

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

MUDr. Pavla Peřinová

Porucha chování v REM spánku

REM sleep behavior disorder

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15.12.2024

PAVLA PEŘINOVÁ

.....

Podpis autora

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc. za odborné vedení, motivaci, podnětné připomínky k mé práci a celkově poskytnutí příležitosti k rozvoji v oblasti neurověd.

Dále bych ráda vyjádřila vděčnost a poděkování doc. MUDr. Petru Duškovi, PhD. za jeho cenné rady zejména z okruhu problematiky extrapyramidových onemocnění a pomoc se statistickým zpracováním dat.

Zároveň děkuji svým rodičům za neutuchající podporu po celou dobu studia.

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

PEŘINOVÁ, Pavla. Porucha chování v REM spánku. [REM sleep behavior disorder]. Praha, 2024. 99 s., 3 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK. Školitel prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

ABSTRAKT

Dizertační práce se zabývá poruchou chování v REM spánku (RBD, z anglického REM sleep behavior disorder), což je nemoc charakterizovaná motorickými a vokálními projevy plynoucími z narušené svalové atonie, která je jinak během REM spánku fyziologicky přítomná. RBD je významnou klinickou jednotkou, a to zejména pro svou úzkou souvislost se synukleinopatiemi (např. Parkinsonovou nemocí, PN). Je známo, že pacienti s izolovanou RBD (iRBD), tj. bez známek klinicky manifestní synukleinopatie, v průběhu let progredují do zjevného neurodegenerativního onemocnění. Existuje však i skupina nemocných, u kterých je naopak rozvoj extrapyramidového syndromu následován rozvojem RBD (sekundární RBD). Odlišnost v rozdílném časovém sledu nástupu spánkových a motorických příznaků reflektuje tzv. body-first versus brain-first teorie, která předpokládá opačný směr šíření patologicky konformovaného synukleinu nervovým systémem u těchto dvou skupin pacientů (z periferie do mozku ascendentním způsobem a naopak).

Práce se věnuje analýze klinických a elektrofyziologických projevů RBD v kontextu různých fenotypů synukleinopatie se zvláštním zaměřením na detailní kvantifikaci poruchy svalové atonie v REM spánku (RWA, z anglického REM without atonia), která představuje hlavní polysomnografický znak RBD. Dále byly hodnoceny zobrazovací a klinické údaje včetně motorických, čichových, autonomních a kognitivních funkcí. Studie pracovala s hypotézou, že pacienti s iRBD a pacienti s PN předcházenou RBD (PN-RBD+) představují homogenní skupinu jedinců nacházejících se v odlišném stadiu body-first varianty šíření α -synukleinu, zatímco PN pacienti bez RBD (PN-RBD-) odpovídají brain-first variantě progresu.

Výsledky naší studie naznačují podobnou úroveň degenerace kmenových struktur hrajících roli v genezi RWA u skupin iRBD a PN-RBD+ a pouze subklinickou degeneraci těchto oblastí u skupiny PN-RBD-, která je patrná ve srovnání se zdravými kontrolami. Rovněž v řadě klinických testů vykazovaly porovnávané skupiny obdobný profil. Výsledky studie tak podporují platnost body-first versus brain-first modelu šíření synukleinopatie.

Klíčová slova: polysomnografie - porucha chování v REM spánku - REM spánek bez atonie - skórování poruchy atonie v REM spánku- synukleinopatie

ABSTRACT

The dissertation focuses on REM sleep behavior disorder (RBD), a disease characterized by motor and vocal manifestations resulting from disrupted muscle atonia, which is otherwise physiologically present during REM sleep. RBD is a significant clinical entity, particularly due to its strong association with synucleinopathies (e.g., Parkinson's disease, PD). It is known that patients with isolated RBD (iRBD), i.e., without clinically manifest synucleinopathy, progress over the years to apparent neurodegenerative disease. However, there is also a group of patients in which the development of an extrapyramidal syndrome is followed by the onset of RBD (secondary RBD). The difference in the timing of the onset of sleep and motor symptoms reflects the so-called body-first versus brain-first theory, which propose opposite directions of pathological synuclein propagation through the nervous system in these two groups of patients (ascending from the periphery to the brain and vice versa).

The study focuses on a comprehensive analysis of the clinical and electrophysiological manifestations of RBD in the context of various synucleinopathy phenotypes. It emphasizes detailed quantification of REM sleep muscle atonia disturbances (RWA, REM without atonia), which represents the polysomnographic hallmark of RBD. Imaging (DatSCAN) and clinical data, including motor (UPDRS), olfactory (UPSIT), autonomic (SCOPA-AUT), and cognitive (MoCA) functions, were also evaluated. The study hypothesized that patients with iRBD and PD patients with preceding RBD (PD-RBD+) represent a homogeneous group of individuals in different stages of the body-first variant of α -synuclein propagation, whereas PD patients without RBD (PD-RBD-) belong to the brain-first progression variant.

The results of our study indicate a similar level of degeneration in brainstem structures involved in RWA genesis among iRBD and PD-RBD+ groups, along with subclinical degeneration of these areas in the PD-RBD- group compared to healthy controls. The groups also showed a similar profile in a number of clinical tests. The findings support the validity of the body-first versus brain-first model of synucleinopathy propagation.

Keywords: polysomnography- REM sleep behavior disorder – REM sleep without atonia – REM sleep without atonia scoring - synucleinopathy

SEZNAM ZKRATEK

AASM	Americká akademie spánkové medicíny (American Academy of Sleep Medicine)
AHI	apnoe/hypopne index
BDI-II	Beckova škála depresivity, druhá revize (Beck Depression Inventory, Second Edition)
DAT-SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie s dopaminovým transportérem (dopamine transporter single-photon emission computed tomography scan)
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EMG	elektromyografie
EOG	elektrookulografie
ESS	Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale)
FDS	musculi flexores digitorum superficiales
GABA	kyselina gama-amino máselná (gamma-aminobutyric acid)
ICSD	Mezinárodní klasifikace spánkových poruch (International Classification of Sleep Disorders)
iRBD	izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated rapid eye movement sleep behavior disorder)
LBD	nemoc s Lewyho tělísky (Lewy body disease)
MAO B	monoaminoxidáza B
Max	maximum
MCI	mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)
MDS UPDRS	Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MoCA	Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MSA	multisystémová atrofie
N	počet (number)
NA	neaplikovatelná hodnota (not applicable)
NC	jádro (nucleus)
NREM	spánek bez rychlých očních pohybů (non-rapid eye movements sleep)

OSA	obstrukční spánková apnoe
PLM	periodické pohyby končetinami (periodic limb movements)
PLMI	index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index)
PSG	polysomnografie
RBD SQ	dotazník poruchy chování v REM spánku (rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire)
RBD	porucha chování v REM spánku (rapid eye movement sleep behavior disorder)
REM	rychlé oční pohyby (rapid eye movements)
ROS	volné kyslíkové radikály (reactive oxygen species)
RWA	spánek s rychlými očními pohyby bez atonie (REM sleep without atonia)
SCOPA-AUT	dotazník autonomních funkcí u Parkinsonovy nemoci (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic)
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
SINBAR	spánek Innsbruck Barcelona (Sleep Innsbruck- Barcelona)
SLD	nucleus sublaterodorsalis
SN	substantia nigra
SPT	trvání úseku spánku (sleep period time)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)
TAB	tabulka
TST	celkové trvání spánku (total sleep time)
UPSIT	Pennsylvánský čichový test (University of Pennsylvania Smell Identification Test)
VMM	ventromediální prodloužená mícha (ventromedial medulla)

OBSAH

1	ÚVOD.....	17
1.1	REM spánek – základní charakteristika.....	17
1.2	Porucha chování v REM spánku.....	18
1.2.1	Historie RBD	19
1.2.2	Izolovaná a sekundární formy RBD	20
1.2.3	RBD asociovaná s užíváním farmak.....	24
1.3	Porucha svalové atonie v REM spánku.....	25
1.3.1	Definice a patofyziologie.....	25
1.3.2	Hodnocení poruchy svalové atonie.....	26
1.3.3	Porucha atonie v REM spánku v kontextu různých klinických fenotypů synukleinopatie	30
1.4	Obecné mechanismy neurodegenerace	30
1.5	Mechanismy neurodegenerace u Parkinsonovy nemoci a modely její progrese	31
2	CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA.....	39
3	STUDIJNÍ SOUBOR A METODIKA	41
3.1	Studijní soubor	41
3.2	Klinické vyšetření	42
3.3	Video-polysomnografie	44
3.4	Hodnocení poruchy svalové atonie	46
3.5	Statistické zpracování	47
4	VÝSLEDKY	49
4.1	Klinický profil všech skupin a jejich porovnání	49
4.2	Polysomnografický profil všech skupin a jejich porovnání.....	50
4.3	Porovnání skupin iRBD a PN-RBD+.....	51
4.4	Korelace mezi klinickými a RWA nálezy u skupin iRBD a PN-RBD+.....	53
4.5	Porovnání PN-RBD- a zdravých kontrol	54
4.6	Pohlavní rozdíly v zastoupení RWA.....	56
4.7	Vliv antidepressivní a anxiolytické medikace	58
5	DISKUZE	61
5.1	Výskyt RBD u Parkinsonovy nemoci	61

5.2	Porovnání skupin	61
5.2.1	Porovnání skupin pacientů s Parkinsonovu nemocí dle přítomnosti nebo nepřítomnosti RBD.....	62
5.2.2	Porovnání pacientů iRBD a PN-RBD +	63
5.2.3	Porovnání PN-RBD- pacientů a zdravých kontrol	64
5.3	Pohlavní rozdíly v RWA.....	65
5.4	Vliv antidepressivní medikace	66
5.5	Limitace	66
6	ZÁVĚR	69
6.1	Zhodnocení hypotéz.....	69
6.2	Závěry studie.....	69
7	SOUHRN	71
8	SUMMARY	73
9	LITERATURA	75
10	SEZNAM PUBLIKACÍ	93
11	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	97
12	SEZNAM TABULEK	99

1 ÚVOD

1.1 REM spánek – základní charakteristika

REM spánek (z anglického Rapid Eye Movement) je specifickým stadiem spánkového cyklu, jehož první popis Aserinským a Kleitmanem spadá do roku 1953 (Aserinsky a Kleitman, 1953). Práce následně rozvedl Jouvet, který ho podle aktivity očí a kortexu připomínajících bdělost nazval paradoxním spánkem (Jouvet a Michel, 1959). William Dement dále rozvinul výzkum tím, že demonstroval cyklickou povahu REM a NREM spánku během noci a spojitost REM spánku se sněním (Dement a Fisher, 1963; Dement & Kleitman, 1957).

Mezi základní charakteristiky REM spánku patří:

- **Mozková aktivita** – mozková kůra je celkově aktivní jako při bdělosti a vykazuje elektrofyziologické vzorce vln podobné těm, které se objevují během bdělého stavu, což značí vysokou úroveň neuronální aktivity
- **Rychlé oční pohyby** – podobají se sakádám během bdělosti, jejich spojitost s právě probíhajícím snem nebyla jednoznačně prokázána, ale je pravděpodobná
- **Svalová atonie** – kosterní svaly nemají tonus (s výjimkou bránice, svalů hrtanu, okohybných svalů a středoušních svalů m. tensor tympani a m. stapedius), což zabraňuje nežádoucím pohybům
- **Další somatické projevy** - kolísání krevního tlaku, srdeční a dechové frekvence, omezené udržování tělesné teploty

REM spánek fyziologicky nastává přibližně po 90 minutách trvání spánku a vyskytuje se 4-5 x za noc vždy na konci spánkového cyklu. Jedna epizoda REM spánku trvá 5-30 minut, přičemž na začátku spánku je jeho trvání krátké a s délkou spánku se prodlužuje. Zastoupení se během života mění, u novorozenců představuje 50 % celkové doby spánku, zatímco u dospělých včetně seniorů zaujímá kolem 20-25 % spánku.

Sny v REM spánku jsou živé, emocionální a obsahově výpravné (scénické), snící jedinec v nich často hraje aktivní roli. Po probuzení si je dobře pamatuje a je schopen je převyprávět.

Role REM spánku nebyla dosud plně objasněna. Dlouhodobě se zvažuje jeho úloha v konsolidaci paměti a integraci nových informací (Mukai & Yamanaka, 2023), i když této úloze je dnes přisuzován spíše menší význam. Existují důkazy, že se během REM spánku

aktivuje limbický systém, který je spojen se zpracováním emocí (van der Helm & Walker, 2011). Vzhledem k dominantnímu zastoupení REM spánku v raných stádiích života se rovněž předpokládá jeho role v dozrávání mozku a ontogenetickém vývoji jedince (Yamada & Ueda, 2020).

1.2 Porucha chování v REM spánku

Porucha chování v REM spánku (RBD, z angl. REM sleep behavior disorder) je parasomnie charakterizovaná vokalizací a/nebo motorickou aktivitou plynoucí z narušené svalové atonie, která je jinak během REM spánku u člověka fyziologicky přítomná (Schenck et al., 1986). **Motorické projevy** mohou mít podobu diskrétních svalových záškubů, větších exkurzí končetin zpravidla prudkého rázu, ale pro stanovení diagnózy se musí vyskytnout komplexní pohybové vzorce implikující realizaci snového obsahu (např. gestikulace, šátravé a úchopové pohyby, manipulace s fiktivními předměty, kopy či údery). **Vokální projevy** charakteru nesrozumitelných zvuků až souvislého mluveného projevu jsou běžné. **Sny** pacientů s RBD jsou nezřídka naplněny tíživým obsahem, mívají akční/dramatický náboj (konfrontace, napadení či pronásledování neznámou osobou či zvířetem, nepopsatelný pocit nepříjemnosti apod.) a nemocný si je po probuzení dobře pamatuje a je schopen je vyprávět. **Pády z lůžka** a shazování předmětů v jeho okolí jsou typickou anamnestickou známkou RBD. **Komplikací mohou být úrazy** sebe sama nebo pacientova spolunocležníka, kdy kromě drobných zranění (hematomy, kontuze měkkých tkání) byly popsány také kostní fraktury včetně fraktury baze lebni a subdurální hematomy (McCarter, St Louis, Boswell, et al., 2014; Schenck et al., 2009). Vertikalizace je však výjimečná a eventuální chůze nemá dlouhého trvání – nemocný se během epizody orientuje výlučně podle snového prostředí. Oči jsou během epizody RBD zavřené.

Prevalence RBD v neselektované populaci se uvádí 0,5–1,3 %, ve věku nad 60 let pak dosahuje až 2 % s převahou u mužského pohlaví (Kang et al., 2013; Pujol et al., 2017).

Diagnostika se vedle anamnézy opírá o zhotovení polysomnografického (PSG) záznamu, který při RBD demonstruje nepřítomnou nebo nedokonalou svalovou atonii během REM spánku. Na simultánně registrovaném videozáznamu lze zhodnotit eventuální přítomnost a charakter behaviorálních projevů, jejichž zachycení během monitorace však není pro stanovení diagnózy podmínkou. Anamnestický údaj o uskutečňování snu je v takovém případě dostatečný pro předpokládaný výskyt behaviorální události v REM spánku. Diagnostická kritéria RBD definuje Mezinárodní klasifikace poruch spánku, přičemž

předložená práce vznikla v době platnosti kritérií z roku 2014 (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Kritéria jsou uvedena v Tabulce 1. Tato kritéria zůstala platná i po revizi klasifikace z roku 2023 (American Academy of Sleep Medicine, 2023).

Tab. 1 Diagnostická kritéria RBD podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD 3) z roku 2014

Kritéria A až D musí být splněna

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

Zdroj (přeloženo podle): American Academy of Sleep Medicine. (2014) International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit zejména NREM parasomnie (somnambulismus, probuzení se zmateností, noční děsy), noční epileptické záchvaty, periodické pohyby končetinami ve spánku, spánkovou apnoe, hypnagogické či hypnopompické halucinace, posttraumatickou stresovou poruchu a disociativní poruchy. Diagnostickým problémem mohou být také vzácná onemocnění tzv. překryvného spektra, zejména parasomnia overlap disorder či NREM/REM parasomnie asociovaná s poruchou dýchání a protilátkami proti IgLON5 (Madetko et al., 2022).

Léčba RBD je pouze symptomatická s cílem významného potlačení až vymizení behaviorálních projevů, pokud tyto nemocného nebo jeho okolí obtěžují či ohrožují. Lékem první volby je klonazepam v dávce 0,25 až 3 mg na noc. V případě intolerance klonazepamu či jeho nedostatečného účinku je metodou druhé volby melatonin (Howell et al., 2023). Oba léky se podávají off-label.

1.2.1 Historie RBD

První a zároveň nejznámější animální model RBD pochází z 60. let 20. století, kdy francouzský neurofyziolog Michael Jouvet v rámci studia strukturálních podkladů řízení spánku prezentoval popis behaviorálních projevů ve spánku kočky po lézi retikulární

formace v oblasti pontinního tegmenta (Jouvet et al., 1965). Behaviorální projevy těchto koček nápadně připomínaly pohybové aktivity, jako by kočky "prožívaly své sny" (běhání, škrábání nebo lovení imaginární kořisti). Později se pro tento model vžilo označení „Jouvetova kočka“. Tyto experimenty poprvé prokázaly, že je mozková aktivita během REM spánku asociována se sněním a že fyziologický REM spánek zahrnuje mechanismy potlačující svalovou aktivitu. Po narušení těchto mechanismů docházelo k fyzickým projevům snů, což je základní charakteristika RBD.

První popis RBD jako samostatné nosologické jednotky u člověka pak pochází z roku 1986, kdy psychiatr Carlos Schenck z Minnesoty se spolupracovníky dokumentoval sérii 4 případů pacientů, u kterých na video-polysomnografickém záznamu zachytili uniformní behaviorální a elektrofyziologické projevy v průběhu REM spánku (Schenck et al., 1986).

V roce 2005 pak byla RBD formálně uznána za nemoc a zařazena do druhého vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku - International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2, do skupiny parasomnie (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

1.2.2 Izolovaná a sekundární formy RBD

Jako primární, resp. častěji spíše idiopatickou či nověji izolovanou, označujeme RBD (iRBD) v případě, že nemocný netrpí žádným neurologickým onemocněním či stavu, které mohou mít s RBD příčinnou souvislost. Oproti tomu sekundární RBD se vyskytuje při neurodegenerativních nemocech s ukládáním patologicky konformovaného proteinu synukleinu (Parkinsonově nemoci, demenci s Lewyho tělísky a multisystémové atrofii - podle společného substrátu souhrnně nazývané synukleinopatie), dále při narkolepsii (převážně narkolepsii 1. typu), výjimečně pak při kmenových vaskulárních lézích a tumorech, roztroušené skleróze, autoimunitních a paraneoplastických encefalitidách, progresivní supranukleární obrně a spinocerebellární atrofii (Boeve et al., 2013). RBD se může vyskytnout také v souvislosti s užíváním medikace, a to zejména z řad antidepresiv (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, mirtazapin, venlafaxin), betablokátorů (bisoprolol, atenolol), inhibitorů acetylcholinesterázy a inhibitorů MAO-B (selegilin) (Hoque & Chesson, 2010), jak bude podrobněji uvedeno dále v textu.

1.2.2.1 Izolovaná RBD a konverze do synukleinopatie

Pozornost nabyla iRBD v souvislosti s následně opakovaně dokumentovaným pozorováním, že ačkoliv u pacientů s iRBD není v době stanovení diagnózy přítomno žádné jiné manifestní neurologické onemocnění podmiňující sekundární etiologii parasomnie,

je u těchto jedinců v průběhu času zdokumentována vysoká míra rozvoje klinických příznaků parkinsonského syndromu či demence s následně stanovenou klinickou diagnózou z okruhu synukleinopatií (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009; Schenck et al., 1996). Navazující studie prokázaly, že riziko rozvoje manifestní synukleinopatie po 5 letech trvání iRBD činí 25-40 %, po 10 letech 40-75,7 % a po 14 letech 90,9 % (Högl et al., 2018; Iranzo et al., 2014; Postuma et al., 2019). iRBD se tak vedle autonomní dysfunkce, hyposmie, poruchy barvocitu a kognitivního deficitu stala markerem hrozící neurodegenerace, a to s tak vysokou prediktivní hodnotou, že i její samotná přítomnost je považována za prodromální stadium nemocí z okruhu synukleinopatií.

1.2.2.2 RBD při synukleinopatiích

Parkinsonova nemoc (PN) je nejčastější synukleinopatií s prevalencí přibližně 2-3 % populace ve věku nad 65 let (Poewe et al., 2017). Jedná se o chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, jehož základní motorické projevy vznikají na podkladě zániku dopaminergních neuronů substantia nigra (SN) pars compacta v mesencephalu, ale postižení dalších neuronových skupin v různých částech mozku včetně neokortexu vede ke komplexní symptomatice. Diagnostika je klinická, založená na přítomnosti bradykineze a minimálně jednoho z dalších symptomů: rigidity, klidového třesu a/nebo posturální instability (nezpůsobené primární dysfunkcí zrakovou, vestibulární, mozečkovou či proprioceptivní). Mezi podpůrná kritéria patří jednostranný začátek motorických příznaků, progresivní průběh, přetrvávající asymetrie s přetrvávajícím těžším postižením na straně začátku, výborná odpověď na levodopu a klinické trvání 10 a více let. Parkinsonovu nemoc ale doprovází i celá řada non-motorických projevů, zejména známky autonomní dysfunkce (ortostatická hypotenze, obstipace, hyperhidróza), senzorické příznaky (hyposmie, parestzie, bolest), neuropsychiatrické příznaky (afektivní poruchy, psychóza, apatie, kognitivní poruchy) a poruchy spánku (vedle RBD také syndrom neklidných nohou, zvýšená fragmentace spánku a nadměrná až imperativní denní spavost, kterou mohou dále potencovat farmaka z řad dopaminergních preparátů užívaných k léčbě nemoci) (Chaudhuri et al., 2006; Rana et al., 2015; Salawu et al., 2010; Schapira et al., 2017). Tyto non-motorické příznaky mohou rovněž výrazně snižovat kvalitu života nemocných.

