

**DOTTORATO DI RICERCA**

**MEDICINA DEL SONNO**

**Ciclo XXI**

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/26 - NEUROLOGIA

**REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER NELLA  
NARCOLESSIA: RICERCA DI UN MARKER CLINICO  
E STRUMENTALE**

**Candidato**

**Dott. Christian Franceschini**

**Coordinatore Dottorato  
Prof. Pasquale Montagna**

**Relatore  
Dott. Giuseppe Plazzi**

**DOTTORATO DI RICERCA**

**MEDICINA DEL SONNO**

**Ciclo XXI**

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/26 - NEUROLOGIA

**REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER NELLA  
NARCOLESSIA: RICERCA DI UN MARKER CLINICO  
E STRUMENTALE**

**Candidato**

**Dott. Christian Franceschini**

**Coordinatore Dottorato  
Prof. Pasquale Montagna**

**Relatore  
Dott. Giuseppe Plazzi**

PAROLE CHIAVE: Narcolessia, REM Sleep Behaviour disorder, analisi EMG del muscolo miloiodeo, video-polisonnografia

## INDICE

<b><i>INTRODUZIONE</i></b>	<b><i>PAG. 4</i></b>
<b><i>OBIETTIVI</i></b>	<b><i>PAG. 12</i></b>
<b><i>OBIETTIVO I: MATERIALI E MOTODI</i></b>	<b><i>PAG. 13</i></b>
<i>Popolazione</i>	<i>Pag. 13</i>
<i>Questionario semi-strutturato</i>	<i>Pag. 16</i>
<i>Polisonnografia notturna</i>	<i>Pag. 16</i>
<i>Analisi quantitativa visiva del tono muscolare</i>	<i>Pag. 19</i>
<i>Analisi quantitativa computerizzata del tono muscolare</i>	<i>Pag. 19</i>
<i>Valutazione Statistica</i>	<i>Pag. 23</i>
<b><i>OBIETTIVO I: RISULTATI</i></b>	<b><i>PAG. 24</i></b>
<i>Campione dello studio</i>	<i>Pag. 24</i>
<i>Sesso ed età</i>	<i>Pag. 24</i>
<i>Architettura del sonno</i>	<i>Pag. 25</i>
<i>Analisi quantitativa visiva del tono muscolare</i>	<i>Pag. 26</i>
<i>Analisi quantitativa computerizzata del tono muscolare</i>	<i>Pag. 27</i>
<b><i>OBIETTIVO I: DISCUSSIONE</i></b>	<b><i>PAG. 35</i></b>
<b><i>OBIETTIVO II: MATERIALI E MOTODI</i></b>	<b><i>PAG. 38</i></b>
<i>Popolazione</i>	<i>Pag. 38</i>
<i>Questionario semi-strutturato</i>	<i>Pag. 39</i>
<i>Video-Polisonnografia notturna</i>	<i>Pag. 39</i>
<i>Definizione degli eventi motori</i>	<i>Pag. 40</i>
<i>Tipologia degli eventi motori</i>	<i>Pag. 40</i>

*Distribuzione topografica degli eventi motori* *Pag. 41*

*Valutazione statistica* *Pag. 42*

---

***OBIETTIVO II: RISULTATI*** ***PAG. 43***

---

*Campione dello studio* *Pag. 43*

*Sesso ed età* *Pag. 43*

*Analisi descrittiva degli eventi motori* *Pag. 44*

*Tipologia degli eventi motori* *Pag. 45*

*Distribuzione degli eventi motori* *Pag. 48*

***OBIETTIVO II: DISCUSSIONE*** ***PAG. 53***

---

***CONCLUSIONI*** ***PAG. 58***

***BIBLIOGRAFIA*** ***PAG. 60***

***ALLEGATO*** ***PAG. 66***

***RINGRAZIAMENTI*** ***PAG. 78***

---

## **INTRODUZIONE**

La Narcolessia è una malattia rara che colpisce 2-5/10.000 soggetti della popolazione generale. L'esordio è spesso brusco e presenta due picchi di età di insorgenza (15 e 36 anni) con lieve prevalenza nei maschi [1]. In base ai Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno [2], la Narcolessia è un ipersonnia che origina nel sistema nervoso centrale ed è caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna, con attacchi di sonno irresistibili; cataplessia - ossia perdita del tono muscolare con preservata coscienza in seguito ad una emozione, tipicamente positiva - presente in circa il 70% dei pazienti (in questo caso, il disturbo prende il nome di "Narcolessia con cataplessia" - NC ); sonno notturno disturbato e manifestazioni anomale del sonno REM, come paralisi del sonno, allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche e Disturbo Comportamentale in sonno REM [1].

Il Disturbo Comportamentale in sonno REM (REM Sleep Behavior Disorder - RBD), descritto per la prima volta nel 1986 da Schenck e da i suoi collaboratori [3], è una parassonia del sonno REM, caratterizzata dalla perdita della fisiologica atonia muscolare del sonno REM (REM Without Atonia – RWA) e dal cosiddetto "sogno agito" in cui l'individuo mette in atto comportamenti motori complessi, improvvisi e talvolta violenti, correlati ad una vivace attività onirica. Tali manifestazioni motorie agitate e vigorose esprimono il contenuto del sogno, traducendolo in azioni reali: i pazienti gridano, danno calci e pugni, assalgono il partner di letto, spesso cadono dal letto e possono procurare a se stessi, o a chi dorme accanto, lesioni anche gravi o addirittura possono mettere a rischio la vita stessa [2]. I Criteri Internazionali dei

Disturbi del Sonno [2] stabiliscono come criterio cardine della diagnosi di RBD, la presenza di RWA nella registrazione polisonnografica (PSG). Infatti, altri disordini del sonno mimano le caratteristiche cliniche e comportamentali del RBD (sonnambulismo, “*sleep terrors*”, epilessia frontale notturna, sindrome delle apnee ostruttive (Obstructive Sleep Apnea Syndrome - OSAS), distonia parossistica notturna, “*rhythmic movement disorders*”, “*sleep related dissociative disorder*”, allucinazioni ipnagogiche terrificanti, disturbo post-traumatico da stress, epilessia frontale notturna).

L’osservazione di una possibile associazione tra RBD e Narcolessia è presente già nel 1976, quando de Barros-Ferreira e collaboratori [4] definiscono “ambiguo” il sonno del paziente narcolettico, per via di una ridotta atonia all’elettromiogramma (EMG) caratterizzata da un numero eccessivo di scariche e contrazioni muscolari di tipo fasico. Tra i primi pazienti descritti da Schenck e Mahowald nel 1989 [5] affetti da un’alterazione motoria in sonno REM, successivamente definita come “RBD”, il 10% risultò essere affetto da Narcolessia; la PSG di tali pazienti mostra segni “inequivocabili” di anomalie motorie in sonno REM.

Narcolessia ed RBD condividono caratteristiche polisonnografiche comuni nel sonno REM e anomalie di regolazione dello stesso. In entrambi le patologie i pazienti presentano: un incremento del numero dei movimenti periodici degli arti (Periodic Legs Movements – PLM) durante il sonno, in particolare durante il sonno REM [6;7]; assenza o riduzione della fisiologica atonia muscolare del sonno REM nel RBD e un’inappropriata occorrenza di atonia durante la veglia (cataplessia) nella Narcolessia [8].

La prima documentazione dell'associazione del RBD con la Narcolessia risale al 1992 [9], quando Schenck e Mahowald, tramite video-PSG, evidenziano in 10 pazienti affetti da Narcolessia un'alterazione motoria e clinica-comportamentale simile a quella dei pazienti RBD e in altri 7 pazienti soltanto un incremento del tono muscolare definito "RBD subclinico". Tale studio ha permesso di mettere in luce alcuni aspetti importanti: a) una ridotta e precoce età di insorgenza (intorno ai 40 anni) del RBD nella Narcolessia rispetto alla sua forma idiopatica (intorno ai 50 anni) [2]; b) nella maggior parte dei pazienti narcolettici con RBD è presente anche la cataplessia.

Un anno più tardi (1993) Mayer e Meier [10] prendono in considerazione la video-PSG di 27 pazienti Narcolettici (14 pazienti con RBD clinico e 13 senza RBD clinico), ed esaminano l'attività EMG del muscolo miloioideo in sonno REM, in accordo con i criteri proposti da Lapierre e Montplaisir (1992) [11]: i risultati di questo studio evidenziano delle differenze significative tra i pazienti narcolettici con e senza una storia clinica di RBD: i pazienti RBD positivi (RBD+) presentano: a) 3-4 parasonnie prodromiche in più rispetto ai pazienti negativi (RBD-); b) una percentuale maggiore di sonno REM; c) un ridotto numero di arousal durante il sonno REM e d) un ridotto numero di cambi di fase. I dati rilevanti che emergono sono la presenza di un incremento del tono muscolare in sonno REM nei pazienti narcolettici e la maggiore incidenza di tale incremento nei pazienti narcolettici RBD+.

Più recentemente, nel 2005, Nightingale [12] conduce uno studio clinico di incidenza dell'associazione tra NC ed RBD tramite questionari, al fine di indagarne le caratteristiche cliniche. I risultati principali che ne emergono sono: a) un'elevata associazione tra il RBD e i sintomi tipici della Narcolessia (associazione clinica tra RBD e Narcolessia pari al

36%); b) un rischio più elevato di sviluppo di RBD nei pazienti narcolettici con tetraide sintomatologica completa (eccessiva sonnolenza diurna, cataplessia, allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno); c) un'età d'insorgenza del RBD nella Narcolessia che si conferma essere, come emerso dallo studio di Schenck, intorno ai 40 anni.

Nel 2007 Dauvilliers e collaboratori [7] utilizzando i criteri dell'attività fasica e tonica muscolare proposti da Lapierre e Montplaisir [11], studiano tramite PSG tre tipologie di pazienti: i) 16 pazienti affetti da NC senza una storia clinica di RBD; ii) 16 pazienti con RBD idiopatico e, iii) 16 controlli normali. Da questo studio sono emersi i seguenti risultati: a) i pazienti NC presentano un marcato incremento dell'attività EMG fasica nel sonno REM rispetto ai soggetti di controllo; b) la persistenza del tono muscolare durante il sonno REM è pari al 50% per gli NC RBD negativi e, dell'87% per i pazienti con RBD idiopatico; c) gli episodi di sonno agito nel sonno REM sembrano essere meno frequenti e lesivi nei NC rispetto ai pazienti RBD idiopatici.

Nello stesso anno, Nevsimalova e collaboratori [13] hanno posto diagnosi di RBD, tramite video-PSG, in due giovani pazienti (7 e 9 anni) affette da NC, mettendo così in luce l'insorgenza del RBD in pazienti narcolettici di età pediatrica.

Nel 2008 il nostro gruppo [8] ha preso in esame la storia clinica e la video-PSG di 44 pazienti con NC al fine di caratterizzarne il pattern motorio notturno. I risultati più significativi di questo studio sono stati: a) il 61% dei pazienti NC riporta un RBD clinico; b) il 43% dei pazienti NC ha almeno un episodio di RBD documentato da video-PSG e che c), il paziente narcolettico presenta una frequenza degli episodi di RBD inferiore ad

uno per notte, differenziandosi così dalle altre forme di RBD secondario (ad esempio dai pazienti affetti da Atrofia multi sistemica- MSA) [14].

Dagli studi precedenti è emerso che il RBD è una manifestazione anomala del sonno notturno del paziente affetto da Narcolessia. Questa conclusione è stata evidenziata alle volte tramite l'uso di questionari clinici [12], altre attraverso un'analisi EMG del muscolo miloioideo [7-8;10], altre ancora con video-PSG [8-9;13]: è assolutamente evidente quindi la varietà delle metodologie utilizzate fino ad oggi dai precedenti lavori nel porre diagnosi di RBD. Tale disparità dipende esclusivamente dalla mancanza di criteri e metodi standardizzati idonei a definire cosa è oppure non è il RBD.

Gli stessi Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno [2] “impongono” necessariamente come criterio diagnostico di RBD la presenza di RWA nella PSG del paziente. Ma se analizziamo la definizione che gli stessi criteri ci danno di RWA (“*electromyographic (EMG) finiding of excessive amounts of sustained or intermittent elevation of submental EMG tone or excessive phasic submenal or (upper or lower) limb EMG twitching*”) emergono una serie di criticità:

1. si fa riferimento a “*excessive amounts of tonic and phasic EMG activity*”, ma in assenza di un'unità di misura per valori “normali”, non è possibile definire questo stato di “eccesso”
2. la definizione non chiarisce come debba essere misurata l'attività EMG (tonica/fasica), in sé debba essere valutata su un singolo muscolo o su una serie
3. il confine tra lo stato normale e quello patologico.

Ad oggi, gli unici criteri di definizione dell'attività muscolare in sonno REM, risalgono a 17 anni fa [11]. Lapierre e Montplaisir, nel 1992 [11], definiscono l'Attività Tonica come l'elevata attività anomala EMG del muscolo miloideo rispetto all'attività basale EMG; tale attività muscolare anomala deve essere presente per più del 50% di un'epoca di 20 secondi. Inoltre, gli stessi autori definiscono l'Attività Fasica, come l'attività EMG, suddivisa in mini-epoche di 2 secondi, caratterizzata dalla presenza di twitch muscolari: scoppi di attività EMG della durata tra 0.1 e 5 secondi, aventi una ampiezza 4 volte superiore rispetto all'attività basale EMG.

La limitazione maggiore di questa definizione è quella di basarsi su un metodo visivo di analisi, erroneo per definizione in quanto non obiettivo, replicabile tra gli operatori e soprattutto non in grado di fornire un numero/indice (come l'indice del PLM) che funga da linea di demarcazione tra ciò che deve essere considerato normale e ciò che deve essere considerato patologico. Inoltre, essendo il segnale EMG del muscolo miloideo un segnale incalibrabile per un'alta variabilità inter- e intra-individuale nella stessa registrazione PSG, risulta impossibile far riferimento a dei criteri assoluti di determinazione dell'ampiezza EMG durante il sonno REM.

Recentemente i criteri di Lapierre e Montplaisir sono stati rivisti da alcuni studi sistematici [15-17], senza però giungere ad una soluzione dell'argomento, in quanto questi criteri sono assolutamente arbitrari e quindi di per sé poco idonei a quantificare il tono o l'atonia muscolare in sonno REM.

