

**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)

**“La sincronizzazione di fase e le correlazioni dell’ampiezza in  
pazienti con disturbo comportamentale del sonno REM  
idiopatico cambiano con la progressione della malattia”**

RELATORE

*Prof. Dario Arnaldi*

CANDIDATO

*Luca Ingraio*

Anno Accademico 2020-2021



# Sommario

<b>Introduzione .....</b>	<b>4</b>
<i>Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD).....</i>	4
<i>Fisiopatologia dell'RBD.....</i>	6
<i>Sintomi.....</i>	9
<i>Diagnosi.....</i>	11
<i>RBD ed evoluzione in Sinucleinopatie .....</i>	14
<i>RBD e cognitività .....</i>	15
<i>EEG in iRBD.....</i>	17
<i><sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT.....</i>	19
<i>Aspetti etici sulla comunicazione della diagnosi.....</i>	22
<b>Scopo del lavoro .....</b>	<b>25</b>
<b>Soggetti, Materiali e Metodi .....</b>	<b>26</b>
<i>Soggetti .....</i>	26
<i>Valutazione clinica.....</i>	27
<i>Valutazione neuropsicologica.....</i>	28
<i>Registrazione del segnale elettrofisiologico .....</i>	30
<i>Valutazione di imaging molecolare .....</i>	31
<i>Pre-elaborazione dati .....</i>	32
<i>Analisi Spettrale.....</i>	33
<i>Analisi di sincronizzazione di fase e correlazioni dell'ampiezza.....</i>	34
<b>Analisi statistica.....</b>	<b>35</b>
<b>Risultati .....</b>	<b>37</b>
<i>Effetti della progressione della malattia nei profili spettrali di ampiezza .....</i>	39
<i>La sincronizzazione di fase e la correlazione dell'ampiezza cambiano con la progressione della malattia .....</i>	40
<i>Modifiche della rete cerebrale su larga scala relative alla progressione della malattia .....</i>	44
<i>Correlati clinici e neuropsicologici della sincronizzazione di fase e della correlazione dell'ampiezza.....</i>	46
<b>Discussione .....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>53</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>70</b>

## **Introduzione**

### **Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD)**

Il disturbo comportamentale in sonno REM (REM sleep behavior disorder, RBD) è una parasonnia descritta per la prima volta da Schenck nel 1986 (Schenck et al., 1986).

Al contrario del normale sonno REM in cui si ha atonia della maggior parte dei muscoli scheletrici (esclusi i muscoli respiratori, quelli dell'orecchio interno e gli estrinseci dell'occhio), l'RBD è associato a mancanza di atonia durante sonno REM (REM sleep without atonia, RSWA) (Arnulf, 2012).

I soggetti con RBD mostrano comportamenti e movimenti anomali durante il sonno REM, il più delle volte derivanti dal tentativo di mettere in atto i propri sogni, frequentemente associati a una forte componente emotiva negativa e a comportamenti violenti tanto da causare disturbi del sonno e lesioni a sé stessi o ai loro coniugi (Arnulf, 2012).

Infatti, spesso, è per le lesioni riportate che il paziente giunge all'attenzione clinica (Schenck et al., 2002).

La diagnosi richiede una storia clinica approfondita, un esame neurologico e una video polisonnografia (inclusa l'elettromiografia del mento e degli arti) (American Academy of Sleep Medicine, ICSD3, 2014).

I pazienti che presentano i sintomi dell'RBD sono tipicamente suddivisi in due categorie: RBD secondario e RBD idiopatico (iRBD).

Nel primo caso può essere secondario a una condizione medica come narcolessia, lesioni del tronco cerebrale derivanti da ictus o tumori, astinenza da alcol, farmaci antidepressivi o psicotropi; si parla invece di RBD idiopatico quando non è identificabile nessun'altra causa nota (Manni et al., 2011; Zambelis et al., 2002; Gagnon et al., 2006; Winkelman et al., 2004; Plazzi et al., 2002).

Inoltre, l'RBD è fortemente associato alle malattie neurodegenerative, essendo presente nel 60% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson (Parkinson Disease, PD) (De Cock et al., 2007; Sixel-Doring et al., 2011) e nell'80-100% dei pazienti affetti da demenza con corpi di Lewy (Dementia with Lewy bodies, DLB) (Boeve et al., 1998) o atrofia multipla sistemica (Multiple System Atrophy, MSA) (De Cock et al., 2011).

L'iRBD può manifestarsi nella fase prodromica di queste patologie, anticipando di molti anni l'esordio degli altri sintomi tipici delle malattie neurodegenerative (St Louis et al., 2017).

L'associazione molto stretta tra iRBD e il successivo sviluppo di sinucleinopatie, potrebbe essere dovuta alla diffusione della degenerazione in senso rostrale, verso la corteccia e la substantia nigra, del deterioramento che ha inizio nelle strutture che controllano il sonno REM nel soggetto sano (Peever et al., 2014; Boeve et al., 2007).

L'RBD è un disturbo relativamente frequente, si stima che la prevalenza nei soggetti di età maggiore o uguale ai 60 anni sia dello 0.5-2% di cui l'1.15% risulta RBD idiopatico (Kang et al., 2013).

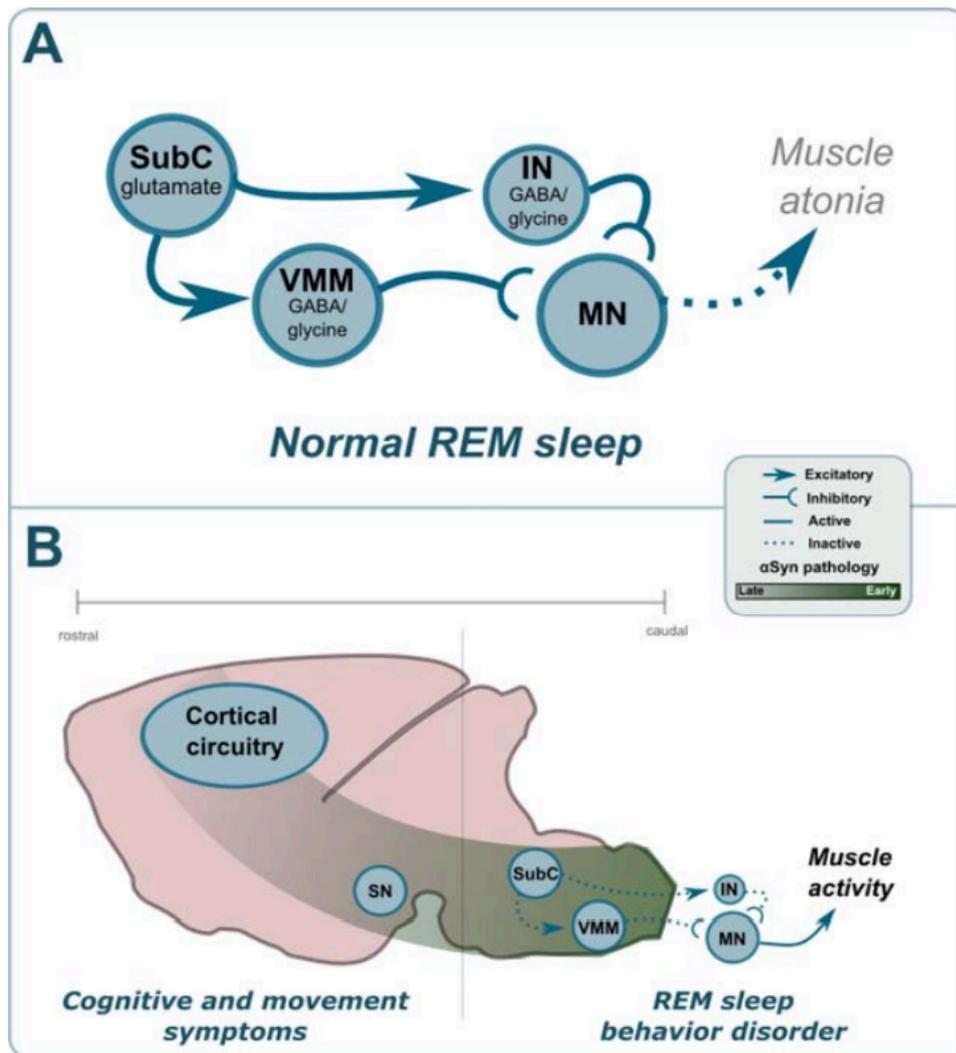
Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di iRBD possiamo annoverarne alcuni in comune con la DLB, come il basso grado di istruzione, e altri in comune con il PD, tra cui precedente trauma cranico, l'esposizione a pesticidi e l'impiego nel settore agricolo, ma anche la familiarità, l'utilizzo di antidepressivi, la depressione, l'utilizzo di corticosteroidi (soprattutto inalatori) e la cardiopatia ischemica (Arnaldi et al., 2017). Al contrario, non è stato trovato alcun fattore protettivo, mentre l'esistenza di una predisposizione genetica è ancora dibattuta (Arnaldi et al., 2017).

### **Fisiopatologia dell'RBD**

La normale perdita di tono muscolare durante il sonno REM è il risultato di due meccanismi: uno attivo e uno passivo (Siegel, 2006).

Per quanto riguarda il meccanismo attivo, l'inattivazione dei motoneuroni dei nervi spinali e cranici è mediata dall'azione dei neuroni GABAergici e glicinergerici contenuti nel midollo ventromediale (Fantini et al., 2002, Brooks et al., 2008; Lai et al., 1988; Schenkel et al., 1989; Holmes et al., 1994; Vetrivelan et al., 2009) e in quota minore dagli interneuroni del midollo spinale (Lu et al., 2006).

A loro volta, queste due strutture sono principalmente sotto il controllo del nucleo subcoeruleus, che funziona di fatto come "interruttore del sonno REM", principalmente attraverso proiezioni glutammatergiche (Figura 1).



**Figura 1.** Degenerazione dei circuiti del sonno REM alla base del RBD. La Fig.1A Mostra i circuiti alla base dell'atonia nel fisiologico sonno REM. Il nucleo subcoeruleus (SubC) attraverso le sue proiezioni glutammatergiche innerva il midollo ventromediale (VMM) e gli interneuroni spinali (IN) attivandoli, in modo tale da innescare il sonno REM iperpolarizzando i motoneuroni somatici (MN). La Fig.1B mostra il modello patogenetico di progressione ascendente rostrale. La sinucleinopatia ( $\alpha$ Syn) inizia nel tronco cerebrale caudale, coinvolgendo dapprima i circuiti che causano l'atonia del sonno REM, portando così a sintomi di RBD (McKenna et al., 2017).

Il nucleo subcoeruleus inoltre è fondamentale nella regolazione temporale dell'insorgenza di questa fase del sonno (Peever et al., 2016).

Per quanto riguarda l'ipotonia muscolare, invece, sembra essere coinvolto il sistema serotonergico; infatti, nel fisiologico sonno REM i neuroni serotonergici riducono la loro frequenza di scarica nei confronti dei nuclei del Tronco Encefalico e del Midollo Spinale diminuendone l'eccitabilità. In questo modo si ottiene una diminuzione del tono antigravitario, direttamente proporzionale alla profondità del sonno (Arnulf, 2012). A conferma di queste considerazioni, molti pazienti con RBD secondario presentano lesioni nelle aree del Tronco Encefalico responsabili del Sonno REM (midollo ventromediale e nucleo subcoeruleus) (McKenna et al., 2017).

Inoltre, farmaci che stimolano il sistema serotonergico (come la fluoxetina, venafaxina e paroxetina) o che bloccano la trasmissione colinergica (come i triciclici) possono indurre RBD, in quanto impediscono la normale ipotonia (farmaci serotonergici) e atonia (farmaci anticolinergici) correlate al sonno (Arnulf, 2012). Per quanto riguarda la genesi dei movimenti obiettivabili nei pazienti con RBD, è stato suggerito che abbiano origine da strutture cerebrali arcaiche (central pattern generators), in quanto sono spesso di natura violenta ed imitano comportamenti di lotta e di difesa. In una percentuale minore di casi si verificano anche comportamenti elaborati e non violenti (come baciare o fumare) frutto dello specifico contesto sociale in cui si trova l'individuo. Queste azioni, al contrario, non possono in alcun modo avere origine da generatori di pattern centrali, ma si suppone derivino dalla corteccia motoria

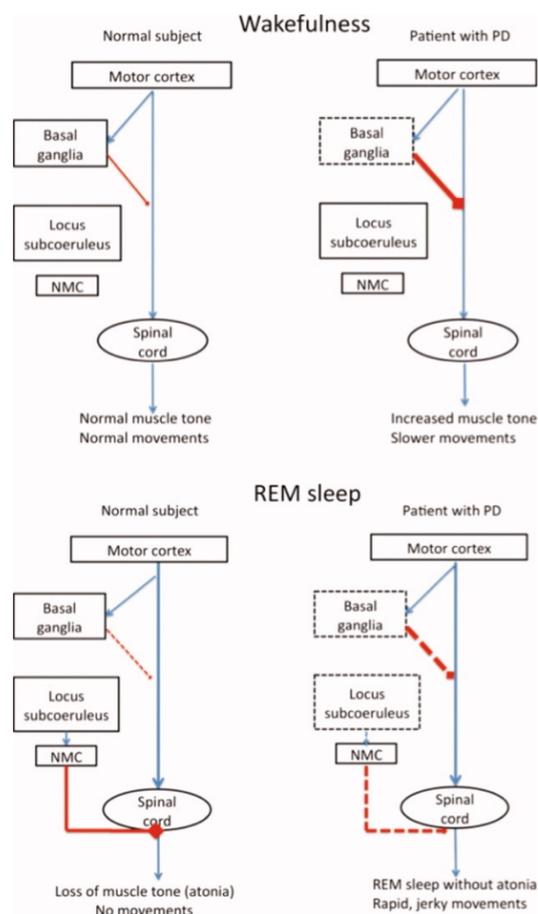
e dal lobo temporale per il linguaggio e bypassino i Gangli della Base (Arnulf, 2012).

