

**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)

**“Valutazione del dolore nei pazienti con disturbo comportamentale  
del sonno REM idiopatico”**

**Relatore:**

*Prof. Dario Arnaldi*

**Correlatore:**

*Dott. Pietro Mattioli*

**Candidata:**

*Bianca Antonioli*

Anno Accademico 2022-2023



# Indice

INTRODUZIONE .....	4
1 Disturbo comportamentale del sonno REM .....	4
1.1 Aspetti clinici .....	4
1.2 Terapia dell'iRBD .....	7
1.3 Epidemiologia .....	8
1.4 Fisiopatologia .....	10
1.5 Diagnosi .....	13
2 RBD e $\alpha$ -sinucleopatie.....	16
2.1 RBD come marker precoce di $\alpha$ -sinucleopatia .....	16
2.2 Biomarcatori di fenocconversione .....	18
2.3 Etica nella comunicazione della diagnosi .....	19
3 Malattia di Parkinson.....	20
3.1 Malattia di Parkinson e sintomi non motori .....	20
3.2 Dolore nella malattia di Parkinson .....	22
SCOPO DELLO STUDIO.....	24
MATERIALI E METODI.....	25
ANALISI STATISTICA.....	29
RISULTATI .....	30
DISCUSSIONE.....	39
CONCLUSIONI.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
RINGRAZIAMENTI.....	52

# INTRODUZIONE

## 1 Disturbo comportamentale del sonno REM

### 1.1 Aspetti clinici

Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD: REM sleep behavior disorder) è una parasonnia descritta per la prima volta nell'uomo da Carlos Shennik e colleghi nel 1986<sup>1</sup>.

Il sonno REM è la fase del sonno in cui si fanno i sogni più complessi ed elaborati e rappresenta circa il 20-25% del sonno totale; si caratterizza per una attività elettroencefalografica simile a quella della veglia, ma presenta atonia muscolare ossia assenza del tono dei muscoli scheletrici, in particolare di quelli antigravitari. Rimangono invece attivi i muscoli che controllano la motilità oculare, per cui è possibile osservare un movimento rapido degli occhi, da cui il nome dello stadio di sonno<sup>2</sup>.

La proporzione di sonno REM aumenta nella seconda metà della notte e, durante il sonno, l'individuo passa più volte da fasi REM a fasi NREM con occasionali transizioni a periodi di veglia<sup>3,4</sup>. In generale, gli episodi di RBD si manifestano nel momento di maggior rappresentazione del sonno REM, soprattutto nella seconda parte della notte e raramente prima di 90 minuti dall'addormentamento, con una evidenza più significativa poche ore prima del risveglio<sup>5</sup>.

L'RBD esprime un comportamento che imita il contenuto dei sogni e, in assenza della fisiologica atonia muscolare, porta alla messa in atto degli stessi attraverso azioni di diversa natura<sup>6</sup>, dato che il disturbo si presenta in modo estremamente variabile, tra i pazienti e anche nello stesso paziente, sia dal punto di vista della frequenza e durata degli episodi, sia dal punto di vista clinico. In ogni caso i movimenti si manifestano solo nel 9.2% del tempo passato nel sonno REM, per il resto prevale la mancanza di atonia muscolare (REM sleep without atonia RSWA)<sup>3,7</sup>. Al risveglio i pazienti sono reattivi e lucidi e riferiscono un sogno con una storia coerente alle azioni poste in essere mentre dormivano, spesso accompagnato da importante carico emotivo<sup>8</sup>.

Possiamo distinguere due forme di RBD: quella idiopatica (iRBD), ovvero senza altri chiari segni o sintomi associati (quali parkinsonismo e/o la demenza), e quella secondaria o sintomatica, associata alla presenza di  $\alpha$ -sinucleopatie come la malattia di Parkinson (PD), la demenza a corpi di Lewy (DLB) e l'atrofia multisistemica (MSA)<sup>9</sup>; più raramente l'RBD può associarsi anche ad altri disturbi neurologici come la narcolessia di tipo 1 o a patologie psichiatriche. Inoltre, alcuni antidepressivi come la fluoxetina e la venlafaxina possono determinare RBD in pazienti senza patologie neurodegenerative<sup>10,11</sup>.

La maggior parte degli episodi in corso di RBD sono rappresentati da movimenti semplici, quali contrazioni muscolari afinalistiche, movimenti rapidi a scatti o movimenti del collo, anche se possono manifestarsi comportamenti violenti come calci o pugni<sup>9</sup>; alcuni pazienti svolgono azioni complesse riconducibili ad attività della vita quotidiana come mangiare, leggere, fumare, battere le mani, andare in bicicletta. Generalmente gli episodi si svolgono in posizione sdraiata o al massimo seduta, la posizione ortostatica esclude la diagnosi e ciò suggerisce che non ci sia un coinvolgimento della muscolatura posturale<sup>3</sup>.

Oltre ai fenomeni motori, sono frequenti vari tipi di vocalizzazioni quali borbottamenti, imprecazioni, risate e pianti e si può evidenziare una modulazione del tono della voce associata al contenuto del sogno; inoltre, durante l'RBD il parlato è generalmente fluente e la sintassi corretta, contrariamente a quanto può accadere durante la veglia nei pazienti affetti da malattia del sistema extrapiramidale<sup>8,12</sup>.

In alcuni casi, i soggetti svolgono azioni violente, in quanto sovente i comportamenti agiti sono la rappresentazione di incubi con persone o animali che attaccano i pazienti o i propri cari, inseguimenti, ma anche attività sportive movimentate come calcio o boxe<sup>3</sup>.

Questa tipologia di comportamenti aggressivi è frequente nei pazienti con RBD idiopatico<sup>13</sup>, ma risulta essere più rara nei pazienti con RBD associato a malattia di Parkinson (PD), quando gli episodi tendono a ridursi di intensità<sup>14</sup>.

Le azioni violente messe in atto durante il sonno possono essere causa di ematomi e fratture a carico del paziente stesso o del compagno di letto, ed è spesso questo il motivo per cui il paziente giunge all'attenzione medica<sup>15</sup>; è interessante notare come i pazienti con RBD, che agiscono comportamenti violenti durante il sonno, siano

spesso descritti come pacati, apatici o passivi, non evidenziando una personalità aggressiva<sup>3</sup>.

A differenza delle parasonnie del sonno NREM come il sonnambulismo, gli episodi in corso di RBD avvengono ad occhi chiusi e l'ambiente non viene incluso nelle azioni<sup>16,17</sup>; solo una minoranza di pazienti (3%) occasionalmente si alza dal letto e cammina; tuttavia, rispetto alle parasonnie NREM, i soggetti con RBD tendono a procurarsi più frequentemente lesioni, proprio per la mancanza di consapevolezza dell'ambiente circostante<sup>18</sup>.

Numerose evidenze suggeriscono che circa la metà dei pazienti con RBD idiopatico fenocoverte a una fase manifesta di una patologia neurodegenerativa (Malattia di Parkinson (PD), demenza a corpi di Lewy (DLB), atrofia multisistemica (MSA))<sup>19</sup>. La presenza di RBD può quindi essere considerata un marcatore di fenocconversione più sensibile e specifico di altri sintomi quali insonnia, costipazione e depressione. Il periodo che intercorre tra la comparsa dell'RBD e la manifestazione della patologia neurodegenerativa conclamata potrebbe essere teoricamente utilizzato per intervenire ed eventualmente rallentare il corso della neurodegenerazione<sup>20,21</sup>. Tuttavia, il tempo dalla diagnosi alla fenocconversione è molto variabile, per cui l'attuale ricerca si sta concentrando sull'identificazione di biomarcatori di fenocconversione, che aiutino a identificare i pazienti con un più alto rischio di fenocconversione (o di una fenocconversione più precoce).

## 1.2 Terapia dell'iRBD

Nella gestione dei pazienti con iRBD occorre senz'altro intervenire per ridurre la frequenza e intensità di attivazione di contenuti onirici spiacevoli, al fine di prevenire lesioni e garantire una qualità di sonno accettabile, mediante due modalità complementari: agendo da un lato sui fattori comportamentali per garantire un ambiente il più sicuro possibile in modo da ridurre il rischio di infortunio del paziente, dall'altro attraverso un trattamento farmacologico<sup>22</sup>.

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'iRBD sono il Clonazepam e la melatonina. Il Clonazepam è considerato il trattamento di prima linea, è una benzodiazepina a lunga durata d'azione e ha dimostrato la sua efficacia sia nel trattamento dell'RBD, sia in quello della sindrome delle gambe senza riposo; la dose raccomandata è di 0.25-3mg da assumere prima di coricarsi<sup>23</sup>. Il Clonazepam, legandosi ai recettori GABAA, riduce le scariche neuronali motorie<sup>22</sup>; tuttavia è necessario prestare attenzione agli effetti collaterali: in particolare nelle persone anziane può infatti aumentare il rischio di caduta, peggiorare la sindrome delle apnee notturne del sonno (OSAS) e accentuare la sonnolenza diurna<sup>23,24</sup>.

La melatonina è impiegata nella terapia dell'insonnia e consente di regolare il ciclo sonno-veglia e si è dimostrata efficace nel migliorare la qualità e la quantità del sonno sia negli individui sani sia in quelli malati; è da alcuni esperti ritenuta la terapia di scelta e, essendo un ormone endogeno, non presenta effetti collaterali<sup>25,26</sup>.

### 1.3 Epidemiologia

L'incidenza di RBD aumenta con l'aumentare dell'età e inizia a presentarsi intorno ai 60 anni, i pazienti con RBD secondario, associato a narcolessia di tipo 1 o a malattie autoimmuni, possono manifestare un esordio più precoce<sup>27</sup>.

Recenti studi non evidenziano una significativa differenza tra popolazione maschile e femminile, anche se giungono all'attenzione medica soprattutto individui di sesso maschile, circostanza determinata probabilmente dal fatto che gli uomini tendono a mettere in atto sogni più aggressivi<sup>28,29</sup>.

In generale, i dati epidemiologici sono limitati poiché la diagnosi necessita della video-polisonnografia (vPSG) per documentare un eccessivo tono muscolare durante il sonno REM, escludendo al contempo disturbi che possano imitare i sintomi RBD, ma si tratta di un'indagine diagnostica costosa e non disponibile in tutti i centri<sup>28</sup>.

L'indagine tramite test di screening, mediante la somministrazione di questionari, determina numerosi falsi positivi poiché altri disturbi come il disturbo da movimenti periodici degli arti (PMLS (periodic limb movement during sleep)), parasonnie del sonno NREM e sindrome delle apnee notturne possono mimare l'RBD<sup>30</sup>.

Studi che si basano su questionari di screening hanno evidenziato una stima della prevalenza dell'iRBD di circa il 3-10%, mentre i valori più realistici ottenuti tramite vPSG attestano una prevalenza di RBD intorno all'1%. In particolare, il gruppo di Boot ha valutato 651 pazienti di età maggiore di 70 anni con il questionario del sonno Mayo, riscontrando una prevalenza di RBD del 6.7%; il gruppo di Malknecht ha intervistato un campione di 456 partecipanti di età superiore a 60 anni mediante questionari di screening dell'RBD - l'RBD Screening Questionnaire (RBSSQ) e l'Innsbruck RBD-inventory (RBD-I) - riscontrando una prevalenza di RBD rispettivamente del 4.6% e del 7.7%<sup>28,31,32</sup>.

Gli studi epidemiologici sull'RBD, tramite l'impiego di vPSG, non sono numerosi: uno studio, effettuato in Corea del Sud su un campione di 348 individui dai 60 anni in su, ha riscontrato una prevalenza stimata di RBD intorno allo 1.15%<sup>33</sup>, mentre nel 2018 uno studio di popolazione svolto su 2000 pazienti ha mostrato una prevalenza del 1.06% in soggetti tra 40 e 80 anni<sup>29</sup>.



Analizzando i fattori di rischio, i pazienti con RBD fanno maggior uso di antidepressivi e antipsicotici, elemento in comune con le  $\alpha$ -sinucleopatie, e sono più propensi a fumare rispetto ai pazienti con PD<sup>34</sup>.

