

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze  
Materno-Infantili (DINOEMI)

**“Validazione in Italiano della scala di severità del disturbo  
comportamentale in sonno REM”**

RELATORE

Prof. Dario Arnaldi

CANDIDATO

Juxhin Bode

Anno Accademico 2020-2021

## Sommario

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1 DISTURBO COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM (RBD): ASPETTI CLINICI</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2 FISIOPATOLOGIA</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 RISCHIO NEURODEGENERATIVO NEL PAZIENTE CON RBD IDIOPATICO</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 DIAGNOSI DELL' RBD IDIOPATICO</b> .....	<b>17</b>
<b>1.5 TERAPIA DELL' RBD IDIOPATICO</b> .....	<b>21</b>
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>24</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 PAZIENTI</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2 SCALA DI SEVERITA'</b> .....	<b>28</b>
<b>3.3 CLINICAL GLOBAL IMPRESSION-SEVERITY (CGI-S)</b> .....	<b>30</b>
<b>3.4 AGENDA SETTIMANALE DI SEVERITA' (WRBDQ)</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5 ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6 ANALISI STATISTICA</b> .....	<b>33</b>
<b>4. RISULTATI</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 DATI CLINICI E DEMOGRAFICI</b> .....	<b>35</b>
<b>4.2 RISPOSTE AL QUESTIONARIO</b> .....	<b>36</b>
<b>4.3 PROPRIETA' PSICOMETRICHE DELLA RBD-SS</b> .....	<b>40</b>
<b>4.4 ANALISI DELL'AGENDA SETTIMANALE DI GRAVITA'</b> .....	<b>42</b>
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	<b>44</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>48</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 DISTURBO COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM (RBD): ASPETTI CLINICI

Il disturbo comportamentale in sonno REM (REM sleep behaviour disorder, RBD) è un disturbo del comportamento del sonno classificato tra le parasonnie, descritto nell'uomo per la prima volta da Shenck e colleghi nel 1986<sup>1</sup>. Il disturbo si manifesta clinicamente con sogni spiacevoli e comportamenti anomali in cui i pazienti sembrano mettere in atto i propri sogni. Quando registrati dalla polisonnografia notturna, questi comportamenti si verificano durante il sonno REM e sono associati a un'eccessiva attività elettromiografica, in particolare nei muscoli antigravitari<sup>2</sup>. Nell'adulto normale il sonno REM, detto anche sonno paradossale, si differenzia dalle altre fasi del sonno per la comparsa all'EEG di ritmi predominanti theta (6-9 Hz) e gamma (30-300 Hz) simili allo stato di veglia, ma con completa scomparsa del tono muscolare posturale e comparsa di rapidi movimenti oculari<sup>3</sup>. Si ritiene che la fisiopatologia del RBD derivi dalla disfunzione dei nuclei del tronco cerebrale inferiore che modulano l'atonìa muscolare del sonno REM (come il nucleo subceruleo e il nucleo magnocellulare)<sup>4</sup>. Quando il disturbo del sonno è isolato, senza alcun segno clinico suggestivo di un disturbo neurologico o psichiatrico, viene chiamato 'idiopatico' (iRBD). Viene definito 'secondario' l'RBD quando è presente una causa specifica del disturbo, sia essa una patologia neurodegenerativa, una lesione strutturale nervosa, l'assunzione di una terapia farmacologica antidepressiva o l'astinenza da alcol<sup>5</sup>. Tuttavia, i dati indicano che l'iRBD non è un disturbo senza conseguenze neurologiche. A differenza delle altre parasonnie, il follow-up dei pazienti con iRBD mostra che, con il tempo, la maggior parte dei pazienti sviluppa alterazioni motorie e cognitive che portano alla diagnosi di un disturbo neurodegenerativo, in particolare a sinucleinopatie come il Morbo di Parkinson (PD), la demenza con corpi di Lewy (DLB) e l'atrofia multisistemica (MSA)<sup>6</sup>.

Sono disponibili dati limitati sulla prevalenza dell'RBD; alcuni studi basati su questionari<sup>7 8</sup> hanno stimato una prevalenza di RBD idiopatico tra il 4,6% e il 7,7% nella popolazione anziana compresa tra i 60 e i 97 anni. Questi studi sovrastimano la prevalenza dell'RBD in quanto altri disturbi (come

il sonnambulismo, le apnee notturne gravi, i risvegli confusionali negli anziani) possono mimare i sintomi dell'RBD e dare origine a falsi positivi<sup>9</sup>. Studi epidemiologici comunitari basati sulla diagnosi polisonnografica hanno stimato una prevalenza del disturbo dell' 1% nella popolazione compresa tra i 40 e gli 80 anni, senza una significativa differenza tra popolazione maschile e femminile<sup>10</sup>. In contrasto con quest'ultimo dato, risulta che più del 70% dei pazienti che ricevono diagnosi di RBD nei centri di medicina del sonno siano uomini<sup>11</sup>. Il motivo di questa discrepanza potrebbe essere dovuto al fatto che, nonostante la frequenza del disturbo sia probabilmente simile in entrambi i sessi, le donne sembrano sperimentare una forma più lieve di RBD, caratterizzata da comportamenti meno violenti, che potrebbero renderle meno propense a cercare assistenza medica<sup>5</sup>. L'iRBD viene solitamente diagnosticato maggiormente nella fascia d'età compresa tra i 50 e i 85 anni<sup>2,12</sup>. Una diagnosi di iRBD confermata dalla polisonnografia è infatti improbabile nei pazienti di età inferiore ai 50 anni. In tale fascia di età, l'RBD è di solito secondario a patologie come la narcolessia, o all'uso di farmaci antidepressivi<sup>13</sup>. La prevalenza di RBD secondario varia a seconda del disturbo primario, riscontrandosi nel 60% dei pazienti con malattia di Parkinson e nell'80%-100% dei pazienti con demenza con corpi di Lewy e atrofia multisistemica<sup>2 14</sup>.

La caratterizzazione clinica dell'iRBD proviene principalmente da pazienti che si presentano autonomamente ai centri di medicina del sonno. Questi pazienti potrebbero avere una forma più grave del disturbo, poiché i motivi più comuni che spingono a cercare assistenza medica sono l'insorgenza di lesioni procurate a sé stessi o al compagno di letto durante il sonno, i sogni vividi a carattere spiacevole e il sonno interrotto dei compagni di letto. Altri pazienti cercano un consulto medico dopo essere stati informati, ad esempio attraverso i media, che i comportamenti che mettono in atto durante i sogni potrebbero preannunciare una malattia neurodegenerativa<sup>5 2 12</sup>.

L'iRBD può essere inoltre diagnosticato nei pazienti che accedono ai centri del sonno per altri motivi, ad esempio per la sindrome da apnee ostruttive nel sonno o per ipersonnia<sup>12</sup>.

Indipendentemente da come vengono identificati i pazienti, le caratteristiche cliniche fondamentali dell'iRBD sono i comportamenti anomali durante il sonno e i sogni spiacevoli<sup>2 5</sup>.

	Number of patients (N=212)
Self-awareness of sleep behaviours	121 (57%)
Motor behaviours	
Punching	183 (86%)
Kicking	173 (82%)
Falling out of bed	168 (79%)
Gesturing	155 (73%)
Hitting the nightstand	140 (66%)
Sitting up in bed	78 (37%)
Getting out of bed	52 (25%)
Assaulting the bed partner	47 (22%)
Walking	29 (14%)
Biting	20 (9%)
Measures of protection in bedroom	114 (54%)
Patients injured	128 (60%)
Bed partners injured	47 (22%)
Vocalisations	
Talking	203 (96%)
Screaming	191 (90%)
Moaning	135 (64%)
Laughing	115 (54%)
Crying	94 (44%)
Swearing	83 (39%)
Singing	31 (15%)

Data are n (%). Adapted from Fernández-Arcos and colleagues (2016).<sup>25</sup>

Tabella 1<sup>9</sup>: comportamenti anomali più frequenti nei pazienti nei pazienti con iRBD

I comportamenti anomali dei pazienti RBD durante il sonno esprimono emozioni come aggressività, paura, fastidio e, più raramente, gioia<sup>12</sup>. La **tabella 1** mostra i comportamenti più frequentemente osservati nei pazienti con diagnosi polisonnografica di iRBD. Un colloquio con il compagno di letto è essenziale per valutare i dettagli dei comportamenti che il paziente esprime nel sonno, poiché essi ne sono spesso completamente o parzialmente inconsapevoli<sup>9</sup>.

In genere, i partner di letto che vedono le azioni dei pazienti presumono che stiano mettendo in atto i propri sogni. I comportamenti iniziano bruscamente, durano da pochi secondi a minuti, vengono eseguiti con gli occhi chiusi e sono per lo più confinati nel letto<sup>9</sup>.

La gravità clinica degli episodi è estremamente variabile tra i vari pazienti e anche nello stesso paziente, con comportamenti che possono variare da un eccessivo movimento delle estremità rapido, breve e del tutto afinalistico, a comportamenti più complessi e apparentemente orientati verso un obiettivo, che spaziano dal gesticolare al calciare, picchiare, mordere, sedersi, saltare dal letto e (raramente) correre<sup>15</sup>. A differenza del sonnambulismo però, solo una minoranza di pazienti con RBD (3%) occasionalmente si alza in piedi, cammina e corre, e la maggior parte dei pazienti ha gli occhi chiusi<sup>16</sup>. I pazienti potrebbero anche mostrare, anche se meno comunemente, azioni elaborate non violente come comportamenti che mimano il coito, l'atto di mangiare, bere, fumare una sigaretta, applaudire o ballare<sup>17</sup>.

I comportamenti più violenti possono causare frequentemente lesioni al paziente o al compagno di letto, in seguito a episodi come l'urto contro il muro o sul comodino, la caduta dal letto, i pugni, i calci, i morsi e occasionalmente i tentativi di strangolamento inflitti al compagno di letto<sup>5 12</sup>. Le lesioni legate al sonno includono lividi, lacerazioni, distorsioni, lussazioni, fratture e, in casi estremi, ematomi subdurali. Molti pazienti riferiscono di dover impiegare misure di protezione, ad esempio, rimuovere mobili, installare barricate intorno al letto o legarsi le mani o il tronco al letto<sup>12</sup>. Oltre ai comportamenti motori, i pazienti mostrano vari tipi di vocalizzazioni, come mormorii, parole, urla, parolacce, risate e pianti<sup>2</sup>. La maggior parte dei pazienti parla con prosodia, gestualità e sintassi corrette durante gli episodi di RBD<sup>17</sup>.

I sogni spiacevoli sono l'altro sintomo cardine del disturbo comportamentale in sonno REM. Questi vengono ricordati dalla maggior parte dei pazienti con RBD<sup>18 19</sup>. Circa il 5-10% dei pazienti non ricorda tali sogni, ma a volte i partner di letto ricordano di aver visto i loro partner mostrare

comportamenti che sembrano mettere in atto sogni spiacevoli<sup>19</sup>. I sogni spiacevoli sono tipicamente ricordati come vividi, intensi e di breve durata, consistono in una situazione che coinvolge persone sconosciute (o, più raramente, conosciute) e talvolta contengono situazioni e attività legate al passato dei pazienti; spesso non riflettono le preoccupazioni del paziente al risveglio<sup>2 12 18</sup>.

Secondo quanto riferito, il contenuto del sogno include situazioni in cui i pazienti vengono attaccati, inseguiti o minacciati da una persona o, meno frequentemente, da un animale, e in cui di conseguenza mettono spesso in atto comportamenti violenti per difendersi (**tabella 2**). Alcuni pazienti percepiscono questi sogni come spaventosi e terrificanti, mentre altri non sono influenzati dai loro sogni. Nonostante il contenuto violento dei sogni, l'aggressività durante la veglia non è presente<sup>19</sup>. In alcuni casi, i sogni coinvolgono situazioni divertenti o sport pieni di azione come calcio, tennis o kickboxing<sup>2 12</sup>.

	<b>Number of patients (N=212)</b>
Unpleasant dream recall	196 (93%)
Dream content	
Attacked by someone	164 (77%)
Arguing with someone	136 (64%)
Chased by someone	121 (57%)
Falling from a cliff	100 (47%)
Attacked by an animal	84 (40%)
Action-filled sports	33 (16%)
Children in a life-threatening situation	28 (13%)

Data are n (%). Adapted from Fernández-Arcos and colleagues (2016).<sup>25</sup>

Tabella 2<sup>9</sup>: sogni spiacevoli più frequentemente riportati dai pazienti affetti da IRBD.

Il decorso clinico dei sintomi del RBD non è mai stato esaminato in dettaglio. La caratterizzazione dell'esordio e dell'evoluzione dei sintomi dipendono, in parte, dalla capacità del compagno di letto di osservare i comportamenti del coniuge.

Nonostante la descrizione da parte dei compagni di letto di una storia di comportamenti anomali da diversi anni, i risultati di uno studio su 203 pazienti consecutivi con iRBD hanno mostrato che il 44% dei pazienti non era a conoscenza delle proprie azioni, il 70% ha riportato una buona qualità del sonno e la maggior parte dei pazienti non ha segnalato sensazione di stanchezza al risveglio o di ipersonnia diurna<sup>9</sup>. In molti di questi casi, l'insistenza del compagno di letto risulta cruciale per convincere i pazienti a consultare un medico<sup>12</sup>.

Alcuni pazienti riferiscono che l'insorgenza di iRBD era correlata a un evento della vita (come una rapina, un'umiliazione pubblica o un intervento chirurgico)<sup>12</sup>. Altri pazienti riportano un periodo di diversi anni, o addirittura decenni, di sonniloquio e movimenti degli arti durante il sonno precedenti la comparsa di azioni più complesse come vocalizzazioni forti e comportamenti violenti<sup>5</sup>.