Tradičně se Parkinsonova nemoc klinicky dělí podle věku nástupu motorických příznaků na young (pod 40 let) a late onset a podle převažující motorické symptomatiky na formu tremor-dominantní (klidový třes o frekvenci 4-6 Hz) s obvykle pomalejší progresí a lepší

prognózou, dále akineze/rigidita dominantní a formu s dominující posturální instabilitou a pády, u které je progresse rychlejší s časnějším nástupem demence (Postuma et al., 2016; Prodoehl et al., 2013; Selikhova et al., 2009). Recentní práce se nicméně snaží o diferenciaci nových podtypů, v jejichž kategorizaci hraje RBD velkou roli (Fereshtehnejad et al., 2015).

Prevalence RBD u Parkinsonovy nemoci vykazuje velkou variabilitu v závislosti na míře progresse neurodegenerativního procesu. Dle studií se pohybuje mezi 24 % u nově diagnostikovaných až po 77 % u pacientů v pokročilé fázi PN (Baumann-Vogel et al., 2020; Sobreira-Neto et al., 2017; Zhang et al., 2017). Převaha mužského pohlaví se u RBD ve spojitosti s PN jeví menší než u iRBD. Velká pozornost se věnovala souvislosti RBD s motorickým fenotypem PN. Existují doklady o spojitosti RBD s akineticko-rigidní variantou PN (Kumru et al., 2007; Lee et al., 2010; Postuma et al., 2008b), přičemž RBD může rozvoji tohoto podtypu PN předcházet i následovat. Oproti tomu se zdá, že u pacientů s tremor-dominantní formou PN dochází k rozvoji RBD až po vzniku typických extrapyramidových příznaků, a to navíc s delší latencí než u jiných PN forem. Byla však rovněž vyslovena hypotéza, že behaviorální projevy mohou být u tohoto podtypu PN mírnější, a znemožňovat tak jejich záchyt (Kumru et al., 2007), ačkoliv pozdější literatura tuto možnost nezmiňuje. Podle některých studií mezi další charakteristiky pacientů s PN a RBD náleží také častější symetrický nástup příznaků parkinsonského syndromu (Bliwise et al., 2010; Postuma & Gagnon, 2011), vyšší frekvence pádů (Sixel-Döring et al., 2011), četnější fluktuace (Ozekmekçi et al., 2005; Sixel-Döring et al., 2011), vyšší Hoehn Yahr skóre (Nomura et al., 2013; Sixel-Döring et al., 2011), vyšší dávkování levodopy a nižší odpovídavost na levodopu (Ozekmekçi et al., 2005; Sixel-Döring et al., 2011). Oproti tomu práce Postumy a spol. větší výskyt fluktuací, vyšší Hoehn Yahr skóre a vyšší dávkování levodopy nepotvrdila (Postuma et al., 2008a). RBD u PN je podle dosavadního poznání asociováno také s určitými non-motorickými projevy. Mezi pacienty s PN a RBD je vyšší prevalence mírného kognitivního deficitu (mild cognitive impairment – MCI) oproti PN pacientům bez RBD i zdravým kontrolám (Gagnon et al., 2009; Jozwiak et al., 2017). Rovněž rozvoj demence je ve skupině PN s RBD vyšší, ve dvou prospektivních studiích bylo riziko nástupu demence ve skupině PN s RBD 45 % během 4 let (vs. 0 % ve skupině PN bez RBD) (Postuma et al., 2012) a 43 % během 4,4 roku (vs. 2,5 % PN bez RBD) (Anang et al., 2014). Zdá se, že RBD představuje riziko rozvoje demence zejména v počátečních stádiích PN (Postuma et al., 2012). Podle dosavadního poznání tak RBD u pacientů s PN patří mezi nejsilnější prediktory rozvoje demence (Anang et al., 2014;

Anang et al., 2017; Neikrug et al., 2014). Rovněž byl dokumentován vyšší výskyt vizuálních halucinací u pacientů s PN a RBD (Onofrij et al., 2006; Postuma et al., 2012; Yoritaka et al., 2009) než u nemocných s PN bez RBD. Pacienti s PN a RBD skórují výše na BDI-II škále, referují větší ztrátu zájmů, horší schopnost rozhodování a únavu a jsou zároveň většími uživateli antidepresivní medikace než nemocní s PN bez RBD (Neikrug et al., 2014; Ogaki et al., 2023; Poryazova et al., 2013). Pacienti s PN a RBD dosahují horších výsledků v Hue-testu barevné rozlišovací schopnosti (nejspíše v důsledku poškození posteriorního kortexu, ale v úvahu připadá také nižší výkonnost při častějším komorbidním MCI) než nemocní s PN bez RBD (Postuma et al., 2008a). Rovněž bylo dokumentováno větší zastoupení příznaků autonomní dysfunkce (např. ortostatické hypotenze, obstipace, sexuální dysfunkce) (Ashraf-Ganjouei et al., 2021; Figorilli et al., 2023; Postuma et al., 2008a) a také jejich rychlejší progrese (Fujita et al., 2022) u pacientů s PN a RBD oproti PN pacientům bez RBD.

V kontextu dosavadního poznání se tak RBD jeví být součástí určitého fenotypu PN, jehož podkladem by mohl být progresivnější neuropatologický proces. To se potvrdilo i v práci, ve které Fereshtehnejad et al. komplexně hodnotili zastoupení početných motorických i non-motorických symptomů u tří podtypů PN (dominantně motorický/s pomalou progresí, difuzní/ maligní a středně pokročilý). RBD společně s MCI, ortostatickou hypotenzí, vyšší mírou úzkosti/deprese a těžšími motorickými symptomy definovalo difuzní/maligní variantu PN, která v prospektivním sledování dosahovala rychlejšího úbytku kognitivních funkcí i zhoršování dalších non-motorických příznaků souběžně s těžším vyjádřením příznaků motorických a s celkově horším průběhem (Fereshtehnejad et al., 2015).

Demence s Lewyho tělísky (LBD, z anglického Lewy body dementia) je synukleinopatie charakterizovaná přítomností kognitivní poruchy, typicky fluktuující v čase, parkinsonského syndromu a vizuálních halucinací. Výskyt RBD je pro LBD s prevalencí až 96 % natolik typický, že se v současnosti řadí mezi její základní diagnostická kritéria (McKeith et al., 2017). Přítomnost RBD je také důležitým diferenciálně diagnostickým znakem, podle kterého lze odlišit LBD od jiných demencí, zejména pak Alzheimerovy nemoci, pro kterou výskyt RBD není typický (Bliwise et al., 2011).

Multisystémová atrofie (MSA, z anglického multiple system atrophy) je neurodegenerativní onemocnění charakterizované kombinací příznaků autonomní dysfunkce, parkinsonského syndromu a ataxie. Na základě dominující symptomatiky se dělí na MSA-P (parkinsonský podtyp) a MSA-C (cerebellární podtyp). Spánkové komorbidity

včetně RBD jsou u MSA časté. Projevy RBD referuje 73 % pacientů s MSA a polysomnograficky prokázaná porucha atonie v REM spánku je přítomna až u 88 % (Palma et al., 2015). RBD se vyskytuje jak u pacientů s MSA-P (Tison et al., 1995), tak MSA-C (Tachibana et al., 1997). RBD může rozvoj MSA předcházet i následovat v jakémkoliv věku pacienta (Kumru et al., 2007). Zdá se, že projevy RBD mají u pacientů s MSA tendenci rychleji regredovat, či vymizet úplně (Nomura et al., 2011). Důvodem by mohla být jednak rychlejší a rozsáhlejší degenerace mozkových struktur, u menšiny pacientů pak také výskyt tzv. status dissociatus, který je charakterizován kompletním rozpadem spánkové architektury s obtížně diferencovatelnými spánkovými stadii včetně stadia REM (Vetrugno et al., 2009).

1.2.3 RBD asociovaná s užíváním farmak

Hlavní skupinou léčiv asociovanou s výskytem RBD jsou antidepresiva. Projevy RBD se vyskytují až u 6 % pacientů užívajících antidepresiva (Postuma et al., 2013; Teman et al., 2009). Tradičně se za skupiny antidepresiv způsobující poruchu atonie v REM spánku považují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklická antidepresiva (Frauscher et al., 2014; Hoque & Chesson, 2010; McCarter et al., 2015), ale byl dokumentován i vliv antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Tan et al., 2017). Příznaky RBD se u pacientů užívajících antidepresiva objevují ve všech věkových skupinách včetně pacientů mladších (McCarter et al., 2015; Teman et al., 2009). Vzhledem k vysoké míře používání antidepresiv v běžné populaci a současně vzhledem k riziku fenokonverze iRBD do synukleinopatie je stěžejní vědět, zda je RBD u skupiny pacientů užívajících antidepresiva prostým nežádoucím účinkem medikace, či jsou tito pacienti rovněž ohroženi blížícím se neurodegenerativním onemocněním. Postuma et al. v nejvýznamnější práci hodnotící rizika neurodegenerace u RBD pacientů užívajících antidepresiva uvádí, že přestože riziko rozvoje synukleinopatie je u těchto pacientů oproti iRBD bez antidepresiv nižší, časné známky neurodegenerace (autonomní dysfunkce, hyposmie, porucha barvocitu a mírný kognitivní deficit) jsou vyjádřeny ve stejné míře jako u pacientů s iRBD a zároveň v signifikantně vyšší míře oproti kontrolní skupině (Postuma, Gagnon, et al., 2015; Postuma et al., 2013). Navíc projevy poruchy svalové atonie na polysomnografii přetrvávají i po vysazení antidepresiv (Lam et al., 2010). V současnosti tak převažuje názor, že antidepresiva odmaskovávají velmi časné premotorické stadium synukleinopatie (někdy se hovoří o tzv. pre-RBD stadiu) (McCarter et al., 2015), a pacienti s RBD při užívání antidepresiv by tak měli být stran

vývoje příznaků parkinsonského syndromu či demence sledování. Nicméně data jsou pro tuto subpopulaci pacientů zatím omezená a je potřeba dalších longitudinálních studií. Akutní RBD se může objevit při náhlém odnětí alkoholu či benzodiazepinů (včetně klonazepamu užívaného v léčbě RBD) (Aurora et al., 2010), exacerbaci symptomů RBD může způsobit i náhlé odnětí protizáchvatové medikace (Economou et al., 2011). Dále byl referován potenciální vliv inhibitorů acetylcholinesterázy a selegilinu. Recentní literatura však akutní formy RBD téměř nezmiňuje.

1.3 Porucha svalové atonie v REM spánku

1.3.1 Definice a patofyziologie

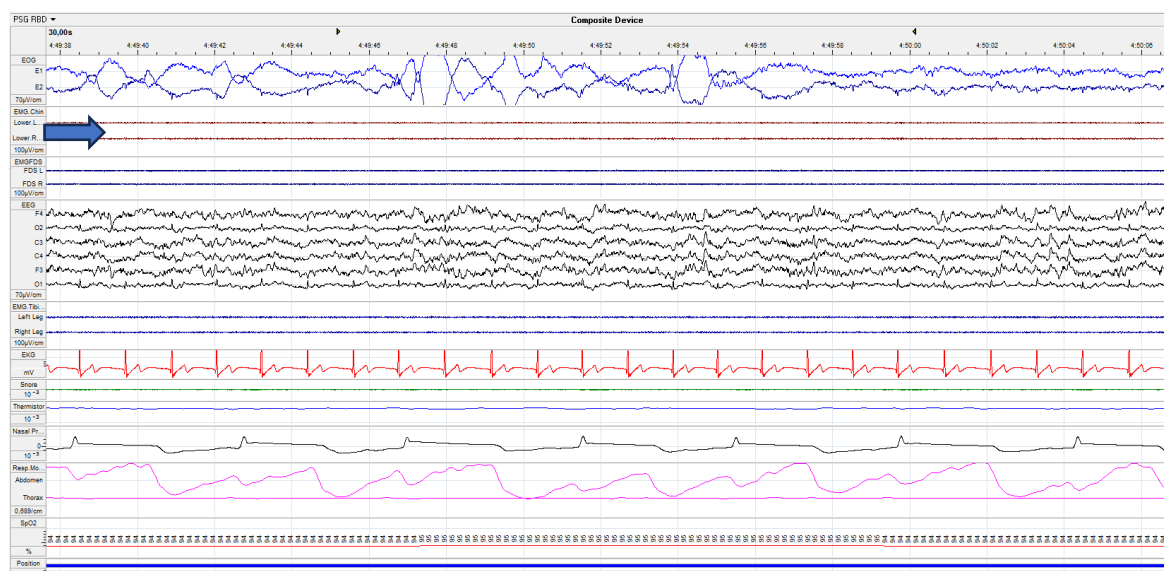
Svalová atonie je současně s rychlými očními pohyby stěžejní charakteristikou fyziologického REM spánku. Klíčovou strukturou podílející se na udržení atonie je kmenové pontinní jádro nc. subcoeruleus (u hlodavců označované jako nc. sublateralodorsalis), které je aktivní během REM spánku (Boissard et al., 2002; Lu et al., 2006; Sakai, 2015). Nc. subcoeruleus projikuje majoritně glutamát-ergními drahami do oblasti ventromediální meduly (VMM), přičemž GABA-ergní a glycin-ergní neurony VMM následně zajišťují inhibiční projekci do oblasti α -motoneuronů předních rohů míšních, čímž je zajištěna inaktivita kosterního svalstva s výše zmíněnými výjimkami v REM spánku (Uchida et al., 2021). Motoneurony jsou inhibovány prostřednictvím postsynaptické inhibice, která je zprostředkována inhibičními postsynaptickými potenciály specifickými pro REM spánek. Současně dochází k potlačení excitačních synaptických potenciálů, což dále přispívá k udržení atonie (Chase & Morales, 1990). Výzkumy rovněž naznačují, že kromě glycin-ergní a GABA-ergní inhibice mohou k udržování atonie v REM spánku přispívat i další neurotransmiterové systémy, včetně cholinergních, serotoninergních a adrenergických drah. Tyto dráhy mohou dále modulovat excitabilitu motoneuronů (Brooks & Peever, 2008).

Postižení výše uvedených kmenových oblastí vede k insuficientní svalové atonii v REM spánku (REM without atonia – RWA), a nemocný je tak během tohoto stadia spánku schopen motorických projevů, při kterých zpravidla částečně nebo úplně uskutečňuje svoje snové chování (Luppi et al., 2011; McKenna & Peever, 2017). Vzhledem ke komplexnosti pohybů připomínajících volní motoriku je velmi pravděpodobná též účast motorického kortexu v generování pohybů typických pro RBD (Peever et al., 2014).

1.3.2 Hodnocení poruchy svalové atonie

Ztráta fyziologické atonie v průběhu REM spánku představuje hlavní polysomnografický znak RBD. Registrace svalového napětí je možná pomocí povrchové elektromyografie (EMG), která je standardní součástí PSG záznamu. Dle doporučení Americké akademie spánkové medicíny (American Academy of Sleep Medicine, 2014) se konvenčně registruje svalové napětí z musculi mentales a musculi tibiales anteriores, v případě podezření na RBD je pak dle doporučení skupiny Sleep Insbruck-Barcelona (tzv. SINBAR) vhodná též EMG registrace z musculi flexores digitorum superficiales, které mají pro záchyt svalové aktivity během REM spánku vyšší sensitivitu (Frauscher et al., 2012). Dalšími nezbytnými náležitostmi polysomnografického záznamu jsou elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) a elektrokardiogram (EKG) se souběžným záznamem respiračních parametrů pomocí měření proudu vzduchu před nosem a ústy, intranasálního tlaku, dýchacích pohybů hrudníku a břicha a saturace periferní krve kyslíkem. Snímána je též poloha těla. Pokud je registrace doplněna o videozáznam při infračerveném osvětlení, metoda se nazývá video-polysomnografie (video-PSG).

Spánková stadia se hodnotí po 30- sekundových úsecích konvenčně nazývaných epochy. Polysomnografický záznam fyziologického REM spánku s dobře vyjádřenou svalovou atonií je zobrazen na Obrázku 1.



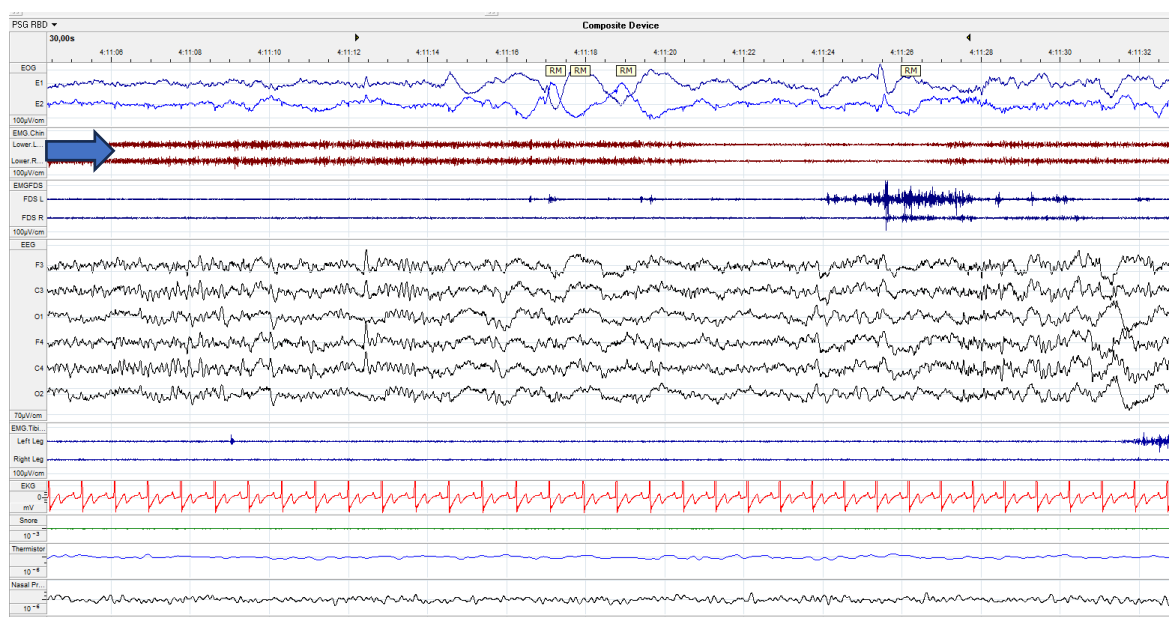
Obr. 1 Polysomnografický záznam REM spánku bez poruchy svalové atonie

Záznam 30s epochy. Modrá šipka označuje elektromyografii z musculi mentales s fyziologicky vyjádřenou svalovou atonií. **Legenda:** EOG – elektrookulografie; EMG Chin Lower L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; EMG Chin Lower

R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter, F4, O2, C3, C4, F3, O1 – kanály elektroencefalografie; EMG Tibialis Left leg– elektromyografie musculus tibialis anterior sinister; EMG Tibialis Right leg – elektromyografie musculus tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Snore– mikrofón; Thermistor – nosní proudové čidlo; Nasal pressure – nosní tlakové čidlo; Thorax– hrudní dechové úsilí; Abdomen– břišní dechové úsilí; SpO2 – saturace krve kyslíkem; Position – pozice.

Dle pravidel pro skórování polysomnografického záznamu stanovených Americkou akademií spánkové medicíny se rozlišují dva základní typy RWA: tonická a fázická.

Tonická RWA je definována jako zvýšená svalová aktivita v EMG musculi mentales setrvalého charakteru, která má podle doporučení splňovat následující kritéria: musí být přítomna ve více než 50% trvání celé 30- sekundové epochy záznamu s amplitudou nejméně dvojnásobnou oproti základní EMG aktivitě nebo přesahující 10 μ V (Berry, 2015; Frauscher et al., 2012). Polysomnografický záznam s tonickou poruchou atonie znázorňuje Obrázek 2.

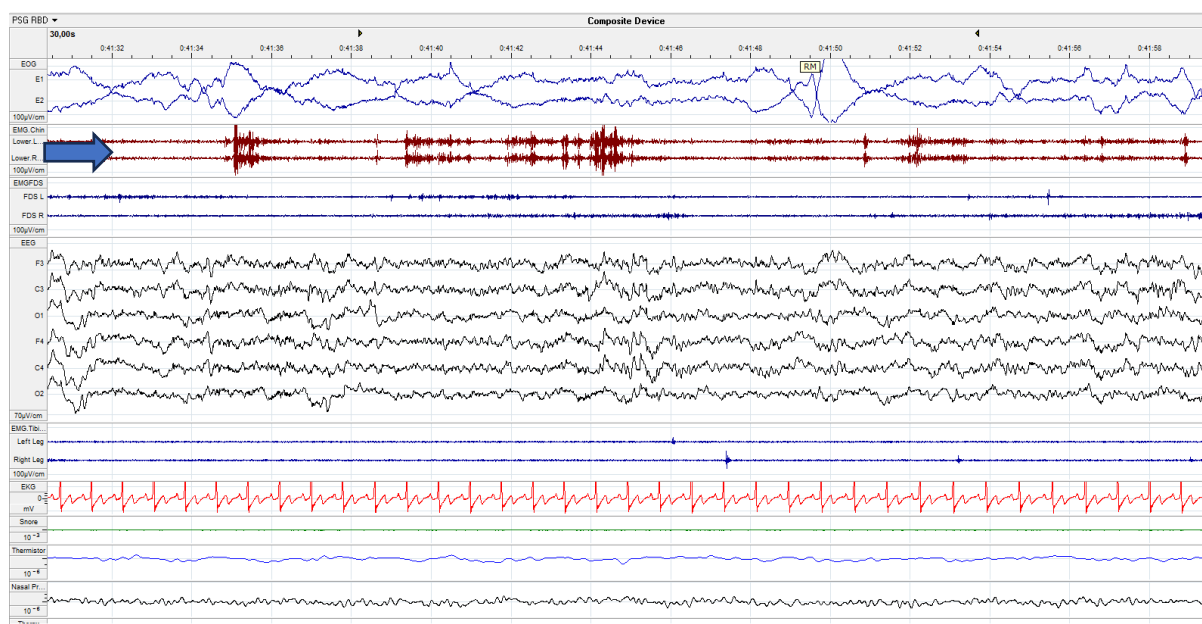


Obr. 2 Polysomnografický záznam REM spánku s tonickou poruchou atonie

Záznam 30s epochy. Na záznamu je patrná tonická svalová aktivita v EMG musculi mentales (označeno modrou šipkou). **Legenda:** EOG – elektrookulografie; EMG Chin Lower L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; EMG Chin Lower R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter, F4, O2, C3, C4, F3, O1 – kanály elektroencefalografie; EMG Tibialis Left leg– elektromyografie

musculus tibialis anterior sinister; EMG Tibialis Right leg – elektromyografie musculus tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Snore– mikrofón; Thermistor – nosní proudové čidlo; Nasal pressure – nosní tlakové čidlo; Thorax– hrudní dechové úsilí; Abdomen– břišní dechové úsilí; SpO2 – saturace krve kyslíkem; Position – pozice.