Infine, la prevalenza di RBD secondario può variare a seconda del disturbo primario: in generale il 30-50% dei pazienti con PD hanno anche RBD e questo valore sale oltre il 70% in pazienti con DLB o MSA<sup>10,35</sup>, mentre fino al 50% dei soggetti con narcolessia possono presentare RBD o RSWA<sup>36</sup>.

## 1.4 Fisiopatologia

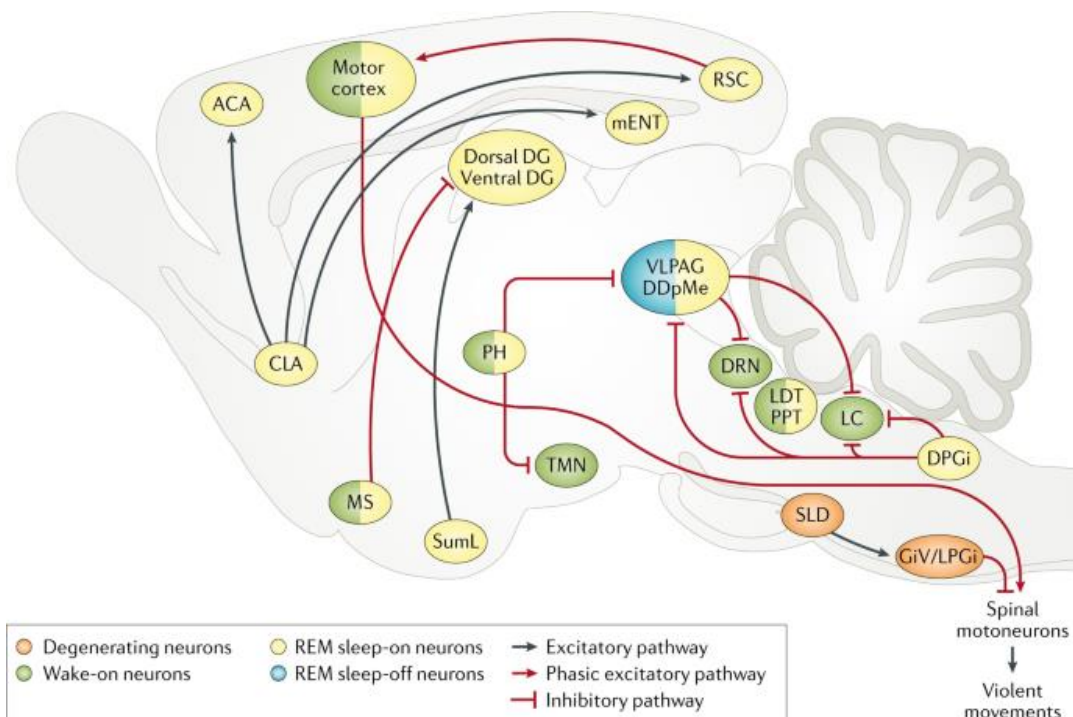
Il sonno fisiologico è caratterizzato dall'alternarsi di fasi NREM e fasi REM. Il sonno NREM viene ulteriormente diviso in 3 stadi (N1-N2-N3) con graduale aumento della profondità del sonno<sup>37</sup>.

Il sonno REM si presenta con atonia della muscolatura striata, movimento rapido degli occhi, sogni vividi, attività elettroencefalografica asincrona, aumento della frequenza cardiaca e si ritiene sia strettamente correlato alla regolazione dell'umore, alla risoluzione creativa dei problemi e al consolidamento della memoria<sup>38</sup>.

La funzione dell'atonia non è ancora del tutto compresa, ma svolge un ruolo fondamentale nell'impedire al soggetto di agire i sogni. Inoltre, sopprimendo l'attività muscolare, l'energia risparmiata può essere impiegata per il consolidamento della memoria o la riparazione dei tessuti<sup>39</sup>.

La normale perdita di tono muscolare durante il sonno REM è determinata da due meccanismi: da un lato i neuroni serotonergici, discendenti ai nuclei dei nervi cranici e ai motoneuroni spinali, riducono la loro scarica provocando una progressiva riduzione del tono muscolare dalla fase più profonda del sonno NREM al sonno REM<sup>40</sup>, dall'altro, i neuroni del nucleo pontino, chiamato Sublaterodorsal tegmental nucleus (SLD), mediante efferenze dirette glutammatergiche sui neuroni GABAergici e glicinerfici che sono situati nel midollo rostrale ventromediale e che proiettano ai motoneuroni spinali, inducono l'atonia muscolare caratteristica del sonno REM<sup>41,42</sup>.

Sono stati condotti diversi studi utilizzando modelli animali per lo studio dell'RBD. Il primo è stato descritto nel 1965 da Michel Jouvet, il quale evidenziò che nei gatti con lesioni bilaterali del locus coeruleo (locus subcoeruleo o SLD nell'uomo) non si osservava l'atonia muscolare, ma si presentavano atteggiamenti onirici di caccia, appostamento, lotta<sup>43</sup>. Altri modelli hanno dimostrato che la degenerazione dei neuroni GABAergici e glicinerfici del midollo ventrale determina comportamenti nel sonno simili a quelli evidenziati nei pazienti con RBD, infatti, la lesione di questa zona nel modello felino induce RSWA, nei ratti l'inattivazione genetica del trasportatore vescicolare di GABA e glicina ha portato a RSWA e RBD<sup>44</sup>.



**Figura 1: rete neuronale che genera il sonno rem e induce il sonno rem senza atonia e l'RBD.**

Nei ratti e nei topi il sonno REM è indotto dall'attivazione dei neuroni REM-on GABAergici situati nell'ipotalamo laterale posteriore (PH), nel nucleo reticolare paragigantocellulare dorsale (DPG) e nel grigio periacqueduttale ventrolaterale (VLPAG). Questi neuroni inattivano i neuroni REM off GABAergici nel VLPAG e i neuroni monoaminergici nel nucleo tuberomammillare (TMN), nel locus coeruleus (LC) e nel nucleo del rafe dorsale (DRN). Negli individui sani i neuroni REM-on SLD discendenti disinibiti inducono l'atonia muscolare attraverso proiezioni glicinerghiche. L'attivazione corticale, durante il sonno REM, è limitata a poche strutture limbiche le quali producono scenari onirici e attivano la corteccia motoria, che a sua volta attiva i neuroni motori spinali. Tuttavia, in individui sani, l'attivazione neurale motoria viene soppressa dall'inibizione da parte del GiV, GiA, RMg e LPGi. Nei pazienti con disturbo del comportamento del sonno REM (RBD), l'eccitazione induce movimenti violenti. Nei pazienti con RBD, i neuroni glutamatergici del SLD e/o i neuroni glicinerghici o GABAergici del GiV, GiA, RMg e LPGi degenerano, eliminando così l'inibizione dai neuroni motori spinali e impedendo l'induzione dell'atonia muscolare. LDT, nucleo tegmentale laterodorsale; PPT, nucleo tegmentale peduncolopontino<sup>45</sup>.

Gli studi sui pazienti con RBD secondario si sono rivelati utili per confermare alcuni meccanismi alla base del disturbo: si è visto che i tumori localizzati nel tegmento pontino, così come ictus o lesioni demielinizzanti in corso di sclerosi multipla a livello del tegmento pontino, causano sintomi simil-RBD<sup>46</sup>.

L'RBD è stato inoltre osservato in pazienti con lesioni infiammatorie del tronco encefalico e analisi post mortem hanno dimostrato la presenza di corpi di Lewy e perdita neuronale nella stessa area<sup>47</sup>.

Negli ultimi anni sono stati svolti studi di imaging, come la risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI), che hanno mostrato alterazioni in diverse aree cerebrali - tra cui il ponte, la sostanza nera, la regione olfattiva, la radiazione talamica, il lobo temporale sinistro, il lobo occipitale destro e il fornice - suggerendo che ci siano disfunzioni di molteplici sistemi neurali<sup>48</sup>.

Per quanto riguarda il coinvolgimento di altre aree non ci sono certezze: poiché molti comportamenti osservati durante l'RBD sono violenti, si è pensato che possano originare da zone del tronco encefalico di generazione di movimenti arcaici, parallelamente a questo le emozioni intense del sogno suggeriscono un coinvolgimento dell'amigdala<sup>49,50</sup>. È tuttavia probabile anche un coinvolgimento della corteccia motoria, che non viene inibita, perché i pazienti durante il sogno svolgono anche dei movimenti complessi come fumare, baciare, pedalare o fare discorsi di senso compiuto, non riconducibili a movimenti arcaici<sup>51</sup>.

Infine, sia l'analisi vPSG, che i racconti dei compagni di letto dei pazienti affetti da RBD, hanno evidenziato movimenti veloci e fluidi durante il sonno, diversi dalla bradicinesia e rigidità presenti nel paziente con malattia di Parkinson (PD). Questa osservazione suggerisce che durante l'RBD non ci sia un coinvolgimento dei circuiti dei gangli della base<sup>52</sup>.

## 1.5 Diagnosi

La diagnosi di RBD si basa sulla Classificazione Internazionale dei disturbi del sonno, terza edizione (ICSD-3)<sup>53</sup>. I criteri necessari sono:

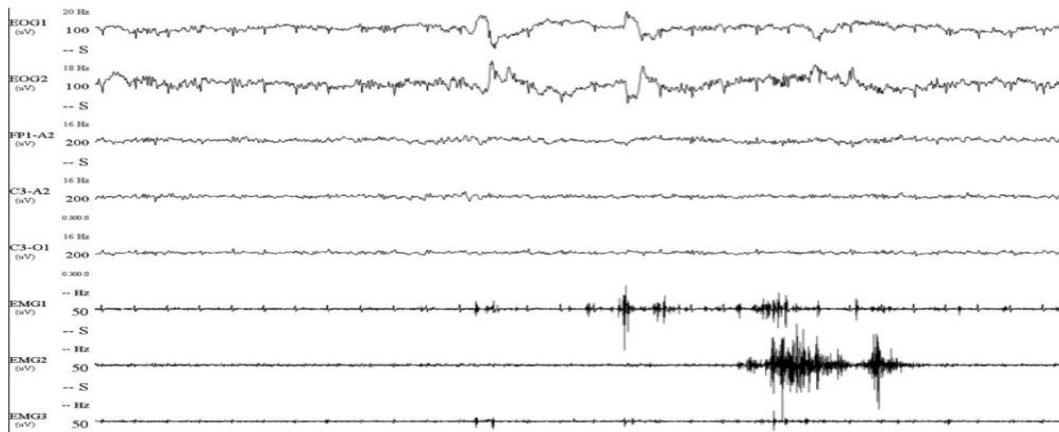
- episodi di vocalizzazione e/o manifestazioni motorie durante il sonno.
- Le manifestazioni devono presentarsi durante il sonno REM, sulla base di testimonianze anamnestiche e dimostrazione mediante vPSG.
- La vPSG deve dimostrare la presenza di RSWA.
- Il disturbo non è giustificato da altre patologie del sonno, abuso di sostanze, patologie psichiatriche.

Le caratteristiche fondamentali riportate dalla vPSG sono le anomalie elettromiografiche (EMG) durante il sonno REM. L'RSWA è quindi il substrato neurofisiologico indispensabile per la diagnosi del disturbo<sup>54</sup>. L'RSWA si caratterizza per una perdita dell'atonia nel sonno REM che porta a un aumento dell'attività muscolare tonica o fasica nelle registrazioni EMG superficiali. Gli elettrodi vengono posizionati sui muscoli mentali o submentali (per la valutazione dell'RSWA tonica e fasica) e bilateralmente sui muscoli tibiali anteriori (RSWA fasica)<sup>55</sup>.

I criteri dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) definiscono l'RSWA tonica come un'epoca di sonno REM di 30 secondi in cui almeno il 50% della durata è presente un'attività muscolare del mento superiore alla minima ampiezza dimostrata durante il sonno non-REM, e l'RSWA fasica come un'epoca di sonno REM di 30 secondi, divisa in mini epoche di 3 secondi, in cui almeno il 50% delle mini epoche contengano raffiche di attività muscolare transitoria della durata 0.1-0.5s e con un'ampiezza 4 volte maggiore dell'ampiezza di fondo dell'EMG<sup>55</sup>.

