

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Jiří Nepožitek

Porucha chování v REM spánku:

Charakteristika polysomnografických a behaviorálních projevů

REM sleep behavior disorder:

Characteristics of polysomnographic and behavioral manifestations

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Praha, 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze, 24.6.2019

JIŘÍ NEPOŽITEK

Poděkování

Nejprve bych chtěl poděkovat mému školiteli prof. MUDr. Karlovi Šonkovi, DrSc. za skvělé odborné vedení a neocenitelné konzultace v průběhu celého doktorského studia, za přínosné rady a cenné připomínky k disertační práci.

Také děkuji MUDr. Simoně Dostálové, Ph.D. za četné odborné konzultace ke zpracování práce, doc. MUDr. Davidovi Kemlinkovi, Ph.D. a MUDr. Petrovi Duškovi, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat, praktické rady a doporučení.

Velký dík patří celému týmu lékařů a odborných laborantek Centra pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN, kteří se svojí prací podíleli na vzniku publikací, na jejichž základě vznikla tato práce.

V neposlední řadě patří mé poděkování mojí rodině, jmenovitě mé ženě Kateřině Nepožitkové, mým rodičům Marii a Jiřímu Nepožitkovým, Jakubovi Nepožitkovi, Aleně a Vladimírovi Hrbkovým a Michalovi Hrbkovi za neutuchající podporu při studiu.

Identifikační záznam

NEPOŽITEK, Jiří. *Porucha chování v REM spánku: Charakteristika polysomnografických a behaviorálních projevů. [REM sleep behavior disorder: Characteristics of polysomnographic and behavioral manifestations]*. Praha, 2019. 78 s., 8 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK. Školitel Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Abstrakt

Porucha chování v REM spánku (RBD) je onemocnění charakterizované abnormální motorickou aktivitou odpovídající obsahu snu. Porucha svalové atonie v REM spánku (RWA) a behaviorální projevy jsou hlavními příznaky registrovatelnými video-polysomnografií (PSG). Protože idiopatická RBD (iRBD) je považována za prodromální fázi synukleinopatií, je dnes v popředí výzkumu hledání markerů časně konverze. Cílem práce bylo sledovat skupinu nemocných s iRBD s ohledem na vývoj do manifestní neurodegenerativní nemoci, najít a otestovat nový polysomnografický marker fenokonverze, provést analýzu pohybů z videozáznamu a kvantifikovat excesivní fragmentární myoklonus (EFM), který je častým nálezem u neurodegenerativních procesů.

Celkem 55 pacientů s iRBD bylo sledováno po dobu $2,3 \pm 0,7$ let. Roční míra konverze do manifestní synukleinopatie činila 5,5%. Jako nový marker fenokonverze byla navržena smíšená RWA reprezentující současný výskyt tonické a fázické RWA. Zkonvertovaní pacienti vykazovali vyšší smíšenou RWA ($p=0,009$) a ROC analýza potvrdila, že smíšená RWA je mezi ostatními typy RWA nejlepším prediktivním markerem konverze (AUC 0,778). Podle videozáznamu z PSG bylo identifikováno průměrně $114,6 \pm 85,1$ behaviorálních projevů a ty byly klasifikovány podle klinické tíže do 4 kategorií: 67,8% elementárních, 9,1% excesivních, 22,3% scénických a 0,7% násilných. Násilné se vyskytly u 31,3% pacientů. EFM byl diagnostikován v 75,9% u iRBD, zatímco v 34,5% u kontrol ($p=0,003$). Ve kvantitativní analýze nebyl prokázán rozdíl v intenzitě EFM mezi skupinami.

U iRBD by měla být hodnocena smíšená RWA, jakožto nový nejlepší PSG prediktivní marker časně konverze, a EFM, který se vyskytuje u iRBD s vysokou prevalencí. Násilné behaviorální projevy jsou u iRBD časté.

Klíčová slova: Porucha chování v REM spánku, motorická aktivita, polysomnografie, excesivní fragmentární myoklonus

Abstract

REM sleep behavior disorder (RBD) is a disease characterized by abnormal motor activity corresponding to the dream content. REM sleep without atonia (RWA) and behavioral manifestations are the main features registered by video-polysomnography (PSG). Because idiopathic RBD (iRBD) is considered as prodromal stage of synucleinopathies, the direction of current research is the search for markers of early conversion. The goal of this study was to observe the group of patients with iRBD with regard to the development of manifest neurodegenerative disease, to find and test a new polysomnographic marker of phenoconversion, to perform analysis of the movements registered by video and to quantify excessive fragmentary myoclonus (EFM), which is a frequent finding in neurodegenerative processes.

A total of 55 patients with iRBD were observed for 2.3 ± 0.7 years. The annual conversion rate was 5.5%. Mixed RWA, representing simultaneous occurrence of phasic and tonic RWA, was suggested as a new marker of phenoconversion. Converted patients showed a higher mixed RWA ($p=0.009$) and the ROC analysis confirmed that mixed RWA is the best predictive marker of conversion among other RWA types (AUC 0.778). An average of 114.6 ± 85.1 behavioral manifestations were identified by video-PSG and classified by clinical severity into 4 categories: 67.8% elemental, 9.1% excessive, 22.3% scenic and 0.7% violent. Violent behaviors occurred in 31.3% of patients. EFM was diagnosed in 75.9% among iRBD, while in 34.5% among controls ($p=0.003$). The quantitative analysis showed no difference in EFM intensity between groups.

Mixed RWA as the new best PSG predictive marker of early conversion, should be assessed in iRBD, as well as EFM, which occurs with high prevalence in iRBD. Violent behavioral manifestations are frequent in iRBD.

Key words: REM sleep behavior disorder, motor activity, polysomnography, excessive fragmentary myoclonus

Seznam zkratek

AASM	– Americká Akademie Spánkové Medicíny (American Academy of Sleep Medicine)
AHI	– apnoe/hypopne index
AUC	– plocha pod křivkou (area under curve)
BDI-II	– Beckova škála depresivity, druhá revize (Beck Depression Inventory, Second Edition)
BDÚ	– břišní dechové úsilí
BMI	– body mass index
CI	– konfidenční interval (confidence interval)
DAT-SPECT	– jednofotonová emisní výpočetní tomografie s dopaminovým transportérem (dopamine transporter single-photon emission computed tomography scan)
EEG	– elektroencefalografie
EFM	– excesivní fragmentární myoklonus
EHI	– Edinburský dotazník rukosti (Edinburgh Handedness Inventory)
EKG	– elektrokardiografie
EMG	– elektromyografie
EOG	– elektrookulografie
ESS	– Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale)
FDS	– musculi flexores digitorum superficiales
FM	– fragmentární myoklonus
FMI	– index fragmentárního myoklonu (fragmentary myoclonus index)
GABA	– kyselina gama-amino máselná (gamma-aminobutyric acid)
HDÚ	– hrudní dechové úsilí
ICSD	– Mezinárodní klasifikace spánkových poruch (International Classification of Sleep Disorders)

iRBD	– idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder)
ISI	– index tíže nespavosti (Insomnia Severity Index)
Konč.	– končetiny
LBD	– nemoc s Lewyho tělísky (Lewy body disease)
MCI	– mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)
MDS	– Movement Disorders Society
MDS UPDRS	– Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Max	– maximum
Med	– medián
Ment	– elektromyografie musculus mentalis
Mic	– mikrofon (microphone)
Min	– minimum
MoCA	– Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MRI	– magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MSA	– multisystémová atrofie
N	– počet (number)
NA	– neaplikovatelná hodnota (not applicable)
NP	– nosní proudové čidlo
NREM	– bez rychlých očních pohybů (non-rapid eye movements)
NT	– nosní tlakové čidlo
ODI	– index desaturací krve kyslíkem (oxygen desaturation index)
PAF	– izolované autonomní selhávání (pure autonomic failure)
PFM	– fyziologický fragmentární myoklonus (physiologic fragmentary myoclonus)
PLM	– periodické pohyby končetinami (periodic limb movements)

PLMI	– index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index)
PSG	– polysomnografie
RBD	– porucha chování v REM spánku (rapid eye movement sleep behavior disorder)
RBD SQ	– dotazník poruchy chování v REM spánku (rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire)
REM	– rychlé oční pohyby (rapid eye movements)
ROC	– receiver operator characteristic
RR	– relativní riziko (relative risk)
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 sublateralis dorsalis tegmenti
SpO2	– saturace krve kyslíkem
SPT	– trvání úseku spánku (sleep period time)
STAI	– dotazník úzkosti/úzkostnosti (State-Trait Anxiety Inventory)
STAI X1	– dotazník úzkosti/úzkostnosti: aktuální úzkost (State Anxiety Inventory)
STAI X2	– dotazník úzkosti/úzkostnosti: úzkostnost (Trait Anxiety Inventory)
TA	– elektromyografie musculus tibialis anterior
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	12
1.1. Spánek člověka a jeho struktura.....	12
1.2. Parametry spánku.....	14
1.3. Porucha chování v REM spánku.....	15
1.3.1. Idiopatická porucha chování v REM spánku a konverze do neurodegenerativní nemoci.....	16
1.3.2. Patofyziologie poruchy chování v REM spánku.....	19
1.3.3. Porucha svalové atonie v REM spánku.....	21
1.3.4. Behaviorální projevy poruchy chování v REM spánku.....	24
1.4. Fragmentární myoklonus.....	25
2. Cíle práce a hypotézy	28
2.1. Cíle práce.....	28
2.2. Hypotézy.....	28
3. Studijní soubor a metodika	30
3.1. Studijní soubor.....	30
3.2. Klinická vyšetření.....	30
3.3. Vyhodnocení videopolysomnografie.....	32
3.4. Hodnocení poruchy svalové atonie v REM spánku.....	32
3.5. Analýza behaviorálních projevů.....	34
3.6. Hodnocení fragmentárního myoklonu.....	35
3.7. Statistické metody.....	36
4. Výsledky	37
4.1. Základní klinicko-polysomnografický profil.....	37
4.2. Průřezové parametry poruchy atonie v REM spánku.....	39
4.3. Porucha atonie v REM spánku ve vztahu k fenokonverzi.....	40
4.4. Výsledky analýzy behaviorálních projevů poruchy chování v REM spánku...44	
4.5. Výsledky analýzy fragmentárního myoklonu.....	48
5. Diskuse	57
5.1. Interpretace výsledků.....	57
5.2. Limitace práce.....	64

5.3. Budoucí směry.....	65
6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz.....	66
6.1. Zhodnocení hypotéz.....	66
6.2. Závěry a zhodnocení cílů.....	66
7. Seznam literatury.....	68

1. Úvod

1.1. Spánek člověka a jeho struktura

Spánek je významným fyziologickým dějem organismu člověka. Vyskytuje se jako rytmický stav patrný téměř ve všech funkcích organismu, ale jeho hlavní charakteristiku představuje snížená reaktivita na vnější podněty, snížená pohybová aktivita, typické změny aktivity mozku registrovatelné elektroencefalografií (EEG) a okamžitá reverzibilita stavu. Spánek ovlivňuje krevní tlak a srdeční frekvenci, jsou změněny funkce řídicí dechovou aktivitu, v souvislosti se spánkem se mění tělesná teplota, sekrece hormonů, i funkce trávicího a imunitního systému, a také je ve spánku udržován klidový svalový tonus. Spánek je nutnou funkcí pro dennodenní restauraci schopnosti mozku ke kognitivní činnosti a řízení organismu. Je nezbytným předpokladem endokrinní regulace a imunitní kompetence organismu. Spánek vzhledem k běžnému dennímu energetickému příjmu v dnešních dobách pravděpodobně pro dospělého člověka neslouží jako způsob šetření energetickým výdejem, ale má význam pro mozkový energetický metabolismus, doplňování substrátů v mozku a procesy synaptické plasticity. Reparační a regenerační procesy tkání v těle reagující na opotřebení dennodenní aktivitou mají možnost se uplatňovat během motorického klidu ve spánku.

Hlavní metodou sloužící k vyšetření spánku je polysomnografie (PSG). Jedná se o simultánní záznam tří základních parametrů: elektroencefalogramu (EEG), povrchového elektromyogramu (EMG) musculi mentales a elektrookulogramu (EOG) se souběžným záznamem dalších parametrů: dýchání včetně dýchacích pohybů a saturace periferní krve kyslíkem, aktivity vybraných svalů horních a dolních končetin, elektrokardiogramu (EKG) a polohy těla. Pokud je registrace doplněna o videozáznam, metoda se nazývá videopolysomnografie (video-PSG) (Silber M. H. et al., 2007). Postup hodnocení polysomnografického záznamu je standardizován, spánková stádia se hodnotí po 30-sekundových úsecích konvenčně nazývaných epochy (Rechtschaffen A. & Kales A., 1968).

Na základě elektrofyziologických parametrů jsou kromě bdělosti definovány dva funkční stavy během spánku: NREM spánek (non-rapid eye movement sleep – spánek bez rychlých očních pohybů) a REM spánek (rapid eye movement sleep – spánek s rychlými očními pohyby). NREM spánek se konvenčně rozděluje do 3 spánkových stádií: NREM 1, 2 a 3. Bdělost a jednotlivá spánková stádia včetně REM spánku se liší

svojí typickou charakteristikou podle tří základních parametrů registrovaných při PSG: EEG, EOG a EMG.

Nerelaxovaná bdělost vykazuje vysokou desynchronizaci EEG záznamu, s vlnami z pásma beta 18 Hz a více a artefakty z pohybů očí. Relaxovanou bdělost se zavřenýma očima charakterizuje v EEG alfa aktivita. V EOG se mohou vyskytovat rychlé sledovací pohyby. V EMG je vysoká aktivita, s kolísáním podle aktivace registrovaných svalů a s kontinuální tonickou aktivitou relativně vysoké intenzity na pozadí.

Spánek NREM 1 je charakterizován nepřítomností alfa-vln v EEG ve většině epochy, četnými theta vlnami nízké amplitudy, v EOG jsou patrné pomalé konjugované pohyby očních bulbů a v EMG je patrná kontinuální tonická svalová aktivita s nižší intenzitou oproti bdělosti.

Ve spánku NREM 2 v EEG převládá theta aktivita nízké a střední amplitudy a tato základní aktivita je doplněna typickými grafoelementy: spánkovými vřeteny a K-komplexy. Spánková vřetena jsou skupiny vln shodné frekvence v pásmu sigma aktivity, trvající od 0,5 do 1,5 sekund. Tyto vlny mají poměrně uniformní, většinou vřetenovitý charakter. K-komplexy jsou bifázické pomalé vlny s trváním delším než 0,5 sekund. Začínají vysokou pomalou ostrou negativní vlnou následovanou pozitivní vlnou s menší amplitudou. Oční bulby se v NREM 2 stádiu nepohybují. EMG registruje kontinuální tonickou svalovou aktivitu nižší intenzity oproti bdělosti a NREM 1 stádiu spánku.

Pro spánek NREM 3 jsou v EEG záznamu typické vlny delta, přesahující 20% trvání epochy. Proto se také někdy označuje jako delta spánek či pomalovlnný spánek. I v tomto stádiu se vyskytují spánková vřetena a K-komplexy. Oční bulby se v NREM 3 stádiu nepohybují. V EMG je registrována kontinuální tonická svalová aktivita nižší intenzity oproti NREM 2 stádiu spánku.

REM spánek neboli paradoxní spánek se od NREM spánku svými elektrofyziologickými projevy nápadně liší. Jedná se o období intenzivní mozkové činnosti, o čemž svědčí EEG záznam s desynchronizovanou základní aktivitou. V REM spánku se mohou vyskytovat vlny theta a alfa a EEG tak může připomínat stádium spánku NREM 1, ba dokonce bdělý stav. Typickým grafoelementem jsou pilovité vlny o frekvenci 2-4 Hz, vyskytující se v krátkých skupinách. EOG má velmi charakteristický obraz s nepravidelnými rychlými konjugovanými pohyby očními bulby

všemi směry. EMG se za fyziologických podmínek od NREM spánku zřetelně liší absencí kontinuální tonické svalové aktivity, tedy svalovou atonií. Nepravidelně se v REM spánku mohou objevit krátké potenciály reprezentující drobné svalové záškuby (Nevšimalová S. & Šonka K., 2007).

1.2. Parametry spánku

Při polysomnografii lze kromě hodnocení spánkových stádií určit celou řadu dalších parametrů, zejména základní kvantitativní informace o struktuře spánku, o respiračních událostech ve spánku a o pohybech končetin ve spánku.

Celkové trvání spánku (total sleep time – TST) je celkový součet trvání všech stádií spánku (nikoli bdělosti). Trvání úseku spánku (sleep period time – SPT) je doba počítaná od první do poslední epochy spánku v záznamu, do tohoto úseku jsou započítány i období bdělosti přítomné v tomto intervalu. Latence usnutí je doba od zhasnutí do první epochy skórované jako NREM 2. Latence REM spánku udává dobu od začátku spánku NREM 1 do začátku REM spánku.

Apnoe je definována jako redukce dechového objemu na 10% a méně oproti dechovým objemům před touto respirační událostí a po ní. Hypopnoe je definována jako redukce dechového objemu na 50% a méně oproti dechovým objemům před touto respirační událostí a po ní. Trvání těchto událostí musí dle definice být alespoň 10 sekund. Apnoe/hypopnoe index (AHI) vyjadřuje počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Za patologický se považuje $AHI \geq 5$. Index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation index – ODI) vyjadřuje počet poklesů saturace za hodinu spánku, desaturace je definována jako pokles saturace hemoglobinu kyslíkem o 3% a více oproti úrovni saturace před poklesem.

Periodické pohyby končetinami (periodic limb movements – PLM) je abnormální motorická aktivita související se spánkem, která se může vyskytovat jako samostatný fenomén, nebo jako symptom některých přidružených stavů (například syndromu neklidných nohou, nekvalitního nočního spánku a/nebo nadměrné denní únavy, či v souvislosti s aplikací některých léků). Pohyby dolními končetinami se hodnotí z EMG musculi tibiales anteriores na obou dolních končetinách, který při PLM ukazuje repetiční stereotypní aktivitu svalů končetin s následujícími parametry: trvání 0,5-5 sekund, amplituda EMG minimálně 25% základní aktivity, pohyby jsou nejméně čtyři

v sérii a interval mezi začátky jednotlivých pohybů je 5-90 sekund (typicky 20-40 sekund). Index PLM (PLMI) vyjadřuje počet periodických pohybů končetinami za hodinu. Za patologický se považuje $PLMI \geq 5$.