Aldilà del criterio diagnostico di RWA nelle registrazioni PSG [2], gli RBD, come già accennato, presentano anche una manifestazione comportamentale motoria complessa e scenica, accompagnata spesso da vocalizzazione, durante la fase REM del sonno. Tale attività motoria morfeica è in genere di natura finalistica e si estrinseca con movimenti globali di difesa, di fuga, di sorpresa o di attacco e può coinvolgere l'intero corpo. L'agito del paziente sembra essere congruo con il contenuto onirico, come se il paziente visse il sogno che sta elaborando [5]. Il paziente in genere grida, si agita, tira calci o pugni, accenna ad alzarsi o stringe fra le mani una coperta o il cuscino. Può capitare che il paziente rida divertito o pianga. Non è raro che il paziente, nel corso di tali eventi motori, aggredisca e ferisca il/la partner di letto, oppure si procuri lesioni urtando contro oggetti solidi.

Il comportamento complesso e violento non si presenta costantemente in tutte le fasi di sonno REM, approssimante esso occorre nel 25% delle fasi REM [18].

Sebbene gli RBD possano compiere anomali movimenti degli arti nel sonno notturno di ogni notte, i movimenti scenici e/o maggiori sono per lo più intermittenti, da una frequenza minima di un episodio ogni 2 settimane ad un massimo di 4 volte per notte in 10 notti consecutive [18].

Ad oggi sono relativamente pochi [9;19-22] gli studi che hanno cercato di analizzare nel dettaglio i comportamenti motori del paziente con RBD. Del resto in poche ricerche, durante l'analisi del video, è stata prevista, durante la progettazione del disegno sperimentale, se non per escludere o confermare una diagnosi clinica come caratterizzazione semiologica dei movimenti.

Inoltre, attualmente non esiste uno studio sistematico e classificatorio del comportamento motorio in sonno REM del paziente narcolettico. Gli studi compiuti fino ad oggi hanno preso in considerazione le forme secondarie di RBD come quelle neurodegenerative (Parkinson, Atrofia Multistemica, Demenza a corpi di Lewy) [20-21;14;22].

Date queste premesse, obiettivo principale del presente studio è chiarire l'esistenza dell'associazione tra RBD e Narcolessia sulla base delle evidenze riscontrate. A tal fine, è stata eseguita sulle registrazioni PSG dei pazienti NC una analisi quantitativa computerizzata dell'ampiezza dell'attività EMG del muscolo miloideo in sonno REM. Ci si propone inoltre di caratterizzare sistematicamente il pattern comportamentale del paziente NC durante il sonno REM.

## **OBIETTIVI**

Gli obiettivi del presente studio sono i seguenti:

1. Determinare quantitativamente l'ampiezza dell'attività muscolare EMG del muscolo miloioideo durante il sonno REM in pazienti NC, con o senza storia clinica o Video-PSG di RBD, confrontandoli poi con un gruppo di soggetti di controllo. A tal fine è stato utilizzato un nuovo tipo di analisi quantitativa computerizzata, che descrive le modificazioni sia basali sia transitorie dell'ampiezza EMG del muscolo miloioideo.
2. Fornire una dettagliata e sistematica analisi del numero e del tipo di eventi motori in sonno REM nei pazienti NC, tramite analisi video-PSG.

## **OBIETTIVO I: MATERIALI E METODI**

### **Popolazione**

Presso il Centro dei Disturbi del Sonno del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna sono stati reclutati due gruppi di soggetti omogenei per età e sesso: il primo di 34 pazienti con diagnosi di NC, il secondo di 35 soggetti sani.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono elencate nella tabella 1.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

Pazienti	Sesso	Età	Età di onsets, anni		PS	AI	CA	SND	RBD	Sospensione della terapia un mese prima l'ammissione, dose giornaliera	Terapia al momento della PSG, dose giornaliera
			ESD	Cataplessia							
1	M	36	10	18	+	+	+	+	-	Valproic Acid 1,250 mg; Citalopram 20 mg	
2	M	41	33	33	+	-	-	+	-	drug naive	
3	F	52	49	50	-	-	-	-	-	Paroxetine 20 mg	
4	M	35	13	15	-	-	-	+	-	drug naive	
5	M	44	33	33	+	+	+	+	-	drug naive	
6	F	33	18	n.d.	+	+	+	-	-	drug naive	
7	F	20	12	12	+	+	-	+	-	drug naive	
8	F	73	45	44	-	-	-	+	-	Enalapril 10 mg	Thyroxine sodium 50 mg; Furosemide 25 mg
9	F	18	10	16	+	+	+	-	-	Modafinil 100 mg	
10	F	23	9	22	-	+	-	+	-	drug naive	
11	M	31	18	18	-	-	+	-	-	drug naive	
12	F	37	29	29	+	+	+	+	-	Modafinil 100 mg; Venlafaxine 75 mg	
13	M	59	48	n.d.	-	-	-	-	-	Fluoxetine 60 mg	
14	M	67	13	13	-	-	+	+	-	drug naive	Nifedipine 40 mg; Perindopril 2 mg
15	M	44	40	n.d.	-	-	-	-	-	drug naive	
16	M	35	15	15	+	-	-	+	-	drug naive	
17	F	34	19	19	+	+	-	+	-	drug naive	
18	M	66	10	40	-	-	-	-	+	Sertraline 50 mg; Fluraxepam 15 mg	Metformin 500 mg; Alfuzosin 10 mg
19	F	36	24	24	+	+	-	+	+	drug naive	
20	M	25	10	10	-	-	+	+	+	Imipramine 30 mg	
21	M	32	11	11	-	+	-	-	+	Modafinil 100 mg	
22	F	41	15	16	-	+	+	+	+	Modafinil 100 mg	
23	F	59	45	47	+	+	+	+	+	Modafinil 200 mg; Clomipramine 50 mg	
24	M	75	18	20	-	-	-	+	+	Modafinil 100 mg	
25	M	31	15	26	+	+	+	+	+	drug naive	
26	M	55	44	44	-	+	+	+	+	drug naive	
27	M	38	17	20	+	+	+	+	+	drug naive	
28	M	24	7	n.d.	-	-	-	-	+	drug naive	
29	M	44	22	22	-	+	+	+	+	drug naive	
30	M	50	16	15	-	+	-	+	+	drug naive	
31	M	30	18	20	+	+	+	+	+	Modafinil 200 mg	
32	F	35	14	14	+	+	+	-	+	drug naive	
33	M	36	28	n.d.	-	-	-	-	+	drug naive	
34	M	20	18	19	-	-	-	-	+	drug naive	

ESD = Eccessiva sonnolenza diurna; PS = paralisi del sonno; AI = allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche; CA = comportamento automatico; SND = sonno notturno disturbato; n.d. = non disponibile; + = presente; - = assente.

La diagnosi di NC è stata posta in base ai Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno del 2005 [2], che prevedono:

- almeno 2 addormentamenti in sonno REM (SOREMP) al Test delle Latenze Multiple (MSLT)
- cataplessia
- eccessiva sonnolenza diurna (ESD), dimostrata tramite una latenza media di addormentamento all'MSLT non superiore agli 8 minuti
- positività all'antigene leucocitario umano (HLA) DQB1\*0602.

La diagnosi di RBD è stata condotta tramite un questionario semi-strutturato (allegato) precedentemente validato [23], costruito a partire dai criteri dell'ICSD-R [24]. Tale questionario, che valuta la sintomatologia e la frequenza degli episodi dell'RBD, è stato sottoposto a tutti i pazienti e, quando possibile, ai loro partner di letto.

I pazienti sono stati registrati polisomnograficamente, dopo aver interrotto l'eventuale terapia farmacologica da almeno tre settimane prima della registrazione PSG.

La registrazione PSG è stata effettuata in media entro i 18.6 anni (SD 2.81, range 2-57 anni) dall'inizio dei sintomi clinici della Narcolessia.

Per quanto riguarda i 35 soggetti normali, sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione nell'arruolamento:

- disordine psichiatrico o neurologico o una storia documentata di problemi del sonno (incluso OSA)
- assunzione di farmaci al momento della registrazione
- deficit cognitivi

- recente (entro l'anno) o corrente uso di un agente neurolettico o di un SSRI, come la venlafaxina
- storia di alcolismo o di abuso di altra sostanza.

### **Questionario semi-strutturato**

Dopo aver firmato un consenso informato, i pazienti sono stati sottoposti ad un questionario semi-strutturato per valutare la sintomatologia dell'RBD [23].

Il questionario, costruito in base ai Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno del 2001 [24], è volto a porre diagnosi di RBD e ad evidenziarne le caratteristiche cliniche nell'arco degli ultimi 12 mesi. Tale questionario prende in considerazione alcuni aspetti degli episodi RBD:

- caratteristiche cliniche: vocalizzazioni, movimenti degli arti e del corpo, stato e contenuto della coscienza al risveglio, racconto del contenuto dei sogni;
- durata e ora dell'inizio dell'RBD durante la notte;
- frequenza degli episodi;
- ricorrenza di lesioni legate al sonno.

### **Polisonnografia notturna**

Tutti i pazienti e tutti i soggetti normali arruolati, dopo una notte di adattamento in una stanza insonorizzata del laboratorio del sonno del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna (secondo i criteri della American Academy of Sleep Medicine- AASM) [25], è stata eseguita una registrazione PSG.

Sia ai pazienti che ai soggetti normali, il giorno precedente alla registrazione PSG: è stato proibito l'assunzione di bevande a base di caffeina è stato concesso di risvegliarsi spontaneamente, senza alcuna imposizione o limite di orario. Il tempo dello spegnimento delle luci è stato impostato in base alle individuali abitudini, comunque compreso tra le ore 21.30 e le ore 23.30 (range).

I parametri polisonnografici presi in considerazione per la registrazione PSG sono stati: EEG (C3-A2, C4-A1, O2-A1), elettroculogramma (EOG) (destro e sinistro), EMG del muscolo miloioideo, elettrocardiogramma (ECG) ad una derivazione. I segnali PSG sono stati campionati ad una frequenza di 200 o 256 Hz e archiviati nel formato European Data Format (EDF) per analisi successive. Il pattern respiratorio nel sonno è stato monitorato in tutti i soggetti, la settimana precedente la registrazione PSG prescelta, tramite un sistema cardiorespiratorio portatile, o durante la stessa registrazione PSG, tramite un termistore oro-nasale, fasce toraco-addominali e un pulsossimetro da dito (criteri AASM) [25]. I pazienti e i soggetti normali con un indice di apnea/ipoapnea  $\geq 5$  non sono stati inclusi (criteri AASM/ ICSD-2) [25;2].

La lettura dei tracciati PSG è stata eseguita secondo i criteri di lettura di Rechtschaffen e Kales [26] da un lettore esperto, su epoche di 30 secondi, utilizzando il software per l'analisi del sonno Hypnolab 1.2 (SWS Soft, Italy).

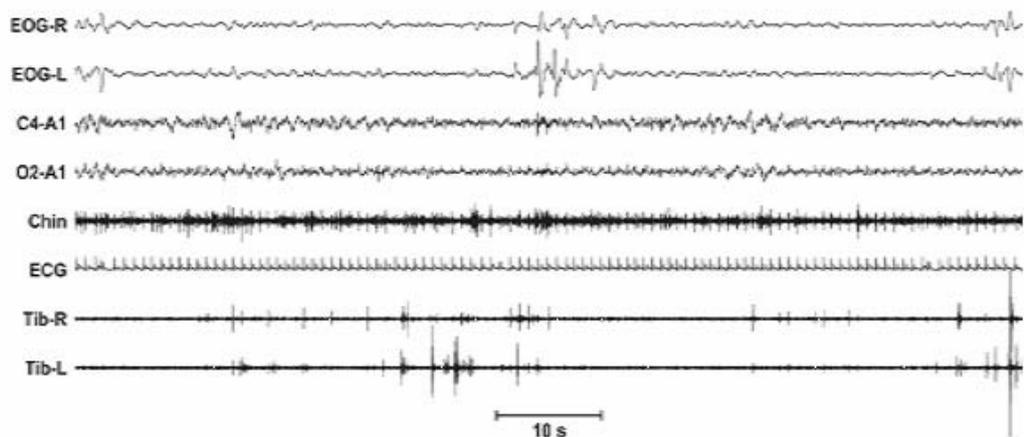
Dal momento che l'atonìa muscolare può essere assente nell'RBD, il sonno REM è stato letto usando soltanto i parametri PSG dell'EEG e dell'EOG, non tenendo conto del parametro PSG del miloioideo.

L'inizio del periodo di sonno REM è stato individuato in base alla comparsa sul tracciato PSG del primo movimento rapido degli occhi in presenza del segnale EEG caratteristico del sonno REM (frequenze EEG mista di bassa ampiezza, assenza di fusi del sonno (o spindles del sonno) e complessi K) [11].

La fine del periodo di sonno REM è stata individuata nella comparsa di una specifica caratteristica EEG indicativa di un altro stadio del sonno (complessi K, spindles del sonno, o arousal EEG), nell'assenza dei movimenti rapidi degli occhi per 3 minuti consecutivi.

Sono state individuate ed escluse dalle analisi quelle epoche di sonno contenenti artefatti tecnici o un'attività muscolare estremamente elevata da causare la saturazione degli amplificatori.

Di seguito (figura 1) un esempio di registrazione polisonnografica del sonno REM senza atonia muscolare, analizzata secondo i criteri definiti sopra descritti.



**Figura 1.** Esempio di registrazione PSG di sonno REM senza atonia.

### **Analisi quantitativa visiva del tono muscolare**

L'analisi quantitativa visiva del tono muscolare in sonno REM è stata eseguita secondo i criteri proposti da Lapierre e Montplaisir nel 1992 [11], i quali prevedono una distinzione in componenti EMG fasiche e toniche del tono muscolare, in ogni epoca di 20 secondi di sonno REM.

Componente EMG fasica: attività EMG, suddivisa in mini-epoche di 2 secondi, caratterizzata dalla presenza di twitch muscolari: scoppi di attività EMG della durata tra 0.1 e 5 secondi, aventi una ampiezza 4 volte superiore rispetto all'attività basale EMG.

Componente EMG tonica: elevata attività anomala EMG del muscolo miloioideo rispetto all'attività basale EMG; tale attività muscolare anomala deve essere presente per più del 50% di un epoca di 20 secondi.

Entrambe le componenti motorie sono state analizzate separatamente ed il loro valore espresso in percentuale.