Una volta che l'iRBD si è completamente manifestato, i comportamenti compaiono quasi ogni notte, ma con una sostanziale variabilità di intensità da notte a notte. Sebbene la maggior parte dei pazienti riferisca di essere caduto dal letto, questi eventi non sembrano essere frequenti, tipicamente i pazienti riferiscono di essere caduti dal letto meno di dieci volte in un periodo di anni<sup>12</sup>. Non sono stati identificati fattori scatenanti degli episodi più intensi e violenti, sebbene alcuni pazienti li abbiano collegati a una situazione stressante<sup>9</sup>. L'evoluzione dei sintomi, se non trattata, è variabile, con i pazienti che nel corso degli anni descrivono un decorso stabile, altri un decorso progressivo con peggioramento dei sintomi e altri ancora che descrivono una completa remissione<sup>9</sup>.



## 1.2 FISIOPATOLOGIA

Sono stati condotti molteplici studi per identificare i sistemi neuronali responsabili della genesi del sonno REM, che hanno portato all'identificazione di una complessa rete neuronale. Durante un sonno REM sano, la maggior parte dei muscoli scheletrici (esclusi i muscoli respiratori, dell'orecchio interno e dell'occhio esterno) si trovano in uno stato di paralisi motoria<sup>20</sup>. Tale paralisi del sonno REM è causata dall'inibizione dei motoneuroni somatici che innervano i muscoli scheletrici. Sia i motoneuroni spinali che quelli cranici ricevono forti segnali iperpolarizzanti durante il sonno REM fisiologico<sup>21 22</sup>. La fonte primaria di inibizione dei motoneuroni sembra derivare dai neuroni GABAergici e glicinerfici del midollo allungato ventromediale<sup>23 24</sup>, ma anche gli interneuroni spinali possono essere coinvolti nell'inibizione<sup>25</sup>. I neuroni GABAergici e glicinerfici nel midollo ventromediale sono sotto il controllo diretto di una popolazione cellulare denominata "REM ON"<sup>26 27</sup>, che si trova nel nucleo sub-ceruleo (chiamato anche nucleo tegmentale sublateralodorsale) all'interno del tegmento pontino<sup>4 28</sup>. Sebbene il nucleo sub-ceruleo sia composto da cellule GABAergiche, glutammatergiche e colinergiche, sembra che le cellule contenenti glutammato siano direttamente responsabili del passaggio al sonno REM e del controllo della paralisi del sonno REM<sup>25</sup>. I neuroni glutammatergici non solo proiettano sui neuroni GABAergici e glicinerfici nel midollo ventromediale, ma innervano anche interneuroni inibitori nel midollo spinale, entrambi noti per innescare l'atonia del sonno REM<sup>28 29</sup>. Pertanto, il nucleo sub-ceruleo e il midollo ventromediale costituiscono il core del circuito del sonno REM e sono i siti principalmente coinvolti nella genesi della perdita dell'atonia fisiologica che si osserva nei pazienti affetti da RBD<sup>30</sup>.

L'origine dei movimenti violenti che si verificano durante gli episodi di RBD è ancora in fase di studio. Durante il sonno REM, oltre alla forte inibizione GABAergica e glicinerfica da parte dei neuroni del midollo ventromediale e gli interneuroni spinali, i motoneuroni sono fascicamente eccitati dal glutammato<sup>31</sup>. Pertanto, tutti i tipi di movimenti nei pazienti con RBD sono probabilmente dovuti all'eccitazione fasica dei motoneuroni in assenza di inibizione tonica.

L'origine dei movimenti volontari, dei movimenti ritmici, dei riflessi afferenti e degli altri atti motori è mediato principalmente da una combinazione di stimoli sinaptici eccitatori e inibitori da parte di motoneuroni a neurotrasmissione glutammatergica, GABAergica e glicinergica<sup>32</sup>. Sebbene la maggior parte dei neuroni premotori spinali sia situata nelle immediate vicinanze dei motoneuroni, alcuni neuroni premotori si trovano anche nei nuclei reticolari pontomidollari e nel nucleo rosso e ricevono proiezioni dai neuroni piramidali glutammatergici della corteccia motoria, per indurre movimenti volontari durante la veglia. Si ipotizza che questa rete motoria sia attivata anche durante il sonno REM e sia pertanto responsabile degli episodi motori di RBD in assenza di inibizione GABAergica o glicinergica<sup>32</sup>.

Il primo modello animale di RBD è stato descritto da Michel Jouvet 21 anni prima della descrizione formale di RBD nell'uomo. Egli scoprì che nei gatti con lesioni bilaterali del tegmento pontino dorsale (la regione contenente il nucleo sub-ceruleo) non si osservava la fisiologica atonia del sonno REM<sup>33</sup>. Altri modelli animali hanno dimostrato successivamente che una perdita della funzione delle cellule GABAergiche e glicinerliche nel midollo ventro-mediale porta a comportamenti nel sonno simili a quelli descritti nei pazienti RBD<sup>34 35</sup>. I pazienti con RBD secondario sono stati particolarmente utili nel confermare alcuni dei potenziali meccanismi cerebrali che sono alla base del disturbo. Molti pazienti con RBD secondario hanno lesioni che si trovano nelle stesse aree del tronco encefalico che, quando lesionate in modelli animali (in particolare il nucleo sub-ceruleo) producono comportamenti motori simili a RBD. I tumori localizzati nel tegmento pontino, così come gli ictus e le lesioni demielinizzanti in corso di sclerosi multipla localizzati a questo livello, possono causare sintomi simil-RBD in alcuni pazienti<sup>36 37 38</sup>. Ulteriori informazioni sui potenziali meccanismi fisiopatologici dell'RBD derivano dall'analisi post-mortem del cervello di pazienti con RBD idiopatico e RBD associato a malattie neurodegenerative. Un'attenta analisi del tessuto cerebrale di pazienti con RBD associato a malattia di Parkinson dimostra che vi è perdita neurale e gliosi, nonché deposizione di corpi di Lewy e neuriti (indicatori di alfa-sinucleinopatia) in aree del tronco encefalico

(cioè il nucleo sub-ceruleo e il midollo ventromediale) che controllano la paralisi del sonno REM<sup>39</sup>  
<sup>40</sup> <sup>41</sup>. Processi neurodegenerativi a carico di queste aree sono stati confermati successivamente anche  
da studi di neuroimaging sensibili alla neuromelanina nei pazienti con iRBD<sup>42</sup> <sup>43</sup>. Braak e colleghi  
hanno utilizzato l'analisi post-mortem del cervello di pazienti con malattia di Parkinson per proporre  
che l'accumulo patologico di  $\alpha$ -sinucleina alla base della formazione dei corpi di Lewy si diffonda  
nell'encefalo in senso caudo-rostrale, andando ad interessare negli stadi precoci i nuclei del midollo  
allungato, per propagarsi successivamente nel tegmento pontino, nel mesencefalo e raggiungere la  
neocortex negli stadi finali. Essi hanno inoltre ipotizzato che questa progressione potesse derivare  
dalla trasmissione cellula-cellula dell' $\alpha$ -sinucleina tra regioni cerebrali interconnesse<sup>44</sup> <sup>45</sup>. L'ipotesi è  
stata confermata in uno studio condotto da Luk e colleghi nel 2012 in cui è stato riscontrato che una  
singola iniezione intrastriatale di fibrille sintetiche ricombinanti di  $\alpha$ -sinucleina nei topi portava alla  
trasmissione da cellula a cellula dell' $\alpha$ -sinucleina patologica, con un meccanismo simil-prionico e la  
successiva formazione di corpi di Lewy in regioni cerebrali anatomicamente connesse<sup>46</sup>. Inoltre, il  
gruppo di Luk dimostrò che gli aggregati formati generavano una progressiva perdita di neuroni  
dopaminergici nella sostanza nera compatta nei topi, in cui si potevano osservare di conseguenza  
sintomi motori simil-parkinsoniani<sup>46</sup>. Un'ulteriore conferma sulla trasmissione da cellula a cellula  
dell' $\alpha$ -sinucleina e sullo stretto legame tra RBD idiopatico e sinucleinopatie deriva da dati recenti che  
mostrano che l' $\alpha$ -sinucleina può essere rilevata nel sistema nervoso periferico sia dei pazienti con  
malattia di Parkinson, che dei pazienti con iRBD e che l' $\alpha$ -sinucleina patogena può diffondersi nel  
tronco cerebrale tramite afferenze del nervo vagale<sup>47</sup> <sup>48</sup>. Questi risultati sono importanti per  
comprendere la patogenesi dell'iRBD perché suggeriscono che nella maggior parte dei casi l'RBD  
idiopatico non è un'entità di malattia separata dalle sinucleinopatie ma è uno dei primi sintomi  
rilevabili di sinucleinopatia, corrispondente, secondo il modello di Braak, ai primi stadi del processo  
neurodegenerativo in cui l'alfa-sinucleina patologica danneggia i neuroni del midollo ventrale e del  
tegmento dorsale pontino.

### 1.3 RISCHIO NEURODEGENERATIVO NEL PAZIENTE CON RBD IDIOPATICO

L'identificazione dell'iRBD come marcatore precoce delle sinucleinopatie quali morbo di parkinson (PD), demenza a corpi di Lewy (DLB) e atrofia multisistemica (MSA) rappresenta una delle scoperte più stimolanti dell'ultimo decennio nell'ambito delle malattie neurodegenerative.

Diversi studi prospettici sono stati condotti su pazienti iRBD per valutare il rischio di sviluppare una malattia neurodegenerativa, alcuni di questi sono riassunti nella **tabella 3**.

Authors	Country	N of subjects (% men)	Age at iRBD diagnosis	Follow-up time	Median conversion time from iRBD diagnosis to parkinsonism/dementia <sup>a</sup>
Schenck et al., 2013 [60]	USA	29 (100%)	64.4 ± 5.8 y	16 y	Not reported, but 82% converted after a median 14.2 ± 6.2 y since RBD onset
Iranzo A et al., 2014 [61]	Spain	174 (78.2%)	Median 69 y (Range: 50–85)	Median 4 y	seven years
Postuma et al., 2015 [63]	Canada	89 (73%)	66.9 ± 9.3 y	5.4 ± 2.9 y	5.5 years
Wing et al., 2012 [64]	China Hong Kong	91 (82.4%)	65.5 ± 9.9 y	5.6 ± 3.3 y	nine years
Youn et al., 2015 [36]	Korea	84 (69%)	65.5 ± 6.7 y	4.1 ± 2.1	Between six and seven years
Arnulf et al., 2015 [65]	France	75 (82.7)	68.5 ± 6.8 y	Median 3 y	six years

RBD: rapid eye movement sleep behavior disorder; USA : United States of America.

<sup>a</sup> Time when 50% of the cohort has converted to parkinsonism or dementia.

Tabella 3: tasso di conversione dei pazienti con iRBD in studi prospettici longitudinali<sup>9</sup>

Uno dei primi studi di Schenck et al. ha mostrato che il 38% dei pazienti con iRBD ha sviluppato un parkinsonismo dopo una media di 3,7 anni dall'inizio del disturbo. Il successivo follow-up di questa coorte di pazienti ha rilevato che l'81,9% di loro aveva sviluppato un disturbo neurodegenerativo tra PD, DLB e MSA con un intervallo medio dall'insorgenza dei sintomi RBD di 14,2 ± 6,2 anni<sup>49</sup>. La diagnosi di conversione è quasi equamente suddivisa in PD e DLB, con i pazienti che si convertono più raramente in MSA<sup>50 51</sup>. Dati più recenti e approfonditi emergono da studi multicentrici internazionali, che hanno considerato coorti più ampie di pazienti, mostrando che più del 70% dei pazienti iRBD hanno sviluppato una malattia neurodegenerativa conclamata dopo 12 anni di follow up, con un tempo medio di fenocconversione di 8 anni<sup>50</sup>. Il rischio di conversione è risultato essere del 14,7% dopo due anni, del 30% dopo tre anni, del 54,8% dopo sei anni (Figura 1)<sup>51</sup>.

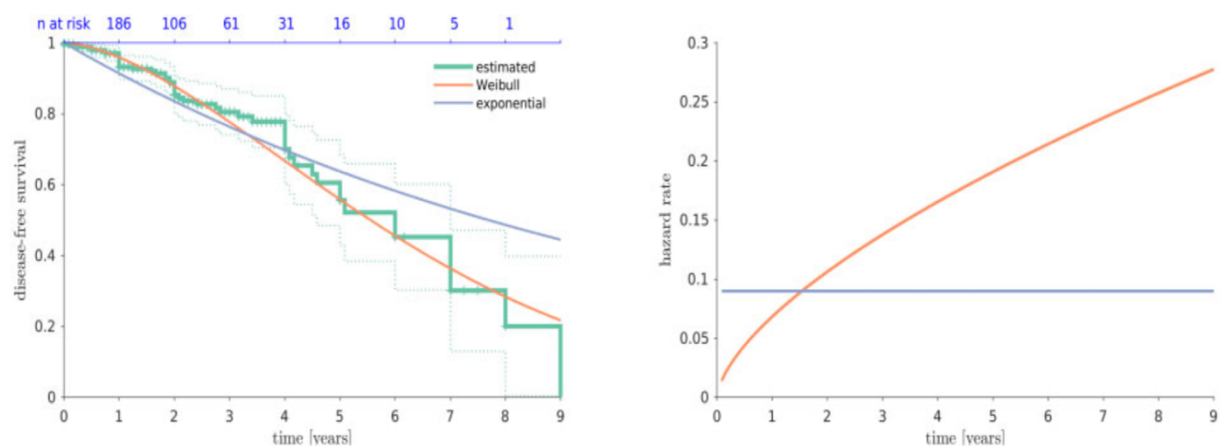


Figura 1 (REF): Tempo libero da malattia e hazard rate nel tempo in una coorte di 263 pazienti iRBD. Il grafico a sinistra mostra la sopravvivenza da malattia (senza parkinsonismo o demenza) nel tempo (anni) dei pazienti iRBD, calcolato sia con una funzione esponenziale (blu), che secondo la distribuzione di Weibull (arancione). Quest'ultima, mostrando un tasso di rischio incrementale, descrive meglio il rischio di conversione rispetto alla funzione esponenziale, in cui il tasso di rischio è costante. Il grafico a destra mostra il tasso di rischio nel tempo (anni) negli iRBD.

