

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Porucha chování v REM spánku:
Charakteristika polysomnografických a behaviorálních projevů

MUDr. Jiří Nepožitek

2019

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Obsah:

1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
2.1. Cíle práce	7
2.2. Hypotézy	8
3. Studijní soubor a metodika	8
4. Výsledky	11
4.1. Výsledky analýzy poruchy atonie v REM spánku	11
4.2. Výsledky analýzy behaviorálních projevů	12
4.3. Výsledky analýzy fragmentárního myoklonu	13
5. Diskuse	13
6. Závěry	17
7. Použitá literatura	18

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 časné 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 časné konverze, a EFM, který se vyskytuje u iRBD s vysokou prevalencí. Násilné behaviorální projevy jsou u iRBD časté.

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.

1. Úvod

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 [1]. Tato motorická aktivita je dána patologickým porušením svalové atonie v REM spánku. Porucha atonie je většinou způsobena poškozením kmenových struktur, které ji udržují. K tomu u člověka nejčastěji dochází v rámci neurodegenerativních onemocnění s hromaděním alfa-synukleinu (synukleinopatii), jako je Parkinsonova nemoc, nemoc s Lewyho tělisky (LBD) a multisystémová atrofie (MSA). Bylo zjištěno, že RBD o mnoho let předchází rozvoji klasických příznaků těchto neurodegenerativních nemocí [2] a do jejich eventuálního propuknutí se nazývá idiopatická RBD (iRBD). Poznatok, že iRBD je prodromálním stádiem klinicky manifestních synukleinopatií, činí z nemocných iRBD optimální kandidáty na hypotetickou neuroprotektivní léčbu. Z toho důvodu se předmětem výzkumu stává hledání biologických parametrů, které by předpověděly dynamiku nemoci, zejména upozornily na riziko brzké fenokonverze.

Diagnostika RBD je založena na anamnéze behaviorálních projevů ve spánku, tj. komplexních pohybů a/nebo vokalizací, a na průkazu poruchy svalové atonie v REM spánku při video-polysomnografii (PSG). Porucha svalové atonie se manifestuje excesivní svalovou aktivitou, pozorovatelnou povrchovou elektromyografií (EMG), která je ve standardním zapojení součástí PSG. Úseky záznamu PSG zachycující tuto aktivitu získaly své specifické pojmenování: REM spánek bez atonie (REM sleep without atonia – RWA). K popisu charakteristiky svalové aktivity v REM spánku se konvenčně užívá rozlišení tonického a fázického typu RWA [3]. Tonická RWA má charakter setrvalé zvýšené svalové aktivity. Fázická RWA má charakter rychlé přerušované aktivity, někdy se vyskytující ve výbojích, pokud je pozorovatelná na videozáznamu, je reprezentována záškuby či prudkými pohyby. 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 k analýze zahrnout také EMG aktivitu, která by nespádala do dosavadních definic tonické ani fázické RWA. Při hledání biomarkerů fenokonverze se ukázalo, že RWA může být dalším parametrem odrážejícím tíži neurodegenerativních změn. Bylo zjištěno, že tonická RWA je asociována s časnou fenokonverzí iRBD do Parkinsonovy nemoci [4, 5].

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 nezářídka pozorovány na pozadí setrvalého zvýšeného tonu, který charakterem odpovídá tonické RWA. Těmto úsekům překvapivě není věnována pozornost v konvenčním hodnocení RWA. Přítom oblastí 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.

Vedle poruchy svalové atonie v REM spánku jsou dominantním příznakem RBD behaviorálními projevy, které svojí povahou odpovídají snovému obsahu a mohou mít velmi pestrý obraz: gestikulace napodobující běžné denní činnosti, šatřavé a úchopové pohyby, máchání horními končetinami, výpady, údery, výkopy, ale i posazování či vrhání se z lůžka. Pohyby ve spánku znamenají pro pacienty i jejich partnery sdílející lůžko závažné riziko zranění. Přesto, že podmínkou stanovení diagnózy RBD je komplexní charakter pohybů, lze na video-PSG pozorovat i další motorické projevy v průběhu REM spánku, které nemají komplexní charakter, a bylo zjištěno, že tyto menší pohyby oproti komplexním výrazně převládají. Dosud nebyla stanovena jednotná klasifikace behaviorálních projevů. S ohledem na klinickou závažnost u pacientů s potvrzenou iRBD jsme si dali za cíl vytvořit klasifikaci motorických projevů, vycházející z analýzy videozáznamu, a optimalizovat jednotlivé kategorie pro klinické hodnocení.