## **Sintomi**

I comportamenti dei pazienti RBD sono molto variegati e il più delle volte risultano di natura violenta, associati a sogni vividi e spiacevoli (quali il combattimento o la fuga) (Arnulf, 2012). I movimenti più frequentemente osservati includono gesticolare, calciare, afferrare oggetti, saltare e schiaffeggiare e più raramente, spesso in alternanza ad essi, anche comportamenti elaborati non violenti o di vita quotidiana (ballare, applaudire, vestirsi, baciare o fumare). Questi ultimi, spesso, sono frutto di un determinato contesto socioculturale. Infatti, non è raro che pazienti in pensione “agiscano” il loro precedente lavoro (Arnulf, 2012). Studi Elettromiografici che includevano la registrazione di 13 differenti muscoli attraverso altrettanti elettrodi, hanno dimostrato che i movimenti effettuati dai pazienti erano più spesso distali che prossimali (Frauscher et al., 2008). Inoltre, è importante sottolineare che sebbene siano presenti comportamenti motori, questi si presentano solamente nel 9,2% del periodo trascorso in sonno REM, ed il 66% di essi sono di entità minore (Leclair-Visonneau et al., 2010). A differenza del sonnambulismo, quasi tutti i comportamenti sono eseguiti dal paziente in posizione sdraiata (compresi la corsa o andare in bicicletta) (Arnulf, 2012).

Tra gli altri comportamenti tipici dei pazienti affetti da RBD, risultano le vocalizzazioni, che comprendono urla, risate e pianti, sebbene la maggioranza

dei pazienti si limiti a borbottare (Schenck et al., 2002). Un interessante aspetto che caratterizza la malattia è l'assenza di tremore, distonia o bradicinesia nei movimenti compiuti dai pazienti con RBD durante il sonno REM che presentano parkinsonismo severo durante la veglia. Ciò ha permesso di formulare l'ipotesi che i Gangli della Base vengano bypassati durante il sonno REM (Figura 2).



**Figura 2.** Rappresentazione schematica dell'interazione tra il sistema di atonia del sonno REM e i sistemi motori piramidale ed extrapiramidale in soggetti normali (lato sinistro) e in soggetti con malattia di Parkinson (lato destro) durante la veglia (pannello superiore) e il sonno REM (pannello inferiore). Le vie inibitorie sono in rosso (linea tratteggiata quando alterate), le vie eccitatorie sono in blu (NMC, nucleo magnocellulare nel midollo allungato) (Arnulf, 2012).

## Diagnosi

La diagnosi di RBD richiede una storia clinica di comportamenti anomali durante il sonno riferiti dal paziente o dal compagno di letto, associati all'indagine polisomnografica (Figura 3), e si basa sui più recenti criteri descritti dalla American Academy of Sleep Medicine nella classificazione internazionale dei disturbi del sonno, terza edizione (American Academy of Sleep Medicine, ICSD3, 2014) (Tabella 1).

*Tabella 1. Criteri diagnostici dell'RBD. ICSD-III (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Devono essere presenti i criteri A-D*

A	Episodi ripetuti di vocalizzazione correlata al sonno e/o comportamenti motori complessi.
B	È documentato mediante polisomnografia che questi comportamenti avvengono durante il sonno REM oppure, basandosi sulla storia clinica dell'agire i sogni, è presunto che avvengano durante il sonno REM.
C	Una registrazione polisomnografica dimostra la presenza di sonno REM senza atonia (REM sleep without atonia, RWA).
D	Il disturbo del sonno non è meglio spiegabile da un altro disordine del sonno, disordine mentale, uso di farmaci o sostanze.

La misura dell'attività muscolare tonica nel sonno REM è definita come la somma delle epoche del sonno REM in cui almeno il 50% della durata dell'epoca abbia un'ampiezza EMG del muscolo mentale maggiore dell'ampiezza minima nel sonno non REM (Tsai et al., 2009).

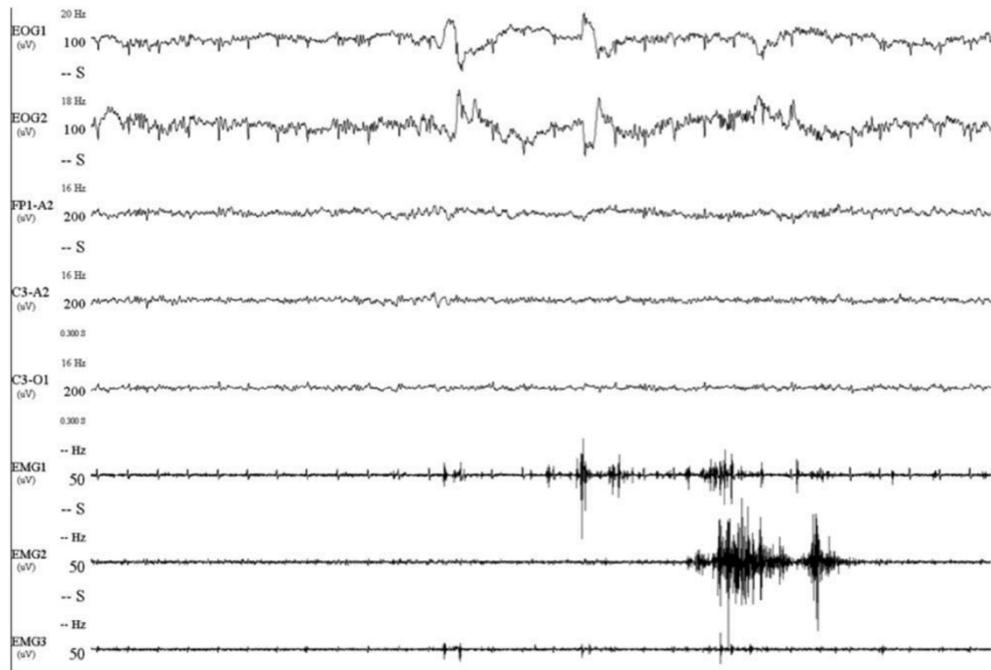
L'aumentata attività fasica nel sonno REM è definita come la percentuale di epoche di 30 secondi contenenti almeno cinque mini-epoche di 3 secondi con picchi di attività muscolare transitoria (potenziamento del segnale EMG almeno 4 volte più alto in ampiezza dell'attività EMG di fondo, della durata di 0,1–5 secondi) (The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Version 2.5; 2018).

In assenza di video polisonnografia, se la clinica è suggestiva, si parla di RBD “probabile” o “clinico”, e per meglio categorizzarlo possiamo avvalerci di diversi questionari da sottoporre al paziente o al compagno di letto (American Academy of Sleep Medicine, ICSD3, 2014).

Tra questi rivestono particolare importanza il REM Behavior Disorder Screening Questionnaire (Stiasny-Kolster et al., 2007), l’Innsbruck REM Sleep Behavior Disorder Inventory (Frauscher et al., 2012), l’RBD-HK (Li et al., 2010) e il Mayo Sleep Questionnaire (MSQ) (Boeve et al., 2013).

Importante è la diagnosi differenziale con altri disturbi quali: parasonnie non REM, apnee notturna, movimenti periodici delle gambe durante il sonno, convulsioni e fenomeni di eccitazione confusionale presenti nei pazienti trattati con zolpidem, benzodiazepine od oppiacei.

Tra le parasonnie non-REM, le più frequenti sono il sonnanbulismo e i terrori notturni, che possono contenere un certo “enactment” dei sogni ma, al contrario dei pazienti RBD, sono per lo più associati a confusione e amnesia post episodio (Oudiette et al., 2009).



**Figura 3.** Polisonnogramma (30 secondi) durante il sonno REM in un paziente con RBD. L'EOG mostra movimenti oculari rapidi come deflessioni brusche in opposizione di fase; l'EEG (Fp1 - A2, C3 - A2 e C3 - O1) è tipico del sonno REM, con ritmi tetra e alfa misti. L'EMG del mento (EMG1), invece di essere completamente piatto come previsto durante la normale atonia associata al sonno REM, contiene una maggiore attività muscolare nella parte sinistra della figura e l'avambraccio (EMG2) è anormalmente attivo (Arnulf, 2012).

## **RBD ed evoluzione in Sinucleinopatie**

Numerosi studi clinici hanno evidenziato uno stretto legame tra la presenza di sintomi di RBD e lo sviluppo di sinucleinopatie (Postuma et al., 2019; Arnaldi et al., 2021).

Nei pazienti con sinucleinopatia allo stadio iniziale infatti, sono stati identificati corpi di Lewy nelle aree del tronco encefalico coinvolte nella fisiopatologia dell'RBD, la loro espansione verso strutture cerebrali più rostrali sembrerebbe essere la causa della successiva insorgenza dei sintomi motori (Braak et al., 2003; Halliday et al., 2011).

Sebbene l'iRBD sia una condizione clinica molto eterogena e il tempo di evoluzione in sinucleinopatia sia in media da meno di 3 a più di 10 anni (Schenck et al., 2013; Iranzo et al., 2014; Postuma et al., 2015; Wing et al., 2012; Youn et al., 2015; Arnulf et al., 2015), in un ampio studio multicentrico condotto nell'International RBD study group (IRBDSG) è stato riscontrato un tasso di conversione in PD, DLB e MSA del 6,25% all'anno, con oltre il 70% di pazienti iRBD fenocconvertiti dopo 12 anni di follow-up (Postuma et al., 2019). Un successivo studio multicentrico dell'IRBDSG ha dimostrato che la miglior combinazione di predittori di fenocconversione a breve termine dei pazienti iRBD in sinucleinopatia sia: la stipsi, l'età avanzata e la deafferentazione dopaminergica a carico del putamen più alterato (Arnaldi et al., 2021).

## **RBD e cognitività**

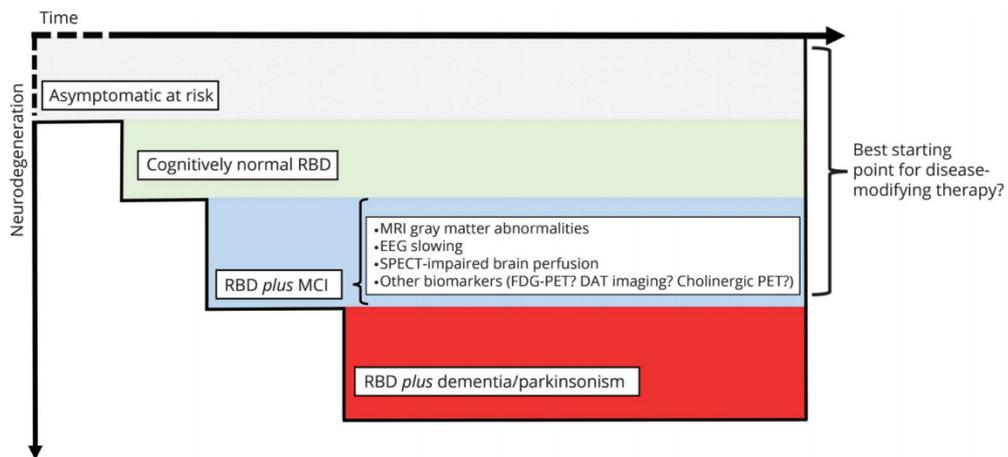
Numerosi studi hanno dimostrato una associazione tra iRBD e declino cognitivo, con particolare compromissione di attenzione, funzioni esecutive, memoria verbale episodica e apprendimento non verbale (Ferini-Strambi et al., 2004; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008; Gagnon et al., 2009; Marques et al., 2010; Fantini et al., 2011), mentre evidenze minori riportano una buona conservazione di linguaggio e prassia (Gagnon et al., 2012).

In uno studio prospettico, è stata reclutata una coorte di pazienti con PD per valutare se la presenza di RBD al baseline potesse predire il futuro sviluppo di demenza (Postuma et al., 2012). In un follow-up medio di 4 anni, nessuno dei pazienti con PD senza RBD ha sviluppato demenza, mentre ciò è avvenuto nel 48% dei pazienti con PD affetti da RBD. Sebbene lo studio avesse come limite un ridotto numero di pazienti, suggerisce che la presenza di RBD in PD potrebbe indicare una malattia neurodegenerativa più aggressiva e diffusa rispetto ai pazienti con PD senza sintomi di RBD (Postuma et al., 2012).

Diversi studi sottolineano la frequente associazione tra deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) e iRBD, in particolare nel suo fenotipo a dominio singolo non amnesico con predominanza di disfunzioni attentive ed esecutive (Gagnon et al., 2009). Uno studio retrospettivo condotto su pazienti iRBD ha dimostrato come la memoria, specialmente la memoria di lavoro valutata attraverso Digit span Forward, fosse il dominio più colpito al follow-up (50.84±25.38 mesi; range 12-108 mesi) (Youn et al., 2015).

L'MCI è uno stadio intermedio tra il normale funzionamento cognitivo e la demenza (Gauthier et al., 2006), tuttavia la progressione verso quest'ultima è altamente variabile.

In un interessante studio, Rahayel et al. (Rahayel et al., 2018) indagano le caratteristiche strutturali di neuroimaging dei pazienti con iRBD con o senza MCI mediante MRI a 3 tesla. I pazienti iRBD con MCI hanno mostrato anomalie maggiori, in termini di assottigliamento corticale, in regione frontale, cingolata, temporale e occipitale, insieme ad anomalie subcorticali nel nucleo lenticolare e talamo, rispetto ai pazienti con iRBD senza MCI. Inoltre, i pazienti iRBD con MCI rispetto ai pazienti iRBD cognitivamente normali, presentano una deafferentazione dopaminergica nigro-striatale più severa e una più frequente stipsi, indipendentemente dall'età dei soggetti o dalla durata di malattia (Arnaldi et al., 2020). Tali dati sottolineano l'importanza della stratificazione fenotipica nei pazienti con iRBD, suggerendo che la presenza di MCI nei pazienti con iRBD identifichi un fenotipo neurofisiologico e di neuroimaging più grave (figura 4). Inoltre, i pazienti iRBD con MCI mostrano un pattern di imaging alterato anche alla perfusione cerebrale sulla SPECT, caratterizzato da perfusione relativamente ridotta nelle regioni occipitale, temporale e parietale, e da un incremento di essa a livello dell'ippocampo destro, nel putamen e nel giro paracentrale sinistro (Vendette et al., 2012). Per quanto riguarda l'EEG durante la veglia, è stato dimostrato un rallentamento nelle regioni corticali posteriori (Rodrigues Brazete et al., 2013).



**Figura 4.** Modello teorico dell'associazione clinica tra RBD e MCI

*DAT* = trasportatori della dopamina;

*FDG* = [18F]-fluorodesossiglucosio;

*MCI* = deterioramento cognitivo lieve;

*RBD* = disturbo del comportamento del sonno REM

(Arnaldi et al., 2015).

## EEG in iRBD

L'analisi quantificata dell'Elettroencefalogramma (qEEG) è da anni utilizzata per lo studio delle patologie neurodegenerative del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Alzheimer, la DLB ed il PD. Tuttavia, fino ad ora pochi studi hanno utilizzato il qEEG nei pazienti iRBD.