Fázická RWA má na rozdíl od tonické charakter rychlé přerušované aktivity, někdy se vyskytující ve výbojích. Pro hodnocení fázické RWA se standardní 30- sekundová epocha záznamu rozděluje na 10 třísekundových pomocných miniepoch. Podle použitých a stále platných doporučení má fázická RWA následující kritéria: EMG potenciály trvání mezi 0,1 a 5 sekundami s amplitudou přesahující dvojnásobek základní EMG aktivity bez ohledu na morfologii s jednoznačně identifikovanými přerušováními návratem k základní aktivitě v trvání delším než 250 milisekund (Berry, 2015; Frauscher et al., 2012). Polysomnografický záznam REM spánku s fázickou poruchou atonie je znázorněn na Obrázku 3.



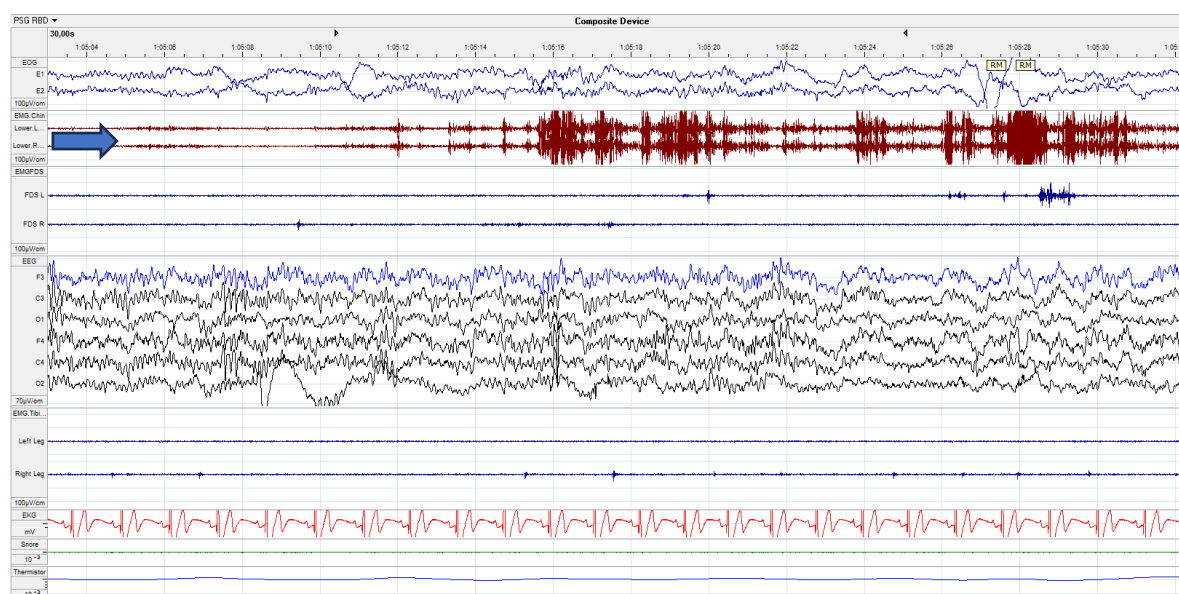
Obr. 3 Polysomnografický záznam REM spánku s fázickou poruchou atonie

Záznam 30s epochy. Na záznamu je patrná fázická svalová aktivita v EMG musculus mentales (označeno modrou šipkou). Legenda: EOG – elektrookulografie; EMG Chin Lower L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; EMG Chin Lower R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter, F4, O2, C3, C4, F3, O1 – kanály elektroencefalografie; EMG Tibialis Left leg– elektromyografie musculus tibialis anterior sinister; EMG Tibialis Right leg – elektromyografie musculus

tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Snore– mikrofón; Thermistor – nosní proudové čidlo; Nasal pressure – nosní tlakové čidlo; Thorax– hrudní dechové úsilí; Abdomen– břišní dechové úsilí; SpO2 – saturace krve kyslíkem; Position – pozice.

Pro zjednodušení vyhodnocení svalového tonu v klinické praxi byl zaveden další typ RWA: **jakákoli („any“)**. Ta má souhrnně vyjadřovat míru jakékoliv poruchy svalové atonie v REM spánku nehlédě na charakter a umožňuje k analýze zahrnout také EMG aktivitu mezi 5 a 15 sekundami, která nespadá do dosavadních definic tonické ani fázické RWA. Hodnocení s touto analýzou EMG aktivity se označuje SINBAR a v posledních letech bylo postupně přijato somnologickou komunitou zabývající se RBD (Frauscher et al., 2012; Frauscher et al., 2008; Iranzo et al., 2011).

V roce 2019 byla navíc naším pracovištěm definována **smíšená RWA** označující úseky se simultánním výskytem tonické a fázické EMG aktivity (Nepozitek et al., 2019). Polysomnografický záznam REM spánku se smíšenou poruchou atonie je znázorněn na Obrázku 4.



Obr. 4 Polysomnografický záznam REM spánku se smíšenou poruchou atonie

Záznam 30s epochy. Na záznamu je patrná smíšená svalová aktivita v EMG musculus mentalis (označeno modrou šipkou). **Legenda:** EOG – elektrookulografie; EMG Chin Lower L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; EMG Chin Lower R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter, F4, O2, C3, C4, F3, O1 – kanály elektroencefalografie; EMG Tibialis Left leg – elektromyografie

musculus tibialis anterior sinister; EMG Tibialis Right leg – elektromyografie musculus tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Snore– mikrofón; Thermistor – nosní proudové čidlo; Nasal pressure – nosní tlakové čidlo; Thorax– hrudní dechové úsilí; Abdomen– břišní dechové úsilí; SpO₂ – saturace krve kyslíkem; Position – pozice.

1.3.3 Porucha atonie v REM spánku v kontextu různých klinických fenotypů synukleinopatie

Poruše atonie v REM spánku jakožto klíčovému markeru probíhající neurodegenerace je na poli neurověd věnována velká pozornost. Dosavadní studie zkoumající RWA u pacientů s iRBD a PN zjistily následující:

- 1) množství RWA se v průběhu času zvyšuje jak u iRBD (Iranzo et al., 2009), tak u PN (Figorilli et al., 2020; Shen et al., 2017; Sringean et al., 2021),
- 2) míra RWA je spojena s klinickou závažností PN (Bušková et al., 2011; Chahine et al., 2014; Sommerauer et al., 2014),
- 3) tonická RWA koreluje s klinickou závažností u PN a predikuje fenokonverzi na PN u pacientů s iRBD (Postuma et al., 2010; Shen et al., 2015).

Na základě výše uvedených zjištění byl formulován předpoklad, že elektrofyziologická měření poruchy svalové atonie v REM spánku odrážejí míru neurodegenerace struktur mozkového kmene, a mohou tak být použity jako biomarkery progresu synukleinopatie (Högl et al., 2018; McCarter et al., 2012).

1.4 Obecné mechanismy neurodegenerace

Neurodegenerativní onemocnění jsou charakterizována progresivním úbytkem specifických populací nervových buněk. Jedná se o chronický a ireverzibilní proces. Klinické projevy pak závisí na majoritně postižených strukturách. Neurodegenerativní procesy zahrnují různé buněčné a molekulární mechanismy přispívající k poškození a zániku neuronů, z nichž mezi hlavní se řadí:

- **konformační změny proteinů (misfolding)** – dochází ke změně sekundární struktury postiženého proteinu, která má za následek nárůst podílu β -sheetu, čímž protein získává odlišné vlastnosti (např. vyšší odolnost vůči chemickým a fyzikálním vlivům). Buňka jej nedokáže zpracovat, což vede k jeho intracelulárnímu hromadění a vzniku patologických agregátů. Tyto agregáty jsou pro neurony toxické a mohou indukovat apoptózu

- **oxidativní stres s tvorbou reaktivních kyslíkových radikálů** - oxidativní stres vzniká při nadměrném hromadění reaktivních kyslíkových forem (ROS), které poškozují buněčné struktury, včetně lipidů, proteinů a DNA. Neurony jsou zvláště citlivé na oxidativní stres kvůli jejich vysoké metabolické aktivitě a nízkým antioxidačním schopnostem
- **mitochondriální dysfunkce** - mitochondrie jsou klíčové pro produkci energie (ATP) v buňkách a jejich dysfunkce vede k energetické krizi a zvýšené produkci ROS. Dysfunkční mitochondrie mohou také iniciovat apoptózu.
- **zánětlivé reakce** – aktivace mikroglie a astrocytů vede k produkci prozánětlivých cytokinů, které mohou způsobit poškození neuronů a urychlit neurodegenerativní procesy.

Výše uvedené mechanismy často fungují v interakci, což vede k progresivnímu poškození neuronů a nakonec k jejich zániku (Jellinger, 2010).

1.5 Mechanismy neurodegenerace u Parkinsonovy nemoci a modely její progrese

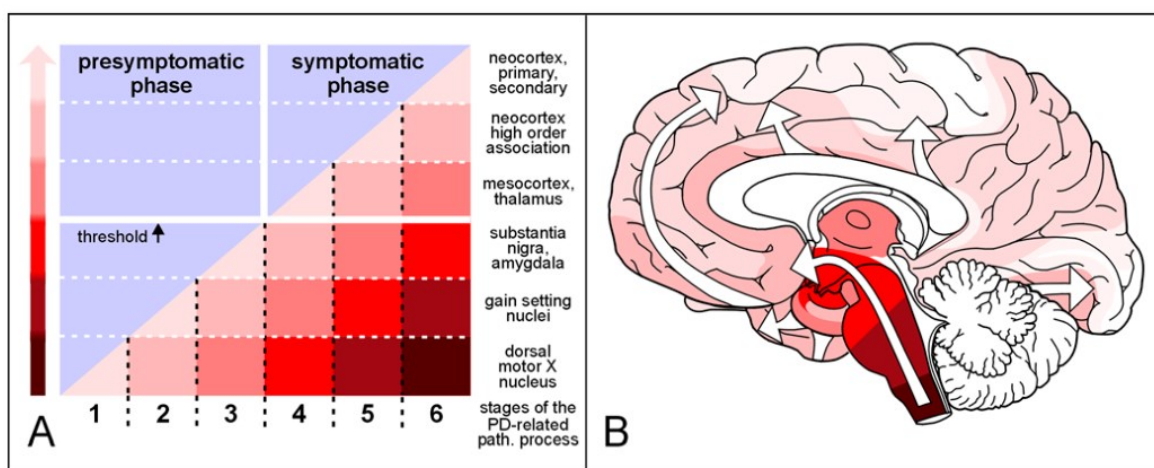
Intracelulární agregace a mezibuněčná propagace α -synukleinu jsou vedle dalších výše uvedených mechanismů považovány za stěžejní faktory neurodegenerativního procesu u Parkinsonovy nemoci. Hlavním histopatologickým znakem je přítomnost Lewyho tělísek a Lewyho neuritů tvořených depozity patologicky konformovaného α -synukleinu, který se dominantně hromadí v definovaných vulnerabilních populacích neuronů:

- **substantia nigra:** α -synuklein se hromadí v neuronech substantia nigra, což je oblast mozku zodpovědná za produkci dopaminu. Ztráta dopaminergních neuronů v této oblasti má za následek sníženou dopaminergní transmissi do bazálních ganglií a je spojena s motorickými příznaky jako je tremor, rigidita a bradykineze;
- **kortex:** Lewyho tělíska se mohou vyskytovat v různých oblastech mozkové kůry, což je spojováno s kognitivními a behaviorálními symptomy Parkinsonovy nemoci, zejména v pokročilých stádiích onemocnění;
- **hippocampus a limbický systém:** hromadění α -synukleinu v těchto oblastech přispívá k rozvoji emocionálních a kognitivních poruch;

- **periferní nervový systém:** kromě centrálního nervového systému se α -synuklein ukládá v autonomních gangliích a enterickém nervovém systému, což má za následek některé non-motorické symptomy, jako je obstrukce nebo ortostatická hypotenze. Postiženy jsou i nervové buňky v mazových žlázách kůže.

Existují důkazy, že se patologický α -synuklein šíří neuronálními spoji podobně jako prionové proteiny, tedy že nesprávně složený α -synuklein může indukovat misfolding normálního synukleinu v sousedních neuronech, čímž se patologie šíří dál (Danzer et al., 2009; Ren et al., 2009; Uchiyama & Giasson, 2016).

Dosud byly předloženy **různé teorie šíření α -synukleinu** v nervovém systému. Jedna z fundamentálních vychází z patofyziologického modelu, který prezentoval německý neuroanatom Heiko Braak v roce 2004 (Braak et al., 2004). Podle této teorie se inkluze α -synukleinu zpočátku tvoří v nervových zakončeních enterického nervového systému a následně se šíří prostřednictvím vláken nervus vagus do jeho dorzálního motorického jádra v oblasti meduly mozkového kmene, odkud postupuje šíření patologie ascendentně strukturami mozkového kmene s následnou subkortikální a kortikální projekcí. Jako alternativní místo vstupu patologie do CNS byl označen bulbus olfactorius. Jednotlivé patologicko-anatomicky definované úrovně progresu synukleinopatie jsou potom konzistentní s příslušnou klinickou manifestací dle následující stratifikace: ve stadiu 1 a 2 je patologický proces limitován na oblast prodloužené míchy, pontinního tegmenta a olfaktorického bulbu – odpovídá premotorické fázi s dominujícími příznaky autonomní dysfunkce (obstrukce), hyposmie a spánkovými poruchami včetně RBD, ve stadiu 3 dochází k postižení mezencefala včetně substantia nigra pars compacta, což odpovídá rozvoji motorických příznaků parkinsonského syndromu, a dále se proces ve stádiích 4-6 postupně šíří až do neokortexu s rozvojem kognitivního deficitu a halucinací. Tento model progresu byl dále podpořen i animálními modely (Kim et al., 2019). Grafické znázornění Braakovy teorie je zobrazeno na Obr. 5.



Obr. 5 Schématické znázornění progresu synukleinopatie v čase dle teorie Braaka a kol.

(Převzato z Braak et al. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1))

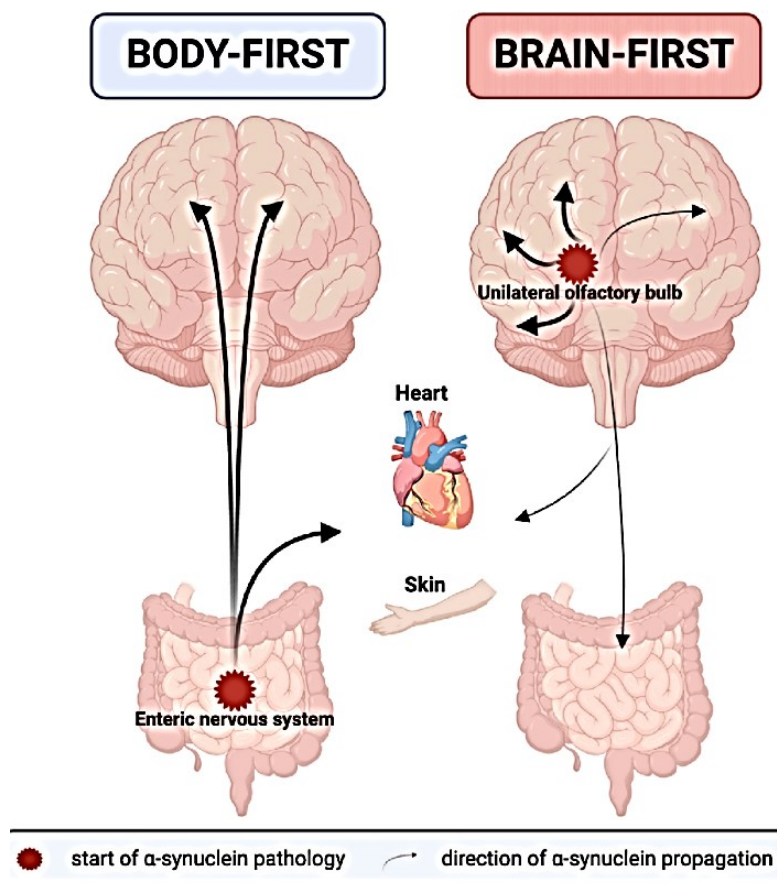
A. Narůstající intenzita barevných oblastí pod diagonálou znázorňuje rostoucí závažnost patologie/množství deponovaného α -synukleinu ve vulnerabilních oblastech mozku (označeny vpravo).

B. Schéma znázorňující ascendentní progresi α -synukleinopatie (bílé šipky). Intenzita stínování barevných ploch odpovídá intenzitě ve schématu A.

S postupem času však přibývalo evidence, že Braakův model šíření synukleinopatie nepostihuje všechny klinické varianty rozvoje obtíží u pacientů s Parkinsonovou nemocí, tj. například nepostihuje situace, kdy rozvoj motorických příznaků parkinsonského syndromu signalizující afekci mezencefalické substantia nigra předchází rozvoji RBD a známek autonomní dysfunkce. Rovněž pozdější patologicko-anatomické studie referovaly i případy s predilekčním postižením v oblasti limbického systému a relativním ušetřením kmenových struktur (Beach et al., 2009; Raunio et al., 2019), případně ušetřením přímo dorsálního motorického jádra vagového nervu (Parkkinen et al., 2008). Postupně tak vznikaly alternativní teorie šíření α -synukleinu, z nichž dominantní postavení zaujala hypotéza Borghammera a kolektivu, ve které autoři definovali dvojí variantu šíření patologicky konformovaného synukleinu nervovým systémem – tzv. body- first (gut-first, bottom-up) versus brain first (top-down) teorie (Borghammer & Van Den Berge, 2019; Horsager et al., 2020). Teorie byla následně podpořena výsledky studie s využitím rozsáhlé multimodální zobrazovací baterie (Horsager et al., 2020).

Body-first (gut-first, bottom-up) **model** šíření předpokládá, že patologická forma α -synukleinu se iniciálně objevuje v enterickém nervovém systému a následně postupuje prostřednictvím nervus vagus a také sympatických vláken do kaudální oblasti mozkového kmene a dále do substantia nigra a posléze do supratentoriálních oblastí. Tento model je tak v časovém sledu totožný s teorií Braaka a spol. Důležitou klinickou implikací body-first modelu je pak tvrzení, že premotorická RBD, tj. objevení se izolované poruchy chování v REM spánku před rozvojem známek parkinsonského syndromu, představuje silný marker této bottom-up progresy odrážející ascendentní šíření patologického procesu s dosažením pontinních struktur dříve před mesencefalickou substantia nigra.

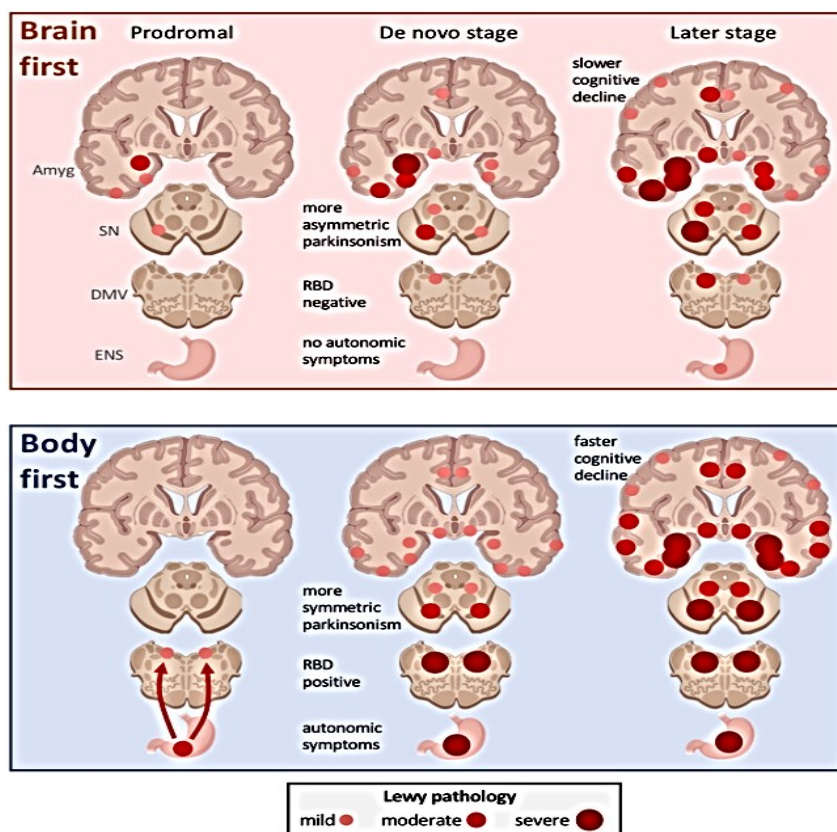
Brain- first (top-down) **model** oproti tomu předpokládá, že iniciální místo akumulace agregátů α -synukleinu se nachází v oblasti amygdaly/limbického systému anebo čichového bulbu a následně se propaguje kaudálním směrem přes mozkový kmen dále do periferního autonomního nervového systému. Tento způsob šíření tak vysvětluje klinické situace, kdy rozvoj parkinsonského syndromu předchází ostatním symptomům typu autonomních obtíží a rovněž RBD. Není však vyloučen následný rozvoj RBD po nástupu parkinsonského syndromu, který odráží sestupnou dráhu patologie. Model progresy podle teorie body-first versus brain-first znázorňuje Obrázek 6 a 7.



Obr. 6 Zjednodušená ilustrace předpokládaných cest šíření synukleinopatie podle body-first a brain- first modelu patofyziologie Parkinsonovy nemoci

(Převzato z Horsager, J., & Borghammer, P. (2024). *Brain-first vs. body-first Parkinson's disease: An update on recent evidence. Parkinsonism Relat Disord, 122, 106101*).

Červený marker označuje iniciální místo ukládání depozit α -synukleinu. Černé šipky znázorňují směr šíření α -synukleinu nervovým systémem.



