo è stato sfruttato con il fine di ottenere una misura quantitativa del linguaggio, associata alle dimensioni della fonazione, articolazione e prosodia, nel contesto di pazienti con RBD (Rusz et al., 2016).

4.2.2 Psicoeducazione e terapie di neuroprotezione

L'opportunità, fornita dai marker prodromici, di individuare il rischio di una malattia neurodegenerativa prima che i sintomi più evidenti e debilitanti si siano manifestati, comporta anche la responsabilità, per il clinico, di comunicare tale previsione al paziente e ai familiari, scegliendo il modo ed il momento più adeguato. La psicoeducazione prevede proprio di spiegare a queste persone cosa sia e cosa comporti la Malattia di Parkinson, anticipando a quali difficoltà potrà andare incontro il paziente e quali sintomi potrebbero manifestarsi in futuro, raccomandando di procedere con accertamenti neurologici nel caso in cui tali sintomi dovessero presentarsi. Il clinico deve perciò tenere a mente quale quadro sintomatologico potrà presentarsi con maggiore probabilità: ricordiamo che il sottotipo di MP più comune in compresenza di RBD è quello "rigido-acinetico". Perciò questi pazienti non manifesteranno subito il tremore, ma piuttosto lentezza motoria, festinazione, acinesia, ipofonia e rigidità

Secondo Arnaldi e colleghi (2017), il rischio va condiviso con i pazienti, chiarendo che tuttavia non si può essere certi di modalità e tempistiche legate alla fenocconversione, specialmente con pazienti giovani in cui la degenerazione è all'esordio. In aggiunta si può consigliare di adottare uno stile di vita sano, attivo, fare attività fisica ed eventualmente informarsi su possibili trial di terapie neuroprotettive. La neuroprotezione è una strategia terapeutica che andrebbe tenuta in grande considerazione e di cui bisognerebbe incentivare la ricerca, soprattutto nel contesto delle malattie neurodegenerative. In questi casi infatti la lenta progressione consente di cominciare ad intervenire quando ancora poche funzionalità dell'organismo sono compromesse, così da rallentare il decorso della malattia oppure ridurre l'impatto dei sintomi più gravi. In tale contesto un buon esempio sono le terapie fisiche (come stretching muscolare o training di equilibrio) e le terapie occupazionali (come riabilitazione cognitiva o terapia per la voce/linguaggio). Gli obiettivi principali di queste strategie sono di massimizzare il livello di funzionamento a lungo termine e minimizzare il burden della malattia, per mantenere stabili le autonomie e il livello di qualità della vita (Johnson e Westlake, 2018).

4.2.3 Strategie di riabilitazione cognitiva

L'RBD risulta essere anche un importante fattore di rischio di un consistente declino cognitivo. Per questo motivo, la riabilitazione cognitiva può aiutare a ridurre l'impatto di questo deterioramento sulle principali abilità ed autonomie. Diverse tecniche e compiti cognitivi sono stati sperimentati o sono in corso di sperimentazione attraverso trial clinici. Biundo e colleghi nel 2017 hanno esaminato, in un'accurata metanalisi, tutti i principali studi che si occupano di valutare e monitorare gli effetti di questi trattamenti su pazienti con MP, per poi stilare una serie di raccomandazioni, che dovrebbero essere tenute a mente quando si impostano trial simili nel contesto della malattia di Parkinson.

Riportiamo di seguito i punti più rilevanti, anche in riferimento alle modalità con cui abbiamo strutturato il nostro studio.

1. Concentrarsi sui domini esecutivi/attentivi, ovvero quelli più vulnerabili nella MP, e che hanno più probabilità di trarre beneficio dalla riabilitazione.
2. In caso di demenza (MP-D), bisognerebbe adottare un protocollo multi-dominio, con attenzione anche agli aspetti comportamentali e al benessere della persona
3. Per un intervento che abbia effetti più a lungo termine, è possibile somministrare trattamenti combinati
4. Nell'assessment neuropsicologico di valutazione e/o monitoraggio bisogna includere anche: questionari per le attività di vita quotidiana (Activities of Daily Living, ADL/Instrumental Activities of Daily Living, IADL), PDQ-39 per la qualità della vita, test cognitivi specifici (più che globali), con più versioni somministrate in modo alternato per evitare eventuali effetti apprendimento.
5. Controllare fattori quali il livello di riserva cognitiva e la presenza di depressione (escludere pazienti con sintomi depressivi da moderati a gravi).