Probouzecí reakce je v PSG definována jako náhlé zrychlení frekvence EEG (alfa nebo rychlejší frekvence, někdy rychlejší theta) v trvání minimálně 3 sekundy po předcházejících minimálně 10 sekundách spánku. V NREM spánku se probouzecí reakce hodnotí nezávisle na aktivitě svalů. V REM spánku se za fyziologických podmínek probouzecí reakce projevuje kromě změn v EEG současně přechodným obnovením svalového tonu. Probouzecí reakce trvá méně než 15 sekund, protože delší trvání je skórováno jako epocha bdění. Index probouzecích reakcí vyjadřuje počet událostí hodnocených jako probouzecí reakce za hodinu (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Nevšimalová S. & Šonka K., 2007).

1.3. Porucha chování v REM spánku

Porucha chování v REM spánku (REM sleep behavior disorder – RBD) je onemocnění, charakterizované abnormálními motorickými projevy v průběhu REM spánku, které odpovídají obsahu právě probíhajícího snu (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Schenck C. H. et al., 1986). Tato motorická aktivita je způsobena patologickým porušením svalové atonie v REM spánku.

Klinická podoba nemoci má velmi široké spektrum od jemných svalových záškubů končetin a trupu, které ani nemusí být během spánku pacienty či jejich okolím zaznamenány, větší exkurze jedné či více končetin až po komplexní behaviorální projevy. Behaviorální projevy RBD jsou uskutečněním snové imaginace (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Schenck C. H. et al., 1986) a mohou mít velmi pestrý obraz: stereotypní pohyby horními končetinami s gestikulacemi napodobujícími běžné denní činnosti, šátravé a úchopové pohyby odpovídající dotýkání se a hledání imaginárních předmětů, máchání horními končetinami, údery pěstí, výpady, výkopy, ale i posazování, snaha o vstávání z lůžka a chůzi či vrhání se z lůžka a dále vokalizace více či méně srozumitelné, často vyjadřující nějakou emoci (Arnulf I., 2012).

Etiologicky jsou klasifikovány dva typy RBD: idiopatická (primární) a sekundární. Idiopatická RBD (iRBD) se vyskytuje bez přítomných stavů a okolností, které mohou RBD vyvolávat (Ferini-Strambi L. et al., 2014). Jako sekundární se RBD označuje,

pokud je důsledkem známé příčiny. Mezi nejčastější příčiny patří neurodegenerativní nemoci se strádáním alfa-synukleinu ve vulnerabilních populacích neuronů a glie v mozku, zvaných synukleinopatie – Parkinsonova nemoc, nemoc s Lewyho tělísky (LBD) a multisystémová atrofie (MSA) (Iranzo A. et al., 2016), vzácněji autoimunitní onemocnění (Ju Y. E. et al., 2011; McCarter S. J., Tippmann-Peikert M., et al., 2015), strukturální léze mozku (Kimura K. et al., 2000; Limousin N. et al., 2009; Mathis J. et al., 2007; McCarter S. J., Tippmann-Peikert M., et al., 2015; Plazzi G. & Montagna P., 2002; Xi Z. & Luning W., 2009) či medikace (Lee K. et al., 2016; McCarter S. J., St Louis E. K., et al., 2015).

RBD se vyskytuje častěji u mužů. Začíná většinou po 50. roce věku. Přesná prevalence RBD není známá, ale odhaduje se, že jí trpí 0,38% populace a frekvence stoupá s věkem (Chiu H. F. et al., 2000).

K diagnostice RBD je nutná video-PSG. Diagnostická kritéria jsou dána Americkou Akademií Spánkové Medicíny (American Academy of Sleep Medicine – AASM) a musí být splněna následující: A) Opakované epizody vokalizací a/nebo komplexního chování ve spánku, B) Tyto projevy musí být dokumentovány PSG, která potvrzuje výskyt během REM spánku, nebo jsou udávány pacientem anamnesticky tak, že je sugestivní výskyt v REM spánku; C) PSG prokazuje porušenou svalovou atonií během REM spánku; D) Tyto projevy nejsou vysvětlitelné jinou poruchou spánku, jiným psychiatrickým onemocněním, užíváním léků nebo návykových látek (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Léčba RBD spočívá v symptomatickém potlačení motorických projevů a je indikována tehdy, když pacienta či jeho okolí obtěžují či ohrožují, nebo když snová produkce je nepříjemná. Lékem první volby je klonazepam na noc. Alternativou je melatonin (Kunz D. & Bes F., 1999) a popsán byl i příznivý vliv pramipexolu (Fantini M. L. et al., 2003).

1.3.1. Idiopatická porucha chování v REM spánku a konverze do neurodegenerativní nemoci

Popis RBD jako samostatné nosologické jednotky pochází z roku 1986, kdy neurolog Carlos Schenck z Minnesoty se spolupracovníky referoval sérii 4 případů pacientů, u kterých na video-polysomnografickém záznamu zachytili charakteristické behaviorální a polysomnografické projevy v průběhu REM spánku (Schenck C. H. et al., 1986). V

roce 2005 byla RBD formálně uznána za nemoc AASM a byla zařazena do 2. vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku (International Classification of Sleep Disorders – ICSD) (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Pro obor neurologie získala iRBD obzvláštní význam, když bylo v Minnesotě, Montrealu a Barceloně zjištěno, že se u nemocných po určité době trvání této nemoci objevily klinické příznaky parkinsonského syndromu nebo demence a později byly diagnostikovány jako plně rozvinuté synukleinopatie (Iranzo A. et al., 2006; Iranzo A. et al., 2013; Postuma R. B. et al., 2009; Schenck C. H. et al., 2013; Schenck C. H. et al., 1996). Longitudinální studie prokázaly, že riziko takového rozvoje do definované neurodegenerativní nemoci po pěti letech trvání iRBD činí 25-40%, po 10 letech 40-65% a s prodlužující se dobou sledování se v současných longitudinálních studiích hovoří až o 80-90% riziku v dalším průběhu (Hoggl B. et al., 2018; Iranzo A. et al., 2013; Postuma R. B. et al., 2009; Postuma R. B. et al., 2019; Schenck C. H. et al., 2013). Riziko konverze do manifestních synukleinopatií je tedy tak vysoké, že iRBD se začala považovat za jejich prodromální stádium.

V roce 2004 německý neuroanatom Heiko Braak z Frankfurtu ve své práci prezentoval patofyziologický model u Parkinsonovy nemoci, ukazující, že alfa-synuklein, deponující se v definovaných vulnerabilních populacích neuronů, postihuje s progresí nemoci další oblasti centrálního nervového systému ascendentním principem: od prodloužené míchy, přes pons a mesencephalon až k neokortexu. Postižení konkrétních oblastí v čase pak odpovídá klinickým stádiím onemocnění. Před postižením substantia nigra, nacházející se v mesencephalu, které vede k motorickým příznakům, přitom definoval takzvaná preklinická stádia, která ještě nesplňují diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci, ale přitom jsou spojeny s určitými non-motorickými příznaky, například autonomní dysfunkce, hyposmie nebo právě RBD (Braak H. et al., 2004). Braakův model odpovídá současné patofyziologické představě o vzniku iRBD a jejímu vztahu k možnému budoucímu rozvoji manifestní synukleinopatie.

Na základě závažného klinického poznatku, že iRBD předchází rozvoji plně manifestní neurodegenerace, se stali nemocní s iRBD optimálními kandidáty pro hypotetickou neuroprotektivní léčbu. Onemocnění iRBD představuje pro potenciální farmakologickou intervenci unikátní příležitost ovlivnit či zastavit progresi neurodegenerativní nemoci ve stádiu poruchy spánku (navíc do značné míry symptomaticky ovlivnitelné) před propuknutím standardních klinických příznaků,

zejména motorických a kognitivních, které jsou nejvýznamnějším důvodem omezení kvality života pacienta, a také představuje možnost aplikovat tuto léčbu po delší období, v raných stádiích patologického procesu a u mladších jedinců, což teoreticky zvyšuje možnost působení léčby.

Další výzkum ukázal, že přítomnost některých biologických znaků či přidružených abnormit při iRBD zvyšuje pravděpodobnost vzniku nebo podmiňuje časnější propuknutí do synukleinopatie, například subklinické motorické příznaky, hyposmie, mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment – MCI), autonomní dysfunkce, abnormální scintigrafické vyšetření mozku (dopamine transporter single-photon emission computed tomography scan – DAT-SPECT), poruchy barvocitu a míra poruchy atonie v REM spánku (Postuma R. B. et al., 2019). Tyto biomarkery se za poslední roky staly významným cílem klinického výzkumu a jejich rozmanitost zasahuje napříč celou škálou klinických a paraklinických metod: od strukturálně-zobrazovacích přes neurofyzilogické, autonomní, tkáňově specifické a další, až po neuropsychologické. Pomáhají určit klinický průběh choroby, ale také definují skupinu nemocných ohrožených brzkou konverzí pro budoucí neuroprotektivní léčebný zásah.

1.3.2. Patofyziologie poruchy chování v REM spánku

Hlavní generátor REM spánku se nachází v laterálním pontinním tegmentu v oblasti ventro-rostrálně od locus coeruleus. V různých studiích se v závislosti na studovaném druhu pro tento region setkáváme s různou terminologií: nucleus subcoeruleus, perilocus coeruleus alpha, nucleus sublateralis dorsalis tegmenti (SLD) nebo nucleus reticularis pontis oralis (Boeve B. F. et al., 2007; Kryger M. H. et al., 2017; Luppi P. H. et al., 2013; Peever J. et al., 2014). Predominantně glutamatergní neurony tohoto jádra udržují v REM spánku svalovou atonii jednak přímou projekcí do inhibičních interneuronů v předních míšních rozích a jednak přes ventromediální prodlouženou míchu (ventromedial medulla – VMM) včetně populací gigantocelulárního a magnocelulárního jádra retikulární formace (Luppi P. H. et al., 2013; Ramaligam V. et al., 2013). Spinální interneurony a neurony ve VMM hyperpolarizují motoneurony v předních míšních rozích prostřednictvím inhibičních neurotransmiterů glycinu a kyseliny gama-amino máselné (gamma-aminobutyric acid – GABA), což vede k atonii kosterních svalů (Kryger M. H. et al., 2017; Luppi P. H. et al., 2013; Peever J. et al., 2014).

V současné době je přijímána představa, že RBD vychází z přerušení těchto drah na úrovni pontu, prodloužené míchy nebo páteřní míchy, a podporuje ji řada animálních modelů (Boeve B. F. et al., 2007; Kryger M. H. et al., 2017), mezi nimi také dnes již legendární pokusy francouzského neurofyziologa Michela Jouveta v Lyonu, který ukázal na konci 50. let, že při epizodách spánku s rychlými pohyby očí, které byly fenomenologicky popsány dříve Aserinskim a Kleitmanem (Aserinsky E. & Kleitman N., 1953), se činnost mozku zcela liší od činnosti při jiných obdobích spánku a podobá se spíše bdělosti (Jouvet M., 1965), a je tak považován za objevitele REM spánku. Později, v šedesátých letech Jouvet studoval strukturální podklad řízení spánku na lezionálních modelech a v roce 1965 prezentoval popis behaviorálních projevů ve spánku u kočky po lézi retikulární formace v oblasti tegmenta (Jouvet M. et al., 1965). Jeho model byl pak slangově nazýván „Jouvetova kočka“.

Komplexní motorická aktivita u krys v REM spánku byla později popsána po lézi SLD (Lu J. et al., 2006). Léze gigantocelulárního v prodloužené míše vede ke ztrátě svalové atonie v REM spánku u koček (Schenkel E. & Siegel J. M., 1989). U transgenních myší s redukovanou expresí glycinu a GABA byly zachyceny behaviorální projevy a porucha svalové atonie v REM spánku (Brooks P. L. & Peever J. H., 2011). Existují také kazuistiky u lidí s fokální lézí pontinního tegmenta, které vedly k rozvoji RBD (Kimura K. et al., 2000; Kryger M. H. et al., 2017; Provini F. et al., 2004; St Louis E. K. et al., 2014; Tippmann-Peikert M. et al., 2006). U člověka však přítomnost zjištělné strukturální léze není typickým etiopatogenetickým podkladem RBD a jeho vysvětlení předpokládá hlavní podíl dysbalance aktivity neuronů nebo mediátorů zajišťujících řízení REM spánku.

U Parkinsonovy nemoci byly nalezeny Lewyho tělíska jakožto inkluze patologicky konformovaného alfa-synukleinu v neuronech nucleus subcoeruleus v pontinním tegmentu a neuronech magnocelulárního jádra retikulární formace v prodloužené míše. Další studie s využitím magnetické rezonance ukázala sníženou intenzitu signálu v oblasti komplexu locus coeruleus-subcoeruleus a jeho redukce korelovala s intenzitou abnormální motorické aktivity v REM spánku. Tato pozorování jsou v souladu s Braakovým ascendentním modelem, který je vysvětlen výše (Kryger M. H. et al., 2017).

1.3.3. Porucha svalové atonie v REM spánku

Ztráta fyziologické atonie v průběhu REM spánku představuje hlavní polysomnografický příznak RBD. Manifestuje se svalovou aktivitou, pozorovatelnou povrchovou elektromyografií (EMG), která je standardní součástí PSG záznamu. Úseky záznamu PSG zachycující tuto aktivitu získaly své specifické pojmenování: REM spánek bez atonie (REM sleep without atonia – RWA) (American Academy of Sleep Medicine, 2014). K popisu charakteristiky abnormální svalové aktivity v REM spánku se konvenčně užívá rozlišení tonického a fázického typu RWA (Lapierre O. & Montplaisir J., 1992).

Tonická RWA je definována jako zvýšená svalová aktivita v EMG muscili mentales setrvalého charakteru a k jejímu hodnocení má podle aktuálních doporučení splňovat následující kritéria: Musí být přítomna ve více než 50% trvání celé 30-sekundové epochy s amplitudou nejméně dvojnásobnou oproti základní EMG aktivitě nebo přesahující 10 μ V (Berry R. B. et al.; Frauscher B. et al., 2012).

Fázická RWA má na rozdíl od tonické charakter rychlé přerušované aktivity, někdy se vyskytující ve výbojích. Pokud je pozorovatelná na videozáznamu, je reprezentována záškuby či rychlými pohyby. Pro hodnocení fázické RWA se standardní 30-sekundová epocha spánku rozděluje na 10 tří-sekundových pomocných miniePOCH. Podle aktuálních doporučení má fázická RWA následující kritéria: EMG potenciály trvají 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 R. B. et al.; Frauscher B. et al., 2012).

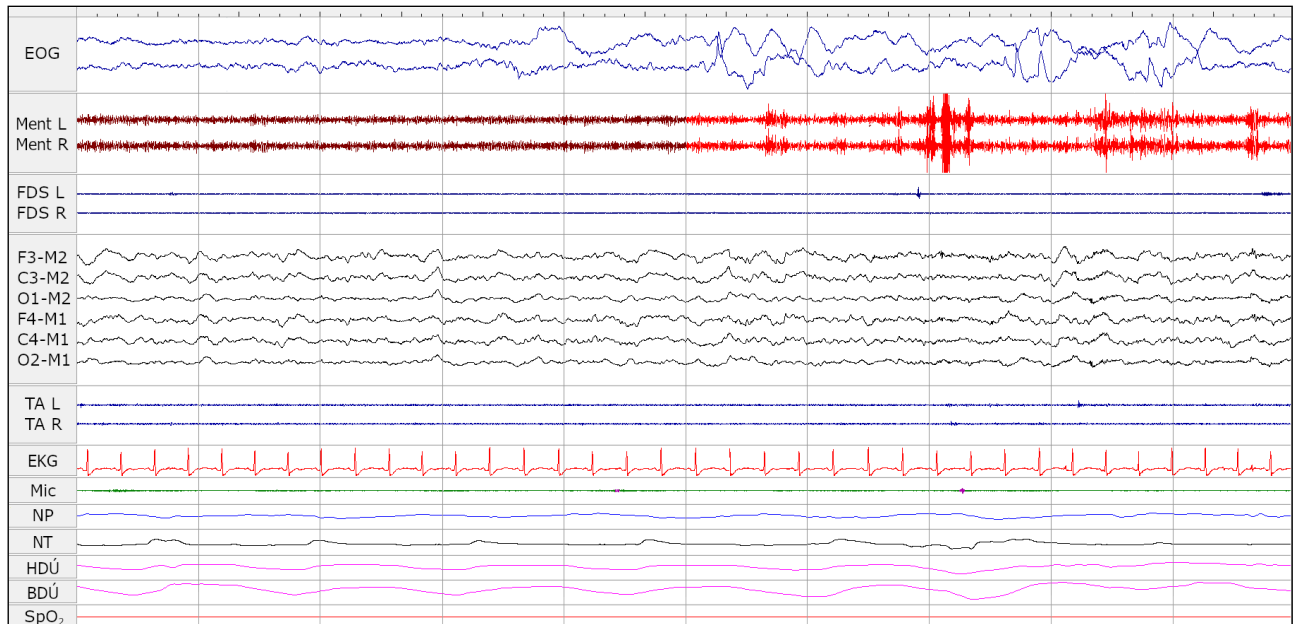
Recentní společné studie výzkumných skupin v Innsbrucku a Barceloně prokázaly, že RWA je užitečným nástrojem ke zpřesnění diagnostiky RBD. Jejich předmětem bylo analyzovat svalový tonus v REM spánku u většího počtu svalů během PSG oproti standardně snímaným muscili mentales a muscili tibales a nalézt nejvýtečnější kombinaci, která by odhalila nemocné. K nejspolehlivější diagnostice byla doporučena montáž s doplněným povrchovým EMG muscili flexores digitorum superficiales (FDS). Pro zjednodušení vyhodnocení svalového tonu byl zaveden další typ RWA: jakákoli („any“). Ta má souhrnně vyjadřovat míru jakékoliv poruchy svalové atonie v REM spánku a umožňuje zahrnout také EMG aktivitu mezi 5 a 15 sekundami, která nespadá do dosavadních definic tonické ani fázické RWA. Zapojení

s touto analýzou EMG se označuje SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) montáž a v posledních letech bylo postupně neoficiálně přijato somnologickou komunitou zabývající se RBD (Frauscher B. et al., 2012; Frauscher B. et al., 2008; Iranzo A. et al., 2011).