Per la diagnosi di RBD, secondo la ICSD-3, l'RSWA dovrebbe presentarsi nel 50% del sonno REM<sup>56</sup>.

La polisonnografia è indispensabile per avere una diagnosi certa; in mancanza di rilievi polisunnografici la diagnosi può essere data come probabile in presenza di elementi clinici particolarmente suggestivi<sup>56</sup>.



**Figura 2: polisonnografia (30sec) durante il sonno rem di un paziente con RBD.**

*L'EMG del mento (EMG1), invece di essere totalmente piatto come ci si aspetterebbe durante la normale atonia associata al sonno REM, presenta un'attività muscolare aumentata a livello del muscolo miloioideo e di un'avambraccio (EMG2) (il paziente solleva la mano)<sup>3</sup>.*

Per giungere alla diagnosi di “RBD probabile” possono essere somministrati questionari che sono sensibili, ma poco specifici, portando quindi a falsi positivi, in particolare in pazienti con patologie che possono mimare l’RBD come l’apnea del sonno che può associarsi a movimenti bruschi, risvegli improvvisi e confusione, le parasonnie del sonno N-REM quali il sonnambulismo, la sindrome delle gambe senza riposo (PLMS), caratterizzata da movimenti involontari delle gambe, e le epilessie sonno-relate<sup>3</sup>.

I questionari maggiormente utilizzati sono:

- il Mayo Sleep Questionnaire (MSQ), composto da 16 domande che valuta la presenza sia di RBD che di altri disturbi del sonno e considera anche la testimonianza del compagno di letto<sup>57</sup>.
- Il questionario RBD-Hong Kong (RBDQ-HK), composto da 13 domande riguardanti diversi aspetti clinici dell’RBD. Ciascun elemento viene valutato su due scale che indagano la frequenza nel corso della vita e la frequenza nell’ultimo anno. Il punteggio complessivo viene calcolato sommando i punteggi di tutti gli elementi. Il punteggio totale dell’RBD varia da 0 a 100, dove un punteggio più alto indica una maggiore gravità del disturbo<sup>58</sup>.
- L’Innsbruck RBD Inventory (RBD-I) che è un breve questionario composto da 5 domande<sup>59</sup>.

- l'RBD-sq che è uno strumento di autovalutazione composto da 10 domande a cui il paziente deve rispondere con "sì" o "no" ed è quello di maggior impiego nella pratica clinica. Si considera RBD quando il punteggio ottenuto è >5. Se il paziente compila autonomamente il questionario si è visto che presenta una sensibilità del 96% ma una specificità del 56%<sup>60</sup>.

In molti casi l'RBD risulta comunque sotto-diagnosticato, in quanto i motivi più comuni che spingono a richiedere assistenza medica sono l'insorgenza di lesioni procurate al paziente o al compagno di letto durante il sonno e il sonno interrotto dei pazienti o dei compagni di letto. Pertanto, solo una parte dei soggetti affetti viene osservata<sup>3</sup>.

## 2. RBD e $\alpha$ -sinucleopatie

### 2.1 RBD come marker precoce di $\alpha$ -sinucleopatia

I pazienti con iRBD presentano un alto rischio di sviluppare manifestazioni cliniche di  $\alpha$ -sinucleopatie conclamate, ovvero patologie neurodegenerative causate da un accumulo di aggregati di  $\alpha$ -sinucleina nei neuroni e nelle cellule gliali. Le principali  $\alpha$ -sinucleopatie sono la malattia di Parkinson (PD), la demenza a corpi di Lewy (DLB) e l'atrofia multisistemica (MSA), e tutte presentano una finestra prodromica senza sintomi piuttosto lunga<sup>61</sup>.

Le patologie neurodegenerative attraversano 3 stadi: preclinico (senza sintomi), prodromico (con marcatori di malattia che possono essere un sintomo, un segno o un biomarcatore come l'iRBD, l'iposmia e l'ipotensione ortostatica) e la fase clinica conclamata<sup>62</sup>.

Numerosi studi hanno stabilito il rischio di conversione dell'iRBD da uno stadio prodromico ad uno conclamato. Uno studio multicentrico del 2019 ha analizzato i dati di 1280 pazienti con iRBD, provenienti da 24 centri diversi con età media di  $66.3 \pm 8.4$ , evidenziando un tasso di conversione, dopo un follow up medio di 4-6 anni, del 28% con un rischio di conversione annuo del 6.25%.

La presenza di alcuni biomarcatori ha mostrato un aumento del rischio di fenocconversione, in particolare: test motori come Quantitative motor testing Hazard Ratio (HR=3.16), iposmia (HR=2.62), deficit cognitivi valutati con test neuropsicologici approfonditi (HZ=2.37), alterazioni al DATscan (HR=1.98). In ogni caso, l'assenza di biomarcatori non esclude la fenocconversione in presenza di iRBD, infatti, pazienti senza alterazioni ai test, hanno comunque sviluppato parkinsonismo o demenza<sup>63</sup>.

La diagnosi di conversione è divisa quasi equamente tra PD e DLB mentre risulta essere inferiore l'evoluzione a MSA<sup>3</sup>.

Considerando la finestra temporale che intercorre tra la comparsa di RBD e la patologia neurodegenerativa conclamata, è possibile osservare l'evoluzione della patologia, ed ipoteticamente intervenire attraverso terapie neuroprotettive<sup>3</sup>. I pazienti con iRBD rappresentano, pertanto, un campione ideale per i trial neuroprotettivi perché consentono di agire precocemente nel processo di neurodegenerazione e



prima che le terapie per il Parkinsonismo o la demenza possano confondere i risultati<sup>64</sup>. Tuttavia, poiché tra la diagnosi di iRBD e l'evoluzione in patologia neurodegenerativa conclamata intercorre molto tempo, potrebbe essere problematico effettuare un trial, in quanto difficilmente uno studio clinico si protrae per più di 5 anni<sup>65</sup>.

## 2.2 Biomarcatori di fenocconversione

I biomarcatori di fenocconversione sono utili per identificare il rischio di conversione dell'iRBD in  $\alpha$ -sinucleopatie conclamate.

L'iposmia è riconosciuta come sintomo prodromico nella malattia di Parkinson e si può presentare anche in pazienti con iRBD. Uno studio multicentrico con più di 600 pazienti con iRBD ha evidenziato la presenza di iposmia nel 67% dei soggetti. L'iposmia può precedere anche di 20 anni la fenocconversione e sembra esserci un aumento della gravità dei sintomi dell'RBD nei pazienti con associata iposmia<sup>66</sup>.

Anche le disfunzioni del sistema autonomo sono segni prodromici delle  $\alpha$ -sinucleopatie e si presentano nei pazienti con iRBD. I sintomi disautonomici nei soggetti con iRBD comprendono deficit adrenergici e cardiovagali, disfunzione erettile e stitichezza. La gravità dei sintomi autonomi è stata associata ad alterazioni del trasportatore della dopamina e a un tasso accelerato di fenocconversione<sup>67,68</sup>.

Per quanto riguarda i deficit cognitivi, si è visto che iniziano a presentarsi circa 5 anni prima della patologia neurodegenerativa manifesta<sup>66</sup>.

Un ulteriore biomarker è rappresentato dalle evidenze delle indagini di neuroimaging. Risale a vent'anni fa il primo studio che ha riportato una riduzione dell'innervazione dopaminergica nei pazienti con iRBD. Attualmente la presenza di imaging PET/SPECT dopaminergico presinaptico anomalo e di iRBD vengono considerati i principali fattori di rischio per il PD prodromico<sup>69</sup>.

### **2.3 Etica nella comunicazione della diagnosi**

La comunicazione della presenza di una malattia degenerativa prodromica ha significative implicazioni etiche: è vero infatti che la diagnosi di malattia prodromica porta il paziente a intraprendere un percorso clinico più precocemente, ma è importante considerare che la consapevolezza del rischio di sviluppare una patologia neurodegenerativa conclamata potrebbe causare ansia al paziente, influenzando negativamente sulla sua vita sociale, inoltre attualmente non sono disponibili terapie neuroprotettive per le sinucleopatie e quindi l'attenzione clinica tempestiva sarebbe di modesto beneficio.

È pertanto controverso se il medico debba mettere a conoscenza il paziente del rischio di conversione dell'iRBD a patologia neurodegenerativa.

Secondo il principio dell'autonomia, il paziente dovrebbe essere informato riguardo le proprie condizioni di salute; inoltre, vista la facilità con cui è possibile reperire informazioni, il soggetto potrebbe scoprire autonomamente il rischio di sviluppare una patologia neurodegenerativa, compromettendo il rapporto di fiducia medico/paziente.

Il medico dovrebbe valutare il rapporto rischio-beneficio relativo alla comunicazione della diagnosi, evitando di condividere informazioni non richieste e cercando di interpretare le preferenze del soggetto, dato che talvolta è lo stesso paziente che preferisce non essere informato. Una soluzione potrebbe essere quella di indicare il rischio di fenocconversione in modo generale e sottolineando che potrebbero anche non manifestarsi gravi deficit motori o cognitivi<sup>65,70,71</sup>.

### 3. Malattia di Parkinson

#### 3.1 Malattia di Parkinson e sintomi non motori

La malattia di Parkinson (PD) è una patologia neurodegenerativa, descritta per la prima volta nel 1817 da James Parkinson, caratterizzata, da un punto di vista fisiopatologico, dalla perdita di neuroni dopaminergici localizzati nella sostanza nera compatta (SNpc) del mesencefalo e dalla presenza di aggregati proteici intraneuronali chiamati corpi di Lewy<sup>72,73</sup>.

Clinicamente si manifesta con tremore a riposo, bradicinesia (ovvero lentezza nei movimenti, riduzione della velocità e dell'ampiezza degli stessi), rigidità e resistenza ai movimenti passivi, instabilità posturale, camptocormia e freezing<sup>74</sup>.

Nonostante la diagnosi di PD si basi sugli effetti clinici determinati dalla carenza della dopamina, la malattia è associata anche a deficit di altri neurotrasmettitori riconosciuti come causa di sintomi non motori; alcuni di questi come l'iposmia, la depressione, il dolore e la stipsi possono precedere di diversi anni i sintomi motori legati al deficit della dopamina e provocare una riduzione della qualità della vita dei pazienti affetti<sup>75,76</sup>.

**Tabella 1: Regioni cerebrali e neurotrasmettitori implicati nei sintomi non motori della malattia di Parkinson<sup>77</sup>**

Non-motor symptom	Implicated brain region	Implicated neurotransmitter
Hyposmia	Olfactory bulb and amygdala	Substance P and acetylcholine
Impaired colour vision	Retina	Dopamine
Hallucinations	Occipital cortex	Dopamine
Pain	Basal ganglia, locus coeruleus, raphe nucleus, amygdala and thalamus	Dopamine, serotonin and noradrenaline
Anxiety	Basal ganglia	Dopamine and noradrenaline
Depression	Limbic and cortical areas	Dopamine and noradrenaline
Early cognitive dysfunction	Frontal cortex	Dopamine
Dementia	Temporal, parietal and occipital lobes	Acetylcholine
Sleep disturbance	Hypothalamus and reticular formation	Hypocretin, dopamine and serotonin
Bladder hyper-reflexia	Basal ganglia	Dopamine and acetylcholine

L'iposmia si sviluppa in circa il 90% dei soggetti nonostante il 70% percento di questi non ne siano consapevoli, è generalmente bilaterale e sembra legata a

cambiamenti dell'elaborazione olfattiva centrale in quanto campioni bioptici dell'epitelio olfattivo di pazienti affetti sono risultati normali<sup>78,79</sup>.

La depressione si pensa sia legata a un deficit serotoninergico e una recente metanalisi ha riportato una prevalenza di disturbo depressivo maggiore del 17%, di depressione minore del 22% e di distimia del 13% dei soggetti con PD<sup>80,81</sup>.

La disfunzione autonoma nella PD è molto comune e può colpire diversi aspetti: l'ipotensione ortostatica si presenta nel 60% dei casi sebbene molto spesso sia asintomatica, le disfunzioni gastrointestinali possono presentarsi sotto forma di disfagia, stipsi o difficoltà nella defecazione, i sintomi urinari si presentano nel 25% dei soggetti e sono caratterizzati da urgenza minzionale dovuta a iperattività del detrusore, infine è comune anche la disfunzione sessuale che negli uomini si presenta con disfunzione erettile mentre nelle donne con scarso desiderio sessuale e difficoltà a raggiungere l'orgasmo<sup>82-84</sup>.