4.2. 4 L'incorporazione onirica come potenziale rimedio terapeutico per l'RBD

È necessario ricordare che nonostante l'RBD sia un sintomo "secondario", la cui importanza deriva principalmente dal valore predittivo che assume all'interno del processo neurodegenerativo delle sinucleinopatie, esso comporta spesso grossi disagi, anche quando è presente in forma isolata. L'agitazione notturna potrebbe diventare così marcata da non permettere ai familiari di dormire, da causare episodi violenti o risvegli frequenti anche nello stesso paziente.

Abbiamo visto nel capitolo 2 che le indicazioni terapeutiche per questa parasonnia prevedono alcuni farmaci come melatonina o clonazepam, ma questi tuttavia risultano spesso insufficienti. Un'alternativa, che si discosta abbastanza dalle linee terapeutiche classiche, potrebbe concentrarsi sui contenuti dei sogni, i quali molto spesso in questi pazienti sono connotati da emozioni negative, da scene violente e minacciose. In questo caso si potrebbe prendere in esame il fenomeno dell'incorporazione onirica: un processo di integrazione multisensoriale che, secondo Solomonova e Carr (2019) accorpa stimoli esterni reali negli scenari sognati, così da preservare il sonno ed evitare il risveglio del soggetto. Seguendo questa linea teorica, alcuni studi hanno in passato preso in esame diverse modalità sensoriali attraverso cui il contenuto onirico potrebbe essere modificato sottoponendo determinati stimoli alla percezione della persona addormentata. Esperimenti di questo genere sono stati eseguiti sia utilizzando principalmente la modalità tattile (Nielsen et al., 1993), sia quella uditiva (Bloxham e Durrant, 2014; Rahimi et al., 2015). La modalità olfattiva sembra presentare inoltre notevoli vantaggi: data la stretta connessione tra bulbo olfattivo e amigdala, gli stimoli olfattivi sembrano essere quelli più potenzialmente in grado di influenzare i toni emotivi dei sogni. Questo emerge da uno studio di Schredl e colleghi del 2009, in cui furono presentati diversi tipi di odori a soggetti addormentati, questi venivano svegliati subito dopo ed interrogati su eventuali ricordi di sogni appena vissuti. I risultati mostrano come sogni dalle emozioni positive emergono soprattutto in concomitanza con odori piacevoli, mentre emozioni negative si osservano in sogni influenzati da odori disgustosi. Gli autori propongono quindi l'incorporazione di stimoli connotati positivamente (come odori piacevoli) per prevenire incubi in pazienti con un sonno agitato. Questa tecnica legata all'olfatto purtroppo suscita alcune riserve nel caso di pazienti con RBD, che spesso soffrono anche di iposmia.

4.3 Conclusione

La Malattia di Parkinson è conosciuta principalmente come disturbo del movimento, tuttavia le evidenze suggeriscono che la natura di questa patologia non si limiti all'aspetto motorio, ma che vi sia un impatto globale sulla persona. Per questo motivo, è da considerarsi necessario investire non solo in programmi terapeutici che possano offrire risultati sempre più efficienti, ma anche in misure di prevenzione, di neuroprotezione, di sostegno al paziente e alla famiglia. L'importanza di strumenti che possano offrirci più tempo e più risorse per organizzare questo complesso sistema di cure, non è quindi da sottovalutare. Alla luce di

ciò, i fattori predittivi e i marker prodromici, come l'RBD, assumono quindi un valore imprescindibile. In questa tesi è emerso chiaramente come la ricerca scientifica sia concorde nel sostenere le grandi potenzialità di questi fattori. È urgente che la pratica clinica si allinei quindi alle evidenze, e sfrutti la tecnologia e le conoscenze più recenti: questo aiuterà a non trovarsi impreparati davanti a questa malattia, per la quale purtroppo non sono ancora disponibili cure risolutive.