Při hledání biomarkerů fenokonverze se pozornost obrátila také k intenzitě poruchy atonie a její diferenciaci a ukázalo se, že RWA může být dalším slibným parametrem odrážejícím tíži neurodegenerativních změn v mozgovém kmeni (Hoggl B. et al., 2018; McCarter S. J. et al., 2012). Bylo prezentováno, že tonická RWA je asociována s časnou fenokonverzí iRBD do Parkinsonovy nemoci (Postuma R. B. et al., 2010) a tento poznatek byl potvrzen nedávnou studií, která hodnotí tonickou RWA jako stabilní biomarker fenokonverze (Liu Y. et al., 2019).

Konvenční kritéria přistupují k analýze RWA tak, jako by se jednotlivé její typy vyskytovaly zvlášť, ale jak literatura, tak klinická zkušenost, ukazuje mnohem komplexnější obraz. Potenciály fázické aktivity jsou nezdědka pozorovány na pozadí setrvalého zvýšeného tonu, který charakterem odpovídá tonické RWA (Frauscher B. et al., 2012) (obrázek 1). Těmto úsekům překvapivě není věnována pozornost v konvenčním hodnocení RWA. Přitom oblasti s touto souběžnou tonickou a fázickou aktivitou by mohly být odrazem těžšího postižení kmenových struktur a tedy i vyššího rizika časně fenokonverze do synukleinopatie. Proto jsme si dali za cíl nově vytvořit kritéria parametru, který by tuto aktivitu kvantifikoval a ozřejmil její význam.

Obrázek 1: Příklad souběžné tonické a fázické RWA zvané „smíšená RWA“. První polovina záznamu ukazuje tonickou aktivitu, od začátku druhé poloviny do konce se potenciály fázické aktivity objevují přes pozadí přetrvávající tonické aktivity. Tento úsek (označený jasně červenou barvou) reprezentuje „smíšenou RWA“.



Legenda: EOG – elektrookulografie; Ment L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; Ment R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter; F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1 – kanály elektroencefalografie; TA L – elektromyografie musculus tibialis anterior sinister; TA R – elektromyografie musculus tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Mic – mikrofon; NP – nosní proudové čidlo; NT – nosní tlakové čidlo; HDÚ – hrudní dechové úsilí; BDÚ – břišní dechové úsilí; SpO₂ – saturace krve kyslíkem.

1.3.4. Behaviorální projevy poruchy chování v REM spánku

Vedle poruchy svalové atonie v REM spánku je dominantním příznakem RBD abnormální motorická aktivita s behaviorálními projevy ve spánku, tj. komplexními pohyby a/nebo vokalizacemi udávanými anamnesticky a/nebo pozorovanými na videozáznamu při video-PSG. Behaviorální projevy, mohou mít velmi pestrý obraz: gestikulace napodobující běžné denní činnosti, šátravé a úchopové pohyby, máchání horními končetinami, výpady, údery, výkopy, ale i posazování se na lůžku či vrhání se z lůžka (Arnulf I., 2012; Olson E. J. et al., 2000; Schenck C. H. et al., 1993). Chování mívá emotivní náboj a často jsou patrné známky agrese nebo naopak obrany. Vstávání z lůžka, chůze mimo lůžko a vzdalování se od lůžka je méně časté, a pokud se děje, končí nárazem na první překážku, protože pacient je orientován podle prostoru aktuální snové imaginace, nikoli podle reálného prostředí (Olson E. J. et al., 2000). Všechny tyto projevy nemoci jsou často zdrojem zranění, způsobené prudkými pohyby při agresivním nebo obranném chování proti neexistujícímu nepříteli, údery do čela postele a do okolních stěn kolem lůžka a do nábytku a pády z lůžka. Zranění mohou být velmi závažná a postižení bývají jak pacienti, tak i osoby sdílející s nemocným lůžko. Sebezranění jsou popsány u 32-76% pacientů (McCarter S. J. et al., 2014; Olson E. J. et al., 2000; Schenck C. H. et al., 1993; Zhou J. et al., 2014) a zahrnují lacerace, podlitiny, zlomeniny končetin včetně otevřených zlomenin, zlomeniny obličejových kostí i subdurální krvácení. Osoby sdílející s pacientem lůžko referují zranění v 17-64% (McCarter S. J. et al., 2014; Olson E. J. et al., 2000). Takovéto neúmyslné napadení může zahrnovat údery končetinami, fackování, údery pěstí, pokopání, tahání za vlasy či škrcení (Kryger M. H. et al., 2017). Aby se vyhnuli riziku zranění, nezřídka si pacienti i jejich partneři instalují na noc důmyslné ochranné prostředky, odstavují nábytek z okolí lůžka nebo budují bariéry z matrací a polštářů a jsou popsány i případy, kdy se pacienti na noc nechávají dokonce spoutat (Olson E. J. et al., 2000; Schenck C. H. & Mahowald M. W., 2002).

Dosud nebyla stanovena jednotná klasifikace behaviorálních projevů, ale řada autorů za účelem analýzy a kvantifikace již použila vlastní rozdělení pohybů ve spánku zohledňující různé parametry: topografické, polysomnografické či anamnestické (Arnulf I., 2012; Frauscher B. et al., 2007; Frauscher B. et al., 2009; Manni R. et al., 2009; Oudiette D. et al., 2012). Studie, které se doposud zabývaly systematickou analýzou pohybů u RBD, ukázaly, že dobře známé velké a násilné komplexní projevy představují

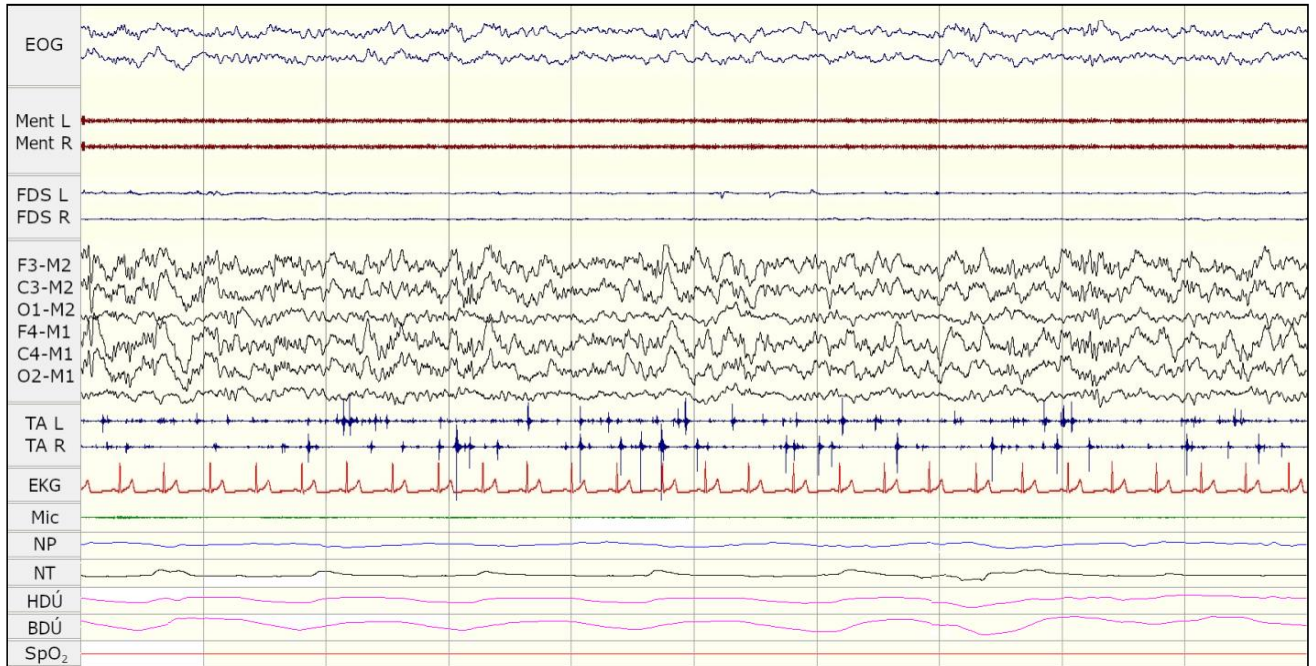
jen velmi malý podíl v poměru k jednoduchým záškubům či pohybům malých exkurzí, které reprezentují naprostou většinu (Hogl B. et al., 2018). Dosud nebyla prokázána souvislost mezi klinickou tíží nemoci a rizikem fenokonverze, ale byla vyslovena domněnka, že behaviorální projevy, zejména ty elementární, které se vyskytují s velkou četností, by pro svou rozmanitost a frekventní výskyt u RBD bylo možno v budoucnu použít také jako kvantifikovatelný biomarker (Hogl B. et al., 2018).

1.4. Fragmentární myoklonus

V roce 1984 představil kanadský neurolog Roger Broughton nový elektromyografický fenomén, pozorovaný během PSG, který nazval fragmentární myoklonus (FM) (Broughton R. & Tolentino M. A., 1984). FM má podobu náhlých izolovaných arytmiických, asynchronních a asymetrických krátkých potenciálů, odpovídající drobným záškubům svalů či svalových vláken zahrnující různé oblasti těla: koutky úst, prsty rukou či nohou, a jiné (American Academy of Sleep Medicine, 2014). FM není podle AASM klasifikovaný jako samostatná nosologická jednotka a v poslední verzi ICSD je zařazen mezi izolované symptomy a varianty normy poruch hybnosti ve spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Odlišují se dvě formy FM: fyziologická forma a abnormální (excesivní) forma. Fyziologický FM (physiologic fragmentary myoclonus – PFM) se vyskytuje jako sporadický fenomén v REM spánku a bývá také pozorován v NREM 1 s nápadně nižší frekvencí v hlubších spánkových stádiích NREM 2 a 3 (Montagna P. et al., 1988). Excesivní FM (excessive fragmentary myoclonus – EFM) je označení, které poprvé použili Broughton a spolupracovníci v roce 1985 pro abnormální množství FM potenciálů, které v kontrastu s PFM perzistují v průběhu všech stádiích NREM i REM spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Broughton R. et al., 1985; Mizuma H. & Sakamoto T., 1997). EFM má na PSG velmi sugestivní obraz, potenciály v EMG se mohou vyskytovat s velkou intenzitou, jak ukazuje obrázek 2.

Obrázek 2: Typický polysomnografický obraz excesivního fragmentárního myoklonu v průběhu stádia NREM 3. Krátké EMG potenciály se vyskytují asynchronně s vysokou intenzitou v obou kanálech musculi tibiales anteriores.



Legenda: EOG – elektrookulografie; Ment L – elektromyografie musculus mentalis vlevo; Ment R – elektromyografie musculus mentalis vpravo; FDS L – elektromyografie musculus flexor digitorum sinister, FDS R – elektromyografie musculus flexor digitorum dexter; F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1 – kanály elektroencefalografie; TA L – elektromyografie musculus tibialis anterior sinister; TA R – elektromyografie musculus tibialis anterior dexter; EKG – elektrokardiografie; Mic – mikrofon; NP – nosní proudové čidlo; NT – nosní tlakové čidlo; HDÚ – hrudní dechové úsilí; BDÚ – břišní dechové úsilí; SpO₂ – saturace krve kyslíkem.

FM je definován jako EMG potenciály s maximálním trváním 150 milisekund a amplitudou přes 50 μ V (American Academy of Sleep Medicine, 2014). EFM je klinicky diagnostikován přítomností 5 potenciálů za minutu v průběhu minimálně 20 minut zachyceného NREM spánku (Berry R. B. et al.).

U zdravé populace mají potenciály PFM 100% výskyt, zatímco prevalence EFM činí 9% (Frauscher B. et al., 2014). V literatuře lze nalézt asociaci EFM s různými spánkovými poruchami, včetně obstrukční a centrální spánkové apnoe, periodických pohybů končetinami, narkolepsií a insomnií (Broughton R. et al., 1985). Navíc přítomnost EFM byla zaznamenána ve spánku u řady neurodegenerativních chorob: Parkinsonovy nemoci (Sobreira-Neto M. A. et al., 2015), multisystémové atrofie (Vetrugno R. et al., 2007), amyotrofické laterální sklerózy (Sonka K. et al., 2004), spinocerebelární ataxie 3. typu (dos Santos D. F. et al., 2014), Niemann–Pickovy choroby typu C (Vankova J. et al., 2003) a mitochondriální encefalopatie (Pincherle A. et al., 2006).

Patogeneze FM je doposud nejasná. Některé zmíněné práce popisující pozorování EFM u různých neurodegenerativních onemocnění vysvětlují jeho přítomnost postižením mozkového kmene a tuto spekulaci podporuje animální model, ukazující vliv deafferentační léze na myoklonickou aktivitu u koček (Gassel M. M. et al., 1964).

Právě pozorování EFM u pacientů s Parkinsonovou nemocí a multisystémovou atrofií vyvolává otázku, zda není zvýšený výskyt EFM také u iRBD. Pokud předpokládáme, že EFM je projev patologie mozkového kmene, dalo by se očekávat, že depozice alfa-synukleinu v neuronech kmenových struktur podkládá jak iRBD, tak i myoklonickou aktivitu EFM. Vzhledem k tomu, že dysregulace svalové aktivity ve spánku je hlavním projevem iRBD, se studium fenoménu EFM u této skupiny pacientů nabízí k lepšímu pochopení mechanismů řízení motoriky ve spánku. Kromě výše uvedených prací navíc existuje jeden publikovaný případ pozorování EFM u iRBD (Vetrugno R. et al., 2002).

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Cíle práce

Cíle práce zahrnují tři tematické okruhy: analýzu svalového tonu v REM spánku, analýzu behaviorálních projevů a analýzu FM.

V rámci analýzy svalového tonu v REM spánku bylo cílem práce identifikovat dosud nepopsaný nový parametr RWA pro hodnocení úseků, kdy se tonická a fázická RWA vyskytují simultánně a kvantifikovat standardní typy i nový typ RWA. Dále pak určit, jestli některý z typů RWA má prediktivní význam s ohledem na fenokonverzi iRBD do manifestní neurodegenerativní nemoci.

U analýzy behaviorálních projevů bylo cílem práce zvolit a optimalizovat klasifikaci motorických projevů pozorovatelných na videozáznamu při video-PSG, otestovat její použitelnost na nemocných s iRBD, jejím prostřednictvím zmapovat jejich výskyt v rámci jednotlivých kategorií klasifikace podle jejich klinické tíže a určit, jestli některé z typů pohybů mají prediktivní význam s ohledem na fenokonverzi iRBD do neurodegenerativní nemoci.

V rámci analýzy FM bylo cílem práce zmapovat prevalenci EFM u pacientů s iRBD, kvantifikovat intenzitu FM a popsat klinický profil u pacientů s iRBD a současně s EFM, a provést srovnání s kontrolní skupinou.

2.2. Hypotézy

1. V úvodu bylo nastíněno, že úseky REM spánku se současnou tonickou a fázickou RWA mohou být odrazem těžšího postižení kmenových struktur. Domníváme se proto, že smíšená RWA je prediktivním markerem blížící se fenokonverze.
2. Vzhledem k tomu, že o behaviorálních projevech iRBD se v literatuře hypoteticky uvažuje, jako o potenciálním biomarkeru neurodegenerace, očekáváme, že vyšší množství elementárních pohybů predikuje blížící se fenokonverzi.
3. Vzhledem ke zvýšenému výskytu EFM u neurodegenerativních procesů včetně synukleinopatií, popisovanému v literatuře, je důvodné se domnívat, že EFM se vyskytuje s vyšší prevalencí u iRBD než u kontrolní skupiny.

4. Ze stejného důvodu lze předpokládat, že FM má vyšší intenzitu u iRBD než u kontrolní skupiny.
5. Vzhledem k poznatkům, že svalová aktivita je u iRBD dysregulována a byl zjištěn zvýšený výskyt EFM u neurodegenerativních procesů, lze očekávat, že intenzita FM koreluje s mírou RWA.

3. Studijní soubor a metodika

3.1. Studijní soubor

Pacienti byli zváni do studie prostřednictvím médií a internetu. Celkem bylo vyšetřeno 123 pacientů, kteří udávali anamnézu abnormálních motorických projevů ve spánku. Z nich u 55 (pět žen a 50 mužů) byla polysomnograficky prokázána iRBD. Těchto 55 pacientů pak bylo zařazeno do níže popsanych studií. Průměrný věk subjektů činil 65,7 ± (směrodatná odchylka) 9,1 let.

Diagnóza iRBD byla stanovena podle doporučení poslední verze ICSD (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Vylučovací kritéria byla následující: věk pod 50 let, přítomné klinické známky počínající demence nebo parkinsonského syndromu, RBD asociované s narkolepsií, encefalitidou, kraniotraumatem či strukturální lézí mozku zjištěné magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI), která by naznačovala sekundární původ RBD.

Za účelem analýzy FM byla do studie zařazena také kontrolní kohorta čítající 29 subjektů (dvě ženy a 27 mužů). Kontrolní skupina byla složena ze zdravých dobrovolníků ve věku 50 a více let bez anamnézy jakéhokoli spánkového či neurologického onemocnění.

Účastníci studie neužívali medikaci s potenciálním vlivem na strukturu spánku, aktivitu periferních nervů nebo svalů v průběhu studie ani před začátkem studie, s výjimkou 13 iRBD pacientů (23,6%), kteří užívali antidepresiva. Ti však anamnesticky referovali začátek příznaků RBD před začátkem užívání medikace.

V níže popsanych studiích se prolínají skupiny pacientů a kontrol z tohoto našeho celkového souboru, ale jedná se o rozdílné studie. U celé skupiny byl zhodnocen klinický vývoj, jak je popsáno níže.

Studie byla schválena lokální etickou komisí a účastníci podepsali informovaný souhlas před začátkem vyšetření.