Le sinucleinopatie hanno tutte un intervallo prodromico, cioè un periodo durante il quale sono presenti sintomi e segni neurodegenerativi, ma la malattia clinica completa non si è ancora sviluppata. Questo intervallo è notevolmente lungo, spesso supera il decennio<sup>52</sup>. Ciò fornisce un'opportunità senza precedenti per fornire precocemente una potenziale terapia neuroprotettiva che possa rallentare o addirittura prevenire lo sviluppo di parkinsonismo e demenza<sup>50</sup>. L'iRBD sembra essere in assoluto il marker di malattia prodromica più promettente per questo scopo.

Recentemente, la Movement Disorders Society (MDS) ha proposto dei criteri di ricerca per la diagnosi di PD prodromico, riportati in **tabella 4**<sup>52</sup>. Questi criteri si basano sulla probabilità di base di sviluppo pre-test di malattia prodromica, delineata in base all'età e alla prevalenza stimata di PD prodromico, combinata con la presenza/assenza di specifici marcatori di rischio. Quindi, la probabilità finale viene calcolata sommando le *likelihood ratio* (LR) di quei marcatori di rischio che hanno ottenuto evidenze prospettiche che documentino la loro capacità di predire il PD clinico. L'RBD accertato con video-polisonnografia (vPSG) risulta il singolo marcatore con la più alta LR (130), più di dieci volte superiore a qualsiasi altro marcatore clinico (quali depressione, costipazione, olfatto, etc...) e nettamente più alta del biomarcatore con il secondo punteggio più alto, cioè l'imaging presinaptico dopaminergico (LR di 40)<sup>52</sup>. Anche se i criteri sono stati designati per il PD prodromico,

molti degli LR dello studio della MDS possono essere applicati anche alla DLB. Infatti, i fattori di rischio per la conversione a PD o DLB sono molto simili nei pazienti iRBD<sup>53</sup>.

	LR <sup>+</sup>	LR <sup>-</sup>
<b>Risk markers</b>		
Male sex	1.2 (male)	0.8 (female)
Regular pesticide exposure	1.5	n/a
Occupational solvent exposure	1.5	n/a
Nonuse of caffeine	1.35	0.88
<b>Smoking</b>		
Current	n/a	0.45
Never	1.25	n/a
Former	n/a	0.8
Sibling had PD with age onset <50	7.5	n/a
or		
Any other first-degree relative with PD	2.5	n/a
or		
Known gene mutation	see Supporting Table II	n/a
SN hyperechogenicity	4.7	0.45
<b>Prodromal markers</b>		
PSG-proven RBD	130	0.62
or		
Positive RBD screen questionnaire with >80% specificity	2.3	0.76
Dopaminergic PET/SPECT clearly abnormal (e.g., <65% normal, 2 SDs below mean)	40	0.65
Possible subthreshold parkinsonism (UPDRS >3 excluding action tremor)	10	0.70
or		
Abnormal quantitative motor testing	3.5	0.60
Olfactory loss	4.0	0.43
Constipation	2.2	0.80
Excessive daytime somnolence	2.2	0.88
Symptomatic hypotension	2.1	0.87
Severe erectile dysfunction	2.0	0.90
Urinary dysfunction	1.9	0.90
Depression ( $\pm$ anxiety)	1.8	0.85

n/a, not applicable.

Tabella 4: Likelihood ratio di rischio e marker prodromici di PD stabiliti dalla Movement Disorders Society<sup>54</sup>

Il riconoscimento del valore predittivo unico dell'iRBD per le  $\alpha$ -sinucleinopatie ha portato a esaminare altri markers di malattia prodromica, fondamentali per identificare i pazienti con iRBD che hanno un più alto rischio di fenocconversione. Quando viene chiesto specificamente, i pazienti con iRBD riferiscono spesso sintomi noti per verificarsi negli stadi prodromici della malattia di Parkinson<sup>55</sup> e demenza con corpi di Lewy<sup>56</sup> come l'iposmia, la costipazione o la depressione<sup>50</sup>. Queste ed altre alterazioni nei pazienti iRBD sono state ampiamente studiate nell'ultimo decennio, rivelando un ampio quadro di sintomi e segni sia clinici che strumentali indicatori di malattia prodromica (**tabella 5**). Rispetto ai controlli, i pazienti con RBD idiopatico hanno una sostanziale e significativa compromissione dell'olfatto, della visione a colori e differenze significative ai test motori in tutte le misure<sup>54</sup>. Il calo della pressione arteriosa sistolica è risultato significativamente diverso tra i pazienti iRBD e i controlli, così come tutti i punteggi dei sintomi autonomici (stipsi, funzione erettile e

funzione urinaria) sono risultati peggiori nei pazienti con iRBD<sup>50</sup>. La disfunzione autonómica è frequente nelle sinucleinopatie e spesso precede i sintomi motori nel PD. Anche se la disfunzione autonómica nei pazienti con iRBD è intermedia tra i controlli e i pazienti con PD, sembra che i sintomi disautonomici siano più legati alla presenza di RBD piuttosto che al PD in generale<sup>57</sup>, suggerendo un fenotipo di PD specifico legato all'RBD.

Signs and symptoms	Putatively altered structure	Results of other tests/biomarkers
<b>Extrapyramidal motricity</b>		
Subtle reduction of motor abilities (motor tests, UPDRS) [10,47] altered voice and face akinesia	Dopaminergic nigro-striatal system	Reduced dopaminergic transmission in PET [11,17] and SPECT imaging [12,14–16,18,21,98]; impaired nigro-cortical connectivity in fMRI [32]; abnormal white matter in right <i>substantia nigra</i> using DTI MRI [8]; abnormal transcranial sonography of <i>substantia nigra</i> [19–21]
Subtle posture and gait changes [99]	Brainstem cholinergic system	Reduced midbrain gray matter [9], but same number of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in brains of DLB patients with and without RBD [23]
<b>Cognition</b>		
Impaired cognitive tests [35,36]; mild cognitive impairment [39,40]	Cortex, thalamus, temporal and frontal lobes; cholinergic system	Reduced EEG activation in spectral analysis [28,42]; impaired brain glucose metabolism in PET imaging [30,31]; reduced cortical thickness in corticometry [33]; microstructural changes in the anterior thalamic radiation and temporal lobe [8]; reduced amount of acetylcholinesterase in posterior cortex in PET imaging in PD with RBD [22]; increased gray matter density and glucose utilization in hippocampus [9]
<b>Sleep</b>		
Imperfect abolition of muscle tone during REM sleep (the hallmark of RBD)	Subcoeruleus nucleus in the pons	Reduced gray matter in pons using VBM imaging [9], and white matter on DTI [8]; reduced signal in the coeruleus/subcoeruleus complex on neuromelanin MRI [10]. Severe neuronal loss and Lewy pathology in the coeruleus/subcoeruleus complex [7,23]
Excessive daytime sleepiness [65]	Arousal systems	Altered DTI in the fornix in MRI [8]; neuronal loss and Lewy pathology in the raphe nucleus, hypothalamus, nucleus basalis of Meynert and coeruleus/subcoeruleus complex [7]
<b>Olfaction</b>		
Hyposmia [10,16,47,50]	Olfactory bulb	Abnormal white matter in olfactory regions on DTI [8]; severe Lewy pathology in the olfactory bulb [7]
<b>Color vision</b>		
Reduced color vision [16,47,50]	Dopaminergic retinal neurons; visual/associative cortex	Changes in right visual stream in DTI in MRI [8]
<b>Autonomic function</b>		
Reduced heart rate variability [43,44]	Dorsal motor nucleus vagal nerve (cholinergic)	Severe neuronal loss and Lewy pathology in the dorsal motor nucleus vagal nerve [7]
Orthostatic hypotension [10,47]	Peripheral noradrenergic nerves	Cardiac scintigraphic imaging [27]
Constipation [47,48]	Enteric nervous system (cholinergic)	Phosphorylated alpha-synuclein positive neuritis in some colonic biopsies [24]
Erectile dysfunction [47,48]	Intermediolateral cell columns, hypothalamus dopaminergic output	Moderate neuron loss and Lewy pathology in the intermediolateral cell columns [7] Reduced dopaminergic transmission from the <i>substantia nigra</i>
Urinary dysfunction [47,48]	Substantia nigra and ventral tegmentum area dopamine neurons, dorsal vagal motor nucleus, intermediolateral cell columns	Moderate neuron loss and Lewy pathology in the intermediolateral cell columns [7] Reduced dopaminergic transmission from the substantia nigra; severe neuronal loss and Lewy pathology in the dorsal motor nucleus vagal nerve (cholinergic) [7]
<b>Psychological changes</b>		
Depression [68] Higher harm avoidance [47,48] Higher anxiety levels [10]	Dopamine and serotonin systems, amygdala, cortex	Intact serotonergic system in PET [22] and SPECT [26] imaging; neuronal loss and Lewy pathology in the amygdala [7]

Tabella 5<sup>54</sup>. Segni di neurodegenerazione in pazienti con RBD idiopatico vs. controlli. DLB= Demenza con corpi di Lewy; DTI= Imaging con tensore di diffusione; fMRI= Risonanza magnetica funzionale; PET= Tomografia ad emissione di positroni; SPECT= Tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; UPDRS= United Parkinson's disease rating scale; VBM= Morfometria basata sui voxel

Il secondo fattore di rischio più rilevante per identificare i pazienti PD prodromici è la presenza di un alterato imaging dopaminergico presinaptico<sup>52</sup>, che permette una valutazione in vivo dell'integrità della via nigro striatale e risulta spesso alterato nei pazienti con iRBD<sup>58</sup>. In particolare, il 123Ioflupane

Single Photon Emitted Computed Tomography (123I-FP-CIT SPECT, DAT-SPECT) costituisce la tecnica più usata nello studio del PD e dei vari parkinsonismi, permettendo di misurare la densità del trasportatore presinaptico delle dopamina (DAT) a livello striatale<sup>59</sup>. I pazienti iRBD mostrano una ridotta funzionalità dopaminergica nigrostriatale alla DAT-SPECT rispetto ai controlli sani, specialmente a livello putaminale, con un grado di deafferentazione dopaminergica addirittura simile ai pazienti con PD conclamato senza RBD<sup>58</sup>. La DAT-SPECT costituisce, pertanto, un fondamentale fattore di previsione di conversione, chiave nella stratificazione dei soggetti da includere in futuri trials neuroprotettivi<sup>58</sup>. Infatti, la DAT-SPECT si è dimostrata essere il biomarcatore più importante nell'identificare i pazienti iRBD a più alto rischio di fenocconversione a breve termine (entro 3 anni dalla diagnosi)<sup>51</sup>.

Un ulteriore predittore di conversione di notevole importanza nel follow up dei pazienti iRBD è rappresentato dalla funzione cognitiva (**tabella 5**). Diversi studi trasversali hanno rilevato una riduzione delle prestazioni cognitive nei pazienti con iRBD. I domini cognitivi più colpiti sono le funzioni attentivo-esecutive, oltre che la memoria verbale e non verbale<sup>60</sup>, sebbene alcuni studi abbiano riportato anche una alterazione delle capacità visuo-spaziali e visuo-percettive<sup>61</sup>. Questo profilo cognitivo è in accordo con il profilo trovato nella DLB e nella demenza associata al morbo di Parkinson (PDD), che tipicamente mostrano deficit visuospatiali ed esecutivi<sup>62</sup>. I pazienti con iRBD possono eventualmente sviluppare una compromissione cognitiva lieve (mild cognitive impairment, MCI), più comunemente non amnesica con funzioni esecutive e attentive compromesse<sup>63</sup>. Questi pazienti mostrano un flusso ematico cerebrale ridotto nelle regioni corticali posteriori<sup>64</sup>, un rallentamento dell'elettroencefalogramma (EEG) più marcato ed un più severo ipometabolismo glucidico corticale nelle regioni corticali posteriori<sup>65</sup>, tutte caratteristiche comuni nel PD con MCI, PDD e DLB<sup>64 66</sup>. Pertanto, la presenza di MCI nei pazienti con iRBD sembra rappresentare un segno precoce di neurodegenerazione.



## 1.4 DIAGNOSI DELL' RBD IDIOPATICO

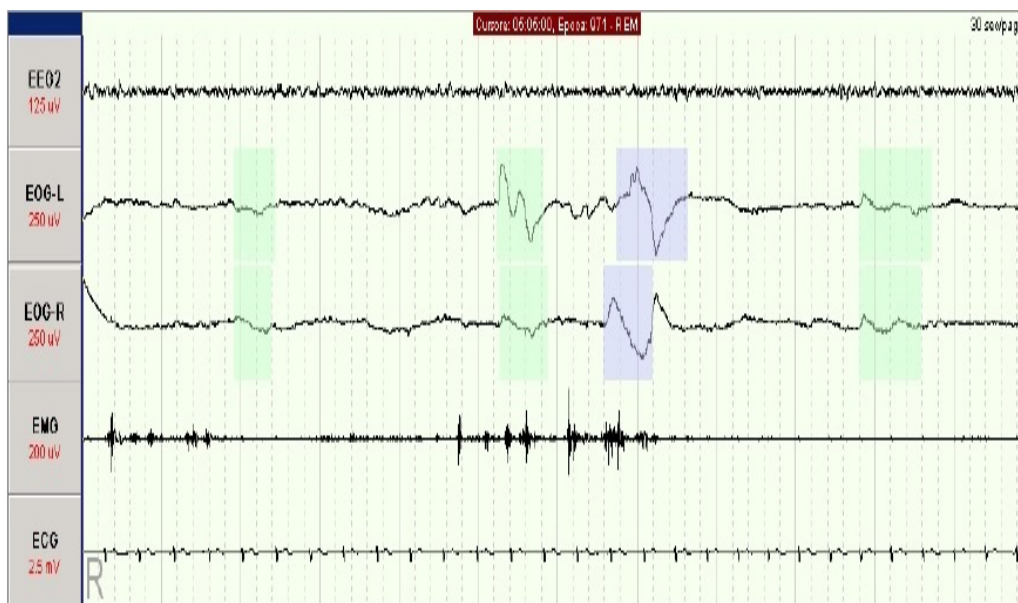
I criteri diagnostici per l'RBD secondo l'American Academy of Sleep Medicine sono i seguenti<sup>15</sup>:

- 1) Ripetuti episodi di vocalizzazione e/o manifestazioni motorie complesse durante il sonno. Questo criterio può essere soddisfatto dalla registrazione di ripetuti episodi durante una singola notte di video-polisonnografia.
- 2) Le manifestazioni comportamentali si svolgono durante il sonno REM, come dimostrato dalla polisonnografia, o si suppone avvengano durante il sonno REM sulla base di testimonianze all'anamnesi che riportano l'azione di sogni da parte del paziente.
- 3) Il tracciato polisonnografico mostra assenza di atonia durante il sonno REM (RSWA).
- 4) Il disturbo non è meglio giustificato da altre patologie del sonno, patologie mentali, uso di farmaci o abuso di sostanze.