Nel 1990 Oliver Sacks, celebre neurologo e scrittore, molto attivo dagli anni '60 del secolo scorso, scriveva, in un'appendice del suo libro "Risvegli":

*“Se gli anni Sessanta sono stati l'epoca della terapia sostitutiva [...], è possibile che oggi ci si avvii verso un'era nella quale sarà possibile sospettare e diagnosticare il parkinsonismo, e altre malattie neurodegenerative, **prima** che diventino manifesti, e trattarli in modo che non debbano mai diventarlo”.*

Bibliografia

- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *neurology*, 72(13), 1121–1126.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1–2), 18–22.
- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(8), 1123–1130.
- Anang, J. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2014a). Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253–1260.
- Arnaldi, D., Antelmi, E., Louis, E. K. S., Postuma, R. B., & Arnulf, I. (2017). Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep medicine reviews*, 36, 82–95.
- Arnulf, I. (2019). RBD: a window into the dreaming process. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pagg. 223–242). Springer.
- Ashraf-Ganjouei, A., Moradi, K., Aarabi, M., Abdolalizadeh, A., Kazemi, S. Z., Kasaeian, A., & Vahabi, Z. (2021). The association between rem sleep behavior disorder and autonomic dysfunction in parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(2), 747–755.
- Baig, F., Kelly, M. J., Lawton, M. A., Ruffmann, C., Rolinski, M., Klein, J. C., Barber, T., Lo, C., Ben-Shlomo, Y., Okai, D., & Hu, M. T. (2019). Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology*, 93(7), e675–e687.
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42.

- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., Gornall, A., Klein, J. C., Lo, C., Dennis, G., Bandmann, O., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep, 40*(8).
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: Beyond dopamine: Neurotransmission in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology, 17*(3), 364–376. h
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain*. Jones & Bartlett Learning.
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Movement Disorders, 30*(12), 1600–1611.
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., & Lang, A. E. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders, 29*(4), 454–462.
- Biundo, R., Calabrese, M., Weis, L., Facchini, S., Ricchieri, G., Gallo, P., & Antonini, A. (2013). Anatomical Correlates of Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease Patients. *PLoS ONE, 8*(5), e64222.
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission, 120*(4), 627–633.
- Bloxham, A., & Durrant, S. (2014). The effect of external stimuli on dreams, as assessed using Q-Methodology. *International Journal of Dream Research, 7*(2), 129–140.
- Blumberg, M. S., & Plumeau, A. M. (2016). A new view of “dream enactment” in REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine reviews, 30*, 34–42.
- Bodkin, C. L. (2019). RBD: Gender Implications. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder*, 215–222. Springer.

- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(6), 641–643.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y., & DeKosky, S. T. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: An in vivo positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, 60(12), 1745–1748.
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Brandão, P. R. P., Munhoz, R. P., Grippe, T. C., Cardoso, F. E. C., de Almeida e Castro, B. M., Titze-de-Almeida, R., Tomaz, C., & Tavares, M. C. H. (2020). Cognitive impairment in Parkinson's disease: A clinical and pathophysiological overview. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 117177.
- Burn, D. J., & Anderson, K. (2012). To sleep, perchance to dement: RBD and cognitive decline in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(6), 671–673.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., Freedman, M., Stracciari, A., & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(9), 982–988.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002a). Rey-Osterrieth complex figure: Normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences*, 22(6), 443–447.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002b). Una versione abbreviata del test di Stroop: Dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12(4), 111–115.
- Chahine, L. M., Xie, S. X., Simuni, T., Tran, B., Postuma, R., Amara, A., Oertel, W. H., Iranzo, A., Scordia, C., Fullard, M., Linder, C., Purri, R., Darin, A., Rennert, L., Videnovic, A., Del Riva, P., & Weintraub, D. (2016). Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 27, 102–106.

- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management*. 11.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23.
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., Roze, E., Willer, J. C., Derenne, J. P., Agid, Y., & Arnulf, I. (2007). Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, 130(2), 450–456.
- De Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., Manubens-Bertran, J. M., Alperovitch, A., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(1), 10–15.
- Deane, K. H., Flaherty, H., Daley, D. J., Pascoe, R., Penhale, B., Clarke, C. E., Sackley, C., & Storey, S. (2014). Priority setting partnership to identify the top 10 research priorities for the management of Parkinson's disease. *BMJ open*, 4(12),
- Di Giacopo, R., Fasano, A., Quaranta, D., Marca, G. D., Bove, F., & Bentivoglio, A. R. (2012). Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 27(4), 559–561.
- Duncan, G. W., Khoo, T. K., Yarnall, A. J., O'Brien, J. T., Coleman, S. Y., Brooks, D. J., Barker, R. A., & Burn, D. J. (2014). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms: Quality of Life in Early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(2), 195–202.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., Durif, F., Kulisevsky, J., Van Laar, T., & Lees, A. (2004a). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2509–2518.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., & Gauthier, S. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1707.

- Fantini, M. L., Figorilli, M., Arnulf, I., Zibetti, M., Pereira, B., Beudin, P., Puligheddu, M., Cormier-Dequaire, F., Lacomblez, L., & Benchetrit, E. (2018). Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(3), 305–310.
- Fereshtehnejad, S.-M., Montplaisir, J. Y., Pelletier, A., Gagnon, J.-F., Berg, D., & Postuma, R. B. (2017). Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort: Validation of the MDS Prodromal Parkinson Research Criteria. *Movement Disorders*, 32(6), 865–873.
- Ferini-Strambi, L., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Marelli, S., Iranzo, A., Arnulf, I., Birgit, H., Manni, R., Miyamoto, T., Fantini, M.-L., Puligheddu, M., Jennum, P., Sonka, K., Santamaria, J., Zucconi, M., Rancoita, P. M. V., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B., ... Montplaisir, J. (2014). Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: A multicentre case-control study. *Journal of Neurology*, 261(6), 1112–1118.
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550–560.
- Ford, L. D. S., Morrison, A. R., Mann, G. L., Harris, J. S., Yoo, L., & Ross, R. J. (1994a). Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia. *Journal of sleep research*, 3(4), 233–240.
- Frauscher, B., Gabelia, D., Biermayr, M., Stefani, A., Hackner, H., Mitterling, T., Poewe, W., & Högl, B. (2014). Validation of an integrated software for the detection of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 37(10), 1663–1671.
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 66(1), 39–47.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: Normative values from 287 normal adult controls. *The Italian journal of neurological sciences*, 17(4), 305–309.
- Heinzl, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R. B., & the MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. (2019). Update of the MDS

- research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1464–1470.
- Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 679–693.
 - Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2017). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration—An update. *Nature Reviews Neurology*, 14(1), 40–55.
 - Högl, B., Videnovic, A., Schenck, C. H., Heidbreder, A., & Santamaria, J. (2019). RBD: Future directions in research and clinical care and counseling. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pagg. 649–663). Springer.
 - Howell, M. J. (2019). Management of a Patient with RBD. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (305–314). Springer.
 - Howell, M. J., & Schenck, C. H. (2015). Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA neurology*, 72(6), 707–712.
 - Iaccarino, L., Marelli, S., Iannaccone, S., Magnani, G., Ferini-Strambi, L., & Perani, D. (2016). Severe brain metabolic decreases associated with REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(3), 989–997.
 - Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Duch, J., Pavía, J., Gallego, J., Seppi, K., Högl, B., Tolosa, E., Poewe, W., & Santamaria, J. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: A prospective study. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1070–1077.
 - Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2016). Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: Diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *The Lancet Neurology*, 15(4), 405–419.
 - Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., & Vilas, D. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443–453.

- Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (2007). Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8): Results from America, Canada, Japan, Italy and Spain. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(1), 22–28.
- Jenkinson, C., Peto, V., Fitzpatrick, R., Greenhall, R., & Hyman, N. (1995). Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: Comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age and ageing*, 24(6), 505–509.
- Johnson, B. P., & Westlake, K. P. (2018). Link between Parkinson disease and rapid eye movement sleep behavior disorder with dream enactment: Possible implications for early rehabilitation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(2), 411–415.
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., Bourgouin, P.-A., & Gagnon, J.-F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, 40(8).
- Kang, S.-H., Yoon, I.-Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: Prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147–1152.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, 11(2), 79–92.
- Kotagal, V., Albin, R. L., Müller, M. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Frey, K. A., & Bohnen, N. I. (2012). Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Annals of neurology*, 71(4), 560–568.
- Kotzbauer, P. T., Cairns, N. J., Campbell, M. C., Willis, A. W., Racette, B. A., Tabbal, S. D., & Perlmuter, J. S. (2012). Pathologic accumulation of α -synuclein and A β in Parkinson disease patients with dementia. *Archives of neurology*, 69(10), 1326–1331.
- Kowal, S. L., Dall, T. M., Chakrabarti, R., Storm, M. V., & Jain, A. (2013). The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States: Economic Burden of PD in The US. *Movement Disorders*, 28(3), 311–318.

- Lai, Y.-Y., & Siegel, J. M. (2003). Physiological and anatomical link between parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Molecular Neurobiology*, 27, 15.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., & Paul, G. M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2), 394–404.
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J.-P., & Burn, D. J. (2014). Quality of life and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: Does subtype matter? *Journal of Parkinson's disease*, 4(3), 331–336.
- Li, S. X., Lam, S. P., Zhang, J., & Wing, Y. K. (2019a). Instruments for screening, diagnosis and assessment of RBD severity and monitoring treatment outcome. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pagg. 255–269). Springer.
- Lin, Y.-Q., & Chen, S.-D. (2018). RBD: A red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep Medicine*, 44, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.006>
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Tröster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(10), 1814–1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., & Williams-Gray, C. H. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349–356.
- Livia Fantini, M., Gagnon, J.-F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder: Electroencephalogram in RBD. *Annals of Neurology*, 53(6), 774–780.
- Lu, H., Shen, Q., Zhao, Q., Huang, H., Ning, P., Wang, H., Xie, D., & Xu, Y. (2020). Association between REM sleep behavior disorder and impulsive–compulsive

behaviors in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Neurology*, 267(2), 331–340.

- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589–594.
- Lucena, L., Polesel, D. N., Poyares, D., Bittencourt, L., Andersen, M. L., Tufik, S., & Hachul, H. (2020). The association of insomnia and quality of life: Sao Paulo epidemiologic sleep study (EPISONO). *Sleep health*, 6(5), 629–635.
- Mahlkecht, P., Gasperi, A., Djamshidian, A., Kiechl, S., Stockner, H., Willeit, P., Willeit, J., Rungger, G., Poewe, W., & Seppi, K. (2018). Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. *Movement Disorders*, 33(3), 405–413.
- Mancuso, M., Damora, A., Abbruzzese, L., Navarrete, E., Basagni, B., Galardi, G., ... & De Tanti, A. (2019). A new standardization of the Bells Test: An Italian multi-center normative study. *Frontiers in psychology*, 9, 2745.
- Marin-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., Martinez-Horta, S., Fernandez de Bobadilla, R., Pascual-Sedano, B., Pérez-Pérez, J., ... & Kulisevsky, J. (2018). Parkinson's disease: impulsivity does not cause impulse control disorders but boosts their severity. *Frontiers in psychiatry*, 9, 465.
- Marion, M.-H., Qurashi, M., Marshall, G., & Foster, O. (2008). Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *Journal of neurology*, 255(2), 192–196.
- Massironi, G., Galluzzi, S., & Frisoni, G. B. (2003a). Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *International psychogeriatrics*, 15(4), 377–383.
- McKenna, D., & Peever, J. (2019). REM Sleep Behavior Disorder: The Link Between Synucleinopathies and REM Sleep Circuits. In *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (625–637). Springer.
- Melki, R. (2015). Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *Journal of Parkinson's disease*, 5(2), 217–227.
- Hoehn, M., Yahr, M., (1967) Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442.