3.2. Klinická vyšetření

Všichni účastníci studie podstoupili obsáhlé klinické vyšetření zahrnující kompletní neurologické vyšetření, podrobnou anamnézu, vyhodnocení tíže příznaků Parkinsonovy nemoci (Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's

Disease Rating Scale – MDS UPDRS), vyšetření čichu (University of Pennsylvania Smell Identification Test – UPSIT), video-PSG, MRI mozku s vysokým rozlišením (T2-vážený 0.7 mm³ isotropní sken celého mozku, TE/TR = 566/3200 milisekund) a neuropsychologické vyšetření včetně Montrealského kognitivního testu (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Hraniční hodnoty MoCA pro diagnózu MCI byly nastaveny podle české normativní studie (Kopecek M. et al., 2017). Všichni účastníci při vstupu do studie vyplnili dotazníky hodnotící tíži RBD (RBD screening questionnaire – RBD SQ (Buskova J. et al., 2019; Stiasny-Kolster K. et al., 2007)), autonomní dysfunkce (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic – SCOPA-AUT (Visser M. et al., 2004)), laterality (Edinburgh Handedness Inventory – EHI (Oldfield R. C., 1971)), depresi (Beck Depression Inventory, Second Edition – BDI-II (Beck A. T. et al., 1961)), úzkost (State-Trait Anxiety Inventory – STAI (Spielberger C. D. et al., 1970)) (aktuální úzkost – STAI X1, úzkostnost – STAI X2), denní spavost (Epworth Sleepiness Scale – ESS (Johns M. W., 1991)) a nespavost (Insomnia Severity Index – ISI (Morin C. M., 1993)).

Všichni pacienti byli nadále sledováni. Sledování mělo podobu ročních kontrol s klinickým vyšetřením zahrnujícím vyhodnocení tíže klinických příznaků parkinsonského syndromu (MDS UPDRS) a kognitivního deficitu (MoCA). Vzhledem k tomu, že nábor pacientů probíhal kontinuálně, neměli všichni pacienti stejnou dobu sledování. U 21 pacientů (38,2%) probíhalo sledování po tři roky, u 27 pacientů (49,1%) po dva roky a sedm pacientů (12,7%) bylo sledováno jeden rok. Střední doba sledování činila 2,3±0,7 roku. Pozitivní fenokonverze byla zaznamenána na základě přítomnosti parkinsonského syndromu, demence a/nebo autonomního selhávání. Parkinsonský syndrom byl diagnostikován podle kritérií Movement Disorders Society – MDS, která spočívají v současné přítomnosti bradykineze a klidového třesu a/nebo rigidity (Postuma R. B. et al., 2015). Demence byla diagnostikována podle kritérií MDS (Dubois B. et al., 2007). Pro diagnózu LBD a MSA byly použity konsenzuální kritéria (Gilman S. et al., 2008; McKeith I. G. et al., 2017). Izolované autonomní selhávání (pure autonomic failure – PAF) bylo diagnostikováno v případě klinických příznaků chronické sympatické deficiencie bez asociovaného parkinsonského syndromu, demence či mozečkové symptomatiky (Garland E. M. et al., 2013).

3.3. Vyhodnocení videopolysomnografie

Pacienti podstoupili noční video-PSG za použití digitálního systému (RemLogic, version 3.4.1, Embla Systems), sestávajícího z EOG, EEG (F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1), oboustranného povrchového EMG musculi mentales, FDS a musculi tibiales anteriores, EKG, záznamu z nosního tlakového a proudového čidla, snímače hrudního a břišního dechového úsilí, saturace krve kyslíkem, mikrofonu a digitálně synchronizovaného videozáznamu od 22:00 do 6:00 hodin podle doporučení AASM (Berry R. B. et al.).

PSG záznam byl hodnocen vizuálně. V rámci standardního vyhodnocení byla identifikována spánková stádia a kvantifikovány jejich doby trvání, stanoveny TST, SPT, efektivita spánku, latence usnutí, latence REM spánku, kvantifikovány respirační události (kvantifikované parametry: AHI, ODI), pohyby končetinami (včetně výpočtu PLMI) a probouzecké reakce. Spánková stadia, respirační události, pohyby končetinami a probouzecké reakce byly hodnoceny podle Manuálu AASM (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, verze 2.2 2015) (Berry R. B. et al.) 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 (Schenck C. H. & Mahowald M. W., 2005). Začátek a konec epizody REM spánku byl označen podle pravidel SINBAR: výskyt prvního rychlého očního pohybu v EOG kanálu 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 B. et al., 2012).

3.4. Hodnocení poruchy svalové atonie v REM spánku

RWA byla hodnocena na základě doporučení SINBAR: svalová aktivita v průběhu REM spánku byla kvantifikována v EMG kanálech musculi mentales a FDS. Všechny úseky, ve kterých nebylo možno hodnotit EMG aktivitu kvůli artefaktu nebo elevaci svalového tonu při respiračních událostech, byly vyloučeny z kvantitativního hodnocení před samotnou analýzou RWA (Frauscher B. et al., 2012).

Každá 30-sekundová epocha polysomnografického záznamu byla rozdělena na 10 třísekundových miniepoch (Frauscher B. et al., 2008).

Fázická 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 fázického 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 s amplitudou převyšující 10 μV či dvojnásobek základní EMG aktivity v pozadí.

Pro úseky RWA se souběžným výskytem tonické a fázické EMG aktivity, které nejsou postiženy dosavadními konvenčními hodnotícími kritérii, byl vytvořen nový parametr. Tento parametr v naší studii představujeme jako „smíšená RWA“. Smíšená RWA byla identifikována jako fázická EMG aktivita přesahující svojí amplitudou dvojnásobek tonické EMG aktivity v pozadí.

Kromě fázické, tonické a smíšené RWA byly vyhodnoceny všechny třísekundové miniepochy podle toho, zda v nich byla či nebyla přítomna libovolná svalová aktivita, neboli „any“ RWA bez ohledu na to, zda obsahovaly fázickou, tonickou či smíšenou aktivitu (Frauscher B. et al., 2012).

Aby mohlo být provedeno srovnání jednotlivých typů RWA, každý z nich byl kvantifikován za použití třísekundových miniepoch. Toto hodnocení muselo být provedeno v EMG kanálech musculi mentales, protože se jedná o tonický sval, který může vykazovat jak tonickou, tak fázickou aktivitu. Ostatní konvenčně registrované svaly při PSG (FDS a musculi tibiales anteriores) jsou fázické svaly, které vykazují pouze fázickou aktivitu, a tonická u nich zpravidla nebývá zaznamenána. Množství RWA pro každý typ bylo vyjádřeno jako procentuální podíl celkového trvání REM spánku.

Celkové množství svalové aktivity v REM spánku bylo kvantifikováno podle doporučení SINBAR takto: po vyhodnocení „any“ RWA v EMG kanálech musculi mentales za použití třísekundových miniepoch byla vyhodnocena ještě fázická RWA v EMG kanálech FDS taktéž ve třísekundových miniepochách (Frauscher B. et al., 2012). Vztažením této hodnoty 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 B. et al., 2012).

3.5. Analýza behaviorálních projevů

Motorické jevy byly hodnoceny podle videozáznamu při noční video-PSG v REM spánku. Na základě klinické zkušenosti o charakteru pohybů a opakovaném otestování klasifikace na nemocných s iRBD byla po bedlivém uvážení dosud použitých klasifikací (Arnulf I., 2012; Frauscher B. et al., 2007; Frauscher B. et al., 2009; Manni R. et al., 2009; Oudiette D. et al., 2012) přijata klasifikace dle Frauscherové et al. (Frauscher B. et al., 2009), ze které jsme převzali základní rozdělení na 4 kategorie, určující klinickou závažnost pohybu: 1) elementární, 2) excesivní, 3) scénické a 4) násilné. Klasifikace motorických projevů RBD je podrobně prezentována v tabulce 1. Toto výchozí rozdělení jsme obohatili o přiřazení údaje o topografické distribuci podle Stefani et al. (Stefani A. et al., 2015) a o doprovázející emoci podle Oudiette et al. (Oudiette D. et al., 2012).

Každý pohyb zachycený na videozáznamu byl popsán a bylo u něj zaznamenáno jeho trvání. Nový motorický jev byl započítán, pokud se vyskytl nejméně po 10 sekundách od předchozího. V případě, že byl interval menší, byla událost brána jako součást jednoho motorického projevu. Byla kvantifikována četnost motorických jevů. Frekvence jevů byla získána vztahem jejich četnosti k době trvání REM spánku. Ke každému motorickému projevu RBD byla přiřazena lokalizace těla: obličej/mimické svaly, hlava, pravá horní končetina, levá horní končetina, pravá dolní končetina, levá dolní končetina. Vzhledem ke klinické zkušenosti, že behaviorální projevy RBD mají prudký či trhaný charakter, což má význam pro klinickou závažnost s ohledem na riziko poranění pacienta či partnera, byl rozlišen bryskní a pomalý charakter pohybu. Byla zaznamenána asociace s vokalizací, následným probuzením do minimálně jedné celé 30-sekundové epochy bdělosti a s emočním nábojem. Zvlášť byl diferencován pozitivní (úsměv v obličejí, smích) a negativní (smutný či vyděšený výraz v obličejí, křik, pláč, agrese) emoční náboj, pokud toto bylo možné hodnotit. Zvlášť byly kvantifikovány pohyby vázané na probouzeckou reakci (přetočení, škrábání, protažení), respirační události a periodické pohyby končetinami.

Tabulka 1: Klasifikace motorických projevů RBD

Kategorie	Definice	Příklady
1 Elementární	Drobné, jednoduché pohyby s malými exkurzemi charakteru záškubů zahrnující izolovaně jednu část těla, při běžném pozorování by zůstaly bez povšimnutí	Záškuby prstů, drobné záškuby končetin/y, otevírání úst
2 Excesivní	Větší izolované exkurze jedné končetiny a hrubé záškuby celého těla	Zvedání končetin/y, hrubé záškuby končetin/y a celého těla
3 Scénické	Komplexní pohybová aktivita sugestivně naznačující uskutečňování snové aktivity, která nemá silový nebo agresivní charakter	Gestikulace, šátrání, tápání, úchopy, grimasování, somnilokvie, smích, pláč, zpěv, posazování v lůžku
4 Násilné	Silové a vehementní pohyby s potenciálem zranění pacienta nebo partnera	Údery, výpady, boxování, kopy, skoky z postele, souboj, pokus o vstávání a chůzi

3.6. Hodnocení fragmentárního myoklonu

Analýza FM spočívala jednak v kvantifikaci intenzity FM a jednak ve kvalitativním vyhodnocení přítomnosti EFM.

Potenciály FM byly identifikovány podle kritérií daných ICSD jako EMG potenciály s maximálním trváním 150 ms a amplitudou přesahující 50 μ V (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tyto potenciály nebyly spojeny s žádným viditelným pohybem na videozáznamu.

EFM byl klinicky diagnostikován podle manuálu AASM podle přítomnosti 5 potenciálů za minutu v průběhu minimálně 20 minut zaznamenaného NREM spánku v EMG

kanálech musculi tibiales anteriores bez ohledu na pravou či levou stranu (Berry R. B. et al.).

Intenzita FM byla vyhodnocena vizuálně v obou EMG kanálech musculi tibiales anteriores, pro každou stranu zvlášť. Pro kvantitativní analýzu byl použit index FM (FMI) (Lins O. et al., 1993). FMI byl stanoven za použití třísekundových miniepoch. Počet těch, ve kterých se vyskytl alespoň jeden EMG potenciál splňující výše uvedená kritéria, byl stanoven pro každé spánkové stádium. Tento součet byl vztažen k trvání jednotlivých spánkových stádií v hodinách (Lins O. et al., 1993).

3.7. Statistické metody

Normalita demografických, klinických a polysomnografických dat byla ověřována Shapiro-Wilksovým testem. Kromě věku vykazovaly všechny ostatní hodnoty neparametrické rozdělení. Pro srovnání rozdílů v kvalitativních datech mezi skupinami byl použit oboustranný Fischerův exaktní test. Rozdíly v kvantitativních datech byly vyhodnoceny pomocí oboustranného t-testu pro data s normálním rozdělením a Mann-Whitneyova testu pro data s neparametrickým rozdělením. Pro výpočet korelací byl použit Spearmanův korelační koeficient (r). Jako hranice významnosti byla na exploratorní úrovni brána hodnota $r > 0,4$ a/nebo $p < 0,001$. Z důvodu omezení rizika chyby 1. druhu při paralelním testování více hypotéz byla použita Bonferroniho korekce při stanovené hranici významnosti na $p < 0,05$. ROC (receiver operator characteristic) analýza byla aplikována pro smíšenou, tonickou a „any“ RWA. Pro každý typ RWA byla zkonstruována ROC křivka a byly získány optimální hraniční (cutoff) body s výslednými hodnotami senzitivity a specificity a spočítána plocha pod křivkou (area under the curve – AUC).

4. Výsledky

4.1. Základní klinicko-polysomnografický profil

V této části je prezentován základní klinický a polysomnografický profil souboru 55 nemocných s iRBD, vycházející ze vstupních vyšetření. Přehled ukazují tabulky 2 a 3.

Tabulka 2: Klinický profil pacientů s iRBD, kontrol a jejich srovnání.

	iRBD (N=55)		Kontroly (N=29)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk	65,7	9,1	65,6	8,5	0,912
RBD SQ	10,2	2,1	NA	NA	NA
MDS UPDRS III	6,0	5,5	3,8	4,2	0,066
UPSIT	24,4	8,8	30,1	4,6	0,007
SCOPA-AUT	12,3	7,0	6,4	4,1	<0,001*
MoCA	24,0	2,9	25,1	2,2	0,091
Doba trvání iRBD (roky)	9,9	9,3	NA	NA	NA
Doba sledování (roky)	2,3	0,7	NA	NA	NA
ESS	8,1	4,2	6,0	3,8	0,036
ISI	8,9	4,2	2,8	3,0	<0,001*

Legenda: iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku; SD – směrodatná odchylka; N – počet; NA – neaplikovatelná hodnota; RBD SQ – screeningový dotazník poruchy chování v REM spánku (REM sleep behavior disorder screening questionnaire); MDS UPDRS III – Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); ESS – Epworth Sleepiness Scale; ISI – Insomnia Severity Index. **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost. * Statistická významnost podpořena Bonferroniho korekcí pro 15 nezávislých proměnných.

Tabulka 3: Polysomnografický profil pacientů s iRBD, kontrol a jejich srovnání.

	iRBD (N=55)		Kontroly (N=29)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
TST (min)	336,6	65,0	319,7	1,4	0,516
SPT (min)	414,1	56,6	427,7	1,1	0,332
Efektivita spánku (%)	76,7	12,4	72,1	1,4	0,159
Latence usnutí (min)	20,7	17,2	13,6	5,4	0,037
Bdění (%)	19,0	11,6	25,4	14,6	0,038
NREM 1 (%)	9,6	4,8	9,2	5,2	0,749
NREM 2 (%)	39,0	11,9	33,3	9,8	0,011
NREM 3 (%)	15,6	9,2	16,1	8,2	0,529
REM (%)	16,6	5,6	16,0	7,5	0,897
AHI	10,2	12,6	18,6	15,7	0,002*
ODI	11,2	14,7	16,6	13,6	0,014
PLMI	32,4	37,4	13,9	23,9	0,007
Probouzeční reakce (počet)	73,0	49,1	92,1	33,5	0,007
Index probouzečních reakcí	13,1	8,1	18,4	9,7	<0,001*

Legenda: iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku; SD – směrodatná odchylka; N – počet; TST – celkové trvání spánku (total sleep time); SPT – doba periody spánku (sleep period time); NREM 1-3 – non-REM fáze spánku 1-3; REM – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI – apnoe-hypopnoe index; ODI – index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation index); PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index). **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost. * Statistická významnost podpořena Bonferroniho korekcí pro 15 nezávislých proměnných.

Srovnání skupin odhalilo řadu statisticky významných odlišností. Pacienti s iRBD vykazovali horší výsledek ve vyšetření čichu, v dotazníku autonomních dysfunkcí, nadměrné denní spavosti i nespavosti. PSG ukázala u iRBD delší latenci usnutí, menší podíl bdělosti na spánku, redukováný podíl NREM 2 spánku a vyšší PLMI. Pacienti s iRBD měli menší množství respiračních událostí a probouzecích reakcí.

4.2. Průřezové parametry poruchy atonie v REM spánku

Do studie zabývající se analýzou RWA bylo zařazeno všech 55 pacientů (pět žen a 50 mužů) o průměrném věku 65,7±9,1 let. Z této kohorty 13 pacientů užívalo antidepressiva (23,6%). Výsledky vyhodnocení poruchy atonie včetně jednotlivých typů RWA ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4: Zhodnocení jednotlivých typů poruchy atonie. Hodnoty vyjadřují procentuální podíl REM spánku s příslušnou poruchou atonie.

	Průměr	SD
Doba REM spánku (minutes)	68,1	26,8
Vyřazené úseky REM spánku (%)	1,7	3,3
SINBAR skóre (%)	45,2	23,1
„Any“ RWA (%)	36,3	23,5
Fázická RWA (%)	23,5	13,0
Tonická RWA (%)	19,2	20,5
Smíšená RWA (%)	8,4	11,6

Legenda: SD – směrodatná odchylka; REM spánek – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia).

Nejvyšší hodnotu vykazuje SINBAR skóre. Tento výsledek je očekávaný, protože tento typ hodnocení zahrnuje jak souhrnnou „any“ svalovou aktivitu v EMG musculi mentales, tak i fázickou aktivitu v EMG FDS. „Any“ RWA má druhý největší skór a převyšuje fázickou a tonickou RWA, protože vyjadřuje jejich souhrn v EMG musculi mentales. Fázická RWA se ukázala zabírat větší podíl REM spánku než tonická a smíšená. Smíšená RWA, která vyjadřuje pouze úseky se současným výskytem fázické a tonické, vykazuje mezi druhy atonie nejmenší skór.

4.3. Porucha atonie v REM spánku ve vztahu k fenokonverzi

Průměrná doba sledování pacientů v naší studii činila $2,3 \pm 0,7$ roku. Za tuto dobu 9 (16,3%) pacientů rozvinulo neurodegenerativní fenotyp; šest z nich vyvinulo Parkinsonovu nemoc, dva pravděpodobnou LBD a jeden PAF. Za jeden rok průměrně v přepočtu dospělo do fenokonverze 5,5% pacientů.

Srovnání sledovaných parametrů nezkonvertovaných a zkonvertovaných iRBD pacientů ukázalo některé statisticky významné rozdíly, jak je prezentováno v tabulkách 5 a 6.