La polisonnografia è l'unico strumento che può essere utilizzato per confermare la diagnosi di iRBD. L'aggiunta della registrazione audiovisiva sincronizzata aiuta ad escludere disturbi che possono imitare i sintomi dell'RBD, in quanto consente la visualizzazione di comportamenti anormali associati a un'eccessiva attivazione muscolare durante il sonno REM.

Il sonno REM senza atonia (REM sleep without atonia, RSWA) è il substrato neurofisiologico dell'RBD ed è necessario per la diagnosi del disturbo<sup>54</sup>. La presenza di RSWA è dimostrata tramite la registrazione elettromiografica a livello della muscolatura del mento e degli arti. Bisogna inoltre ricordare che l'RSWA può anche essere presente come reperto isolato incidentale durante la polisonnografia e che un'aumentata attività fasica (ma non tonica) in RSWA è presente nel 25% della popolazione generale in assenza di sintomi o segni di RBD<sup>54</sup>.

La presenza di RSWA è dimostrata da un'eccessiva attività elettromiografica durante almeno un'epoca (30 secondi) di sonno REM, per almeno il 50% della durata dell'epoca stessa, come mostrato nella **figura 2**. Il muscolo sottomentoniero mostra il più alto tasso di attività elettromiografica fasica/tonica durante il sonno REM e risulta il muscolo più facile da valutare ai fini della diagnosi, seguito dall'aumentata attività fasica del flessore superficiale delle dita degli arti superiori che aumenta ulteriormente la specificità della diagnosi, ma non risulta disponibile in tutti i laboratori del sonno <sup>67</sup>.



*Figura 2.: Tracciato polisonnografico di 30 secondi registrato durante sonno REM in un paziente con RBD. L'elettrooculogramma (EOG) mostra rapidi movimenti oculari sotto forma di brusche deflessioni in opposizione di fase; il tracciato elettroencefalografico è tipico del sonno REM, con ritmi misti theta e alfa. Il tracciato elettromiografico mentoniero (EMG), invece che presentarsi totalmente piatto come in condizioni fisiologiche durante l'atonia del sonno REM, mostra un'aumentata attività muscolare.*

Si raccomanda la valutazione simultanea del sottomentoniero e dei flessori superficiali delle dita destro e sinistro degli arti superiori perché fornisce una soglia affidabile per discriminare quantitativamente tra attività elettromiografica normale ed eccessiva<sup>15 67</sup>, rendendo una sola notte di analisi video-polisonnografica (vPSG) combinata sufficiente per la diagnosi di iRBD nella maggior parte dei casi<sup>68</sup>.

In assenza di video-polisonnografia, una chiara storia clinica di azione dei sogni porta alla diagnosi di “RBD probabile” ma non ad una diagnosi certa di RBD<sup>2</sup>. Con la sola clinica, infatti, non si potrebbe stabilire in quale fase del sonno avvengono le manifestazioni comportamentali. Tuttavia, la polisonnografia non è ampiamente disponibile, è costosa, deve essere condotta da specialisti addestrati e richiede che i pazienti trascorrono la notte in un reparto specializzato in medicina del sonno<sup>9</sup>. Per questi motivi, in contesti clinici con risorse più limitate, o per lo screening di RBD in studi epidemiologici su larga scala, può essere utile l’utilizzo di questionari<sup>9 54</sup>. I questionari validati per lo screening dell’RBD sono sufficientemente sensibili da diagnosticare l’iRBD, ma la loro specificità è limitata dal frequente riscontro di falsi positivi, in particolare in pazienti con grave apnea ostruttiva del sonno, sonnambulismo o epilessia sonno-relata<sup>9</sup>.

Tra i più conosciuti abbiamo il Mayo Sleep Questionnaire<sup>69</sup> (MSQ), questionario a 16 domande, che investigano la presenza, oltre che di RBD, dei principali disturbi del sonno. Nel MSQ la domanda fondamentale per quanto riguarda RBD è rivolta al compagno di letto: "Hai mai visto il paziente sembrare recitare i suoi sogni mentre dorme? (ha tirato pugni o ha agitato le braccia in aria, ha gridato o urlato)". Questa domanda affronta l'idea che le persone con RBD potrebbero non essere consapevoli dei loro comportamenti anormali del sonno, in particolare se hanno un deterioramento cognitivo, quindi viene valorizzata la testimonianza del compagno di letto. MSQ è stato validato sia in una coorte di pazienti con declino cognitivo<sup>69</sup> che in un campione basato sulla comunità<sup>70</sup>, risultando utile alla diagnosi in entrambi i casi.

Un altro questionario a domanda singola di facile utilizzo, disegnato per gli studi epidemiologici su larga scala è rappresentato dal RBD Single Question Screen (RBD1Q)<sup>71</sup>. Esso è stato validato in uno studio multicentrico caso-controllo su pazienti con diagnosi di RBD confermata dalla polisonnografia<sup>71</sup> e consiste in una domanda a risposta sì/no da parte del paziente : "Ti è mai stato detto, o hai mai sospettato che tu possa mettere in atto i tuoi sogni mentre dormi (ad esempio, tirare pugni, agitare le braccia in aria, fare movimenti di corsa, ecc.)?<sup>71</sup>

Ulteriori questionari validati sono l'RBD Screening Questionnaire (RBD-SQ)<sup>72</sup>, il questionario RBD-Hong Kong (RBDQ-HK)<sup>73</sup> e l'Innsbruck RBD Inventory<sup>74</sup>. Tutti e tre sono autosomministrati e contengono diverse domande, la maggior parte delle quali si riferisce al verificarsi di comportamenti che mettono in atto i sogni e alla presenza di sogni spiacevoli. L' RBD-SQ è il questionario più usato nella pratica clinica. Quest'ultimo valuta la presenza di sintomi di RBD e può rilevare un probabile RBD sulla base del suo punteggio ( $\geq 5$  in iRBD,  $\geq 6$  nel RBD associato a patologie neurologiche)<sup>72</sup>.

Attualmente tra i vari questionari non è disponibile uno strumento clinico adeguato nel valutare la gravità dell'RBD. È stata proposta una scala di severità del comportamento motorio basata sull'analisi degli episodi motori osservati nella video-polisonnografia.<sup>75</sup> A seconda dell'intensità dell'attività motoria, gli episodi sono classificati come: 1 = movimenti leggeri; 2 = movimenti che coinvolgono le estremità prossimali, compresi i comportamenti violenti; 3 = coinvolgimento assiale comprese cadute del letto. Le vocalizzazioni sono classificate 1 se presenti, 0 se assenti. Questo strumento valuta il tipo e la gravità di ogni episodio registrato in laboratorio, ma non valuta la gravità complessiva del disturbo a casa né le ripercussioni sulla vita quotidiana sui pazienti e sul partner. Tuttavia, è noto che durante la registrazione vPSG in laboratorio gli episodi motori siano meno violenti e più poveri in fenomenologia rispetto a casa<sup>76</sup>, e che i sintomi di RBD siano soggetti a notevole fluttuazione nel tempo, con periodi in cui si hanno grappoli di episodi ravvicinati alternati a periodi di remissione dei sintomi<sup>9</sup>. La scala di severità basata sulla vPSG risulta quindi avere notevoli limiti se si vuole studiare la storia naturale del disturbo o il possibile effetto di un farmaco nel contesto di una sperimentazione clinica.

## 1.5 TERAPIA DELL' RBD IDIOPATICO

Non esistono linee guida stabilite per la gestione delle persone con diagnosi di iRBD. Rimangono irrisolte questioni importanti per quanto riguarda il trattamento dell'iRBD, le informazioni che il paziente dovrebbe ricevere riguardo alla fenocconversione in sinucleinopatia e il follow-up clinico più adeguato<sup>9</sup>. Uno degli obiettivi principali della gestione dei pazienti con iRBD è ridurre la frequenza e l'intensità di attivazione dei sogni per prevenire lesioni ed eliminare i sogni che i pazienti riferiscono come esperienze disturbanti. I farmaci che possono aggravare l' RBD, come gli antidepressivi e i beta-bloccanti lipofili, devono essere sospesi se appropriato dal punto di vista medico<sup>5</sup>. Risulta inoltre importante rendere più sicuro l'ambiente della stanza da letto per prevenire l'insorgenza di lesioni associate ai comportamenti motori<sup>77</sup>.

Non sono stati ancora condotti studi clinici con potenza adeguata, in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo dei farmaci per il trattamento di pazienti con iRBD. Al momento, le raccomandazioni sul trattamento si basano su serie di casi e opinioni di esperti e, di conseguenza, l'entità del miglioramento e la frequenza degli effetti collaterali non sono acclarati. Clonazepam e melatonina sono attualmente gli unici farmaci raccomandati per il trattamento sintomatico dell'iRBD<sup>77</sup>, poche o nessuna evidenza supportano l'uso di agenti dopaminergici, neurolettici, inibitori dell'acetilcolinesterasi, antiepilettici, antidepressivi o ipnotici<sup>77</sup>.

Il clonazepam, una benzodiazepina a lunga durata d'azione, è stato ampiamente considerato come una terapia di prima linea e altamente efficace per RBD<sup>78</sup>. La premessa per il suo uso originario derivava dalla sua apparente efficacia in altri disturbi motori del sonno, inclusi i movimenti periodici degli arti nel sonno<sup>79</sup>. Diverse serie di casi sono stati pubblicati in pazienti con RBD idiopatico e secondario che dimostrano che il clonazepam può essere efficace nel sopprimere comportamenti di enactment dei sogni complessi e violenti<sup>5 77 78</sup>. Presumibilmente, la sua azione è correlata a una maggiore inibizione GABAergica e glicinerica dell'output motorio spinale, coerente con la scoperta che i topi

transgenici carenti di questi neurotrasmettitori presentano le caratteristiche motorie dell' RBD<sup>80</sup>. La dose raccomandata di clonazepam nel trattamento dell'RBD è di 0,25-3,0 mg da assumere 30-60 minuti prima di coricarsi. Secondo i diversi studi sull'efficacia del farmaco, ci si può aspettare che i comportamenti motori dannosi migliorino del 67-90%<sup>5 81</sup>. Nei pazienti trattati con clonazepam non sembra verificarsi una tolleranza che richiede un aumento della dose<sup>82</sup>. Tuttavia, si deve prestare attenzione quando si prescrive il clonazepam nelle popolazioni anziane, in cui può aumentare il rischio di caduta ed esacerbare il deterioramento cognitivo, e negli individui con la sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS), comorbilità particolarmente comune in pazienti RBD, poiché può causare depressione respiratoria e peggiorare i sintomi<sup>77 78</sup>.

Molti esperti considerano la melatonina come il miglior trattamento di prima linea per RBD, data la sua tollerabilità e il profilo di sicurezza. La melatonina è un ormone endogeno coinvolto nella regolazione dei ritmi circadiani che viene secreto ad alti livelli durante la notte dalla ghiandola pineale in risposta all'assenza di stimolo luminoso, andando a stimolare il nucleo soprachiasmatico centrale e agli oscillatori circadiani periferici e favorendo il regolare ritmo sonno-veglia<sup>83</sup>. L'efficacia della melatonina è stata riportata da diverse serie di casi<sup>84 85 86</sup> e da un piccolo studio incrociato randomizzato di 8 pazienti<sup>87</sup>. I dosaggi di melatonina in questi studi variavano da 3 a 12 mg. Nel più ampio studio comparativo tra melatonina e clonazepam comprendente 45 pazienti, i due farmaci sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre la gravità e la frequenza del RBD, ma la melatonina è stata meglio tollerata mostrando meno effetti avversi e ha inoltre portato a una maggiore riduzione delle lesioni dovute ai comportamenti violenti durante il sonno<sup>88</sup>. Il meccanismo attraverso il quale la melatonina può interagire con le vie di atonia REM rimane in gran parte non chiarito. In alcuni studi è stato riscontrato che la melatonina ripristina parzialmente l'atonìa muscolare nel sonno REM<sup>85 87</sup>, ma il meccanismo di questo effetto è sconosciuto. Nel PD, sono stati ampiamente riportati disturbi della secrezione di melatonina e del ritmo circadiano<sup>89</sup>.

Il lavoro su modelli animali di PD ha suggerito che la melatonina potrebbe avere un effetto neuroprotettivo e potenziante sui neuroni dopaminergici<sup>90</sup>. L'introduzione di una scala di gravità dell'RBD potrebbe permettere di ottimizzare le scelte terapeutiche, valutare con maggiore precisione l'efficacia di melatonina e clonazepam in studi clinici più ampi, randomizzati in doppio cieco con placebo e potrebbe permettere inoltre, nei futuri trial clinici che valuteranno l'efficacia delle strategie di "neuroprotezione", di chiarire se l'utilizzo di melatonina e la mitigazione dei sintomi di iRBD siano associati a un minor rischio di sviluppare una malattia neurodegenerativa.