Un primo studio ha dimostrato come, durante la veglia, i pazienti con iRBD mostravano una potenza theta significativamente maggiore nelle regioni frontali, temporali e occipitali e una potenza beta inferiore nella regione occipitale rispetto ai controlli anziani di pari età. Inoltre, i risultati indicavano una frequenza occipitale dominante significativamente più bassa e una ridotta

potenza beta nella regione occipitale sia durante la veglia che nel sonno REM dei pazienti iRBD (Fantini et al., 2003).

Ciò è stato confermato da diversi studi che hanno utilizzato l'analisi spettrale EEG per dimostrare un aumento della potenza EEG nelle bande delta e theta durante sia la veglia che durante il sonno REM in pazienti con RBD (Massicotte-Marquez et al., 2005; Massicotte-Marquez et al., 2008; Iranzo et al., 2010).

Un lavoro del 2004 di Gagnon et al., ha mostrato come il rallentamento dell'EEG riscontrato nei pazienti con PD e concomitante RBD non fosse correlato a uno stadio evolutivo del PD, ma piuttosto alla presenza dello stesso RBD. A conferma di ciò, durante la veglia, nelle regioni frontali, temporali, parietali e occipitali, è stato riscontrato un aumento del ritmo theta nei pazienti con PD ed RBD rispetto sia a pazienti con PD senza RBD sia rispetto a soggetti sani di controllo (Gagnon et al., 2004).

Infine, è stato suggerito che i rallentamenti EEG siano più evidenti nei soggetti con iRBD ed MCI, rispetto ai soggetti iRBD cognitivamente integri (Rodrigues Brazète et al., 2013).

## **<sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT**

La SPECT (tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli) è una tecnica di medicina nucleare che sfrutta composti radioattivi che emettono direttamente radiazioni gamma.

Nella diagnosi della malattia di Parkinson e altri parkinsonismi (ad es. atrofia multisistemica o demenza a corpi di Lewy), la via dopaminergica nigrostriatale viene spesso studiata mediante <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT, una metodica che permette di esaminare la densità del trasportatore presinaptico della dopamina a livello striatale (presynaptic dopamine transporter, DAT) (Palermo et al., 2019).

La diminuzione dell'espressione del DAT striatale infatti indica indirettamente la presenza di una patologia che altera la via dopaminergica nigrostriatale.

Lo studio dei pazienti attraverso DAT-SPECT è utile soprattutto nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici, o condizioni senza un deficit dopaminergico presinaptico quali il tremore essenziale, il parkinsonismo vascolare ed i parkinsonismi indotti da farmaci (Palermo et al., 2019).

Negli ultimi decenni, l'introduzione di SPECT e PET ha notevolmente aumentato la conoscenza del sistema di neurotrasmissione dopaminergica. I neuroni dopaminergici, che risiedono per la maggior parte nel mesencefalo e proiettano prevalentemente allo striato, utilizzano come principale neurotrasmettitore la dopamina, che svolge un ruolo importante nella

regolazione e nel controllo del movimento, della motivazione e della cognizione (Alexander et al., 1990).

Lo Ioflupano (FP-CIT) è il tracciante più utilizzato nella DAT-SPECT; tale radiofarmaco viene marcata con iodio-123, una forma radioattiva dell'elemento chimico iodio, e mostra un'alta affinità con il DAT ed una bassa, seppur non trascurabile, affinità con altri trasportatori delle monoamine, quali serotonina e noradrenalina. Una volta somministrato, il tracciante si distribuisce nel corpo attraverso la circolazione sanguigna e si accumula nel corpo striato, dove si lega al DAT. Il DAT è una proteina transmembrana, espressa solo nelle terminazioni presinaptiche, ed è responsabile della regolazione della concentrazione della stessa dopamina nel vallo delle sinapsi dopaminergiche (Uhl et al., 2003; Sulzer et al., 2016; Mulvihill et al., 2019)

Nella malattia di Parkinson, una ridotta espressione del DAT sui terminali presinaptici riflette la perdita della dopamina striatale in maniera direttamente proporzionale all'entità della deplezione di cellule della substantia nigra.

I ligandi di DAT utilizzati nella SPECT hanno tutti mostrato assorbimento striatale significativamente ridotto nel PD. L'assorbimento anomalo progredisce da putamen a caudato e corrisponde, controlateralmente, al lato clinicamente più colpito, che si correla bene con la gravità e durata della malattia (Benamer et al., 2000), nonché con rigidità e bradicinesia, ma non con gravità del tremore (Spiegel et al., 2007; Rossi et al., 2010). La presenza di RBD e un'alterata funzionalità dopaminergica presinaptica alla PET/SPECT sono ora considerati i due più importanti fattori di rischio per il

PD prodromico (Berg et al., 2015). La compromissione della substantia nigra è stata successivamente confermata nei pazienti con iRBD mediante tecniche di neuroimaging strutturale (De Marzi et al., 2016; Pyatigorskaya et al., 2017) e recenti studi hanno dimostrato che i pazienti con iRBD con ridotta funzione dopaminergica nigro-striatale sono ad alto rischio di conversione a breve termine in una sinucleinopatia (Iranzo et al., 2017; Li Y et al., 2017; Arnaldi et al., 2021).

Pertanto, è probabile che la diagnosi di RBD e la disfunzione dopaminergica presinaptica siano due marcatori chiave in grado di identificare i pazienti idonei per gli studi neuroprotettivi. Diversi studi hanno registrato una progressiva diminuzione degli Specific Binding Ratio (SBRs) dai controlli sani a pazienti con iRBD, PD e PD-RBD, soprattutto a livello del putamen (Albin et al., 2000; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Stiasny-Kolster et al., 2005; Kim et al., 2010; Miyamoto et al., 2012; Arnaldi et al., 2015a; Arnaldi et al., 2015b; Wing et al., 2015; Zoetmulder et al., 2016; Arnaldi et al., 2016; Iranzo et al., 2017).

È interessante notare che in tali studi, i valori di SBR a livello del caudato si sovrapponevano ampiamente tra i pazienti iRBD e PD senza RBD, mentre differenziavano in modo efficiente iRBD dai controlli sani. Infatti, i pazienti iRBD, come gruppo, mostrano una compromissione dopaminergica nigro-caudata paragonabile a quella dei pazienti con PD conclamato, nonostante l'assenza di qualsiasi segno neurologico clinico.

Considerando ciò, lo sviluppo di protocolli di acquisizione e ricostruzione, e le procedure di semi-quantificazione dell'imaging dopaminergico

presinaptico, consentirebbero una più semplice discriminazione dei pazienti con iRBD dai controlli sani e possibilmente l'identificazione accurata di quei pazienti con iRBD ad alto rischio di conversione in una sinucleinopatia.

### **Aspetti etici sulla comunicazione della diagnosi**

Comunicare un rischio neurodegenerativo e /o una diagnosi di malattia prodromica ad un paziente senza segni o sintomi neurologici eclatanti, eccetto l'RBD, solleva diversi problemi etici.

Se da un lato gli operatori sanitari hanno il dovere di fornire ai pazienti informazioni sufficienti riguardo il loro stato di salute, divulgare una diagnosi di malattia prodromica potrebbe avere un'influenza significativa nel processo decisionale futuro del paziente (in particolar modo nella motivazione a perseguire uno stile di vita sano, nella pianificazione finanziaria etc.).

Ciò potrebbe essere dannoso anche dal punto di vista psicologico e influenzare negativamente la vita sociale dei pazienti, considerando anche il fatto che il paziente giunge spesso all'attenzione medica per un disturbo che lui stesso giudica "benigno".

Inoltre, bisogna tenere in considerazione che la principale finalità della diagnosi precoce in medicina, consiste nell'attuare precocemente misure che possano modificare in senso positivo il decorso della patologia.

Tuttavia, non esistono ancora specifiche misure di neuroprotezione attuabili per prevenire lo sviluppo di sinucleinopatie, perciò rimane poco chiaro se il professionista debba o meno rivelare informazioni prognostiche relative al rischio di conversione a sinucleinopatia ai pazienti con iRBD.

Una possibile soluzione a questo intricato problema etico potrebbe ricondursi a quattro fondamentali principi morali che devono essere sempre presi in considerazione nell'esercizio della professione medica: il rispetto per l'autonomia del paziente, la beneficenza, la non maleficenza e la giustizia.

Secondo il principio di autonomia, i pazienti hanno diritto alla piena conoscenza della loro diagnosi; trattenere informazioni, oltre a un atto di relativo paternalismo, potrebbe minare la fiducia del malato verso il medico nel momento in cui egli abbia accesso a tali informazioni attraverso fonti secondarie (tra cui internet). Nonostante l'importanza della comunicazione delle informazioni, è altresì fondamentale che il clinico sia appropriatamente sensibile nel comprendere quanto il paziente desideri conoscere della propria condizione e dei suoi possibili rischi e se eventualmente egli desideri delegare le decisioni e la conoscenza delle informazioni ai propri figli, al coniuge o ad altri familiari.

Per quanto riguarda i principi di beneficenza e non maleficenza, risultano i più complessi da perseguire, in quanto mirano a produrre un vantaggio netto rispetto al danno. Considerata l'assenza di una terapia neuroprotettiva, il medico in questo caso può solamente limitarsi a suggerire al paziente di perseguire uno stile di vita sano, per una generica riduzione del rischio neurodegenerativo. D'altro canto, la consapevolezza da parte del paziente di potenziali sintomi motori e non motori correlati alle sinucleinopatie, potrebbe predisporre ad un precoce trattamento sintomatico nel caso questi insorgessero, migliorando così la qualità della vita.

Infine, le nostre decisioni dovrebbero basarsi sul principio di giustizia, che consiste nell'attuare il processo che produce il miglior risultato per la maggior parte degli individui.

Pertanto, una possibile soluzione nell'impostazione del counseling nell'RBD potrebbe essere quella di comunicare il rischio prognostico di fenocconversione in termini generali, enfatizzando l'incertezza sul rischio specifico per singoli pazienti e sottolineando al contempo che gli individui potrebbero sviluppare o non sviluppare mai deficit cognitivi, motori o autonomici durante la propria vita. Si potrebbe anche esprimere speranza per una futura terapia neuroprotettiva.

In conclusione, si ritiene che la fiducia su cui si basa il rapporto medico-paziente sia inalienabile, perciò il professionista dovrebbe invitare il paziente a dichiarare ciò che egli vuole conoscere della propria situazione, con quanti dettagli e in quale momento, e soddisfare tali esigenze attraverso una comunicazione chiara ed adeguata (Arnaldi et al., 2017).

## **Scopo del lavoro**

Il declino cognitivo è un tratto comune delle malattie neurodegenerative del sistema nervoso centrale. Nel passaggio dagli stadi prodromici alla patologia conclamata, si ritiene che l'aumento della sincronizzazione di fase nella banda theta, alfa o beta rifletta l'attivazione di un meccanismo compensatorio che controbilancia il declino cognitivo dei pazienti affetti da MCI. Lo scopo del presente studio è stato quello di studiare, attraverso elettroencefalogramma ad alta densità (HD-EEG), l'esistenza di una correlazione tra il declino cognitivo e gli alterati accoppiamenti di ampiezza e sincronizzazione di fase in soggetti affetti da iRBD (considerati pazienti con alfa-sinucleinopatia prodromica), in base e ad un follow-up medio di circa 2 anni. Inoltre, sono state ricercate le associazioni tra l'attività HD-EEG ed i dati longitudinali di deafferentazione dopaminergica nigrostriatale, studiata mediante <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT.

## **Soggetti, Materiali e Metodi**

### **Soggetti**

Sono stati arruolati un totale di 22 pazienti iRBD (21 uomini; età media  $70 \pm 6,8$ ) presso l'ambulatorio per i disturbi del sonno della Clinica Neurologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova. I soggetti sono stati esaminati in due sessioni successive, ovvero al basale e al follow-up (dopo  $24,2 \pm 5,9$  mesi; intervallo: 14-41 mesi) attraverso una valutazione clinica, neuropsicologica, EEG e DAT-SPECT. La diagnosi di RBD idiopatico è stata effettuata secondo criteri internazionali (ICSD 3) ed è stata confermata dalla video-polisonnografia notturna. In conformità con la dichiarazione di Helsinki, tutti i partecipanti hanno dato il consenso informato prima di entrare nello studio, che è stato approvato dal comitato etico locale.

## **Valutazione clinica**

I pazienti sono stati sottoposti a visita generale e neurologica per indagare la presenza di altri disturbi neurologici e psichiatrici. Per escludere tumori o lesioni, è stata utilizzata la MRI cerebrale (oppure, nel caso non fosse possibile utilizzarla, la tomografia computerizzata).

È stato assunto come criterio di esclusione un'iperintensità della sostanza bianca per valori della scala di Wahlund  $>1$  in ogni regione del cervello (Wahlund et al., 2001).

Come strumenti di supporto alla valutazione clinica di base, sono state utilizzate le seguenti scale:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) per misurare il deterioramento cognitivo globale;
- La revisione della Movement Disorder Society della scala unificata di valutazione della malattia di Parkinson, (MDS-UPDRS-III) per valutare la presenza di parkinsonismo;
- Interviste cliniche e questionari per le attività della vita quotidiana (ADL) e strumentali della vita quotidiana (IADL) per escludere la demenza;
- La Beck Depression Inventory (BDI-II) per valutare i sintomi depressivi;
- La versione italiana di Parkinson Disease Sleep Scale 2 (PDSS-2) è stata utilizzata come misura clinica dei disturbi del sonno (Arnaldi et al., 2016).

## **Valutazione neuropsicologica**

I pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica (NPS) completa, valutando i principali domini neuropsicologici: linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuospatiali, memoria, memoria di lavoro e attenzione.

Per indagare i suddetti domini, sono stati utilizzati i seguenti test neuropsicologici:

fluenza verbale e fonemica, Stroop color word e Stroop color test, Trail making test A e B (TMA, TMB), Clock completion test, test di valutazione dell'aprassia costruttiva, copia semplice e copia utilizzando elementi di programmazione, Rey Auditory Verbal Memory Test (RAVLT con richiamo immediato e differito), Babcock story, Corsi span, digit span e symbol digit.

Attraverso una analisi fattoriale con rotazione varimax è stato possibile ridurre il numero di variabili neuropsicologiche e la multicollinearità.

L'analisi fattoriale ha identificato quattro fattori principali (Tabella 2).

Il fattore 1 era principalmente correlato alle capacità visuospatiali (NPS-VS), il fattore 2 alla memoria verbale (NPS-VM), il fattore 3 alle funzioni esecutive (NPS-EX) e il fattore 4 all'attenzione (NPS-AT).

**Tabella 2.** Risultati dell'analisi fattoriale. Nella tabella vengono mostrati i fattori e i corrispondenti test neuropsicologici con la loro rispettiva saturazione. È stata utilizzata una soglia convenzionale di saturazione di 0,4. C.A.= constructional apraxia; RAVLT= Rey Auditory Verbal Memory Test; TMT= trail making test.