### 3.2 Dolore nella malattia di Parkinson

Il dolore è un sintomo non motorio comune nella malattia di Parkinson e si manifesta con una prevalenza del 40-85%, aumentando con la progressione della patologia; può essere marcato al punto di oscurare i sintomi motori della malattia. A seconda della base anatomica è distinto in muscoloscheletrico, neuropatico, disagio akatico, associato a distonia o centrale. Le sensazioni dolorose più comuni sono legate a crampi muscolari o distonia<sup>85</sup>.

La percezione del dolore è mediata da due sistemi distinti: il fascio spino-talamico proietta al talamo e alla corteccia sensoriale primaria, il fascio spinoreticolotalamico mediale coinvolge diverse strutture del SNC, tra cui il nucleo mesencefalico, il nucleo gigantocellulare, la regione parabrachiale, la sostanza grigia periacqueduttale, l'ipotalamo, l'insula, la corteccia cingolata anteriore, l'amigdala e l'ippocampo. Questo tipo di dolore sembra avere caratteristiche affettive e cognitive, all'interno del fascio mediale la sostanza grigia periacqueduttale, il locus coeruleus e il nucleo parabrachiale possono essere colpiti da perdita neuronale e corpi di Lewy<sup>86</sup>.

Il dolore centrale o primario nel PD sembra essere una conseguenza della malattia stessa e non derivare da distonia o problematiche muscoloscheletriche.

Diverse strutture che hanno un ruolo nell'elaborazione del dolore sono coinvolte nel PD, i gangli della base intervengono nell'elaborazione del dolore ascendente e discendente, e la diminuzione della dopamina induce una riduzione della soglia del dolore<sup>87</sup>. Inoltre, i cambiamenti neurodegenerativi locali nell'eccitabilità spinale con iperattività dolorosa dei nocicettori afferenti primari o diminuita inibizione discendente dopaminergica sembrano avere un ruolo rilevante dal punto di vista fisiologico nel PD<sup>88</sup>.

Le raccomandazioni riguardo il trattamento del dolore centrale nel PD non sono univoche poiché la definizione stessa del dolore è poco precisa, così come la fisiopatologia sottostante. In generale, i farmaci usati maggiormente dai pazienti sono i FANS; si pensa che in futuro potranno essere utilizzati i cannabinoidi in quanto i loro recettori sono esposti nei gangli della base coinvolti nell'elaborazione del dolore<sup>89</sup>.

Nel caso di dolore cronico grave può essere utilizzato l'ossicodone a rilascio prolungato in combinazione con il naloxone<sup>90</sup>. Si pensa che il glutammato svolga un

ruolo cruciale nella modulazione del dolore nel PD determinando iperattività corticale con conseguente iperalgesia e allodinia. Gli studi su animali hanno dimostrato che gli anticonvulsivanti gabapentin e pregabalin, che sono attivi sui canali ionici del calcio, riducono il rilascio di glutammato indotto dal potassio e potrebbero essere impiegati nel trattamento del dolore centrale anche se mancano i dati clinici<sup>91</sup>.

## SCOPO DELLO STUDIO

L'iRBD è un biomarcatore prodromico della malattia di Parkinson<sup>61</sup>. Oltre all'iRBD altri sintomi non motori si associano a questa patologia neurodegenerativa, tra questi il dolore, che risulta essere molto invalidante. L'alterazione della percezione del dolore è riferita nel 40-85% dei soggetti affetti da malattia di Parkinson<sup>85</sup>.

Lo scopo di questo studio è valutare, attraverso la somministrazione di questionari specifici a pazienti con iRBD e a controlli sani, se è presente un'alterazione della percezione del dolore già nei soggetti con iRBD. Tale alterazione potrebbe identificare i pazienti più prone alla fenocconversione a PD.



## MATERIALI E METODI

Previo consenso informato sono stati reclutati, tra aprile 2022 e febbraio 2023, pazienti con iRBD, che afferivano per la loro patologia a due Centri italiani per la diagnosi e la cura dei disturbi del sonno: IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova e Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Fondazione “C. Mondino” di Pavia.

Sono stati inoltre reclutati, previo consenso informato, dei controlli sani.

Criteri di inclusione dei pazienti:

- Soggetti di entrambi i sessi affetti da RBD idiopatico diagnosticato secondo i criteri diagnostici pubblicati nell’International Classification of Sleep Disorders third edition<sup>92</sup>.
- Capacità di collaborare e comprendere i task proposti.
- Capacità di firmare il consenso informato.

Criteri di inclusione dei controlli sani:

- Soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra i 65 e i 75 anni.
- Capacità di collaborare e comprendere i task proposti.
- Capacità di firmare il consenso informato.

Criteri di esclusione dei pazienti:

- Presenza di qualsiasi altra patologia neurologica o psichiatrica clinicamente significativa, come la demenza, il parkinsonismo conclamato, l’ictus, il trauma cranico maggiore ed i tumori cerebrali.
- Incapacità di collaborare e di eseguire i task proposti.

Criteri di esclusione dei controlli sani:

- Presenza di qualsiasi altra patologia neurologica o psichiatrica clinicamente significativa.
- Presenza di qualsiasi disturbo del sonno.
- Incapacità di collaborare e di eseguire i task proposti.

Nei pazienti affetti da iRBD, sono stati raccolti i seguenti dati clinico-demografici: età, sesso, scolarità, anamnesi patologica remota e patologie concomitanti, anamnesi patologica prossima, anamnesi ipnologica e farmacologica.

Per escludere l'eventuale presenza di parkinsonismo i pazienti sono stati sottoposti al Movement Disorder Society Unified Parkinson Rating Scale, parte motoria (MDS-UPDRS-III). L'MDS-UPDRS-III è una scala standardizzata che permette di valutare, in maniera più ripetibile possibile, l'esame obiettivo neurologico nell'ambito della malattia di Parkinson<sup>93</sup>. È stata inoltre effettuata una valutazione della funzione cognitiva globale mediante il Mini Mental State Examination (MMSE) o mediante il Montreal Cognitive Assessment (MOCA).

Per la valutazione della depressione sono state somministrate l'Hospital Anxiety and Depression Scale (H.A.D.S.) e il BDI.

Tutti i soggetti in esame sono stati sottoposti a una valutazione della qualità del sonno utilizzando:

- Epworth Sleepiness Scale (ESS)<sup>94</sup>: valuta il livello di sonnolenza diurna chiedendo al soggetto esaminato di valutare la probabilità di addormentarsi in diverse situazioni indipendentemente dalla sensazione di stanchezza dove:
  - 0: non mi addormento mai
  - 1: ho qualche probabilità di addormentarmi
  - 2: ho una discreta probabilità di addormentarmi
  - 3: ho alta probabilità di addormentarmi

Le situazioni esaminate sono 8 e il cut off per cui la sonnolenza viene valutata come eccessiva è stabilito a 10.

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)<sup>95</sup>: è una scala composta da 9 items suddivisi in 7 sottoscale che valutano la qualità soggettiva del sonno, la latenza di sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnoinducanti e i disturbi durante il giorno. Gli item sono valutati su una scala da 0 a 3 e in ogni caso il punteggio di "0" indica l'assenza di difficoltà mentre il punteggio di "3" indica la presenza di gravi difficoltà. La somma dei punteggi delle diverse componenti fornisce il punteggio globale che ha un range compreso tra 0-21. Il cut-off di anormalità è posto a 6.
- Sleep condition indicator (SCI)<sup>96</sup>: è un questionario composto da 16 domande che coprono diverse aree del sonno, come la durata del sonno, la qualità del sonno, la latenza del sonno (ovvero il tempo necessario per addormentarsi) e la frequenza dei risvegli notturni. Le risposte alle domande sono valutate in

base a una scala a 4 punti, che va da “mai” a “sempre”. In base alle risposte date, viene calcolato un punteggio totale che può variare da 0 a 52. Il cut off di anormalità che indica problemi significativi del sonno è 13.

Inoltre, è stata valutata la presenza della sindrome delle gambe senza riposo (RLS).

Per determinare la presenza di dolore sia i pazienti che i controlli sono stati sottoposti a due questionari:

- Pain detect (PDQ)<sup>97</sup>: è un questionario che viene utilizzato per discriminare tra componenti di dolore neuropatico e nocicettivo e valutare l'intensità del dolore percepita. Il questionario è composto da nove domande e il punteggio totale varia da 0 a 38. Comprende domande relative all'esperienza soggettiva della qualità del dolore e della sua eventuale irradiazione in altre parti del corpo (elemento che conferisce un punteggio più alto), alle caratteristiche temporali del modello individuale del dolore (al soggetto viene chiesto di scegliere un modello temporale che descrive con maggiore accuratezza la tipologia di dolore percepita, in particolare viene chiesto se il dolore percepito rimane costante nel corso della giornata o se subisce variazioni di intensità nel secondo caso lo score sarà più elevato) e alla presenza di sette sintomi sensoriali del dolore neuropatico valutati su una scala di valutazione da 0 a 5 (dove 0 è “per niente” e 5 “moltissimo”), come sensazione di bruciore spontaneo, sensazioni di formicolio, intorpidimento, ipersensibilità al freddo o al caldo.
- Brief Pain Inventory (BPI)<sup>98</sup>: è un questionario che richiede al soggetto esaminato di valutare il dolore provato in diverse aree del corpo e di descrivere la sua intensità su una scala numerica da 0 a 10, dove 0 indica l'assenza di dolore e 10 indica il dolore peggiore immaginabile. Inoltre, il BPI chiede al soggetto di descrivere il tipo di dolore (ad esempio, bruciore, pungente, lancinante) e di valutare in che modo il dolore influisce sulle sue attività quotidiane (ad esempio, camminare, dormire, lavorare). Il BPI fornisce quindi due punteggi principali: un punteggio di gravità del dolore e un punteggio di interferenza del dolore. Il punteggio di gravità del dolore viene calcolato dai quattro elementi riguardanti l'intensità del dolore. Il punteggio globale viene

calcolato sommando il punteggio ottenuto dagli item riguardanti la severità del dolore al punteggio ottenuto dalla scala che valuta l'interferenza del dolore con l'attività quotidiana.

Nei pazienti in esame l'IRBD è stato diagnosticato mediante vPSG e il monitoraggio videopolisonnografico è stato effettuato nel corso di una singola notte, in accordo con i criteri internazionali raccomandati dall'AASM<sup>65</sup>.

Il nostro studio prende in considerazione diversi dati polisonnografici in particolare:

- Apnea Hypopnea Index (AHI): una misura utilizzata per valutare la gravità delle apnee notturne che rappresenta il numero di episodi di apnea o ipopnea che si verificano ogni ora di sonno. Un episodio di apnea si verifica quando la respirazione si interrompe completamente per almeno 10 secondi, mentre un episodio di ipopnea si verifica quando la respirazione diventa molto superficiale o si riduce del 50% per almeno 10 secondi. Viene considerato patologico se maggiore di 15.
- Oxygen Desaturation Index (ODI): che rappresenta il numero di episodi di desaturazione dell'ossigeno ogni ora di sonno.
- Periodic Leg Movements Index (PLMI) REM e PLMI NREM: sono stati presi in considerazione gli indici orari dei movimenti periodici delle gambe sia in fase REM del sonno che in fase NREM.

Infine, è stata presa in considerazione la presenza o meno di sintomi prodromici disautonomici del Parkinson quali l'iposmia, l'ipotensione, la stipsi e la disfunzione erettile. La presenza di iposmia è stata valutata attraverso lo sniff-test che consiste nel presentare al paziente 16 diversi odori attraverso stick in feltro e chiedergli di riconoscere l'odore proposto tra 4 possibili, il cut-off di normalità è posto a 6. Per la valutazione dell'ipotensione ortostatica è stata provata la pressione al soggetto prima da seduto e poi in piedi ed è stata considerata presente se è diminuita di 20mmHg la pressione sistolica o di 10mmHg la pressione diastolica dopo 3 minuti di ortostatismo. La presenza di stipsi e disfunzione erettile è stata indagata attraverso colloquio nel corso della visita medica.