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Attualmente, non esiste alcuna scala o strumento per valutare in modo adeguato la gravità complessiva del RBD, e appare essenziale avere uno strumento di severità quando si vuole studiare non solo l'evoluzione naturale di questo disturbo, ma anche il possibile effetto di un farmaco nel contesto di una sperimentazione clinica.

D'altra parte, è noto che i sintomi clinici di RBD possano fluttuare nel tempo, con periodi in cui si hanno grappoli di episodi ravvicinati alternati a periodi in cui si ha una riduzione della frequenza degli stessi. Tuttavia, nessuno studio ha valutato le fluttuazioni della frequenza e dell'intensità dei sintomi di RBD e la variabilità inter-notte di questi sintomi per lunghi periodi di tempo.

Per soddisfare queste esigenze, il gruppo di studio “International RBD Study Group (IRBDSG)”, un gruppo di esperti internazionali nel campo del RBD, ha sviluppato la RBD- Severity Scale (RBD-SS) una nuova scala che risponde a diverse esigenze e obiettivi, tra cui:

- 1) Stabilire la gravità complessiva della malattia in un dato momento.
- 2) Essere utilizzata come indice di cambiamento (ad esempio per le sperimentazioni cliniche) che richiede una finestra temporale definita che è stata impostata ad un mese.
- 3) Essere utilizzata sia dal paziente che dall'eventuale compagno di letto.
- 4) Essere appropriata per essere auto-somministrata (anche se può essere somministrato tramite intervista).
- 5) Valutare la storia / l'impatto dell' RBD nel paziente e nel suo partner. Può essere considerato complementare alle scale che valutano gli episodi motori osservati in vPSG.



L'obiettivo del nostro studio è quello di validare in lingua italiana la RBDSS e di caratterizzare le sue proprietà psicometriche, in particolare la sua validità, la sua coerenza interna, la sua riproducibilità e la concordanza tra la versione per i pazienti della scala (RBDSS-PT) e la versione per il bed partner (RBDSS-BP).

Lo studio si propone inoltre di valutare le fluttuazioni della frequenza e della severità dei sintomi clinici di RBD e della loro variabilità tra una notte e l'altra attraverso l'Agenda settimanale di severità (wRBDSS) da compilare insieme all'eventuale bed-partner per 4 settimane, al fine di raccogliere dei dati preliminari utili all'elaborazione di un eventuale studio sulla sensibilità ai cambiamenti di frequenza.

### **3.MATERIALI E METODI**

#### **3.1 PAZIENTI**

Previo consenso informato sono stati reclutati pazienti consecutivi affetti da RBD, sia isolato che associato a patologie neurodegenerative (PD, DLB e MSA) o narcolessia, afferenti a 4 Centri italiani per la diagnosi e la cura dei disturbi del sonno (Università di Cagliari; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Fondazione “C. Mondino”, Pavia; IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Ospedale Bellaria) e, se presenti, sono stati reclutati anche i bed-partner, previo consenso informato.

#### Criteri di inclusione per i pazienti:

- soggetti ambosessi di età compresa tra i 30 e i 90 anni;
- pazienti affetti da RBD, sia idiopatico che secondario a patologie neurodegenerative (PD, DLB e MSA) o narcolessia. La diagnosi di RBD è stata fatta secondo gli ultimi criteri diagnostici pubblicati nell’International Classification of Sleep Disorders third edition<sup>15</sup>.
- terapia stabile nelle 4 settimane precedenti l’inclusione nello studio e nella settimana successiva
- capacità di collaborare e comprendere i task presentati

#### Criteri di inclusione per i bed-partner:

- età compresa tra i 30 e i 90 anni;
- condivisione del letto con il paziente per almeno >70% del tempo (almeno 5 notti alla settimana o 20 notti al mese)
- capacità di collaborare e comprendere i task presentati

Criteri di esclusione per i pazienti:

- presenza di una demenza (MMSE <24);
- presenza di una sindrome delle apnee ostruttive notturne non trattata (AHI >15f/h)
- incapacità di collaborare e comprendere i task presentati

Criteri di esclusione per i bed-partner:

- presenza di una demenza (MMSE <24);
- incapacità di collaborare e comprendere i task presentati

I dati clinico-demografici raccolti sono: età, sesso, scolarità, anamnesi patologica remota, anamnesi patologica prossima, anamnesi ipnologica e farmacologica.

I questionari somministrati comprendono:

- Mini Mental State Examination: per valutare le funzioni cognitive globali ed escludere i soggetti con demenza (MMSE<24)
- RBDSS: scala di severità per l'RBD, versione paziente (RBDSS-PT) e versione bed-partner (RBDSS-BP);
- CGI-S: impressione clinica globale di severità, versione paziente (CGI-S-PT) e versione bed-partner (CGI-S-BP).
- Agenda settimanale di severità (wRBDQ) da compilare insieme al bed-partner, quando presente, per 4 settimane, al fine di valutare la variabilità degli episodi tra una notte e l'altra e di determinare la fluttuazione dei sintomi su un lungo periodo.

### 3.2 SCALA DI SEVERITA'

La scala RBDSS è stata sviluppata dal IRBDSG, contiene 8 voci nella versione paziente (RBDSS-PT) e 6 voci nella versione del partner di letto (RBDSS-BP). È progettata per essere auto-somministrata (sebbene possa essere somministrata tramite intervista).

La RBDS-PT comprende quattro domande introduttive sull'eventuale presenza di un partner del letto, che non corrispondono alla valutazione. Successivamente, sono presentate 4 voci relative ai sintomi di RBD esperiti dal paziente nell'ultimo mese, cioè la presenza di sogni o incubi inquietanti (domanda 3a e 3b), vocalizzazioni o grida (domanda 4a e 4b), movimenti improvvisi, come colpire, tirare pugni o calci ecc. (domanda 5a e 5b) e lesioni a sé stessi o al partner (domanda 6a e 6b). Ogni sintomo viene valutato nelle sue 2 componenti, vale a dire la sua intensità (a) e la sua frequenza (b). Il tempo di consegna è di circa 5 minuti.

La frequenza dei primi tre sintomi è valutata su una scala da 0 a 4, compresi: 0 = mai, 1 = raramente (<1 volte / settimana), 2 = occasionalmente (1-2 volte / settimana), 3 = frequentemente (3-7 volte / settimana), 4 = molto frequentemente (> 7 volte / settimana o più di una volta / notte). La gravità dei primi tre sintomi è valutata su una scala da 1 a 4: 1 = Niente affatto, 2 = lieve (posso essere disturbato temporaneamente, ma nessun impatto sul mio sonno in generale), 3 = Moderato (abbastanza grave da disturbare il sonno) e 4 = Grave (Molto dannoso per il mio sonno, causando un impatto significativo sulla giornata o potenzialmente pericoloso.) La frequenza del quarto sintomo ("lesioni") è valutata come segue: 0 = Mai, 2 = Raramente, 4 = Occasionalmente. Per questa voce, al soggetto viene chiesto di valutare la lesione più grave inflitta a se stesso o al partner del letto nell'ultimo mese nel modo seguente: 1 = lieve (dolore a breve termine, piccolo taglio o livido, in assenza di dolore severo o compromissione della funzione il giorno seguente); 2 = Moderato (sufficiente a causare un dolore fastidioso che persiste durante la notte o interferisce con la capacità di funzionare bene nella vita di tutti i giorni o il giorno successivo), 3 = Severo (sufficiente per richiedere cure mediche, per causare

dolore persistente per più di una settimana o compromettere la capacità di funzionare bene nella vita di tutti i giorni per più di una settimana).

Il punteggio totalizzato dal paziente viene calcolato moltiplicando per ciascun sintomo i punteggi di frequenza e gravità ( $Q3=3a \times 3b$ ;  $Q4=4a \times 4b$ ;  $Q5=5a \times 5b$ ;  $Q6= 6a \times 6b$ ) e vengono sommati i punteggi risultanti per ciascun sintomo (punteggio totale=  $Q3+Q4+Q5+Q6$ ).

La RBDSS-BP comprende due domande introduttive che non rientrano nel punteggio, la scala include 3 voci relative ai sintomi RBD percepiti dal compagno di letto nell'ultimo mese, vale a dire vocalizzazioni o grida (domanda 2a e 2b), movimenti improvvisi come colpire tirare pugni, calci, ecc. (domanda 3a e 3b) e lesioni a sé stessi o all'intervistato (domanda 4a e 4b). Ogni sintomo viene valutato nei suoi 2 componenti, vale a dire la sua intensità e la sua frequenza, in modo identico alla valutazione del paziente ( $Q2= 2a \times 2b$ ;  $Q3= 3a \times 3b$ ;  $Q4= 4a \times 4b$ ).

Il punteggio totale della scala del paziente va da 0 a 60, quello della scala del partner da 0 a 44.

La validazione in lingua italiana di questa scala fa parte di un più ampio progetto di validazione internazionale in diverse lingue (francese, inglese americano, inglese britannico, inglese australiano, tedesco, spagnolo e giapponese), che vede interessati i centri del sonno di vari paesi appartenenti alla rete IRBDSG (Italia, Canada, Stati Uniti, Francia, Germania, Francia, Spagna, Regno Unito, Giappone, Australia). La RBDSS in entrambe le versioni era originariamente sviluppata in inglese (*figura 3*). Per lo studio di validazione in lingua italiana, due traduzioni diverse sono state eseguite da due traduttori bilingui indipendenti. Quindi entrambe le traduzioni sono state confrontate usando il “*Metodo della Terza Persona*” secondo cui un terzo investigatore indipendente confronta le due traduzioni e identifica le discordanze: 1) se il tasso di discordanza è  $>10\%$  (sul numero totale di parole) il documento è inviato a un terzo traduttore indipendente; 2) se il tasso di discordanza è  $< 10\%$  viene richiesto ai due traduttori di raggiungere un consensus nella traduzione.

Figura 3: versione originale in lingua inglese della RBDSS-PT.

### RBD Severity Scale - Patient Version (RBDSS-PT)

You are answering this questionnaire because you have been diagnosed with REM sleep behavior disorder (or RBD). Acting out dreams at night is often caused by RBD. Normally when we dream, we are unable to move. However, in RBD, you are capable of moving during dreams. These questions are to help us understand how severe your RBD is.

Because you may not be aware what you do while asleep, we encourage you to answer these questions with the **help of a bed partner** or someone who lives with you, if available.

#### A. Introductory questions

1. Do you live alone? Yes  No

*If yes, skip to question 3. If no,*

1a. Do you currently have a bed partner (that is, someone who sleeps most nights in the same bed as you)? Yes  No

*If yes, skip to question 2. If no,*

1b. Did you *used* to sleep with a bed partner and had to move apart because of your acting out of dreams? Yes  No

2. Who is providing information for this questionnaire right now?

- Myself, with no other assistance
- Myself, with the assistance of my bed partner
- Myself, with someone who lives with me, but is not my bed partner.

#### B. RBD symptoms. The following questions refer to the **last month**

3a) Over the last month, **how often** did you have **disturbing dreams or nightmares**?

- 0  Never (**skip** to question 4)
- 1  Rarely (<1 / week),
- 2  Occasionally (1-2 per week),
- 3  Frequently (3-7 times per week),
- 4  Very frequently (>7 times per week; more than once per night)

3b) Overall, **how distressing** are these dreams/nightmares to you?

- 1  Not at all
- 2  Mild - They might be unpleasant, but they do not really bother me much
- 3  Moderate - Enough to disturb my sleep or make me anxious about falling asleep
- 4  Severe - They are very bothersome, enough to disturb my function during the daytime

4.a Over the last month, **how often** have you **talked loudly or yelled during your sleep** ('loudly' means enough that you might wake an average person who is in the room with you)

- 0  Never (**skip** to question 4)
- 1  Rarely (<1 / week),
- 2  Occasionally (1-2 per week),
- 3  Frequently (3-7 times per week),
- 4  Very frequently (>7 times per week; more than once per night)

4b Overall, **how distressing** has sleep talking/yelling episode been to you over the last month

- 1  Not at all
- 2  Mild - They might be unpleasant, but they do not really bother me much
- 3  Moderate - Enough to disturb my sleep or make me anxious about falling asleep
- 4  Severe - They are very bothersome, enough to disturb my function during the daytime

5.a Over the last month, **how often** did you **hit, kick, or thrash out** during your sleep?

- 0  Never (**skip** to question 4)
- 1  Rarely (<1 / week),
- 2  Occasionally (1-2 per week),
- 3  Frequently (3-7 times per week),
- 4  Very frequently (>7 times per week; more than once per night)

5b. Overall, **how severe** are the movements, over the last month?

- 1  Not at all
- 2  Mild - I may be temporarily awakened, but no impact on my sleep overall.
- 3  Moderate - Bothersome enough to disturb the sleep of myself
- 4  Severe - Very disruptive to the sleep of myself. It is severe enough to cause significant impact during the day or is potentially dangerous.

6.a Over the **last month**, how many times **did you injure** either yourself or your bed partner because of this acting out of your dreams?

