**RICHIESTA DI ASSEGNO DI COLLABORAZIONE ALLA RICERCA**

(Tutor Prof. Pietro Cortelli)

**TITOLO:** Caratterizzazione dei disturbi del sonno e del sistema nervoso vegetativo nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

**PROGRAMMA DI RICERCA**

***BACKGROUND***

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è una malattia neurodegenerativa sporadica ad esordio in età adulta, appartenente al gruppo delle taupatie ovvero causata dall’accumulo di depositi di proteina tau in diverse aree del sistema nervoso centrale, in particolare strutture sottocorticali (gangli della base, tronco encefalo) e aree corticali (soprattutto frontali)(Kovacs, 2017).

Il principale fenotipo clinico di questa malattia è denominato sindrome di Richardson, descritta per la prima volta nel 1964, che si distingue per la tipica paralisi sopranucleare dello sguardo verticale, marcata instabilità posturale con precoci cadute, e disturbi cognitivi/comportamentali. Tuttavia, studi anatomo-patologici successivi hanno dimostrato come questa malattia possa presentarsi con altri fenotipi(Williams *et al.*, 2005), portando alla recente revisione dei criteri diagnostici(Höglinger *et al.*, 2017).

La PSP viene categorizzata all’interno dei “parkinsonismi atipici”, un gruppo di malattie neurodegenerative caratterizzate da una sindrome parkinsoniana a cui si associano segni clinici aggiuntivi, tipicamente scarsamente o per nulla responsive alle terapie, e un decorso rapido con prognosi infausta. In alcuni casi, soprattutto all’esordio, i parkinsonismi atipici posso essere erroneamente diagnosticati come malattia di Parkinson, che invece presenta buona risposta alla terapia medica nonché una prognosi nettamente più favorevole. Descrivere in dettaglio le caratteristiche cliniche che identificano ogni malattia è fondamentale per migliorarne la conoscenza nonché aiutare nel processo di una diagnosi quanto più precoce possibile, indispensabile in previsione di trial farmacologici *disease-modifying* in corso di sviluppo.

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata rivolta ai cosiddetti “sintomi non-motori” che sono frequentemente associati alla malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici. Non solo questi possono essere utili dal punto di vista diagnostico, ma anche per una migliore gestione terapeutica che permetta il più possibile di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Per esempio, il disturbo del comportamento in sonno REM è considerato un marker specifico di sinucleinopatia (malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, demenza a corpi di Lewy) e può pertanto indirizzare la diagnosi(Dauvilliers *et al.*, 2018). I disturbi respiratori in sonno sono un fattore prognostico negativo e se riconosciuti e trattati per tempo possono migliorare la sopravvivenza(Giannini *et al.*, 2016). Le alterazioni dei ritmi circadiani (ad es. ritmo sonno-veglia) sono più severe nei pazienti con malattie neurodegenerative ed è stato suggerito che possano essere non solo una conseguenza del processo neurodegenerativo ma anche un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di queste malattie(Leng *et al.*, 2019). Ancora, diversi studi neuropatologici hanno dimostrato come nella PSP possano essere presenti diversi segni di interessamento del sistema nervoso vegetativo(Oliveira *et al.*, 2019), benché una severa insufficienza vegetativa rappresenti uno dei criteri di esclusione della PSP.

Studiare più in dettaglio i disturbi del sonno e del sistema nervoso vegetativo risulta ancora più importante e interessante quando si consideri come questi due sistemi siano strettamente connessi tra loro da un punto di vista fisiologico e clinico(Calandra-Buonaura *et al.*, 2016).

Le strutture centrali del sistema nervoso vegetativo (il “central autonomic network”) sono strettamente interconnesse con circuiti localizzati a livello del tronco encefalo e diencefalo che regolano il ritmo sonno-veglia. Inoltre, diverse funzioni vegetative sono modulate fisiologicamente dallo stato di veglia/sonno. Infatti diverse condizioni neurologiche caratterizzate da disautonomia presentano anche disturbi del sonno derivati dallo stesso processo fisiopatologico (ad es. ipotensione ortostatica neurogena comporta ipertensione supina/notturna; nicturia da disautonomia urinaria induce frequenti risvegli notturni e insonnia). Viceversa, i disturbi del sonno possono alterare l’equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico (ad es. sindrome delle gambe senza riposo e sindrome delle apnee ostruttive si associano a ipertono simpatico, il disturbo del comportamento in sonno REM a deficit del simpatico).