Zkonvertovaní měli vyšší MDS UPDRS III, nižší UPSIT, nižší ISI a současně i nižší spánkovou efektivitu. Co se týče svalové aktivity v REM spánku, zkonvertovaní pacienti vykazují vyšší hodnoty „any“ RWA, tonické RWA a smíšené RWA, zatímco u fázické RWA rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

Vzhledem ke statisticky významnému rozdílu u smíšené RWA bylo nutné ověřit jaký podíl má smíšená aktivita na ostatních typech RWA. Abychom tento údaj získali, množství „any“, fázické a tonické RWA bylo vyhodnoceno zvlášť s extrahovanými úseky smíšené RWA. Rozdíly ve skupinách se ani u jednoho typu RWA po extrakci smíšené RWA neukázaly být signifikantní, jak ukazují údaje v tabulce 6.

Optimální cutoff hodnoty s výslednými senzitivitami a specifitami pro diferenciaci nezkonvertovaných a zkonvertovaných pacientů byly zvoleny takto: pro tonickou RWA 16,4% (senzitivita = 88,9; specifita = 69,6), pro smíšenou RWA 4,4% (senzitivita = 88,9; specifita = 60,9) a pro „any“ RWA 36,8% (senzitivita = 77,8; specifita = 65,2). ROC analýza je graficky znázorněna na obrázku 3.

Tabulka 5: Klinický profil nezkonvertovaných a zkonvertovaných pacientů s iRBD a srovnání jejich parametrů.

	Nezkonvertovaní		Zkonvertovaní		<i>p</i> hodnota
	(N=46)		(N=9)		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk	65,0	9,5	68,9	6,5	0,152
RBD SQ	10,2	2,2	10,2	1,5	0,936
MDS UPDRS III	5,4	5,4	8,7	6,2	0,040
UPSIT	26,1	8,5	16,0	3,3	0,008
SCOPA-AUT	12,3	6,6	12,4	8,8	0,865
MoCA	24,0	3,0	24,3	2,6	0,749
Doba trvání iRBD (roky)	10,0	9,9	9,2	6,2	0,963
Doba sledování (roky)	2,3	0,7	2,2	0,6	0,877
ESS	8,3	4,2	7,0	4,6	0,515
ISI	9,8	4,0	4,8	2,6	<0,001*

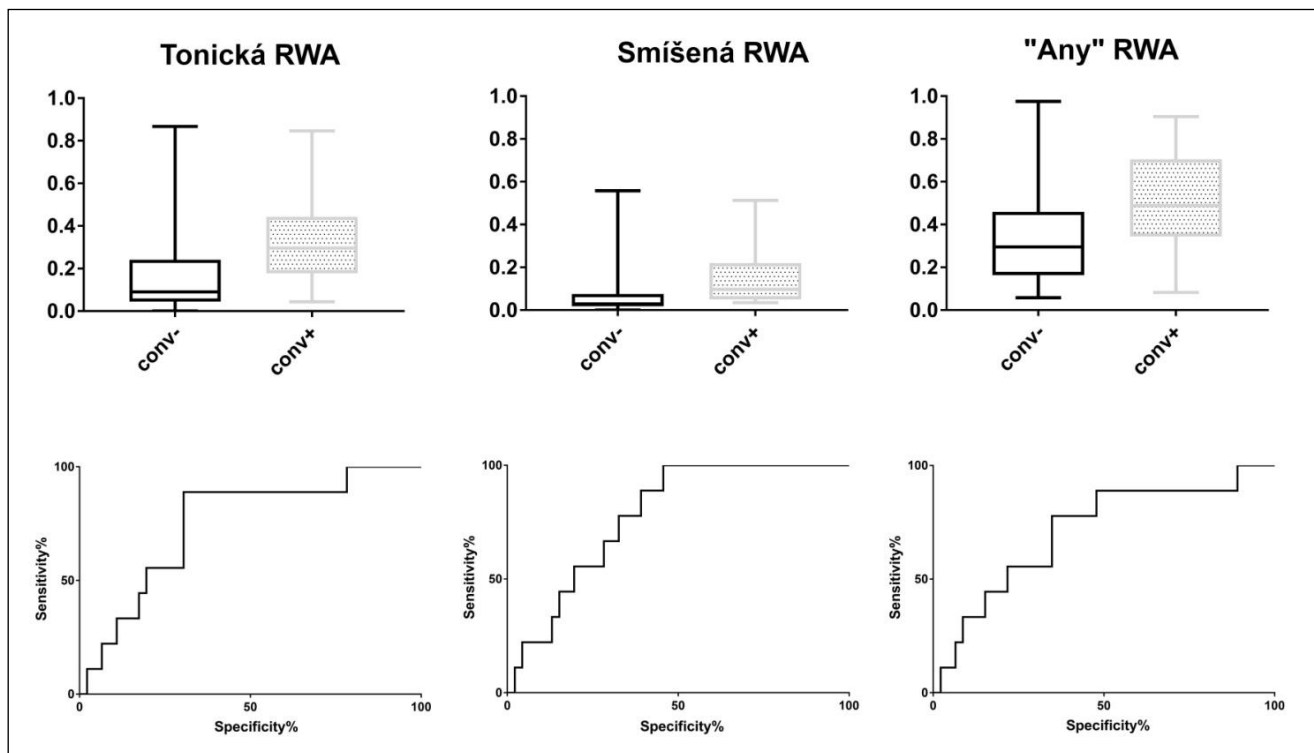
Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; RBD SQ – screeningový dotazník poruchy chování v REM spánku (REM sleep behavior disorder screening questionnaire); MDS UPDRS III – Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, část III; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); ESS – Epworth Sleepiness Scale; ISI – Insomnia Severity Index. **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost. * Statistická významnost podpořena Bonferroniho korekcí pro 16 nezávislých proměnných.

Tabulka 6: Polysomnografický profil nezkonvertovaných a zkonvertovaných pacientů s iRBD a srovnání jejich parametrů.

	Nezkonvertovaní		Zkonvertovaní		<i>p</i> hodnota
	(N=46)		(N=9)		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Efektivita spánku	78,4	11,1	68,1	16,3	0,048
AHI	11,3	13,5	4,4	3,1	0,649
ODI	12,5	15,8	4,4	3,9	0,406
PLMI	29,4	35,0	48,0	49,3	0,269
REM spánek (min)	69,8	27,5	59,4	24,3	0,275
Vyřazené úseky REM spánku (%)	1,8	3,6	0,8	1,6	0,622
SINBAR skóre (%)	42,7	23,0	58,3	20,7	0,073
„Any“ RWA (%)	33,6	22,5	50,1	23,5	0,049
Fázická RWA (%)	22,5	11,8	28,8	17,0	0,638
Tonická RWA (%)	16,6	19,1	32,8	22,2	0,020
Smíšená RWA (%)	7,0	10,4	15,3	15,8	0,009
„Any“ bez smíšené RWA (%)	26,5	15,4	34,9	13,0	0,549
Fázická bez smíšené RWA (%)	15,4	7,9	13,5	8,4	0,96
Tonická bez smíšené RWA (%)	9,6	11,6	17,6	8,8	0,368
Probouzeční reakce (počet)	75,9	51,9	58,1	33,3	0,345
Index probouzečních reakcí	13,4	8,5	11,4	6,5	0,569

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; AHI – apnoe-hypopnoe index; ODI – index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation index); PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); REM spánek – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona; RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia). **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost.

Obrázek 3: Krabicové diagramy reprezentující intenzitu různých typů RWA (tonické, smíšené a “any”) u nezkonvertovaných a zkonvertovaných iRBD pacientů a korespondující ROC křivky.



Legenda: RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia); conv- – nezkonvertovaní; conv+ – zkonvertovaní.

Výsledky ROC analýzy prezentuje tabulka 7. Smíšená RWA měla nejvyšší hodnotu AUC (0,778), následovaná tonickou (0,749) a „any“ (0,710) RWA.

Korelační analýza neprokázala žádné statisticky významné asociace žádného z typů RWA s hodnotami RBD SQ, MDS UPDRS III, SCOPA-AUT, MoCA, UPSIT, subjektivně referovanou délkou trvání onemocnění RBD, respiračními parametry ve spánku, periodickými pohyby končetinami ani probouzecími reakcemi.

Tabulka 7: Výsledky ROC analýzy pro tonickou, smíšenou a „any“ RWA.

	AUC	95% CI	p hodnota	RR	95% CI	p hodnota
Tonic RWA	0.749	0.585-0.912	0.019	12.0	2.1-71.4	0.001
Mixed RWA	0.778	0.648-0.908	0.009	8.9	1.6-53.3	0.006
Any RWA	0.710	0.524-0.896	0.048	4.9	1.3-19.5	0.017

Legenda: RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM sleep without atonia); AUC – plocha pod křivkou (area under curve); CI – konfidenční interval (confidence interval); RR – relativní riziko (relative risk).

4.4. Výsledky analýzy behaviorálních projevů poruchy chování v REM spánku

Analýza videozáznamu při polysomnografii byla provedena u 32 pacientů s iRBD, čtyř žen a 28 mužů. Průměrný věk subjektů činil $67,4 \pm 7,3$ let. Sedm pacientů zařazených do této studie užívalo antidepresiva (21,8%).

V tomto souboru byla v REM spánku videem zaznamenána a kategorizována 4141 motorická událost (průměrně $114,6 \pm 85,1$ na jednoho nemocného). Ve 173 případech se tyto vyskytly v souvislosti s probouzecí reakcí a ve 12 v souvislosti s respirační událostí. Celkem 3965 motorických projevů RBD, které nebyly jinak z PSG etiologicky vysvětleny (nesouvisely s probuzením respirační událostí ani pohybem nebo jinou dokumentovanou změnou nebo podnětem), jsme rozdělili dle klinické tíže do čtyř kategorií (tabulka 1) v celkovém počtu takto: elementární 2681 (67,8%), excesivní 361 (9,1%), scénické 886 (22,3%) a násilné 28 (0,7%). Násilné projevy se vyskytly u 10 pacientů (31,3%).

Bryskní pohyby v celkovém počtu 2131 (53,7%) byly téměř dvakrát častější, než pomalé, jejichž součet činil 1120 (28,2%) ($p=0,001$).

Rozdíl v motorické aktivitě mezi pravou a levou horní končetinou nebyl statisticky signifikantní ($p=0,522$), stejně tak mezi pravou a levou dolní končetinou ($p=0,589$). Na horních končetinách byla pozorována vyšší motorická aktivita než na dolních ($p<0,001$).

Vokalizace se vyskytla u 11 pacientů (34,4%), u těchto všech nesrozumitelná, u tří z nich současně přítomna také srozumitelná (9,4%). Celkem motorických událostí s vokalizací bylo pozorováno 59 (1,5%).

U tří pacientů (9,4%) se jednou vyskytla situace, kdy motorický projev RBD způsobil probuzení do plné bdělosti.

U sedmi pacientů (21,9%) byl alespoň jeden motorický projev spojen se zřetelnou emocí. Celkem bylo zaznamenáno 19 emočně zbarvených motorických událostí. Všechny měly negativní charakter.

Celková doba pohybů vůči trvání REM spánku činila $16,0 \pm 35,3\%$.

Podrobné výsledky o četnosti motorických událostí prezentuje tabulka 8, údaje o trvání jsou v tabulce 9.

Korelace mezi četností motorických projevů RBD i v rámci jednotlivých kategorií, trvání a podílu vůči celkové době REM spánku s věkem a anamnesticky referovaným trváním nemoci nebyly statisticky signifikantní.

V souboru pacientů, u nichž byly vyhodnoceny behaviorální projevy, došlo k fenokonverzi u 5 pacientů, byla statisticky vyhodnocena též prediktivní hodnota jednotlivých behaviorálních projevů. Rozdíly v četnosti behaviorálních pohybů celkově a v rámci jednotlivých kategorií mezi zkonvertovanými a nezkonvertovanými ukazuje tabulka 10. Žádný z parametrů nevykazoval statisticky významný rozdíl. Toto statistické zhodnocení má však nedostatečnou výpovědní hodnotu vzhledem k počtu zkonvertovaných.

Tabulka 8: Četnosti behaviorálních jevů a jednotlivých jejich typů na pacienta, vyjádřených jako frekvence pohybů za 1 hodinu REM spánku.

	Průměr	SD
Behaviorální projevy celkem	109,6	84,0
<u>Základní rozdělení na 4 kategorie</u>		
Elementární	74,1	54,7
Excesivní	10,4	9,5
Scénické	24,4	26,3
Násilné	0,7	1,3
<u>Rychlost pohybu</u>		
Bryskní pohyby	60,8	43,4
Pomalé pohyby	28,4	34,6
<u>Lokalizace</u>		
Mimické svaly	17,6	19,6
Hlava	5,8	6,0
Pravá horní končetina	34,4	27,5
Levá horní končetina	26,4	20,5
Pravá dolní končetina	12,0	12,9
Levá dolní končetina	13,2	14,3
Celé tělo	4,8	5,0
<u>Vokalizace</u>		
Vokalizace	1,6	3,6
Vokalizace – srozumitelná	0,2	0,8
Vokalizace – nesrozumitelná	1,4	3,2
Probuzení	0,1	0,3
Emoční náboj	0,5	1,2

Legenda: SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 9: Celkový součet doby trvání motorických projevů RBD a jejich jednotlivých kategorií na pacienta.

	Průměr	SD
Celkové trvání (min)	10,5	22,0
Elementární (min)	7,6	21,4
Excesivní (min)	0,8	0,8
Scénické (min)	2,9	3,7
Násilné (min)	0,2	0,3

Legenda: SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 10: Vztah behaviorálních projevů k fenokonverzi.

	Nezkonvertovaní		Zkonvertovaní		p hodnota
	(N=27)		(N=5)		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Celkový počet pohybů	100,5	76,9	159,5	101,8	0,162
Elementární	68,6	52,5	104,2	56,7	0,211
Excesivní	9,9	9,9	13,3	5,8	0,254
Scénické	21,6	22,2	39,8	38,7	0,322
Násilné	0,5	0,9	2,1	2,0	0,107

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka. Žádná statistická významnost rozdílu nebyla nalezena.

4.5. Výsledky analýzy fragmentárního myoklonu

Analýza FM byla provedena u 29 pacientů (jedné ženy a 28 mužů) o průměrném věku $68 \pm 6,2$ let a 29 kontrolních subjektů (dvou žen a 27 mužů) o průměrném věku $65,6 \pm 8,6$ let. Ze skupiny pacientů 7 užívalo antidepresiva (24,1%). Kontrolní subjekty antidepresiva neužívali. Základní charakteristiky souboru ukazuje tabulka 11.

Při srovnání pacientů iRBD a kontrolní skupiny byly nalezeny následující rozdíly: pacienti s iRBD vykazovali vyšší skóre v MDS UPDRS částech I, II a III a stejný výsledek byl zaznamenán u SCOPA-AUT, ISI, STAI X2 a BDI-II.

Porovnání polysomnografických parametrů prezentuje tabulka 12. Oproti kontrolám jsme zaznamenali u pacientů s iRBD delší latenci usnutí, nižší AHI a vyšší četnost periodických pohybů končetinami. Svalová aktivita v REM spánku se prokázala být významně vyšší u nemocných s iRBD.

EFM byl diagnostikován u 75,9% pacientů (22 subjektů), zatímco u kontrolní skupiny byl EFM nalezen ve 34,5% (10 subjektů) ($p=0,003$).

Za účelem nalezení eventuálních klinicko-polysomnografických rozdílů souvisejících s přítomností EFM byly sledované parametry porovnány mezi skupinami s diagnostikovaným EFM a bez zjištěného EFM v rámci pacientů s iRBD, i v rámci kontrolní skupiny. Toto srovnání ukazují tabulky 13 – 16. Ve skupině iRBD byly zaznamenány nižší podíly NREM 2 a REM spánku u EFM pozitivních pacientů ve srovnání s EFM negativními. Mezi EFM pozitivními a EFM negativními subjekty v kontrolní skupině nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly.

Výsledky kvantitativní analýzy FM podrobně představuje tabulka 17. V první řadě se ukázal pozoruhodně široký rozptyl hodnot FMI jak u iRBD (4,0–632,4; medián 60,7), tak u kontrol (0,8–938,1; medián 34,3). Rozdíly v intenzitě FM mezi pravou a levou dolní končetinou byl také nápadně vysoký u iRBD (-545,9–386,2; medián -10,3) a stejně tak i u kontrol (-929,5–277,3; medián 0,6), avšak celkový rozdíl v hodnotách FMI mezi dolními končetinami nebyl signifikantní. Pacienti s iRBD měli vyšší hodnoty FMI v relaxované bdělosti, ve spánkových stádiích NREM 1, NREM 3 a v REM spánku.

Tabulka 11: Klinické charakteristiky souboru pacientů a kontrol.

	iRBD (N=29)		Kontroly (N=29)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
EHI	87,9	30,0	86,8	31,5	0,993
BMI	27,5	3,6	27,4	4,1	0,768
Doba trvání iRBD (roky)	8,3	7,0	NA	NA	NA
MDS UPDRS celkem	18,2	14,5	7,3	5,5	<0,001*
MDS UPDRS I	8,5	5,6	2,6	2,5	<0,001*
MDS UPDRS II	3,3	5,7	1,0	1,8	0,037
MDS UPDRS III	7,0	6,3	3,8	4,2	0,019
MDS UPDRS IV	0,1	0,8	0,0	0,0	0,818
SCOPA-AUT	11,3	7,9	6,4	4,1	0,010
ESS	6,7	3,8	6,0	3,8	0,518
ISI	8,8	5,3	2,8	3,0	<0,001*
BDI-II	11,2	9,6	5,0	4,9	0,012
STAI X1	37,5	11,1	32,2	7,4	0,086
STAI X2	41,1	10,5	32,5	8,3	0,002*

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; EHI – Edinburghský dotazník rukosti (Edinburgh Handedness Inventory); BMI – Body Mass Index; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); MDS UPDRS I-IV – Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, části I-IV; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; ESS – Epworth Sleepiness Scale; ISI – Insomnia Severity Index; BDI-II – Beck Depression Inventory, druhá edice, STAI – State-Trait Anxiety Inventory (okamžitá úzkost – X1) (úzkostnost – X2); NA – neaplikovatelná hodnota. **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost. * Statistická významnost podpořena Bonferroniho korekcí pro 17 nezávislých proměnných.