	NPS-VS	NPS-VM	NPS-EX	NPS-AT
Semantic verbal fluency	0.43			
Stroop Color	0.54			
TMT-A	-0.42			
Clock completion test	0.65			
C.A. simple copy	0.90			
C.A. guiding landmarks	0.94			
RAVLT, immediate recall		0.81		
RAVLT, delayed recall		0.99		
Babcock story		0.85		
Stroop Color Word			0.40	
Corsi span			1.02	
TMT-B			-0.70	
Symbol digit			0.56	
Phonemic verbal fluency				0.73
Digit span				0.97
<b>Variance explained (%)</b>	<b>63.6</b>	<b>13.2</b>	<b>10.1</b>	<b>7.9</b>

## **Registrazione del segnale elettrofisiologico**

Tutti i pazienti con iRBD sono stati sottoposti a valutazione HD-EEG durante la veglia rilassata entro tre mesi dalla diagnosi, nella tarda mattinata per ridurre al minimo la sonnolenza.

Per ogni sessione, il protocollo di acquisizione consisteva in circa  $22.57 \pm 2.62$  minuti (range: min 17, max 29) di stato di riposo suddiviso in:  $1.03 \pm 0.67$  minuti (range: min 0, max 3) ad occhi aperti,  $3.80 \pm 0.97$  minuti (range: min 0, max 5) durante l'iperventilazione e  $17.75 \pm 2.93$  minuti (range: min 12, max 26) minuti con gli occhi chiusi. È stato utilizzato il sistema Galileo (EBNeuro, Firenze, IT) per acquisire i segnali attraverso un filtro passa banda (0,3 – 100 Hz), registrati attraverso 64 elettrodi a una frequenza di campionamento di 512 Hz.

Gli elettrodi sono stati posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-10 dove l'elettrodo di riferimento e la massa erano rispettivamente Fpz e Oz.

Gli stessi parametri utilizzati nella registrazione dell'EEG sono stati applicati anche alla registrazione dell'elettrooculogramma orizzontale. Le impedenze degli elettrodi sono state attentamente monitorate e mantenute al di sotto di 5 kOhm. Un tecnico EEG ha monitorato la sessione di registrazione per mantenere un livello costante di vigilanza del paziente, prevenire il sonno e preservare un'elevata qualità del segnale durante l'intera sessione di registrazione.

Come dataset di controllo, sono stati selezionati 10 soggetti sani dal Mind-Brain-Body dataset del Max Plank Institute (Babayan et al., 2019). I dati EEG consistono in 8 minuti di stato di riposo a occhi chiusi e sono stati acquisiti

utilizzando l'amplificatore BrainAmp MR plus utilizzando elettrodi attivi ActiCAP a 61 canali posizionati secondo il sistema 10-10.

## **Valutazione di imaging molecolare**

Entro tre mesi dalla diagnosi, tutti i pazienti iRBD sono stati sottoposti a SPECT [123I] N- $\omega$ -fluoropropil-2 $\beta$ -carbometossi-3 $\beta$ -(4-iodofenil) nortropano (FP-CIT) per misurare la densità dei trasportatori della ricaptazione della dopamina (DAT) striatale secondo le linee guida EANM (Darcourt et al., 2010).

Successivamente per ogni paziente è stato calcolato lo Specific Binding Ratio (SBR) attraverso l'utilizzo del software Basal Ganglia V2 (Calvini et al., 2007).

In particolare, per calcolare i valori di SBR, è stata utilizzata la captazione di una regione di fondo, pertanto aspecifica, (regione occipitale) rispetto alla captazione del tracciante a livello di putamen e caudato, come regioni specifiche, come segue.

*Ad esempio:*

*(captazione di putamen - captazione di fondo) / captazione di fondo.*

Per le analisi successive, abbiamo calcolato i valori SBR medi tra l'emisfero destro e sinistro sia per il caudato che per il putamen.

## **Pre-elaborazione dati**

La pre-elaborazione e analisi dei dati è stata effettuata in MATLAB, R2019 utilizzando Brainstorm (Tadel et al., 2011) e script personalizzati.

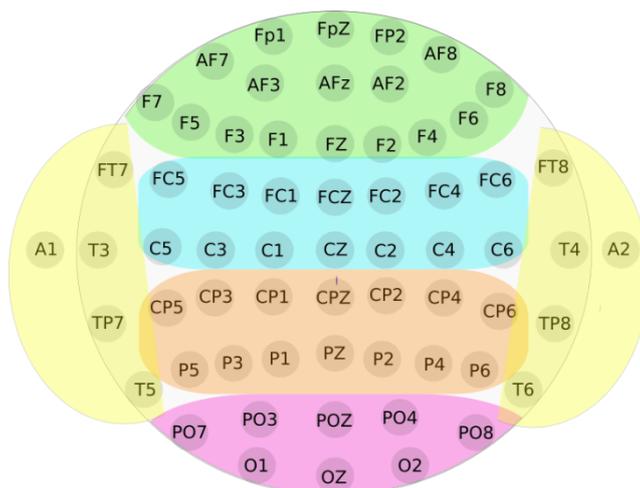
Nell'elaborazione dei dati EEG dei pazienti iRBD, sono stati applicati un filtro passa banda e un filtro notch IIR zero-phase (ordine 2) per rimuovere rispettivamente gli artefatti a bassa e ad alta frequenza e il power line noise (50 Hz). Inoltre, sono stati rimossi visivamente tutti i canali che mostrassero attività artefattuale come battiti di ciglia o attività muscolare. Infine, sono state rimosse anche tutte quelle finestre temporali che mostravano segni di sonnolenza.

In media sono stati rimossi 19 canali da ogni paziente e in tutti i casi sono stati scartati i canali A1, A2 e POZ poiché la percentuale di finestre artefattuali era superiore al 90%.

Quattro soggetti sono stati esclusi dalle successive analisi per l'eccessiva attività artefattuale; considerando ciò, la dimensione finale della popolazione risultava di 18 pazienti.

Gli elettrodi sul cuoio capelluto sono stati posizionati attraverso il montaggio di riferimento Scalp Current Density (SCD) (Perrin et al., 1989) e successivamente sono stati sottocampionati a 100 Hz.

In base alla posizione degli elettrodi sul cuoio capelluto, sono state identificate 5 regioni di interesse: frontale, centrale, occipitale, parietale e temporale (Figura 5).



**Figura 5.**  
 Gruppi di sensori EEG suddivisi in 5 aree strutturali: frontale (verde), centrale (azzurro), parietale (arancione), occipitale (rosa) e temporale (giallo).

## Analisi Spettrale

Per tutti i canali e per tutte le sessioni sia nei pazienti iRBD che nei soggetti sani di controllo è stata calcolata la funzione di densità spettrale (Power Spectral Density, PSD). L'analisi spettrale è stata eseguita utilizzando il metodo del periodogramma modificato di Welch (pwelch.m - MatLab) tra 1 Hz e 30 Hz, con una risoluzione di 1 Hz. In seguito, sono state calcolate la potenza assoluta (Absolute power, AP) e la potenza relativa (Relative power, RP) per le quattro bande di frequenza di interesse (Bands of interest, BOI) corrispondenti ai ritmi cerebrali comuni, ovvero  $\delta$  (1- 4 Hz),  $\theta$  (5-7 Hz),  $\alpha$  (8-13 Hz), and  $\beta$  (13-30 Hz).

La parametrizzazione del PSD stimato ha permesso una corretta analisi dei cambiamenti di potenza specifici.

## **Analisi di sincronizzazione di fase e correlazioni dell'ampiezza**

In tutti i soggetti, sia per i pazienti iRBD sia nei soggetti sani di controllo, sono state calcolate le correlazioni dell'ampiezza e la sincronizzazione di fase su una gamma di frequenze per tutte le coppie di canali e per tutte le sessioni. Per minimizzare le alterazioni durante l'analisi della sincronizzazione di fase, causate dalla conduzione del volume, miscelazione del segnale e dispersione della sorgente è stato utilizzato il weighted Phase Lag Index (wPLI) (Vinck et al., 2011).

Mentre la sincronizzazione di fase riflette un meccanismo di comunicazione neuronale (Fries et al., 2015), la modulazione di ampiezza, coerente tra regioni del cervello distanti, potrebbe riflettere l'attivazione simultanea di diverse popolazioni neuronali in risposta alla stessa stimolazione sensoriale. Quindi, la correlazione dell'ampiezza potrebbe essere vista come un correlato elettrofisiologico del segnale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD).

Come nella sincronizzazione di fase, la conduzione del volume e la maschera di dispersione della sorgente nascondono un vero accoppiamento significativo. Come misura insensibile alla conduzione del volume, è stato adottato il coefficiente di correlazione ortogonalizzato (orthogonalized Correlation Coefficient, oCC), definito come il coefficiente di correlazione di Pearson tra due serie temporali ortogonali (Hipp et al., 2012).

## **Analisi statistica**

È stata condotta un'analisi statistica preliminare per indagare il declino cognitivo nei pazienti con iRBD e il loro processo di neurodegenerazione.

Innanzitutto, abbiamo verificato che i dati di valutazione clinica, neuropsicologica e di imaging non avevano una normale distribuzione standard. Pertanto, è stato utilizzato il test di Wilcoxon per confrontare i dati tra base e follow-up.

Successivamente, è stato necessario testare le differenze sistematiche nella potenza EEG tra le due sessioni di registrazione (base e follow-up) nei pazienti iRBD, per valutare gli effetti statistici dei gruppi di canali e delle due sessioni di registrazione in AP, RP e nei valori di pendenza.

Al fine di quantificare l'estensione spaziale della sincronizzazione di fase e della correlazione dell'ampiezza, è risultato necessario calcolare la frazione di significatività, sia per i pazienti iRBD che per i soggetti sani di controllo. La frazione di significatività è definita come il rapporto tra il numero di coppie di canali statisticamente significative rispetto al numero totale di coppie di canali. È stata studiata la differenza di wPLI e oCC nelle due sessioni di registrazione di pazienti con iRBD per valutare i presunti effetti di progressione della malattia su reti cerebrali a larga scala, con l'intento di osservare se la differenza di dati osservati wPLI / oCC fosse statisticamente significativa.

La differenza media tra i dati osservati al basale e al follow-up è stata considerata statisticamente significativa quando si trovava al di fuori dell'intervallo di soglia ( $p < 0,05$ ).

Come ultima analisi statistica, è stato studiato se esistesse una correlazione tra wPLI/oCC con i dati clinici, NPS e DAT-SPECT nei pazienti con RBD. Quindi, è stato applicato il coefficiente di correlazione parziale di Pearson (partialcorr.m - MatLab) a questi dati controllando l'età dei pazienti al basale e al follow-up. Infine, sono stati corretti i valori p con il metodo Benjamini-Hochberg (BH) (fdr\_bh.m - MatLab) per confronti multipli.

## **Risultati**

Dopo  $24,4 \pm 6,1$  mesi di follow-up, quattro pazienti (22%) hanno sviluppato una malattia neurodegenerativa (tre PD e un DLB).

Come risultati preliminari, non sono state evidenziate differenze significative nei dati clinici, NPS e DAT-SPECT (Tabella 3) tra baseline e il follow-up, suggerendo come la riserva cognitiva e la funzione dopaminergica nigro-striatale fossero rimaste sostanzialmente invariate nel gruppo.

**Tabella 3.** Gli effetti del declino cognitivo non sono evidenti con la progressione della malattia. Sulle righe, per ogni soggetto, abbiamo osservato i valori al baseline (in alto) e al follow-up (in basso) per ciascun indice. Le ultime due righe mostrano la media  $\pm$  deviazione standard sia per il baseline che per il follow-up e il p value del test di Wilcoxon calcolato rispettivamente tra i valori del baseline e del follow-up. \* indica i pazienti con RBD che si sono convertiti in PD al follow-up, mentre \*\* indica i pazienti che si sono convertiti in DLB. Il PDSS-2 è stato calcolato utilizzando un metodo alternativo al baseline, contrassegnato con #.