Obr. 7 Grafické znázornění distribuce depozit α -synukleinu v jednotlivých fázích nemoci (prodromální, rozvinuté a pozdní stadium) u brain-first versus body-first modelu Parkinsonovy nemoci

(Převzato z Borghammer, P. *The α -Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. Journal of Parkinson's Disease 11 (2021) 455–474*)

Legenda: amyg – amygdala, SN – substantia nigra, DMV – dorsální motorické jádro n. vagus, ENS – enterický nervový systém.

Přestože se body-first vs. brain-first teorie setkala i s kritickými ohlasy pro její údajnou přílišnou simplifikaci natolik komplexní problematiky jako je patofyziologie PN (Fearon et al., 2021), podle dosavadního poznání zatím nejlépe odpovídá aktuální představě o rozdílných cestách progresu patologie a její platnost podpořily animální modely demonstrující obousměrné šíření patologie α -synukleinu mezi gastrointestinálním a centrálním nervovým systémem cestou sympatických a parasympatických drah (Arotcarena et al., 2020; Van Den Berge et al., 2019) i řada recentních humánních studií (Ebina et al., 2023; Horsager & Borghammer, 2024; Ryu et al., 2022).

Jak bylo uvedeno výše, na základě dříve publikovaných studií se předpokládá, že elektrofyziologická měření poruchy svalové atonie v REM spánku odrážejí míru neurodegenerace struktur mozkového kmene, a mohou tak být použity jako biomarkery progresu synukleinopatie (Högl et al., 2018; McCarter et al., 2012). Zastoupení RWA a způsob jejího vývoje v čase z hlediska dvou popsaných předpokládaně odlišných způsobů progresu α -synukleinu v nervovém systému (body-first versus brain-first) však zatím nebyly podrobeny zkoumání. Proto jsme se na RWA u různých vývojových stádií dvou potenciálních variant šíření synukleinopatie v naší práci zaměřili.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA

Naším cílem bylo provést a zhodnotit detailní kvantifikaci RWA včetně jejích podtypů a popsat klinický profil studovaných subjektů se zaměřením na rozdíly:

- a) mezi skupinami **s RBD, tj. iRBD a PN-RBD+** a;
- b) mezi skupinami **bez RBD, tj. PN-RBD- a zdravými kontrolami**, protože tyto skupiny - a) a b) - by mohly představovat dva odlišné podtypy progresu α -synukleinopatie.

Za předpokladu, že iRBD pacienti a de novo PN-RBD+ (tj. PN pacienti s premotorickou RBD) představují homogenní skupinu jedinců vyskytujících se pouze v odlišném bodě stejné trajektorie šíření α -synukleinu z periferního nervového systému do mozku ascendentním způsobem (model body-first), a za předpokladu, že PN-RBD- pacienti oproti tomu následují opačný kraniokaudální směr propagace α -synukleinu s dosažením úrovně mesencefalické substantia nigra dříve než pontomedulárních struktur zodpovědných za genezi RWA (model brain-first), lze při předpokládaném uplatňování stropního efektu vyslovit následující hypotézy:

- 1) iRBD skupina vykazuje stejné kvantitativní zastoupení RWA jako PN-RBD+ skupina.
- 2) iRBD skupina vykazuje stejnou míru poškození autonomních funkcí měřených pomocí SCOPA-AUT jako PN-RBD+ skupina
- 3) iRBD skupina vykazuje stejnou míru poškození kognitivních funkcí měřených pomocí testu MoCA jako PN-RBD+ skupina.
- 4) PN-RBD- skupina vykazuje stejné kvantitativní zastoupení RWA jako skupina zdravých kontrol.
- 5) PN-RBD- skupina vykazuje stejnou míru poškození autonomních funkcí měřených pomocí SCOPA-AUT jako skupina zdravých kontrol.
- 6) PN-RBD- skupina vykazuje vyšší míru poškození kognitivních funkcí měřených pomocí testu MoCA než skupina zdravých kontrol.

3 STUDIJNÍ SOUBOR A METODIKA

3.1 Studijní soubor

Celkem bylo vyšetřeno 98 pacientů s iRBD a 126 pacientů s PN, všichni ve věku nad 45 let. RBD byla diagnostikována na základě kritérií stanovených Mezinárodní klasifikací poruch spánku, 3. vydání (ICSD-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Žádný z pacientů zařazených do skupiny iRBD nesměl vykazovat známky parkinsonského syndromu, či jiných známek suspektních z již rozvinuté synukleinopatie (tj. Parkinsonovy nemoc, multisystémové atrofie, či demence s Lewyho tělísky), nesměla mu být diagnostikována narkolepsie nebo detekována fokální kmenová léze na zobrazení magnetickou rezonancí. U všech iRBD pacientů byla řádně zdokumentována farmakologická anamnéza a anamnéza užívání návykových látek, aby se vyloučil vznik RBD v souvislosti s podáváním antidepresiva nebo jiného léku. Šestnáct (16 %) pacientů s iRBD bylo vyšetřeno na doporučení ošetřujícího neurologa, ostatní byli rekrutováni prostřednictvím náborového inzerátu v médiích.

Pacienti s PN byli diagnostikováni v souladu s diagnostickými kritérii Movement Disorder Society (Postuma, Berg, et al., 2015; Postuma et al., 2018). Do studie byli zařazeni pouze nově diagnostikovaní PN pacienti, kteří nikdy neužívali dopaminergní terapii. Pro další analýzu byli PN pacienti rozděleni do dvou skupin, a to PN pacienty s RBD (PN-RBD+) a PN pacienty bez RBD (PN-RBD-).

Pro porovnání bylo do studie zahrnuto 61 zdravých kontrol bez anamnézy závažného neurologického nebo aktivního onkologického onemocnění. Tito dobrovolníci byli rekrutováni z veřejnosti prostřednictvím inzerátu v médiích a kontaktů pracoviště. U všech kontrolních subjektů byla vyloučena RBD prostřednictvím pohovoru s důrazem na spánkovou anamnézu a video-polysomnografie.

Všechny studované subjekty podstoupily podrobné klinické vyšetření a noční video-polysomnografii (PSG), jak bude podrobně popsáno níže. Pro výběr subjektů ze všech tří výše jmenovaných skupin byla uplatněna následující vylučovací kritéria: apnoe- hypopnoe index (AHI) > 30, index periodických pohybů končetinami (periodic limb movement index, PLMI) > 30, krátký (< 10 min) nebo absentující REM spánek, či technicky nevyhovující polysomnografický záznam zatížený artefakty znemožňujícími řádné skórování poruchy svalové atonie v REM spánku. Vyloučení pacientů s AHI > 30, tj. pacientů s těžkou obstrukční spánkovou apnoe (OSA), je v souladu s návrhy publikací, které doporučují

zohlednit tíži OSA při skórování RWA, neboť během respiračních událostí může docházet k elevaci svalového tonu, a dokonce i behaviorálním projevům, které mohou být podobné projevům RBD (Cesari et al., 2022; Iranzo & Santamaría, 2005; Jung & Oh, 2021). Hodnocení svalové atonie a diagnóza RBD je tak znesnadněna. Ze stejného důvodu jsme přistoupili i k vylučovacímu kritériu PLMI. Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a byl získán písemný informovaný souhlas všech účastníků.

3.2 Klinické vyšetření

Všichni účastníci studie podstoupili komplexní klinické vyšetření zahrnující standardní odběr podrobné anamnézy včetně trvání RBD a komplexní neurologické vyšetření doplněné podrobnějším vyšetřením k vyhodnocení přítomnosti známek parkinsonského syndromu a jejich tíže pomocí škály MDS UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Goetz et al., 2008).

Dále byla provedena následující baterie klinických testů:

- **University of Pennsylvania Smell Identification Test – UPSIT** (Doty et al., 1984)
 - standardizovaný test používaný k hodnocení čichu, ve kterém je testovanému předloženo 40 různých pachových vzorků, každý z nich na speciálním papíře, ze kterého se pach po poškrábání uvolní a testovaný subjekt ho má identifikovat ze čtyř nabídnutých možností. Výsledky jsou pak hodnoceny na základě správného počtu identifikací. Nižší skóre může indikovat přítomnost čichové poruchy, jako je anosmie (ztráta čichu) nebo hyposmie (snížený čich).
- **RBD screening questionnaire—RBD SQ** v české verzi, (Bušková et al., 2019; Stiasny-Kolster et al., 2007) – dotazník sestávající ze 13 položek s cílem zjistit přítomnost projevů suspektních z poruchy chování v REM spánku. Pro validitu srovnání jednotlivých skupin nebyla započítána 13. položka RBD SQ monitorující přítomnost závažného neurologického onemocnění (PN pacienti a priori skórují o bod více oproti iRBD). Dotazník je znázorněn na Obrázku 8.

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (Stiasny-Kolster a spol., 2007)		
Mívám někdy velmi živé sny?	ANO	NE
Mé sny často mají agresivní nebo akční obsah?	ANO	NE
Obsah snu většinou odráží mé noční chování?	ANO	NE
Vím, že se mi ve spánku pohybují ruce nebo nohy?	ANO	NE
Stalo se někdy, že jsem (téměř) zranil svého spolunocležníka nebo sám sebe?	ANO	NE
Stává se (stalo se), že jsem ze snu:		
A) mluvil, křičel, nadával, hlasitě se smál	ANO	NE
B) pohyboval prudce (až bojovně) končetinami	ANO	NE
C) prováděl bezúčelná gesta a složité pohyby jako např. mávání, salutování, kopání, pád z lůžka apod.	ANO	NE
D) shodil předměty nacházející se v okolí lůžka, např. stolní lampu, knihu, brýle apod.	ANO	NE
Stává se, že mě tyto pohyby probudí?	ANO	NE
Po probuzení si většinou dobře pamatuji obsah snu?	ANO	NE
Můj spánek bývá často narušený?	ANO	NE
Mám/ prodělal jsem onemocnění nervového systému (mrtvice, úraz, infekce, syndrom neklidných nohou, narkolepsie, deprese, epilepsie)	ANO	NE
Celkové skóre (počet ano)(maximum 13 bodů)		

Obr. 8 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBD-SQ) – česká verze

- **Epworthská škála spavosti - Epworth Sleepiness Scale – ESS** (Johns, 1991) - standardizovaný dotazník používaný k hodnocení míry denní spavosti. Dotazník obsahuje osm situací, ve kterých testovaný subjekt hodnotí svoji pravděpodobnost usnutí na čtyřbodové škále od 0 (žádná šance na usnutí) do 3 (vysoká šance na usnutí). Celkové skóre může dosahovat hodnot od 0 do 24, přičemž vyšší skóre naznačuje vyšší úroveň denní spavosti.
- **Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic - SCOPA- AUT** (Visser et al., 2004) - standardizovaný dotazník navržený k subjektivnímu hodnocení autonomních funkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí a dalšími neurodegenerativními onemocněními. Dotazník se skládá z 24 otázek rozdělených do kategorií, které hodnotí různé aspekty autonomních funkcí a jejich odchylek od normy, tj. funkcí gastrointestinálních (např. dysfagie, obstipace), urogenitálních (např. mikční problémy, sexuální dysfunkce), kardiovaskulárních (např. ortostatická hypotenze) a termoregulačních (např. hyperhidróza). Pacienti odpovídají na otázky s ohledem na frekvenci a závažnost jejich příznaků.

- **Montrealský kognitivní test – Montreal Cognitive Assessment – MoCA** (Nasreddine et al., 2005)- screeningový test používaný k hodnocení kognitivních funkcí, test hodnotí různé aspekty kognitivních schopností jako jsou pozornost a koncentrace, exekutivní funkce (plánování, organizování), paměť, vizuálně-prostorové schopnosti, abstraktní myšlení, počítání. Hraniční hodnota MoCA (24 bodů) pro diagnózu lehkého kognitivního deficitu (mild cognitive impairment - MCI) byla stanovena podle české normativní studie (Kopecek et al., 2017).

Všichni účastníci studie rovněž absolvovali MRI mozku s vysokým rozlišením (T2- vážený sken celého mozku izotropním prostorovým rozlišením 0.7 mm³, TE/TR = 566/3200 milisekund). U iRBD a PN pacientů bylo rovněž provedeno vyšetření DAT-SPECT (dopamine transporter single-photon emission computed tomography scan) za použití [123I]-2-b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane ([123I]FP-CIT, DaTscan®, GE Healthcare) dle doporučení Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) (Darcourt et al., 2010). Automatizovaný semikvantitativní výpočet vazebných poměrů v oblasti nc. caudatum a putamen byl proveden pomocí softwaru BasGan V2. Pro analýzu byly použity průměrné indexy pro caudatum a putamen z obou hemisfér.

3.3 Video-polysomnografie

Všichni účastníci absolvovali vyšetření celonoční polysomnografií (1 noc). Byl použit digitální systém RemLogic, verze 3.4.1., Embla Systems. Montáž odpovídala doporučení AASM (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events version 2.2 2015) (Berry, 2015), tj. sestávala z elektrookulografie, elektroencefalografie (F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1), oboustranného povrchového EMG musculi mentales a musculi tibiales anteriores doplněného svody musculi flexores digitorum superficiales dle doporučení SINBAR (Frauscher et al., 2012), záznamu z nosního tlakového a proudového čidla, snímače hrudního a břišního dechového úsilí, saturace krve kyslíkem, EKG, mikrofону a digitálně synchronizovaného videozáznamu. Monitorace probíhala od 22:00 do 6:00 hod.

Všechny PSG záznamy byly hodnoceny vizuálně. V rámci standardního vyhodnocení byla identifikována spánková stadia (NREM 1, 2, 3, REM spánek, bdělost) a kvantifikovány jejich doby trvání a poměr trvání vzhledem k trvání spánku. Dále byly stanoveny následující parametry:

- **celková doba trvání spánku (Total Sleep Time, TST)**, tj. celkový součet trvání všech stádií spánku (nikoli bdělosti) vyjádřený v minutách;
- **latence REM spánku**, tj. hodnota udávající dobu od začátku spánku NREM 1 do začátku REM spánku vyjádřená v minutách;
- **apnoe/hypopnoe index (AHI)**, tj. počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku, přičemž norma je $AHI < 5$, AHI v rozmezí 5-14,9 značí lehkou spánkovou apnoe, AHI v rozmezí 15-29,9 značí středně těžkou spánkovou apnoe a $AHI \geq 30$ značí těžkou spánkovou apnoe;
- **index periodických pohybů končetinami (PLMI)**, tj. počet periodických pohybů končetinami za hodinu spánku, přičemž periodický pohyb je definován jako repetiční stereotypní aktivita svalů končetin v trvání 0,5-5 sekund s amplitudou EMG minimálně 25% základní aktivity a pohyby jsou nejméně čtyři v sérii a interval mezi začátky jednotlivých pohybů je 5-90 sekund; za patologický se považuje $PLMI \geq 5$;
- **index probouzecích reakcí (arousal index)**, tj. počet probouzecích reakcí za hodinu, přičemž probouzecí reakce je definována jako náhlé zrychlení frekvence EEG (alfa nebo rychlejší frekvence, někdy rychlejší theta) v trvání 3-15 sekund po předcházejících minimálně 10 sekundách spánku, v REM spánku se za fyziologických podmínek probouzecí reakce projevuje kromě změn v EEG současně přechodným obnovením svalového tonu.

Spánková stadia, respirační události, pohyby končetinami a probouzecí reakce byly hodnoceny podle Manuálu AASM (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, verze 2.2 2015, Berry, 2015) s výjimkou kritérií pro hodnocení REM spánku, kdy jako REM spánek byly skórovány i epochy obsahující prominentní EMG aktivitu musculi mentales, pokud epocha jinak splňovala kritéria REM spánku. Začátek a konec epizody REM spánku byl označen podle pravidel SINBAR: výskyt prvního rychlého očního pohybu v jednom ze dvou EOG kanálů determinoval začátek periody REM spánku, její ukončení bylo vyhodnoceno buď při kontinuálních 3 minutách bez detekovatelných rychlých očních pohybů, nebo na základě přítomnosti K-komplexů či spánkových vřeten (Frauscher et al., 2012).

3.4 Hodnocení poruchy svalové atonie

RWA byla hodnocena na základě doporučení SINBAR: svalová aktivita v průběhu REM spánku byla kvantifikována v EMG kanálech *musculi mentales* a *musculi flexores digitorum superficiales*. Všechny úseky, ve kterých nebylo možno hodnotit EMG aktivitu kvůli artefaktu nebo elevaci svalového tonu při respiračních událostech, byly vyloučeny z kvantitativního hodnocení (Frauscher et al., 2012). Každá 30-sekundová epocha polysomnografického záznamu byla rozdělena na 10 třísekundových miniePOCH (Frauscher et al., 2008). Fázeická RWA byla identifikována jako každá EMG aktivita trvající podle kritérií mezi 0,1 a 5,0 sekundami a s amplitudou potenciálů přesahující dvojnásobek základní aktivity v pozadí. Konec každého fázeického EMG potenciálu byl identifikován podle zřetelného návratu k základní aktivitě nebo intervalu mezi potenciály trvajícími déle než 250 milisekund. Tonická RWA byla identifikována jako setrvalé zvýšení EMG aktivity přesahující 50% trvání celé 30-sekundové epochy (tj. přesahující trvání 5 miniePOCH) s amplitudou převyšující 10 μ V či dvojnásobek základní EMG aktivity v pozadí. Pro úseky RWA se souběžným výskytem tonické a fázeické EMG aktivity bylo užito označení „smíšená RWA“, tj. smíšená RWA byla identifikována jako fázeická EMG aktivita přesahující svojí amplitudou dvojnásobek tonické EMG aktivity v pozadí (Nepozitek et al., 2019). Kromě fázeické, tonické a smíšené RWA byly vyhodnoceny všechny třísekundové miniePOCHy podle toho, zda v nich byla či nebyla přítomna libovolná svalová aktivita bez ohledu na to, o který typ aktivity se jednalo – tzv. „any“ RWA (Frauscher et al., 2012). Aby mohlo být provedeno srovnání jednotlivých typů RWA, každý z nich byl kvantifikován za použití třísekundových miniePOCH. Toto hodnocení muselo být vztaženo k EMG kanálům *musculi mentales*, protože se jedná o tonický sval, který může vykazovat jak tonickou, tak fázeickou aktivitu. Ostatní konvenčně registrované svaly při PSG (*musculi flexores digitorum superficiales* a *musculi tibiales anteriores*) jsou svaly fázeické, které vykazují pouze fázeickou aktivitu, a tonická u nich zpravidla nebývá zaznamenána. Množství RWA pro každý typ svalové aktivity v REM spánku (fázeická, tonická, smíšená, any) bylo vyjádřeno jako procentuální podíl celkového trvání REM spánku. Celkové množství RWA v REM spánku bylo kvantifikováno podle doporučení SINBAR následně: po vyhodnocení „any“ RWA v EMG kanálech *musculi mentales* za použití třísekundových miniePOCH byla vyhodnocena ještě fázeická RWA v EMG kanálech *musculi flexores digitorum superficiales* taktéž ve třísekundových miniePOCHách (Frauscher et al., 2012). Vztažením této kumulativní hodnoty RWA k celkovému trvání REM spánku jsme získali SINBAR skóre vyjadřující procentuální podíl

poruchy svalové atonie v REM spánku. Periodické pohyby končetinami v REM spánku byly identifikovány pouze, pokud EMG potenciály vykazovaly periodický vzorec (Frauscher et al., 2012).

3.5 Statistické zpracování

Kategorické proměnné jsou popsány jako četnost v procentech, spojitě proměnné jako průměr (standardní odchylka). Pro analýzu kategorických (dichotomických) proměnných jsme použili Fisherův test. Pro meziskupinová porovnání spojitých proměnných jsme použili analýzu kovariance (ANCOVA) s věkem a pohlavím jako kovariátami. Srovnání mezi skupinami bylo provedeno pro 1) všechny čtyři skupiny a následně pro 2) PN-RBD+ vs. PN-RBD-, 3) iRBD vs. PN-RBD+, 4) PN-RBD- vs. kontrolní skupinu. Spearmanův korelační koeficient jsme použili pro stanovení asociace mezi RWA a klinickými parametry. Pro statistickou analýzu byly použity programy IBM SPSS Statistics verze 25 (IBM, Armonk, NY, USA) a Graphpad Prism verze 7 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA).

4 VÝSLEDKY

Do studie bylo po uplatnění vyřazovacích kritérií zařazeno celkem 149 subjektů, z toho 49 iRBD pacientů, 62 pacientů s de novo Parkinsonovou nemocí a 38 kontrol. Dvacet jedna PN pacientů (33,8 %) mělo polysomnograficky verifikovanou RBD (PN-RBD+), 41 PN pacientů bylo prostých této diagnózy (PN-RBD-).

4.1 Klinický profil všech skupin a jejich porovnání

Klinický a demografický profil jednotlivých skupin včetně jejich porovnání ukazuje Tabulka 2. Skupiny s RBD, tzn. iRBD a PN-RBD +, byly oproti skupinám bez RBD, tj. PN-RBD- a kontrolám, starší ($p = 0.005$), měly vyšší zastoupení mužského pohlaví ($p = 0.004$) a dosahovaly vyšších hodnot v testech SCOPA-AUT ($p < 0.0001$) a RBD-SQ ($p < 0.0001$). Oproti tomu skupiny bez RBD (PN-RBD- a kontroly) dosahovaly lepších výsledků v testu UPSIT (< 0.0001). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v testech MoCA a ESS.

Při porovnání skupin pacientů s Parkinsonovou nemocí s RBD (PN-RBD+) a bez RBD (PN-RBD-) dosahovali PN-RBD+ pacienti vyšších hodnot v testu SCOPA-AUT ($p = 0,006$), RBD-SQ (< 0.0001) a naopak nižších hodnot v testu UPSIT ($p = 0,001$). Mezi skupinami nebyl rozdíl ve věku a pohlaví, délce trvání parkinsonského syndromu, tíži parkinsonského syndromu dle MDS-UPDRS III, ani testech MoCA a ESS.

