

PORUCHY SPRÁVANIA V REM SPÁNKU

MUDr. Mária Tormašiová, Ph.D.¹, MUDr. Eva Feketeová²

Neurologická klinika ¹LF UPJŠ a ²FNsP, Košice

Bdelosť je obvykle spojená s vedomím a svalovým napätím, pre REM spánok (rapid eye movement) sú typické živé sny a svalová atonia. Medzi týmito stavmi existuje viacero kombinácií a ich klinická manifestácia závisí na tom, či vychodzí stav je bdelosť alebo REM spánok. Bdelé automatické správanie ako súčasť REM predstavuje poruchu správania v REM spánku (REM sleep behavior disorders – RBD), ktorá je najlepšie študovanou parasomniou a je predmetom tohoto prehľadu.

Kľúčové slová: poruchy správania v REM spánku, spánok, polysomnografia.

BEHAVIORAL DISTURBANCES DURING REM SLEEP

Vigilance is usually associated with consciousness and muscle tone, on the contrary vivid dreams and muscle atonia are typical for REM (rapid eye movement) sleep. Between these two states there are a few combinations, manifestations of which depend on initial circumstances, whether it is REM sleep or vigilant state. Vigilant automatic behavior as a part of REM represents behavioral disturbance during REM sleep (REM sleep behavior disorders – RBD), which is the best studied parasomnia and is the topic discussed in this review.

Key words: behavioral disturbances during REM, sleep, polysomnography.

Úvod

Objavenie REM spánku v roku 1953 Aserinskim a Kleitmanom rozšírilo štádia väčšiny cicavcov, vrátane človeka, na bdelosť, NREM a REM spánok. Prechody medzi oboma typmi spánku, i medzi bdením a spánkom, na seba plynule nadväzujú, čím dotvárajú trojfázový vzor behaviorálnej aktivity v rámci cirkadiálneho rytmu (3). Včlenenie komponentov jedného štádia do druhého môže spôsobiť závažné symptómy.

Fyziologický REM spánok pozostáva z tonických a fázičných prejavov. Tonické prejavy, ktoré zaberajú prevažnú časť REM spánku, sú spojené s kompletnou atoniou skeletálnych svalov. K fázičným fenoménom patria nepravidelné, asynchrónne svalové záškľby, rýchle pohyby očných buliev a pilovité vlny v elektroencefalograme (EEG). Počas REM spánku je vysoký prah prebudenia, poikilotermia, dochádza k variabilite autonómnej aktivity (nepravidelné dýchanie a srdcová frekvencia), nastáva erekcia. Je bohatá onirická aktivita s emotívnym nábojom, sny sú neovplyvniteľné, farebné a nemajú konkrétny charakter (4).

Poruchy správania v REM spánku charakterizuje prerušovaná nedostatočná svalová atonia s objavením sa komplikovanej motorickej aktivity (9).

Historické aspekty

V roku 1965 Jouveta a Delorme (10) v experimentoch na mačkách popísali absenciu očakávanej atonie asociovanej s REM spánkom po obojstrannej lézii pontínnej oblasti v blízkosti locus ceruleus. Následné animálne štúdie demonštrovali, že správanie v REM spánku bez svalovej atonie závisí od veľkosti lézie v ponse. Samotné chýbanie svalovej atonie počas REM spánku nie je dostačujúce na manifestáciu správania, musí byť prítomná dezinhibícia neurónov zúčastňujúcich sa na iniciácii koordinovaného správania.

Pravdepodobne prvé popisy RBD boli publikované ako prípady nočných halucinácií, ktoré boli asociované s léziami pedunkulov, známe pod názvom „pedunkulárna halucinóza“. V roku 1970 sa objavili správy o „sen naplňujúcim sprá-

vanií“ u ľudí, avšak odhalenie RBD ako samostatnej klinickej jednotky sa uvádza až od roku 1986, kedy bola popísaná prítomnosť abnormálneho motorického správania počas REM spánku postihujúca prevažne starších mužov (15).