Pertanto, studiare le caratteristiche del sonno e del sistema nervoso vegetativo, nonché le reciproche interazioni, è importante dal punto di vista fisiopatologico nonché potenzialmente terapeutico nel momento in cui il trattamento di un disturbo possa di conseguenza migliorare anche le sue ricadute cliniche e poiché alcuni di questi disturbi possono avere conseguenze a lungo termine (ad esempio ipertono simpatico si associa ad aumento comorbidità cardio- e cerebrovascolare).

***OBIETTIVO***

Descrivere le caratteristiche e i disturbi del sonno e del sistema nervoso vegetativo nei pazienti con PSP a diversi stadi di malattia.

***MATERIALI E METODI***

***Pazienti***

Verranno reclutati in maniera retrospettiva e prospettica i pazienti affetti da PSP afferenti il Centro dei disturbi del movimento dell’IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica Rete Metropolitana NEUROMET.

*Criteri di inclusione:*

-Età superiore a 18 anni

-Diagnosi clinica secondo i criteri internazionali(Höglinger *et al.*, 2017)

-Adesione tramite consenso informato

*Criteri di esclusione:*

-Gravi comorbidità che potrebbero influenzare i risultati

La fase retrospettiva prevede una revisione delle cartelle cliniche di ricovero e/o ambulatoriali al fine di acquisire in maniera sistematica i dati elencati di seguito. Solo i pazienti con elementi sufficienti per porre la diagnosi di PSP con ragionevole certezza saranno inclusi.

In relazione alla fase prospettica, i pazienti eseguiranno le valutazioni secondo pratica clinica e verranno seguiti con regolare follow-up ogni 6-12 mesi.

***Protocollo di studio***

Al fine di caratterizzare la popolazione di pazienti sarà necessario raccogliere in maniera sistematica i seguenti dati clinici.

*Dati clinici:*

-Caratteristiche demografiche: età, sesso, BMI

-Anamnesi familiare e patologica remota

-Anamnesi patologica recente: data e modalità di esordio dei sintomi, presenza di altri segni/sintomi neurologici, durata di malattia, indicatori di progressione (cadute frequenti, utilizzo di sedia a rotelle, disfagia severa, disartria severa, disturbo cognitivo), terapia e risposta al trattamento, modifiche terapeutiche ed eventuali eventi avversi

-Esame obiettivo neurologico

*Dati strumentali:*

I risultati dei seguenti esami strumentali saranno raccolti quando disponibili (eseguiti per pratica clinica). In generale i pazienti affetti da PSP vengono sottoposti a questa batteria di esami strumentali che permette di caratterizzare in maniera oggettiva i disturbi corrispondenti. Benché il focus di questo di progetto di ricerca sia sui disturbi del sonno e sistema nervoso vegetativo, raccogliere informazioni strumentali che permettano definire con precisione lo stato di altri aspetti della malattia (ad esempio il profilo cognitivo) e identificare possibili correlazioni risulta allo stesso modo importante. A seconda del singolo caso alcuni esami possono venire tralasciati (ad esempio indagini genetiche in pazienti senza alcuna familiarità e con esordio in età tipica per malattia sporadica).

-Esami ematici, esame urine

-Imaging (TC encefalo, RM encefalo, DATSCAN, PET cerebrale, MIBG cardiaca)

-Esame liquorale

-Valutazione neuropsicologica

-Test genetici

-Studio del sonno mediante videopolisonnografia o studio del ritmo sonno-veglia mediante monitoraggio protratto dei ciclo sonno veglia per 24-48 h (EEG, EOG, EMG muscoli submentale, tibiali, estensori del carpo, microfono, respiro oronasale e toraco-addominale, ECG, SaO2, video)

-Valutazione del controllo vegetativo dei riflessi cardiovascolari (Tilt test, manovra di Valsalva, respiro profondo, cold face test, esercizio isometrico)(Baschieri *et al.*, 2015)

-Studio del ritmo circadiano della temperatura corporea interna

-Studio del ritmo circadiano della pressione arteriosa (monitoraggio per 24-48 h)

-Questionari per la valutazione dei sintomi relativi a disturbi del sistema nervoso vegetativo (SCOPA-Aut(Visser *et al.*, 2004), COMPASS(Pierangeli *et al.*, 2015))

-Questionari e scale per la valutazione di disturbi del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index(Curcio *et al.*, 2013), Epworth Sleepiness Scale(Vignatelli *et al.*, 2003), criteri e gravità della sindrome delle gambe senza riposo(Allen *et al.*, 2014), questionario per il disturbo del comportamento in sonno REM(Scaglione *et al.*, 2005))

-Questionari per la valutazione della qualità della vita del paziente e care-giver(Picillo, Cuoco, Amboni, Bonifacio, Bruno, *et al.*, 2019; Picillo, Cuoco, Amboni, Bonifacio, Bruschi, *et al.*, 2019)

I dati raccolti verranno registrati in maniera anonimizzata in un apposito database.