- 0  Never (**skip** to question 7)
- 2  Rarely (Once)
- 4  Occasionally (More than once)

6b. Rate the most severe injury over the last month to yourself or bed partner

- 1  Mild - Short duration pain, or a small cut or bruise, but no bothersome pain or impaired function the following day
- 2  Moderate - Enough to either cause bothersome pain that persisted into the next day or impair the ability to function well in daily life the next day
- 3  Severe - Enough to either:
  - require medical attention
  - cause persistent and bothersome pain for more than a week or
  - impair the ability to function well in daily life for more than one week

### 3.3 CLINICAL GLOBAL IMPRESSION-SEVERITY (CGI-S)

Ai partecipanti è stato richiesto di compilare questo questionario dopo aver compilato la RBDSS, che consiste in una singola domanda in cui viene richiesto rispettivamente al paziente (CGI-S-PT) e al bed partner (CGI-S-BP) quanto reputano severo il disturbo del comportamento in sonno REM del paziente nell'ultimo mese. La scala comprende 7 livelli di gravità, da 1 a 7 (1=normale, 2=minimo, 3=lieve, 4=moderato, 5=marcato, 6=severo e 7=molto severo). Essa è stata applicata al fine di poter valutare la coerenza esterna della RBDSS.

### **3.4 AGENDA SETTIMANALE DI SEVERITA' (wRBDQ)**

Il questionario è stato consegnato ai pazienti alla fine della prima visita ed è stato compilato da questi insieme all'eventuale bed partner quotidianamente per quattro settimane. Esso contiene 6 voci, le prime tre chiedono al paziente, rispettivamente, se ha assunto la sua terapia la notte precedente, se l'eventuale compagno di letto ha dormito o meno con lui/lei e a che ora il paziente si è addormentato. Le ultime tre si concentrano sui sintomi di RBD vissuti dal paziente o testimoniati dal bed partner, e chiedono se il paziente ha agito i propri sogni la notte precedente e la frequenza di questi episodi; se ha avuto sogni vividi e la severità di tali sogni espressa con una scala da 0 a 10 (0=piacevole, 5=spiacevole, 10=terribile incubo, 99=non ricorda la qualità del sogno); se il paziente ha infine causato lesioni a sé stesso, al compagno da letto, se ha danneggiato la stanza da letto o è caduto dal letto durante la notte e l'eventuale severità di ognuno di questi episodi espressa con una scala da 0 a 10 (0=senza conseguenze, 5=lesioni che non hanno richiesto intervento medico o lievi danni alla camera da letto, 10=lesioni che hanno richiesto intervento medico o gravi danni alla camera da letto).

### **3.5 ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO**

Lo studio è di tipo osservazionale e prevedeva l'esecuzione di 3 visite per un totale di 4 settimane. La prima è stata effettuata in regime ambulatoriale ai pazienti con RBD noto diagnosticato con videopolisonnografia e agli eventuali compagni di letto che si recavano per visite di controllo presso l'ambulatorio di medicina del sonno del policlinico San Martino. La prima visita comprendeva:

- verifica dei criteri inclusione ed esclusione per paziente e bed partner;
- raccolta del consenso informato per entrambi;
- valutazione clinico-demografica: sesso, età, scolarità di paziente e bed partner;
- valutazione delle comorbidità e anamnesi farmacologica di paziente e bed partner;

- valutazione anamnestica del RBD del paziente: anno di diagnosi e durata del RBD, compromissione motoria valutata attraverso l'Unified Parkinson's disease rating scale III (UPDRS III), RSWA%, durata e severità dell'eventuale malattia concomitante, in caso di RBD secondaria (Hoehn & Yahr e UPDRS III e IV per PD, UMSARS per la MSA, scala di severità per la narcolessia);
- valutazione delle funzioni cognitive di paziente e bed partner attraverso il Mini Mental State Examination (MMSE);
- somministrazione delle scale di severità RBDSS-PT + CGI-S-PT e RBDSS-BP+CGI-S-BP a paziente e bed partner.
- consegna dell'Agenda settimanale di severità (wRBDSS) da compilare ogni mattina insieme al bed-partner, quando presente, per 4 settimane e una copia della RBDSS-PT + CGI-S-PT da compilare al termine delle 4 settimane.

La seconda e la terza visita sono state realizzate contattando il paziente e l'eventuale compagno di letto per via telefonica. La seconda visita veniva effettuata a 7 giorni di distanza dalla prima e consisteva in una nuova valutazione del trattamento in corso del paziente, per assicurarsi che non ci fossero stati cambiamenti del regime terapeutico in grado di modificare i sintomi di RBD, e nel re-test, ovvero la ri-somministrazione di RBDSS-PT+CGI-S-PT al paziente e di RBDSS-BP+CGI-S-BP al bed partner, ai fini di valutare la riproducibilità nel tempo della scala di severità in condizioni di malattia stabili.

La terza visita veniva realizzata a un mese di distanza dalla prima e consisteva in un'ulteriore valutazione del trattamento in corso del paziente, ci si accertava che il paziente con l'eventuale bed partner avessero compilato la wRBDSS e la RBDSS+CGI-S consegnate durante la prima visita e ci si accordava con loro per la riconsegna dell'agenda e delle scale di severità compilate.



### 3.6 ANALISI STATISTICA

Tutti i test statistici sono stati effettuati con un rischio di errore di primo tipo alfa del 5%. Le variabili continue sono presentate sotto forma di media e di deviazione standard. Le variabili qualitative/categoriali sono espresse in percentuali. A queste analisi vengono associate quando possibili delle rappresentazioni grafiche.

I pazienti vengono descritti in base alle seguenti variabili: conformità ai criteri di ammissibilità, caratteristiche epidemiologiche e caratteristiche cliniche. La validazione delle scale RBDSS-PT e RBDSS-BP è stata basata sullo studio delle proprietà psicometriche secondo il seguente piano: La misura dell'accettabilità si basa sul calcolo dei dati mancanti a livello di ciascuna voce e sul punteggio complessivo; la scala sarà considerata applicabile se le condizioni d'uso dimostrano che il costo di implementazione è modesto, l'accettabilità da parte dei pazienti e della comunità medica è elevata e che il tempo di esecuzione è basso.

La fedeltà della scala è stata valutata secondo due criteri:

- 1) La coerenza interna, cioè la capacità delle diverse voci della scala che misurano lo stesso sintomo di dare punteggi simili, è stata valutata calcolando il coefficiente alfa di Cronbach come segue:  
 $\geq 0,9$  eccellente;  $0,9 > \alpha \geq 0,8$  corretto;  $0,8 > \alpha \geq 0,7$  accettabile;  $0,7 > \alpha \geq 0,6$  moderato;  $0,6 > \alpha \geq 0,5$  basso; e  $0,5 <$  non accettabile.
- 2) La riproducibilità, cioè la capacità di produrre risposte comparabili quando la misurazione viene ripetuta mentre le condizioni dell'individuo rimangono stabili, è stata valutata calcolando l'intensità della concordanza. I punteggi di RBDSS-PT ed RBDSS-BP in base ed a 7 giorni di re-test sono stati confrontati utilizzando il coefficiente di concordanza Kappa (k) (nessuna concordanza ( $k < 0,2$ ), concordanza debole (k tra 0,2 e 0,4), concordanza moderata (k tra 0,4 e 0,6), sostanziale (k tra 0,6 e 0,8), o eccellente concordanza ( $k > 0,8$ )). Affinché tale approccio sia appropriato, è richiesta una stabilità teorica della malattia, che suppone un lasso di tempo

sufficientemente breve da evitare un cambiamento sintomatico (e abbastanza lungo da limitare il bias di memorizzazione). Il tempo di una settimana tra prima e seconda visita sembra adeguato, dato che le domande poste nel questionario valutano un periodo simile a quello studiato in precedenza (sovrapposizione di tre settimane su quattro). Inoltre, quando si valuta la stabilità nella fase di re-test, solo i pazienti che rispondono "no" alla domanda preliminare: "Pensi che i sintomi siano cambiati dall'ultima volta che hai completato il questionario?" vengono interessati.

Inoltre, per studiare la validità di struttura esterna, i punteggi totali di RBDSS-PT e RBDSS-BP sono stati correlati mediante correlazione di Spearman e sono stati confrontati utilizzando il coefficiente di concordanza Kappa ( $k$ ). La validità concorrente è stata esplorata effettuando una correlazione di Spearman tra i punteggi totali della RBDSS-PT e RBDSS-BP con i punteggi CGI-S-PT e CGI-S-BP rispettivamente.

## 4.RISULTATI

### 4.1 DATI CLINICI E DEMOGRAFICI

Nel centro di Genova sono stati reclutati complessivamente 18 pazienti RBD e 7 bed partner. Dei pazienti, 17 erano affetti da iRBD e 1 da RBD associato a morbo di Parkinson. L'arruolamento dei pazienti è avvenuto in maniera consecutiva senza tener conto dell'eventuale presenza di un bed-partner. Se il bed-partner era presente e soddisfaceva i criteri di inclusione, è stato arruolato nello studio. Tutti i 25 soggetti arruolati hanno effettuato il re-test a una settimana di distanza, e 7 pazienti hanno compilato l'agenda settimanale di severità (wRBDSS) per 4 settimane e la RBDSS autosomministrata alla fine del mese. La **tabella 6** riassume i principali dati clinico-demografici raccolti su pazienti e bed partner.

Tabella 6: numero, sesso, età, scolarità, MMSE, e principali comorbidità riscontrate in pazienti e bed partner.

	Pazienti	Bed partner
Nr di soggetti	18	7
Sesso (M)	9 (50%)	2 (29%)
Età, anni	73,1 ± 5,5	68,0 ± 4,2
Scolarità, anni	9,6 ± 3,5	12,7 ± 3,0
MMSE	29,1 ± 1,2	30,0 ± 0
Comorbidità	Ipertensione: 7 (39%)	Ipertensione: 4 (57%)
	Disturbo depressivo: 7 (39%)	Disturbo depressivo: 1 (14%)
	Cardiopatía ischemica: 6 (33%)	Cardiopatía ischemica: 1 (14%)
	Diabete mellito: 3 (17%)	Diabete mellito: 1 (14%)
	Dislipidemia: 4 (22%)	Gotta: 1 (14%)
	Stipsi: 3 (17%)	MRGE: 1 (14%)

Legenda: M=Maschile; MMSE=Mini mental state examination; MRGE=malattia da reflusso gastroesofageo

I pazienti presentavano una durata media di malattia dall'esordio dei sintomi di RBD di 76 mesi, con una deviazione standard (DS) di 35, un UPDRS III medio di 2,2 (DS 3,6; moda 0), e una percentuale media di REM sleep without atonia (%RSWA) del 53,8% (DS 23).

Dei 18 pazienti arruolati 12 (67%) assumevano una terapia per controllare i sintomi di RBD. Tra questi, 5 (28%) assumevano compresse di melatonina a rilascio prolungato (Circadin®), 3 (17%) assumevano clonazepam in gocce (Rivotril®), 4 (22%) assumevano entrambi.

#### **4.2 RISPOSTE AL QUESTIONARIO**

Dei 18 pazienti arruolati, 10 condividevano abitualmente il letto con un compagno/a. Tra questi, 7 bed partners hanno accettato di partecipare al questionario. Durante la prima visita 12 pazienti (67%) hanno risposto al questionario autonomamente, 2 (11%) hanno risposto insieme al bed partner, 4 (22%) hanno risposto insieme a una persona che vive con loro, ma che non è il loro compagno di letto. Durante la seconda visita invece 14 pazienti (78%) hanno risposto autonomamente, 2 (11%) hanno risposto insieme al bed partner e 2 (11%) hanno risposto con una persona che vive con loro ma non è il loro compagno di letto. Un paziente su 18 ha dichiarato che i sintomi di RBD sono cambiati tra prima e seconda visita, venendo quindi escluso dal calcolo della coerenza esterna all'analisi statistica. Le *tabelle 7 e 8* mostrano in numeri assoluti e percentuali le risposte fornite da pazienti e bed partners durante la somministrazione della RBD-SS in entrambe le visite. Le *tabelle 9 e 10* mostrano invece le medie e deviazioni standard dei punteggi totalizzati da pazienti e bed partners nelle singole voci della scala, nel computo dello score totale e nella CGI. I dati mostrati evidenziano come la maggior parte dei pazienti avessero un carico modesto di sintomi, con un punteggio totale medio di  $4,4 \pm 5,2$  (range 0-19) alla prima visita e di  $4,9 \pm 6,2$  (range 0-21) alla seconda visita su un massimo di 60 punti totalizzabili.

La scarsità di sintomi dei pazienti in esame viene confermata anche dai punteggi medi dei RBDSS-BP ( $2,0 \pm 1,2$  alla prima visita e  $1,9 \pm 1,3$  alla seconda) e dai CGI-S di pazienti ( $2,9 \pm 1,4$ ;  $2,8 \pm 1,4$ ) e bed partners ( $2,1 \pm 1,1$ ;  $2,3 \pm 1,3$ ). Inoltre, nessun paziente e nessun bed partner ha riferito l'insorgenza di lesioni nel mese precedente alla compilazione del questionario, come mostra il 100% di risposte pari a 0 alla domanda 6a della RBDSS-PT e alla 4a della RBDSS-BP.

Tabella 7: risposte dei pazienti alle domande di RBDSS-PT durante prima e seconda visita.

Visita 1	3a	3b	4a	4b	5°	5b	6a
0	8 (44%)		9 (50%)		9 (50%)		18 (100%)
1	4 (22%)	5 (50%)	2 (11%)	4 (44%)	7 (39%)	6 (67%)	
2	6 (33%)	5 (50%)	4 (22%)	3 (33%)	1 (6%)	2 (22%)	
3	0	0	3 (17%)	2 (22%)	1 (6%)	1 (11%)	
4	0	0	0	0	0	0	
Visita 2	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a
0	8 (44%)		9 (50%)		10 (56%)		18 (100%)
1	4 (22%)	8 (80%)	2 (11%)	2 (22%)	5 (28%)	3 (38%)	
2	6 (33%)	1 (10%)	4 (22%)	6 (67%)	1 (6%)	3 (38%)	
3	0	1 (10%)	3 (17%)	1 (11%)	2 (11%)	2 (25%)	
4	0	0	0	0	0	0	

Tabella 8: risposte dei bed partner alle domande di RBDSS-BP durante prima e seconda visita.