Tab. 2 Demografické a klinické parametry všech skupin a jejich porovnání

Demografické a klinické parametry						
	Kontroly (n=38)	iRBD (n=49)	PN-RBD- (n=41)	PN- RBD+ (n=21)	p- hodnota (group)*	p- hodnota (porovnání PN)†
Mužské pohlaví (%)	57.9	83.7	48.9	66.7	0.004	0.181
Věk (roky)	59.8 (9.3)	65.8 (6.8)	60.3 (9.9)	63.5 (9.3)	0.005	0.222
Trvání RBD (roky)	n.d.	5.4 (5.0)	n.d.	8.5 (6.5)	0.119‡	n.d.
Trvání parkinsonského syndromu (roky)	n.d.	n.d.	1.6 (0.8)	2.0 (1.2)	n.d.	0.089‡
MDS-UPDRS III	3.1 (2.6)	6.6 (5.7)	27.4 (13.9)	26.0 (7.9)	<0.0001	0.631
SCOPA-AUT	5.1 (3.6)	11.8 (9.0)	7.0 (5.3)	11.3 (4.5)	<0.0001	0.006
RBD-SQ	1.5 (1.3)	8.9 (2.4)	1.8 (1.9)	5.4 (3.7)	<0.0001	<0.0001
UPSIT^a	32.1 (4.1)	23.9 (7.3)	24.7 (4.8)	18.9 (5.9)	<0.0001	0.001
MoCA^a	25.7 (2.3)	24.0 (3.0)	25.1 (3.1)	25.3 (3.2)	0.275	0.699
Epworthská škála spavosti	6.2 (3.8)	7.1 (4.2)	5.0 (3.2)	7.0 (4.0)	0.183	0.121
DaTscan vazebný index caudata	n.d.	3.8 (0.7)	3.3 (0.5)	2.8 (0.5)	<0.0001	0.002
DaTscan vazebný index putamen	n.d.	3.0 (0.6)	1.9 (0.4)	1.6 (0.4)	<0.0001	0.026

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; MDS- UPDRS III - Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; SCOPA-AUT - Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; RBD-SQ- REM sleep behavior disorder screening questionnaire; UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test; MoCA - Montreal Cognitive Assessment. Tučně označeny p hodnoty vyjadřující statistickou významnost ($p < 0,05$). † p hodnoty pro porovnání PN-RBD- a PN-RBD+, adjustováno na věk a pohlaví. ‡ signifikantní efekt pohlaví, ^a signifikantní efekt věku.

* p-hodnoty adjustované na věk a pohlaví

4.2 Polysomnografický profil všech skupin a jejich porovnání

Polysomnografická data jednotlivých skupin jsou uvedena v Tabulce 3. Skupiny s RBD, tzn. iRBD a PN-RBD + oproti skupinám bez RBD, tj. PN-RBD- a kontrolám, měli nižší AHI ($p=0.001$) a nižší arousal index ($p < 0.0001$). Zároveň měli více tonické ($p < 0.0001$), fázické ($p < 0.0001$) i smíšené ($p < 0.0001$) RWA i celkový SINBAR index ($p < 0.0001$).

Při porovnání skupin pacientů s Parkinsonovou nemocí s RBD (PN-RBD+) a bez RBD (PN-RBD-) se nemocní lišili ve všech typech RWA, tj. fázické (<0.0001), tonické (<0.0001) a smíšené (<0.0001), i SINBAR indexu (<0.0001). V ostatních polysomnografických parametrech nebyl mezi skupinami rozdíl.

Tab. 3 Polysomnografické parametry jednotlivých skupin a jejich porovnání

Polysomnografické parametry						
	Kontroly (n=38)	iRBD (n=49)	PN-RBD- (n=41)	PN-RBD+ (n=21)	p- hodnota (group)*	p- hodnota (porovnání PN)†
Celkové trvání spánku (min)^a	357.5 (58.2)	339.6 (53.6)	337.4 (65.2)	358.4 (79.8)	0.377	0.346
Latence REM (min)	96.5 (53.6)	110.9 (71.8)	120.3 (60.0)	138.7 (92.3)	0.069	0.231
Bdění (%)^a	19.0 (10.9)	18.8 (10.7)	23.6 (13.2)	19.7 (15.3)	0.077	0.238
N1 (%)^s	8.7 (3.4)	8.6 (3.6)	6.9 (3.3)	8.7 (5.6)	0.239	0.133
N2 (%)	38.7 (9.6)	37.9 (11.1)	38.0 (9.0)	40.1 (14.2)	0.850	0.470
N3 (%)^s	17.1 (6.9)	18.4 (8.4)	18.3 (6.7)	17.7 (9.2)	0.627	0.820
REM (%)^a	16.4 (5.8)	16.5 (6.9)	13.4 (6.2)	13.9 (6.9)	0.030	0.576
AHI^s	13.1 (8.3)	7.4 (8.0)	8.3 (7.2)	8.0 (8.6)	0.001	0.440
PLMI	3.8 (7.7)	7.4 (9.6)	4.0 (8.1)	7.2 (9.4)	0.374	0.198
Arousal index (%)	16.0 (7.2)	10.2 (4.3)	8.3 (7.6)	9.3 (7.6)	<0.0001	0.523
SINBAR index (%)	5.9 (4.0)	49.8 (25.0)	7.5 (4.6)	44.2 (23.8)	<0.0001	<0.0001
RWA fázičká (%)^s	4.0 (3.1)	23.7 (16.9)	4.6 (3.1)	20.5 (13.8)	<0.0001	<0.0001
RWA tonická (%)^s	1.2 (1.5)	20.7 (20.5)	2.8 (2.5)	25.5 (26.0)	<0.0001	<0.0001
RWA smíšená (%)^s	0.5 (0.7)	11.7 (16.3)	0.9 (0.9)	10.7 (12.4)	<0.0001	<0.0001

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; N1-3 – non-REM fáze spánku 1-3, REM - spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI - apnoe-hypopnoe index; PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia). Tučně označeny p hodnoty vyjadřující statistickou významnost ($p < 0,05$). † p hodnoty pro porovnání PN-RBD- a PN-RBD+, adjustováno na věk a pohlaví. ^s signifikantní efekt pohlaví, ^a signifikantní efekt věku.

* p-hodnoty adjustované na věk a pohlaví

4.3 Porovnání skupin iRBD a PN-RBD+

Porovnání klinických charakteristik mezi skupinami iRBD a PN-RBD+ je uvedeno v Tabulce 4. Skupiny se nelišily věkem ani zastoupením pohlaví. Nebyl významný rozdíl mezi délkou trvání příznaků RBD. Z hlediska motorických projevů odrážejících nigrostriální degeneraci dosáhli PN-RBD+ pacienti výše na škále MDS-UPDRS III a měli nižší vychytávání DatSCAN traceru oproti skupině iRBD ($p < 0.001$ u obou parametrů).

iRBD pacienti dosahovali vyšších skóre v RBD-SQ ($p < 0.001$) a lepších výsledků v čichovém testu UPSIT ($p = 0.004$).

S výjimkou 4 PN-RBD+ pacientů, kteří si nebyli vědomi abnormálních behaviorálních projevů ve spánku, všichni PN-RBD + pacienti datovali začátek RBD příznaků před rozvoj příznaků parkinsonského syndromu. Devět PN-RBD + (43%) a dva iRBD (4%) pacienti nebyli schopni poskytnout údaj o trvání příznaků RBD.

Tab. 4 Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinami iRBD a PN-RBD+

	iRBD (n=49)	PN-RBD+ (n=21)	p-value (iRBD vs. PN-RBD+) *
Mužské pohlaví (%)	83.7	66.7	n.s.
Věk (roky)	65.8 (6.8)	63.5 (9.3)	n.s.
Trvání RBD (roky)	5.4 (5.0)	8.5 (6.5)	n.s.
Trvání motorických příznaků PN (roky)	n.d.	2.0 (1.2)	n.d.
MDS-UPDRS III	6.6 (5.7)	26.0 (7.9)	<0.001
SCOPA-AUT	11.8 (9.0)	11.3 (4.5)	n.s.
RBD-SQ	8.9 (2.4)	5.4 (3.7)	<0.001
UPSIT	23.9 (7.3)	18.9 (5.9)	0.004
MoCA	24.0 (3.0)	25.3 (3.2)	n.s.
Epworthská škála spavosti	7.1 (4.2)	7.0 (4.0)	n.s.
DaTscan vazebný index caudata	3.8 (0.7)	2.8 (0.5)	<0.001
DaTscan vazebný index putamen	3.0 (0.6)	1.6 (0.4)	<0.001

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; MDS- UPDRS III - Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; SCOPA-AUT - Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; RBD-SQ- REM sleep behavior disorder screening questionnaire; UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test; MoCA - Montreal Cognitive Assessment. Tučně označeny p hodnoty vyjadřující statistickou významnost ($p < 0,05$). * p hodnoty adjustované na věk a pohlaví

Porovnání polysomnografických dat mezi skupinami iRBD a PN-RBD+ je uvedeno v Tabulce 5. Mezi porovnávanými skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl v konvenčních polysomnografických parametrech ani hodnotách RWA.

Tab. 5 Polysomnografická data skupin iRBD a PN-RBD + a jejich porovnání

	iRBD (n=49)	PN-RBD+ (n=21)	p-value *
Celkové trvání spánku (min)	339.6 (53.6)	358.4 (79.8)	n.s.
Latence REM (min)	110.9 (71.8)	138.7 (92.3)	n.s.
Bdění (%)	18.8 (10.7)	19.7 (15.3)	n.s.
N1 (%)	8.6 (3.6)	8.7 (5.6)	n.s.
N2 (%)	37.9 (11.1)	40.1 (14.2)	n.s.
N3 (%)	18.4 (8.4)	17.7 (9.2)	n.s.
REM (%)	16.5 (6.9)	13.9 (6.9)	n.s.
AHI	7.4 (8.0)	8.0 (8.6)	n.s.
PLMI	7.4 (9.6)	7.2 (9.4)	n.s.
Arousal index (%)	10.2 (4.3)	9.3 (7.6)	n.s.
SINBAR index (%)	49.8 (25.0)	44.2 (23.8)	n.s.
RWA fázeická (%)	23.7 (16.9)	20.5 (13.8)	n.s.
RWA tonická (%)	20.7 (20.5)	25.5 (26.0)	n.s.
RWA smíšená (%)	11.7 (16.3)	10.7 (12.4)	n.s.

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; N1-3 – non-REM fáze spánku 1-3, REM - spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI - apnoe-hypopnoe index; PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia). * p hodnoty adjustované na věk a pohlaví

4.4 Korelace mezi klinickými a RWA nálezy u skupin iRBD a PN-RBD+

U skupin s RBD, tj. iRBD a PN-RBD+, byla rovněž provedena korelace klinických a polysomnografických (RWA) nálezů. Výsledky jsou zobrazeny v Tabulce 6. Ve skupině PN-RBD+ pozitivně korelovala závažnost fázeické a smíšené, nikoliv tonické, RWA s věkem, stejně tak s věkem koreloval SINBAR index. Dále u skupiny PN-RBD+ fázeická RWA a SINBAR index pozitivně korelovaly s RBD-SQ a tonická RWA a SINBAR index pozitivně korelovaly se SCOPA-AUT. Ve skupině iRBD nebyly zjištěny žádné korelace mezi RWA a klinickými parametry. Trvání RBD nebylo spojeno se závažností RWA v žádné skupině.

Tab. 6 Spearmanův pořadový korelační koeficient RWA a klinických parametrů u skupin iRBD a PN-RBD+

		Věk	Trvání RBD	MDS-UPDRS III	RBD-SQ	UPSIT	SCOPA-AUT
SINBAR index	iRBD	-0.051	0.080	-0.003	0.235	-0.049	0.046
	PN-RBD+	0.442*	0.238	0.079	0.472*	-0.331	0.516*
RWA fáziká	iRBD	-0.095	0.084	-0.232	0.234	-0.161	-0.129
	PN-RBD+	0.606**	-0.238	-0.058	0.432*	-0.331	0.320
RWA tonická	iRBD	0.002	-0.042	0.095	-0.005	-0.134	-0.045
	PN-RBD+	0.306	0.048	0.325	0.315	-0.269	0.473*
RWA smíšená	iRBD	0.116	0.073	0.071	0.073	-0.113	0.005
	PN-RBD+	0.444*	-0.214	-0.005	0.376	-0.140	0.354

Legenda: SINBAR- sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc, PN-RBD + - Parkinsonova nemoc s poruchou chování v REM spánku; MDS- UPDRS III - Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; RBD-SQ- REM sleep behavior disorder screening questionnaire; UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test; SCOPA-AUT - Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic;

* korelace je signifikantní na hladině významnosti 0,05, ** korelace je signifikantní na hladině významnosti 0,05.

4.5 Porovnání PN-RBD- a zdravých kontrol

Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinou kontrol a PN-RBD - je uvedeno v Tabulce 7. Skupiny se nelišily věkem ani zastoupením pohlaví. PN-RBD-pacienti dosahovali nižšího skóre v testu UPSIT a vyššího skóre v MDS-UPDRS III než kontrolní subjekty (hodnoty $p < 0.001$ u obou parametrů). V ostatních sledovaných klinických parametrech nebyl signifikantní rozdíl.

Tab. 7 Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinou kontrol a PN-RBD -

	Kontroly (n=38)	PN-RBD- (n=41)	p-value *
Mužské pohlaví (%)	57.9	48.9	n.s.
Věk (roky)	59.8 (9.3)	60.3 (9.9)	n.s.
Trvání motorických příznaků PN (roky)	n.d.	1.6 (0.8)	n.d.
MDS-UPDRS III	3.1 (2.6)	27.4 (13.9)	<0.001
SCOPA-AUT	5.1 (3.6)	7.0 (5.3)	n.s.
RBD-SQ	1.5 (1.3)	1.8 (1.9)	n.s.
UPSIT	32.1 (4.1)	24.7 (4.8)	<0.001
MoCA	25.7 (2.3)	25.1 (3.1)	n.s.
Epworthská škála spavosti	6.2 (3.8)	5.0 (3.2)	n.s.
DaTscan vazebný index caudata	n.d.	3.3 (0.5)	n.d.
DaTscan vazebný index putamen	n.d.	1.9 (0.4)	n.d.

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); PN – Parkinsonova nemoc; MDS- UPDRS III - Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; SCOPA-AUT - Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; RBD-SQ- REM sleep behavior disorder screening questionnaire; UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test; MoCA - Montreal Cognitive Assessment. Tučně označeny p hodnoty vyjadřující statistickou významnost ($p < 0,05$). * p hodnoty adjustovány na věk a pohlaví

Porovnání polysomnografických dat mezi skupinou kontrol a PN-RBD- je uvedeno v Tabulce 8. Z hlediska makrostruktury spánku měla skupina kontrol vyšší zastoupení N1 a REM spánku ($p = 0,03$ u obou parametrů) oproti PN-RBD-. Dále byla ve skupině kontrol registrována vyšší hodnota AHI ($p = 0.01$) a arousal index ($p < 0.001$). Z hlediska parametrů RWA se skupiny nelišily hodnotou SINBAR indexu ani fázickou RWA, tonická RWA ($p = 0.001$) a smíšená RWA ($p = 0.03$) dosahovaly vyšších hodnot u PN-RBD- pacientů.

Tab. 8 Polysomnografické nálezy skupiny kontrol a PN-RBD - a jejich porovnání

	Kontroly (n=38)	PN-RBD- (n=41)	p-value *
Celkové trvání spánku (min)	357.5 (58.2)	337.4 (65.2)	n.s.
Latence REM (min)	96.5 (53.6)	120.3 (60.0)	n.s.
Bdění (%)	19.0 (10.9)	23.6 (13.2)	n.s.
N1 (%)	8.7 (3.4)	6.9 (3.3)	0.03
N2 (%)	38.7 (9.6)	38.0 (9.0)	n.s.
N3 (%)	17.1 (6.9)	18.3 (6.7)	n.s.
REM (%)	16.4 (5.8)	13.4 (6.2)	0.03
AHI	13.1 (8.3)	8.3 (7.2)	0.01
PLMI	3.8 (7.7)	4.0 (8.1)	n.s.
Arousal index (%)	16.0 (7.2)	8.3 (7.6)	<0.001
SINBAR index (%)	5.9 (4.0)	7.5 (4.6)	n.s.
RWA fáziká (%)	4.0 (3.1)	4.6 (3.1)	n.s.
RWA tonická (%)	1.2 (1.5)	2.8 (2.5)	0.001
RWA smíšená (%)	0.5 (0.7)	0.9 (0.9)	0.03

Legenda: n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; N1-3 – non-REM fáze spánku 1-3, REM - spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI - apnoe-hypopnoe index; PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia). * p hodnoty adjustované na věk a pohlaví

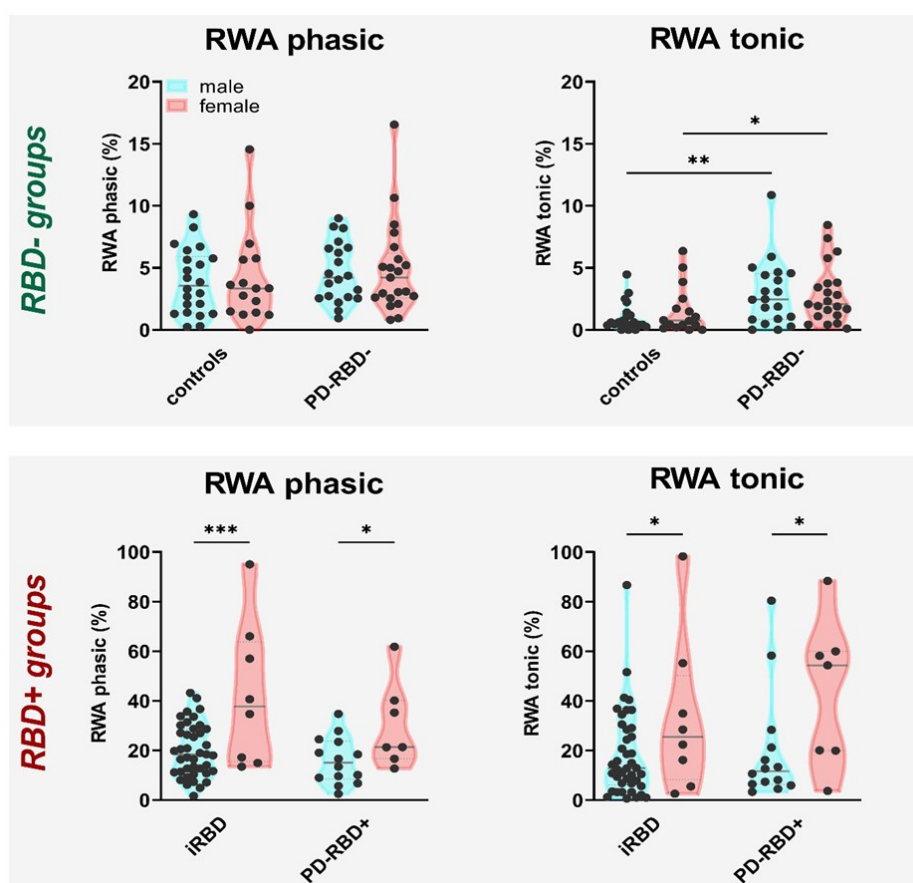
4.6 Pohlavní rozdíly v zastoupení RWA

Byl zhodnocen vliv pohlaví na zastoupení jednotlivých typů RWA za použití dvoucestné ANOVA s faktory skupina a pohlaví. Výsledky jsou zobrazeny v Tabulce 9 a grafické znázornění pohlavních rozdílů v rámci skupin s (RBD+) a bez (RBD-) RBD na Obrázku 9. Vyšší podíl fáziké, tonické i smíšené RWA byl registrován u žen v obou skupinách.

Tab. 9 Zastoupení RWA u mužů a žen v rámci jednotlivých studijních skupin

		Kontroly (M/Ž=22/16)	PN-RBD- (M/Ž=20/21)	iRBD (M/Ž=41/8)	PN-RBD+ (M/Ž=14/7)
SINBAR index (%)	Muži	6.1 (3.3)	7.2 (4.7)	47.1 (23.9)	38.9 (22.7)
	Ženy	5.6 (4.9)	7.8 (4.6)	63.6 (27.3)	54.6 (24.2)
RWA fázická (%)	Muži	3.9 (2.6)	4.3 (2.5)	20.0 (10.6)	15.8 (9.4)
	Ženy	4.2 (3.8)	4.9 (3.7)	43.4 (28.9)	29.9 (17.1)
RWA tonická (%)	Muži	1.0 (1.1)	2.8 (2.6)	18.3 (17.3)	19.8 (22.5)
	Ženy	1.6 (1.9)	2.9 (2.4)	33.0 (31.3)	36.9 (30.6)
RWA smíšená (%)	Muži	0.3 (0.3)	0.9 (1.0)	9.8 (11.5)	6.4 (6.0)
	Ženy	0.7 (0.9)	0.9 (0.7)	21.6 (30.3)	19.1 (17.6)

Legenda: M – muži; Ž – ženy; PN – Parkinsonova nemoc; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku
RWA - REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia)



Obr. 9 Rozdíly ve fázické a tonické RWA u skupin mužů a žen bez RBD (tj. kontroly, PN-RBD-) a s RBD (tj. iRBD, PN-RBD+)

(Převzato z Perinova P, Nepozitek J, Dostalova S, Bezdicek O, Ruzicka E, Dusek P, Sonka K. Comparison of quantitative REM without atonia parameters in isolated REM sleep behavior disorder and early untreated Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2024 Feb;114:290-296.)

Jsou uvedeny výsledky dvoufaktorové ANOVY s faktory skupina a pohlaví a post-hoc testu korigovaného na vícenásobné porovnání pomocí kontroly míry falešných objevů (metoda Benjaminiho, Kriegera a Yekutieliho: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

Legenda: RWA – REM without atonia, iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku, PD-RBD + – pacienti s Parkinsonovou nemocí a konkomitantní poruchou chování v REM spánku, PD-RBD- – pacienti s Parkinsonovou nemocí bez konkomitantní poruchy chování v REM spánku, controls – zdravé kontroly, male – muži, female -ženy.

4.7 Vliv antidepressivní a anxiolytické medikace

Abychom zohlednili potenciální ovlivnění hodnot RWA užíváním antidepressiv a benzodiazepinů, provedli jsme citlivostní analýzu po vyloučení subjektů užívajících tato psychofarmaka. Počty pacientů užívajících antidepressiva a benzodiazepiny byly následující: 9 iRBD pacientů (7 SSRI, 1 bupropion, 1 alprazolam), 4 PN- RBD+ (3 SSRI, 1 SNRI) a 6 PN- RBD- pacientů (5 SSRI, 1 klonazepam). Citlivostní analýza po vyřazení těchto pacientů vykazovala stejné výsledky jako předchozí analýza, a potvrzuje, že rozdíly v RWA v naší studii nebyly způsobeny užíváním psychiatrické medikace. Výsledky jsou zobrazeny v Tabulce 10.