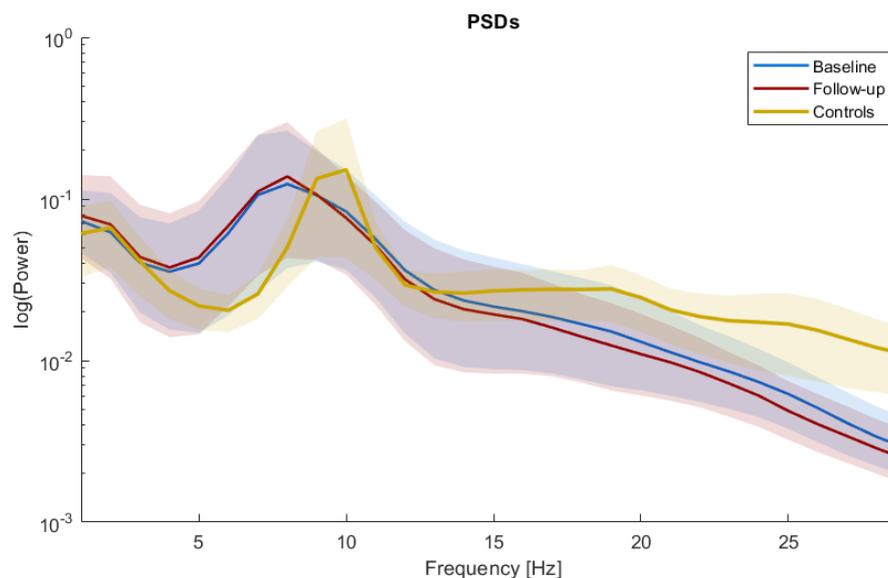
	AGE	MMSE	PDSS-2	BDI-II	MDS-UPDRS-III	NPS-VS	NPS-VM	NPS-EX	NPS-AT	SBR Putamen	SBR Caudato
S1	69	28	15,41 <sup>#</sup>	15	3	0,59	-0,16	0,27	0,57	1.585	3.125
	71	27	2	12	3	-0,44	-1,97	0,19	-0,42	0.705	2.575
S2	62	29	16,95 <sup>#</sup>	2	0	1,2	-0,14	1,46	0,35	3.235	3.785
	64	30	7	3	0	1,23	0,44	1,45	-0,34	2.685	3.125
S3**	77	24	10,70 <sup>#</sup>	7	2	-1,87	-2,33	-2,69	-0,59	1.75	2.85
	79	25	6	5	3	-2,33	-2,29	-0,86	-1,5	1.42	2.135
S4	72	27	38	19	8	-0,03	-0,21	-0,49	0,45	2.795	3.73
	74	28	31	14	23	-0,48	0,22	-1,08	-0,23	3.345	5.16
S5	71	29	17,33 <sup>#</sup>	12,6	0	-2,31	-0,58	-0,1	-1,78	2.745	3.56
	74	27	4	12	3	-1,75	-0,29	0,01	-1,62	3.015	3.675
S6*	76	26	12,11 <sup>#</sup>	29,4	3	-0,11	-0,74	-1,38	0,07	0.815	2.46
	78	25	-	10	15	-0,17	-0,83	-1,83	-1,03	0.815	2.19
S7	74	27	9	3	0	-0,27	0,46	-0,64	-1,5	4.225	5.49
	76	29	4	3	0	0,11	0,56	-0,29	-1,52	2.96	3.51
S8	71	26	12,30 <sup>#</sup>	0	2	-0,19	-0,31	0,38	0,3	2.905	3.345
	74	27	-	6	6	0,25	0,14	1,11	1,08	2.85	3.015
S9	72	30	11	15	0	0,25	0,45	0,55	2,01	1.42	2.02
	73	28	-	25,2	10	-1,75	-0,045	-1,25	1,67	-	-
S10	74	29	17,97 <sup>#</sup>	4	0	0,27	0,12	0,91	0,95	2.74	3.29
	77	28	20	9	0	0,09	0,64	0,49	0,91	2.905	3.62
S11*	67	28	20,29 <sup>#</sup>	16	4	0,25	1,2	0,15	0,59	1.035	1.145
	69	27	35	15	11	0,55	0,19	0,14	0,5	0.595	1.31
S12	60	29	24	17	0	0,62	0,77	-0,55	0,56	3.29	3.455
	63	30	25	9	0	0,64	0,58	0,3	0,64	3.125	3.895
S13	69	29	17,73 <sup>#</sup>	10	0	0,25	0,95	-0,44	-0,22	2.35	2.63
	72	30	43	9	0	0,15	0,084	-0,33	-1,18	2.245	2.355
S14	77	30	17,45 <sup>#</sup>	16	1	0,1	0,97	0,63	-0,09	2.85	3.29
	80	29	17	84	3	0,41	1,61	0,58	0,7	3.07	3.62
S15*	60	29	19,65 <sup>#</sup>	14	6	0,16	-0,3	-0,6	-0,34	2.19	2.52
	62	29	38	25	16	-0,57	-1,18	-0,91	-0,57	2.575	3.325
S16	82	30	34	13	0	0,97	1,45	0,39	0,002	2.905	4.115
	84	29	15	11	0	0,86	1,28	0,48	1,17	-	-
S17	77	29	24	6	0	0,49	-0,36	0,63	0,68	2.3	2.905
	80	26	4	3	6	0,004	-1,26	0,1	-0,44	1.97	3.29
S18	53	29	22	9	0	1,39	-0,24	1,55	-0,69	4.885	5.38
	55	30	11	3	0	1,45	1,1	1,67	0,86	4.28	4.445
mean $\pm$ dev. std.	69,7 $\pm$ 7,5	28,2 $\pm$ 1,6	18,9 $\pm$ 7,7	11,6 $\pm$ 7,2	1,6 $\pm$ 2,4	0,098 $\pm$ 0,9	0,056 $\pm$ 0,9	0,002 $\pm$ 1,0	0,07 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 1,0
p	n.a.	0,66	0,29	0,58	0,15	0,46	0,94	0,79	0,86	0,91	0,88

**Legenda.** BDI-II= Beck Depression Inventory II; MDS-UPDRS-III= Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating scale, motor section; MMSE= Mini-Mental State Examination; NPS-VS, NPS-VM, NPS-EX and NPS-AT = Neuropsychological visuo-spatial, verbal-memory, executive index and attention-mix, respectively; SBR= Specific to non-displaceable binding ratio. PDSS-2 = Parkinson's Disease Sleep Scale.

## Effetti della progressione della malattia nei profili spettrali di ampiezza

In primo luogo, è stato testato se l'attività della banda alfa rallentasse con il progredire della malattia. Si è osservato un complessivo rallentamento dello spettro di potenza dei pazienti iRBD sia in base che al follow up rispetto ai soggetti sani di controllo (Figura 6).

Infatti, le registrazioni effettuate in entrambi i punti temporali mostrano un rallentamento dell'attività cerebrale, testimoniato dall'aumento della potenza relativa nella banda delta (1-4Hz) e da una riduzione della banda alfa (8-13Hz) e beta (13-30Hz) nei pazienti iRBD rispetto ai controlli. Tuttavia, nessuna modificazione significativa nelle potenze di banda è stata riscontrata tra base e follow-up nei pazienti iRBD.

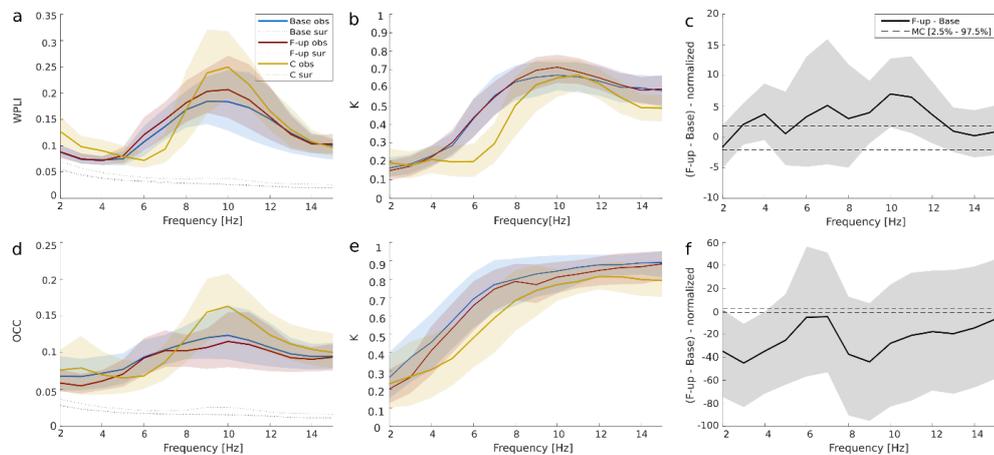


**Figura 6.** Effetti della progressione della malattia nei profili spettrali di ampiezza. Densità spettrale media dei diversi gruppi di pazienti: RBD al basale (blu) e al follow-up (rosso) e gruppo di controllo (giallo). Le aree ombreggiate rappresentano intervalli di confidenza al 5% intorno alla media della popolazione.

## La sincronizzazione di fase e la correlazione dell'ampiezza cambiano con la progressione della malattia

Sono state successivamente studiate le correlazioni elettrofisiologiche dei meccanismi compensatori del declino cognitivo nei pazienti iRBD.

Innanzitutto, è stato osservato che sia la forza (Figura 7a) sia l'estensione spaziale (Figura 7b) del wPLI globale raggiungono il picco in banda alfa per entrambe le sessioni di registrazione e all'interno di tutti i gruppi di canale (Figura 8).

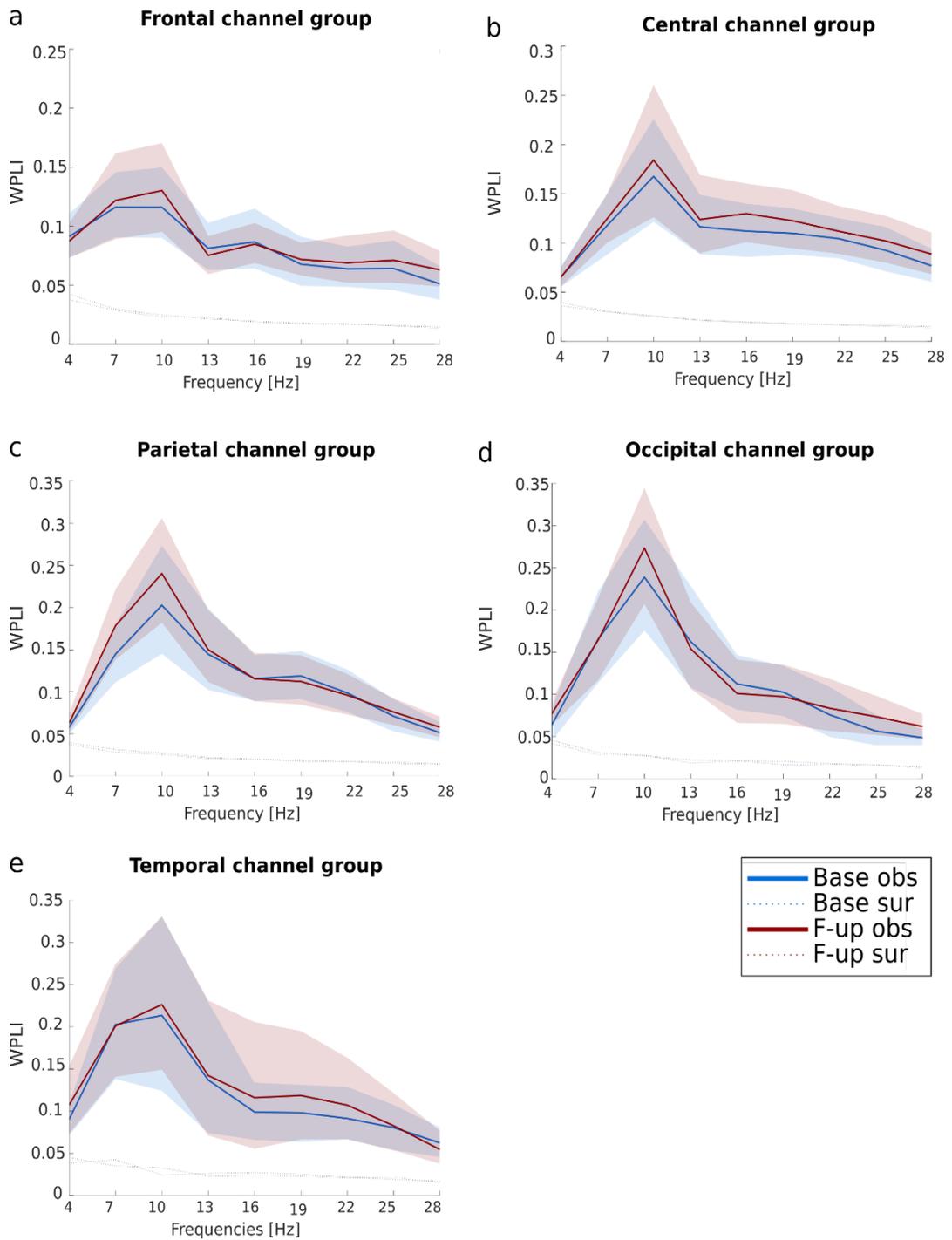


**Figura 7.** La sincronizzazione di fase e la correlazione dell'ampiezza cambiano con la progressione della malattia.

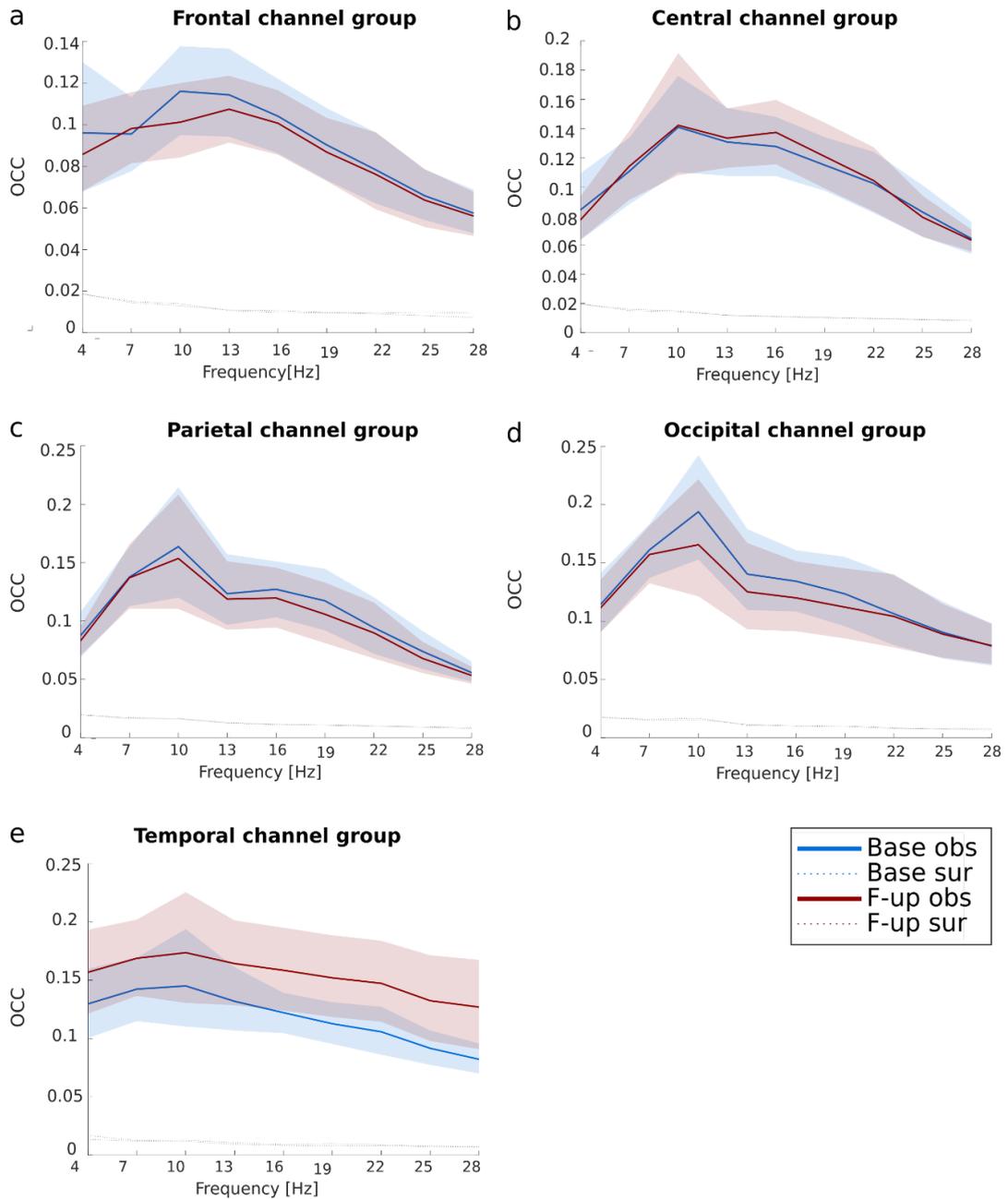
(a,d) Forza e (b,e) estensione spaziale del wPLI medio nella popolazione (a,b) e oCC (d,e) al basale (blu), al follow-up (rosso) e nei soggetti sani di controllo (giallo). Le aree ombreggiate rappresentano l'intervallo di confidenza intorno alla media della popolazione (1000 bootstraps). Le linee tratteggiate rappresentano la media surrogata. (c,f) Differenza assoluta del profilo spettrale di sincronizzazione di fase (c) e correlazione dell' ampiezza (f) profilo spettrale. Le aree ombreggiate rappresentano gli intervalli di confidenza al 5% intorno alla media. Le linee tratteggiate rappresentano la soglia di significatività per un test di permutazione a coppie a due code ( $p < 0,05$ ) corretto per il confronto multiplo utilizzando le statistiche  $T_{max}$  tra le frequenze.