## ANALISI STATISTICA

I dati sono stati analizzati secondo i seguenti due passaggi:

Anzitutto, le variabili raccolte sono state comparate tra pazienti con iRBD e controlli sani mediante analisi univariata. Per le variabili categoriali è stato utilizzato il fisher exact test, per le variabili continue il t-test. Una p inferiore a 0.05 è stata considerata statisticamente significativa.

Successivamente, sono state ricercate correlazioni tra le variabili di interesse e i risultati dei questionari circa il sintomo dolore mediante il test di Spearman.

L'analisi statistica è stata effettuata in R, implementata nel software "Bluesky statistics".

## RISULTATI

Sono stati reclutati complessivamente 50 pazienti con iRBD confermato mediante vPSG: 15 provenienti dall' IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova e 35 provenienti dall' Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Fondazione "C. Mondino" di Pavia. Accanto a questi sono stati reclutati 40 controlli sani di età compresa tra 65 e 75 anni.

La tabella 2 riassume le variabili cliniche e demografiche dei pazienti iRBD. I valori sono mostrati come media  $\pm$  deviazione standard (mediana).

**Tabella 2: Variabili cliniche e demografiche dei pazienti con iRBD**

VARIABILE	iRBD
Età	71.14 $\pm$ 7.14 (72.00)
Sesso, M	90%
BDI	7.67 $\pm$ 6.17 (7.00)
BDI abnormal	27.90%
HADS_A	3.00 $\pm$ 2.70 (2.50)
HADS_A_abnormal	6.20%
HADS_D	2.53 $\pm$ 2.13 (2.00)
HADS_D_abnormal	3.20%
RBDQ_HK	11.31 $\pm$ 6.78 (10.50)
MOCA_MMSE	26.86 $\pm$ 3.29 (28.00)
MDS_UPDRS_III	1.33 $\pm$ 1.86 (0.50)
Iposmia	23.10%

VARIABILE	iRBD
Ipotensione	21.70%
Stipsi	47.80%
ODI	5.83 ± 9.42 (1.20)
AHI	7.95 ± 10.39 (4.07)
PLMI_REM	55.44 ± 88.19 (8.65)
PLMI_NREM	33.74 ± 48.89 (3.10)
Disfunzione Erettile	48.40%

**LEGENDA:** BDI = Beck Inventory Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; RBDQ-HK= REM behavior disorder questionnaire - Hong Kong; MOCA-MMSE = Montreal Cognitive Assessment- Mini Mental State Examination; MDS\_UPDRS\_III = Movement Disorder Society Unified Parkinson Rating Scale; ODI = Oxygen Desaturation Index; AHI = Apnea Hypopnea Index; PLMS-REM, PLMS-NREM = Periodic Limb Movements of Sleep.

Nella tabella 3 viene riportato il confronto tra i dati clinici e demografici tra i pazienti con iRBD e i controlli sani. I valori sono mostrati come media ± deviazione standard (mediana).

**Tabella 3: Confronto tra i dati clinici e demografici dei pazienti iRBD e controlli sani**

VARIABILE	iRBD	CONTROLLI SANI	p value
<b>Sesso, M</b>	90.00%	72.50%	0.050
<b>Età</b>	71.14±7.14 (72.00)	69.00±7.17 (69.50)	0.123
<b>ESS</b>	5.58 ± 3.21 (4.00)	6.179 ± 3.18 (6.00)	0.427
<b>ESS abnormal</b>	12.80%	12.80%	1.000
<b>SCI</b>	22.22±4.74 (23.00)	25.95 ± 6.11 (30.00)	0.003

VARIABILE	iRBD	CONTROLLI SANI	p value
<b>RLS</b>	24.40%	7.70%	0.067
<b>PSQI</b>	6.57±3.32 (6.50)	4.08±2.86 (3.00)	< 0.001
<b>PSQI abnormal</b>	63.60%	20.50%	<0.001
<b>Pain_detect</b>	2.96 ± 4.27 (1.50)	1.60 ± 3.37 (0.00)	0.010
<b>Pain detect abnormal</b>	4.20%	7.50%	0.656
<b>BPI</b>	2.94 ± 3.65 (1.80)	0.55 ± 1.48 (0.00)	<0.001
<b>BPI abnormal</b>	68.00%	22.50%	<0.001

LEGENDA: ESS = Epworth Sleepiness Scale; SCI = Sleep condition indicator; RLS = Restless legs syndrome; , PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index; BPI = Brief Pain Inventory.

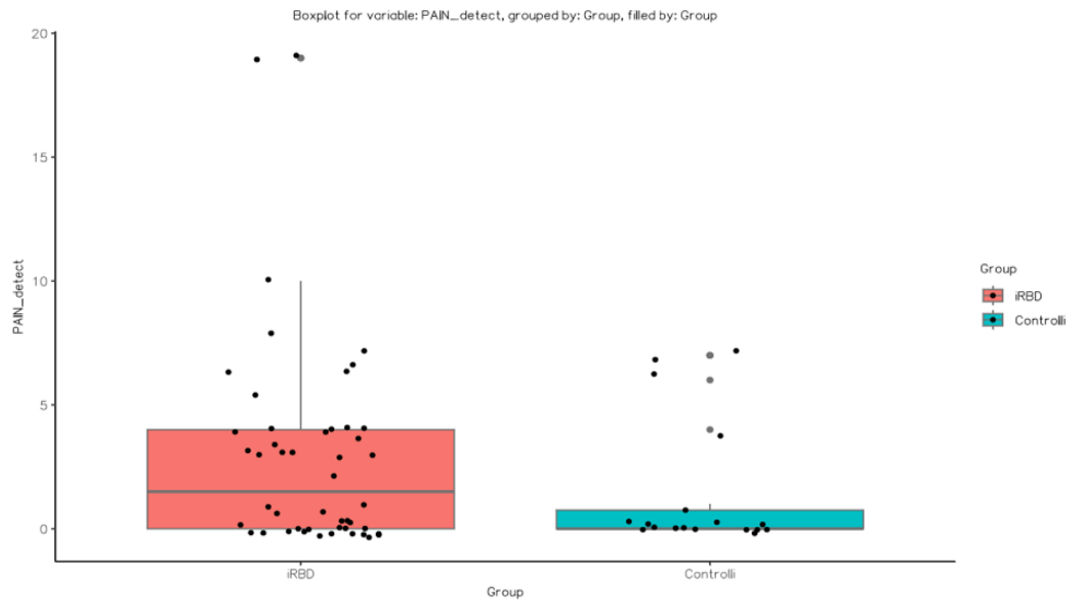
Osservando i dati presenti nella tabella 3 si evince che non tutti i parametri esaminati sono significativamente diversi nei due gruppi: confrontando i valori della ESS, della RLS, del Pain detect abnormal e dell'età la p-value risulta essere maggiore di 0.05. Si può invece notare una differenza significativa nel confronto tra i valori assunti dalla SCI, che risultano essere più elevati nei soggetti con iRBD rispetto ai controlli con una p-value=0.003.

Il PSQI è più alterato nei pazienti iRBD rispetto ai controlli con una mediana negli iRBD di 6.500 (cut off alterazione PSQI=6) e di 3.000 nei controlli e una p-value<0.001; anche la percentuale di anormalità del PSQI è maggiore nei soggetti iRBD che presentano valori alterati nel 63% dei casi rispetto ai controlli dove il valore è alterato nel 20% dei casi con una p value<0.001.

Il Pain detect assume valori più alti negli iRBD rispetto ai controlli con una p-value<0.01.

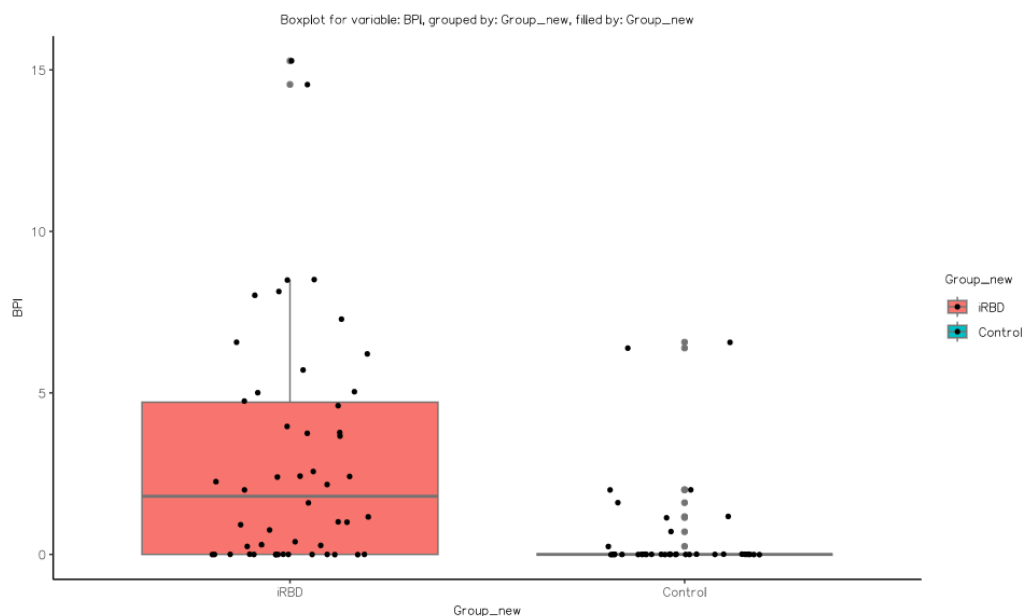
Infine, il BPI è significativamente più alterato nei soggetti iRBD dove assume un valore mediano di 1.800 rispetto a una mediana di 0.00 dei controlli sani e una p-value<0.001.





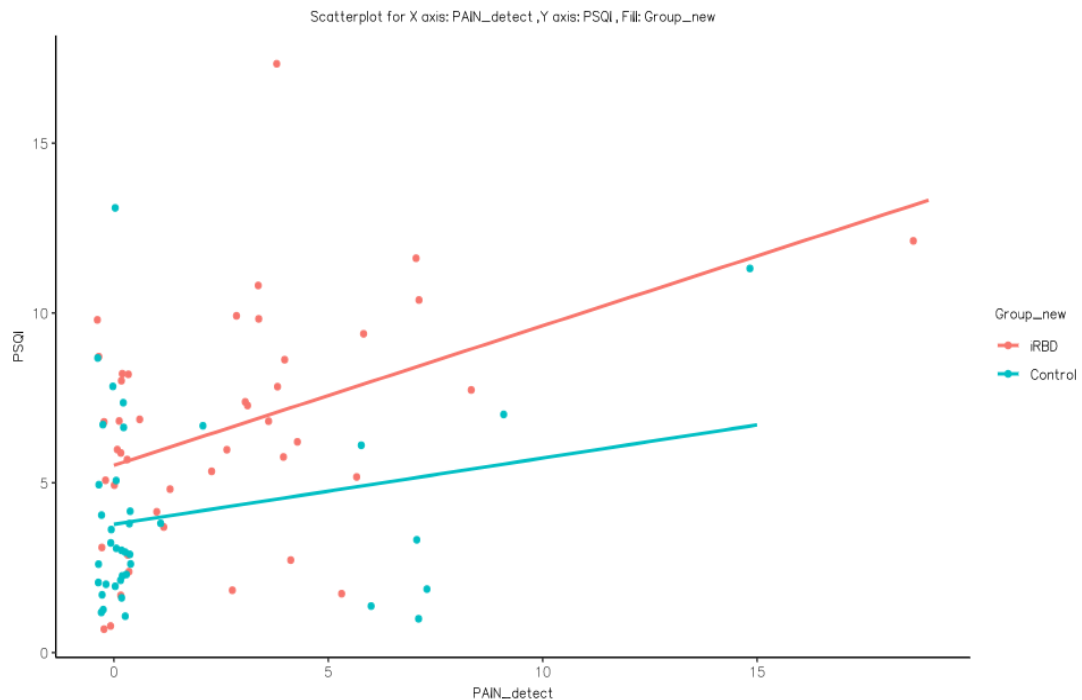
**Figura 3: Box plot dei valori di Pain-Detect nei soggetti con iRBD e nei controlli.**

La figura 3 confronta i valori che il Pain-Detect ha assunto nei soggetti con iRBD e nei controlli sani. Si può notare come nei controlli sani il punteggio del questionario sia più basso rispetto al punteggio totalizzato dai soggetti con iRBD.