### **Analisi quantitativa computerizzata del tono muscolare**

L'analisi quantitativa computerizzata del tono muscolare è stata condotta tramite un software, precedentemente validato dal nostro gruppo [27], che permette di valutare da un punto di vista quantitativo l'ampiezza dell'attività EMG del muscolo miloioideo durante ogni fase del sonno.

Il metodo che è stato utilizzato per la quantificazione automatica dell'ampiezza EMG prevede che il segnale del muscolo miloioideo venga filtrato digitalmente con un filtro passo-banda di 10-110 Hz, un filtro notch a 50 Hz e rettificato. Successivamente, ogni epoca di sonno di 30 secondi inclusa nell'analisi è stata suddivisa in 30 mini-epoche da 1 secondo. L'ampiezza media del segnale EMG rettificato del muscolo miloioideo è stata ottenuta per ogni mini-epoca.

In corrispondenza di un periodo di atonia EMG del muscolo miloioideo, l'ampiezza media è  $\leq 1 \mu\text{V}$ , mentre un'attivazione muscolare EMG fasica o tonica produce un segnale di ampiezza media  $> 2 \mu\text{V}$ . I valori dell'ampiezza media del segnale EMG di ogni mini-epoca sono stati rappresentati in percentuale sotto forma di istogrammi a barre in cui ogni colonna rappresenta una differente classe di ampiezza (da 1 a 20  $\mu\text{V}$ :  $\text{amp} \leq 1$ ;  $1 < \text{amp} \leq 2$ , ...,  $18 < \text{amp} \leq 19$ ,  $\text{amp} > 19$ ). Pertanto, da un punto di vista grafico, l'atonia muscolare è ben rappresentata dagli alti valori della prima colonna dell'istogramma, mentre le attivazioni fasiche e toniche dalle successive colonne.

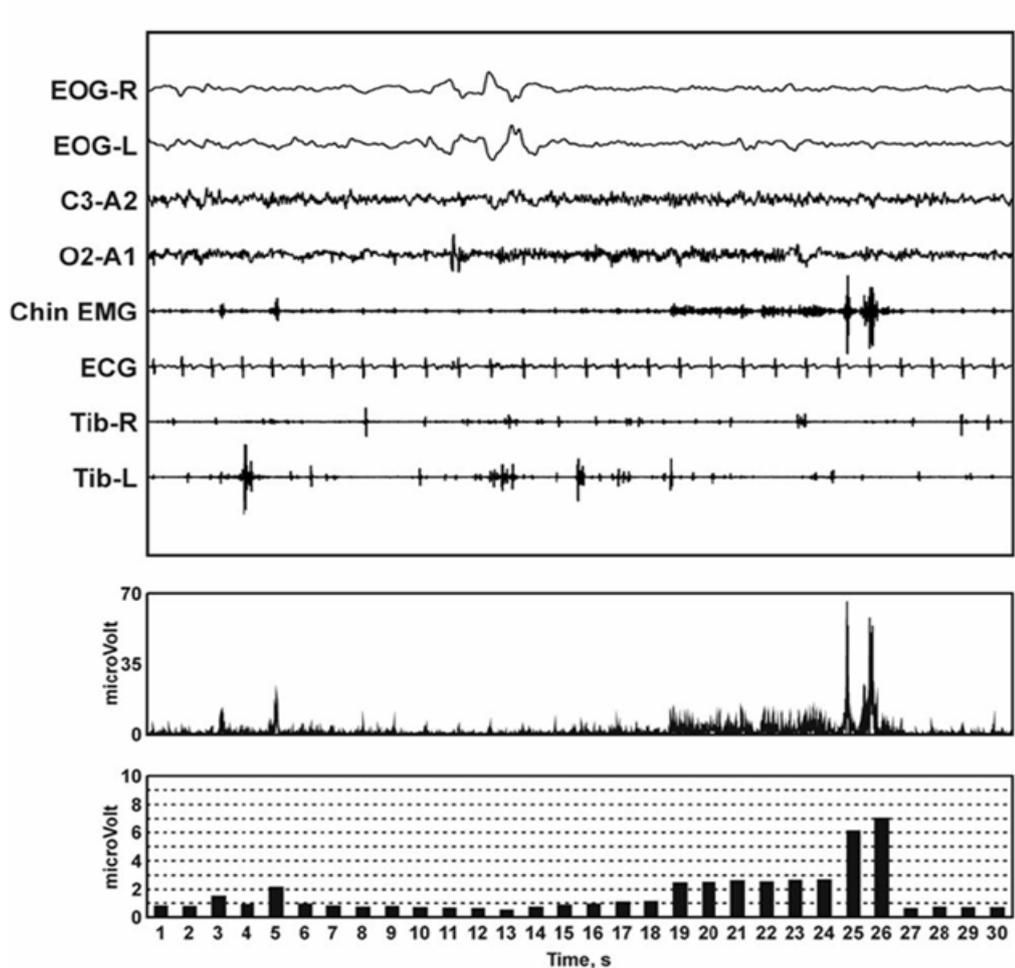
Inoltre, la percentuale delle mini-epoche con ampiezza  $\leq 1 \mu\text{V}$  è stata espressa sotto forma di "Indice di Atonia", valore normalizzato in base al valore cumulativo di tutte le altre classi di ampiezza (da  $2 \mu\text{V} < \text{amp} \leq 3 \mu\text{V}$  ad  $\text{amp} > 19 \mu\text{V}$ ).

$$\text{Indice di Atonia} = \text{amp} \leq 1 \mu\text{V} / (100 \mu\text{V} - 1 \mu\text{V} < \text{amp} \leq 2 \mu\text{V})$$

Matematicamente, l'indice è stato calcolato per ogni stadio del sonno ha un valore che può variare da 0 (assenza di mini-epoche con  $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ ), cioè assenza di atonia EMG, a 1 (tutte le mini-epoche con  $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ ), ovvero presenza di atonia EMG stabile nell'epoca.

Infine, il software concede anche il calcolo di tutte le sequenze consecutive di mini-epoche con un segnale di ampiezza  $> 2 \mu\text{V}$  e il relativo numero per ora di sonno. Tali dati vengono poi rappresentati in istogrammi a barre corrispondenti ciascuna ad una delle 20 classi di durata dell'evento motorio preso in considerazione (durata espressa in secondi):  $\text{dur}=1, \text{dur}=2, \dots, \text{dur}=19, \text{dur}>19$ .

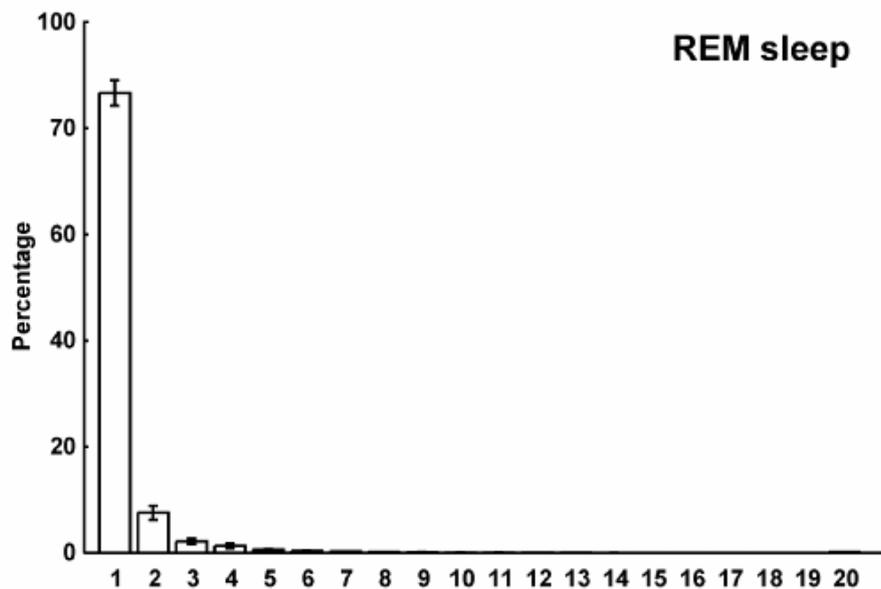
Nella figura 2, un esempio tratto dal lavoro di Ferri e collaboratori [27], di rettificazione e quantificazione dell'ampiezza EMG del segnale del muscolo miloioideo durante un'epoca di sonno REM, suddivisa in 30 mini-epoche di 1 secondo.



**Figura 2.** Esempio di rettificazione e quantificazione dell'ampiezza del segnale EMG del muscolo miloioideo in un'epoca di sonno REM in un paziente con RBD idiopatico.

Nella figura 3, un esempio tratto dal lavoro di Ferri e collaboratori [27], della rappresentazione grafica, fornita dal sistema computerizzato della tipica atonia muscolare del sonno REM in un gruppo di soggetti sani e di giovane età.

Si nota la barra 1 ( $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ ) che rappresenta l'atonia muscolare fisiologica del sonno REM.



**Figura 3.** Esempio di rappresentazione dell'atonia muscolare in sonno REM del sistema computerizzato di quantificazione dell'ampiezza del segnale EMG del muscolo miloioideo, in gruppo di soggetti sani di giovane età. Indice di Atonia: 0= assenza di mini-epoche con  $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ , ovvero tono; 1 = tutte le mini-epoche con  $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ , ovvero atonia.

### **Valutazione statistica**

Tutti i dati raccolti sono stati analizzati statisticamente. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati tramite il test non parametrico Mann-Whitney per campioni indipendenti ed è stata applicata la correzione di Bonferroni per prove ripetute. La correlazione tra l'Indice di Atonia in sonno REM e l'età dei soggetti è stata valutata tramite il coefficiente di correlazione non parametrico di Spearman. Infine, il Chi-quadrato test è stato usato per i confronti in base alla variabile sesso dei gruppi mentre i confronti in base alla variabile età sono stati eseguiti tramite il test non parametrico Anova di Kruskal-Wallis.

Differenze e correlazioni sono state considerate rilevanti ad una significatività inferiore a 0.05 ( $p < .05$ ).

L'analisi dei dati è stata eseguita tramite il software STATISTICA (Statistical Soft, Inc. 2004, versione 6, [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

## **OBIETTIVO I: RISULTATI**

### **Campione dello Studio**

Tramite il questionario semi-strutturato [23] (allegato), utilizzato per fare diagnosi di RBD clinico nei pazienti NC, abbiamo ottenuto una suddivisione del campione (34 pazienti) in due sottopopolazioni distinte: 17 pazienti NC con RBD clinico (Narcolessia+RBD) e 17 pazienti NC RBD negativi (Narcolessia–RBD).

I sintomi della tetraide narcolettica sono presenti in 3 pazienti con Narcolessia–RBD (21,4%) e in 4 pazienti con Narcolessia+RBD (28,6%). Successivamente tutte le analisi statistiche sono state condotte prendendo in considerazione questi due sottogruppi.

### **Sesso ed età**

La tabella 2 riporta la suddivisione del campione dei pazienti NC e dei soggetti sani in base all'età, al sesso e all'assenza/presenza di RBD clinico.

Nel gruppo dei pazienti con Narcolessia+RBD si rileva una predominanza del genere maschile, mentre gli altri due gruppi mostrano una composizione simile per quanto riguarda il genere. Questo dato è stato probabilmente determinato dal carattere consecutivo del reclutamento, che ha precluso la possibilità di formare gruppi bilanciati in relazione al genere. Tuttavia, il diverso assortimento dei gruppi per quanto riguarda il sesso non ha avuto assunto una rilevanza statistica (Test del Chi-quadrato di Pearson = 5.209,01 > p > 0.5).

Anche l'età dei soggetti nei 3 gruppi non si è rivelata statisticamente significativa (Kruskal-Wallis ANOVA).

**Tabella 2.** Soggetti inclusi nello studio.

	N° totale	maschi	femmine	Età, anni±S.D. (range)
<b>1. Controlli normali</b>	35	15	20	40.2±16.72 (24.5–76)
<b>2. Narcolessia–RBD</b>	17	9	8	40.1±15.35 (18–73)
<b>3. Narcolessia+RBD</b>	17	13	4	41.0±15.36 (20–75)

### Architettura del sonno

Il confronto tra le caratteristiche PSG della notte di registrazione prescelta, nei 3 gruppi di soggetti (Tabella 3), evidenzia dei risultati noti: esistono differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti NC ed i soggetti controllo. I primi rispetto ai secondi:

- una percentuale maggiore di tempo trascorso a letto
- una percentuale maggiore di tempo totale di sonno
- una ridotta latenza del sonno REM
- una riduzione della percentuale dello stadio 2 del sonno
- una maggiore percentuale dello stadio 1 e , e dello stadio di sonno REM.

Non ci sono invece differenze significative nella struttura del sonno tra i due gruppi di pazienti con NC, senza e con RBD.

**Tabella 3.** Parametri del sonno notturno nei tre gruppi.

	1.		2.		3.		Mann-Whitney U test*		
	Controlli		Narcolessia-RBD		Narcolessia+RBD		1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
	(n=35)		(n=17)		(n=17)		p <	p <	p <
	media	S.D.	media	S.D.	media	S.D.			
<b>TIB, min</b>	457.4	63.19	508.4	79.72	521.0	73.47	<b>0.021</b>	<b>0.006</b>	NS
<b>SP, min</b>	429.9	52.11	496.6	75.12	498.6	84.49	<b>0.005</b>	<b>0.007</b>	NS
<b>TST, min</b>	367.4	69.50	423.9	70.69	436.6	70.70	<b>0.03</b>	<b>0.007</b>	NS
<b>SOL, min</b>	20.1	24.01	6.2	2.77	16.8	33.13	NS	NS	NS
<b>FRL, min</b>	98.0	76.49	31.2	31.29	39.2	42.71	<b>0.0009</b>	<b>0.006</b>	NS
<b>ES%</b>	81.4	16.91	83.9	10.22	84.1	9.93	NS	NS	NS
<b>WASO, %</b>	14.1	15.65	14.1	9.82	12.3	7.63	NS	NS	NS
<b>S1, %</b>	4.1	4.07	12.6	6.71	12.9	5.81	<b>0.00002</b>	<b>0.00001</b>	NS
<b>S2, %</b>	46.5	10.50	32.6	7.93	34.7	8.25	<b>0.00009</b>	<b>0.0006</b>	NS
<b>SWS, %</b>	17.3	9.92	18.3	6.73	17.0	8.68	NS	NS	NS
<b>REM, %</b>	18.1	6.93	22.4	5.57	23.0	6.17	NS	NS	NS

TIB =time in bed/ Tempo a letto; SP = periodo di sonno; TST= tempo totale di sonno; SOL =sleep onset latency/latenza d'inizio del sonno ; FRL = 1° REM latency/latenza; SE%= efficienza sonno; WASO = insonnia dopo inizio del sonno; S1 =stadio 1, sonno N-REM ; S2 = stadio 2, sonno N-REM; SWS = slow-wave sleep/sonno ad onde lente; REM = rapid-eye-movement sleep. \*Bonferroni corrected p values.