Patofyziológia

Generalizovaná atonia v REM spánku vzniká z aktívnej inhibície motorickej aktivity pontínych centier okolo locus ceruleus, ktorá sa prejavuje excitačným vplyvom na nucleus reticularis magnocellularis predĺženej miechy cez laterálny tegmentoretikulárny trakt. Nucleus reticularis magnocellularis naopak hyperpolarizuje postsynaptickú membránu spinálnych motoneurónov cez tractus reticulospinalis ventrolateralis. Normálne je REM atonia krátko prerušovaná excitačnými vstupmi, ktoré majú za následok rýchle pohyby očných buliev a svalové záškľby. Pre ľudí je stabilným vzorcom generalizovanej REM atonie s minimálnymi záškľbami získaný vo včasnom detstve, ktorý perzistuje do dospelosti.

Atonia je iniciovaná cholinergnými neurónmi malobunkových jadier dorsolaterálnej skupiny formatio reticularis, ktoré cez ventrolaterálny retikulospinálny trakt aktivujú inhibičné glycinergné interneuróny. Predpokladanou príčinou RBD je porucha neurologických systémov zodpovedných za iniciáciu a dosiahnutie atonie v REM spánku (2, 8, 11).

Zvierací model REM spánku bez atonie naznačuje, že lézie locus ceruleus narušujú excitačné spoje do ncl. reticularis magnocellularis z descendentej formatio reticularis a zabráňujú hyperpolarizácii spinálnych alfa motoneurónov (10).

Špecifická lokalizácia pontínnej lézie určuje, či sa neprítomnosť atonie prejaví jednoduchými, alebo komplexnejšími pohybmi, ktoré poukazujú na to, že pontínne tegmentum je zodpovedné za dva separované mechanizmy skeletálnej motorickej inhibície počas REM:

1. atonický systém a 2. systém, ktorý tlmí fázičný generátor motorickej aktivity mozgového kmeňa. Lézia poškodzujúca atonické mechanizmy by mala za následok len REM so zvýšeným tonusom (REM without atonia

=RWA), kým lézia zasahujúca oba mechanizmy (atonicky a supresia motorického generátora) by spustila komplexné správanie. Hoci klasický experimentálny zvierací model RWA zahŕňa obojstrannú léziu v okolí locus ceruleus, je zrejmé, že sú tu i iné oblasti CNS, ktoré ovplyvňujú svalový tónus v REM, vrátane miechy a pravdepodobne i hypotalamu (8, 10, 11).

RBD u ľudí sa môže manifestovať v akútnej alebo chronickej forme. Všetky dokumentované prípady akútnych tranzitórnych RBD boli toxicky alebo metabolicky navodené, najlepšie preštudované sú abstinénne stavy po etanole. RBD indukované medikamentami bolo popísané po tricyklických antidepresívach, inhibítoroch monoaminoxidázy, fluoxetine, venlafaxine, clomipramine, nitrázepame, mirtazapine v liečbe parkinsonizmu, po intoxikácii biperidenom a nadmernom kofeínovom príjme (2, 11, 13).

Chronická forma je najčastejšie idiopatická, alebo asociovaná s neurodegeneratívnymi ochoreniami postihujúcimi nigrostriatálny dopaminergný systém, vrátane Parkinsonovej choroby, multisystémovej atrofie a Lewy body demencie.

Zriedkavo sa RBD objavujú v návaznosti na psychickú traumu alebo stres.

Približne 60% RBD je idiopatických, táto forma reprezentuje pacientov, ktorých RBD nie je spojená s detekovateľnou psycho alebo neuropatológiou. RBD môžu byť prvou manifestáciou Parkinsonovej choroby, progresívnej supranukleárnej obrny alebo multisystémovej atrofie a môžu predchádzať objaveniu sa denných symptómov ochorenia viac ako 10 rokov. Chronický idiopatický RBD môže reprezentovať populáciu subjektov v presymptomatickej fáze degeneratívneho parkinsonizmu. Jedným z možných vysvetlení tejto hypotézy je, že pacienti s RBD môžu mať zníženú striatovú dopaminovú inerváciu menšej úrovne ako bola nájdená u parkinsonikov. Bazálne ganglia (BG) sú prepojené s nucleus pedunculopontinus, ktorý zohráva hlavnú úlohu v regulácii REM spánku. RBD by preto mohli byť i výsledkom dysfunkcie BG s následnou sekundárnou dysfunkciou ncl. pedunculopontinus. Podmienkou manifestácie RBD je nielen samotná štrukturálna lézia pontinnej oblasti, ale môže ísť aj o poškodenie centier s projekciami do oblasti ncl. pedunculopontinus a ncl. laterodorsalis formatio reticularis. RBD tiež môžu byť výsledkom primárnej dysfunkcie pedunculopontinného jadra alebo inej kľúčovej štruktúry mozgového kmeňa so súčasným výskytom patológie BG. Udáva sa vyššia incidencia RBD u pacientov s narkolepsiou, ischemickou encefalopatiou, sklerózou multiplex, nádormi mozgového kmeňa a u alkoholikov (1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 16, 18). Bol dokumentovaný aj familiárny výskyt.