Tab. 10 Porovnání demografických, klinických a polysomnografických nálezů u pacientů prostých užívání antidepresivní a anxiolytické medikace

	Kontroly (n=38)	PN-RBD- (n=35)	p-hodnota (kontroly vs PN- RBD-) *	iRBD (n=40)	PN-RBD+ (n=17)	p- hodnota (iRBD vs PN- RBD+) *
Demografické a klinické parametry						
Mužské pohlaví (%)	57.9	51.4	n.s.	82.5	76.5	n.s.
Věk (roky)	59.8 (9.3)	60.2 (9.9)	n.s.	66.6 (5.8)	63.5 (9.6)	n.s.
Trvání RBD (roky) †	n.d.	n.d.	n.d.	4.8 (5.1)	8.0 (6.6)	n.s.
Trvání motorických příznaků PN (roky)	n.d.	1.5 (0.8)	n.d.	n.d.	2.0 (1.2)	n.d.
MDS-UPDRS III	3.1 (2.6)	25.8 (13.8)	<0.001	6.9 (5.6)	26.9 (8.4)	<0.001
SCOPA-AUT	5.1 (3.6)	6.5 (5.2)	n.s.	10.8 (8.0)	11.1 (4.9)	n.s.
RBD-SQ	1.5 (1.3)	1.7 (2.0)	n.s.	8.8 (2.6)	5.3 (3.6)	<0.001
UPSIT	32.1 (4.0)	24.9 (4.9)	<0.001	22.7 (7.3)	19.0 (6.2)	n.s.
MoCA	25.7 (2.3)	25.3 (3.2)	n.s.	23.9 (2.7)	25.0 (3.4)	n.s.
Epworthská škála spavosti	6.2 (3.9)	5.0 (3.4)	n.s.	6.4 (3.6)	6.8 (4.2)	n.s.
DaTscan caudate binding ratio	n.d.	3.3 (0.5)	n.d.	3.7 (0.6)	2.8 (0.5)	<0.001
DaTscan putamen binding ratio	n.d.	1.9 (0.4)	n.d.	2.9 (0.6)	1.7 (0.4)	<0.001
Polysomnografické parametry						
Celkové trvání spánku (min)	357.5 (58.2)	339.4 (62.7)	n.s.	337.1 (55.9)	357.8 (88.6)	n.s.
Latence REM (min)	96.5 (53.6)	120.2 (60.8)	n.s.	103.7 (66.7)	108.9 (62.4)	n.s.
Bdělost (%)	19.0 (10.9)	24.4 (12.7)	n.s.	19.3 (11.1)	20.9 (16.9)	n.s.
N1 (%)	8.7 (3.4)	6.8 (3.5)	0.022	8.8 (3.9)	7.6 (3.1)	n.s.
N2 (%)	38.7 (9.6)	37.8 (9.1)	n.s.	36.5 (11.1)	37.3 (13.9)	n.s.
N3 (%)	17.1 (6.9)	18.4 (5.7)	n.s.	19.1 (7.6)	19.1 (8.7)	n.s.
REM (%)	16.4 (5.8)	12.9 (5.5)	0.009	16.5 (6.5)	15.1 (6.2)	n.s.
AHI	13.1 (8.3)	8.4 (7.3)	0.017	8.4 (8.2)	9.0 (9.2)	n.s.
PLMI	3.8 (7.7)	4.4 (8.7)	n.s.	8.4 (10.2)	6.4 (8.7)	n.s.
Arousal index (%)	16.0 (7.2)	7.5 (7.1)	<0.001	10.0 (4.5)	10.5 (8.1)	n.s.
SINBAR index (%)	5.9 (4.0)	7.2 (4.7)	n.s.	51.8 (24.6)	42.9 (25.5)	n.s.
RWA fáziká (%)	4.0 (3.1)	4.4 (3.2)	n.s.	22.9 (14.2)	18.3 (11.3)	n.s.
RWA tonická (%)	1.2 (1.5)	2.7 (2.5)	0.004	20.5 (17.3)	25.7 (27.3)	n.s.
RWA smíšená (%)	0.5 (0.7)	0.8 (0.9)	n.s.	11.1 (11.5)	9.4 (10.4)	n.s.

n – počet subjektů; RBD – porucha chování v REM spánku (REM sleep behaviour disorder); iRBD – izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep behavior disorder); PN – Parkinsonova nemoc; MDS- UPDRS III - Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; SCOPA-AUT - Scales

for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; RBD-SQ- REM sleep behavior disorder screening questionnaire; UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test; MoCA - Montreal Cognitive Assessment; N1-3 – non-REM fáze spánku 1-3, REM - spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI - apnoe-hypopnoe index; PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia). † in iRBD n=37, in PN-RB D+ n=6. * p hodnoty adjustovány na věk a pohlaví. Tučně označeny p hodnoty vyjadřující statistickou významnost ($p < 0,05$).

5 DISKUZE

5.1 Výskyt RBD u Parkinsonovy nemoci

Prevalence RBD u PN je obecně dle dříve publikovaných prací vysoká, nicméně napříč studiemi se hodnota značně liší. Přehledové práce udávají prevalenci v rozmezí 20 až 72 % pacientů (Kim & Jeon, 2014; Zhang et al., 2017). Rozdíly mohou vycházet jednak z odlišných designů studií a použitých diagnostických metod (dotazníkové versus polysomnografické), jednak mohou souviset s nárůstem prevalence RBD s délkou trvání PN. Tak například polysomnografická studie z Curychu ukázala obzvláště vysoký výskyt RBD u 77 % pacientů s PN, přičemž s věkem se frekvence zvyšovala (Baumann-Vogel et al., 2020). Rovněž longitudinální studie doložily nárůst RBD z 25 % na 43 % během dvou let (Sixel-Döring et al., 2016) a z 25 % na 52 % během šesti let (Zimansky et al., 2021) u nově diagnostikovaných PN pacientů. Návazná studie prokázala téměř 87 % prevalenci RBD u pacientů v pokročilém stadiu PN (Sixel-Döring et al., 2023; Sixel-Döring et al., 2016). Variabilitu v nástupu příznaků dokumentovala dotazníková studie, která zjistila 50,2 % prevalenci příznaků RBD u pacientů s PN, přičemž příznaky RBD se často objevily až po nástupu motorických symptomů (Bruno et al., 2023). Nejnovější dotazníková studie z roku 2024 pak konstatuje přítomnost anamnestických známek RBD u 65 % PN pacientů (Kakazu et al., 2024).

V naší práci mělo 33,8 % pacientů s de novo Parkinsonovou nemocí polysomnograficky potvrzenou RBD, přičemž tito PN-RBD+ pacienti byli starší oproti PN pacientům bez komorbidní RBD. Naše práce tak rozšiřuje soubor polysomnografických studií mapujících prevalenci RBD u PN, přičemž její výsledek je konzistentní s předchozími pracemi dokumentujícími prevalenci RBD u PN a také vzrůstající výskyt RBD věkem.

5.2 Porovnání skupin

Souhrnně lze za nejvýznamnější výsledek této práce označit zjištění, že de novo PN-RBD + vykazovali stejné zastoupení jednotlivých typů RWA jako iRBD pacienti, a zároveň de novo PN-RBD- pacienti dosahovali vyšších RWA hodnot (tonické a smíšené) ve srovnání se skupinou zdravých kontrol.

5.2.1 Porovnání skupin pacientů s Parkinsonovou nemocí dle přítomnosti nebo nepřítomnosti RBD

Pro zhodnocení charakteristik našeho souboru pacientů s Parkinsonovou nemocí jsme nejprve provedli porovnání PN-RBD+ a PN-RBD- a srovnali je s dříve publikovanými nálezy. Mezi nejvýznamnější zjištění patří, že PN-RBD+ měli vyšší skóre ve SCOPA-AUT, a tedy horší autonomní funkce, což je zjištění konzistentní s předchozími pracemi, ve kterých byla rovněž dokumentována větší afekce autonomních funkcí u PN-RBD+ pacientů (Ashraf-Ganjouei et al., 2021; Figorilli et al., 2023). Dále měli PN-RBD+ pacienti v našem souboru horší čichové funkce hodnocené testem UPSIT, což rovněž potvrzuje dříve publikovaná pozorování, že tíže čichové dysfunkce koreluje s výskytem RBD jak u PN (Solla et al., 2023), tak v prodromální fázi synukleinopatie (Dušek et al., 2019; Iranzo et al., 2021). Tyto nálezy tak zapadají do kontextu představy o rozsáhlejší/difúznější míře patologie u PN pacientů s RBD oproti PN pacientům bez RBD. Navíc vzhledem k tomu, že RBD v našem souboru pacientů předcházelo rozvoji PN u všech pacientů, může tento výsledek podporovat teorii, že u těchto pacientů probíhala bottom-up propagace synukleinopatie. Zajímavým nálezem byla také pozitivní korelace tonické RWA, která dle dosavadních zjištění nejvíce odráží míru neurodegenerativního procesu (Dušek et al., 2019; Liu et al., 2019; Postuma et al., 2010), s hodnotou SCOPA-AUT, a tedy mírou poškození autonomních funkcí, což dále podporuje představu difúzního postižení patologicky konformovaným synukleinem u PN-RBD+ pacientů.

Pochopitelným nálezem byl rozdíl v RBD-SQ, ve kterém PN-RBD+ pacienti dosahovali vyšších hodnot. Oproti tomu nebyl mezi pacienty PN RBD+ a RBD- rozdíl v MoCA, což může souviset s relativně krátkým trváním PN v obou skupinách. Obdobnou tíží motorického postižení mezi oběma skupinami pacientů pak dokumentuje absence statisticky významného rozdílu ve škále MDS-UPDRS III, což je opět dáno krátkým trváním parkinsonského syndromu v obou skupinách, jelikož se jednalo o de novo pacienty na počátku nemoci.

Při hodnocení polysomnografických nálezů se prokázal očekávatelný rozdíl v parametrech RWA, které ve všech typech (fázická, tonická i smíšená) dosahovaly vyšších hodnot u skupiny PN-RBD+. V ostatních hodnocených klinických a polysomnografických parametrech nebyl registrován signifikantní rozdíl.

5.2.2 Porovnání pacientů iRBD a PN-RBD +

Při porovnání RWA parametrů mezi skupinami iRBD a de novo PN-RBD+ nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl. Ze všech hodnocených typů RWA byla u PN-RBD + oproti iRBD více zastoupena pouze tonická RWA, což může podpořit dřívější pozorování, že u iRBD pacientů tonická RWA nejlépe koreluje s mírou postižení na DaTSCAN a je asociována s brzkou fenokonverzí do manifestní synukleinopatie, a odpovídá tak míře progresu neurodegenerativního procesu (Dušek et al., 2019; Liu et al., 2019; Postuma et al., 2010). Tyto výsledky jsou také v souladu s předchozí studií McCartera a kol. (2015), ve které se iRBD pacienti nelišili signifikantně v porovnání s PN-RBD+ pacienty v žádném z porovnávaných parametrů RWA (fázická, tonická, „any“), ačkoliv největší rozdíl mezi skupinami byl rovněž pozorován v tonické svalové aktivitě.

Podle teorie Borghammera a kol. je iRBD prodromálním stadiem tzv. body-first (bottom-up) PN, při které synukleinopatie začíná v enterickém nervovém systému, ze kterého se postupně šíří prostřednictvím nervus vagus a vláken sympatiku kraniálním směrem do oblasti CNS, a dosahuje tedy pontu dříve než mesencefalické substantia nigra (Borghammer & Van Den Berge, 2019; Horsager et al., 2022). V kontextu této teorie jsou iRBD pacienti a PN pacienti vykazující RBD před rozvojem parkinsonského syndromu považováni za nositele synukleinopatie, která se v nervové soustavě šíří stejným způsobem a jejíž kraniální směr šíření dává vznik RBD symptomům dříve před rozvojem extrapyramidových motorických příznaků. Stejně tak se iRBD a PN-RBD+ v naší studii neliší ani v testu autonomních funkcí SCOPA-AUT a mírou poruchy kognice dle testu MoCA. Na základě výsledků tedy můžeme usuzovat, že u iRBD a PN-RBD+ je kvantitativně podobný stupeň postižení patologicky konformovaným α -synukleinem v periferním nervovém systému a mozковém kmeni u obou skupin. Eventuálně lze spekulovat, že se při stejné míře postižení klíčových struktur PN-RBD+ skupina oproti iRBD liší vyšší náchylností substantia nigra k neurodegeneraci nebo méně účinnými kompenzačními mechanismy. Ačkoli dosud nebyly předloženy žádné přesvědčivé důkazy o rozdílné vulnerabilitě SN u lidí, byly dokumentovány rozdílné ultrazvukové nálezy v mikrostruktuře SN u iRBD a PN pacientů (Mašková et al., 2020). Zatímco až 90 % pacientů s PN vykazuje hyperechogenitu SN, tato abnormalita je mnohem méně častá u pacientů s iRBD, což by mohlo představovat strukturální substrát odolnosti SN vůči neurodegeneraci. Alternativně je třeba při interpretaci množství RWA vzít v úvahu selektivní bias, protože pacienti s iRBD obvykle vyhledávali lékařskou péči kvůli

přítomným projevům RBD, zatímco pacienti s PN podstoupili PSG bez ohledu na potenciální spánkové problémy včetně RBD. Je tedy možné, že se studie zúčastnili pouze iRBD pacienti s nejvýraznějšími klinickými projevy a s nejvyššími hodnotami RWA a též výraznějšími autonomními příznaky.

Při analýze klinických profilů vykazovali pacienti s iRBD vyšší povědomí o behaviorálních symptomech RBD a dosahovali celkově vyššího skóre v RBD-SQ, což může mít několik důvodů. Za prvé, vnímání abnormálního nočního chování může být vyšší u pacientů s iRBD ve srovnání s pacienty s PN. V souladu s tímto vysvětlením je výsledek práce ukazující, že RBD-SQ není validní u pacientů s PN (Halsband et al., 2018). Za druhé, klinická pozorování naznačují, že symptomy RBD mají tendenci v průběhu času regredovat (Sumi et al., 2017), a pacienti v pokročilejší fázi synukleinopatie si jich tak nemusí být vědomi. Za třetí je nutné vzít v úvahu také výše diskutovanou selektivní bias. Dále PN-RBD+ pacienti v klinických testech dosahovali horších výsledků v čichové škále UPSIT, což je výsledek konzistentní s pozorováním, že porucha čichu je markerem hrozící neurodegenerace (Miyamoto & Miyamoto, 2022).

5.2.3 Porovnání PN-RBD- pacientů a zdravých kontrol

Naše práce je první studií, která porovnává podrobnou kvantifikaci RWA mezi PN-RBD- pacienty a zdravými kontrolami. Ačkoliv se skupiny nelišily v celkovém množství RWA dle SINBAR, tonická a smíšená RWA byly signifikantně vyšší u PN-RBD- pacientů než u zdravých jedinců. Toto zjištění naznačuje, že u pacientů s de novo PN může být přítomen mírný nárůst RWA ještě před nástupem RBD. Naše zjištění je v souladu s předchozími pracemi, které dokumentují "REM sleep behavioral events " (malé behaviorální projevy, které nesplňují svojí intenzitou kritéria RBD) u přibližně 50 % pacientů s de novo PN, kteří neměli markantně vyjádřenou RWA a dosud nesplňovali diagnostická kritéria RBD (Sixel-Döring et al., 2014). Lze uvažovat, že analogicky k degeneraci substantia nigra, kde musí být poškozeno alespoň kolem 70 % dopaminových neuronů pro nástup motorických příznaků parkinsonského syndromu (Dauer & Przedborski, 2003; Marsden, 1990; Ross et al., 2004), může být pro výskyt abnormálního snového chování u synukleinopatie nezbytná i určitá míra poškození pontomedulárních struktur (zejména locus subcoeruleus a ventromediální medully), které především jsou zodpovědné za udržení svalové atonie během REM spánku (Valencia Garcia et al., 2018). Ačkoli je tedy u pacientů s de novo PN-RBD- přítomen určitý stupeň RWA, zdá se, že funkce struktur mozkového kmene jsou do značné míry ušetřeny. Naše výsledky mohou podpořit tvrzení

Horsagera et al., že de novo pacienti s PN bez RBD v době motorické manifestace představují brain-first (top-down) model šíření synukleinopatie, který se zpočátku šíří ze supratentoriálních oblastí mozku v kraniokaudálním směru a dosahuje substantia nigra dříve před pontomedulárními strukturami (Horsager et al., 2020). Fázecká RWA, reprezentující především poškození medulárních okruhů, se v naší studii nelišila mezi PD-RBD- a kontrolami, což tuto hypotézu dále podporuje. Rovněž se mezi skupinami nelišil výsledek SCOPA-AUT testu, což naznačuje ušetření periferních nervových struktur u de novo PN-RBD- pacientů. Jediným rozdílem v klinických testech byl čichový test UPSIT v neprospěch PN pacientů, což je výsledek konzistentní s představou o bulbus olfactorius jako jednom z míst iniciálního ukládání patologie u brain-first modelu progresu. Nicméně při porovnání skupin synukleinopatií s výskytem RBD (iRBD a PN-RBD+) a bez něj (PN-RBD-) bylo dosaženo vyšší míry postižení čichu u skupin s RBD, což naznačuje primárně těžší deficit v čichových oblastech u modelu odpovídajícího body-first progresu synukleinopatie.

5.3 Pohlavní rozdíly v RWA

Pohlavním rozdílem v zastoupení RWA se dosud věnovalo omezené množství prací. Studie McCartera a kol. dokumentuje, že zdraví muži mají během REM spánku tendenci vykazovat vyšší úroveň svalové aktivity v musculi tibiales anteriores a musculi mentales než ženy, přičemž tento rozdíl se zvyrazňuje s věkem (McCarter, St Louis, Boeve, et al., 2014). Výsledek byl reprodukován o pět let později týmem J.C. Feemstera, který popsal vyšší zastoupení RWA u mužů starších 65 let oproti ženám stejného věku a mladším jedincům obou pohlaví (Feemster et al., 2019). Práce týkající se vlivu pohlaví na RWA u pacientů s RBD a synukleinopatiemi uvádějí nekonzistentní nálezy. Některé z nich v souladu se studiemi na populaci bez RBD poukazují na vyšší množství fázecké a tonické RWA u mužů s PN a iRBD oproti ženám (Bliwise et al., 2010; Bugalho & Salavisa, 2019). Studie na čínské populaci však nezjistila rozdíly spojené s pohlavím u pacientů s iRBD a PN-RBD+ (Zhou et al., 2015). Naopak jiná studie zaznamenala vyšší fázeckou aktivitu EMG u žen s iRBD (Takeuchi et al., 2020). Naše práce tak přispívá pozorováním, že fázecká, tonická i smíšená RWA dosahovala vyšších hodnot u žen v rámci obou studijních skupin bez RBD (tj. PN-RBD-, kontroly) i s RBD (tj. iRBD, PN-RBD+). Uspokojivé vysvětlení pro pohlavní rozdíly v zastoupení RWA nebylo zatím v literatuře podáno, nicméně je zvažována role estrogenu, u kterého byl prokázán vliv na koncentrace serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, tj. neurotransmitery sehrávající potenciálně stabilizační roli

v regulaci svalového napětí během REM spánku (McEwen & Alves, 1999). Na animálním modelu bylo dokumentováno, že estrogen může snižovat noradrenergní sekreci v locus coeruleus (Tseng et al., 1997). Noradrenalin potenciálně zesiluje glutamatergní transmissi a jeho snížení může zasahovat do regulačních okruhů. Nicméně je diskutován i klinický předpoklad, že muži trpící RBD vyhledávají lékařskou pomoc častěji a možná i dříve než ženy (kvůli násilnému chování, ochranné partnerce atd.), a jsou tak diagnostikováni v časnějších stádiích s nižší mírou RWA (Li et al., 2023). Vzhledem k rozdílným zjištěním v dosud publikovaných sděleních je potřeba rozdíly v RWA mezi muži a ženami objasnit ve větších studiích.

5.4 Vliv antidepressivní medikace

V literatuře je opakovaně diskutována problematika antidepressiv, jejich vlivu na RWA a souvislosti s neurodegenerativními nemocemi. Bylo prokázáno, že antidepressiva mohou u zdravých osob vést ke zvýšení RWA a vyvolat motorické projevy během REM spánku vyjadřující snový obsah (Feemster et al., 2020; Lee et al., 2016; McCarter et al., 2015). Zároveň iRBD a PN pacienti mají vyšší prevalenci poruch nálady, pravděpodobně v důsledku neurodegenerace jader mozkového kmene, a jsou jim proto častěji předepisovány preparáty zejména z řad SSRI nebo SNRI (Postuma et al., 2013). Souvislost mezi RBD, PN a užíváním antidepressiv je tedy vzájemná. Abychom zhodnotili potenciální zkreslení hodnot RWA způsobené užíváním antidepressiv u skupin pacientů iRBD, PN-RBD+ a PN-RBD- v naší studii, provedli jsme analýzu citlivosti (Tabulka 10). Tato analýza prokázala, že naše výsledky nebyly ovlivněny užíváním antidepressivní medikace u zmíněných skupin nemocných. Vzhledem k narůstajícím důkazům o vztahu mezi antidepressivy, RBD a PN je zapotřebí dalších longitudinálních studií k objasnění mechanismů, kterými antidepressiva modulují REM spánek u zdravých jedinců i pacientů se symptomy neurodegenerace.

