

Porucha chování v REM spánku – nozologická jednotka s velkým významem pro neurologii

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

Článek krátce připomíná základní projevy poruchy chování v REM spánku (RBD), její nová diagnostická kritéria z roku 2014 a některá úskalí její diagnostiky. Podrobněji je rozebrána souvislost RBD se synukleinopatiemi a jsou předložena fakta, která ukazují, že RBD je v mnoha případech jedním z prvních příznaků rozvíjející se neurodegenerativní nemoci. Článek také připomíná jiné souvislosti vzniku RBD, zejména užívání antidepresiv.

Klíčová slova: porucha chování v REM spánku, synukleinopatie, antidepresiva, polysomnografie, narkolepsie.

REM sleep behaviour disorder – a nosological entity with a great significance for neurology

The article briefly discusses the main manifestations of REM sleep behaviour disorder (RBD), its new 2014 diagnostic criteria, and some pitfalls of diagnosing. The association of RBD with synucleinopathies is dealt with in more detail and facts are presented showing that, in many cases, RBD is one of the first signs of the development of a neurodegenerative disease. The article also mentions other aspects of developing RBD, particularly the use of antidepressants.

Key words: REM sleep behaviour disorder, synucleinopathy, antidepressants, polysomnography, narcolepsy.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 189–191

Úvod

Historie poznání poruchy chování v REM spánku (RBD) začala v roce 1965 v laboratoři profesora Michela Jouveta v Lyonu animálním modelem (Jouvet et Delorme, 1965), později v učebnicích fyziologie slangově nazývaným Jouveta kočka, aniž kdokoliv tušil, že existuje analogická humánní choroba. Kočka s tegmentální lézí při REM spánku předváděla agresivní a obranné chování proti neexistujícímu nepříteli. První klinický popis RBD a návrh samostatné nozologické jednotky podali v roce 1986 neurologové Schenck a Mahowald se spolupracovníky z Minnesoty (Schenck et al., 1986) a o necelých 20 let později v roce 2005 byla RBD zařazena do druhého vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku. Popis série prvních 4 nemocných (Schenck et al., 1986) dokonale zachycuje základní charakteristiky rozvinuté RBD. Autoři zaznamenali široké spektrum chování v REM spánku, zejména stereotypní pohyby horními končetinami, gestikulaci odpovídající dotýkání se a hledání imaginárních předmětů, úderý pěstí, kopy a chování popisují jako uskutečněné snové pohyby. V NREM spánku byly u 3 z nich zaznamenány periodické pohyby končetinami a nemocní referovali enormní množství snů. Nemocní netrpěli psychiatrickými nemocemi avšak neurologickými komorbiditami: olivo-ponto-cerebelární degenerace, syndrom Guillain-Barré, subarachnoidální krvácení v předchorobí a „atypická“ demence. Autoři také popsali úlevný efekt klonazepamu.

Následně byla RBD rozdělena na idiopatickou formu (iRBD) a sekundární, která se vyskytuje při neurodegenerativních nemocech se stádáním alfa synukleinu (Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, multisystémová atrofie), při narkolepsii a méně často u jiných neurologických onemocnění (velmi vzácně u ložiskových kmenových lézí). RBD související s léky a jejich vysazením a s alkoholovou abstinencí se objevuje ve všech věkových kategoriích, naopak iRBD se rozvíjí plíživě po 50. roce věku (přehled Plchová, Příhodová et Šonka, 2012).

Tabulka 1. Diagnostická kritéria RBD a doplňující poznámky k diagnostice RBD ve 3. vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (American Academy of Sleep Medicine, 2014)

Diagnostická kritéria (kritéria A – D musí být splněna)

- Opakované epizody vokalizací a/nebo komplexního chování s pohybem vázané na spánek (1, 2).
- U těchto epizod je dokumentováno polysomnografií, že se vyskytují během REM spánku, nebo se na podkladě anamnézy uskutečňování snů předpokládá jejich výskyt v REM spánku.
- Polysomnografický záznam ukazuje REM spánek bez atonie (3).
- Porucha není lépe vysvětlena jinou poruchou spánku, duševním onemocněním, užitím/užíváním léků nebo jiných látek.