Tabulka 12: Polysomnografické charakteristiky souboru pacientů a kontrol.

	iRBD (N=29)		Kontroly (N=29)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
TST (min)	327,8	71,7	319,7	1,4	0,907
SPT (min)	420,5	47,7	427,7	1,1	0,635
Efektivita spánku (%)	73,9	15,2	72,1	1,4	0,624
Latence usnutí (min)	24,3	9,9	13,6	5,4	0,031
Latence REM (min)	120,0	89,6	99,0	60,3	0,446
Index probouzecích reakcí	15,0	9,5	18,4	9,7	0,064
Bdění (%)	21,9	12,2	25,4	14,6	0,343
NREM 1 (%)	10,6	5,6	9,2	5,2	0,392
NREM 2 (%)	35,5	12,9	33,3	9,8	0,331
NREM 3 (%)	16,7	11,9	16,1	8,2	0,703
REM (%)	15,2	5,4	16,0	7,5	0,608
AHI	10,9	11,9	18,6	15,7	0,017
ODI	10,3	10,6	16,6	13,6	0,059
PLMI	36,6	38,7	13,9	23,9	0,005
SINBAR skóre (%)	50,4	24,4	5,7	4,2	<0,001*
Fázická RWA (%)	24,8	13,2	3,1	2,5	<0,001*
Tonická RWA (%)	12,9	12,6	0,5	0,8	<0,001*
„Any” RWA (%)	45,4	30,0	3,9	3,0	<0,001*

Legenda: N – počet; SD – směrodatná odchylka; TST – celkové trvání spánku (total sleep time); SPT – doba periody spánku (sleep period time); NREM 1-3 – non-REM fáze spánku 1-3; REM – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI – apnoe-hypopnoe index; ODI – index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation 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** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost. * Statistická významnost podpořena Bonferroniho korekcí pro 17 nezávislých proměnných.

Tabulka 13: Klinické charakteristiky u iRBD pacientů s EFM a bez EFM.

	EFM+ (N=22)		EFM- (N=7)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk (roky)	68,0	6,1	68,3	6,7	0,959
Pohlaví (muži/ženy; % mužů)	21/1	95,5%	7/0	100,0%	0,566
EHI	86,3	33,2	92,9	18,9	0,367
BMI	27,5	4	27,7	1,5	0,799
Doba trvání iRBD (roky)	8,3	6,4	8,3	9,1	0,997
MDS UPDRS celkem	19,4	15,8	14,4	9,3	0,799
SCOPA-AUT	12,1	8,7	8,7	3,6	0,472
ESS	6,9	3,4	6,3	5,1	0,671
ISI	9,3	5,8	7,3	3,4	0,490
BDI-II	11,9	9,9	9,0	8,7	0,524
STAI X1	37,6	11,2	37,3	11,7	0,979
STAI X2	41,1	11,1	41,0	9,1	0,958

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; EHI – Edinburghský dotazník rukosti (Edinburgh Handedness Inventory); BMI – Body Mass Index; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); MDS UPDRS – Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; ESS – Epworth Sleepiness Scale; ISI – Insomnia Severity Index; BDI-II – Beck Depression Inventory, druhá edice, STAI – State-Trait Anxiety Inventory (okamžitá úzkost – X1) (úzkostnost – X2). Žádná statistická významnost rozdílu nebyla nalezena.

Tabulka 14: Spánkové charakteristiky u iRBD pacientů s EFM a bez EFM.

	EFM+ (N=22)		EFM- (N=7)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
TST	317,5	59,1	360,4	62,3	0,177
SPT	411,1	51,8	450,3	35,4	0,088
Efektivita spánku	73,3	14,0	76,1	10,0	0,646
Latence REM	112,6	85,2	143,1	106,0	0,628
Index probouzecích reakcí	13,8	9,2	18,7	10,2	0,212
Bdění (%)	22,3	13,4	20,4	7,9	1,000
NREM 1 (%)	10,6	6,0	10,7	4,7	0,819
NREM 2 (%)	32,5	12,3	45,0	10,6	0,027
NREM 3 (%)	17,9	13,2	12,9	6,2	0,524
REM (%)	16,6	5,1	10,9	4,0	0,018
AHI	11,1	11,9	10,4	12,8	0,799
ODI	10,9	11,1	8,3	9,7	1,000
PLMI	32,4	42,7	49,8	18,7	0,056
SINBAR skóre (%)	51,0	25,6	48,4	21,8	0,702

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; TST – celkové trvání spánku (total sleep time); SPT – doba periody spánku (sleep period time); NREM 1-3 – non-REM fáze spánku 1-3; REM – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI – apnoe-hypopnoe index; ODI – index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation index); PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona. **Tučně** označené *p* hodnoty vyjadřují statistickou významnost.

Tabulka 15: Klinické charakteristiky u kontrol s EFM a bez EFM.

	EFM+ (N=10)		EFM- (N=19)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk (roky)	65,7	8,9	65,6	8,7	0,909
Pohlaví (muži/ženy; % mužů)	10/0	100,0%	17/2	89,5%	0,288
EHI	75,0	51,2	92,4	15,0	0,676
BMI	27,4	4,3	27,5	4,1	0,872
Doba trvání iRBD (roky)	NA	NA	NA	NA	NA
MDS UPDRS celkem	7,4	6,4	7,3	5,1	0,766
SCOPA-AUT	6,4	4,5	5,8	4,2	0,976
ESS	4,1	3,0	7,1	3,8	0,060
ISI	4,3	4,1	2,0	1,9	0,251
BDI-II	4,2	4,0	5,4	5,4	0,783
STAI X1	31,3	6,4	32,6	8,0	0,748
STAI X2	31,6	8,0	33,0	8,6	0,680

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; EHI – Edinburghský dotazník rukosti (Edinburgh Handedness Inventory); BMI – Body Mass Index; iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); MDS UPDRS – Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic; ESS – Epworth Sleepiness Scale; ISI – Insomnia Severity Index; BDI-II – Beck Depression Inventory, druhá edice, STAI – State-Trait Anxiety Inventory (okamžitá úzkost – X1) (úzkostnost – X2); NA – neaplikovatelná hodnota. Žádná statistická významnost rozdílů nebyla nalezena.

Tabulka 16: Spánkové charakteristiky u kontrol s EFM a bez EFM.

	EFM+ (N=10)		EFM- (N=19)		<i>p</i> hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
TST	332,9	57,5	312,8	78,8	0,598
SPT	428,6	26,7	427,2	56,4	0,836
Efektivita spánku	75,8	15,8	70,1	14,8	0,347
Latence REM	109,2	63,6	93,6	59,5	0,697
Index probouzecích reakcí	16,5	5,6	19,5	11,3	0,748
Bdění (%)	21,9	15,3	27,2	14,3	0,435
NREM 1 (%)	8,7	3,6	9,5	5,9	1,000
NREM 2 (%)	34,6	8,8	32,7	10,5	0,819
NREM 3 (%)	17,8	8,8	15,2	8,0	0,566
REM (%)	17,1	9,9	15,4	6,0	0,582
AHI	19,0	10,4	18,4	18,1	0,435
ODI	18,7	12,6	15,5	14,4	0,383
PLMI	13,5	24,2	14,0	24,4	0,927
SINBAR skóre (%)	5,8	3,7	5,6	4,5	0,731

Legenda: N – počet subjektů; SD – směrodatná odchylka; TST – celkové trvání spánku (total sleep time); SPT – doba periody spánku (sleep period time); NREM 1-3 – non-REM fáze spánku 1-3; REM – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep); AHI – apnoe-hypopnoe index; ODI – index desaturací kyslíkem (oxygen desaturation index); PLMI – index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); SINBAR – sleep Innsbruck-Barcelona. Žádná statistická významnost rozdílu nebyla nalezena.

Tabulka 17: Kvantitativní vyhodnocení FM

FMI	iRBD (N=29)			Kontroly (N=29)			p hodnota
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
Obě konč.	60,7	4	632,4	34,3	0,8	938,1	0,051
Průměr obou konč.	66,1	7,6	490,4	43,3	1,4	730,8	0,140
Rozdíl mezi konč. (P-L)	-10,3	-545,9	386,2	0,6	-929,5	277,3	0,534
Obě konč. v NREM	43,0	1,8	553,8	23,8	0,2	700,3	0,059
Průměr konč. v NREM	44,2	2,9	421,8	34,9	0,7	353,1	0,171
Bdění – obě konč.	50,7	0,0	766,0	29,5	1,3	698,8	0,027
NREM 1 – obě konč.	44,7	3,0	550,3	25,4	0,0	699,8	0,032
NREM 2 – obě konč.	48,4	1,2	555,0	27,1	0,4	714,1	0,073
NREM 3 – obě konč.	38,1	0,0	556,5	24,2	0,0	664,4	0,046
REM – obě konč.	65,6	3,6	552,2	27,9	0,0	667,3	0,007

Legenda: FMI – index fragmentárního myoklonu (fragmentary myoclonus index); iRBD – idiopatická porucha chování v REM spánku (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder); N – počet; Med – medián; Min – minimum; Max – maximum; konč. – končetiny; P – pravá; L – levá; NREM – non-REM fáze spánku; REM – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movement sleep). **Tučně** označené p hodnoty vyjadřují statistickou významnost.

Korelační analýzou nebyla nalezena žádná souvislost FMI s věkem, anamnesticky referovaným trváním nemoci, skóry MDS UPDRS, SCOPA-AUT, BDI-II, STAI X1 i STAI X2, ESS a ISI, indexem probouzení reakcí, spánkovou efektivitou, AHI, ani intenzitou periodických pohybů končetinami. Korelace mezi FMI a SINBAR skórem, fázickou, tonickou i „any“ RWA nedosáhly statistické významnosti. Vzhledem k tomu, že intenzita FM mezi končetinami byla výrazně rozdílná, jsme provedli i korelační analýzu s hodnotami EHI, výsledky však také nebyly statisticky významné. Protože se FM vyskytuje v EMG dolních končetin, zajímala nás s ohledem na možnost postižení periferního nervového systému navíc souvislost se specifickými autonomními funkcemi

vycházejícími s dolního parasympatického systému. Proto jsme korelovali FMI zvláště s příslušnými položkami SCOPA-AUT zaměřenými na obstipaci a sexuální dysfunkce a výsledky byly také nevýznamné.

Protože v souboru pacientů, u nichž jsme hodnotili FM, dospělo k fenokonverzi šest subjektů, zjišťovali jsme také u tohoto parametru, zda má prediktivní hodnotu. Srovnávací analýza na kvantitativní úrovni pro EFM (Fischerův exaktní test) ani na kvalitativní úrovni (Mann-Whitneyův test) neukázala statisticky významné rozdíly v FM mezi zkonvertovanými a nezkonvertovanými pacienty.

5. Diskuse

5.1. Interpretace výsledků

Motorické jevy jsou nejvýraznějším klinickým a elektrofyziologickým příznakem iRBD a skýtají tak široké pole pro výzkum zohledňující asociované klinické aspekty nemoci a abnormality spánku, osvětlující jejich možný prognostický význam a napomáhající rozkrytí jejich patofyziologického podkladu. Tato studie jednak průřezově mapuje klinický a polysomnografický profil poměrně velkého souboru pacientů s iRBD, jednak tento profil srovnává s kontrolní skupinou a dále longitudinálně sleduje subjekty a vyjadřuje se tak k prediktivní hodnotě zvolených parametrů ve vztahu k fenokonverzi do neurodegenerativní nemoci.

Srovnání sledovaných klinických a polysomnografických parametrů pacientů s iRBD a kontrolní skupiny ukázalo celou řadu odlišností. Horší výsledek ve vyšetření čichu, testů MDS UPDRS I, II, III a dotazníku autonomních dysfunkcí potvrzují předešlá sledování, že tyto klinické testy jsou dostatečně citlivé, aby již v prodromálním stádiu synukleinopatie zachytily non-motorické i motorické projevy (Hogl B. et al., 2018; Postuma R. B. et al., 2019). Vyšší skóre STAI X2 a BDI-II u pacientů s iRBD vyjadřuje jejich sklon k úzkostnosti a depresivitě, což lze empiricky vysvětlit vědomím nemoci a obavami z rizik z ní plynoucích, ale může se jednat i o doprovodný klinický projev základní nemoci. Toto vysvětlení však spíše popírá fakt, že pacienti s iRBD nevykazovali vyšší skóre v testu STAI X1, který vypovídá o aktuální okamžité úzkosti. Nález vyšších skóre v ISI u iRBD, odrážející subjektivně vnímanou nespavost, reprodukuje výsledky studií na větších souborech, které zmiňují jako jedno z možných vysvětlení, že insomnie je projevem základního onemocnění (Postuma R. B. et al., 2017). Nespavost u iRBD by také mohla odrážet anxiózně-depresivní ladění, které podle našich výsledků chorobu doprovází. Vyšší subjektivně vnímaná nadměrná denní spavost byla nalezena u iRBD, což potvrzuje předešlá pozorování (Arnulf I. et al., 2015). Subjektivní spavost by se dala považovat za doprovodný projev choroby, ale je také diskutována možnost, že spíše než projev iRBD, se jedná o příznak Parkinsonovy nemoci, u které byla prokázána nižší hypokretinová transmise (Arnulf I. et al., 2015; Fronczek R. et al., 2007; Rolinski M. et al., 2014).

Svalová aktivita v REM spánku všech typů: SINBAR skóre, fázičká, tonická i souhrnná „any“ RWA byla významně zvýšená u pacientů s iRBD. Tento výsledek je očekávaný, protože porucha svalové atonie v REM spánku představuje hlavní příznak onemocnění.

Vyšší intenzita periodických pohybů končetinami ve spánku u iRBD oproti kontrolám reprodukuje poznatek z dřívějších studií (Sasai T. et al., 2011). Dosud tuto asociaci neumíme uspokojivě vysvětlit, ale svědčí o tom, že porušení řízení motorické aktivity u RBD se netýká jen REM spánku, ale též NREM stádií spánku, kde je jejich motorická aktivita implicitně zvýšená.

V naší studii byla pozorována míra fenokonverze 16,3% během 2,3±0,7 let. Tento údaj je v souladu s předešlými studiemi, které prezentují 15-35% podíl fenokonvertujících pacientů v průběhu 2-5 let (Galbiati A. et al., 2019; St Louis E. K. & Boeve B. F., 2017).

Porovnáním sledovaných parametrů mezi skupinami pacientů, kteří zkonvertovali, a pacientů, kteří ke konverzi ještě nedošli, jsme dokázali identifikovat řadu z nich, která měla určitou prediktivní hodnotu. Vyšší hodnoty MDS UPDRS III mezi časně zkonvertovanými pacienty potvrzují předešlá pozorování, že diskrétní motorické příznaky, odhalitelné klinickým vyšetřením, mohou předpovídat časnou fenokonverzi (Hogl B. et al., 2018; Postuma R. B. et al., 2019). Výsledky testů UPSIT také potvrzují závěry předešlých studií, že porucha čichu má s ohledem na časnou fenokonverzi u iRBD prediktivní význam (Mahlknecht P. et al., 2015; Postuma R. B. et al., 2011; Postuma R. B. et al., 2019). Naproti těmto parametrům věk, anamnesticky referovaná ani objektivně sledovaná doba trvání nemoci o prognóze nevyovídala. Skóry dotazníku RBD SQ neukázaly vyšší výsledky u zkonvertovaných oproti nezkonvertovaným pacientům. Navíc nebyla prokázána ani jejich korelace s mírou svalové aktivity v REM spánku. To naznačuje, že RBD SQ není příliš vhodný jako marker tíže nemoci ani rizika fenokonverze. U míry autonomní dysfunkce ani kognitivního deficitu nebyl navzdory očekávání nalezen vztah k fenokonverzi, přestože ho některé studie zmiňují (Li Y. et al., 2017; Postuma R. B. et al., 2019). Jedním z důvodů tohoto rozporu může být relativně krátká doba sledování v naší studii. Výsledky o nadměrné spavosti a insomnii potvrzují nálezy z předešlých studií, že tyto parametry nemají vliv na prognózu (Postuma R. B. et al., 2017).

Naše studie představuje nový koncept smíšené RWA, označující současný výskyt fázické a tonické EMG aktivity v REM spánku. Tonická, smíšená a „any“ RWA se ukázaly být prediktivními faktory fenokonverze u iRBD. U fázické RWA prediktivní hodnota nalezena nebyla. Nález tonické a nikoli fázické aktivity v souvislosti s časnou

fenokonverzí reprodukuje pozorování předešlých studií, které hledaly u RWA prediktivní hodnotu (Liu Y. et al., 2019; Postuma R. B. et al., 2010).

U fázické a tonické svalové aktivity v REM spánku u RBD se předpokládá odlišný patofyziologický podklad (Postuma R. B. et al., 2010). Fázická aktivita se ukazuje být generována kortikálními a míšními motoneurony (Sunwoo J. S. et al., 2018) a její manifestace se odvíjí od postižení VMM a jejích projekčních drah (Boeve B. F. et al., 2007; Postuma R. B. et al., 2010; Valencia Garcia S. et al., 2018). Vznik tonické aktivity se považuje za důsledek degenerace neuronů v SLD (Gjerstad M. D. et al., 2008; Postuma R. B. et al., 2010; Valencia Garcia S. et al., 2018). Přitom bylo prokázáno, že REM-aktivní neurony SLD jsou zásadní pro generování atonie v REM spánku prostřednictvím svých projekcí jak do míchy, tak i do VMM (Ramaligam V. et al., 2013). Podle tohoto konceptu by samotná izolovaná degenerace v SLD úspěšně vysvětlila souběžný výskyt fázické a tonické aktivity, reprezentovaný smíšenou RWA. Pravděpodobnější však je předpoklad komplexnějšího patofyziologického pozadí smíšené RWA. Globální degenerace SLD sama o sobě by podle této představy stěžila nechala prostor pro vysvětlení prosté tonické RWA. Místo toho by se dala zvažovat možnost, že jsou degenerativním procesem postiženy různé subpopulace neuronů v rámci SLD, takže smíšená EMG aktivita by byla projevem překryvného procesu zasahujícího vícero funkčních oddílů tohoto jádra. Kromě toho, byla vyslovena představa, že rozdíl mezi různými typy motorické aktivity v REM spánku je spíše kvantitativní, nežli kvalitativní, v závislosti na excitační aktivitě, probíjející se přes selhávající inhibiční modulaci. V tomto smyslu by jednotlivé typy EMG aktivity byly projevem kvantitativního procesu jakožto kontinua (Ramaligam V. et al., 2013). Smíšená EMG aktivita může být také důsledek překryvné neurodegenerace zasahující vícero oblastí mozkového kmene a tím i vícero úrovní kontroly svalové atonie v REM spánku (Boeve B. F. et al., 2007). Za tohoto předpokladu by smíšená RWA dávala dobrý obraz o tíži nemoci a pravděpodobně i o jejím budoucím průběhu.