### Analisi quantitativa visiva del tono muscolare

La tabella 4 riporta il confronto tra la componente EMG fasica e tonica in sonno REM nei 3.

Entrambi i gruppi di pazienti con NC mostrano un elevato incremento della percentuale di mini-epoche di sonno REM con eventi EMG fasici (definiti come ogni

scatto di attività EMG con durata da 0.1 a 5 secondi, con un'ampiezza che supera di 4 volte l'attività basale EMG), rispetto ai soggetti di controllo.

Per quanto riguarda la percentuale di attività EMG tonica durante il sonno REM, non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti, senza o con RBD; neanche il confronto tra i tre gruppi risulta statisticamente significativo.

**Tabella 4.** Confronto tra la componente EMG fasica e tonica in sonno REM nei tre gruppi.

	1.		2.		3.		Mann-Whitney U test*		
	Controlli		Narcolessia-RBD		Narcolessia+RBD		1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
	(n=35)		(n=17)		(n=17)		1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
	media	S.D.	media	S.D.	media	S.D.	p<	p<	p<
Mini-epoche REM fasiche, %	1.5	0.96	6.5	2.79	8.0	3.51	0.000003	0.000003	NS
Epoche REM toniche, %	10.1	13.04	7.6	8.01	6.5	5.80	NS	NS	NS

Dati espressi come percentuale del totale. \*valori p corretti di Bonferroni.

### Analisi quantitativa computerizzata del tono muscolare

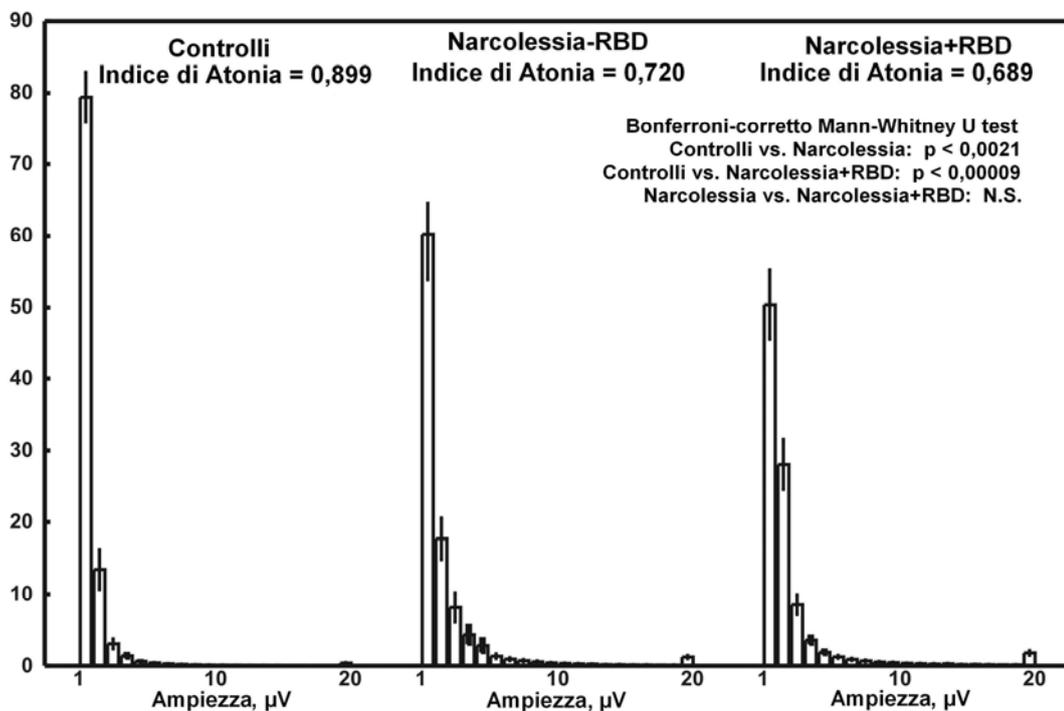
La figura 4 mostra, per i 3 gruppi, la distribuzione di tutte le mini-epoche, relativa all'ampiezza media del segnale EMG, normalizzata in istogrammi a barre.

Dal grafico si evidenzia già visivamente una chiara differenza nei 3 gruppi.

L'istogramma del gruppo di controllo è caratterizzato da una prima colonna ( $\text{amp} \leq 1 \mu\text{V}$ ) molto alta e prominente, la quale dimostra che approssimativamente l'80% delle mini-epoche in sonno REM ha un'ampiezza  $\leq 1 \mu\text{V}$ , andando quindi a confermare

la presenza della fisiologica atonia muscolare in sonno REM. L'ampiezza della stessa colonna nel grafico dei pazienti con Narcolessia-RBD, è più bassa e tale differenza si accentua ulteriormente nella colonna del grafico dei pazienti con Narcolessia+RBD. Inoltre, nei grafici dei pazienti NC si riscontra un incremento delle ampiezze  $\geq$  ai 2  $\mu$ V.

L'Indice di Atonia in sonno REM, che riassume la distribuzione di questi grafici, risulta essere significativamente ridotto in entrambi i gruppi di pazienti rispetto al gruppo di controllo. Non si riscontrano differenze statisticamente significative nell'Indice di Atonia tra i due gruppi di pazienti NC senza o con RBD.



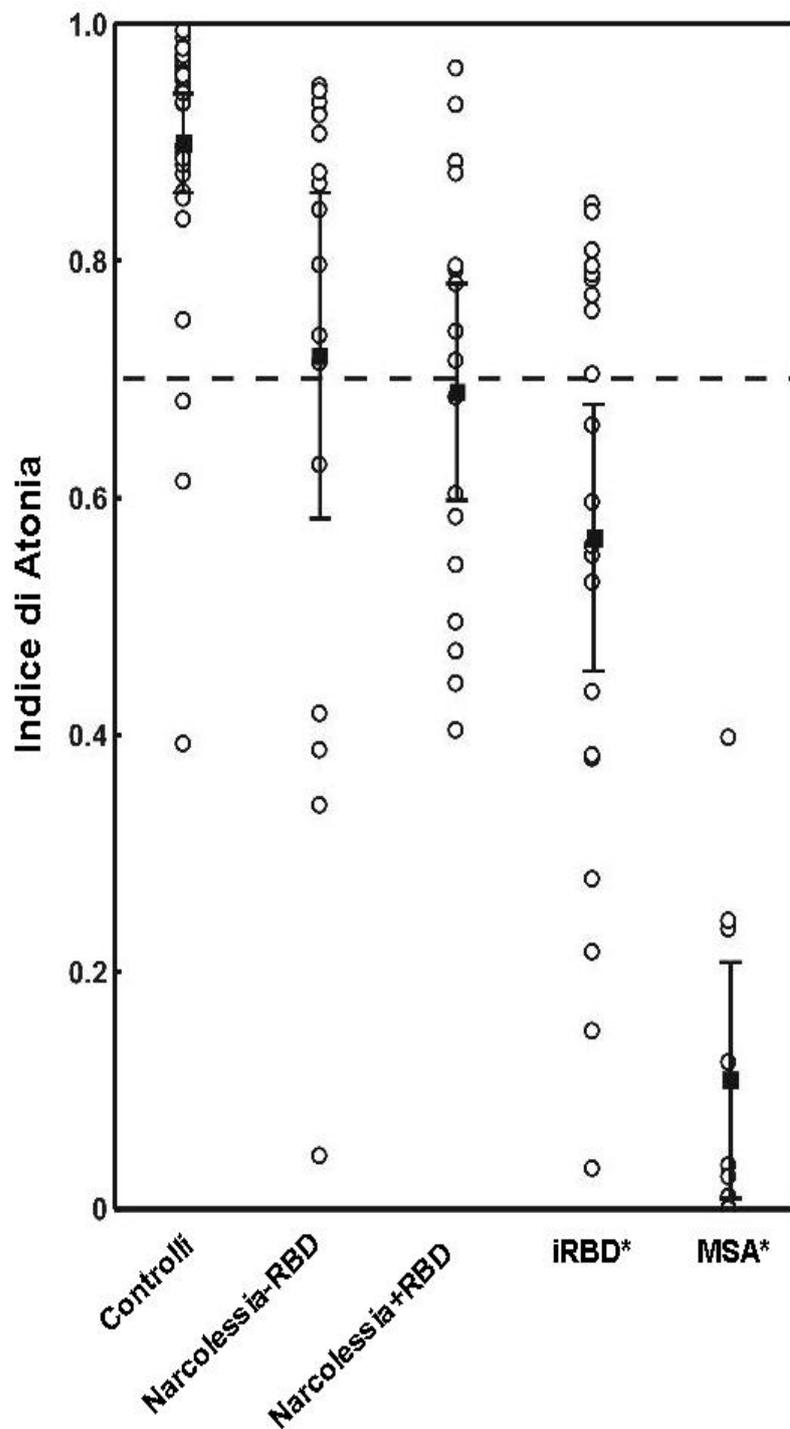
**Figura 4.** Istogrammi di distribuzione normalizzata dell'ampiezza media del segnale EMG di tutte le mini-epoche per i tre gruppi.

La figura 5 mostra i valori dell'Indice di Atonia in sonno REM nei diversi gruppi. In entrambi i gruppi di pazienti NC si nota una dispersione nella distribuzione dei singoli valori (rappresentati dai dot nel grafico) dell'Indice di Atonia in sonno REM tra 0 ed 1; la distribuzione dei valori dell'Indice di Atonia in sonno REM nei soggetti di controllo è più omogenea e centrata ad un determinato livello.

Nel precedente lavoro del nostro gruppo di ricerca [27] è stato identificato nel valore di 0.7, la soglia arbitraria che permette di escludere o confermare l'RBD da un punto di vista motorio (RWA): valore di normalità ( $> 0.7$ ) e patologia ( $< 0.7$ ). Nel grafico questo valore di cut-off è stato indicato tramite una linea tratteggiata. I valori dell'Indice di Atonia in sonno REM in entrambi i pazienti NC, pur sovrapponendosi ampiamente con quelli dei soggetti di controllo, si posizionano maggiormente al di sotto del cut-off arbitrario dello 0.7 (Chi-quadrato test = 10,006 ;  $p < 0.01$ ).

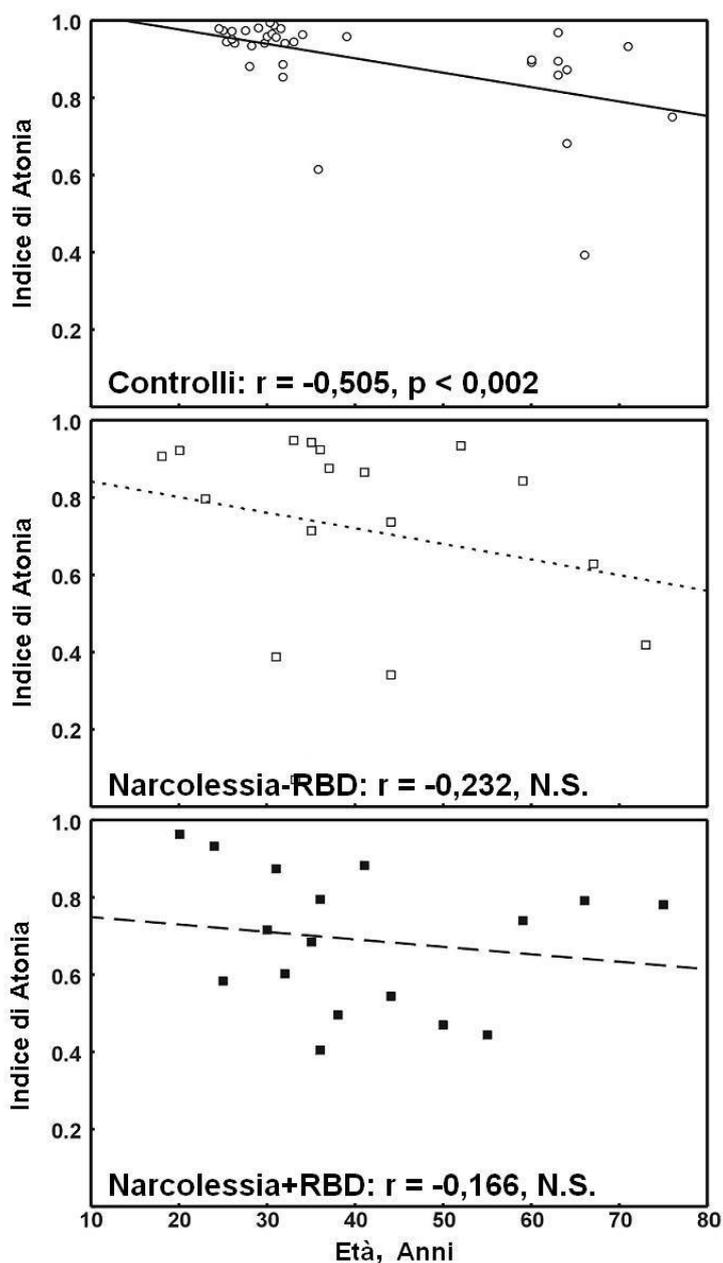
Dall'analisi della stessa figura emerge inoltre, che l'Indice di Atonia in sonno REM non differisce tra i due gruppi di pazienti NC.

Il dato più interessante che si evince dal grafico è quello relativo ai valori dell'Indice di Atonia in sonno REM: essi sono completamente differenti nei 3 gruppi di pazienti con forme diverse di RBD. I pazienti con MSA mostrano valori incredibilmente ridotti dell'Indice di Atonia rispetto ai pazienti con RBD idiopatico, ma a loro volta differenti da quelli dei pazienti con NC.



**Figura 5.** Indice di Atonia del sonno REM nei tre gruppi di soggetti coinvolti in questo studio ed in pazienti con RBD idiopatico e MSA.