5.5 Limitace

Naše studie má několik omezení. Prvním je relativně malá velikost studijního souboru, a to zejména ve skupině PN-RBD+. Značný počet původně zařazených pacientů byl vyloučen z analýzy kvůli krátkému nebo absentujícímu REM spánku, dále kvůli EMG artefaktům včetně artefaktů asociovaných s chrápáním a také kvůli vysokému AHI nebo PLM indexu, které jsme od určité intenzity stanovili jako vylučující kritérium, protože mohou přispívat k poruše napodobující RBD (Iranzo & Santamaría, 2005). Vyloučení

pacientů s těžkou obstrukční spánkovou apnoe (OSA) a syndromem periodických pohybů končetin (PLMS) také omezuje reprodukovatelnost této studie, protože jak závažná OSA, tak PLMS jsou běžnými komorbiditami u pacientů s iRBD a PN. Bohužel značná část pacientů s PN/RBD a diagnózou těžké OSA v naší studii odmítla léčbu kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách, a nebylo tak možné PSG zopakovat bez rušení kontinuity spánku respiračními událostmi a zařadit tyto pacienty do hodnocení. Přesto jsme přesvědčeni, že vyloučení pacientů s těžkou OSA a/nebo PLMS zvyšuje diagnostickou a EMG skórovací přesnost v naší studii. Nebrat v úvahu záznamy s vysokým AHI a PLMI ostatně doporučuje recentní stanovisko Mezinárodní skupiny pro výzkum RBD (Cesari et al., 2022). Druhou limitací naší studie je, že RWA byla vyšetřena pouze jednorázově polysomnograficky během jedné noci, nicméně je známo, že přítomnost RWA vykazuje vysokou míru stability při vyšetřeních během více nocí (Högl et al., 2018), proto nepředpokládáme významné zkreslení EMG nálezu v důsledku maladaptace na cizí prostředí během první a jediné noci. Třetí limitací, která již byla diskutována na relevantních místech textu, je potenciální selektivní bias, protože zatímco iRBD pacienti vyhledávali lékařské vyšetření kvůli subjektivním problémům se spánkem, PN pacienti byli doporučení svým ošetřujícím neurologem pro parkinsonské motorické symptomy bez ohledu na kvalitu spánku. Dále ve studii pracujeme s předpokládaným uplatňováním stropního efektu při šíření α -synukleinu nervovým systémem, jehož existenci se však doposud dostalo jen omezené vědecké pozornosti a problematice nebyla věnována žádná systematická studie. Tuto teorii tak v současnosti potvrzují zejména klinická pozorování, že RBD ve svém průběhu dále neagravuje, tedy že po dosažení určité intenzity nastává klinické plateau. V neposlední řadě, navzdory stejnému vzorci výsledků citlivostní analýzy, nemůžeme zcela vyloučit určité zkreslení způsobené užíváním antidepresiv a benzodiazepinů u podskupiny pacientů.

6 ZÁVĚR

6.1 Zhodnocení hypotéz

- 1) iRBD skupina vykazuje stejné kvantitativní zastoupení RWA jako PN-RBD+ skupina. **Hypotéza byla potvrzena.**
- 2) iRBD skupina vykazuje stejnou míru poškození autonomních funkcí měřených pomocí SCOPA-AUT jako PN-RBD+ skupina. **Hypotéza byla potvrzena.**
- 3) iRBD skupina vykazuje stejnou míru poškození kognitivních funkcí měřených pomocí testu MoCA jako PN-RBD+ skupina. **Hypotéza byla potvrzena.**
- 4) PN-RBD- skupina vykazuje stejné kvantitativní zastoupení RWA jako skupina zdravých kontrol. **Hypotéza nebyla potvrzena.**
- 5) PN-RBD- skupina vykazuje stejnou míru poškození autonomních funkcí měřených pomocí SCOPA-AUT jako skupina zdravých kontrol. **Hypotéza byla potvrzena.**
- 6) PN-RBD- skupina vykazuje vyšší míru poškození kognitivních funkcí měřených pomocí testu MoCA než skupina zdravých kontrol. **Hypotéza nebyla potvrzena.**

6.2 Závěry studie

Výsledky studie prokazují, že iRBD pacienti vykazují stejný RWA profil jako pacienti s de novo Parkinsonovou nemocí předcházenou rozvojem RBD, což naznačuje podobnou míru poškození pontomedulárních kmenových struktur. Rovněž mají tyto skupiny stejný klinický profil z hlediska autonomních a kognitivních funkcí. Jedná se tedy o výsledek konzistentní s předpokládaným stejným směrem propagace patologického substrátu u těchto dvou klinických fenotypů synukleinopatie.

Oproti našemu předpokladu mají de novo pacienti s Parkinsonovou nemocí bez RBD zvýšené některé parametry RWA (tonickou a smíšenou) ve srovnání se zdravými kontrolami, což svědčí pro subklinické postižení kmenových struktur zodpovědných za genezi RWA u těchto pacientů. Míra poškození autonomních funkcí je u skupin PN-RBD- a zdravých kontrol stejná, což může dále podpořit představu o kraniokaudálním směru propagace synukleinopatie u PN-RBD- pacientů.

Zjištění naší studie tak přispívá k validaci body-first versus brain-first teorie šíření patologicky konformovaného synukleinu nervovým systémem. Celkově má práce rovněž potenciál být přínosem pro přístup k hodnocení RWA, neboť poskytuje nástroje pro přesnější klasifikaci a sledování průběhu synukleinopatií. Tímto přístupem se otevírají nové možnosti pro pochopení patofyziologických procesů a potenciální léčebné intervence v časných stádiích neurodegenerace.

7 SOUHRN

Porucha chování v REM spánku (RBD) je parasomnie charakterizovaná motorickými projevy a vokalizací, které jsou důsledkem narušené svalové atonie během REM spánku. Izolovaná RBD (iRBD) se vyskytuje samostatně bez přítomnosti jiného onemocnění, které s ní může kauzálně souviset, nicméně u pacientů od vyššího středního věku je dle současného poznání považována za prodromální stadium nemocí z okruhu synukleinopatií (např. Parkinsonovy nemoci). Oproti tomu RBD vyskytující se u již klinicky manifestního neurodegenerativního onemocnění se označuje za sekundární. Odlišnost v rozdílném časovém sledu nástupu příznaků reflektuje tzv. body-first versus brain-first teorie, která předpokládá rozdílné místo iniciace a opačný směr šíření patologicky konformovaného synukleinu nervovým systémem (z periferie do mozku a naopak).

Studie analyzovala poruchu svalové atonie v REM spánku (REM without atonia, RWA) jako hlavní polysomnografický znak RBD a také klinické známky indikující rozsah postižení různých úrovní nervového systému. Zahrnuto bylo 49 iRBD pacientů, 62 neléčených pacientů s de novo Parkinsonovou nemocí (PN) a 38 zdravých kontrol. U všech účastníků byly hodnoceny parametry RWA (tonická, fázická, „any“ a smíšená) spolu se zhodnocením motorických, čichových, autonomních a kognitivních funkcí. Dvacet jedna PN pacientů (33,8 %) mělo polysomnograficky verifikovanou RBD (PN-RBD+), 41 PN pacientů bylo prostých této diagnózy (PN-RBD-). Porovnali jsme subjekty se zaměřením na rozdíl (a) mezi skupinami iRBD a PN-RBD+ a (b) mezi skupinami PN-RBD- a kontrolami, jelikož právě tyto kohorty a) a b) mohou reprezentovat odlišný směr propagace synukleinopatie.

Výsledky ukázaly, že de novo PN-RBD+ pacienti vykazovali stejné RWA parametry v porovnání s iRBD pacienty, a rovněž měli stejný klinický profil z hlediska autonomních a kognitivních funkcí. De novo PN-RBD- pacienti dosahovali vyšší tonické ($p = 0.001$) a smíšené ($p = 0.03$) RWA ve srovnání se skupinou zdravých kontrol, naopak fázická RWA byla zastoupena stejnou měrou. Rovněž míra poškození autonomních a kognitivních funkcí byla stejná. Výsledky naznačují podobnou úroveň degenerace struktur mozkového kmene kaudálně od substantia nigra u skupin iRBD a PN-RBD+. Srovnání skupiny PN-RBD- oproti zdravým kontrolám ukazuje, že i u skupiny PN-RBD- je přítomno subklinické postižení kmenových struktur zodpovědných za genezi RWA. Zjištění naší studie podporují platnost body-first versus brain-first modelu šíření synukleinopatie nervovým systémem.

8 SUMMARY

REM Sleep Behavior Disorder (RBD) is a parasomnia characterized by motor manifestations and vocalizations caused by disrupted muscle atonia during REM sleep and dream enactment. Isolated RBD (iRBD) occurs independently of any other conditions that might be causally related; however, it is currently considered a prodromal stage of synucleinopathies, such as Parkinson's disease (PD). Conversely, RBD occurring with a manifest neurodegenerative disorder is classified as secondary. The difference in the temporal sequence of symptom onset reflects the so-called body-first versus brain-first theory, which posits different starting points and opposing directions of α -synuclein spread through the nervous system (from the periphery to the brain and vice versa).

This study analyzed REM sleep without atonia (RWA), the main polysomnographic hallmark of RBD, along with clinical markers indicating the extent of nervous system involvement at various levels. The study included 49 iRBD patients, 62 untreated de novo PD patients, and 38 healthy controls. Polysomnographic parameters of RWA (tonic, phasic, "any," and mixed) were evaluated in all participants, alongside clinical data assessing motor (UPDRS), olfactory (UPSIT), autonomic (SCOPA-AUT), and cognitive (MoCA) functions. Twenty-one PD patients (33.8%) had polysomnographically verified RBD (PN-RBD+), while 41 PD patients did not meet this diagnosis (PN-RBD-). The comparisons focused on differences between (a) the iRBD and PN-RBD+ groups and (b) the PN-RBD- and healthy control groups, as these cohorts a) and b) may represent opposing directions of synucleinopathy propagation.

The results showed that de novo PN-RBD+ patients exhibited identical RWA parameters compared to iRBD patients and displayed a similar clinical profile regarding autonomic and cognitive functions. De novo PN-RBD- patients had higher tonic ($p = 0.001$) and mixed ($p = 0.03$) RWA levels compared to the healthy control group, whereas phasic RWA was represented equally. The degree of autonomic and cognitive impairment was also similar. These findings suggest a comparable level of degeneration in brainstem structures caudal to the substantia nigra in the iRBD and PN-RBD+ groups, along with subclinical degeneration in these regions in the PN-RBD- group when it is compared to healthy controls. The findings of this study therefore support the validity of the body-first versus brain-first model of synucleinopathy spread through the nervous system.

9 LITERATURA

- American Academy of Sleep Medicine. (2005). International classification of sleep disorders, 2nd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014) International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- American Academy of Sleep Medicine. (2023). International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition, Text Revision (ICSD-3-TR). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2023.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>
- Anang, J. B., Nomura, T., Romenets, S. R., Nakashima, K., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2017). Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Parkinsons Dis*, 7(1), 159-162. <https://doi.org/10.3233/JPD-160925>
- Arotcarena, M. L., Dovero, S., Prigent, A., Bourdenx, M., Camus, S., Porras, G.,...Bezard, E. (2020). Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain*, 143(5), 1462-1475. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa096>
- Aserinsky, E., Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274. <https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>
- Ashraf-Ganjouei, A., Moradi, K., Aarabi, M., Abdolalizadeh, A., Kazemi, S. Z., Kasaeian, A., & Vahabi, Z. (2021). The Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 11(2), 747-755. <https://doi.org/10.3233/JPD-202134>
- Aurora, R. N., Zak, R. S., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karippot, A.,...Medicine, A. A. o. S. (2010). Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med*, 6(4), 389-401.
- Baumann-Vogel, H., Hor, H., Poryazova, R., Valko, P., Werth, E., & Baumann, C. R. (2020). REM sleep behavior in Parkinson disease: Frequent, particularly with higher age. *PLoS One*, 15(12), e0243454.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243454>

- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J.,...Consortium, A. P. s. D. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*, 117(6), 613-634. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>
- Berry, R. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015. In.
- Bliwise, D. L., Mercaldo, N. D., Avidan, A. Y., Boeve, B. F., Greer, S. A., & Kukull, W. A. (2011). Sleep disturbance in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a multicenter analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 31(3), 239-246. <https://doi.org/10.1159/000326238>
- Bliwise, D. L., Trotti, L. M., Greer, S. A., Juncos, J. J., & Rye, D. B. (2010). Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson disease. *Ann Neurol*, 68(3), 353-359. <https://doi.org/10.1002/ana.22076>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M.,...Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14(8), 754-762. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M. H., Barbagli, B., Fort, P., & Luppi, P. H. (2002). The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*, 16(10), 1959-1973. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02257.x>
- Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2019). Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis*, 9(s2), S281-S295. <https://doi.org/10.3233/JPD-191721>
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1), 121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Brooks, P. L., & Peever, J. H. (2008). Unraveling the mechanisms of REM sleep atonia. *Sleep*, 31(11), 1492-1497. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1492>

- Bruno, V., Ruiz-Lopez, M., Terroba-Chambi, C., Freitas, M. E., Rajalingam, R., Chang, A.,...Lang, A. E. (2023). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Survey-Based Study. *Can J Neurol Sci*, 50(5), 703-709. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.291>
- Bugalho, P., & Salavisa, M. (2019). Factors Influencing the Presentation of REM Sleep Behavior Disorder: The Relative Importance of Sex, Associated Neurological Disorder, and Context of Referral to Polysomnography. *J Clin Sleep Med*, 15(12), 1789-1798. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8086>
- Bušková, J., Klempíř, J., Majerová, V., Picmausová, J., Sonka, K., Jech, R.,...Růžicka, E. (2011). Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. *J Neurol*, 258(12), 2254-2259. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6109-7>
- Bušková, J., Peřinová, P., Miletínová, E., Dušek, P., Růžicka, E., Šonka, K., & Kemlink, D. (2019). Validation of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in the Czech population. *BMC Neurol*, 19(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1340-4>
- Cesari, M., Heidebreder, A., St Louis, E. K., Sixel-Döring, F., Bliwise, D. L., Baldelli, L.,...Stefani, A. (2022). Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*, 45(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>
- Chahine, L. M., Kauta, S. R., Daley, J. T., Cantor, C. R., & Dahodwala, N. (2014). Surface EMG activity during REM sleep in Parkinson's disease correlates with disease severity. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(7), 766-771. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.011>
- Chase, M. H., & Morales, F. R. (1990). The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. *Annu Rev Psychol*, 41, 557-584. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.41.020190.003013>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & Excellence, N. I. f. C. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)

- Danzer, K. M., Krebs, S. K., Wolff, M., Birk, G., & Hengerer, B. (2009). Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology. *J Neurochem*, 111(1), 192-203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06324.x>
- Darcourt, J., Booij, J., Tatsch, K., Varrone, A., Vander Borcht, T., Kapucu, O. L.,... Van Laere, K. (2010). EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(2), 443-450. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1267-x>
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00568-3)
- Dement, W., & Fischer, C. (1963). Experimental interference with the sleep cycle. *Can Psychiatr Assoc J*, 8, 400-405. <https://doi.org/10.1177/070674376300800610>
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9(4), 673-690. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90088-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90088-3)
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*, 32(3), 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Dušek, P., Ibarburu, V. L. Y. L., Bezdicek, O., Dall'antonia, I., Dostálová, S., Kovalská, P.,...Šonka, K. (2019). Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Sci Rep*, 9(1), 15463. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51710-y>
- Ebina, J., Mizumura, S., Ishii, N., Kobayashi, Y., Shibukawa, M., Morioka, H.,...Kano, O. (2023). Reduced. *J Neurol*, 270(9), 4385-4392. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11770-7>
- Economou, N. T., Bonakis, A., Ghika, A., Ferini-Strambi, L., Vassilopoulos, D., & Kyrozi, A. (2011). Lamotrigine withdrawal may worsen RBD symptoms. *Neurologist*, 17(5), 279-281. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31822c3e5d>
- Fearon, C., Lang, A. E., & Espay, A. J. (2021). The Logic and Pitfalls of Parkinson's Disease as "Brain-First" Versus "Body-First" Subtypes. *Mov Disord*, 36(3), 594-598. <https://doi.org/10.1002/mds.28493>

- Feemster, J., St Louis, E. K., & Auger, R. R. (2020). Differential Impact on Isolated REM Sleep without Atonia by Varying Antidepressant Therapies. *J Affect Disord Rep*, 1. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2020.100007>
- Feemster, J. C., Jung, Y., Timm, P. C., Westerland, S. M., Gossard, T. R., Teigen, L. N.,...St Louis, E. K. (2019). Normative and isolated rapid eye movement sleep without atonia in adults without REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 42(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz124>
- Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol*, 72(8), 863-873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>
- Figorilli, M., Marques, A. R., Vidal, T., Delaby, L., Meloni, M., Pereira, B.,...Fantini, M. L. (2020). Does REM sleep behavior disorder change in the progression of Parkinson's disease? *Sleep Med*, 68, 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.12.013>
- Figorilli, M., Meloni, M., Lanza, G., Casaglia, E., Lecca, R., Saibene, F. L.,...Puligheddu, M. (2023). Considering REM Sleep Behavior Disorder in the Management of Parkinson's Disease. *Nat Sci Sleep*, 15, 333-352. <https://doi.org/10.2147/NSS.S266071>
- Frauscher, B., Iranzo, A., Gaig, C., Gschliesser, V., Guaita, M., Raffelseder, V.,...Group, S. S. I. B. (2012). Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35(6), 835-847. <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>
- Frauscher, B., Iranzo, A., Högl, B., Casanova-Molla, J., Salamero, M., Gschliesser, V.,...group), S. S. I. B. (2008). Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 31(5), 724-731. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.724>
- Frauscher, B., Jennum, P., Ju, Y. E., Postuma, R. B., Arnulf, I., Cochen De Cock, V.,...Manni, R. (2014). Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, 82(12), 1076-1079. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000247>

- Fujita, H., Shiina, T., Sakuramoto, H., Nozawa, N., Ogaki, K., & Suzuki, K. (2022). Sleep and Autonomic Manifestations in Parkinson's Disease Complicated With Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurosci*, 16, 874349. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.874349>
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P.,...Force, M. D. S. U. R. T. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Halsband, C., Zapf, A., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., & Mollenhauer, B. (2018). The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire is not Valid in De Novo Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 5(2), 171-176. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12591>
- Hoque, R., & Chesson, A. L. (2010). Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*, 6(1), 79-83.
- Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N.,...Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*, 143(10), 3077-3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- Horsager, J., & Borghammer, P. (2024). Brain-first vs. body-first Parkinson's disease: An update on recent evidence. *Parkinsonism Relat Disord*, 122, 106101. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106101>
- Horsager, J., Knudsen, K., & Sommerauer, M. (2022). Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 164, 105626. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105626>

- Howell, M., Avidan, A. Y., Foldvary-Schaefer, N., Malkani, R. G., During, E. H., Roland, J. P.,...Ramar, K. (2023). Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 19(4), 759-768. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10424>
- Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*, 14(1), 40-55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F.,...Santamaría, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>
- Iranzo, A., Frauscher, B., Santos, H., Gschliesser, V., Ratti, L., Falkenstetter, T.,...Group, S. S. I. B. (2011). Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 12(3), 284-288. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.021>
- Iranzo, A., Marrero-González, P., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J., & Vilaseca, I. (2021). Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder. *J Neurol*, 268(3), 963-966. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10229-3>
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 5(7), 572-577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8)
- Iranzo, A., Ratti, P. L., Casanova-Molla, J., Serradell, M., Vilaseca, I., & Santamaria, J. (2009). Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 32(9), 1149-1153. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.9.1149>
- Iranzo, A., & Santamaría, J. (2005). Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 28(2), 203-206. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.2.203>
- Jellinger, K. A. (2010). Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med*, 14(3), 457-487. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

- Jouvet, M., Jeannerod, M., & Delorme, F. (1965). [Organization of the system responsible for phase activity during paradoxal sleep]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 159(7), 1599-1604.
- Jouvet, M., & Michel, F. (1959). [Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 153(3), 422-425.
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S.,...Gagnon, J. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, 40(8).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- Jung, Y. J., & Oh, E. (2021). Is REM sleep behavior disorder a friend or foe of obstructive sleep apnea? Clinical and etiological implications for neurodegeneration. *J Clin Sleep Med*, 17(6), 1305-1312. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9144>
- Kakazu, V. A., Poyares, D., Tufik, S., Ferraz, H. B., & Pires, G. N. (2024). History of symptoms consistent with REM sleep behavior disorder in a population with Parkinson's Disease. *Sleep Med*, 124, 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.09.042>
- Kang, S. H., Yoon, I. Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147-1152. <https://doi.org/10.5665/sleep.2874>
- Kim, S., Kwon, S. H., Kam, T. I., Panicker, N., Karuppagounder, S. S., Lee, S.,...Ko, H. S. (2019). Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*, 103(4), 627-641.e627. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
- Kim, Y. E., & Jeon, B. S. (2014). Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 4(2), 237-244. <https://doi.org/10.3233/JPD-130293>
- Kumru, H., Santamaria, J., Tolosa, E., & Iranzo, A. (2007). Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 8(7-8), 779-783. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.02.005>
- Lam, S. P., Zhang, J., Tsoh, J., Li, S. X., Ho, C. K., Mok, V.,...Wing, Y. K. (2010). REM sleep behavior disorder in psychiatric populations. *J Clin Psychiatry*, 71(8), 1101-1103. <https://doi.org/10.4088/JCP.105877gry>

- Lee, J. E., Kim, K. S., Shin, H. W., & Sohn, Y. H. (2010). Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(2), 105-108. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.005>
- Lee, K., Baron, K., Soca, R., & Attarian, H. (2016). The Prevalence and Characteristics of REM Sleep without Atonia (RSWA) in Patients Taking Antidepressants. *J Clin Sleep Med*, 12(3), 351-355. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5582>
- Li, X., Zong, Q., Liu, L., Liu, Y., Shen, Y., Tang, X.,...Zhou, J. (2023). Sex differences in rapid eye movement sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 71, 101810. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101810>
- Liu, Y., Zhang, J., Lam, S. P., Yu, M. W. M., Li, S. X., Zhou, J.,...Wing, Y. K. (2019). Electromyography activity level in rapid eye movement sleep predicts neurodegenerative diseases in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 5-year longitudinal study. *Sleep Med*, 56, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.018>
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589-594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>
- Luppi, P. H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L.,...Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev*, 15(3), 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.08.002>
- Madetko, N., Marzec, W., Kowalska, A., Przewodowska, D., Alster, P., & Koziorowski, D. (2022). Anti-IgLON5 Disease - The Current State of Knowledge and Further Perspectives. *Front Immunol*, 13, 852215. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.852215>
- Marsden, C. D. (1990). Parkinson's disease. *Lancet*, 335(8695), 948-952. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91006-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91006-v)
- Mašková, J., Školoudík, D., Štofániková, P., Ibarburu, V., Kemlink, D., Zogala, D.,...Dušek, P. (2020). Comparative study of the substantia nigra echogenicity and. *Sleep Med*, 70, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.012>