Visita 1	2a	2b	3a	3b	4a
0	2 (29%)		2 (29%)		7 (100%)
1	3 (42%)	3 (60%)	5 (71%)	3 (60%)	
2	2 (29%)	2 (40%)	0	2 (40%)	
3	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	
Visita 2	2a	2b	3a	3b	4a
0	2 (29%)		3 (42%)		7 (100%)
1	3 (42%)	5 (100%)	4 (58%)	2 (50%)	
2	2 (29%)	0	0	2 (50%)	
3	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	

Tabella 9: punteggi medi e deviazioni standard dei pazienti alle singole voci e totali di RBDSS-PT e di CGI-PT per prima e seconda visita.

Pazienti	Visita 1	Visita 2
Q3	1,3±1,5	1,2±1,6
Q4	2,1±3,1	2,1±2,8
Q5	1,0±1,5	1,5±2,5
Q6	0	0
Totale	4,4±5,2	4,9±6,2
CGI-S	2,9±1,4	2,8±1,4

Tabella 10: punteggi medi e deviazioni standard dei bed partner alle singole voci e totali di RBDSS-BP e di CGI-BP per prima e seconda visita.

Bed partner	Visita 1	Visita 2
Q2	1,0±0,8	1,0±0,8
Q3	1,0±0,8	0,9±0,9
Q4	0	0
Totale	2,0±1,2	1,9±1,3
CGI-S	2,1±1,1	2,3±1,3

### 4.3 PROPRIETA' PSICOMETRICHE DELLA RBD-SS

Il calcolo del coefficiente alfa di Cronbach, come misura della coerenza interna della scala, ha mostrato un valore di alfa di 0.83 per la prima visita dei pazienti, di 0.75 per la prima visita dei bed partner, di 0.80 per la seconda visita dei pazienti e di 0.82 per la seconda visita dei bed partner, risultando buono ( $0.9 > \alpha \geq 0.8$ ) in tre visite su quattro e accettabile ( $0.8 > \alpha \geq 0.7$ ) nella prima visita del bed partner. La riproducibilità della RBD-SS, calcolata tramite il coefficiente di concordanza Kappa (k) tra i punteggi ottenuti tra prima e seconda visita, relativi sia alle singole voci che ai punteggi totali, riportati tutti nelle *tabelle 12 e 13*, ha mostrato un'eccellente concordanza ( $k > 0,8$ ) per la Q4 dei pazienti, la Q2 e Q3 dei bed partner e per i punteggi totali di entrambi i gruppi, e una concordanza sostanziale la Q3 e la Q5 dei pazienti ( $0,6 < k < 0,8$ ). Tutti i valori di k sono risultati statisticamente significativi ( $P < 0,05$ ). I coefficienti k riferiti a Q6 del paziente e Q4 del bed partner risultano rispettivamente 0 e non applicabile poiché nessuno nei due gruppi ha riferito la presenza di lesioni nel mese precedente.

pazienti	k	P-value
Q3	0,65	0,0001
Q4	0,85	0,0000
Q5	0,58	0,0001
Q6	0	N.A.
totale	0,86	0,0000
Bed partner		
Q2	1	0,0003
Q3	0,84	0,0018
Q4	Non applicabile	
totale	0,89	0,0008

*Tabella 11: coefficiente di concordanza k e p value dei punteggi ottenuti nelle singole voci e in totale tra prima e seconda visita nei pazienti e nei bed partner.*



La correlazione tra i punteggi totali di pazienti e bed partner, calcolati usando il coefficiente di Spearman, mostrano un valore di Rho di 0,87 (P=0,0115) per la prima visita e di 0,87 per la seconda visita (P=0,013). Entrambi i risultati rivelano una forte correlazione statisticamente significativa tra gli score totali di pazienti e bed partner. Il coefficiente di concordanza kappa tra i punteggi totali dei due gruppi mostra inoltre un valore di k di 0,89 (P=0,0008) per la prima visita e di 0,86 (P<0,0001) per la seconda, rivelando una concordanza eccellente, statisticamente significativa per entrambe le visite.

La validità concorrente tra il punteggio totale ottenuto al RBD-SS e al CGI-S è stata calcolata usando il coefficiente di Spearman invece che una regressione lineare in quanto i dati di entrambe le scale non presentavano una distribuzione normale. La *tabella 11* mostra i valori del coefficiente rho di Spearman e di P-value ottenuti per le prime due visite di pazienti e bed partner. Tutti i risultati indicano una significativa correlazione diretta tra RBDSS e CGI (rho>0,8; p<0,01).

*Tabella 12:coefficiente di Spearman e p value di prima e seconda visita di pazienti e bed partner.*

	Rho	P-value
RBDSS-PT totale vs CGI-PT visita 1	0,80	0,0001
RBDSS-PT totale vs CGI-PT visita 2	0,90	0,0000
RBDSS-BP totale vs CGI-BP visita 1	0,88	0,0086
RBDSS-BP totale vs CGI-BP visita 2	0,90	0,0058

#### 4.4 ANALISI DELL'AGENDA SETTIMANALE DI GRAVITA'

Dei 7 pazienti che hanno compilato le agende settimanali di gravità, 6 (86%) assumevano una terapia quotidiana per il controllo dei sintomi di RBD (melatonina o clonazepam) e 5 (71%) condividevano il letto abitualmente con il bed partner.

La *tabella 13* riporta le notti in cui i pazienti hanno agito i propri sogni con episodi motori o di vocalizzazione durante i 28 giorni in cui hanno compilato il diario. I pazienti hanno riportato in media 4,7 notti con sogni agiti su 28 (DS 5,3; range 0-15).

*Tabella 13: rappresentazione grafica delle risposte dei pazienti alla domanda 4 della wRBD-SS durante le 4 settimane. Nelle colonne sono riportati i pazienti con il loro numero di inclusione, nelle righe i singoli giorni. 0= Il paziente non ha agito i suoi sogni durante la notte; 1= il paziente ha agito i suoi sogni. L'ultima colonna a destra riporta il totale di notti con sogni agiti per ogni paziente.*

# inclusione	4_1	4_2	4_3	4_4	4_5	4_6	4_7	4_8	4_9	4_10	4_11	4_12	4_13	4_14	4_15	4_16	4_17	4_18	4_19	4_20	4_21	4_22	4_23	4_24	4_25	4_26	4_27	4_28	Totale
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	8
7	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	15
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
11	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5

La *tabella 14* riporta le notti in cui i pazienti hanno avuto sogni vividi durante i 28 giorni. Essi hanno riportato in media 4,1 notti con sogni vividi su 28 (DS 4,3; range 0-10).

*Tabella 14: rappresentazione grafica delle risposte dei pazienti alla domanda 5.1 della wRBD-SS durante le 4 settimane. Nelle colonne sono riportati i pazienti con il loro numero di inclusione, nelle righe i singoli giorni. 0= Il paziente non ha avuto sogni vividi durante la notte; 1= il paziente ha avuto sogni vividi. L'ultima colonna a destra riporta il totale di notti con sogni vividi per ogni paziente.*

# inclusione	5_1	5_2	5_3	5_4	5_5	5_6	5_7	5_8	5_9	5_10	5_11	5_12	5_13	5_14	5_15	5_16	5_17	5_18	5_19	5_20	5_21	5_22	5_23	5_24	5_25	5_26	5_27	5_28	Totale
1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	8
6	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	8
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	10

La tabella 15 riporta la gravità riferita dai pazienti per ogni sogno vivido. La gravità media risulta essere di 2,7 su 10 (DS 1,9; range 0-7). In due occasioni la gravità del sogno non è stata ricordata.

Tabella 15: rappresentazione grafica delle risposte dei pazienti alla domanda 5.2 della wRBD-SS durante le 4 settimane. Nelle colonne sono riportati i pazienti con il loro numero di inclusione, nelle righe i singoli giorni. 0= sogno piacevole; 5=sogno spiacevole; 10= terribile incubo; 99= il paziente non ricorda il sogno.

# inclusione	5_1	5_2	5_3	5_4	5_5	5_6	5_7	5_8	5_9	5_10	5_11	5_12	5_13	5_14	5_15	5_16	5_17	5_18	5_19	5_20	5_21	5_22	5_23	5_24	5_25	5_26	5_27	5_28
1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	5	-	4	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	2	-	2	-	2
6	-	-	-	-	-	-	5	-	0	99	-	0	99	5	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	2	2	-	5	6	7	2	-	3	-	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-

## 5. DISCUSSIONE

L'analisi delle proprietà psicometriche della RBD-Severity Scale, effettuata sul campione parziale di pazienti afferenti al solo centro di Genova, mostra risultati incoraggianti sia per quanto riguarda la coerenza interna che la riproducibilità del questionario, con coefficienti alfa di Cronbach e coefficienti di concordanza kappa che delineano un'ottima affidabilità della scala sia nella versione per i pazienti che in quella per i bed partner. Anche l'analisi sulla validità di struttura esterna del questionario ha condotto a ottimi risultati, il calcolo dei coefficienti di Spearman mostra infatti come RBDSS-PT e RBDSS-BP correlino in modo significativo tra di loro e come entrambe le versioni di RBDSS correlino significativamente con la CGI-S.

Tra gli altri questionari per l'RBD validati più utilizzati nella pratica clinica, l'RBDSQ ha dimostrato di avere similmente alla RBDSS una buona coerenza interna ( $\alpha = 0,89$ ) e una buona validità a un cut off di 5 punti su 13 totalizzabili<sup>72</sup>. RBDSQ è un questionario di screening di facile somministrazione con proprietà psicometriche soddisfacenti, tuttavia, la sua misurazione della risposta dicotomica dei pazienti basata sull'occorrenza nel corso della vita di sintomi tipici di RBD la rende uno strumento utile solo a fini diagnostici, ma non in grado di valutare la frequenza e la gravità dei sintomi clinici<sup>91</sup>. Quindi, l'RBDSQ può essere un utile strumento di screening, ma non può essere utilizzato per monitorare la progressione del disturbo nel tempo, né la risposta alla terapia, a differenza della RBDSS. Altri questionari di screening, come il Mayo Sleep questionnaire, l'RBD1Q e l'RBD Innsbruck Inventory mostrano gli stessi limiti di RBDSQ nel monitoraggio dei sintomi di RBD.

Tra i differenti questionari presenti in letteratura, l'RBDQ-HK è l'unico in grado di valutare la gravità dell'RBD. Tale questionario è strutturato in 13 domande che esplorano nel dettaglio i sintomi di RBD, riproposte in due parti diverse<sup>73</sup>. La prima parte indaga la presenza nel corso di tutta la vita del paziente dei sintomi, risultando un utile strumento di screening, la seconda parte esplora invece la frequenza e la gravità degli stessi sintomi nell'ultimo anno ed è stata proposta per monitorare la malattia in studi longitudinali e/o interventistici<sup>73 92</sup>.

Un limite della RBDQ-HK è che non ha una versione pensata per il partner di letto, quindi possiamo confrontare il questionario solamente con la RBDSS-PT. Entrambi i questionari risultano avere una coerenza interna e una riproducibilità al test-retest paragonabile. In particolare, RBDQ-HK risulta avere una coerenza interna eccellente ( $\alpha \geq 0,9$ ), mentre RBDSS-PT ha una coerenza interna buona ( $0,9 \geq \alpha \geq 0,8$ ). Inoltre, entrambi i questionari presentano un'eccellente riproducibilità (0,80 in RBDQ-HK e 0,86 in RBDSS-PT), che è sensibilmente migliore in RBDSS-PT. Tuttavia, per la RBDQ-HK non è possibile valutare la coerenza di struttura esterna poiché non disponibile una versione per il compagno di letto. Tale metrica è risultata eccellente per la RBDSS.

Nonostante le sue buone proprietà psicometriche, la RBDQ-HK presenta una capacità limitata di monitorare l'evoluzione della malattia in brevi periodi di tempo, in quanto valuta i sintomi riferiti dal paziente rispetto all'ultimo anno<sup>91</sup>. Un intervallo di un mese per la valutazione dei sintomi, come quello della RBD-SS, risulta più appropriato per valutare i benefici clinici di un trattamento o le repentine fluttuazioni dei sintomi che possono caratterizzare il decorso clinico dell'RBD.

Nel 2011, l'International RBD study group stabilì una serie di criteri per i trial sulla terapia sintomatica dell'RBD e propose come misura di outcome principale del trattamento la CGI-I (clinical global impression- improvement), scala strutturata in modo analogo alla CGI-S usata nel nostro studio, che valuta il miglioramento dei sintomi anziché la severità di malattia. Questa scala è stata utilizzata successivamente in un trial clinico randomizzato in doppio cieco che non ha dimostrato l'efficacia di clonazepam rispetto a placebo nel controllo dei sintomi di RBD<sup>93</sup>.

Tra i motivi del fallimento dello studio sono stati riconosciuti dagli stessi autori i limiti strutturali della scala e la necessità di introdurre strumenti nuovi per rilevare il miglioramento dei sintomi<sup>93</sup>. La CGI-I è una scala a 7 punti basata sull'impressione globale della severità di malattia percepita dal paziente, ma solo quattro di questi punti (nessun cambiamento, minimo, migliorato e molto migliorato) possono essere utilizzati per la valutazione del miglioramento clinico e non sono risultati sufficientemente sensibili per valutare i miglioramenti nei sintomi dell'RBD<sup>94</sup>.

La RBD-SS propone invece una scala basata su tutti i sintomi di RBD e su una valutazione più precisa della gravità e della frequenza degli stessi, potendo potenzialmente migliorare la sensibilità nel rilevare il miglioramento (o il peggioramento) dei sintomi indotto da una terapia.