La figura 6 evidenzia la relazione tra il valore dell'Indice di Atonia in sonno REM e l'età nei 3 gruppi di soggetti. Dal punto di vista visivo, nei 3 grafici questo indice tende a decrescere con l'età, ma il coefficiente di correlazione è statisticamente significativo soltanto nel gruppo dei soggetti di controllo. I valori dell'Indice di Atonia nel gruppo dei pazienti NC, infatti si disperdono attorno alla linea di regressione, rispetto alla netta suddivisione in due fasce di età dei soggetti di controllo.



**Figura 6.** Correlazione tra l'Indice di Atonia del sonno REM ed età nel gruppo dei soggetti di controllo (in alto), pazienti con Narcolessia-RBD (al centro), pazienti con Narcolessia+RBD (in basso). Il coefficiente di correlazione di Spearman è riportato per ogni grafico insieme con la sua significatività statistica e la barra di regressione lineare.

Suddividendo l'età del nostro gruppo di pazienti NC e dei soggetti di controllo in due sottogruppi ( $\leq 40$  anni e  $> 40$  anni) e confrontando tale valore con l'Indice di Atonia in sonno REM, si ottengono i medesimi risultati messi in luce tramite l'r di Spearman (tabella 5): si riscontra una differenza statisticamente significativa soltanto nel gruppo dei soggetti di controllo.

Nella medesima tabella è riportato anche il confronto tra i sottogruppi individuati in base al genere all'interno dei 3 gruppi di soggetti: nessun confronto risulta statisticamente significativo.

**Tabella 5.** Confronto tra l'Indice di Atonia del sonno REM in due sottogruppi di età ( $\leq 40$  anni e  $> 40$  anni), in soggetti normali, pazienti con Narcolessia-RBD e pazienti con Narcolessia+RBD; anche il confronto in base al sesso viene riportato negli stessi sottogruppi di età.

	Età $\leq 40$ anni			Età $> 40$ anni			Mann-Whitney U test*
	n	media	S.D.	n	media	S.D.	p<
<b>Controlli</b>	24	0.937	0.077	10	0.815	0.170	<b>0.006</b>
<b>Narcolessia–RBD</b>	10	0.747	0.300	7	0.681	0.229	NS
<b>Narcolessia+RBD</b>	10	0.706	0.187	7	0.666	0.175	NS
	Maschi			Femmine			p<
	n	media	S.D.	n	media	S.D.	
<b>Controlli</b>	15	0.940	0.045	20	0.869	0.151	NS
<b>Narcolessia–RBD</b>	9	0.710	0.221	8	0.731	0.327	NS
<b>Narcolessia+RBD</b>	13	0.692	0.179	4	0.679	0.201	NS

\*valori p corretti di Bonferroni .

La figura 7 mostra per i 3 gruppi, la distribuzione di tutte le mini-epoche, relativa alla durata (secondi) dell'attivazione EMG motoria, normalizzata in istogrammi a barre.

Oltre ad una distribuzione più o meno analoga della durata degli eventi EMG motori nei tre gruppi dai grafici si evince una maggiore rappresentazione delle colonne da 1 a 5 secondi nei due gruppi di pazienti NC rispetto ai soggetti di controllo (tali colonne corrispondono in termini di ampiezza alle brevi contrazioni fasciche da 1 a 5  $\mu$ V).

La stessa figura evidenzia nei 3 gruppi anche il numero totale delle attivazioni EMG per ora di sonno e un valore statisticamente significativo è il maggiore numero di attivazioni EMG, nei due gruppi di pazienti NC rispetto a quelle dei soggetti di controllo. Non risulta significativo il raffronto tra il numero di attivazioni EMG tra i due gruppi di pazienti NC.

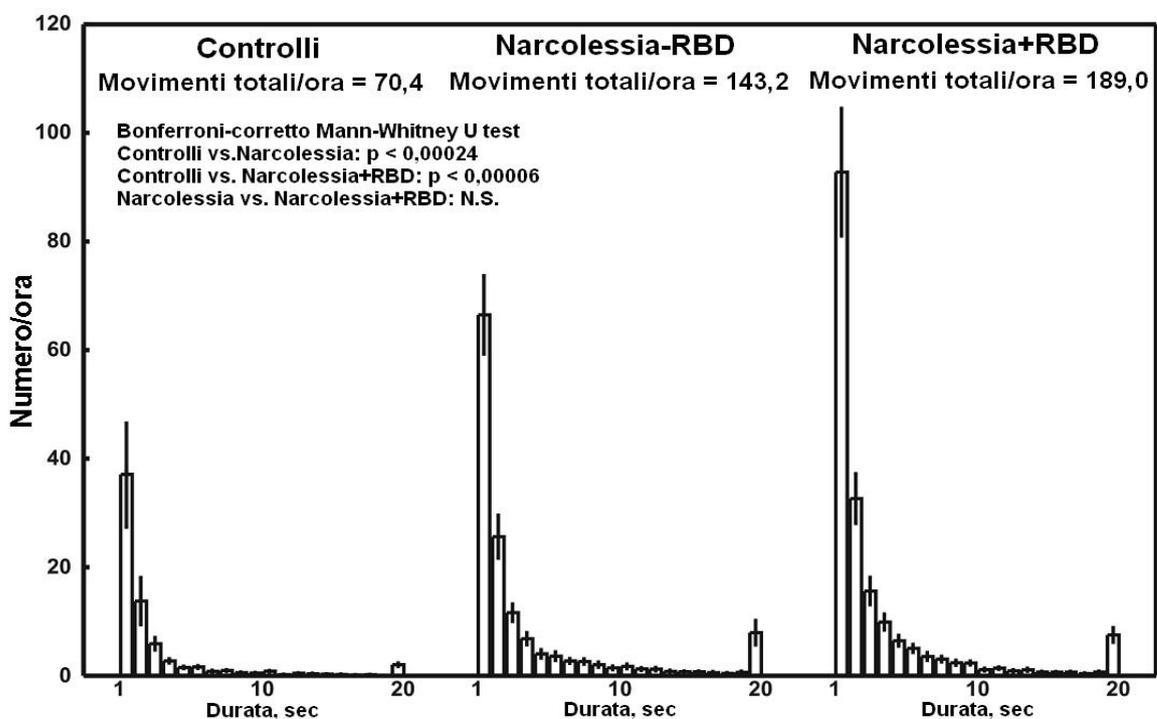


Figura 7. Istogrammi di distribuzione normalizzata della durata e numero/ora delle attivazioni EMG motorie.

## **OBIETTIVO I: DISCUSSIONE**

Ad oggi questo risulta il primo che utilizza un metodo quantitativo computerizzato di analisi dell'attività muscolare nel paziente con NC, per valutare polisonnograficamente la presenza di una possibile associazione con il REM Sleep Behaviour Disorder (RBD).

Studi precedenti suggeriscono che l'RBD, sebbene si presenti frequentemente, non sia un fenomeno che ricorre ogni notte nella NC [8;28], per cui viene più spesso diagnosticato tramite questionari o interviste cliniche piuttosto che tramite PSG. Questo dato appare rilevante in quanto permette di differenziare la NC dalle malattie neurodegenerative (come l'MSA) in cui la tipica drammatizzazione dei sogni è facilmente documentata dalla PSG [14]. Pertanto, la possibilità di utilizzare uno strumento per individuare segni subclinici di RBD nelle registrazioni PSG, risulta essere di grande importanza non solo per la ricerca ma anche per supportare le scelte diagnostiche nella pratica clinica quotidiana.

Questa indagine ha consentito, nei pazienti affetti da NC, di confermare e di quantificare la presenza dei segni polisonnografici della perdita del controllo motorio nell'attività EMG del muscolo miloioideo. Ma soprattutto è stato possibile rilevare la presenza di un'alterazione motoria anche in quei pazienti NC che non presentano una chiara storia di RBD.

Se si considera l'Indice di Atonia del sonno REM  $\leq 0,7$  come cut-off per l'RWA, 13 dei 34 pazienti NC (pari al 38%) hanno evidenziato l'RWA: questo valore è in linea con

quelli ottenuti in altri studi in cui è stata utilizzata un'analisi quantitativa di tipo visivo [7].

Un altro risultato importante è l'aver evidenziato come l'Indice di Atonia in sonno REM nei pazienti NC sia fortemente, o quasi esclusivamente, rappresentato da attivazioni EMG di natura fasica (0-5 secondi), come mostrato nella figura 7 e già messa in luce nel 1987 da Geisler e collaboratori [29].

Un terzo risultato importante che emerge dallo studio è che l'analisi quantitativa computerizzata ha portato a risultati molto simili a quelli dell'analisi quantitativa visiva, evidenziando una maggiore attivazione EMG fasica, piuttosto che tonica, nei pazienti NC. Tuttavia l'analisi quantitativa computerizzata è molto più rapida nei tempi effettivi di esecuzione e, soprattutto, i risultati ottenuti sono riproducibili indipendentemente dall'operatore che esegue l'analisi.

E' stato possibile, inoltre, fornire un'ulteriore dimostrazione di un effetto significativo dell'età sull'Indice di Atonia nel sonno REM nei controlli normali: tale effetto si è mostrato, invece, più lieve e statisticamente non rilevante nei due gruppi di pazienti NC. Si può ipotizzare, quindi, che esista un'interazione significativa tra la malattia Narcolessia e l'età stessa, i cui effetti sono mascherati dalla condizione patologica.

Questo studio mostra chiaramente come l'alterazione motoria presente nei pazienti NC sia meno grave e diversa rispetto a quella della forma idiopatica dell'RBD, e nello stesso tempo diversa da quella dei pazienti con RBD secondario associato ad MSA [27]. Questo nuovo approccio quantitativo, quindi, sembra essere capace non solo di mostrare differenze tra pazienti e soggetto di controllo ma anche tra gruppi di pazienti nosologicamente diversi, che potrebbero presentare meccanismi neurologici e neurochimici diversi nel determinare la differente alterazione motoria nel sonno REM. Da notare che attualmente da classificazione ICSD-2 [2] sia i pazienti NC, sia i pazienti RBD idiopatici e sia i pazienti con RBD secondario da MSA, vengono genericamente definiti allo stesso modo come RBD. Pertanto il nuovo approccio metodologico nello studio dell'alterazione EMG motoria non può che contribuire ad individuare classificazioni più specifiche all'interno di una definizione troppo generica.

## **OBIETTIVO II: MATERIALI E METODI**

### **Popolazione**

Presso il Centro dei Disturbi del Sonno del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna sono stati reclutati in modo consecutivo, dal 7 gennaio 2008 al 19 dicembre 2008, 17 pazienti con diagnosi di NC.

La diagnosi di NC è stata posta in base ai Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno del 2005 [2] che prevedono:

- almeno 2 addormentamenti in sonno REM (SOREMP) al Test delle Latenze Multiple (MSLT)
- cataplessia
- eccessiva sonnolenza diurna (ESD), dimostrata tramite una latenza media di addormentamento all'MSLT non superiore agli 8 minuti
- positività all'antigene leucocitario umano (HLA) DQB1\*0602.

Al momento della diagnosi di NC:

- 12 pazienti non hanno mai assunto alcun tipo di terapia farmacologica per il sonno
- 5 pazienti hanno interrotto l'eventuale terapia farmacologica da almeno tre settimane prima della registrazione video-PSG.

### **Questionario semi-strutturato**

Dopo aver firmato un consenso informato, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un questionario semi-strutturato [23] per valutare la sintomatologia dell'RBD.

Il questionario, costruito in base ai Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno del 2001 [24], è volto a porre diagnosi di RBD e ad evidenziarne le caratteristiche cliniche nell'arco degli ultimi 12 mesi. Tale questionario prende in considerazione alcuni aspetti degli episodi RBD:

- caratteristiche cliniche: vocalizzazioni, movimenti degli arti e del corpo, stato e contenuto della coscienza al risveglio, racconto del contenuto dei sogni
- durata e ora dell'inizio dell'RBD durante la notte
- frequenza degli episodi
- ricorrenza di lesioni legate al sonno.

### **Video - Polisonnografia notturna**

Dopo aver fatto firmare al paziente l'autorizzazione al video-monitoraggio notturno, i pazienti arruolati, al termine delle 48 ore di registrazione PSG prolungata di diagnosi, sono stati sottoposti ad una notte sperimentale di video-PSG. Ai pazienti è stato concesso di risvegliarsi spontaneamente, senza alcuna imposizione o limite di orario.

I parametri polisonnografici presi in considerazione per la registrazione PSG sono stati: EEG (C3-A2, C4-A1, O2-A1), elettroculogramma (EOG) (destro e sinistro), EMG del muscolo miloioideo, elettrocardiogramma (ECG) ad una derivazione. I segnali PSG

sono stati campionati ad una frequenza di 200 o 256 Hz e archiviati nel formato European Data Format (EDF) per analisi successive. Il pattern respiratorio nel sonno è stato monitorato in tutti i pazienti durante la stessa registrazione video-PSG, tramite un termistore oro-nasale, fasce toraco-addominali e un pulsossimetro da dito (criteri AASM) [25]. I pazienti con un indice di apnea/ipoapnea  $\geq 5$  non sono stati inclusi (criteri AASM/ICSD-2) [25;2].

Il video, sincronizzato temporalmente con il tracciato PSG, è stato ottenuto tramite una telecamera ad infrarossi (risoluzione del video 1280x 960 pixels).

La lettura dei tracciati PSG è stata eseguita secondo i criteri di lettura di Rechtschaffen e Kales [26] da un lettore esperto, su epoche di 30 secondi.

### **Definizione degli eventi motori**

La video classificazione degli eventi motori in sonno REM è stata eseguita secondo la classificazione proposta dalla Frauscher e collaboratori nel 2007 [20].

### **Tipologia degli eventi motori**

In base alla classificazione degli eventi motori proposta dalla Frauscher nel 2007 [20], gli eventi motori in sonno sono stati classificati in:

- Elementari:
  - Eventi Mioclonici: eventi definiti come improvvisi, di breve durata, involontari che coinvolgono le estremità degli arti, il viso e il tronco

- Eventi Semplici: l'isolato twich delle dita, oppure di natura più rilevante, un "body jerk"
- Complessi:
  - Eventi Complessi: eventi che coinvolgono nello stesso momento più distretti muscolari
  - Eventi scenici o "acting out"
  - Eventi aggressivi e/o violenti: eventi motori di aggressione e lesione espressi dal soggetto con tale veemenza e forza da poter potenzialmente ferire la o il partner di letto oppure procurarsi lesioni lui stesso (ad esempio, calci o pugni).
- Vocalizzazioni:
  - Non associate a visibili eventi motori
  - Associate a visibili eventi motori.