Provedení ROC analýzy pro srovnání tonické, smíšené a „any“ RWA ukázalo, že parametr smíšené RWA je s mírně vyšší AUC nejsilnějším prediktivním markerem ve srovnání s tonickou a „any“ RWA. Výsledky „any“ RWA se zdály být ovlivněny zahrnutím fázické aktivity, která pravděpodobně snížila statistickou významnost tohoto parametru. Naše studie podporuje závěr jiných prací, které ukázaly, že prostá fázická

aktivita v REM spánku je ve vztahu k fenokonverzi nesespecifický faktor (Liu Y. et al., 2019; Postuma R. B. et al., 2010).

Abychom rozkryli podíl smíšené RWA na ostatních typech RWA, byla vyhodnocena „any“, tonická a fázická RWA zvláště s extrahovanou smíšenou RWA. Rozdíly v „any“ a tonické RWA mezi zkonvertovanými a nezkonvertovanými pacienty poté ztratily svoji statistickou významnost a fázická RWA zůstala statisticky nevýznamná. To naznačuje, že prediktivní hodnota EMG aktivity v REM spánku spočívá právě ve smíšené RWA. Jinými slovy, smíšená RWA je fenomén, který má význam u iRBD vyhodnocovat k posouzení rizika blížící se fenokonverze.

Překvapivým výsledkem bylo, že SINBAR skóre se nelišilo mezi zkonvertovanými a nezkonvertovanými pacienty. Protože SINBAR skóre zahrnuje kromě musculi mentales též svalovou aktivitu v FDS, zdá se, že ačkoli EMG aktivita FDS podle nejnovějších poznatků přispívá ke zpřesnění diagnostiky RBD (Frauscher B. et al., 2012), není vhodná jako biomarker časně fenokonverze.

Naše studie také mapuje profil motorických projevů v REM spánku viditelných na videozáznamu při PSG s ohledem na jejich klinickou tíži. Hlavním výsledkem analýzy je nález vysokého počtu motorických událostí za noc ($109,6 \pm 84/h$) ve srovnání s množstvím udávaným v literatuře u zdravých subjektů v odpovídající věkové skupině ($3,6 \pm 2,3$) (Frauscher B. et al., 2007).

Většina motorických projevů měla elementární charakter (67,8%), zatímco komplexní chování bylo méně časté (22,3%). Pouze malý podíl zaznamenaných událostí (0,7%) měl násilný charakter. Nicméně násilné projevy byly zachyceny na videozáznamu u 31% pacientů, což odpovídá údajům v literatuře o anamnesticky referovaných zraněních pacienta (32-76%) a partnera (17-64%) (McCarter S. J. et al., 2014; Olson E. J. et al., 2000; Schenck C. H. et al., 1993; Zhou J. et al., 2014).

Klinická diagnóza RBD podle standardních kritérií vyžaduje anamnestický či polysomnografický údaj o komplexitě motorických projevů v REM spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Bylo však zaznamenáno velké množství pohybů, které zdaleka neměly charakter komplexnosti, a nejvíce bylo těch, které jsme označili jako elementární. Jejich zmnožení má jistě s onemocněním iRBD souvislost, i když část elementárních pohybů na videozáznamu může mít jiný původ. Do této kategorie spadají i behaviorální projevy probouzecí reakce a krátké záškuby, vyskytující se fyziologicky

jako fázické projevy REM spánku. Tento výsledek potvrzuje poznatek několika předešlých studií, že elementární pohyby u iRBD reprezentují naprostou většinu v poměru ke komplexním, které zastupují jen velmi malý podíl všech behaviorálních projevů (Hogl B. et al., 2018). EMG zaznamenává porušenou atonii v REM spánku, což je citlivější metoda, než prosté pozorování videozáznamu (Lapierre O. & Montplaisir J., 1992). Navíc porucha svalové atonie bez behaviorálních projevů se považuje za subklinické stádium RBD (Ferri R. et al., 2018), takže je přijímán názor, že se nejpravděpodobněji jedná o kontinuum mezi izolovanou poruchou atonie v REM spánku u RBD a RBD s plně manifestními behaviorálními projevy. Z tohoto důvodu je důležité všimnout si i diskrétnějších motorických projevů ve videozáznamu. (Frauscher B. et al., 2007).

Převažující bryskní charakter motorických událostí oproti pomalým, potvrzuje klinickou zkušenost, že ráz pohybů asociovaných s RBD je odlišný od fyziologických a bdělostních pohybů.

Převažující motorická aktivita pozorovaná na horních končetinách mohla být ovlivněna přítomností pokrývky, která skryla část pohybů dolních končetin. Jiné vysvětlení může být facilitace motorických drah pro jemnou motoriku týkající se jen horních končetin, zapojených při uskutečňování snové aktivity.

Jen malý podíl (1,5%) motorických událostí doprovázela vokalizace. I přes intenzivní motorické projevy byla asociace motorického projevu s úplným probuzením do minimálně jedné celé epochy bdělosti spíše sporadická. Tento nálezn není v souladu s dřívější představou, že behaviorální projevy jsou často následovány probuzením do plné bdělosti, jak popisuje starší verze ICSD (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

V souboru, u kterého jsme analyzovali pozorovatelné motorické události, zkonvertovalo 5 pacientů, proto jsme měli možnost se podívat, zda je některý z jejich typů také predikujícím parametrem. Výsledky neukázaly statisticky významné rozdíly mezi zkonvertovanými a nezkonvertovanými pacienty u našich kategorií. Počet zkonvertovaných subjektů v tomto vzorku je však malý, k přesnějším závěrům bude nutno vyčkat na výsledky po delším sledování.

Tato studie také představuje výsledky kvalitativní a kvantitativní analýzy FM u iRBD. Podle literatury je referována prevalence EFM u zdravé populace mezi 19 a 77 roky 9%

(Frauscher B. et al., 2014). Prevalence u zdravých kontrol v naší studii činila 34,5%, což podporuje poznatek z jiné práce, že FM má sklon intenzifikovat s věkem (Frauscher B. et al., 2011), naši zdraví dobrovolníci byli totiž starší než populace v citované studii. Nicméně v protikladu s tímto nálezem se v kvantitativní analýze neprokázala souvislost FMI s věkem, ale věkový rozptyl našich kontrolních subjektů byl malý. V naší skupině 75,9% pacientů s iRBD splnilo kritéria EFM, což je signifikantně vyšší prevalence ve srovnání s věkově vázanými kontrolními subjekty (34,5%), naproti tomu kvantitativní analýza, pátrající po souvislosti s intenzitou FM s tíží poruchy atonie v REM spánku neukázala významnou asociaci. Přestože naše výsledky kvantitativní analýzy FM nejsou zcela jednoznačné, rozdíl v prevalenci EFM mezi pacienty s iRBD a kontrolní skupinou je natolik zřetelný, že FM by měl být brán v úvahu v budoucím výzkumu RBD a řízení motoriky ve spánku.

Etiologie FM dodnes není jasná. Původ potenciálů FM není znám a výsledky existujících studií zatím nejsou zcela konzistentní. Poznatek, že morfologie potenciálů FM připomíná fascikulace (Frauscher B. et al., 2014; Montagna P. et al., 1988; Raccagni C. et al., 2016; Sonka K. et al., 2004) poukazuje na možnost, že generátor FM by mohl být lokalizován na úrovni míchy nebo periferních nervů. Nedávná studie navíc hovoří o 50% prevalenci elektrofyzilogických abnormit charakteru polyneuropatie, kořenových lézí a benigních fascikulací v kohortě pacientů s EFM (Raccagni C. et al., 2016). Naproti tomu existují i práce, které navrhují možnost supraspinálního původu FM (Frauscher B. et al., 2011; Merlino G. & Gigli G. L., 2012; Sobreira-Neto M. A. et al., 2015; Vetrugno R. et al., 2002). Tuto hypotézu podporuje studie na animálním modelu, která ukazuje efekt deaferentačních lézí na myoklonickou aktivitu u koček (Gassel M. M. et al., 1964). Navíc práce o pozorování EFM u neurodegenerativních onemocnění vysvětlují jeho výskyt postižením mozkového kmene, které je u synukleinopatií známé (dos Santos D. F. et al., 2014; Pincherle A. et al., 2006; Sobreira-Neto M. A. et al., 2015; Vankova J. et al., 2003; Vetrugno R. et al., 2007). Naše pozorování EFM u iRBD tuto hypotézu podporuje, protože je přijímána představa, že depozice alfa-synukleinu ve strategických oblastech mozkového kmene desinhibuje motorickou aktivitu ve spánku u iRBD (Braak H. et al., 2004).

Předpokládá se, že agregace alfa-synukleinu u iRBD začíná v autonomních nervových pleteních a následně se šíří cestou autonomních nervů do hřbetní míchy a mozkového kmene (Borghammer P., 2018; Uchihara T. & Giasson B. I., 2016). Většina pacientů

s Parkinsonovou nemocí vykazuje postmortem depozici alfa-synukleinu v dorsálních motorických jádrech nervus vagus, což podporuje teorii, že k šíření dochází prostřednictvím bloudivého nervu a mícha je ušetřena. Pouze u minority pacientů se zjistilo postižení locus coeruleus a nuclei raphe, což se vysvětluje možností šíření sympatickým systémem cestou pregangliových sympatických neuronů intermediolaterálního sloupce, čímž by se obešel nervus vagus (Borghammer P., 2018). Na základě poznatku, že způsob šíření bloudivým nervem, kdy je mícha ušetřena, převažuje, a šíření intermediolaterálním míšním sloupcem by nevysvětlil poškození předních míšních rohů, se kloníme spíše k hypotéze, že mozkový kmen je oproti míše pravděpodobnějším místem, kde se nachází generátor FM.

Abychom ověřili souvislost FM s možným postižením autonomního systému, korelovali jsme FMI s autonomními funkcemi dotazníku SCOPA-AUT s negativními výsledky. Protože se FM vyskytuje v EMG dolních končetin, testovali jsme také zvlášť asociaci s autonomními funkcemi vycházejícími z kaudálních oblastí míchy zpracováním položek SCOPA-AUT zaměřených na obstipaci a sexuální dysfunkce. Ani touto metodou jsme nenalezli žádnou spojitost s intenzitou FM, což dále podporuje naši hypotézu o kmeni mozkovém.

Kvantitativní analýza ukázala obrovskou variabilitu FMI napříč vyšetřovanými subjekty a velké rozdíly v intenzitě mezi končetinami v obou skupinách účastníků. Pro tyto nálezy nemáme v kontextu současných znalostí uspokojivé vysvětlení. Nejvyšší intenzita FM byla zaznamenána v REM spánku, následovaná relaxovanou bdělostí, NREM 2 a NREM 1 s nejnižšími hodnotami v NREM 3. Stejně rozložení bylo detekováno i u kontrolní skupiny. Zjištění, že intenzita FM závisí na stádiu spánku, podporuje koncept, že tento jev je ovlivněn spánkem (Frauscher B. et al., 2011). Vyšší skóry FMI u pacientů s iRBD ve srovnání s kontrolami byly nalezeny ve všech spánkových stádiích se statisticky významnými rozdíly v relaxované bdělosti, NREM 1, NREM 3 a REM spánku.

Pro FM jsme neprokázali statisticky významnou prediktivní hodnotu s ohledem na fenokonverzi na kvalitativní ani na kvantitativní úrovni.

V současné době se ví jen málo o změnách EMG aktivity v NREM spánku u iRBD. EFM, který přetrvává s vysokou intenzitou ve všech stádiích spánku včetně NREM fází, by mohl být formou poruchy řízení motoriky podobně jako fázická porucha atonie,

jakou je možno vidět v REM spánku. Výzkum EFM tak možná skýtá příležitost k lepšímu pochopení celkových změn řízení motoriky ve spánku u RBD.

5.2. Limitace práce

Předkládané výsledky mají několik omezení. Hlavní z nich je v analýzách týkajících se vývoje RBD. Relativně krátká doba observace a s ní spojený menší počet zkonvertovaných pacientů s iRBD. Pro replikování výsledků předešlých prací o souvislosti tonické RWA s fenokonverzí (Liu Y. et al., 2019; Postuma R. B. et al., 2010) však byla doba sledování dostatečná, což význam našich poznatků o smíšené RWA posiluje. Vyhodnocení smíšené RWA u longitudinálních studií a její validace na větších souborech je však v budoucnu nutné.

Užívání antidepresiv části pacientů (23,6%) musí být také považováno za limitaci, protože u některých antidepresiv byl popsán vliv na svalovou aktivitu během REM spánku (Lee K. et al., 2016; McCarter S. J., St Louis E. K., et al., 2015). Je však nutno zdůraznit, že všichni tito pacienti z našeho souboru udávali začátek příznaků RBD před začátkem užívání této medikace. Navíc srovnávací analýza v naší skupině ukázala, že užití antidepresiv nebylo spojeno se statisticky významnou změnou jakéhokoli typu RWA.

Další limitací této studie je analýza pohybů u pacientů, kteří více či méně byli pod příkrývkou. Velké množství registrovaných pohybů a celonoční trvání videozáznamů, kdy většina pacientů aspoň v části záznamu měla odkryté všechny končetiny, však tento nedostatek částečně kompenzují. Bohužel není možné uskutečnit záznamy bez příkrývky u pacientů, kteří jsou zvyklí ji používat.

Pro analýzu FM byl hlavní limitací počet subjektů. Obrovský rozptyl hodnot FMI naznačuje, že k přesnějším závěrům o tomto polysomnografickém jevu bude nutná analýza na větších kohortách. To však vzhledem k časové náročnosti vizuální analýzy bude asi možné až po zavedení věrohodné automatické analýzy, která zatím k dispozici není.

Vzhledem k hodnocení FM u RBD je nutno poznamenat, že v současné elektrofyziologické definici EMG potenciálů FM a fázické aktivity jako projevu poruchy atonie se nachází překryv: FM potenciály mají mít délku 0-150 milisekund a potenciály fázické RWA 100-5000 milisekund. Následkem toho by mohly být hodnoty

FMI v REM spánku nadhodnoceny. Na druhou stranu, kvalitativní analýza EFM probíhala podle kritérií pouze v NREM spánku a navíc FMI v REM spánku nekoreloval se SINBAR skóry ani v kohortě pacientů ani kontrol.

5.3. Budoucí směry

Pro budoucí výzkum zde vyplývá několik směrů. Význam smíšené RWA jako prediktivního parametru fenokonverze musí být verifikována na větším souboru pacientů po delší době klinického sledování.

Longitudinální studie by dále mohla ukázat, zda klinická tíže behaviorálních projevů v REM spánku patrných na videozáznamu svědčí též o progresi nemoci a zda je některý typ motorických jevů parametrem predikujícím fenokonverzi.

U EFM není známa dynamika jeho intenzity, opakovaná polysomnografická vyšetření by mohla odpovědět na otázku, zda má EFM progresivní charakter. Přestože na našem souboru nebyla prokázána prediktivní hodnota FM pro fenokonverzi, měl by tento poznatek být ověřen na větší kohortě s delší dobou sledování.

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

6.1. Zhodnocení hypotéz

1. Hypotéza, že smíšená RWA je prediktivním markerem blížící se fenokonverze byla potvrzena.
2. Hypotéza, že vyšší množství elementárních pohybů predikuje blížící se fenokonverzi nebyla potvrzena.
3. Hypotéza, že EFM se vyskytuje s vyšší prevalencí u iRBD než u kontrolní skupiny byla potvrzena.
4. Hypotéza, že FM má vyšší intenzitu u iRBD než u kontrolní skupiny nebyla potvrzena.
5. Hypotéza, že intenzita FM koreluje s RWA nebyla potvrzena.

6.2. Závěry a zhodnocení cílů

Tato studie předkládá výsledky EMG analýzy a analýzy behaviorálních projevů v rámci video-PSG u iRBD.

Byly kvantifikovány konvenčně stanovené typy RWA s největším zastoupením souhrnné „any“ RWA (36,3%) následované fázickou RWA (23,5%) a tonickou RWA (19,2%). Celkové SINBAR skóre hodnotící tíži poruchy atonie v REM spánku činilo v našem souboru 45,2%. Představujeme nový koncept smíšené RWA, reprezentující současný výskyt fázické a tonické aktivity v REM spánku, která postihovala 8,4% REM spánku. V našem souboru během průměrné observace 2,3 roku dospělo do manifestního neurodegenerativního onemocnění 16,3% pacientů. Míra „any“, tonické a smíšené RWA předpovídá tuto konverzi. Naše výsledky reprodukuje poznatek, že tonická RWA je biomarkerem fenokonverze a potvrzují nově stanovenou hypotézu, že smíšená RWA je ve srovnání s ostatními typy RWA nejlepším parametrem předpovídajícím časnou fenokonverzi. Smíšená RWA by tudíž měla být zvážena jako standardní indikátor blížící se fenokonverze.

Pro účely klinického hodnocení tíže behaviorálních projevů RBD byla aplikována čtyřstupňová klasifikace založená na motorických manifestacích pozorovaných na videozáznamu při video-PSG. Byl zmapován výskyt jednotlivých typů behaviorálních

projevů podle této klasifikace. Výsledky naší studie ukazují, že pacienti s RBD jich vykazují velké množství s velkou variabilitou. Přestože elementární záškuby nemohou být podle mezinárodních kritérií podkladem stanovení diagnózy, tak jejich výskyt převažuje nad komplexními (67,8% vs. 22,3%) a je podstatně vyšší než u zdravé populace, u níž jsou motorické projevy ve spánku v literatuře dobře dokumentovány. Násilné behaviorální projevy RBD, které mohou mít pro pacienty závažný klinický dopad, jsou vůči ostatním kategoriím pohybů zastoupeny poměrně minoritně, avšak vyskytly se s poměrně vysokou prevalencí 31%. Hypotéza, že vyšší množství elementárních pohybů predikuje blížící se fenokonverzi nebyla potvrzena.