***REFERENZE***

Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. Sleep Med. 2014; 15: 860–873.

Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastrolilli F, Palareti A, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. Park. Relat. Disord. 2015; 21: 477–482.

Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, Plazzi G, Cortelli P. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. Sleep Med. Rev. 2016; 26: 43–56.

Curcio G, Tempesta D, Scarlata S, Marzano C, Moroni F, Rossini PM, et al. Validity of the Italian Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Neurol. Sci. 2013; 34: 511–519.

Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. Nat. Rev. Dis. Prim. 2018; 4

Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, et al. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. Neurology 2016; 87: 1375–1383.

Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov. Disord. 2017; 32: 853–864.

Kovacs GG. Tauopathies. In: Handbook of Clinical Neurology. 2017. p. 355–368.

Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol. 2019; 18: 307–318.

Oliveira MCB, Ling H, Lees AJ, Holton JL, De Pablo-Fernandez E, Warner TT. Association of autonomic symptoms with disease progression and survival in progressive supranuclear palsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2019; 90: 555–561.

Picillo M, Cuoco S, Amboni M, Bonifacio FP, Bruno A, Bruschi F, et al. Validation of the Italian version of carers’ quality-of-life questionnaire for parkinsonism (PQoL Carer) in progressive supranuclear palsy. Neurol. Sci. 2019; 40: 2163–2169.

Picillo M, Cuoco S, Amboni M, Bonifacio FP, Bruschi F, Carotenuto I, et al. Validation of the Italian version of the PSP Quality of Life questionnaire. Neurol. Sci. 2019; 40: 2587–2594.

Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, Del Sorbo F, Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, et al. Translation and linguistic validation of the Composite Autonomic Symptom Score COMPASS 31. Neurol. Sci. 2015; 36: 1897–1902.

Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson’s disease: A questionnaire-based study. Neurol. Sci. 2005; 25: 316–321.

Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. Neurol. Sci. 2003; 23: 295–300.

Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson’s disease: the SCOPA-AUT. Mov. Disord. 2004; 19: 1306–12.

Williams DR, De Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005; 128: 1247–1258.

**PROGRAMMA DI ATTIVITA’ DELL’ASSEGNISTA**

Il progetto di ricerca prevede di descrivere le caratteristiche e i disturbi del sonno e del sistema nervoso vegetativo nei pazienti con PSP a diversi stadi di malattia.

L’attività di formazione e di ricerca sarà svolta presso:

- il Centro disturbi del movimento, UOC Clinical Neurologica Rete Metropolitana NEUROMET. Direttore: Prof. Pietro Cortelli

-il Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna. Tutor: prof. Pietro Cortelli.

Il piano di formazione prevede la completa integrazione nell’attività di ricerca descritta nel protocollo. In particolare, l’assegnatario del contratto di ricerca dovrà:

- perfezionare ed estendere le proprie conoscenze sulla PSP, attraverso una revisione della letteratura sul tema;

- prendere in carico e rivalutare i pazienti già diagnosticati, prevedere un arruolamento prospettico dei nuovi pazienti ed il follow-up attraverso una intensa attività clinica;

- collaborare all’esecuzione e refertazione delle valutazioni strumentali riguardanti il sonno e il sistema nervoso vegetativo;

- somministrare scale e questionari previsti dal protocollo;

- creare un sistema di registrazione computerizzato per la raccolta anonimizzata e l’analisi dei dati.

Tali dati saranno argomento di potenziali pubblicazioni scientifiche in giornali scientifici di settore.

Nell’ambito del progetto è inoltre previsto un periodo di formazione all’estero presso il Queen Square Institute of Neurology, Department of Clinical and Movement Neurosciences di Londra (UK), sotto la supervisione del prof. Kailash Bhatia. In questo Centro di eccellenza rinomato in tutto il mondo, verrà approfondita la conoscenza dei parkinsonismi atipici e di altri disturbi del movimento di interesse per il neurologo clinico, sia per quanto riguarda la fenomenologia dei disturbi, sia come approcciare il percorso diagnostico e quali strategie terapeutiche. Considerando la vasta produzione scientifica di questo Centro, sarà anche possibile apprendere le basi del metodo di ricerca anglosassone.