### **Distribuzione topografica degli eventi motori**

In base alla classificazione degli eventi motori proposta dalla Frauscher nel 2007 [20], ogni evento motorio è stato classificato in base alla parte del corpo coinvolta nel movimento:

- Testa/collo
- Tronco
- Arti superiori
- Arti inferiori

- Genitali/glutei.

Inoltre, ogni evento motorio è stato classificato a seconda che l'attivazione motoria fosse unilaterale (sinistro o destro) o bilaterale.

### **Valutazione statistica**

Tutti i dati raccolti sono stati analizzati statisticamente. L'analisi descrittiva (media, deviazione standard) delle varie variabili è stata eseguita. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati tramite il test non parametrico di Mann-Whitney. Il test del Chi-quadrato è stato usato per confronti in base alla variabile sesso dei gruppi, mentre i confronti in base alla variabile età sono stati eseguiti tramite il test non parametrico Anova di Kruskal-Wallis.

Differenze e correlazioni sono state considerate significative ad una significatività inferiore a 0.05 ( $p < .05$ ).

L'analisi dei dati è stata eseguita tramite il software STATISTICA (Statistical Soft, Inc. 2004, versione 6, [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

## **OBIETTIVO II: RISULTATI**

### **Campione dello studio**

Tramite il questionario semi-strutturato [23] (allegato) utilizzato per fare diagnosi di RBD clinico nei pazienti NC, si è ottenuta una suddivisione del campione complessivo (17 pazienti) in due sottopopolazioni distinte: 11 pazienti NC con RBD clinico (Narcolessia + RBD) e 6 pazienti NC RBD negativi (Narcolessia – RBD). Successivamente, tutte le analisi statistiche sono state condotte prendendo in considerazione questi due sottogruppi.

Tre dei 17 pazienti sono mancini (tutti Narcolessia+RBD), i restanti quattordici presentano una specificità manuale destra.

Inoltre, nella 48 ore di PSG precedente la video-PSG, in 12 pazienti (6 con Narcolessia–RBD e 6 con Narcolessia+RBD) è stata registrata la presenza di movimenti periodici degli arti in sonno.

### **Sesso ed età**

La tabella 6 riporta la suddivisione del campione dei pazienti NC in base all'età, al sesso e all'assenza/presenza di RBD clinico.

Il gruppo dei pazienti con Narcolessia+RBD è composto unicamente da maschi, mentre il gruppo affetto da Narcolessia-RBD è composto da un 50% di maschi e un 50% di femmine. Questo dato è stato determinato esclusivamente dal carattere

consecutivo del reclutamento, che ha precluso la possibilità di formare gruppi bilanciati in relazione al genere. Il diverso assortimento dei gruppi per quanto riguarda il sesso è risultato statisticamente significativo (Test del Chi-quadrato di Pearson = 3,681;  $p < 0.05$ ).

L'età dei pazienti nei 2 gruppi non si è rivelata statisticamente significativa (Kruskal-Wallis ANOVA).

**Tabella 6.** Pazienti inclusi nello studio.

	N° totale	maschi	femmine	Età, anni±S.D. (range)
1. Narcolessia–RBD	6	3	3	44.8±17.35 (29–69)
2. Narcolessia+RBD	11	11	0	39.8±16.12 (15–72)

### **Analisi descrittiva degli eventi motori**

Sono stati visionati un totale di 124,8 ore di fase REM nelle registrazioni video-PSG dei pazienti NC e rinvenuti un totale di 1223 eventi motori.

Il confronto tra il numero totale di eventi motori, la durata totale della fase di sonno REM e l'indice degli eventi motori per ora di sonno REM (definito come il numero totale degli eventi motori diviso il tempo totale di sonno REM: index) nei 2 gruppi è riportato nella tabella 7: da un punto di vista statistico non sono emerse differenze significative.

**Tabella 7.** Confronto tra il numero totale di eventi motori, la durata della fase REM e l'indice degli eventi motori per ora di sonno REM nei due gruppi.

	Narcolessia-RBD		Narcolessia+RBD		Mann-Whitney U
	(n=6)		(n=11)		test
	media	S.D.	media	S.D.	p<
<b>Numero totale degli eventi motori</b>	54.17	21.1	81.6	81.5	NS
<b>Durata totale fase REM (ore)</b>	6.3	1.6	7.9	4.7	NS
<b>Indice degli eventi motori (num/ore) (index)</b>	8.6	5.1	10.3	5.5	NS

### Tipologia degli eventi motori

Nel gruppo dei pazienti Narcolessia-RBD sono stati registrati un totale di 325 eventi motori (index:8.60) classificati come elementari 283 (index: 7.49), complessi 34 (index: 0.90) e 8 vocalizzazioni (index: 0.21). Gli eventi elementari, classificati come mioclonici (140; index: 4.7) e semplici (143; index: 3.6), sono notevolmente più numerosi rispetto ai classificati come complessi [complessi: 34, (index: 0.85); acting

out: 0, (index: 0); aggressivo: 0, (index: 0)]. In questi pazienti NC, gli eventi complessi classificati come acting out e aggressivi non sono stati evidenziati (tabella 8).

Nel gruppo dei pazienti Narcolessia+RBD sono stati registrati un totale di 898 eventi motori (index: 10.33), di cui 704 classificati come elementari (index: 8.09), 135 complessi (index: 1.55) e 60 vocalizzazioni (index: 0.69). Gli eventi elementari, classificati come mioclonici (238; index: 3.30) e semplici (465; index: 4.52), sono notevolmente più numerosi rispetto a quelli classificati come eventi complessi [complessi: 93, (index: 1.07 ); *acting out*: 37, (index: 0.43); aggressivo: 5, (index: 0.06)]. Gli eventi motori classificati come *acting out* sono presenti in 4 (36.4%) dei pazienti con Narcolessia+RBD e soltanto un paziente manifesta un comportamento aggressivo (9%). Il dettaglio di questi risultati è descritto nella tabella 8.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi rispetto a questi parametri.

**Tabella 8.** Tipologia degli eventi motori in sonno REM nei due gruppi di pazienti NC.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
<b>RBD clinico</b>	RBD-	RBD-	RBD-	RBD-	RBD-	RBD-	RBD-	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	RBD+	
secco	F	F	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
anni	31	69	29	35	64	41	34	31	61	42	40	15	32	51	31	72	29	<b>Mann-Whitney U test</b>
REM (ore)	5.03	6.37	7.1	8.4	3.9	7	3.53	13.6	3.87	6.73	13.1	3.3	10.3	4.17	11.9	2.57	13.9	
<b>Tipi di Movimento</b>																		
<b>Elementari</b>																		
Mioclono	26	6	26	17	63	2	7	146	27	28	20	7	3	12	36	4	15	
Mioclono index	5.17	0.94	3.66	2.02	16.15	0.29	1.98	10.74	6.98	4.16	1.52	2.12	0.29	2.88	3.03	1.56	1.08	NS
Semplice	13	56	37	18	4	15	25	78	24	22	53	12	27	15	40	9	94	
Semplice index	2.58	8.79	5.21	2.14	1.03	2.14	7.08	5.74	6.20	3.27	4.04	3.64	2.62	3.60	3.37	3.50	6.76	NS
<b>Complesso</b>																		
Complesso	6	5	9	10	1	3	2	10	12	13	13	5	0	4	4	0	30	
Complesso index	1.19	0.78	1.27	1.19	0.26	0.43	0.57	0.74	3.10	1.93	0.99	1.52	0.00	0.96	0.34	0.00	2.16	NS
Acting out	-	-	-	-	-	-	-	28	-	-	2.00	-	1.00	-	-	-	6	
Acting out index	-	-	-	-	-	-	-	2.06	-	-	0.15	-	0.10	-	-	-	0.43	NS
Aggressivo - Violento	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Aggressivo - violento index	-	-	-	-	-	-	-	0.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NS
<b>Vocalizzazione</b>																		
non associato a movimento	1	3	-	-	-	-	-	16	-	-	6	-	-	-	-	-	11	
non associato a movimento index	0.20	0.47	-	-	-	-	-	1.18	-	-	0.46	-	-	-	-	-	0.79	NS
associato a movimento	-	4	-	-	-	-	-	19	1	-	1	-	-	-	-	-	6	
associato a movimento index	-	0.63	-	-	-	-	-	1.40	0.26	-	0.08	-	-	-	-	-	0.43	NS
<b>Totale</b>	46	74	72	45	68	20	33	302	64	63	95	24	31	31	80	13	162	

### **Distribuzione topografica degli eventi motori**

La tabella 9 mostra i dati relativi alla distribuzione topografica degli eventi motori nei due gruppi di pazienti NC.

Nel gruppo dei pazienti Narcolessia-RBD il 54,3% dei movimenti è topograficamente localizzato agli arti inferiori (AAII), il 17,9% alla testa, l'8,3% al tronco, il 15,7% agli arti superiori (AASS) e il 3,8% alla zona genitali/glutei.

Anche nei pazienti Narcolessia+RBD la maggior parte dei movimenti è localizzata agli AAII (50,4%), il 13,9% alla testa, l'8,6% al tronco, il 22,6% agli AASS e il 4,5% alla zona genitali/glutei.

Confrontando statisticamente la distribuzione topografica degli eventi motori nei due gruppi di pazienti NC non emerge alcuna differenza significativa.

In merito alla lateralità dell'evento motorio nei due gruppi di pazienti NC, per prima cosa è stata considerata la totalità per tipologia (elementari, complessi) dei movimenti (tabella 9). In entrambi i gruppi di pazienti NC prevalgono movimenti nel lato destro del corpo (41,4% nei pazienti Narcolessia-RBD vs. 40,3% dei pazienti Narcolessia+RBD), rispetto al lato sinistro (22,5% nei pazienti Narcolessia-RBD vs. 23,9% dei pazienti Narcolessia+RBD) o alla bilateralità (36,1% nei pazienti Narcolessia-RBD vs. 35,8% dei pazienti Narcolessia+RBD). Anche in questo caso non sussistono differenze rilevanti tra i due gruppi di pazienti NC.

**Tabella 9.** Distribuzione topografica degli eventi motori nei due gruppi di NC.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
<b>RBD clinico</b>	RBD- F	RBD- M	RBD- F	RBD- M	RBD- F	RBD- M	RBD- M	RBD+ M										
sesto anni	31	69	29	36	64	41	34	31	61	42	40	15	32	51	31	72	29	<b>Mann-Whitney U test</b>
<b>Distribuzione Topografica</b>																		
Testa	15	18	8	9	1	5	7	21	16	8	25	4	3	3	15	0	42	NS
Testa %	32.61	24.32	11.11	20	1.47	25.00	21.21	6.95	25.00	12.70	26.32	16.67	9.68	9.68	18.75	0.00	25.93	
Tronco	4	4	7	2	2	1	6	17	6	4	3	4	2	4	7	1	5	NS
Tronco %	8.70	5.41	9.72	4.44	2.94	5.00	18.18	5.63	9.38	6.35	3.16	16.67	6.45	12.90	8.75	7.69	3.09	
Arti inferiori	2	18	7	15	2	4	7	49	10	15	15	6	16	5	18	4	38	NS
Arti inferiori %	4.348	24.32	9.722	33.33	2.941	20	21.21	16.23	15.63	23.81	15.79	25	51.61	16.13	22.5	30.77	23.46	
Arti superiori	25	33	40	17	63	8	13	200	32	36	52	8	10	19	39	5	68	NS
Arti superiori %	54.35	44.59	55.56	37.78	92.65	40.00	39.39	66.23	50.00	57.14	54.74	33.33	32.26	61.29	48.75	38.46	41.98	
Genitali/glutei	-	-	10	2	-	2	-	15	-	-	-	2	-	-	1	4	9	NS
Genitali/glutei %	-	-	13.89	4.44	-	10	-	4.97	-	-	-	8.333	-	-	1.25	30.77	5.556	
Totale	46	73	72	45	68	20	33	302	64	63	95	24	31	31	80	14	162	
<b>Lateraltà</b>																		
Sinistro	5	0	32	9	5	4	9	52	17	26	6	0	6	3	44	2	32	NS
Sinistro %	17.24	0	62.75	27.27	7.69	20.00	37.50	22.51	31.48	34.67	8.57	0	18.18	11.54	45.83	25.00	27.35	
Destro	15	23	7	14	35	2	12	106	18	19	15	4	14	15	36	3	41	NS
Destro %	51.72	76.67	13.73	42.42	53.85	10.00	50.00	45.89	33.33	25.33	21.43	57.14	42.42	57.69	37.50	37.50	35.04	
Bilaterale	9	7	12	10	25	14	3	73	19	30	49	3	13	8	16	3	44	NS
Bilaterale %	31.03	23.33	23.53	30.30	36.46	70.00	12.50	31.60	35.19	40.00	70.00	42.86	39.39	30.77	16.67	37.50	37.61	
Totale	29	30	51	33	65	20	24	231	54	75	70	7	33	26	96	8	117	

Successivamente è stata considerata la lateralità dell'evento motorio per il singolo tipo di movimento, elementare o complesso.