Inoltre, il wPLI globale in banda alfa globale appare ridotto nei pazienti iRBD rispetto ai controlli (Figura 7a).

È stato osservato che il wPLI in banda alfa ( $p < 0,05$ , test di permutazione - max T. corretto) aumenta nei pazienti con RBD alla seconda visita (Figura 7c) e all'interno di tutti i gruppi di canali eccetto i lobi temporali (Figura 8). Inoltre, è stato individuato come la forza della correlazione dell'ampiezza (Figura 7d), ma non l'estensione spaziale (Figura 7e), sia significativamente ridotta ( $p < 0,05$ , test di permutazione - T. max corretto) dalla prima alla seconda sessione di registrazione in banda delta (Figura 7f) in tutti i gruppi di canali, eccetto le regioni occipitali e temporali (Figura 9). Nel complesso, questi risultati evidenziano le modifiche funzionali globali associate alla progressione della malattia nei pazienti con iRBD.



**Figura 8.** La progressione della malattia migliora la sincronizzazione di fase nella banda alfa. Forza del weighted Phase Lag Index (wPLI) al basale (blu) e al follow-up (rosso) in ciascun gruppo di canali: (a) frontale, (b) centrale (c) parietale, (d) occipitale e (e) temporale. Le aree ombreggiate rappresentano l'intervallo di confidenza intorno alla media della popolazione (1000 bootstraps). Le linee tratteggiate rappresentano la media surrogata.



**Figura 9.** La progressione della malattia migliora la correlazione dell'ampiezza nella banda delta. Forza della popolazione media del coefficiente di correlazione ortogonalizzato (oCC) al basale (blu) e al follow-up (rosso) in ciascun gruppo di canali: (a) frontale, (b) centrale (c) parietale, (d) occipitale e (e) temporale. Le aree ombreggiate rappresentano l'intervallo di confidenza intorno alla media della popolazione (1000 bootstrap). Le linee tratteggiate rappresentano la media surrogata

## **Modifiche della rete cerebrale su larga scala relative alla progressione della malattia**

Esaminando la struttura delle reti cerebrali su larga scala, abbiamo indagato se ci fossero circuiti cerebrali specifici più colpiti rispetto ad altri, in associazione con il progredire della malattia.

Innanzitutto, abbiamo utilizzato un grafico ponderato per esaminare i network degenerati nella banda alfa (10Hz) e nella banda delta (4Hz); i nodi rappresentano i canali EEG e le linee mostrano un'intensità del colore pesata proporzionalmente ai valori wPLI (Figura 10 a-b) e oCC (Figura 10c-d).

Il gruppo di elettrodi frontali e gli accoppiamenti di fase interemisferici hanno mostrato una riduzione del numero di linee significative, considerando le linee che erano significative in almeno il 50%, 66% (Figura 10a-b) e 75% dei soggetti.

Successivamente, è stato osservato che le correlazioni di ampiezza erano più pronunciate nei canali centrali e posteriori, mentre i canali frontali mostravano una riduzione delle linee significative in almeno il 50% e 66% (Figura 10 c-d) dei soggetti, tra le due sessioni di registrazione.

Tali dati suggeriscono la presenza di una evidente riduzione del numero di connessioni della sincronizzazione di fase in banda alfa e della correlazione dell'ampiezza in banda delta, tra la base ed il follow-up, principalmente nei gruppi di canali frontali, centrali ed interemisferici. Questo dato, a fronte di un simultaneo aumento della sincronizzazione di fase, potrebbe rappresentare un effetto compensatorio cerebrale alla progressione della malattia.

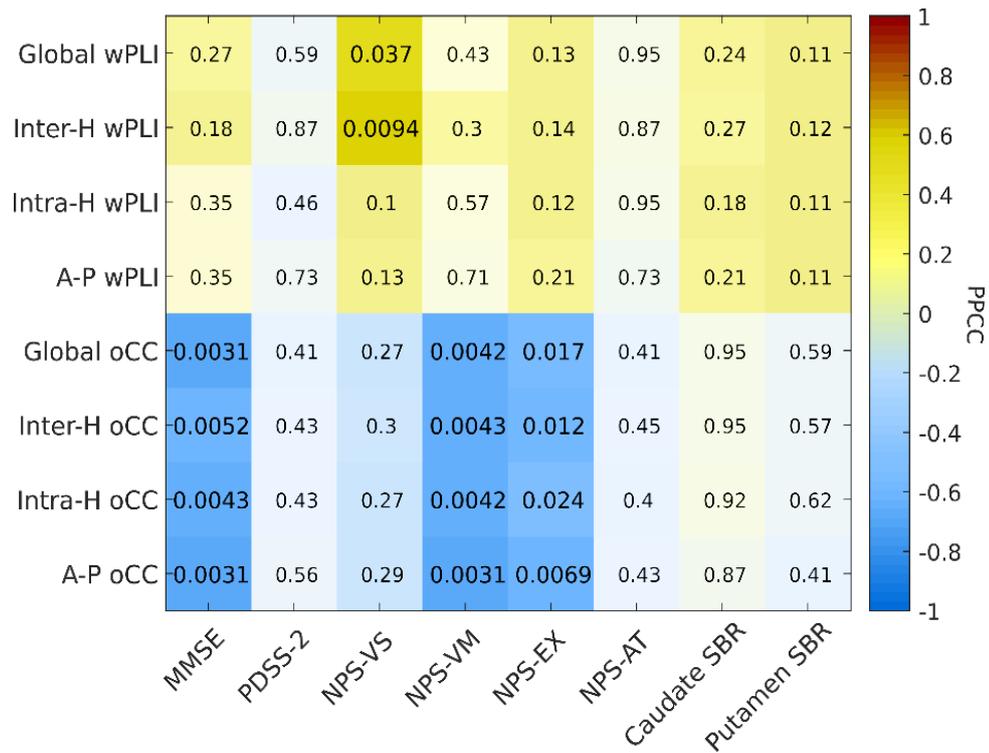


## **Correlati clinici e neuropsicologici della sincronizzazione di fase e della correlazione dell'ampiezza**

Infine, ci si è chiesti se la sincronizzazione di fase e la correlazione dell'ampiezza fossero correlati con i parametri clinici, neuropsicologici e di imaging dopaminergico presinaptico. Per fare questo, è stata effettuata una correlazione parziale di Pearson, corretta per età, tra wPLI a 10 Hz e oCC a 4 Hz con i parametri clinici, neuropsicologici e DAT-SPECT (Figura 11).

In particolare, è stata osservata una correlazione diretta tra i valori wPLI globali e interemisferici ed i punteggi NPS visuo-spaziale ( $p < 0,05$ ). D'altra parte, l'oCC ha mostrato una correlazione inversa con il MMSE ed i punteggi NPS di memoria verbale e delle funzioni esecutive.

Questi risultati supportano l'ipotesi che le modifiche della sincronizzazione di fase in banda alfa e della correlazione dell'ampiezza in banda delta sostengano un meccanismo compensatorio alla progressione di malattia nei soggetti iRBD.



**Figura 11.** Le alterazioni della sincronizzazione di fase e della correlazione dell'ampiezza sono correlate ai punteggi clinici e NPS. Coefficiente di correlazione parziale di Pearson aggiustato per età con correzione Benjamini-Hochberg di wPLI (10 Hz) e oCC (4 Hz) con dati clinici, cognitivi e SBR medi. Abbiamo testato l'ipotesi alternativa che la correlazione non sia 0 con il 95% del livello di significatività. Se il coefficiente di correlazione è 1 c'è una correlazione diretta, se è 0 non c'è correlazione e se è -1 c'è una correlazione inversa. In figura, abbiamo riportato anche il p-value significativo corretto.

**Legenda.** PPCC = Partial Pearson Correlation Coefficient; H = Hemispheric; A-P = Antero-Posterior; wPLI = weighted Phase Lag Index; oCC = orthogonalized Correlation Coefficient; MMSE= Mini-Mental State Examination; PDSS-2 = Parkinson's Disease Sleep Scale; NPS-VS, NPS-VM, NPS-EX and NPS-AT = Neuropsychological visuo-spatial, verbal-memory, executive index and attention-mix, respectively; SBR= Specific to non-displaceable binding ratio.

## Discussione

In questo studio, per la prima volta sono stati esaminati longitudinalmente i pazienti iRBD utilizzando valutazioni seriali HD-EEG, DAT-SPECT, cliniche e NPS. I pazienti sono stati studiati al momento della diagnosi di iRBD e poi circa due anni dopo.

In accordo con i dati di letteratura (Fantini et al., 2003; Iranzo et al., 2010; O'Reilly et al., 2015; Rodrigues Brazète et al., 2016, 2013; Sasai et al., 2013), abbiamo rilevato uno spostamento consistente del picco di potenza alfa verso la banda theta dei pazienti con iRBD rispetto ai controlli sani di pari età.

Alla visita di follow-up, il rallentamento del ritmo alfa è rimasto stabile senza un netto peggioramento con il progredire della malattia. Tuttavia, dal baseline al follow-up è stato riscontrato un aumento significativo della sincronizzazione di fase nella banda alfa (8-13 Hz) in ciascun gruppo di canali.

Numerosi studi di letteratura hanno mostrato l'importanza di studiare la sincronizzazione di fase nelle fasi iniziali e prodromiche delle malattie neurodegenerative (Babiloni et al., 2018, 2019; Bajo et al., 2012, 2010; Knyazeva et al., 2013; López et al., 2014; Pusil et al., 2019). Generalmente, l'ipersincronia in banda theta, alfa e beta è associata alla progressione della malattia (Bajo et al., 2012; Knyazeva et al., 2013; López et al., 2014; Pusil et al., 2019), tendendo a diminuire nella fase avanzata della patologia (Knyazeva et al., 2013; Pusil et al., 2019). Tuttavia, l'aumento della sincronizzazione di fase è stato anche associato a fenomeni compensatori del deterioramento cognitivo (Bajo et al 2012).

Inoltre, l'ipersincronia è stata anche considerata come un segno di una iniziale alterazione che precede la distruzione del network cerebrale precocemente alla comparsa di demenza (Pusil et al 2019).

Una alterazione della sincronizzazione di fase potrebbe essere osservata anche nelle sinucleinopatie prodromiche. Infatti, i segni distintivi del declino cognitivo e della neurodegenerazione includono il rallentamento del ritmo alfa dell'EEG (Fantini et al., 2003), alterazioni della connettività funzionale encefalica globale e specifica studiata sia mediante tecniche elettrofisiologiche (Pusil et al., 2019; Sunwoo et al., 2017) sia con MRI funzionale (Byun et al., 2020; Campabadal et al., 2020; Ellmore et al., 2013).

In particolare, nei pazienti iRBD con deterioramento cognitivo la potenza del ritmo alfa diminuisce e viene sostituita da un aumento dell'attività delta/theta rispetto ai controlli sani di pari età (Rodrigues Brazète et al., 2013).

Nel presente studio, l'aumento della sincronizzazione di fase nella banda alfa tra baseline e il follow-up era significativamente e positivamente correlato con i punteggi neuropsicologici, specialmente nelle funzioni esecutive. Questo dato supporta l'ipotesi che l'aumento della sincronizzazione di fase possa riflettere l'attivazione di un meccanismo compensatorio cerebrale per controbilanciare il declino cognitivo durante la neurodegenerazione anche nei pazienti con RBD. Inoltre, è importante sottolineare come la sincronizzazione di fase in banda alfa abbia mostrato una correlazione diretta, seppur senza raggiungere la soglia di significatività ( $p=0,11$ ), con la funzione dopaminergica nigro-striatale, in particolare a livello del putamen, che è un

noto marker di neurodegenerazione nei pazienti iRBD e nelle sinucleinopatie in generale.

I nostri dati mostrano che la sincronizzazione di fase fosse principalmente aumentata nei lobi parietali e occipitali al follow-up e l'iper-sincronizzazione fosse più pronunciata nell'emisfero destro. Questo risultato è in accordo con i dati della letteratura che mostrano che le regioni cerebrali posteriori sono principalmente coinvolte nelle funzioni cognitive nei pazienti con sinucleinopatia conclamata come il PD (Nobili et al., 2011; Wu et al., 2018) e DLB (Morbelli et al., 2019), così come nelle sinucleinopatie prodromiche (Campabadal et al., 2020; Vendette et al., 2012).

Inoltre, uno studio recente ha mostrato una significativa asimmetria della degenerazione cerebrale nei pazienti con iRBD, con un maggior coinvolgimento dell'emisfero sinistro (Iranzo et al., 2020). Pertanto, l'aumento della sincronizzazione di fase nell'emisfero destro potrebbe riflettere il meccanismo cerebrale compensatorio dell'emisfero meno colpito. Come ulteriore risultato, è stata riscontrata una significativa riduzione della correlazione dell'ampiezza in tutti i lobi al follow-up rispetto al baseline. In particolare, questa riduzione è stata significativa nella banda delta (4 Hz), ed è risultata significativamente ed inversamente correlata con MMSE, memoria verbale e funzioni esecutive (Figura 11). La correlazione momento per momento delle fluttuazioni di ampiezza EEG mostra pattern spaziali simili a quelli dei network BOLD in resting-state (Hipp et al 2012). In effetti, dati di letteratura precedente testimoniano la presenza di pazienti iRBD con alterata attività BOLD a livello nigro-striatale, nigro-corticale e cortico-corticale

(Byun et al., 2020; Campabadal et al., 2020; Ellmore et al., 2013; Rolinski et al., 2016). In particolare, in accordo con i dati del presente studio, un'interruzione della connettività funzionale nelle regioni cerebrali posteriori è stata associata a deterioramento cognitivo nei pazienti con iRBD (Campabadal et al., 2020).