- Nielsen, T. A., McGregor, D. L., Zadra, A., Ilnicki, D., & Ouellet, L. (1993). Pain in dreams. *Sleep, 16*(5), 490–498.
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine: Taratura su soggetti normali. *Archivio di psicologia, neurologia e psichiatria*.
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: Demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain, 123*(2), 331–339.
- Oltra, J., Campabadal, A., Segura, B., Uribe, C., Marti, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Bargallo, N., Iranzo, A., & Junque, C. (2021). Disrupted functional connectivity in PD with probable RBD and its cognitive correlates. *Scientific Reports, 11*(1), 24351.
- Palma, J.-A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E. A., Low, P. A., Miglis, M. G., Jaradeh, S., Bhaumik, A. K., Dayalu, P., Urrestarazu, E., & Iriarte, J. (2015). Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: A multicenter study and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research, 25*(1), 69–75.
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 14*, 223–236.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology, 51*(6), 768–774.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA neurology, 70*(5), 580–586.
- Perogamvros, L., & Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(8), 1934–1951.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of neurology, 66*(12), 1447–1455.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of neurology, 56*(3), 303–308.
- Petrou, M., Dwamena, B. A., Foerster, B. R., MacEachern, M. P., Bohnen, N. I., Müller, M. L., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2015). Amyloid deposition in Parkinson's

disease and cognitive impairment: A systematic review. *Movement Disorders*, 30(7), 928–935.

- Poewe, W. (s.d.). Nature Reviews Disease Primers. *Nature Reviews Disease Primers*, 52.
- Poewe, W., Wolters, E., Emre, M., Onofrij, M., Hsu, C., Tekin, S., & Lane, R. (2006). Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: An active treatment extension study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(4), 456–461.
- 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*, 27(5), 617–626.
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2019). Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Movement Disorders*, 34(5), 665–675.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601.
- Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., Panisset, M., & Gagnon, J.-F. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study: RBD and Parkinson Dementia. *Movement Disorders*, 27(6), 720–726.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1117–1121.
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845–851.
- Rahimi, S., Naghibi, S. M., Mokhber, N., Schredl, M., Assadpour, H., Ramezani Farkhani, A., Nemati Karimoui, H. A., Mohajeri, S. M. R., Darvish, A., & Naghibi, S. S. (2015). Sophisticated evaluation of possible effect of dis-tinct auditory

- stimulation during REM sleep on dream content. *International Journal of Dream Research*, 8(2), 146–151.
- Rusz, J., Hlavnička, J., Tykalová, T., Bušková, J., Ulmanová, O., Růžička, E., & Šonka, K. (2016). Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep medicine*, 19, 141–147.
 - Sacks, O. (2014). *Risvegli*. Adelphi Edizioni spa.
 - Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387–1394.
 - Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (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(8), 744–748.
 - 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(2), 293–308.
 - Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46(2), 388–393.
 - Schredl, M., Atanasova, D., Hörmann, K., Maurer, J. T., Hummel, T., & Stuck, B. A. (2009). Information processing during sleep: The effect of olfactory stimuli on dream content and dream emotions. *Journal of sleep research*, 18(3), 285–290.
 - Sethi, K. (2008). Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease: L -Dopa Unresponsive Symptoms in PD. *Movement Disorders*, 23(S3), S521–S533.
 - Siegel, J. M., Tomaszewski, K. S., & Nienhuis, R. (1986). Behavioral states in the chronic medullary and midpontine cat. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 63(3), 274–288.
 - Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., Mancini, F., & Pacchetti, C. (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease: REM Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*, 21(4), 462–466.