Poznámky:

- Toto kritérium může být splněno pozorováním opakovaných epizod během jedné noci s videopolysomnografií.
- Pozorované vokalizace nebo chování často korelují se simultánně probíhající snovou mentací, což vede k časté informaci „jednání podle snu“.
- Podle definice v guidelines pro skórování polysomnografických projevů RBD v nejaktuálnější verzi Manuálu Americké akademie spánkové medicíny pro skórování spánku a souvisejících událostí.
- Po probuzení je pacient typicky bdělý, ostražitý, schopný se jasně vyjadřovat a je orientovaný.
- Mohou se vyskytnout pacienti s typickou klinickou anamnézou RBD chování vedeného snem, kteří také vykazují typické RBD chování během videopolysomnografie, kterým však nebyla neprokázána dostatečná porucha svalové atonie v REM spánku, splňující polysomnografická kritéria diagnostiky RBD na základě současných údajů založených na důkazech. U těchto pacientů může být RBD dočasně diagnostikována na základě klinického rozhodnutí. Stejně pravidlo platí, když videopolysomnografie není jednoduše k dispozici.
- Léky mohou podle současného expertního názoru demaskovat latentní RBD s preexistující poruchou svalové atonie v REM spánku. Proto léky indukovaná RBD se může diagnostikovat jako RBD podle klinického rozhodnutí (v očekávání budoucích longitudinálních studií).

2005, protože se ukazuje, že projevy při RBD bývají také diskrétní a nerušící – například vokalizace, smích, mimika, drobná pomalá gestikulace, nenápadné pohyby trupu a podobně. V kritériích se také nevyskytuje explicitní požadavek na nepřítomnost epileptiformní aktivity během REM spánku, protože odlišení projevů souvisejících s nějakou formou epilepsie dostatečně vystihuje bod „D“ nových kritérií (tabulka 1).

Pro diagnostiku RBD je nezbytná polysomnografie se synchronním videozáznamem (videopolysomnografie). Insuficience svalové atonie v REM spánku se hodnotí dle recentního manuálu polysomnografie AASM z roku 2007 (Iber et al., 2007). Ten definuje dva typy poruchy svalové atonie v REM spánku (vztahuje hodnocení atonie ke standardnímu 30sekundovému intervalu nazývanému „epocha“, ve kterém se spánková stadia skórují): a) přetrvávající (tonická) svalová aktivita (amplituda povrchové elektromyografie – EMG svalů na bradě převyšuje minimální amplitudu v NREM spánku nejméně polovinu trvání 30sekundové epochy REM spánku) a b) excesivní tranzitní svalová aktivita (fázická aktivita) v REM spánku (nejméně 5 třísekundových miniepoch v rámci standardní 30sekundové epochy obsahuje tranzitní svalovou aktivitu, jejíž amplituda převyšuje nejméně čtyřikrát základní amplitudu EMG).

Dle manuálu AASM z roku 2007 se má standardně při každé polysomnografii registrovat povrchové EMG svalů brady a musculi tibiales anteriores, což odpovídá potřebě skórování spánkových stadií a diagnostice nejčastější poruchy pohybu ve spánku periodickým pohybů končetinami ve spánku. Z hlediska zachycení REM spánku bez svalové atonie při RBD je z těchto základních EMG důležitější registrace v oblasti brady. Výzkum zaměřený na hledání svalů nejčastěji postižených poruchou atonie při REM spánku ukázal, že největší pravděpodobnost zachycení poruchy svalové atonie při REM spánku je při registraci EMG svalů brady v kombinaci s EMG musculi flexores digitorum superficiales (Frauscher et al., 2012), ale tato montáž zatím není zahrnuta do standardního zapojení polysomnografie.