Il numero ristretto di soggetti partecipanti al nostro studio ha determinato alcuni limiti nel valutare le proprietà psicometriche della voce “lesioni” (Q6 di RBDSS-PT e Q4 di RBDSS-BP) in quanto nessun paziente ha avuto il sintomo durante il periodo osservato. Il gruppo di pazienti studiato presentava inoltre uno score totale medio di  $4,4 \pm 5,2$  alla prima visita e di  $4,9 \pm 6,2$  alla seconda visita su un massimo di 60 punti, rendendo incerta la riproducibilità e la coerenza di struttura esterna della scala per punteggi distribuiti più omogeneamente o per pazienti con una sintomatologia più grave. Per meglio esplorare tale aspetto, sarà importante includere pazienti con diversi livelli di gravità, includendo pazienti di nuova diagnosi, senza trattamento e con sintomi più severi.

Infine, nel campione di studio osservato, non è stato raccolto un numero adeguato di pazienti con RBD secondario (nel nostro studio abbiamo incluso un solo paziente con RBD associato a PD, nessun paziente con RBD associato a DLB, MSA o narcolessia), pertanto la validità della scala in questi gruppi di pazienti resta quindi ancora da verificare.

## **6. CONCLUSIONI**

In conclusione, il presente studio, condotto esclusivamente nei pazienti reclutati presso il centro di Genova, suggerisce che la scala di severità sviluppata dall'International RBD Study Group è uno strumento attendibile e valido, utilizzabile in poco tempo e con costi limitati dai medici nella pratica clinica per stabilire la gravità complessiva della malattia in un dato momento. Lo studio suggerisce inoltre che la scala può essere usata sia dal paziente che dal compagno di letto con risultati simili, ed è appropriata per essere autosomministrata. Lo studio suggerisce quindi che l'RBD-SS potrebbe essere uno strumento adeguato, da essere utilizzato come indice di cambiamento in future sperimentazioni cliniche sulla terapia sintomatica dell'RBD. Per ottenere dei dati definitivi, bisognerà aspettare che l'arruolamento dei pazienti sia completato in tutti i centri partecipanti a questo studio multicentrico internazionale, con lo scopo di aumentare il numero di soggetti, in particolare includendo pazienti con un corteo sintomatologico più grave e con eziologie diverse di RBD (PD, DLB, MSA, narcolessia).

## BIBLIOGRAFIA

1. Schenck et al. - 1986 - Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep A.pdf. Accessed March 19, 2021.
2. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012;27(6):677-689.
3. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis.* 2020;143:104996. doi:10.1016/j.nbd.2020.104996
4. Peever J, Luppi P-H, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* 2014;37(5):279-288. doi:10.1016/j.tins.2014.02.009
5. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep J Sleep Sleep Disord Res.* Published online 2002.
6. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology.* 1996;46(2):388-393. doi:10.1212/WNL.46.2.388
7. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population-based study - Boot - 2012 - Annals of Neurology - Wiley Online Library. Accessed March 22, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.22655>
8. Mahlknecht P, Seppi K, Frauscher B, et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1417-1421. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.26350>
9. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):405-419. doi:10.1016/S1474-4422(16)00057-0
10. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep.* 2018;41(zsx197). doi:10.1093/sleep/zsx197
11. Bodkin CL, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Women: Relevance to General and Specialty Medical Practice. *J Womens Health.* 2009;18(12):1955-1963. doi:10.1089/jwh.2008.1348
12. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep.* 2016;39(1):121-132. doi:10.5665/sleep.5332
13. Ju Y-ES. Rapid eye movement sleep behavior disorder in adults younger than 50 years of age. *Sleep Med.* 2013;14(8):768-774. doi:10.1016/j.sleep.2012.09.026
14. Defining muscle activities for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder: From a qualitative to a quantitative diagnostic level - ScienceDirect. Accessed March 22, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945712003954>
15. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
16. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci.* 2005;25(6):316-321. doi:10.1007/s10072-004-0364-7
17. Oudiette D, Cock VCD, Lavault S, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72(6):551-557. doi:10.1212/01.wnl.0000341936.78678.3a



18. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs rapid eye movement sleep behavior disorder - ScienceDirect. Accessed March 25, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945713000671>
19. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder | Neurology. Accessed March 25, 2021. <https://n.neurology.org/content/65/7/1010.short>
20. Brooks PL, Peever J. A Temporally Controlled Inhibitory Drive Coordinates Twitch Movements during REM Sleep. *Curr Biol*. 2016;26(9):1177-1182. doi:10.1016/j.cub.2016.03.013
21. Intracellular analysis of trigeminal motoneuron activity during sleep in the cat | Science. Accessed March 26, 2021. <https://science.sciencemag.org/content/199/4325/204.abstract>
22. Morales FR, Schadt J, Chase MH. Intracellular recording from spinal cord motoneurons in the chronic cat. *Physiol Behav*. 1981;27(2):355-362. doi:10.1016/0031-9384(81)90280-8
23. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology*. 2002;59(12):1889-1894. doi:10.1212/01.WNL.0000038348.94399.F6
24. Brooks PL, Peever JH. Glycinergic and GABAA-Mediated Inhibition of Somatic Motoneurons Does Not Mediate Rapid Eye Movement Sleep Motor Atonia. *J Neurosci*. 2008;28(14):3535-3545. doi:10.1523/JNEUROSCI.5023-07.2008
25. Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder - McKenna - 2017 - Movement Disorders - Wiley Online Library. Accessed March 26, 2021. <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.27003>
26. Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci*. 1988;8(12):4790-4796. doi:10.1523/JNEUROSCI.08-12-04790.1988
27. Krenzer M, Analet C, Vetrivelan R, et al. Brainstem and Spinal Cord Circuitry Regulating REM Sleep and Muscle Atonia. *PLOS ONE*. 2011;6(10):e24998. doi:10.1371/journal.pone.0024998
28. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi P-H. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*. 2002;16(10):1959-1973. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02257.x>
29. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441(7093):589-594. doi:10.1038/nature04767
30. Peever J, Fuller PM. Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Curr Biol*. 2016;26(1):R34-R35. doi:10.1016/j.cub.2015.11.011
31. Burgess C, Lai D, Siegel J, Peever J. An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep-wake cycle. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008;28(18):4649-4660. doi:10.1523/JNEUROSCI.0334-08.2008
32. Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, Dong XW, Feldman JL. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev*. 2000;80(2):767-852. doi:10.1152/physrev.2000.80.2.767
33. Jouvet M, Michel F. [New research on the structures responsible for the "paradoxical phase" of sleep]. *J Physiol (Paris)*. 1960;52:130-131.
34. Schenkel E, Siegel JM. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neurosci Lett*. 1989;98(2):159-165. doi:10.1016/0304-3940(89)90503-X
35. Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. Medullary Circuitry Regulating Rapid Eye Movement Sleep and Motor Atonia. *J Neurosci*. 2009;29(29):9361-9369. doi:10.1523/JNEUROSCI.0737-09.2009
36. Provini F, Vetrugno R, Pastorelli F, et al. Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: A state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord*. 2004;19(6):719-724. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.20027>
37. Gagnon J-F, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):424-432. doi:10.1016/S1474-4422(06)70441-0

38. Manni R, Ratti P-L, Terzaghi M. Secondary “incidental” REM sleep behavior disorder: Do we ever think of it? *Sleep Med.* 2011;12:S50-S53. doi:10.1016/j.sleep.2011.10.011
39. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):443-453. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5
40. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 11):2770-2788. doi:10.1093/brain/awm056
41. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 1995;45(4):709-712. doi:10.1212/wnl.45.4.709
42. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain.* 2016;139(4):1180-1188.
43. García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson’s disease. *Brain J Neurol.* 2013;136(Pt 7):2120-2129. doi:10.1093/brain/awt152
44. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
45. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson’s disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2003;110(5):517-536. doi:10.1007/s00702-002-0808-2
46. Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science.* 2012;338(6109):949-953. doi:10.1126/science.1227157
47. Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of  $\alpha$ -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):708-718. doi:10.1016/S1474-4422(16)00080-6
48. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(11):625-636. doi:10.1038/nrneurol.2015.197
49. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. 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 Med.* 2013;14(8):744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
50. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain J Neurol.* 2019;142(3):744-759. doi:10.1093/brain/awz030
51. Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, et al. Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 2021;144(1):278-287. doi:10.1093/brain/awaa365
52. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease - PubMed. Accessed April 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474317/>
53. Postuma RB, Iranzo A, Hogg B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study. *Ann Neurol.* 2015;77(5):830-839. doi:https://doi.org/10.1002/ana.24385
54. Arnaldi D, Antelmi E, St. Louis EK, Postuma RB, Arnulf I. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep Med Rev.* 2017;36:82-95. doi:10.1016/j.smr.2016.11.002
55. Progress in defining the premotor phase of Parkinson’s disease - PubMed. Accessed April 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679972/>
56. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(4):46. doi:10.1186/alzrt274

57. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(12):3298-3307. doi:10.1093/brain/awp244
58. Bauckneht M, Chincarini A, De Carli F, et al. Presynaptic dopaminergic neuroimaging in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;41:266-274. doi:10.1016/j.smrv.2018.04.001
59. Seifert KD, Wiener JI. The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(1):29.
60. Ferini-Strambi L, Gioia MRD, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): Does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*. 2004;62(1):41-45. doi:10.1212/01.WNL.0000101726.69701.FA
61. Youn S, Kim T, Yoon I-Y, et al. Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):890-896. doi:10.1136/jnnp-2015-311437
62. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6
63. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009;66(1):39-47. doi:https://doi.org/10.1002/ana.21680
64. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment - Vendette - 2012 - Movement Disorders - Wiley Online Library. Accessed April 2, 2021. <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.25034>
65. Mattioli P, Pardini M, Famà F, et al. Cuneus/precuneus as a central hub for brain functional connectivity of mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Published online January 28, 2021. doi:10.1007/s00259-021-05205-6
66. Iranzo A, Isetta V, Molinuevo JL, et al. Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11(6):534-539. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006
67. Frauscher B, Iranzo A, Högl B, et al. Quantification of Electromyographic Activity During REM Sleep in Multiple Muscles in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2008;31(5):724-731. doi:10.1093/sleep/31.5.724
68. Manni R, Terzaghi M, Glorioso M. Motor-Behavioral Episodes in REM Sleep Behavior Disorder and Phasic Events During REM Sleep. *Sleep*. 2009;32(2):241-245. doi:10.5665/sleep/32.2.241
69. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*. 2011;12(5):445-453. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.009
70. Boeve Bradley F., Molano Jennifer R., Ferman Tanis J., et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to Screen for REM Sleep Behavior Disorder in a Community-Based Sample. *J Clin Sleep Med*. 09(05):475-480. doi:10.5664/jcsm.2670
71. Postuma RB, Arnulf I, Högl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012;27(7):913-916. doi:10.1002/mds.25037
72. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—A new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-2393. doi:https://doi.org/10.1002/mds.21740
73. Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med*. 2010;11(1):43-48. doi:10.1016/j.sleep.2009.06.008
74. Frauscher B, Ehrmann L, Zamarian L, et al. Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. *Mov Disord*. 2012;27(13):1673-1678.

doi:<https://doi.org/10.1002/mds.25223>

75. Sixel-Döring F. 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. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(1):6.
76. Cygan F, Oudiette D, Leclair-Visonneau L, Leu-Semenescu S. Night-to-Night Variability of Muscle Tone, Movements, and Vocalizations in Patients with REM Sleep Behavior Disorder. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(6):5.
77. Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior Disorder (RBD) | Journal of Clinical Sleep Medicine. Accessed April 5, 2021. <https://jcsm.aasm.org/doi/full/10.5664/jcsm.27717>
78. Jung Y, St. Louis EK. Treatment of REM Sleep Behavior Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(11):50. doi:10.1007/s11940-016-0433-2
79. Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Treatable Parasomnia Affecting Older Adults. *JAMA*. 1987;257(13):1786-1789. doi:10.1001/jama.1987.03390130104038
80. Impaired GABA and Glycine Transmission Triggers Cardinal Features of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Mice | Journal of Neuroscience. Accessed April 5, 2021. <https://www.jneurosci.org/content/31/19/7111.short>
81. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder - ScienceDirect. Accessed April 5, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945716000253>
82. Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med*. 1996;100(3):333-337. doi:10.1016/S0002-9343(97)89493-4
83. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Srinivasan V, Dagan Y, Cardinali DP. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(8):436-447. doi:10.1038/ncpneuro0847
84. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in rem sleep behavior disorder patients: An open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on rem-sleep regulation. *Mov Disord*. 1999;14(3):507-511. doi:[https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199905\)14:3<507::AID-MDS1021>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199905)14:3<507::AID-MDS1021>3.0.CO;2-8)
85. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55(3):267-269. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00854.x>
86. Anderson Kirstie N., Shneerson John M. Drug Treatment of REM Sleep Behavior Disorder: the Use of Drug Therapies Other Than Clonazepam. *J Clin Sleep Med*. 2009;05(03):235-239. doi:10.5664/jcsm.27492
87. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2010;19(4):591-596. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x>
88. McCarter SJ, Boswell CL, St. Louis EK, et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2013;14(3):237-242. doi:10.1016/j.sleep.2012.09.018
89. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SMW, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med*. 2014;15(3):342-347. doi:10.1016/j.sleep.2013.10.016
90. Melatonergic System in Parkinson's Disease: From Neuroprotection to the Management of Motor and Nonmotor Symptoms. Accessed April 5, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/3472032/>
91. Lam S-P, Li SX, Zhang J, Wing Y-K. Development of scales for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). *Sleep Med*. 2013;14(8):734-738. doi:10.1016/j.sleep.2012.09.008

92. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med.* 2012;13(7):913-918. doi:10.1016/j.sleep.2012.04.011
93. Shin C, Park H, Lee W-W, Kim H-J, Kim H-J, Jeon B. Clonazepam for probable REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled trial. *J Neurol Sci.* 2019;401:81-86. doi:10.1016/j.jns.2019.04.029
94. Matar E, McCarter SJ, St Louis EK, Lewis SJG. Current Concepts and Controversies in the Management of REM Sleep Behavior Disorder. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):107-123. doi:10.1007/s13311-020-00983-7