Diagnostické kritéria

Medzinárodná klasifikácia porúch spánku (ICSD) uvádza ako nevyhnutné pre RBD následujúce kritéria: REM spánok má charakteristicky intermitentné chýbanie elektromyografickej atonie a prítomnosť zvýšenej motorickej aktivity asociovej so snívaním.

1. Anamnéza problematického správania v spánku, ktoré je:

- škodlivé alebo potenciálne škodlivé
- narušajúce kontinuitu spánku
- ohrozujúce samého seba alebo spoluspiaceho partnera a prítomnosť niektorej nižšie uvedenej polysomnografickej abnormality

2. Bez anamnézy problematického správania v spánku a akákoľvek polysomnografická abnormalita.

Polysomnografické kritéria: aspoň jedno z následujúcich počas REM spánku:

- nadmerné zvýšenie svalového tonu EMG brady
- nadmerné EMG zásklby – myknutia brady alebo končatín, alebo oboje, bez ohľadu na EMG tonus brady.

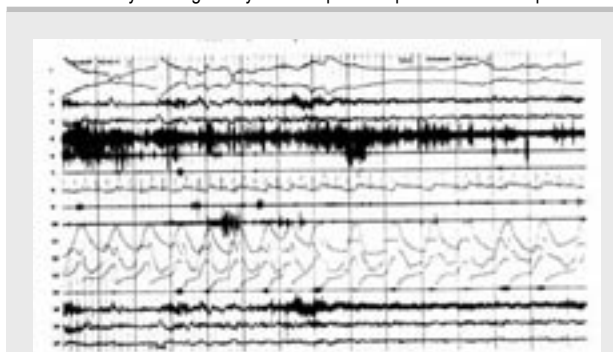
Je vhodné, aby sa všetci pacienti s predpokladaným RBD podrobili systematickému vyšetreniu, ktoré pozostáva:

1. zprehodnotenia sťažnosti na spánok a bdenie (anamnéza od spoluspiaceho partnera)
2. z neurologického a psychiatrického vyšetrenia
3. z vyšetrenia v spánkovom laboratóriu, vrátane videomonitorovania správania počas štandardnej polysomnografie
4. z Testu viacnásobnej spánkovej latencie, ak je v anamnéze údaj o dennej somnolencii.

Ak je podozrenie na neurologickú dysfunkciu dopĺňa sa magnetická rezonancia (MRI) alebo počítačová tomografia (CT) mozgu, multimodalitné evokované potenciály a podrobné neuropsychologické testovanie.

Polysomnografické monitorovanie je dôležité pre diferenciálnu diagnostiku RBD, ktorá zahŕňa poruchy prebúdzania, nočné epileptické záchvaty, konfúzne stavy pri demencii, somnambulizmus, nočné mury, panické

Obrázok 1. Polysomnografický záznam porúch správania v REM spánku.



Charakteristické sú zmeny v elektromyograme (EMG), vysoká aktivita svalov brady počas REM spánku

Kanály 1–2: pohyby očných buliev, kanál 3–4: EEG záznam (C4-A1, C3-A2), kanál 5: EMG zo svalov brady, kanály 6–7: EMG z pravého a ľavého musculus exnetensor digitorum brevis, kanál 8: EKG, kanály 9–10: EMG z pravého a ľavého musculus tibialis anterior, kanály 11–13: prietok vzduchu nosom, pohyby hrudníka a brucha, kanál 14: mikrofón, kanály 15–17: EEG (C4-A1, C3-A2, C3-C4) (19).

poruchy, prebudenia pri SAS, psychogénne disociatívne poruchy, posttraumatický stresový syndróm (2, 6, 11).