Le alterazioni della qualità e quantità del sonno potrebbero svolgere un ruolo nella funzione cognitiva (Medic et al., 2017). Pertanto, è stato studiato se gli accoppiamenti funzionali su larga scala potessero essere associati all'alterazione del sonno. Nel presente studio, non è stata trovata alcuna correlazione significativa né per quanto riguarda la correlazione dell'ampiezza delta né per la sincronizzazione di fase alfa ed i punteggi PDSS-2 (Figura 11). Si può quindi ipotizzare che l'associazione tra accoppiamenti funzionali di fase e ampiezza e la funzione cognitiva sia indipendente da eventuali disturbi del sonno nei pazienti iRBD che hanno preso parte allo studio.

In conclusione, questo studio per la prima volta indaga i cambiamenti della sincronizzazione di fase e della correlazione di ampiezza nei soggetti iRBD in due distinti punti temporali, utilizzando dati HD-EEG e correlandoli con dati longitudinali DAT-SPECT e neuropsicologici.

Comprendere l'evoluzione nel tempo dei biomarcatori clinici, di imaging e neurofisiologici nell'iRBD potrebbe migliorare la nostra comprensione degli stadi prodromici delle sinucleinopatie, potenzialmente aiutando ad identificare quei pazienti che sono più probabilmente idonei al trattamento neuroprotettivo, quando sarà disponibile. I risultati suggeriscono che

l'aumento globale della sincronizzazione di fase alfa e la riduzione della correlazione dell'ampiezza delta potrebbero rappresentare un correlato elettrofisiologico dell'attivazione di un meccanismo compensatorio su larga scala per bilanciare il declino cognitivo.

## Bibliografia

- Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. *Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. Neurology.* 2000 Nov 14;55(9):1410-2. doi: 10.1212/wnl.55.9.1410. PMID: 11087796.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. *Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res.* 1990;85:119-46. PMID: 2094891.
- American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders. Third Edition. American Academy of Sleep Medicine, Chicago 2014
- 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 Dec;36:82-95. doi: 10.1016/j.smrv.2016.11.002. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28082168.
- Arnaldi D, Chincarini A, De Carli F, Famà F, Girtler N, Brugnolo A, Pardini M, Massa F, Meli R, Schenone C, Bauckneht M, Morbelli S, Nobili F. *The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. Sleep Med.* 2021 Mar;79:205-210. doi: 10.1016/j.sleep.2020.02.011. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32451160.
- Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, Sonka K, Boeve B, Miyamoto T, Puligheddu M, De Cock VC, Terzaghi M, Plazzi G, Tachibana N, Morbelli S, Rolinski M, Dusek P, Lowe V, Miyamoto M, Figorilli M, Verbizier D, Bossert I, Antelmi E, Meli R, Barber TR, Trnka J, Miyagawa T, Serra A, Pizza F, Bauckneht M, Bradley KM, Zogala D, McGowan DR, Jordan L, Manni R, Nobili F. *Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. Brain.* 2021 Feb 12;144(1):278-287. doi: 10.1093/brain/awaa365. PMID: 33348363.
- Arnaldi D, Cordano C, De Carli F, Accardo J, Ferrara M, Picco A, Tamburini T, Brugnolo A, Abbruzzese G, Nobili F. *Parkinson's Disease Sleep Scale 2: application in an Italian population. Neurol Sci.* 2016 Feb;37(2):283-8. doi: 10.1007/s10072-015-2409-5. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26520846.
- Arnaldi D, De Carli F, Picco A, Ferrara M, Accardo J, Bossert I, Famà F, Girtler N, Morbelli S, Sambuceti G, Nobili F. *Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? Neurobiol Aging.* 2015

*Dec*;36(12):3300-3305. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.025. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26410306.

Arnaldi D, Famà F, De Carli F, Morbelli S, Ferrara M, Picco A, Accardo J, Primavera A, Sambuceti G, Nobili F. The Role of the Serotonergic System in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2015 Sep 1;38(9):1505-9. doi: 10.5665/sleep.5000. PMID: 25845692; PMCID: PMC4531419.

Arnaldi D, Morbelli S, Brugnolo A, Girtler N, Picco A, Ferrara M, Accardo J, Buschiazzo A, de Carli F, Pagani M, Nobili F. Functional neuroimaging and clinical features of drug naive patients with de novo Parkinson's disease and probable RBD. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:47-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.031. Epub 2016 May 30. PMID: 27264343.

Arnulf I, Neutel D, Herlin B, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Cochen de Cock V, Vidailhet M. Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep*. 2015 Oct 1;38(10):1529-35. doi: 10.5665/sleep.5040. PMID: 26085299; PMCID: PMC4576326.

Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):677-89. doi: 10.1002/mds.24957. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22447623.

Babayán A, Erbey M, Kumral D, Reinelt JD, Reiter AMF, Röbbig J, Schaare HL, Uhlig M, Anwänder A, Bazin PL, Horstmann A, Lampe L, Nikulin VV, Okon-Singer H, Preusser S, Pampel A, Rohr CS, Sacher J, Thöne-Otto A, Trapp S, Nierhaus T, Altmann D, Arelin K, Blöchl M, Bongartz E, Breig P, Cesnaite E, Chen S, Cozatl R, Czerwonatis S, Dambrauskaite G, Dreyer M, Enders J, Engelhardt M, Fischer MM, Forschack N, Golchert J, Golz L, Guran CA, Hedrich S, Hentschel N, Hoffmann DI, Huntenburg JM, Jost R, Kosatschek A, Kunzendorf S, Lammers H, Lauckner ME, Mahjoory K, Kanaan AS, Mendes N, Menger R, Morino E, Nätke K, Neubauer J, Noyan H, Oligschläger S, Panczyszyn-Trzewik P, Poehlchen D, Putzke N, Roski S, Schaller MC, Schieferbein A, Schlaak B, Schmidt R, Gorgolewski KJ, Schmidt HM, Schrimpf A, Stasch S, Voss M, Wiedemann A, Margulies DS, Gaebler M, Villringer A. A mind-brain-body dataset of MRI, EEG, cognition, emotion, and peripheral physiology in young and old adults. *Sci Data*. 2019 Feb 12;6:180308. doi: 10.1038/sdata.2018.308. PMID: 30747911; PMCID: PMC6371893.

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Catania V, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Bonanni

L, Franciotti R, Onofrj M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Garn H, Fraioli L, Pievani M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Başar E, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, De Pandis MF, Vacca L, Frisoni GB, Stocchi F. Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Clin Neurophysiol.* 2018 Apr;129(4):766-782. doi: 10.1016/j.clinph.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2019 Jun;130(6):1078. PMID: 29448151.

Babiloni C, Del Percio C, Pascarelli MT, Lizio R, Noce G, Lopez S, Rizzo M, Ferri R, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Salvetti M, Cipollini V, Franciotti R, Onofrj M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Aarsland D, Parnetti L, Farotti L, Marizzoni M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Hampel H, Frisoni GB, De Pandis MF, Bonanni L. Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases. *Neurobiol Aging.* 2019 May;77:112-127. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.013. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30797169.

Bajo R, Castellanos NP, Cuesta P, Aurtenetxe S, Garcia-Prieto J, Gil-Gregorio P, del-Pozo F, Maestu F. Differential patterns of connectivity in progressive mild cognitive impairment. *Brain Connect.* 2012;2(1):21-4. doi: 10.1089/brain.2011.0069. PMID: 22458376.

Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, Campo P, Castellanos NP, Gil P, Moratti S, Pereda E, Del-Pozo F. Functional connectivity in mild cognitive impairment during a memory task: implications for the disconnection hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(1):183-93. doi: 10.3233/JAD-2010-100177. PMID: 20847450.

Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord.* 2000 Jul;15(4):692-8. doi: 10.1002/1531-8257(200007)15:4<692::aid-mds1014>3.0.co;2-v. PMID: 10928580.

Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12): 1600e9.

- Berry RB, Albertario CL, Harding SM, Lloyd RM, Plante DT, Quan SF, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.*
- Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Lin SC, Bieniek K, Tippmann-Peikert M, Boot B, St Louis EK, Knopman DS, Petersen RC, Silber MH. *Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. J Clin Sleep Med. 2013 May 15;9(5):475-80. doi: 10.5664/jcsm.2670. PMID: 23674939; PMCID: PMC3629322.*
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC. *REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. Neurology. 1998 Aug;51(2):363-70. doi: 10.1212/wnl.51.2.363. PMID: 9710004.*
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. *Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain. 2007 Nov;130(Pt 11):2770-88. doi: 10.1093/brain/awm056. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17412731.*
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9. PMID: 12498954.*
- Brooks PL, Peever JH. *Glycinergic and GABA(A)-mediated inhibition of somatic motoneurons does not mediate rapid eye movement sleep motor atonia. J Neurosci. 2008 Apr 2;28(14):3535-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5023-07.2008. PMID: 18385312; PMCID: PMC6671096.*
- Byun JI, Kim HW, Kang H, Cha KS, Sunwoo JS, Shin JW, Moon J, Lee ST, Jung KH, Chu K, Kim M, Shin WC, Lee DS, Schenck CH, Lee SK, Jung KY. *Corrigendum to "Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder" [Sleep Med 69 (2020) 198-203]. Sleep Med. 2020 Nov;75:547. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.023. Epub 2020 May 23. Erratum for: Sleep Med. 2020 May;69:198-203. PMID: 32451159.*
- Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. *The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and*

validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Aug;34(8):1240-53. doi: 10.1007/s00259-006-0357-2. Epub 2007 Feb 8. PMID: 17287959.

Campabadal A, Abos A, Segura B, Serradell M, Uribe C, Baggio HC, Gaig C, Santamaria J, Compta Y, Bargallo N, Junque C, Iranzo A. Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102138. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102138. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31911344; PMCID: PMC6948254.

Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu OL, Någren K, Nobili F, Walker Z, Van Laere K. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Feb;37(2):443-50. doi: 10.1007/s00259-009-1267-x. PMID: 19838702.

De Cock VC, Debs R, Oudiette D, Leu S, Radji F, Tiberge M, Yu H, Bayard S, Roze E, Vidailhet M, Dauvilliers Y, Rascol O, Arnulf I. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain*. 2011 Mar;134(Pt 3):856-62. doi: 10.1093/brain/awq379. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21310729.

De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, Roze E, Willer JC, Derenne JP, Agid Y, Arnulf I. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):450-6. doi: 10.1093/brain/awl363. PMID: 17235126.

De Marzi R, Seppi K, Högl B, Müller C, Scherfler C, Stefani A, Iranzo A, Tolosa E, Santamaria J, Gizewski E, Schocke M, Skalla E, Kremser C, Poewe W. Loss of dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0 tesla susceptibility-weighted imaging in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 2016 Jun;79(6):1026-30. doi: 10.1002/ana.24646. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27016314.

Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*. 2000 Jun;123 ( Pt 6):1155-60. doi: 10.1093/brain/123.6.1155. PMID: 10825354.

Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus JF, Wetter CT, Trenkwalder C, Schwarz J, Noachtar S. Increased muscle activity during rapid eye movement

- sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. Sleep. 2003 Aug 1;26(5):507-12. doi: 10.1093/sleep/26.5.507. PMID: 12938802.*
- Ellmore TM, Castrionta RJ, Hendley KL, Aalbers BM, Furr-Stimming E, Hood AJ, Suescun J, Beurlot MR, Hendley RT, Schiess MC. Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. Sleep. 2013 Dec 1;36(12):1885-92. doi: 10.5665/sleep.3222. PMID: 24293763; PMCID: PMC3825438.*
- Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, Ferini-Strambi L. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep. 2011 May 1;34(5):619-25. PMID: 21532955; PMCID: PMC3079941.*
- Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, Rompré S, Décary A, Carrier J, Montplaisir J. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. Ann Neurol. 2003 Jun;53(6):774-80. doi: 10.1002/ana.10547. PMID: 12783424.*
- 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 Dec 24;59(12):1889-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000038348.94399.f6. PMID: 12499479.*
- Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, 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 Jan 13;62(1):41-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000101726.69701.fa. PMID: 14718695.*
- Frauscher B, Ehrmann L, Zamarian L, Auer F, Mitterling T, Gabelia D, Brandauer E, Delazer M, Poewe W, Högl B. Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. Mov Disord. 2012 Nov;27(13):1673-8. doi: 10.1002/mds.25223. PMID: 23192924.*
- Frauscher B, Iranzo A, Högl B, Casanova-Molla J, Salamero M, Gschliesser V, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J; SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona group). Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. Sleep. 2008 May;31(5):724-31. doi: 10.1093/sleep/31.5.724. PMID: 18517042; PMCID: PMC2398742.*

- Fries P. *Rhythms for Cognition: Communication through Coherence*. *Neuron*. 2015 Oct 7;88(1):220-35. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.034. PMID: 26447583; PMCID: PMC4605134.
- Gagnon JF, Bertrand JA, Génier Marchand D. *Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder*. *Front Neurol*. 2012 May 17;3:82. doi: 10.3389/fneur.2012.00082. PMID: 22629254; PMCID: PMC3354332.
- Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, Petit D, Carrier J, Rompré S, Décary A, Panisset M, Montplaisir J. *Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia*. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):401-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000106460.34682.e9. PMID: 14872020.
- Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. *Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder*. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):742-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000233926.47469.73. PMID: 16966533.
- Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J. *Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease*. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):39-47. doi: 10.1002/ana.21680. PMID: 19670440.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; *International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment*. *Mild cognitive impairment*. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1262-70. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5. PMID: 16631882.
- Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. *Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies*. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):187-204. doi: 10.1007/s00401-011-0852-9. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21720849.
- Hipp JF, Hawellek DJ, Corbetta M, Siegel M, Engel AK. *Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity*. *Nat Neurosci*. 2012 Jun;15(6):884-90. doi: 10.1038/nn.3101. PMID: 22561454; PMCID: PMC3861400.
- Holmes CJ, Mainville LS, Jones BE. *Distribution of cholinergic, GABAergic and serotonergic neurons in the medial medullary reticular formation and their projections studied by cytotoxic lesions in the cat*. *Neuroscience*. 1994 Oct;62(4):1155-78. doi: 10.1016/0306-4522(94)90351-4. PMID: 7845592.