Byla provedena kvalitativní a kvantitativní analýza FM u iRBD a srovnání jejích výsledků s kontrolní skupinou. V klinicko-polysomnografickém profilu subjektů se v závislosti na přítomnosti EFM nebyly nalezeny významné odlišnosti. Byla potvrzena naše původní hypotéza, že přítomnost EFM je častější u iRBD, kde prevalence EFM činila 75,9%, oproti kontrolní skupině s prevalencí 34,5%. Tento nálezný podporuje představu, že predominantní generátor EFM se nachází v oblasti mozkového kmene a že souvisí s poruchou řízení motoriky u RBD. Proto měl by být brán v úvahu v budoucím výzkumu RBD a řízení motoriky ve spánku. Hypotéza, že FM má vyšší intenzitu u iRBD ve srovnání s kontrolní skupinou, nebyla potvrzena, stejně tak jako hypotéza, že intenzita FM koreluje s tíží poruchy atonie.

7. Seznam literatury

- American Academy of Sleep Medicine. (2005). International classification of sleep disorders, 2nd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005. In. American Academy of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014. In.
- Arnulf, I. (2012). REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*, 27(6), 677-689. doi:10.1002/mds.24957
- Arnulf, I., Neutel, D., Herlin, B., Golmard, J. L., Leu-Semenescu, S., Cochen de Cock, V., et al. (2015). Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep*, 38(10), 1529-1535. doi:10.5665/sleep.5040
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Marcus, C. L., et al. for the American Academy of Sleep Medicine, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., et al. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770-2788. doi:10.1093/brain/awm056
- Borghammer, P. (2018). How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord*, 33(1), 48-57. doi:10.1002/mds.27138
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1), 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
- Brooks, P. L., & Peever, J. H. (2011). Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice. *J Neurosci*, 31(19), 7111-7121. doi:10.1523/JNEUROSCI.0347-11.2011

- Broughton, R., & Tolentino, M. A. (1984). Fragmentary pathological myoclonus in NREM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *57*(4), 303-309.
- Broughton, R., Tolentino, M. A., & Krelina, M. (1985). Excessive fragmentary myoclonus in NREM sleep: a report of 38 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *61*(2), 123-133.
- Buskova, J., Perinova, P., Miletinova, E., Dusek, P., Ruzicka, E., Sonka, K., et al. (2019). Validation of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in the Czech population. *BMC Neurol*, *19*(1), 110. doi:10.1186/s12883-019-1340-4
- dos Santos, D. F., Pedroso, J. L., Braga-Neto, P., Silva, G. M., de Carvalho, L. B., Prado, L. B., et al. (2014). Excessive fragmentary myoclonus in Machado-Joseph disease. *Sleep Med*, *15*(3), 355-358. doi:10.1016/j.sleep.2013.09.025
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., et al. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, *22*(16), 2314-2324. doi:10.1002/mds.21844
- Fantini, M. L., Gagnon, J. F., Filipini, D., & Montplaisir, J. (2003). The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *61*(10), 1418-1420.
- Ferini-Strambi, L., Marelli, S., Galbiati, A., Rinaldi, F., & Giora, E. (2014). REM Sleep Behavior Disorder (RBD) as a marker of neurodegenerative disorders. *Arch Ital Biol*, *152*(2-3), 129-146. doi:10.12871/000298292014238
- Ferri, R., Aricò, D., & Manconi, M. (2018). 0681 Defining “Subclinical” REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, *41*(suppl_1), A252-A253. doi:10.1093/sleep/zsy061.680
- Frauscher, B., Gabelia, D., Mitterling, T., Biermayr, M., Bregler, D., Ehrmann, L., et al. (2014). Motor events during healthy sleep: a quantitative polysomnographic study. *Sleep*, *37*(4), 763-773, 773A-773B. doi:10.5665/sleep.3586
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Peralta, C. M., Muller, J., et al. (2007). Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *22*(10), 1464-1470. doi:10.1002/mds.21561
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Poewe, W., & Hogl, B. (2009). The relation between abnormal behaviors and REM sleep microstructure in patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *10*(2), 174-181. doi:10.1016/j.sleep.2008.01.003

- Frauscher, B., Iranzo, A., Gaig, C., Gschliesser, V., Guaita, M., Raffelseder, V., et al. (2012). Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *35*(6), 835-847. doi:10.5665/sleep.1886
- Frauscher, B., Iranzo, A., Hogl, B., Casanova-Molla, J., Salamero, M., Gschliesser, V., et al. (2008). Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *31*(5), 724-731.
- Frauscher, B., Kunz, A., Brandauer, E., Ulmer, H., Poewe, W., & Hogl, B. (2011). Fragmentary myoclonus in sleep revisited: a polysomnographic study in 62 patients. *Sleep Med*, *12*(4), 410-415. doi:10.1016/j.sleep.2010.08.016
- Fronczek, R., Overeem, S., Lee, S. Y., Hegeman, I. M., van Pelt, J., van Duinen, S. G., et al. (2007). Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*, *130*(Pt 6), 1577-1585. doi:10.1093/brain/awm090
- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*, *43*, 37-46. doi:10.1016/j.smrv.2018.09.008
- Garland, E. M., Hooper, W. B., & Robertson, D. (2013). Pure autonomic failure. *Handb Clin Neurol*, *117*, 243-257. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00020-1
- Gassel, M. M., Marchiafava, P. L., & Pompeiano, O. (1964). Phasic Changes in Muscular Activity during Desynchronized Sleep in Unrestrained Cats. An Analysis of the Pattern and Organization of Myoclonic Twitches. *Arch Ital Biol*, *102*, 449-470.
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., et al. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, *71*(9), 670-676. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Gjerstad, M. D., Boeve, B., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2008). Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(4), 387-391. doi:10.1136/jnnp.2007.116830
- Hogl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*, *14*(1), 40-55. doi:10.1038/nrneurol.2017.157

- Chiu, H. F., Wing, Y. K., Lam, L. C., Li, S. W., Lum, C. M., Leung, T., et al. (2000). Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, *23*(4), 513-517.
- Iranzo, A., Frauscher, B., Santos, H., Gschliesser, V., Ratti, L., Falkenstetter, T., et al. (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. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.021
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M. J., Valldeoriola, F., et al. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, *5*(7), 572-577. doi:10.1016/S1474-4422(06)70476-8
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2016). Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*, *15*(4), 405-419. doi:10.1016/S1474-4422(16)00057-0
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., et al. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, *12*(5), 443-453. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545.
- Jouvet, M. (1965). Paradoxical Sleep--a Study of Its Nature and Mechanisms. *Prog Brain Res*, *18*, 20-62.
- 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.
- Ju, Y. E., Larson-Prior, L., & Duntley, S. (2011). Changing demographics in REM sleep behavior disorder: possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Med*, *12*(3), 278-283. doi:10.1016/j.sleep.2010.07.022
- Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S., & Waki, R. (2000). A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *55*(6), 894-895.

- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Appl Neuropsychol Adult*, 24(1), 23-29. doi:10.1080/23279095.2015.1065261
- Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (2017). *Principles and practice of sleep medicine* (Sixth edition. ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Kunz, D., & Bes, F. (1999). Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord*, 14(3), 507-511.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42(7), 1371-1374.
- 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. doi:10.5664/jcsm.5582
- Li, Y., Kang, W., Yang, Q., Zhang, L., Zhang, L., Dong, F., et al. (2017). Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology*, 88(16), 1493-1500. doi:10.1212/WNL.0000000000003838
- Limousin, N., Dehais, C., Gout, O., Heran, F., Oudiette, D., & Arnulf, I. (2009). A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*, 10(9), 1059-1062. doi:10.1016/j.sleep.2008.12.006
- Lins, O., Castonguay, M., Dunham, W., Nevsimalova, S., & Broughton, R. (1993). Excessive fragmentary myoclonus: time of night and sleep stage distributions. *Can J Neurol Sci*, 20(2), 142-146.
- Liu, Y., Zhang, J., Lam Siu, P., Wai Man Yu, M., Xin Li, S., Zhou, J., et al. (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 Medicine*(In press). doi:<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. doi:10.1038/nature04767
- Luppi, P. H., Clement, O., Valencia Garcia, S., Brischoux, F., & Fort, P. (2013). New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder:

- the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*, 14(8), 714-718. doi:10.1016/j.sleep.2013.02.004
- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Hogl, B., Frauscher, B., Muller, C., Santamaria, J., et al. (2015). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, 84(7), 654-658. doi:10.1212/WNL.0000000000001265
- Manni, R., Terzaghi, M., & Glorioso, M. (2009). Motor-behavioral episodes in REM sleep behavior disorder and phasic events during REM sleep. *Sleep*, 32(2), 241-245.
- Mathis, J., Hess, C. W., & Bassetti, C. (2007). Isolated mediotegmental lesion causing narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case evidencing a common pathway in narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(4), 427-429. doi:10.1136/jnnp.2006.099515
- 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. doi:10.1007/s11910-012-0253-z
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Boswell, C. L., Dueffert, L. G., Slocumb, N., Boeve, B. F., et al. (2014). Factors associated with injury in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 15(11), 1332-1338. doi:10.1016/j.sleep.2014.06.002
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Sandness, D. J., Arndt, K., Erickson, M., Tabatabai, G., et al. (2015). Antidepressants Increase REM Sleep Muscle Tone in Patients with and without REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 38(6), 907-917. doi:10.5665/sleep.4738
- McCarter, S. J., Tippmann-Peikert, M., Sandness, D. J., Flanagan, E. P., Kantarci, K., Boeve, B. F., et al. (2015). Neuroimaging-evident lesional pathology associated with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 16(12), 1502-1510. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.018
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., et al. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058

- Merlino, G., & Gigli, G. L. (2012). Sleep-related movement disorders. *Neurol Sci*, 33(3), 491-513. doi:10.1007/s10072-011-0905-9
- Mizuma, H., & Sakamoto, T. (1997). Excessive twitch movements in rapid eye movement sleep with daytime sleepiness. *Psychiatry Clin Neurosci*, 51(6), 393-396.
- Montagna, P., Liguori, R., Zucconi, M., Sforza, E., Lugaresi, A., Cirignotta, F., et al. (1988). Physiological hypnic myoclonus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70(2), 172-176.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: psychological assessment and management*. New York: Guilford Press.
- Nevšimalová, S., & Šonka, K. (2007). *Poruchy spánku a bdění*: Galén.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123 (Pt 2), 331-339. doi:10.1093/brain/123.2.331
- Oudiette, D., Leu-Semenescu, S., Roze, E., Vidailhet, M., De Cock, V. C., Golmard, J. L., et al. (2012). A motor signature of REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 27(3), 428-431. doi:10.1002/mds.24044
- Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*, 37(5), 279-288. doi:10.1016/j.tins.2014.02.009
- Pincherle, A., Mantoani, L., Villani, F., Confalonieri, P., & Erbetta, A. (2006). Excessive fragmentary hypnic myoclonus in a patient affected by a mitochondrial encephalomyopathy. *Sleep Med*, 7(8), 663. doi:10.1016/j.sleep.2006.06.005
- Plazzi, G., & Montagna, P. (2002). Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*, 3(5), 437-439.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2017). Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *NPJ Parkinsons Dis*, 3, 9. doi:10.1038/s41531-017-0011-7

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompre, S., & Montplaisir, J. Y. (2010). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, *74*(3), 239-244. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, *69*(5), 811-818. doi:10.1002/ana.22282
- 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. doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Hogl, B., Boeve, B. F., Manni, R., et al. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, *142*(3), 744-759. doi:10.1093/brain/awz030
- Provini, F., Vetrugno, R., Pastorelli, F., Lombardi, C., Plazzi, G., Marliani, A. F., et al. (2004). Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord*, *19*(6), 719-723. doi:10.1002/mds.20027
- Raccagni, C., Loscher, W. N., Stefani, A., Wanschitz, J., Kraemer, L., Heidebreder, A., et al. (2016). Peripheral nerve function in patients with excessive fragmentary myoclonus during sleep. *Sleep Med*, *22*, 61-64. doi:10.1016/j.sleep.2016.04.018
- Ramaligam, V., Chen, M. C., Saper, C. B., & Lu, J. (2013). Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *14*(8), 707-713. doi:10.1016/j.sleep.2013.03.017
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardised terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. . In. Los Angeles: Brain Information Service - Brain Research Institute, UCLA.
- Rolinski, M., Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P. R., Nithi, K., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., et al. (2014). REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(5), 560-566. doi:10.1136/jnnp-2013-306104

- Sasai, T., Inoue, Y., & Matsuura, M. (2011). Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*, 258(11), 1971-1978. doi:10.1007/s00415-011-6051-8
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14(8), 744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
- 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.
- 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.
- Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., & Mahowald, M. W. (1993). Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2(4), 224-231.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2), 120-138. doi:10.1093/sleep/25.2.120
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2005). Rapid eye movement sleep parasomnias. *Neurol Clin*, 23(4), 1107-1126. doi:10.1016/j.ncl.2005.06.002
- Schenkel, E., & Siegel, J. M. (1989). REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neurosci Lett*, 98(2), 159-165.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., et al. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 3(2), 121-131.
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S., Chagas, M. H., Tumas, V., Fernandes, R. M., et al. (2015). Excessive fragmentary myoclonus in patients with Parkinson's disease: prevalence and clinico-polysomnographic profile. *Sleep Breath*, 19(3), 997-1002. doi:10.1007/s11325-014-1098-2

- Sonka, K., Fiksa, J., Horvath, E., Kemlink, D., Sussova, J., Bohm, J., et al. (2004). Sleep and Fasciculations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Somnologie*, 8, 25-30.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. D. (1970). STAI: Manual for the state-trait anxiety inventory. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*, 92(11), 1723-1736. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.007
- St Louis, E. K., McCarter, S. J., Boeve, B. F., Silber, M. H., Kantarci, K., Benarroch, E. E., et al. (2014). Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology*, 83(20), 1871-1873. doi:10.1212/WNL.0000000000000978
- Stefani, A., Gabelia, D., Mitterling, T., Poewe, W., Hogl, B., & Frauscher, B. (2015). A Prospective Video-Polysomnographic Analysis of Movements during Physiological Sleep in 100 Healthy Sleepers. *Sleep*, 38(9), 1479-1487. doi:10.5665/sleep.4994
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, 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. doi:10.1002/mds.21740
- Sunwoo, J. S., Cha, K. S., Byun, J. I., Kim, T. J., Jun, J. S., Lim, J. A., et al. (2018). Abnormal Activation of Motor Cortical Network during Phasic REM Sleep in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsy227
- Tippmann-Peikert, M., Boeve, B. F., & Keegan, B. M. (2006). REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, 66(8), 1277-1279. doi:10.1212/01.wnl.0000208518.72660.ff
- 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. doi:10.1007/s00401-015-1485-1
- Valencia Garcia, S., Brischoux, F., Clement, O., Libourel, P. A., Arthaud, S., Lazarus, M., et al. (2018). Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun*, 9(1), 504. doi:10.1038/s41467-017-02761-0

- Vankova, J., Stepanova, I., Jech, R., Elleder, M., Ling, L., Mignot, E., et al. (2003). Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep*, 26(4), 427-430.
- Vetrugno, R., Liguori, R., Cortelli, P., Plazzi, G., Vicini, C., Campanini, A., et al. (2007). Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 22(5), 673-678. doi:10.1002/mds.21384
- Vetrugno, R., Plazzi, G., Provini, F., Liguori, R., Lugaresi, E., & Montagna, P. (2002). Excessive fragmentary hypnic myoclonus: clinical and neurophysiological findings. *Sleep Med*, 3(1), 73-76.
- 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. doi:10.1002/mds.20153
- Xi, Z., & Luning, W. (2009). REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med*, 10(1), 143-146. doi:10.1016/j.sleep.2007.12.002
- Zhou, J., Zhang, J., Du, L., Li, Z., Li, Y., Lei, F., et al. (2014). Characteristics of early- and late-onset rapid eye movement sleep behavior disorder in China: a case-control study. *Sleep Med*, 15(6), 654-660. doi:10.1016/j.sleep.2013.12.020

Seznam příložených prací, které jsou podkladem disertační práce

- 1) Nepožitek J, Dostalova S, Kemlink D, Friedrich L, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: **Fragmentary myoclonus in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.** *Journal of Sleep Research.* 2019; e12819. DOI: 10.1111/jsr.12819.
- 2) Nepožitek J, Dostalova S, Dusek P, Kemlink D, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: **Simultaneous tonic and phasic REM sleep without atonia best predicts early phenoconversion to neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder.** *Sleep.* 2019; In press; Accepted 4 May 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsz132.
- 3) Nepožitek J, Ünalp C, Dostálová S, Příhodová I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dušek P, et al.: **Profil behaviorálních projevů u idiopatické poruchy chování v REM spánku.** V recenzním řízení časopisu *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.*
- 4) Nepožitek J, Sonka K: **Excessive fragmentary myoclonus: What do we know?** *Prague Medical Report.* 2017; 118(1): p. 5-13. DOI: 10.14712/23362936.2017.1
- 5) Bezdíček O, Nikolai T, Nepožitek J, Perinova P, Kemlink D, Dusek P, et al.: **Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder.** *Clinical Neuropsychologist.* 2018; 32(5): p. 1019-1037. DOI: 10.1080/13854046.2017.1394493.
- 6) Dall'Antonia I, Dušek P, Tesař A, Nepožitek J, Dostálová S, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: **Olfactory dysfunction in a Czech idiopathic REM sleep behaviour disorder patient cohort.** *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2019; In press; Accepted 11 June 2019.

Seznam příložených prací, které nejsou podkladem disertační práce

- 7) Peřinová P, Wierzbicka A, Feketeová E, Kemlink D, Kovalská P, Nepožitek J, et al.: **Smoking Prevalence in Group of Central-European Patients with Narcolepsy-cataplexy, Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia.** *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2017; 80/113(5): p. 561-563. DOI: 10.14735/amcsnn2017561.
- 8) Perinova P, Feketeova E, Kemlink D, Kovalska P, Chlebusova K, Nepožitek J, et al.: **Smoking Prevalence and Its Clinical Correlations in Patients with Narcolepsy-cataplexy.** *Prague Medical Report.* 2016. 117(2-3): p. 81-89. DOI: 10.14712/23362936.2016.8.