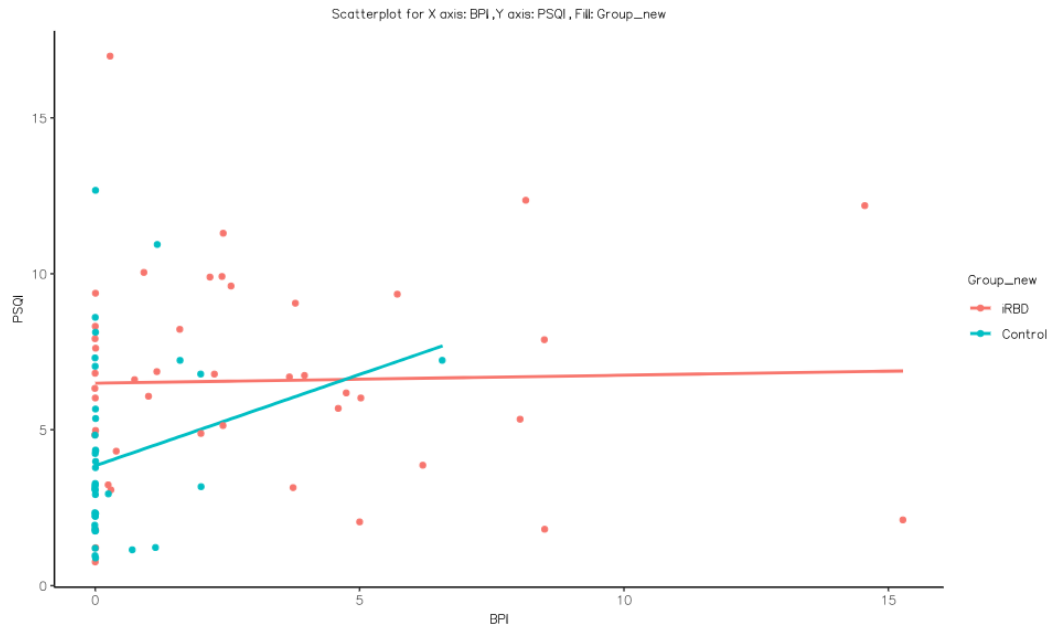
**Figura 4: Box plot dei valori di BPI nei soggetti con iRBD e nei controlli**

La figura 4 confronta i valori che il BPI ha assunto nei pazienti con iRBD e nei controlli sani. Nei soggetti iRBD il punteggio del questionario presenta valori decisamente più elevati rispetto ai controlli.



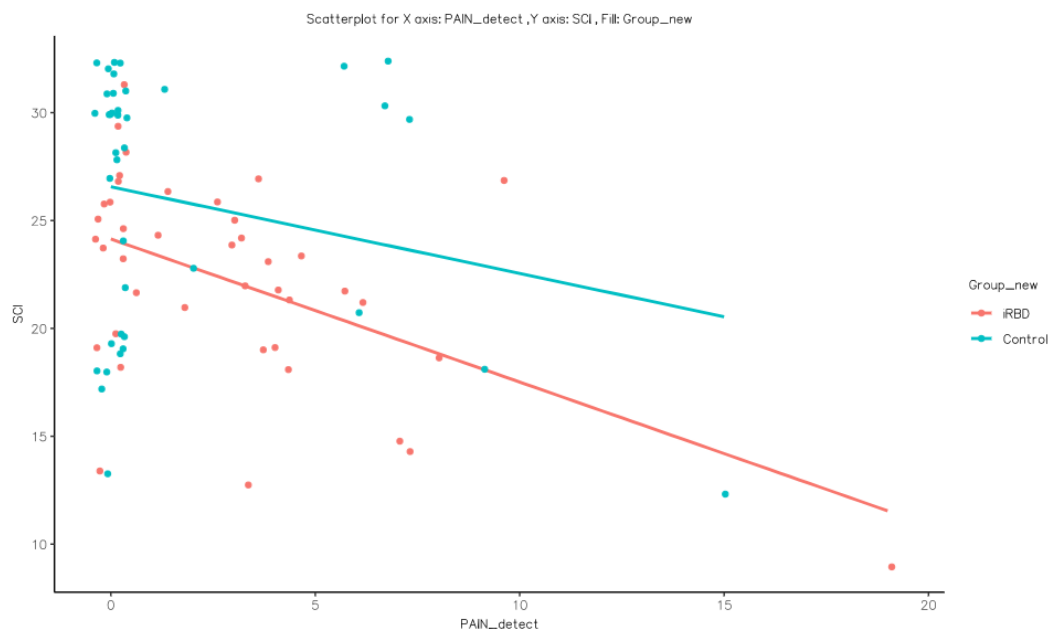
**Figura 5: Scatterplot che mostra la relazione tra Pain detect e PSQI nei soggetti iRBD e nei controlli**

La figura 5 è un grafico Scatterplot che mostra la relazione tra i valori di Pain detect e di PSQI assunti nei soggetti con iRBD e nei controlli sani. Si può notare come i pazienti iRBD (rappresentati in rosso) presentino valori di Pain detect più alti rispetto ai controlli (rappresentati in blu), inoltre il grafico mostra che sia nei soggetti con iRBD che nei controlli all'aumentare del Pain detect aumenta anche il PSQI, ma come nei pazienti con iRBD tale incremento sia più marcato rispetto ai controlli sani.



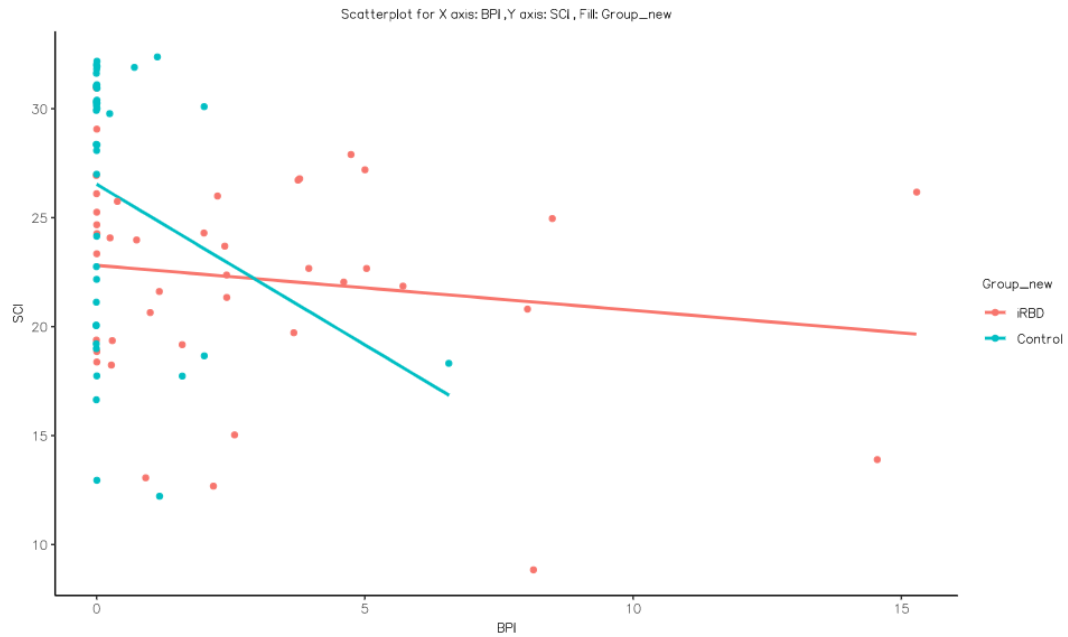
**Figura 6: Scatterplot che mostra la relazione tra BPI ePSQI nei soggetti iRBD e nei controlli**

Il grafico in figura 6 mostra come il BPI assuma valori più elevati nei soggetti con iRBD (rappresentati in rosso) rispetto ai controlli sani (rappresentati in blu). I valori assunti dal PSQI mostrano più variabilità nei controlli rispetto ai pazienti iRBD. Si nota come nei controlli all'aumentare del BPI aumenti anche il PSQI, questo non sembra verificarsi nei soggetti iRBD dove i valori assunti dal PSQI sono più costanti.



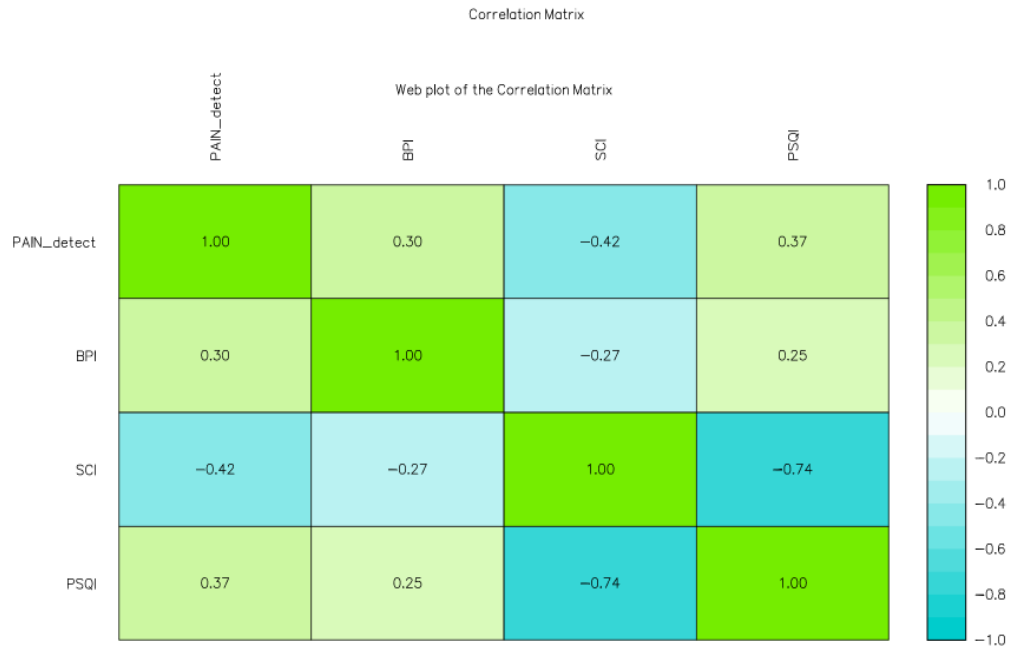
**Figura 7: Scatterplot che mostra la relazione tra Pain detect e SCI nei soggetti con iRBD e nei controlli.**

Il grafico in figura 7 mostra come sia nei pazienti che nei controlli sani all'aumentare del punteggio del Pain detect diminuisca il valore della SCI. I valori della SCI nei pazienti iRBD (rappresentati in rosso) diminuiscono più rapidamente all'aumentare del Pain detect rispetto a quanto accade nei controlli sani (rappresentati in blu).



**Figura 8: Scatterplot che mostra la relazione tra i valori di BPI e di SCI nei soggetti con iRBD e nei controlli sani.**

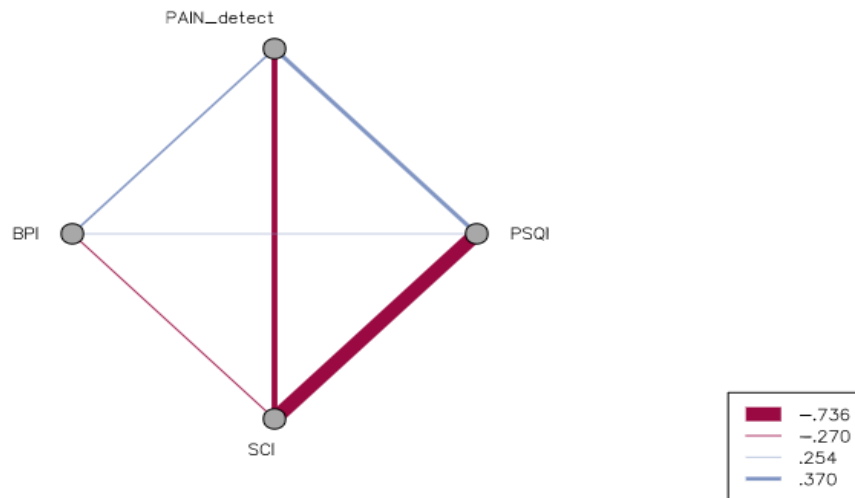
Il grafico in figura 8 mostra come all'aumentare dei valori assunti dal BPI diminuisca il valore della SCI sia nei soggetti con iRBD che nei controlli; tuttavia, questa relazione risulta più marcata nei controlli (rappresentati in blu) rispetto ai pazienti con iRBD (rappresentati in rosso).