Liečba

Clonazepam je efektívny takmer v 90% prípadov, efekt sa popisuje v priebehu prvého týždňa, často už prvú noc. Iniciálna dávka je 0,5–1 mg pred spaním. U pacientov so sťaženým zaspávaním, výraznými záškľbmi končatín, alebo nadmernou rannou sedáciou je vhodnejšia aplikácia Clonazepamu do 2 hodín pred spaním. Tolerancia a závislosť bola len málo dokumentovaná napriek dlhodobému podávaniu v priebehu niekoľkých rokov. Všetky prípady vysadenia lieku vyústili do okamžitého relapsu. Špecifický mechanizmus pôsobenia clonazepamu pri RBD nie je presne známy, ale čiastočne odráža svoju serotonergnú povahu. Aplikácia serotonínu v experimente inhibuje motorickú aktivitu. Niektoré neurodegeneratívne ochorenia asociované s RBD zahŕňajú monoaminergné systémy, vrátane serotonergných nc. raphe. Clonazepam navodí podstatné klinické zlepšenie, bez badateľného ovplyvnenia

Literatúra

1. Albin RL, Koeppel RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey FA, Aldrich MS. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 1410–1412.
2. Aldrich MS. *Sleep medicine*, New York, Oxford University Press 1999; 382 s.
3. Borbély AA. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: *Principles and practice of sleep medicine* (Ed.) Kryger M, Roth T, Dement WC. Saunders, Philadelphia, 1994; 309–320.
4. Carscaddon MA. Normal human sleep: An Overview. In: *Principles and practice of sleep medicine* (Ed) Kryger M, Roth T, Dement WC. Saunders, Philadelphia, 1994; 16–25.
5. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep – related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 526–529.
6. Ferini-Strambi L, Zucconi M. REM sleep behavior disorder. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: Suppl. 2: 136–140.
7. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 585–589.
8. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend upon lesion site. *Brain Res*. 1982; 239: 81–105.
9. ICSD – International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, M. Torpy (eds.). American Sleep Disorders Association, Rochester 1990.

polysomnogramu, čo nasvedčuje, že účinkuje preferenčne na lokomotorický systém, menej na REM atóniu.

Vzhľadom k multiplicitate neurálnej siete zúčastnenej na REM atónii je pravdepodobné, že rôzna medikácia môže byť efektívna v individuálnych prípadoch, pravdepodobní kandidáti zahŕňajú dopaminergné a serotonergné zložky. Pri RBD asociovaných s Parkinsonovou chorobou bolo dokumentované zlepšenie po liečbe preparátmi L-Dopa. Popisovaný je efekt inhibítora acetylcholinesterázy (donepezilu) na poruchy správania v REM, čo môže poukazovať na možnosť zapojenia cholinergných neurónov mozgového kmeňa v regulácii REM atónie (2, 6, 11, 14).

Ďalšie základné terapeutické ovplyvnenia sa zameriavajú na bezpečnosť okolia. Potenciálne nebezpečné predmety by mali byť zo spálne odstránené, odporúča sa rozmiestnenie vankúšov okolo postele a pod.

Najdôležitejšie pre klinickú prax je, že ak sa v anamnéze na RBD myslí, dajú sa včas diagnostikovať a pomerne dobre terapeuticky ovplyvniť.

10. Jouvett M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc biol*, 1965; 159: 895–899.
11. Mahowald MW, Schenck Ch. REM sleep behavior disorder. In: Kryger MH, et al (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, ed 2. WB Saunders Company Philadelphia 2000; 724–741.
12. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 369–376.
13. Onofrij M, Luciano AL, Thomas A, Iacono D, D' Andrea Matteo G. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology* 2003; 60: 113–115.
14. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: A report of three cases. *Neurology* 2000; 55: 870–871.
15. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. Chronic behavioral disorders of REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293–308.
16. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388–393.
17. Schenck Ch, Garcia-Rill E, Segall M, Mahowald MW. HLA class II genes associated with REM sleep behavioral disorder. *Ann Neurol* 1996; 39: 261–263.
18. Šonka K. Snění v neurologické praxi 2002; 3: 143–145.
19. Watter TC, Trenwalder C, Gershanik O, Hogl B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. *Wien Klin Wochenschr*. 2001; 113 (7–8): 249–253.