V praxi se často setkáváme s RBD při komorbidní poruše dýchání ve spánku (nejčastěji se jedná o spánkovou apnoe), kdy mohou být přítomny různé pohyby a nejedná se o parasomnii (Iranzo et Santamaria, 2005). Diagnózu RBD lze bezpečně stanovit až po zavedení efektivního léčení poruchy dýchání ve spánku (nejčastěji metodou trvalým přetlakem v dýchacích cestách), kdy je opakována videopolysomnografie a znovu se hodnotí z hlediska přítomnosti RBD.

Komorbidity a patofyziologie

Poslední léta přinesla více než zpřesnění detekce RBD. Potvrzuje se z dalších pracovišť, že nemocní s iRBD onemocní Parkinsonovou nemocí nebo demencí s Lewyho tělísky nebo mnohosystémovou atrofií za 5 let ve 25–40% a za 10 let ve 40–65% a v ještě delší perspektivě je tato pravděpodobnost 65–80% (Postuma, Gagnon et Montplaisir, 2013). Riziko neurodegenerace je tak vysoké, že by nemocní s iRBD měli být považováni spíše než za osoby v riziku za nemocné v iniciálním (premotorickém) stadiu synukleinopatie. Přítomnost některých přidružených poruch nebo abnormit zvyšuje pravděpodobnost vzniku (nebo časnějšího vzniku) neurodegenerace při iRBD. Jedná se přitom o poruchy, které se často se synukleionopatiemi vyskytují: autonomní dysfunkce (Postuma et al., 2010), drobné motorické obtíže (Postuma et al., 2012; Rupperecht et al., 2013), mírné kognitivní změny (Gagnon et al., 2012), ztráta čichu (Stiastny-Kolster et al., 2005; Postuma et al., 2011), porucha barevného vidění (Postuma et al., 2011), atypie při zobrazení mozku dopaminového přenašeče (Stiastny-Kolster et al., 2005; Iranzo et al., 2010), hyperechogenita substantia nigra (Iranzo et al., 2010), změny na difúzní vážené magneticko-rezonanční volumetrii (Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010), zvýšená regionální hipokampální perfuze (Dang-Vu et al., 2012) a další.

Recentní velká multicentrická kohortová studie ukázala, že rizikovými faktory, podobně jako u Parkinsonovy nemoci a demence, jsou používání pesticidů, úraz hlavy, práce v zemědělství a krátká školní docházka. Na rozdíl od Parkinsonovy nemoci rizikem RBD se ukázalo kouření a rizikem RBD naopak nebylo pití kávy (Postuma et al., 2012). Tento rozdíl může naznačovat, že nikotin má preventivní vliv proti rozvoji symptomů Parkinsonovy nemoci a nikoliv střádání alfa synukleinu.

Problematické je vyšetření nemocných, kteří berou antidepresiva vzhledem k tomu, že antidepresiva zkracují REM spánek (mnohdy je jeho trvání tak krátké, že vylučuje řádné zhodnocení stavu atonie) a hlavně omezují svalovou tonii v REM spánku. To se ví od 70. let (Passouant, Cadilhac et Ribstein, 1972), ale pozornost z hlediska RBD se této souvislosti věnuje až v posledních letech. Odhaduje se, že se projevy RBD objeví asi u 6% uživatelů antidepresiv, což představuje obrovské množství lidí. Proto je nesmírně zajímavá odpověď na otázku, jestli se jedná o prostý nežádoucí účinek a nebo také potenciální neurodegeneraci, jejíž vznik je antidepresivy vyvolán nebo uspíšen. V prospektivní kohortové studii srovnávající nemocné s iRBD s antidepresivy a bez antidepresiv a kontrol se ukázalo, že nemocní s antidepresivy

měli nižší riziko přechodu do nějaké neurodegenerativní nemoci než nemocní s iRBD bez antidepresiv, ale stejně se u nich ve větším měřítku než v kontrolní skupině objevily prodromální známky neurodegenerativních chorob (Postuma et al., 2013), což ukazuje, že iRBD vyvolaná antidepresivy může být také signálem začínající neurodegenerace. V případě klinicky významného RBD při léčbě antidepresivy se doporučuje vysazení antidepresiva, případně přechod na bupropion nebo agomelatin, u kterých se předpokládá, že tento vliv nemají, případně symptomatická léčba jako u iRBD.