- Iranzo A, Isetta V, Molinuevo JL, Serradell M, Navajas D, Farre R, Santamaria J. *Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep Med. 2010 Jun;11(6):534-9. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.006. Epub 2010 May 11. PMID: 20462792.*
- Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. *Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1070-7. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70216-7. Epub 2010 Sep 16. Erratum in: Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1045. PMID: 20846908.*
- Iranzo A, Santamaría J, Valldeoriola F, Serradell M, Salamero M, Gaig C, Niñerola-Baizán A, Sánchez-Valle R, Lladó A, De Marzi R, Stefani A, Seppi K, Pavia J, Högl B, Poewe W, Tolosa E, Lomeña F. *Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):419-428. doi: 10.1002/ana.25026. PMID: 28833467.*
- Iranzo A, Stefani A, Niñerola-Baizán A, Stokner H, Serradell M, Vilas D, Holzkecht E, Gaig C, Pavia J, Lomeña F, Reyes D, Seppi K, Santamaria J, Högl B, Tolosa E, Poewe W; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) Group. *Left-hemispheric predominance of nigrostriatal deficit in isolated REM sleep behavior disorder. Neurology. 2020 Apr 14;94(15):e1605-e1613. doi: 10.1212/WNL.00000000000009246. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161031.*
- Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. *REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. Sleep. 2013 Aug 1;36(8):1147-52. doi: 10.5665/sleep.2874. PMID: 23904674; PMCID: PMC3700711.*
- Kim YK, Yoon IY, Kim JM, Jeong SH, Kim KW, Shin YK, Kim BS, Kim SE. *The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. Eur J Neurol. 2010 Mar;17(3):487-92. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19968708.*
- Knyazeva MG, Carmeli C, Khadivi A, Ghika J, Meuli R, Frackowiak RS. *Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2013*

- Mar;34(3):694-705. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22902196.
- Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci*. 1988 Dec;8(12):4790-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.08-12-04790.1988. PMID: 2904495; PMCID: PMC6569564.
- Leclair-Visonneau L, Oudiette D, Gaymard B, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Do the eyes scan dream images during rapid eye movement sleep? Evidence from the rapid eye movement sleep behaviour disorder model. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1737-46. doi: 10.1093/brain/awq110. Epub 2010 May 16. Erratum in: *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):1286. PMID: 20478849.
- Li SX, Wing YK, Lam SP, Zhang J, Yu MW, Ho CK, Tsoh J, Mok V. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med*. 2010 Jan;11(1):43-8. doi: 10.1016/j.sleep.2009.06.008. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19945912.
- Li Y, Kang W, Yang Q, Zhang L, Zhang L, Dong F, Chen S, Liu J. Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16):1493-1500. doi: 10.1212/WNL.0000000000003838. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28330956; PMCID: PMC5395071.
- López ME, Bruña R, Aurtenetxe S, Pineda-Pardo JÁ, Marcos A, Arrazola J, Reinoso AI, Montejo P, Bajo R, Maestú F. Alpha-band hypersynchronization in progressive mild cognitive impairment: a magnetoencephalography study. *J Neurosci*. 2014 Oct 29;34(44):14551-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0964-14.2014. PMID: 25355209; PMCID: PMC6608420.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006 Jun 1;441(7093):589-94. doi: 10.1038/nature04767. Epub 2006 May 10. PMID: 16688184.
- Manni R, Ratti PL, Terzaghi M. Secondary "incidental" REM sleep behavior disorder: do we ever think of it? *Sleep Med*. 2011 Dec;12 Suppl 2:S50-3. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.011. PMID: 22136900.
- Marques A, Dujardin K, Boucart M, Pins D, Delliaux M, Defebvre L, Derambure P, Monaca C. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*. 2010 Mar;257(3):383-91. doi: 10.1007/s00415-009-5328-7. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19789940.

- Massicotte-Marquez J, Carrier J, Décary A, Mathieu A, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. *Slow-wave sleep and delta power in rapid eye movement sleep behavior disorder. Ann Neurol.* 2005 Feb;57(2):277-82. doi: 10.1002/ana.20373. PMID: 15668971.
- Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB, Carrier J, Montplaisir J. *Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology.* 2008 Apr 8;70(15):1250-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216303.
- McKenna D, Peever J. *Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. Mov Disord.* 2017 May;32(5):636-644. doi: 10.1002/mds.27003. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394031.
- Medic G, Wille M, Hemels ME. *Short- and long-term health consequences of sleep disruption. Nat Sci Sleep.* 2017 May 19;9:151-161. doi: 10.2147/NSS.S134864. PMID: 28579842; PMCID: PMC5449130.
- Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, Nakano I, Hirata K. *Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. Sleep Med.* 2012 Jan;13(1):102-6. doi: 10.1016/j.sleep.2011.03.024. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22033122.
- Morbelli S, Chincarini A, Brendel M, Rominger A, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Kramberger MG, Trost M, Garibotto V, Nicastrò N, Frisoni GB, Lemstra AW, van der Zande J, Pilotto A, Padovani A, Garcia-Ptacek S, Savitcheva I, Ochoa-Figueroa MA, Davidsson A, Camacho V, Peira E, Arnaldi D, Bauckneht M, Pardini M, Sambuceti G, Aarsland D, Nobili F. *Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies. Ann Neurol.* 2019 May;85(5):715-725. doi: 10.1002/ana.25453. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30805951.
- Mulvihill KG. *Presynaptic regulation of dopamine release: Role of the DAT and VMAT2 transporters. Neurochem Int.* 2019 Jan;122:94-105. doi: 10.1016/j.neuint.2018.11.004. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30465801.
- Nobili F, Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, De Carli F, Brugnolo A, Dessi B, Girtler N, Morbelli S, Abruzzese G, Sambuceti G, Rodriguez G. *Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Dec;38(12):2209-18. doi: 10.1007/s00259-011-1874-1. Epub 2011 Jul 9. PMID: 21744112.

- O'Reilly C, Godin I, Montplaisir J, Nielsen T. REM sleep behaviour disorder is associated with lower fast and higher slow sleep spindle densities. *J Sleep Res.* 2015 Dec;24(6):593-601. doi: 10.1111/jsr.12309. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26041532.
- Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep.* 2009 Dec;32(12):1621-7. doi: 10.1093/sleep/32.12.1621. PMID: 20041598; PMCID: PMC2786046.
- Palermo G, Ceravolo R. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. *Cells.* 2019 Aug 10;8(8):872. doi: 10.3390/cells8080872. PMID: 31405186; PMCID: PMC6721747.
- Peever J, Fuller PM. Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Curr Biol.* 2016 Jan 11;26(1):R34-5. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.011. PMID: 26766231; PMCID: PMC5846126.
- Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* 2014 May;37(5):279-88. doi: 10.1016/j.tins.2014.02.009. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24673896.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989 Feb;72(2):184-7. doi: 10.1016/0013-4694(89)90180-6. PMID: 2464490.
- Plazzi G, Montagna P, Meletti S, Lugaresi E. Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. *Sleep Med.* 2002 May;3(3):279-82. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00014-x. PMID: 14592220.
- Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romanets S, Panisset M, Gagnon JF. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):720-6. doi: 10.1002/mds.24939. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22322798.
- Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Dauvilliers Y, Ju YE, Puligheddu M, Sonka K, Pelletier A, Santamaria J, Frauscher B, Leu-Semenescu S, Zucconi M, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Carlander B, Fantini ML, Montplaisir JY. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol.* 2015 May;77(5):830-9. doi: 10.1002/ana.24385. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25767079; PMCID: PMC5769479.

Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidebreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlknecht P, Holznecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019 Mar 1;142(3):744-759. doi: 10.1093/brain/awz030. PMID: 30789229; PMCID: PMC6391615.

Pusil S, López ME, Cuesta P, Bruña R, Pereda E, Maestú F. Hypersynchronization in mild cognitive impairment: the 'X' model. *Brain*. 2019 Dec 1;142(12):3936-3950. doi: 10.1093/brain/awz320. PMID: 31633176.

Pyatigorskaya N, Gaurav R, Arnaldi D, Leu-Semenescu S, Yahia-Cherif L, Valabregue R, Vidailhet M, Arnulf I, Lehericy S. Magnetic Resonance Imaging Biomarkers to Assess Substantia Nigra Damage in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017 Nov 1;40(11). doi: 10.1093/sleep/zsx149. PMID: 28958075.

Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, Génier Marchand D, Escudier F, Gaubert M, Bourgouin PA, Carrier J, Monchi O, Joubert S, Blanc F, Gagnon JF. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1759-e1770. doi: 10.1212/WNL.0000000000005523. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29669906; PMCID: PMC5957304.

Rodrigues Brazète J, Gagnon JF, Postuma RB, Bertrand JA, Petit D, Montplaisir J. Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiol Aging*. 2016 Jan;37:74-81. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26545633.

Rodrigues Brazète J, Montplaisir J, Petit D, Postuma RB, Bertrand JA, Génier Marchand D, Gagnon JF. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med*. 2013 Nov;14(11):1059-63. doi: 10.1016/j.sleep.2013.06.013. Epub 2013 Sep 8. PMID: 24095264.

- Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, Roussakis AA, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Quinnell T, Zaiwalla Z, Klein JC, Mackay CE, Hu MT. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*. 2016 Aug;139(Pt 8):2224-34. doi: 10.1093/brain/aww124. Epub 2016 Jun 12. PMID: 27297241; PMCID: PMC4958897.
- Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, Kiferle L, Bonuccelli U, Ceravolo R. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):626-30. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02898.x. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20050904.
- Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*. 2013 Dec 1;36(12):1893-9. doi: 10.5665/sleep.3224. PMID: 24293764; PMCID: PMC3825439.
- 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 Aug;14(8):744-8. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.009. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23347909.
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986 Jun;9(2):293-308. doi: 10.1093/sleep/9.2.293. PMID: 3505730.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002 Mar 15;25(2):120-38. doi: 10.1093/sleep/25.2.120. PMID: 11902423.
- Schenkel E, Siegel JM. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neurosci Lett*. 1989 Mar 27;98(2):159-65. doi: 10.1016/0304-3940(89)90503-x. PMID: 2565566.
- Siegel JM. The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. *Nat Neurosci*. 2006 Jun;9(6):721-2. doi: 10.1038/nn0606-721. PMID: 16732200.
- Sixel-Döring F, Schweitzer M, Mollenhauer B, Trenkwalder C. 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 Feb 15;7(1):75-80. PMID: 21344049; PMCID: PMC3041623.*

*Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, Jost W, Möllers MO, Fassbender K, Kirsch CM, Dillmann U. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2007 Mar;114(3):331-5. doi: 10.1007/s00702-006-0518-2. Epub 2006 May 24. PMID: 16715205.*

*St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. Mayo Clin Proc. 2017 Nov;92(11):1723-1736. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.007. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29101940; PMCID: PMC6095693.*

*Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. Brain. 2005 Jan;128(Pt 1):126-37. doi: 10.1093/brain/awh322. Epub 2004 Nov 17. PMID: 15548552.*

*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 Dec;22(16):2386-93. doi: 10.1002/mds.21740. PMID: 17894337.*

*Sulzer D, Cragg SJ, Rice ME. Striatal dopamine neurotransmission: regulation of release and uptake. Basal Ganglia. 2016 Aug;6(3):123-148. doi: 10.1016/j.baga.2016.02.001. PMID: 27141430; PMCID: PMC4850498.*

*Sunwoo JS, Lee S, Kim JH, Lim JA, Kim TJ, Byun JI, Jeong MH, Cha KS, Choi JW, Kim KH, Lee ST, Jung KH, Park KI, Chu K, Kim M, Lee SK, Jung KY. Altered Functional Connectivity in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Resting-State EEG Study. Sleep. 2017 Jun 1;40(6). doi: 10.1093/sleep/zsx058. PMID: 28431177.*

*Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. Comput Intell Neurosci. 2011;2011:879716. doi: 10.1155/2011/879716. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21584256; PMCID: PMC3090754.*

*Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker*

of neurodegenerative disease? *Sleep Med.* 2008 May;9(4):343-51. doi: 10.1016/j.sleep.2007.06.013. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17766178.

Tsai JH, Yang P, Chen CC, Chung W, Tang TC, Wang SY, Liu JK. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 Jan;19(1):74-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.007. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18819779.

Uhl GR. Dopamine transporter: basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Mov Disord.* 2003 Oct;18 Suppl 7:S71-80. doi: 10.1002/mds.10578. PMID: 14531049.

Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, Soucy JP, Postuma RB, Dang-Vu TT, Gagnon JF. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1255-61. doi: 10.1002/mds.25034. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791632.

Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. *J Neurosci.* 2009 Jul 22;29(29):9361-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0737-09.2009. PMID: 19625526; PMCID: PMC2758912.

Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CM. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage.* 2011 Apr 15;55(4):1548-65. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.055. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21276857.

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001 Jun;32(6):1318-22. doi: 10.1161/01.str.32.6.1318. PMID: 11387493.

Wing YK, Lam SP, Zhang J, Leung E, Ho CL, Chen S, Cheung MK, Li SX, Chan JW, Mok V, Tsoh J, Chan A, Ho CK. Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression. *Neurology.* 2015 Feb 3;84(5):516-22. doi: 10.1212/WNL.0000000000001215. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25568298.

Wing YK, Li SX, Mok V, Lam SP, Tsoh J, Chan A, Yu MW, Lau CY, Zhang J, Ho CK. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):470-2. doi: 10.1136/jnnp-2011-301232. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22250185.

- Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004 Mar 15;27(2):317-21. doi: 10.1093/sleep/27.2.317. PMID: 15124729.
- Wu L, Liu FT, Ge JJ, Zhao J, Tang YL, Yu WB, Yu H, Anderson T, Zuo CT, Chen L, Wang J. Clinical characteristics of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease and its related pattern in 18 F-FDG PET imaging. *Hum Brain Mapp*. 2018 Dec;39(12):4652-4662. doi: 10.1002/hbm.24311. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29999569; PMCID: PMC6866526.
- Youn S, Kim T, Yoon IY, Jeong J, Kim HY, Han JW, Kim JM, Kim KW. Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):890-6. doi: 10.1136/jnnp-2015-311437. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26361986.
- Zambelis T, Paparrigopoulos T, Soldatos CR. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun;72(6):821-2. doi: 10.1136/jnnp.72.6.821. PMID: 12023439; PMCID: PMC1737937.
- Zoetmulder M, Nikolic M, Biernat H, Korbo L, Friberg L, Jennum P. Increased Motor Activity During REM Sleep Is Linked with Dopamine Function in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):895-903. doi: 10.5664/jcsm.5896. PMID: 27070245; PMCID: PMC4877323.



## **Ringraziamenti**

Con questa tesi si concretizza un percorso durato sei anni, ricco di soddisfazioni, gioie, sfide, ansie e paure.

Voglio dedicarla a tutte le persone che mi sono state vicine in questo periodo speciale della mia vita, che senza dubbio ricorderò per sempre.

*Ai miei genitori che mi hanno reso l'uomo che sono.*

*A mio fratello che mi ha mostrato ciò a cui un uomo può ambire.*

*A Elisa che riesce sempre a dare un ordine ai miei pensieri ed è al mio fianco mentre divento l'uomo che voglio essere.*

*Ai miei amici di sempre che mi hanno insegnato l'importanza della solidarietà e della condivisione.*

*Al mio relatore, il Prof. Dario Arnaldi che è un esempio di professionalità e dedizione.*