/2023-05-22

**Figura 9: West plot della correlazione di Matrix**

La figura 9 rappresenta la correlazione tra le variabili Pain detect, BPI, SCI, PSQI. L'intervallo di valori tra 0 e 1 indica una correlazione positiva, mentre l'intervallo tra 0 e -1 indica una correlazione negativa. Dalla tabella si evince che il Pain detect è correlato positivamente al BPI (p-value: <0.001) e al PSQI (p-value: 0.007), mentre è associato negativamente alla SCI (p-value: 0.009). Il BPI è correlato positivamente al Pain detect (p-value<0.001) e al PSQI (p-value: 0.0065), mentre è associato negativamente alla SCI (p-value: 0.0074) e il PSQI correla positivamente sia al Pain detect (p-value: 0.0074) che al BPI (p-value: 0.0065), mentre si associa negativamente alla SCI (p-value<0.001). Tutti i valori delle p-value sono corretti per confronti multipli.



**Figura 10: Correlazione di Spearman**

L'immagine in figura 10 descrive la correlazione tra le variabili SCI, PSQI, BPI e Pain-Detect. Le linee azzurre evidenziano una correlazione positiva mentre quelle rosse una correlazione negativa. Si può vedere come il BPI correli positivamente con il Pain-Detect e il PSQI. Il Pain-Detect presenta una correlazione positiva sia con il BPI che con il PSQI, anche se la correlazione è più marcata con il PSQI. La SCI correla negativamente con tutte le altre variabili anche se la correlazione negativa è più marcata con il PSQI e risulta essere più debole con il BPI.

Infine, sono state effettuate due analisi post-hoc di regressione lineare multipla. La prima, utilizzando il BPI come variabile dipendente, e SCI, PSQI ed età come variabili indipendenti. Poi, utilizzando il Pain-detect come variabile dipendente, e SCI, PSQI ed età come variabili indipendenti. A questa analisi post-hoc, solo il Pain-detect è risultato significativamente correlato con il punteggio alla SCI, con un coefficiente di -0.197 (Intervallo di confidenza 95% -0.38; -0.01;  $p=0.037$ ).

## DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo confrontato, attraverso la somministrazione di questionari specifici, la percezione del dolore e la qualità del sonno di soggetti con iRBD rispetto a controlli sani.

L'iRBD è riconosciuto essere un marcatore prodromico motorio della Malattia di Parkinson con un tasso di conversione a 12 anni stimato al 72%<sup>34</sup>. Inoltre, la letteratura riporta che il dolore è un sintomo non motorio comune nella Malattia di Parkinson con una prevalenza del 40-80% e una sintomatologia riferita legata soprattutto alla presenza di crampi muscolari e distonia<sup>85</sup>. Abbiamo quindi voluto valutare se la percezione soggettiva del dolore fosse alterata anche nei soggetti con iRBD.

Sono stati arruolati 50 pazienti con iRBD, confermato mediante vPSG, che afferivano a 2 Centri italiani per la diagnosi e la cura dei disturbi del sonno: 15 all'Ospedale Policlinico San Martino di Genova e 35 all'Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Fondazione "C. Mondino" di Pavia. Insieme a loro sono stati arruolati 40 controlli sani di età compresa tra 65 e 75 anni.

Per escludere la presenza di malattia di Parkinson i pazienti con iRBD sono stati sottoposti alla Movement Disorder Society Unified Parkinson Rating Scale, parte motoria (MDS-UPDRS-III) ed è stata effettuata una valutazione cognitiva globale mediante il Mini Mental State Examination (MMSE) o mediante il Montreal Cognitive Assessment (MOCA).

Il confronto tra i dati demografici dei pazienti e dei controlli sani non mostra differenze in termini di età, mentre è stata osservata una predominanza maschile nel gruppo iRBD, con una percentuale del 90% rispetto al 72,5% dei controlli sani (p-value = 0,050), in accordo con i dati della letteratura.

Per valutare la qualità del sonno sono stati somministrati ai due gruppi in esame 3 questionari: l'Epworth Sleepiness Scale (ESS), il Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) e la Sleep condition indicator (SCI).

I risultati ottenuti mostrano una peggiore qualità del sonno nei pazienti con iRBD rispetto ai controlli sani, in particolare il PSQI è risultato significativamente alterato nei pazienti iRBD rispetto ai controlli, con una p-value inferiore a 0,001. Inoltre, la percentuale di anormalità del PSQI è risultata significativamente più elevata nei

pazienti iRBD (63,6%) rispetto ai controlli sani (20,5%). Anche la SCI è maggiormente alterata nei soggetti con iRBD rispetto ai controlli sani con una p-value di 0.03. Invece non è stata rilevata una differenza significativa nei valori della ESS. Tale dato è un risultato atteso, poiché i pazienti con disturbo comportamentale del sonno REM possono presentare un sonno frammentato a causa degli episodi di RBD stesso<sup>99</sup> che possono determinare risvegli. Queste stesse azioni possono causare risvegli del compagno di letto che a sua volta può interrompere il sonno del paziente. Inoltre, i pazienti con iRBD possono sperimentare incubi vividi e comportamenti motori, durante il sonno REM, che contribuiscono ulteriormente al disturbo del sonno. Questo può giustificare una qualità del sonno peggiore rispetto ai controlli sani.

Le interruzioni del sonno e l'alterazione del ritmo circadiano determinano un impatto negativo sulla qualità del sonno complessiva e sulla funzione diurna anche se i valori della ESS che valuta la sonnolenza diurna non risultano più alterati rispetto ai controlli.

Per la valutazione del dolore sono stati somministrati due questionari: il Pain detect e il Brief Pain Inventory (BPI). Il primo viene utilizzato per discriminare tra componenti di dolore neuropatico e nocicettivo e valutare l'intensità del dolore percepita; il secondo fornisce due punteggi principali: un punteggio di gravità del dolore e un punteggio di interferenza del dolore con le attività di vita quotidiana.

L'analisi della tipologia di dolore e della percezione del dolore ha evidenziato valori significativamente più elevati nel gruppo iRBD rispetto ai controlli sani.

In particolare, il Pain detect ha mostrato un punteggio medio più alto nei pazienti iRBD rispetto ai controlli sani (p-value < 0,01), mentre il Brief Pain Inventory (BPI) ha mostrato un significativo peggioramento nel gruppo iRBD (p-value < 0,001) e risulta alterato nel 68% dei pazienti e solo nel 22% dei controlli (p-value < 0,001).

È noto che la Malattia di Parkinson si associa a un aumento della percezione del dolore, probabilmente a causa della malattia stessa, poiché diverse strutture che hanno un ruolo nell'elaborazione del dolore sono coinvolte nel PD: i gangli della base intervengono nell'elaborazione del dolore ascendente e discendente, e la diminuzione della dopamina induce una riduzione della soglia del dolore<sup>87</sup>. Tale alterazione potrebbe esordire già nei pazienti con iRBD determinando un'alterazione



della percezione del dolore nella fase prodromica. Il risultato sottolinea la presenza di una patogenesi comune di PD e iRBD, e che la sintomatologia può dipendere dalle zone cerebrali colpite. Inoltre, i soggetti con iRBD possono riportare ferite e contusioni dovute ai comportamenti violenti messi in atto durante il sonno e questo potrebbe ulteriormente contribuire ad un aumento del dolore.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una relazione tra l'alterazione del sonno e la percezione del dolore. Un punteggio alto del PSQI si associa infatti a un aumento del punteggio del Pain detect. Questo accade sia nei controlli sani che nei soggetti con iRBD, anche se l'aumento sia dei valori del PSQI che del Pain detect è più marcato nei pazienti. Ciò può essere determinato dalla circostanza che una percezione alterata del dolore può incidere sul sonno, causare risvegli o rendere difficile l'addormentamento. Il Pain detect è più alterato nei soggetti con iRBD, per cui la presenza del dolore può influire negativamente sul sonno causando un suo peggioramento e quindi un PSQI più alto.

Confrontando la relazione tra BPI e PSQI nei pazienti e nei controlli, si nota come nei controlli all'aumentare del valore del BPI aumenta anche il punteggio del PSQI, mentre nei pazienti il valore del PSQI rimane abbastanza stabile nonostante l'aumento del BPI.

Anche nel confronto tra Pain\_detect e SCI si può notare come all'aumentare dei valori di Pain\_detect diminuiscano i valori della SCI, indicando un peggioramento della qualità del sonno, soprattutto nei soggetti con iRBD. Valutando la relazione tra BPI e SCI si nota come i punteggi della SCI diminuiscano anche all'aumentare dei valori di BPI, in misura più marcata nei controlli rispetto ai pazienti.

Sono state poi prese in considerazione le correlazioni tra le diverse variabili. È emerso che il Pain detect è correlato positivamente al BPI e al PSQI (0,30 e 0,37), mentre è associato negativamente alla SCI (- 0,42). Il BPI è correlato positivamente al Pain detect e al PSQI (0,30 e 0,25), mentre negativamente alla SCI (-0,27) e il PSQI correla positivamente sia al Pain detect che al BPI mentre si associa negativamente alla SCI (-0,74). Tali evidenze sono coerenti con quanto descritto precedentemente, poiché un aumento del dolore, evidenziato dal BPI e dal Pain detect, si associa a una riduzione della qualità del sonno mostrata dal PSQI. Un aumento dei valori della SCI si correla a una migliore qualità del sonno e quindi si

associa negativamente sia ai parametri che valutano una aumentata percezione del dolore (Pain detect e BPI), sia al PSQI che valuta un peggioramento della qualità del sonno. All'analisi multivariata, il Pain-detect è risultato il parametro che meglio rappresenta l'associazione con i disturbi del sonno, in particolare con i punteggi alla SCI.

I dati ottenuti rivelano quindi che nei soggetti con iRBD si nota una riduzione della qualità del sonno e un aumento della percezione del dolore; è possibile che l'iperattività motoria durante il sonno REM, insieme a una disfunzione neurochimica e ai processi infiammatori, contribuiscano all'insorgenza del dolore. Potrebbe quindi valere la pena indagare, nel corso della visita ambulatoriale, oltre alla presenza di sintomi disautonomici (iposmia, disfunzione erettile, ipotensione ortostatica) che incrementano il rischio di fenocconversione, anche l'eventuale presenza di dolore che, associandosi anche a un peggioramento della qualità del sonno, potrebbe essere trattato precocemente riducendo la sua influenza sulla vita quotidiana del paziente.

Il nostro studio presenta, tuttavia, delle criticità. In primo luogo il campione esaminato è limitato, determinando risultati non del tutto rappresentativi: ad esempio la percentuale di anormalità del Pain detect è maggiore nei controlli rispetto ai soggetti con iRBD, nonostante il punteggio medio dello stesso questionario sia più alto nei pazienti; tale evidenza può trovare una spiegazione nel fatto che 3 soggetti su 40 lamentano un dolore particolarmente accentuato, ma questo dato, se la coorte di soggetti fosse stata più ampia, sarebbe stato probabilmente meno impattante da un punto di vista statistico.

Inoltre, i questionari somministrati valutano parametri soggettivi che implicano la valutazione personale dei partecipanti. Le risposte fornite possono quindi variare notevolmente tra gli individui a causa delle differenze di personalità, background e cultura.

## CONCLUSIONI

I pazienti con iRBD presentano alterazioni nella percezione del dolore comparabile ai disturbi già descritti nei pazienti con PD, sottolineando la patogenesi comune del disturbo e confermando ulteriormente l'iRBD come fase prodromica delle alfa-sinucleinopatie manifeste ed in particolare il PD.