Il gruppo dei pazienti con Narcolessia – RBD rispetto ai pazienti Narcolessia + RBD presenta in media un numero leggermente inferiore di movimenti:

- Movimenti elementari:
  - Mioclono AAII sinistro: 6.4 vs. 6.5 (13.7% vs. 11.1%)
  - Mioclono AAII destro: 10.6 vs. 13.6 (21.8% vs. 16.2%)
  - Mioclono AAII bilaterale: 11.2 vs. 12.1 (26.7% vs. 19.6%)
  - Mioclono AASS sinistro: 1 vs. 1.8 ( 3.3% vs. 2.7%)
  - Mioclono AASS destro: 1 vs. 1.3 (3.4% vs. 1.6% )
  - Mioclono AASS bilaterale: 1 vs.1 ( 3.4 vs. 1.4%)
  - Semplice AAII sinistro: 5.2 vs. 6 (11.1% vs. 10.8%)
  - Semplice AAII destro: 3.7 vs. 7.8 (9.1% vs. 11.2%)
  - Semplice AAII bilaterale: 7.8 vs. 11 (19.0% vs. 16.5%)
  - Semplice AASS sinistro: 3.4 vs. 5 (7.8% vs. 6%)
  - Semplice AASS destro: 1 vs. 5.4 (2.8% vs. 12)
  - Semplice AASS bilaterale: 5.5 vs. 3 (12.1 % vs. 5.4)
  
- Movimenti complessi:
  - Complesso AAII sinistro: 1 vs. 1.5 (1.9 % vs. 1.6%)
  - Complesso AAII destro: 1.5 vs. 2 (4.3% vs. 3.5%)
  - Complesso AAII bilaterale: 1.5 vs. 3 (3.9% vs. 3.4%)
  - Complesso AASS sinistro: 1.5 vs. 4 (3.4% vs. 4.8%)
  - Complesso AASS destro: 2.5 vs. 3.2 (7.04% vs. 4.9% )

- Complesso AASS bilaterale: 1 vs. 0 (3.4% vs. 0%)
- Complesso AAISS sinistro: 1 vs. 1.6 (1.9% vs. 3.6%)
- Complesso AAISS destro: 0 vs. 2 (11.1% vs. 1.6%)
- Complesso AAISS bilaterale: 1 vs. 3.3 (2% vs. 3.9%)
- Aggressivo AAI sinistro: non presente
- Aggressivo AAI destro: non presente
- Aggressivo AAI bilaterale: non presente
- Aggressivo AASS sinistro: non presente
- Aggressivo AASS destro: 0 vs. 1 (0% vs. 0.8%)
- Aggressivo AASS bilaterale: 0 vs. 1 (0% vs. 1.5%)
- Aggressivo AAISS sinistro: 0 vs. 1 (0% vs. 0.4%)
- Aggressivo AAISS destro: 0 vs. 1.5 (0% vs. 1.1%)
- Aggressivo AAISS bilaterale: 0 vs. 1 (0% vs. 0.4%)

Da un punto di vista statistico, è emersa solo una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti NC, in relazione ai Movimenti Semplici AASS destro ( $p < .04$ ).

Accorpendo le suddette tipologie di movimenti in categorie più semplici (in tabella 10 sono riportati i risultati totali dell'intero campione di pazienti NC), sono emerse altre differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti NC:

- i movimenti semplici (sommatoria sia degli AASS sia degli AAI) del lato destro del corpo ( $p < .05$ )
- la percentuale dei movimenti semplici (sommatoria sia degli AASS sia degli AAI) del lato destro del corpo del corpo ( $p < .038$ )

- i movimenti degli AASS, sia elementari sia complessi, del lato destro del corpo ( $p < .05$ ).

Considerando come variabile dipendente la dominanza manuale (destrimani vs. mancini) sull'intero gruppo di pazienti NC, non si riscontrano differenze statisticamente significative.

**Tabella 10.** Distribuzione totale dei movimenti in base al lato del corpo nei pazienti NC.

	Totale	Percentuale %
Sn mioclono	94.00	21.91
Dx mioclono	167.00	38.93
Bil mioclono	168.00	39.16
Tot Mioclono	429.00	
Sn semplice	144.00	32.51
Dx semplice	135.00	30.47
Bil semplice	164.00	37.02
Tot semplice	443.00	
Sn complesso	28.00	27.18
Dx complesso	38.00	36.89
Bil complesso	37.00	35.92
Tot complesso	103.00	
Sn aggressivo	2.00	25
Dx aggressivo	4.00	50
Bil aggressivo	2.00	25
Tot aggressivo	8.00	
<hr/>		
AASS Sn	82.00	42.27
AASS Dx	82.00	42.27
AASS Bil	30.00	15.46
Tot AASS	194.00	
AAlI Sn	176.00	23.66
AAlI Dx	249.00	33.47
AAlI Bil	319.00	42.88
Tot AAlI	744.00	
AASSII Sn	10.00	21.28
AASSII Dx	11.00	23.40
AASSII Bil	26.00	55.32
Tot AASSII	47.00	

## **OBIETTIVO II: DISCUSSIONE**

Il presente studio risulta, ad oggi, l'unico ad aver sistematicamente esaminato e classificato il comportamento motorio in sonno REM nel paziente narcolettico, tramite una video-PSG.

L'agito durante il sonno del paziente affetto da NC è sempre stato registrato clinicamente dal paziente stesso, dal/dalla compagno/a di letto, o evidenziato strumentalmente (nella PSG) dalla presenza del marcato incremento sull'elettromiogramma del tono muscolare (RWA). D'altronde il video nella PSG ha sempre avuto la funzione principale di conferma del quesito diagnostico, e mai quella di approfondimento e caratterizzazione semiologica del movimento in sonno.

In sonno, la video analisi del movimento è stata ben applicata nei pazienti affetti da epilessia frontale notturna [30-32], dimostrandosi un mezzo idoneo per la caratterizzazione dell'attività motoria in sonno e di fondamentale aiuto nel differenziarne, tra i vari sottotipi della patologia, le diverse specificità. Pochi, invece, sono stati gli studi che hanno analizzato tramite video il paziente affetto da RBD. Per lo più tali studi hanno considerato soltanto le forme secondarie di natura neurodegenerativa del RBD (Parkinson, Atrofia Multistemica, Demenza a corpi di Lewy) [20-21;14;22].

Studi precedenti suggeriscono che il RBD, sebbene si presenti frequentemente, non sia un fenomeno che ricorre ogni notte nella NC [8;28], pertanto, la possibilità di utilizzare una tecnica che cerca di caratterizzare i segni comportamentali in sonno della NC risulta essere di grande importanza, non solo per la ricerca scientifica in diversi

campi, ma anche per supportare o negare l'esistenza dell'associazione tra RBD e Narcolessia.

Questa indagine ha consentito di evidenziare che, nei pazienti affetti da NC, la maggior parte degli eventi motori in sonno (totale di 1223 movimenti registrati) sono classificati come elementari (l'80,7%).

In particolare, nei pazienti affetti da Narcolessia–RBD, 283 movimenti (su un totale di 325) sono elementari (87,1%), rispetto ai 704 eventi (su un totale di 898) registrati nei pazienti Narcolessia+RBD (78,4%).

I movimenti elementari in entrambi i gruppi di pazienti NC sono soprattutto caratterizzati da eventi di natura semplice, come l'isolato twitch della dita oppure un "body jerk". Nei pazienti Narcolessia–RBD il 50.5% dei movimenti elementari è classificato come semplice, rispetto al 66.1% di quelli dei pazienti Narcolessia+RBD.

È già stata ampiamente descritta nei pazienti NC la presenza dei movimenti periodici in sonno, soprattutto durante il sonno REM [6-7], di natura meno periodica rispetto a quella riscontrata nei pazienti affetti dalla sindrome delle gambe senza riposo. Anche nel presente studio, in entrambi i gruppi di pazienti NC si è evidenziata la presenza di movimenti di natura mioclonica, già confermata in 12 dei 17 pazienti NC dalle 48 ore di PSG precedenti la video-PSG.

Un altro risultato interessante è aver rilevato che gli eventi motori definiti complessi sono presenti solo in minima parte nel totale degli eventi motori in sonno dei pazienti

NC. In particolare, i pazienti con Narcolessia–RBD manifestano 34 eventi motori complessi (10.5%) e i pazienti con Narcolessia+RBD ne manifestano 135 (15%).

Inoltre, soltanto in uno dei pazienti con Narcolessia+RBD si evidenziano comportamenti interpretabili come *acting out* secondo i Criteri Internazionali dei Disturbi del Sonno [2]. Questo dato distingue la Narcolessia da altri tipi di RBD associato a malattie neurodegenerative (come il MSA), in cui la drammatizzazione dei sogni è tipica e facilmente documentabile (in termini di frequenza) dalla PSG [14]. Pertanto, una classificazione semiologica dei movimenti nei pazienti NC può contribuire ad individuare classificazioni più specifiche, all'interno della troppo generica definizione di RBD fino ad oggi adottata.

E' da sottolineare come tutti i pazienti, destrimani e mancini, mostrino un'iperattività del lato destro del corpo rispetto a quello sinistro: rispettivamente 39.1 % e 26% .

Il dato risulta particolarmente interessante, perché consente il riferimento alle più recenti teorie che in letteratura spiegano l'inversa attivazione degli emisferi cerebrali durante il sonno. Vari studi hanno messo in luce [33-34] che durante l'addormentamento e il sonno, l'attivazione della mano destra (controllata dall'emisfero sinistro) è fortemente inibita, sia nel reagire a stimoli di natura esterna (compito dei tempi di reazione uditiva), sia nel sostenere programmi motori endogeni [33], indicando un rimodellamento delle asimmetrie emisferiche durante il sonno. Tale pattern di attivazione emisferica sembra essere presente soltanto nei soggetti destrimani, in quanto nei mancini la rimodulazione emisferica è lieve [35].

Due sono le ipotesi che spiegano l'inversione comportamentale delle asimmetrie emisferiche durante il sonno. In base alla "*homeostatic hypothesis*" [36-37], l'emisfero sinistro è molto più attivo durante la veglia, quindi presenta un maggiore debito di sonno (inattivazione) e durante la fase di addormentamento "cade" immediatamente in uno stato di inattivazione, a vantaggio dell'emisfero destro. In sintesi, nella prima parte della notte, l'emisfero che in stato di veglia è più attivo perde la sua caratteristica superiorità, per riacquistarla nella seconda parte della notte, cioè quando ha esaurito il proprio debito di sonno [36]. Recenti studi, tuttavia, sostengono e dimostrano [33-35] che la teoria più accreditata è quella della "*vigilance hypothesis*", in base alla quale l'emisferica rimodulazione presente in sonno dipende dalla capacità dell'emisfero destro di protrarre nel tempo uno stato attivo di allerta, rispetto a quello sinistro. In vari studi, nei soggetti sottoposti a compiti di decisione lessicale e di vigilanza [38-39] è stato evidenziato, nel tempo, un decremento dell'accuratezza nella risposta per gli stimoli presentati nell'emicampo visivo destro, rispetto al sinistro, e un incremento del numero di falsi positivi. Dimond e Beaumon (1971) [39] suggeriscono la presenza di due sistemi di vigilanza nel cervello: un sistema primario, associato all'emisfero sinistro, che opera inizialmente ad alti livelli ma che tende con il passare del tempo a ridurre la propria attività e, un sistema secondario, associato all'emisfero destro, che non modifica la propria laboriosità ma rimane nel tempo sempre attivo al medesimo basso livello.

Tale superiorità dell'emisfero destro si riscontra anche negli esperimenti in cui ai soggetti si assegnano dei compiti motori al risveglio dal sonno REM [34], e in uno studio sul metabolismo energetico cerebrale in pazienti narcolettici durante l'addormentamento in sonno REM (SOREM) [40].

Da un punto di vista puramente motorio, secondo Laumeria [41], inoltre, la rimodulazione cerebrale in sonno riguarda soltanto gli arti superiori e non quelli inferiori e, quindi, i movimenti organizzati (ad esempio toccarsi il naso, accarezzarsi la testa, ecc.) e non i movimenti non organizzati (ad esempio dorso-flessione dell'alluce).

Il presente studio, che per primo si focalizza sull'analisi comportamentale e sistematica di pazienti affetti da Narcolessia, quindi sulla fase REM del sonno che li caratterizza, con i dati raccolti e sopra descritti contribuisce a dimostrare l'attendibilità della "*vigilance hypothesis*" e della superiorità/inferiorità dei movimenti di natura organizzata a scapito di quelli non organizzati.

La rimodulazione cerebrale, che comporta la rimodulazione motoria in fase di addormentamento e in fase REM, quindi, risulta un requisito biologico fondamentale per l'adeguata funzione adattiva-protettiva dell'organismo, indipendentemente da una condizione patologica del sonno, quale può essere quella della Narcolessia e/o il RBD.

## CONCLUSIONI

Il presente studio ha inteso individuare un indicatore clinico e strumentale per descrivere e dimostrare l'associazione tra RBD e Narcolessia, come ipotizzata dal 1992 [9] ad oggi.

Si è proceduto quindi ad analizzare, in pazienti affetti da Narcolessia, quelle che, secondo i Criteri Internazionali degli Studi del Sonno [2], sono le caratteristiche distintive del RBD: la persistenza del tono muscolare (RWA), l'agito e la drammatica manifestazione motoria dell'attività onirica in sonno REM.

Per raggiungere questo obiettivo, si è proceduto su due livelli: un'analisi quantitativa e un'analisi qualitativa dell'attività motoria dei pazienti in sonno REM.

La letteratura offre vari esempi di studi sull'argomento, alcuni anche su pazienti narcolettici, ma che si sono avvalsi solo di analisi visive dell'attività motoria in sonno REM, quindi dipendenti dall'operatore: questo studio ha utilizzato, per la prima volta, un metodo di analisi quantitativa, quindi empirica, dell'ampiezza muscolare EMG.

Le analisi sono state effettuate su gruppi di pazienti narcolettici, con o senza RBD clinico: ne è emerso che l'alterazione motoria in sonno REM è persistente, indipendentemente dalla diagnosi, e che è caratterizzata, nella maggior parte dei casi, da attivazioni motorie fasiche. La persistenza dell'alterazione motoria e la sua fascicità, distinguono la Narcolessia dalle altre forme secondarie di RBD, quali ad esempio la MSA.

L'analisi qualitativa dell'attività motoria in sonno REM dei pazienti si è basata sulla video analisi, per identificare e classificare la semiologia dei comportamenti motori, così da descrivere differenti modelli che consentano una corretta declinazione della generica definizione di RBD.

L'esame è stato effettuato su due gruppi di pazienti narcolettici, senza e con RBD clinico, che hanno evidenziato una preponderanza di movimenti di tipo elementare. Non è stata registrata, inoltre, la frequenza di comportamenti marcatamente aggressivi e violenti che caratterizzano le altre forme secondarie di RBD.

La Narcolessia, quindi, non si associa ad una forma tipica di RBD, ma una forma di *status dissociatus* in cui, clinicamente, il sonno è caratterizzato da frequenti contrazioni muscolari di natura mioclonica, e da un punto di vista polisomnografico dalla persistenza di attività muscolare di natura fasica: questi elementi diversificano la Narcolessia dalle altre forme secondarie di RBD, nelle quali appare legittimo ritenere di poter riscontrare una specificità nell'associazione con il RBD.