- Sixel-Doering, F., Zimmermann, J., Wegener, A., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2016). The evolution of REM sleep behavior disorder in early Parkinson disease. *Sleep, 39*(9), 1737–1742.
- Sixel-Döring, F., Schweitzer, M., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Intraindividual variability of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A comparative assessment using a new REM sleep behavior disorder severity scale (RBDSS) for clinical routine. *Journal of clinical sleep medicine, 7*(1), 75–80.
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., van Duijn, E., Goetz, C. G., Weintraub, D., Stebbins, G. T., Martinez-Martin, P., the members of the MDS Rating Scales Review Committee, Schrag, A., Bhidayasiri, R., Brown, R. G., Marinus, J., Mestre, T. A., & Violante, M. R. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders, 33*(2), 208–218.
- Solomonova, E., & Carr, M. (2019). Incorporation of external stimuli into dream content. *Dreams: understanding biology, psychology, and culture, 1*.
- Speth, C., & Speth, J. (2018). A New Measure of Hallucinatory States and a Discussion of REM Sleep Dreaming as a Virtual Laboratory for the Rehearsal of Embodied Cognition. *Cognitive Science, 42*(1), 311–333.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). Manual for the State-trait anxiety inventory (form Y self-evaluation questionnaire) consulting psychologists press: Palo Alto. CA.
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2000). The α -synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences, 920*(1), 16–27.
- Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci, 6*, 47–50.
- Spitzer, N., Shafir, T., Lerman, Y., & Werner, P. (2019). The relationship between caregiver burden and emotion recognition deficits in persons with MCI and Early AD. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, 33*(3), 266-271.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992a). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 4*(2), 134–139.

- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992b). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *4*(2), 134–139.
- Stefani, A., Heidebreder, A., Brandauer, E., Guaita, M., Neier, L.-M., Mitterling, T., Santamaria, J., Iranzo, A., Videnovic, A., & Trenkwalder, C. (2018). Screening for idiopathic REM sleep behavior disorder: Usefulness of actigraphy. *Sleep*, *41*(6), zsy053.
- Stiasny-Kolster, K. (2004). Combination of «idiopathic» REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, *128*(1), 126–137.
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive Performances and Mild Cognitive Impairment in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Results of a Longitudinal Follow-Up Study. *Sleep*, *36*(10), 1527–1532.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *25*(15), 2649–2653.
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., Ito, Y., Yoshimura, M., & Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *45*(4), 709–712.
- Uguccioni, G., Golmard, J.-L., de Fontréaux, A. N., Leu-Semenescu, S., Brion, A., & Arnulf, I. (2013). Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, *14*(5), 391–398.
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *69*(19), 1843–1849.
- Videnovic, A., & Högl, B. (2019). Toward disease modification trials in RBD: challenges and opportunities. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder*, 641–647.
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). *VOSP: the visual object and space perception battery*. Pearson.

- Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E., & Stacy, M. (2015). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(2), 121–127.
- Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J. A., Lyons, K. E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E. D., Adler, C. H., Potenza, M. N., Miyasaki, J., & Siderowf, A. D. (2009). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(10), 1461–1467.
- Weintraub, D., & Potenza, M. N. (2006). Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 6(4), 302–306.
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petruckevitch, A., Lees, A., & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 247–250.
- Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The adaptive digit ordering test clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 547–565.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787–1798.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 1258–1264.
- Winkelman, J. W., & James, L. (2004). Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*, 27(2), 317–321.
- Xue, H., Huang, C., Zhu, Q., Zhou, S., Ji, Y., Ding, X., ... & Gu, D. (2021). Relationships Among Cognitive Function, Frailty, and Health Outcome in Community-Dwelling Older Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 13.
- Yan, Y., Lei, K., Li, Y., Liu, X., & Chang, Y. (2019). The correlation between possible RBD and cognitive function in Parkinson's disease patients in China. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(5), 848–853.

- Zhang, J.-R., Chen, J., Yang, Z.-J., Zhang, H.-J., Fu, Y.-T., Shen, Y., He, P.-C., Mao, C.-J., & Liu, C.-F. (2016). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chinese Medical Journal*, 129(4), 379–385. h