I risultati di questo studio hanno un significato duplice. Anzitutto il fatto che i pazienti con iRBD presentano dolore e che quindi tale sintomatologia deve essere indagata attentamente durante la visita e trattata, al fine di migliorare la qualità di vita del paziente. In secondo luogo, i risultati di questo studio potrebbero identificare il sintomo “dolore” come biomarcatore di fenocconversione a malattia di Parkinson. Tuttavia, tale possibilità dovrà essere attentamente valutata mediante studi longitudinali al fine di valutare se i pazienti affetti da iRBD con dolore abbiano un rischio maggiore di fenocconvertire a PD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia [Internet]. 1986. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/9/2/293/2747838>.
2. Hirshkowitz M. Normal human sleep: An overview. Vol. 88, Medical Clinics of North America. 2004.
3. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. Vol. 27, Movement Disorders. 2012. p. 677–89.
4. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). Vol. 143, Neurobiology of Disease. Academic Press Inc.; 2020.
5. Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. Vol. 12, The Lancet Neurology. 2013. p. 469–82.
6. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. Sleep. 1986;9(2).
7. Ne 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 Abbreviations: EOG = electrooculography; PGO = ponto-geniculo-occipital; REM = rapid eye movement; RBD = REM sleep behaviour disorder. A JOURNAL OF NEUROLOGY [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/133/6/1737/356388>
8. REM Sleep Behavior Disorder-Schenck et al [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/25/2/120/2750056>
9. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. Vol. 1184, Annals of the New York Academy of Sciences. 2010.
10. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Vol. 123, Brain. 2000.
11. Schenck H, Mahowald MW, Kim W, O'connor TA, Hurwitz D. Prominent Eye Movements During NREM Sleep and REM Sleep Behavior Disorder Associated with Fluoxetine Treatment of Depression and Obsessive-Compulsive Disorder [Internet]. Vol. 15, Sleep. 1992. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/15/3/226/2749267>.
12. Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I. c. Neurology. 2009;72(6).

13. Uguccioni G, Golmard JL, de Fontréaux AN, Leu-Semenescu S, Brion A, Arnulf I. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2013 May;14(5):391–8.
14. Valli K, Frauscher B, Peltomaa T, Gschliesser V, Revonsuo A, Högl B. Dreaming furiously? A sleep laboratory study on the dream content of people with parkinson’s disease and with or without rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2015 Mar 1;16(3):419–27.
15. Schenck CH, Lee SA, Bornemann MAC, Mahowald MW. Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: Review of the literature and forensic implications. Vol. 54, *Journal of Forensic Sciences.* 2009.
16. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. Vol. 14, *Nature Reviews Neurology.* 2018.
17. Oudiette D, Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, De Cock VC, Golmard JL, et al. A motor signature of REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders.* 2012;27(3).
18. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1038/>
19. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older, men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology.* 1996;46(2).
20. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010;75(6).
21. Videnovic A, Ju YES, Arnulf I. Clinical trials in REM sleep behavioural disorder: challenges and opportunities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020; 91:740–9. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
22. Chaudhuri KR, Aquino C, Prosperetti C, Rolinski M, Roguski A, Rayment D, et al. A Neurologist’s Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Frontiers in Neurology* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2020;1:610. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
23. Li SX, Lam SP, Zhang J, Yu MWM, Chan JWY, Liu Y, et al. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2016 May 1; 21:114–20.
24. Gabryelska A, Roguski & A, Simpson & G, Maschauer EL, Morrison I, Riha RL. Prevalence of obstructive sleep apnoea in REM behaviour disorder: response to continuous positive airway pressure therapy. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1563-9>.

25. Attenburrow MEJ, Cowen EJ, Sharpley • A L. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. Vol. 126, *Psychopharmacology*. 1996.
26. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the Melatonin System in the Control of Sleep Therapeutic Implications. Vol. 21, *CNS Drugs*. 2007.
27. Teman PT, Tippmann-Peikert M, Silber MH, Slocumb NL, Robert Auger R. Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: Associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med*. 2009 Jan;10(1):60–5.
28. Wong JC, Li J, Pavlova M, Chen S, Wu A, Wu S, et al. Risk factors for probable REM sleep behavior disorder A community-based study. 2016.
29. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, Toriel J, Tobback N, Andries D, et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *SLEEPJ* [Internet]. 2018;1–8. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/41/2/zsx197/4690595>
30. Högl B, Stefani A. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie*. 2017 Oct 1; 21:1–8.
31. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Shane Pankratz V, et al. Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Increases Risk for Mild Cognitive Impairment and Parkinson Disease: A Population-Based Study. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22655>.
32. P. M, K. S, B. F, S. K, J. W, H. S, et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. Vol. 30, *Movement Disorders*. 2015.
33. 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;36(8).
34. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, Dauvilliers Y, Oertel W, Iranzo A, et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: A multicenter case-control study. *Neurology*. 2012;79(5).
35. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: Clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. Vol. 25, *Sleep*. 2002.
36. MAYER G, MEIER-EWERT K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J Sleep Res*. 1993;2(3).
37. Jorgensen G, Downey C, Goldin J, Melehan K, Rochford P, Ruehland W. An Australasian Commentary on the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Vol. 18, *Sleep and Biological Rhythms*. 2020.

38. Boyce R, Williams S, Adamantidis A. REM sleep and memory. Vol. 44, *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 167–77.
39. Parrino L, Vaudano AE. The resilient brain and the guardians of sleep: New perspectives on old assumptions. Vol. 39, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 98–107.
40. Luppi PH, Clément O, Sapin E, Gervasoni D, Peyron C, Léger L, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. Vol. 15, *Sleep Medicine Reviews*. 2011. p. 153–63.
41. Frauscher B, Ehrmann L, Högl B. Defining muscle activities for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder: From a qualitative to a quantitative diagnostic level. *Sleep Med*. 2013;14(8).
42. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: A combined microinjection and functional neuroanatomical study. *European Journal of Neuroscience*. 2002;16(10).
43. JOUVET M, MICHEL F. New research on the structures responsible for the “paradoxical phase” of sleep. *J Physiol (Paris)*. 1960;52.
44. Limousin N, Dehais C, Gout O, Héran F, Oudiette D, Arnulf I. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009;10(9).
45. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2018.
46. Manni R, Ratti PL, Terzaghi M. Secondary “incidental” REM sleep behavior disorder: Do we ever think of it? *Sleep Med*. 2011;12(SUPPL. 2).
47. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, Shepard JW, Silber MH, Ferman TJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*. 2007;8(1).
48. Unger MM, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*. 2010;33(6).
49. Blumberg MS, Plumeau AM. A new view of “dream enactment” in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med Rev*. 2016 Dec; 30:34–42.

50. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc.* 2017 Nov 1;92(11):1723–36.
51. De Carli F, Proserpio P, Morrone E, Sartori I, Ferrara M, Gibbs SA, et al. Activation of the motor cortex during phasic rapid eye movement sleep. *Ann Neurol.* 2016;79(2).
52. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson’s disease during REM sleep. *Brain.* 2007;130(2):450–6.
53. Darien IL. The international classification of sleep disorders (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine. 2014.
54. 649 REM Sleep without Atonia in RBD with OSA-McCarter et al. Available from: <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4074>.
55. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.6. American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2011.
56. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014 Nov 1;146(5):1387–94.
57. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Smith GE, Lin SC, Bieniek K, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med.* 2011 May 1;12(5):445–53.
58. Li SX, Wing YK, Lam SP, Zhang J, Yu MWM, Ho CKW, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med.* 2010 Jan 1;11(1):43–8.
59. Frauscher B, Ehrmann L, Zamarian L, Auer F, Mitterling T, Gabelia D, et al. Validation of the Innsbruck REM Sleep Behavior Disorder Inventory. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25223>.
60. 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. 2007; Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21740>.
61. Mckeith IG, Sci M, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. 2020.
62. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson’s Disease R E V I E W CME 1600. *Movement Disorders [Internet].* 2015;30(12). Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26431>.



63. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/142/3/744/5353011>.
64. Goldman JG, Postuma R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease.
65. 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 1; 36:82–95.
66. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A prospective study. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):2051–67.
67. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, Postuma RB, Marelli S, Iranzo A, et al. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: A multicentre case-control study. *J Neurol*. 2014;261(6).
68. Li Y, Kang W, Yang Q, Lina Zhang M, Linyuan Zhang M, Dong F, et al. Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. 2017.
69. Bauckneht M, Chincarini A, De Carli F, Terzaghi M, Morbelli S, Nobili F, et al. Presynaptic dopaminergic neuroimaging in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 1]; 41:266–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079218300030>.
70. Teigen LN, Sharp RR, Hirsch JR, Campbell E, Timm PC, Sandness DJ, et al. Specialist approaches to prognostic counseling in isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2021 Mar 1; 79:107–12.
71. Marzanski M. Would you like to know what is wrong with you? On telling the truth to patients with dementia. *J Med Ethics [Internet]*. 2000; 26:108–13. Available from: <http://jme.bmj.com/>.
72. Parkinson J. NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE. Vol. 14, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002.
73. (No Title). Available from: [www.nature.com/nrdp](http://www.nature.com/nrdp).
74. Gibb G, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Neurosurgery, and Psychiatry [Internet]*. 1988; 51:745–52. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>.
75. Tolosa H V. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nature Publishing Group [Internet]*. 2010;6:309–17. Available from: [www.nature.com/nrneurol](http://www.nature.com/nrneurol).

76. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The Impact of Non-Motor Symptoms on Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease on Behalf of the NMSS Validation Group. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23462>.
77. Schapira AH, Ray Chaudhuri K, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nature Publishing Group [Internet]. 2017;18. Available from: [www.nature.com/nrn](http://www.nature.com/nrn).
78. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2008.02148.x>.
79. Ferrer I, López-Gonzalez I, Carmona M, Dalfó E, Pujol A, Martínez A. Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. Vol. 46, *Neurobiology of Disease*. 2012.
80. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, et al. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain*. 2015;138(10).
81. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Vol. 23, *Movement Disorders*. 2008.
82. Safarpour D, Sharzahi K, Pfeiffer RF. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. Vol. 82, *Drugs*. 2022.
83. Winge K. Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2015.
84. Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, Kozlova E, Orlev Y, Molshatzki N, et al. Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10).
85. Ford B. Pain in Parkinson's Disease. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22716>.
86. Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: Its relation to the medial and lateral pain systems. Vol. 29, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005. p. 1047–56.
87. Blanchet PJ, Brefel-Courbon C. Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Dec 20; 87:200–6.
88. Reichling DB, Levine JD. Pain and Death: Neurodegenerative Disease Mechanisms in the Nociceptor. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22351>

89. Buhmann C, Mainka T, Ebersbach G, Florin Gandor . Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 2018; 126:913–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02018-8>.
90. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone–naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Dec 1;14(12):1161–70.
91. Quintero JE, Dooley DJ, Ois Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric Measurement of Glutamate Release Modulation by Gabapentin and Pregabalin in Rat Neocortical Slices: Role of Voltage-Sensitive Ca<sup>2+</sup> Subunit. 2011; Available from: <http://jpet.aspetjournals.org>.
92. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8(5).
93. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results | Enhanced Reader.
94. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale [Internet]. Vol. 14, *Sleep*. 1991. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/14/6/540/2742871>.
95. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May 1;28(2):193–213.
96. Espie CA, Kyle SD, Hames P, Gardani M, Fleming L, Cape J. The Sleep Condition Indicator: a clinical screening tool to evaluate insomnia disorder. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
97. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. 2006; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icmo20>.
98. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother*. 2016 Jan 1;62(1):52.
99. Schenck CH, Samuel MD, Lee A, Bornemann MAC, Mahowald MW. Potentially Lethal Behaviors Associated With Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Review of the Literature and Forensic Implications. [cited 2023 Mar 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1556-4029.2009.01163.x>.

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare il mio relatore, Professor Dario Arnaldi, che mi ha permesso di seguire questo studio nell'ultimo anno e mezzo, per la disponibilità e anche per l'entusiasmo con il quale ci ha sempre coinvolto in numerose attività scientifiche.

Ringrazio anche il mio correlatore, Dottor Pietro Mattioli, per la disponibilità e il prezioso supporto che mi ha dato nella stesura di questa tesi.