Il contenuto di questa tesi è stato parzialmente pubblicato nei seguenti lavori:

- Ferri R, Franceschini C, Zucconi M, Vandi S, Poli F, Bruni O, Cipolli C, Montagna P, Plazzi G (2008) Searching for a marker of REM sleep behavior disorder: submental muscle EMG amplitude analysis during sleep in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep*;31(10):1409-1417.
- Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, Mazzetti M, Russo PM, Vandi S, Vignatelli L, Plazzi G (2008) Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med*;9(4):425-433.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E (2007) Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*;369:499-511.
2. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW (1986) Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*;9:293-308
4. de Barros- Ferreira M, Lairy GC. Ambiguous sleep in Narcolepsy. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, editors eds. Narcolepsy. Proceedings of the first International symposium on Narcolepsy, July 1975, Montpellier, France. New York: Spectrum publications, 1976:57-75.
5. Schenck CH, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW (1989) Sleep-related injury in 100 adult patients: A polysomnographic and clinical report. *Am J Psychiatry*;146:1166-1173.
6. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G (2006) Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*;29(12):1587–94.
7. Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J (2007) REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep*; 30: 844-9.

8. Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, Mazzetti M, Russo PM, Vandi S, Vignatelli L, Plazzi G (2008) Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med*;9(4):425-433.
9. Schenck CH, Mahowald MW (1992) Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behaviour disorder. *Ann Neurol*;32(1):3-10.
10. Mayer G, Meier-Ewert K (1993) Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J Sleep Res*;2:143-8.
11. Lapierre O, Montplaisir J (1992) Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method. *Neurology*;42:1371-1374.
12. Nightngale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ (2005) The association between narcolepsy and REM behaviour disorder (RBD). *Sleep Med*;6:253–258.
13. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E (2007) REM behaviour disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med*;8:784-6.
14. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P (1997) REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*;48:1094-7.
15. Bliwise DL, He L, Ansari FP, Rye DB (2006) Quantification of electromyographic activity during sleep: a phasic electromyographic metric. *J Clin Neurophysiol*;23:59-67.

16. Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, Little R, Liu S, Junck L, Angell K, Heumann M, Gilman S (2005) Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep*;28:993-7.
17. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K (2000) Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123(pt 6):1155-60.
18. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:724- 41.
19. Gagnon JF, Petit D, Fantini ML, Rompré S, Gauthier S, Panisset M, Robillard A, Montplaisir J (2006) REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep*;29:1321-5.
20. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, Ulmer H, Peralta CM, Müller J, Poewe W, Högl B (2007) Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Mov Disorders*; 6(3):253-258.
21. De Cock V, Vidailhet M, Leu M, Texeira A, Apartis E, Elbaz A, Roze E, Willer JV, Derenne JD, Agid Y and Isabelle Arnulf (2007) Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*; 130: 450-456.
22. Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I (2009) Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*; 72:551-557.

23. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, Lopane G, Bassein L, Maestri M, Bernardini S, Martinelli P, Abbruzzese G, Calzetti S, Bonuccelli U, Provini F, Coccagna G; Bologna, Genova, Parma and Pisa Universities group for the study of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease (2005) REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci*;25:316-21.
24. American Academy of Sleep Medicine (2001) International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Rochester, Minnesota.
25. Iber C., Andl-Israel S., Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1<sup>st</sup> ed: Westchester, Illinois: Academy of Sleep Medicine, 2007.
26. Rechtschaffen A, Kales A, eds. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington: Washington Public Health service; US Government Printing Office, 1968.
27. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Vandi S, Montagna P, Ferini-Strambi L, Zucconi M (2008) A quantitative statistical analysis of the submentalis muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*;17:89-100.
28. Mahowald MW, Schenck CH, Bornemann MA (2007) Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep*;7:167-72.

29. Geisler P, Meier-Ewert K, Matsubayshi K (1987) Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;67:499-507.
30. Montagna P (1992) Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. *Neurology*;42:61-67.
31. Plazzi G, Tinuper P, Montagna P, Provini F, Lugaresi E (1995) Epileptic nocturnal wanderings. *Sleep*;18:749-756.
32. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P (1999) Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*;122:1017-1031.
33. Casagrande M, Bertini M (2008) Laterality of the sleep onset process: which hemisphere goes to sleep first? *Biological Psychology*;77:76-80.
34. Casagrande M, Bertini M, Testa P (1995) Changes in cognitive asymmetries from waking to REM and NREM sleep. *Brain and Cognition*;29:180-186.
35. Casagrande M, Curcio G, Bertini M (1999) Hemisphere asymmetry in the sleep onset process: differences between right- and left-handed subjects. *Sleep Research Online (Sup.1)*:224.
36. Borbely AA (1982) A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*;1:195-204.
37. Kattler H, Dijk D, Borbely AA (1994) Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research*;3:159-164.

38. Babkoff H, Genser SG, Sing HC, Thorne DR, Hegge FW (1985) The effects of progressive sleep loss on a lexical decision task: response lapses and response accuracy. *Behavior Research Methods Instruments and Computers*;17:614-622.
39. Dimond SJ, Beaumont JG (1971) Hemisphere function and vigilance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*;23:443-448.
40. Asenbaum S, Zeithofer J, Saletu B, Frey R, Brucke T, Podreka I, Deecke L (1995) Technetium-99m-HMPAO SPECT imaging of cerebral blood flow during REM sleep in narcoleptics. *The Journal of Nuclear Medicine*;36:1150-1155.
41. Lauerma H, Lehtinen I, Lehtinen P, Korkeila Ja, Toivonen S, Vaahoranta K, Holmstrom R (1992) Laterality of motor activity during normal and disturbed sleep. *Biol Psychiatry*;32:191-194.

**Allegato: Questionario RBD**

**QUESTIONARIO  
ETEROSOMMINISTRATO**  
Per lo studio dei disturbi  
del comportamento durante il sonno

CENTRO

CODICE

Data di compilazione

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
gg	mm	aa

## Domande sul sonno notturno

1) Di solito, in quanto tempo si addormenta la sera ?

- Meno di 5 minuti circa 1  
Tra 5 e 10 minuti circa 2  
Tra 10 e 30 minuti circa 3  
Più di 30 minuti circa 4  
Non so 5

2) E' soddisfatta/o del Suo sonno notturno ?

NO 1      SI 2

Se NO perché \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3) Negli ultimi 3 mesi ha avuto problemi ad addormentarsi?

NO 1      SI

Se SI

- 1-2 volte al mese 2  
1-2 volte la settimana 3  
Quasi tutte le notti 4  
Tutte le notti 5

4) Negli ultimi 3 mesi le è capitato di svegliarsi la notte ?

NO 1      SI

Se SI

- 1-2 volte al mese 2  
1-2 volte la settimana 3  
Quasi tutte le notti 4  
Tutte le notti 5

5) Se le è capitato di svegliarsi la notte, in genere c'è un motivo?

NO 1      SI 2

Se SI specifichi quale

---

---

---

6) Negli ultimi 3 mesi le è capitato di svegliarsi presto alla mattina e di non riuscire più a dormire?

NO 1      SI

Se SI

- 1-2 volte al mese 2
- 1-2 volte la settimana 3
- Quasi tutte le notti 4
- Tutte le notti 5

7) Fa uso di farmaci per dormire?

NO 1      SI

Se SI

- 1-2 volte al mese 2
- 1-2 volte la settimana 3
- Quasi tutte le notti 4
- Tutte le notti 5

Quale farmaco o farmaci per dormire usa \_\_\_\_\_

---

---

## Domande sui RBD

L'intervistatore conduca un'intervista con domande volte ad indagare l'esistenza dei criteri clinici previsti per la diagnosi di RBD.

In particolare deve essere verificata la comparsa, nel corso della vita, durante il sonno notturno, di episodi:

### Criterio 1

*caratterizzati da movimenti degli arti e/o del corpo associati ad uno stato mentale riferibile ad un sogno*

1 Sì  2 No

### Criterio 2

*durante i quali il paziente può*

*a. aver avuto un comportamento potenzialmente pericoloso*

1 Sì  2 No

*b. aver "agitato" un sogno*

1 Sì  2 No

*c. aver avuto un comportamento che ha interrotto la continuità del sonno*

1 Sì  2 No

*Se criterio 1 e ogni punto del criterio 2 assenti (=No):* passare alle domande relative ad altri disturbi del comportamento del sonno (ultime 2 pagine del questionario).

*Se criterio 1 o almeno un punto del criterio 2 presenti (=Sì):* continuare ad investigare le caratteristiche degli episodi secondo l'ordine proposto dalle domande che seguono.

## CRONOLOGIA

---

1. Quando sono cominciati ? (età di insorgenza) \_\_\_\_\_
  
2. Quando si è presentato l'ultimo episodio ?  
(mettere il mese e l'anno dell'ultimo episodio) \_\_\_\_\_
  
3. Nel corso dell'ultimo anno (12 mesi), con quale frequenza, in genere, si sono presentati gli episodi ?
  - Mai
  - 2-3 volte l'anno
  - 2-3 volte al mese
  - 2-3 volte alla settimana
  - Tutte o quasi tutte le notti
  - Non so
  
4. Nel corso dell'ultimo anno (12 mesi), quando avvengono, questi episodi sono più frequentemente:
  - Uno per notte
  - Più di uno per notte
  - Entrambe le possibilità
  - Non so
  
5. Nel corso dell'ultimo anno (12 mesi), se avvenuti, questi episodi compaiono (possibile risposta multipla)
  - Poco dopo l'addormentamento
  - 1 o 2 ore dopo l'addormentamento
  - Nel cuore della notte
  - Al mattino presto
  - Non so

6. Nel corso dell'ultimo anno (12 mesi), quando avvengono, questi episodi durano (possibile risposta multipla)

- < 1 minuto
- 1 - 5 minuti
- 5 - 15 minuti
- 15 - 30 minuti
- Più di 30 minuti
- Non so

7. Da quando sono comparsi ad oggi, come frequenza, gli episodi:

- sono aumentati
- sono all'incirca uguali
- sono diminuiti
- Non so

8. Da quando sono comparsi ad oggi, come intensità, gli episodi:

- sono peggiorati
- sono all'incirca uguali
- sono migliorati
- Non so

### **FENOMENOLOGIA VOCALE**

---

Durante l'episodio,

9. parla ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

10. Se parla, le parole sono (possibile risposta multipla)

- Comprensibili e strutturate in frasi di senso compiuto
- Comprensibili ma non strutturate in frasi di senso compiuto
- Incomprensibili

- Non so
11. Se parla e le parole sono comprensibili, la lingua che usa è (possibile risposta multipla)
- Italiano
  - Dialetto
  - Lingua straniera
  - Non so
12. Se parla l'esposizione delle parole è , emotivamente (possibile risposta multipla)
- Calma
  - Agitata
  - Non so
13. urla ?
- Mai
  - Meno della metà delle volte
  - All'incirca la metà delle volte
  - Più della metà delle volte
  - Non so
14. piange ?
- Mai
  - Meno della metà delle volte
  - All'incirca la metà delle volte
  - Più della metà delle volte
  - Non so
15. ride ?
- Mai
  - Meno della metà delle volte
  - All'incirca la metà delle volte
  - Più della metà delle volte
  - Non so

16. fa dei versi strani ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

### FENOMENOLOGIA MOTORIA

Durante l'episodio,

17. Gesticola e muove gli arti superiori ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

18. Muove gli arti inferiori e scalcia ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

19. Cerca di scendere dal letto ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

20. Scende dal letto e cammina per la stanza ?
- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so
21. Si intuisce un comportamento di aggressione e/o di fuga ?
- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so
22. Manipola oggetti ?
- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so
23. Se manipola oggetti (possibile risposta multipla)
- Li utilizza in modo corretto
- Li utilizza in modo improprio
- Non so

#### **FENOMENOLOGIA AL RISVEGLIO**

---

24. Il paziente si risveglia spontaneamente dopo l'episodio ?
- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

Se il paziente si risveglia o viene risvegliato dopo l'episodio

25. Dice di aver sognato ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

26. Se dice di aver sognato, ricorda il contenuto di un sogno ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

27. Se racconta il contenuto del sogno, questo può essere (risposta multipla)

- Fuga da animali
- Fuga da persone
- Lotta con animali
- Lotta con persone
- Inseguimento di animali da parte del sognatore
- Inseguimento di persone da parte del sognatore
- Avventure complesse
- Attività sportive
- Avvenimenti del giorno precedente
- Altro (specificare)

---

---

---

28. Se racconta il contenuto del sogno, il paziente in genere prova (risposta multipla)

- Nulla di particolare
- Ira
- Paura
- Tristezza/dispiacere
- Dolore fisico
- Tranquillità
- Gioia/piacere/felicità
- Non so

29. E' facilmente risvegliabile durante l'episodio ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

30. Quando si sveglia dopo l'episodio è immediatamente lucido, pronto e adeguato nella risposta ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

31. Quando si sveglia dopo l'episodio è immediatamente orientato ?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- All'incirca la metà delle volte
- Più della metà delle volte
- Non so

**CONSEGUENZE DELL'EPISODIO**

---

A causa degli atti compiuti durante l'episodio,

32. Il paziente ha subito dei traumi fisici ?
- NO
- SI'

33. Quale è stata la conseguenza peggiore ?

---

---

---

34. Il compagno di letto del paziente ha subito dei traumi fisici ?
- NO
- SI'

35. Quale è stata la conseguenza peggiore ?

---

---

---

## ***Ringraziamenti***

**Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna:** Giuseppe, per tutto; Prof. Pasquale Montagna per avermi sostenuto e incoraggiato durante la realizzazione dello studio; Stefano amico sempre disponibile e presente, oltre che impeccabile esperto; i ragazzi del laboratorio da Donatella, Alessandra, Beppe, Ezechiele e Marzia, elementi indispensabili; Roberto, geniale e comprensivo; Lara, per avermi dato una grossa mano nella visione dei video; Ingrid, zia baronessa; Anto, frizzante spalla nei momenti bui; le segretarie Monica e Alessandra, sempre disponibili anche solo con un sorriso; Lia, solare, piena di vita e sempre presente per me; Mary, mia sciamana e interprete del mondo.

**Troina:** Dott. Ferri, indispensabile gigante buono instancabile.

**Casa Guidotti:** mitica Pacci, revisore impeccabile e ineguagliabile per la sua disponibilità e amicizia a qualsiasi ora della notte; Fede, pacata dispensatrice di sollievi.

**Gym-life:** Marco, dispensatore di mazzate e di parole di conforto, sana ricarica; Roxy, tenera cinesina dal sorriso rigenerante.

**Ravenna:** mia Madre, presente e carica di affetto; Fede, folle amico di scorribande sia sulle nevi sia nelle triste strade della città; Mile, burlona amica dell'università carica di vita; Ila, vecchia saggia e mancata psicologa, interprete della vita; Nic, brontolo ma presente.