RBD se často vyskytuje u narkolepsie, a to v některých případech již od začátku nemoci a v dětství (Nevšímalová et al., 2007). Patofyziologie RBD u narkolepsie je zřejmě odlišná od patofyziologie u iRBD a její popis přesahuje rozsah tohoto článku.

Léčba

Kauzální léčba RBD není k dispozici. Základním lékem symptomatické léčby RBD zůstává klonazepam a alternativou je melatonin (přehled Plchová, Příhodová et Šonka, 2012) – ani jeden z těchto léků není v Evropské unii v této indikaci registrován.

Závěr

Jakkoliv poslední léta nepřinesla zásadní změnu v náhledu na klinický obraz ani nové léčebné postupy RBD, postoupily patofyziologické znalosti této parasomnie. Nejdůležitější je zjištění, že iRBD je velmi často známkou začínající neurodegenerace, nejčastěji synukleionopatie a že to zřejmě platí i pro některé sekundární RBD odstartované aplikací antidepresiv. Až budou k dispozici neuroprotektivní léky proti synukleionopatiím, bude možné neuroprotektici zahájit již při známkách RBD nebo dokonce jen při poruše svalové atonie při REM spánku, a tím oddálit nebo dokonce eliminovat začátek motorických a kognitivních symptomů hrozící neurodegenerativní nemoci.

Práce vznikla za podpory grantu PRVOUK P26/LF1/4.

Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Dang-Vu TT, Gagnon JF, Vendette M, Soucy JP, Postuma RB, Montplaisir J. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2012; 79: 2302–2306.
3. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, Ehrmann L, Sola N, Salameo M, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J, Högl B. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2012; 35: 835–847.

4. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009; 66: 39–47.
5. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications, 1st ed. Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2007.
6. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salameo M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavía J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J. Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporters uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070–1077.
7. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005; 28: 203–206.
8. Jouvet M., Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Seances Soc Biol Fil* 1965; 159: 895–899.
9. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8: 784–786.
10. Passouant P, Cadilhac J, Ribstein M. Les privations de sommeil avec mouvements oculaires par les anti-dépresseurs. *Rev Neurol (Paris)* 1972; 127: 173–192.
11. Plchová L, Příhodová I, Šonka K. Porucha chování v REM spánku – opomíjená diagnóza. *Prakt. Léč* 2012; 92: 272–275.
12. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder and prodromal neurodegeneration – Where are we headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2013; 3: pii: tre-03–134–2929–1.
13. Postuma RB, Gagnon JF, Tuineaig M, Bertrand JA, Latreille V, Desjardins C, Montplaisir JY. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep* 2013; 36: 1579–1585.
14. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in REM behavior disorder. *Ann Neurol* 2011; 69: 811–818.
15. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 2012; 135: 1860–1870.
16. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010; 25: 2304–2310.
17. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, Dauvilliers Y, Oertel W, Iranzo A, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Högl B, Manni R, Miyamoto T, Mayer G, Stiasny-Kolster K, Puligheddu M, Ju Y, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Fantini ML, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Cochen De Cock V, Wolfson C. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology* 2012; 79: 428–434.
18. Rupperecht S, Walther B, Gudziol H, Steenbeck J, Freesmeyer M, Witte OW, Günther A, Schwab M. Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013; 1064–1070.
19. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986: 293–308.
20. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, Santamaria J, Tolosa E, Högl B, Poewe W. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011; 69: 400–407.
21. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CITSPECT. *Brain* 2005; 128: 126–137.
22. Unger MM, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, Rosenow F, Diederich NJ, Mayer G, Möller JC, Oertel WH, Knake S. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010; 33: 767–773.

Článek doručen redakci: 9. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2014

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
k.sonka@lf1.cuni.cz