- McCarter, S. J., St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2012). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12(2), 182-192. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0253-z>
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Boeve, B. F., Sandness, D. J., & Silber, M. H. (2014). Greatest rapid eye movement sleep atonia loss in men and older age. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(9), 733-738. <https://doi.org/10.1002/acn3.93>
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Boswell, C. L., Dueffert, L. G., Slocumb, N., Boeve, B. F.,...Tippmann-Peikert, M. (2014). Factors associated with injury in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 15(11), 1332-1338. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.06.002>
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Sandness, D. J., Arndt, K., Erickson, M., Tabatabai, G.,...Silber, M. H. (2015). Antidepressants Increase REM Sleep Muscle Tone in Patients with and without REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 38(6), 907-917. <https://doi.org/10.5665/sleep.4738>
- McEwen, B. S., & Alves, S. E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*, 20(3), 279-307. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0365>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D.,...Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKenna, D., & Peever, J. (2017). Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 32(5), 636-644. <https://doi.org/10.1002/mds.27003>
- Miyamoto, T., & Miyamoto, M. (2022). Odor identification predicts the transition of patients with isolated RBD: A retrospective study. *Ann Clin Transl Neurol*, 9(8), 1177-1185. <https://doi.org/10.1002/acn3.51615>
- Mukai, Y., & Yamanaka, A. (2023). Functional roles of REM sleep. *Neurosci Res*, 189, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.12.009>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I.,...Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

- Neikrug, A. B., Avanzino, J. A., Liu, L., Maglione, J. E., Natarajan, L., Corey-Bloom, J.,...Ancoli-Israel, S. (2014). Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep Med*, 15(8), 959-966. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.04.009>
- Nepozitek, J., Dostalova, S., Dusek, P., Kemlink, D., Prihodova, I., Ibarburu Lorenzo Y Losada, V.,...Sonka, K. (2019). Simultaneous tonic and phasic REM sleep without atonia best predicts early phenoconversion to neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 42(9). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz132>
- Nomura, T., Inoue, Y., Högl, B., Uemura, Y., Yasui, K., Sasai, T.,...Nakashima, K. (2011). Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(3), 264-271. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02201.x>
- Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., & Nakashima, K. (2013). Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*, 14(2), 131-135. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.011>
- Ogaki, K., Fujita, H., Nozawa, N., Shiina, T., Sakuramoto, H., & Suzuki, K. (2023). Factors contributing to sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*, 14, 1097251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1097251>
- Onofrj, M., Bonanni, L., Albani, G., Mauro, A., Bulla, D., & Thomas, A. (2006). Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J Neurol Sci*, 248(1-2), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.025>
- Ozekmekçi, S., Apaydın, H., & Kiliç, E. (2005). Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg*, 107(4), 306-309. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.09.021>
- Palma, J. A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E. A., Low, P. A., Miglis, M. G., Jaradeh, S.,...Kaufmann, H. (2015). Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*, 25(1), 69-75. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0279-9>
- Parkkinen, L., Pirttilä, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 115(4), 399-407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0346-6>

- Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*, 37(5), 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.009>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J.,...Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Poryazova, R., Oberholzer, M., Baumann, C. R., & Bassetti, C. L. (2013). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med*, 9(1), 55-59A. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2340>
- Postuma, R. B., Berg, D., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Deuschl, G.,...Stern, M. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 15(6), 546-548. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00116-2)
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W.,...Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S.,...Gagnon, J. F. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 27(6), 720-726. <https://doi.org/10.1002/mds.24939>
- Postuma, R. B., & Gagnon, J. F. (2011). Symmetry of Parkinson's disease and REM sleep: one piece of the puzzle. *Ann Neurol*, 69(5), 905; author reply 906. <https://doi.org/10.1002/ana.22259>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104-1113. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompré, S., & Montplaisir, J. Y. (2010). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74(3), 239-244. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ca0166>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Tuineaig, M., Bertrand, J. A., Latreille, V., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2013). Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*, 36(11), 1579-1585. <https://doi.org/10.5665/sleep.3102>

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008a). Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 23(12), 1665-1672. <https://doi.org/10.1002/mds.22099>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008b). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(10), 1117-1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149195>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R.,...Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G.,...Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(10), 1601-1608. <https://doi.org/10.1002/mds.27362>
- Prodoehl, J., Planetta, P. J., Kurani, A. S., Comella, C. L., Corcos, D. M., & Vaillancourt, D. E. (2013). Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol*, 70(1), 100-106. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.582>
- Pujol, M., Pujol, J., Alonso, T., Fuentes, A., Pallerola, M., Freixenet, J.,...Iranzo, A. (2017). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med*, 40, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.021>
- Rana, A. Q., Ahmed, U. S., Chaudry, Z. M., & Vasan, S. (2015). Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*, 15(5), 549-562. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1038244>
- Raunio, A., Kaivola, K., Tuimala, J., Kero, M., Oinas, M., Polvikoski, T.,...Myllykangas, L. (2019). Lewy-related pathology exhibits two anatomically and genetically distinct progression patterns: a population-based study of Finns aged 85. *Acta Neuropathol*, 138(5), 771-782. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02071-3>

- Ren, P. H., Lauckner, J. E., Kachirskaia, I., Heuser, J. E., Melki, R., & Kopito, R. R. (2009). Cytoplasmic penetration and persistent infection of mammalian cells by polyglutamine aggregates. *Nat Cell Biol*, *11*(2), 219-225. <https://doi.org/10.1038/ncb1830>
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Nelson, J., Markesbery, W., Davis, D.,... White, L. R. (2004). Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol*, *56*(4), 532-539. <https://doi.org/10.1002/ana.20226>
- Ryu, D. W., Yoo, S. W., Oh, Y. S., Lee, K. S., Ha, S., & Kim, J. S. (2022). Comparison of disease progression between brain-predominant Parkinson's disease versus Parkinson's disease with body-involvement phenotypes. *Neurobiol Dis*, *174*, 105883. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105883>
- Sakai, K. (2015). Paradoxical (rapid eye movement) sleep-on neurons in the laterodorsal pontine tegmentum in mice. *Neuroscience*, *310*, 455-471. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.063>
- Salawu, F. K., Danburam, A., & Olokoba, A. B. (2010). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Niger J Med*, *19*(2), 126-131. <https://doi.org/10.4314/njm.v19i2.56496>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, *18*(8), 509. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.91>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, *9*(2), 293-308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, *46*(2), 388-393. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.388>
- Schenck, C. H., Lee, S. A., Bornemann, M. A., & Mahowald, M. W. (2009). Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci*, *54*(6), 1475-1484. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2009.01163.x>
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, *132*(Pt 11), 2947-2957. <https://doi.org/10.1093/brain/awp234>

- Shen, Y., Dai, Y. P., Wang, Y., Li, J., Xiong, K. P., Mao, C. J.,...Liu, C. F. (2017). Two polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Clinical variations insight for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 44, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.003>
- Shen, Y., Xiong, K. P., Li, J., Mao, C. J., Chen, J., He, P. C.,...Liu, C. F. (2015). Clinical correlates of rapid eye movement sleep without atonia in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 126(6), 1198-1203. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.014>
- Sixel-Döring, F., Muntean, M. L., Petersone, D., Leha, A., Lang, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2023). The Increasing Prevalence of REM Sleep Behavior Disorder with Parkinson's Disease Progression: A Polysomnography-Supported Study. *Mov Disord Clin Pract*, 10(12), 1769-1776. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13908>
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822e560e>
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37(3), 431-438. <https://doi.org/10.5665/sleep.3468>
- Sixel-Döring, F., Zimmermann, J., Wegener, A., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2016). The Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Early Parkinson Disease. *Sleep*, 39(9), 1737-1742. <https://doi.org/10.5665/sleep.6102>
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S. T., Chagas, M. H. N., Fernandes, R. M. F., Tumas, V., & Eckeli, A. L. (2017). High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol*, 78(5-6), 330-337. <https://doi.org/10.1159/000481939>
- Solla, P., Wang, Q., Frau, C., Floris, V., Loy, F., Sechi, L. A., & Masala, C. (2023). Olfactory Impairment Is the Main Predictor of Higher Scores at REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire in Parkinson's Disease Patients. *Brain Sci*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci13040599>
- Sommerauer, M., Valko, P. O., Werth, E., Poryazova, R., Hauser, S., & Baumann, C. R. (2014). Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(4), 460-462. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.005>

- Sringean, J., Stefani, A., Marini, K., Bergmann, M., Werkmann, M., Holzknecht, E.,...Högl, B. (2021). Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia are more frequent in advanced versus early Parkinson's disease. *Sleep*, 44(9). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab067>
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22(16), 2386-2393. <https://doi.org/10.1002/mds.21740>
- Sumi, Y., Matsuo, M., Nakabayashi, T., Masuda, F., Takahashi, M., Kanemura, T.,...Kadotani, H. (2017). Changes in the symptom frequency of rapid eye movement sleep behavior disorder according to disease duration. *Sleep Science and Practice*, 1(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s41606-017-0017-4>
- Tachibana, N., Kimura, K., Kitajima, K., Shinde, A., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1997). REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(5), 678-681. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.5.678>
- Takeuchi, N., Sasai-Sakuma, T., & Inoue, Y. (2020). Gender differences in clinical findings and α -synucleiopathy-related markers in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 66, 216-219. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1261>
- Tan, L., Zhou, J., Yang, L., Ren, R., Zhang, Y., Li, T., & Tang, X. (2017). Duloxetine-induced rapid eye movement sleep behavior disorder: a case report. *BMC Psychiatry*, 17(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1535-4>
- Teman, P. T., Tippmann-Peikert, M., Silber, M. H., Slocumb, N. L., & Auger, R. R. (2009). Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med*, 10(1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.019>
- Tison, F., Wenning, G. K., Quinn, N. P., & Smith, S. J. (1995). REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(3), 379-380. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.3.379-a>
- Tseng, J. Y., Kolb, P. E., Raskind, M. A., & Miller, M. A. (1997). Estrogen regulates galanin but not tyrosine hydroxylase gene expression in the rat locus ceruleus. *Brain Res Mol Brain Res*, 50(1-2), 100-106. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00164-2](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00164-2)

- Uchida, S., Soya, S., Saito, Y. C., Hirano, A., Koga, K., Tsuda, M.,...Sakurai, T. (2021). A Discrete Glycinergic Neuronal Population in the Ventromedial Medulla That Induces Muscle Atonia during REM Sleep and Cataplexy in Mice. *J Neurosci*, 41(7), 1582-1596. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0688-20.2020>
- Uchihara, T., & Giasson, B. I. (2016). Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol*, 131(1), 49-73. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1485-1>
- Valencia Garcia, S., Brischoux, F., Clément, O., Libourel, P. A., Arthaud, S., Lazarus, M.,...Fort, P. (2018). Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun*, 9(1), 504. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02761-0>
- Van Den Berge, N., Ferreira, N., Gram, H., Mikkelsen, T. W., Alstrup, A. K. O., Casadei, N.,...Borghammer, P. (2019). Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol*, 138(4), 535-550. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02040-w>
- van der Helm, E., & Walker, M. P. (2011). Sleep and Emotional Memory Processing. *Sleep Med Clin*, 6(1), 31-43. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.12.010>
- Vetrugno, R., Alessandria, M., D'Angelo, R., Plazzi, G., Provini, F., Cortelli, P., & Montagna, P. (2009). Status dissociatus evolving from REM sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med*, 10(2), 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.01.009>
- Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 19(11), 1306-1312. <https://doi.org/10.1002/mds.20153>
- Yoritaka, A., Ohizumi, H., Tanaka, S., & Hattori, N. (2009). Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol*, 61(3), 164-170. <https://doi.org/10.1159/000189269>
- Zhang, J., Xu, C. Y., & Liu, J. (2017). Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol*, 17(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0795-4>
- Zhou, J., Zhang, J., Li, Y., Du, L., Li, Z., Lei, F.,...Tang, X. (2015). Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Med*, 16(3), 414-418. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.020>

Zimansky, L., Muntean, M. L., Leha, A., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., & Sixel-Döring, F. (2021). Incidence and Progression of Rapid Eye Movement Behavior Disorder in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 8(4), 534-540. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13168>

10 SEZNAM PUBLIKACÍ

PRÁCE, KTERÉ JSOU PODKLADEM DIZERTAČNÍ PRÁCE

- 1) **Peřinová P.**, Nepožitek J., Dostálová S., Bezdíček O., Růžička E., Dušek P., Šonka K. Comparison of quantitative REM without atonia parameters in isolated REM sleep behavior disorder and early untreated Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 2024, vol. 114, s. 290-296. doi: 10.1016/j.sleep.2024.01.003.
IF (2023) = 3,8
- 2) **Peřinová P.**, Plchová L., Bušková J., Kemlink D., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Dostálová S., Vorlová T., Šonka K. Follow-up pacientů s idiopatickou poruchou chování v REM spánku - fenokonverze do parkinsonského syndromu a demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2018, vol. 81/114, s. 205-207. doi: 10.14735/amcsnn2018205.
IF (2018) = 0,3
- 3) **Peřinová P.**, Šonka K. Sekundární porucha chování v REM spánku - přehledový článek. *Psychiatrie*, 2019, vol. 23, s. 77-82. ISSN 1211-7579.
- 4) Nepožitek J., Dostálová S., Dušek P., Kemlink D., Příhodová I., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Friedrich L., Bezdíček O., Nikolai T., **Peřinová P.**, Dall'Antonia I., Dušek P., Ruml M., Růžička E. Simultaneous tonic and phasic REM sleep without atonia best predicts early phenoconversion to neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 2019, vol. 42. doi: 10.1093/sleep/zsz132
IF (2019) = 4,8
- 5) Nepožitek J., Varga Z., Dostálová S., **Peřinová P.**, Keller J., Robinson S., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Příhodová I., Bezdíček O., Růžička E., Šonka K., Dušek P. Magnetic susceptibility changes in the brainstem reflect REM sleep without atonia severity in isolated REM sleep behavior disorder. *NPJ Parkinsons Disease*, 2023, vol. 9. doi: 10.1038/s41531-023-00557-2.
IF (2023) = 6,7

- 6) Dušek P., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Bezdíček O., Dall'Antonia I., Dostálová S., Kovalská P., Krupička R., Nepožitek J., Nikolai T., Novotný M., **Peřinová P.**, Rusz J., Serranová T., Tykalová T. Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9. doi: 10.1038/s41598-019-51710-y
IF (2019) = 3,9
- 7) Dusek P., Bezdicek O., Brozová H., DalAntonia I., Dostálová S., Havráňková P., Klempir J., Mana J., Maskova J., Nepozitek J., Roth J., **Perinova P.**, Ruzicka F., Serranová T., Trnka J., Ulmanová O., Zogala D., Jech R., Sonka K., Růžicka E. (2020). Clinical characteristics of newly diagnosed Parkinson's disease patients included in the longitudinal BIO-PD study. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 2020. doi: 10.48095/cccsnn2020633.
IF (2020) = 0,3
- 8) Bezdíček O., Nikolai T., Nepožitek J., **Peřinová P.**, Kemlink D., Dušek P., Příhodová I., Dostálová S., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Trnka J., Kupka K., Mecková Z., Keller J., Vymazal J. Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *The Clinical Neuropsychologist*, 2018, vol. 32, s. 1019-1037. doi: 10.1080/13854046.2017.1394493.
IF (2018) = 2,0
- 9) Wenke Š, Mana J, Havlík F, Cohn M, Nikolai T, Buschke H, Nepožitek J, **Peřinová P**, Dostálová S, Ibarburu Lorenzo Y Losada V, Růžicka E, Šonka K, Dušek P, Bezdicek O. Characterization of memory profile in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2022 Apr;44(3):237-250. doi: 10.1080/13803395.2022.2107182.
IF (2022) = 2,2
- 10) Bušková J., **Peřinová P.**, Miletínová E., Dušek P., Růžicka E., Šonka K., Kemlink D. Validation of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in the Czech population. *BMC Neurology*, 2019, vol. 19. doi: 10.1186/s12883-019-1340-4.
IF (2019) = 2,3

- 11) Dall'Antonia I., Dušek P., Tesař A., Nepožitek J., Dostálová S., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Příhodová I., Bezdíček O., Nikolai T., **Peřinová P.**, Dušek P., Růžička E., Šonka K. Olfactory dysfunction in a cohort of Czech patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2019, vol. 82, s. 415-419. doi: 10.14735/amcsnn2019415.
IF (2019) = 0,3

OSTATNÍ PUBLIKOVANÉ PRÁCE

- 12) **Peřinová P.**, Feketeová E., Kemlink D., Kovalská P., Chlebušová K., Nepožitek J., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Králíková E., Nevšímalová S., Šonka K. Smoking Prevalence and Its Clinical Correlations in Patients with Narcolepsy-cataplexy. *Prague Medical Report*, 2016, vol. 117, s. 81-89. ISSN 1214-6994.
- 13) **Peřinová P.**, Feketeová E., Wierzbicka A., Kemlink D., Kovalská P., Nepožitek J., Ibarburu V., Králíková E., Nevšímalová S., Šonka K. Prevalence kouření u střeoevropských pacientů s narkolepsií s kataplexií, narkolepsií bez kataplexie a idiopatickou hypersomnií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2017, vol. 80, s. 561-563. doi: 10.14735/amcsnn2017561.
IF (2017) = 0,5
- 14) Williams SR, Henzler N, **Peřinová P.**, Morrison IA, Ellis JG, Riha RL. Trauma Immediately Preceding REM-Behavior Disorder: A Valuable Prognostic Marker? *Front Neurol.* 2021 Nov 24;12:710584. doi: 10.3389/fneur.2021.710584.
IF (2021) = 4,0
- 15) Nepožitek J, Unalp C, Dostalova S, Dusek P, Kemlink D, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo Y Losada V, Trnka J, Zogala D, Bezdicek O, Nikolai T, **Perinova P.**, Dall'Antonia I, Ruzicka E, Sonka K. Systematic video-analysis of motor events during REM sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder, follow-up and DAT-SPECT. *Sleep Med.* 2021 Jul;83:132-144. doi: 10.1016/j.sleep.2021.04.033.
IF (2021) = 4,8
- 16) Nepožitek J., Dostálová S., Kemlink D., Friedrich L., Příhodová I., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Dušek P., Bezdíček O., Nikolai T., **Peřinová P.**, Dall'Antonia I., Dušek P., Ruml M., Růžička E. Fragmentary myoclonus in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*, 2019, vol. 28. doi: 10.1111/jsr.12819.
IF (2019) = 3,6

- 17) Dostálová S., Šusta M., Nepožitek J., **Peřinová P.**, Příhodová I., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Dall'Antonia I., Bezdíček O., Nikolai T., Šonka K.
Polysomnografické nálezy u osob nad 50 let bez subjektivních příznaků poruch spánku. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2020, vol. 83, s. 57-63.
doi: 10.14735/amcsnn202057.
IF (2020) = 0,3
- 18) Kovalská P., Nepožitek J., Kemlink D., Dostálová S., **Peřinová P.**, Šonka K.
Polysomnografické nálezy mužů s narkolepsií typu 1 ve věku nad 55 let. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2023, vol. 86, s. 397-402.
doi: 10.48095/cccsnn2023397.
IF (2023) = 0,3
- 19) Burdová, K., Filip, P., Šonka, K., Dušek, P., Nepožitek, J., Štofániková, P., Dostálová, S., **Peřinová, P.**, Jech, R. (2023). Hippocampal and amygdala atrophy rates correlate with the severity of sleep apnoea in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders, vol.113.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105677>.
IF (2023) = 3,1

Kolektivní monografie

- 20) Rusina R., Matěj R., Bartoš A., Bělohlávek O., Bezdíček O., Buncová M., Cséfalvay Z., Gregor V., Holmerová I., Hort J., Johanidesová S., Keller J., Laczó J., Nikolai T., **Peřinová P.**, et al. Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Mladá Fronta, 2019, 447 s. ISBN 978-80-204-5123-1.
- 21) Příhodová I., Dostálová S., Betka J., Ibarburu Lorenzo Y Losada V., Janoušek P., Marinčák Vranková Z., Nepožitek J., Ondrová M., **Peřinová P.**, Praško J., Vaňek J., Závěšická L. Spánková medicína v kazuistikách. Praha: EEZY, 2023, 343 s. ISBN 978-80-88506-01-0.

11 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Polysomnografický záznam REM spánku bez poruchy svalové atonie.....	26
Obr. 2 Polysomnografický záznam REM spánku s tonickou poruchou atonie	27
Obr. 3 Polysomnografický záznam REM spánku s fázickou poruchou atonie	28
Obr. 4 Polysomnografický záznam REM spánku se smíšenou poruchou atonie	29
Obr. 5 Schématické znázornění progresu synukleinopatie v čase dle teorie Braaka a kol..	33
Obr. 6 Zjednodušená ilustrace předpokládaných cest šíření synukleinopatie podle body- first a brain- first modelu patofyziologie Parkinsonovy nemoci	35
Obr. 7 Grafické znázornění distribuce depozit α -synukleinu v jednotlivých fázích nemoci (prodromální, rozvinuté a pozdní stadium) u brain-first versus body-first modelu Parkinsonovy nemoci.....	36
Obr. 8 REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBD-SQ) – česká verze.....	43
Obr. 9 Rozdíly ve fázické a tonické RWA u skupin mužů a žen bez RBD (tj. kontroly, PN-RBD-) a s RBD (tj. iRBD, PN-RBD+)	57

12 SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Diagnostická kritéria RBD podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD 3) z roku 2014	19
Tab. 2 Demografické a klinické parametry všech skupin a jejich porovnání.....	50
Tab. 3 Polysomnografické parametry jednotlivých skupin a jejich porovnání	51
Tab. 4 Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinami iRBD a PN-RBD+.....	52
Tab. 5 Polysomnografická data skupin iRBD a PN-RBD + a jejich porovnání.....	53
Tab. 6 Spearmanův pořadový korelační koeficient RWA a klinických parametrů u skupin iRBD a PN-RBD+.....	54
Tab. 7 Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinou kontrol a PN-RBD -.....	55
Tab. 8 Polysomnografické nálezy skupiny kontrol a PN-RBD - a jejich porovnání.....	56
Tab. 9 Zastoupení RWA u mužů a žen v rámci jednotlivých studijních skupin	57
Tab. 10 Porovnání demografických, klinických a polysomnografických nálezů u pacientů prostých užívání antidepressivní a anxiolytické medikace	59