Fragmentární myoklonus (FM) je EMG fenomén, pozorovaný během PSG, který má charakter izolovaných krátkých potenciálů. Má-li FM abnormální intenzitu, označuje se jako excesivní FM (EFM) [6]. Přítomnost EFM byla zaznamenána ve spánku u řady neurodegenerativních chorob: Parkinsonovy nemoci, multisystémové atrofie, amyotrofičké laterální sklerózy, spinocerebelární ataxie 3. typu, Niemann–Pickovy choroby typu C a mitochondriální encefalopatie. Tato pozorování vyvolávají otázku, zda není zvýšený výskyt EFM také u iRBD.

2. Hypotézy a cíle práce

2.1. Cíle práce

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 by mohly 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 synkleinopatií, 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 poznatku, že svalová aktivita je u iRBD dysregulována a byl zjištěn zvýšený výskyt EFM u neurodegenerativních procesů, předpokládáme, že intenzita FM koreluje s RWA.

3. Studijní soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 55 pacientů (pět žen a 50 mužů) s polysomnograficky prokázanou iRBD. Průměrný věk subjektů činil $65,7 \pm$ (směrodatná odchylka) 9,1 let. 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.

Všichni účastníci studie podstoupili obsáhlé klinické vyšetření zahrnující neurologické vyšetření, podrobnou anamnézu, vyhodnocení tíže příznaků

Parkinsonovy nemoci (Movement Disorders Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – MDS UPDRS), video-PSG, MRI mozku a neuropsychologické vyšetření zahrnující Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

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). Střední doba sledování činila $2,3 \pm 0,7$ 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. Demence byla diagnostikována podle kritérií MDS. Pro diagnózu LBD a MSA byly použity konsenzuální kritéria. Izolované autonomní selhávání (pure autonomic failure – PAF) bylo diagnostikováno v případě klinických příznaků chronické sympatické deficience bez asociovaného parkinsonského syndromu, demence či mozečkové symptomatiky.

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, musculi flexores digitorum superficiales (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 Americké Akademie Spánkové Medicíny (American Academy of Sleep Medicine – AASM). PSG záznam byl hodnocen vizuálně. V rámci standardního vyhodnocení byla identifikována spánková stádia a kvantifikovány jejich doby trvání, stanoveno celkové trvání spánku (total sleep time – TST), doba periody spánku (sleep period time – SPT), efektivita spánku, latence usnutí, latence REM spánku, kvantifikovány respirační parametry: AHI a ODI, periodické pohyby končetinami (včetně výpočtu jejich indexu – PLMI) a probouzecké reakce. Hodnocení bylo provedeno podle Manuálu AASM (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, verze 2.2 2015) s výjimkou kritérií pro hodnocení REM spánku, kdy jako REM spánek byly skórovány i epochy obsahující prominentní EMG aktivitu musculi mentales pokud epocha jinak splňovala kritéria REM spánku.

RWA byla hodnocena na základě doporučení SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona): 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 [7]. Každá 30-sekundová epocha polysomnografického záznamu byla rozdělena na 10 tří-sekundových miniepoch. Fázičká RWA byla identifikována jako EMG aktivita trvající mezi 0,1 a 5,0 sekundami, s amplitudou potenciálů přesahující dvojnásobek základní aktivity v pozadí a 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 μ V či dvojnásobek základní EMG aktivity v pozadí. Po předchozích analýzách byl identifikován nový parametr, který v naší studii představujeme jako „smíšená RWA“. Smíšená RWA je definována jako fázičká EMG aktivita přesahující svojí amplitudou dvojnásobek tonické EMG aktivity v pozadí. Kromě fázičké, tonické a smíšené RWA byly vyhodnoceny všechny třísekundové miniepochy podle toho, zda v nich byla či nebyla přítomna jakákoli svalová aktivita, neboli „any“ RWA [7].

Pro srovnání jednotlivých typů RWA bylo ke kvantifikaci u všech typů použito třísekundových miniepoch v EMG kanálech musculi mentales. Celkové množství svalové aktivity v REM spánku bylo kvantifikováno podle doporučení SINBAR: po vyhodnocení „any“ RWA v EMG kanálech musculi mentales byla vyhodnocena ještě fázičká RWA v EMG kanálech FDS, obojí za použití třísekundových miniepoch [7]. Vztažením této hodnoty k celkovému trvání REM spánku jsme získali SINBAR skóre, vyjadřující procentuální podíl poruchy svalové atonie v REM spánku. Množství svalové aktivity pro každý typ RWA i SINBAR skóre bylo vyjádřeno jako procentuální podíl celkového trvání REM spánku.

Motorické jevy byly hodnoceny podle videozáznamu při noční video-PSG v REM spánku. Na základě klinické zkušenosti o charakteru pohybů a opakovaném testování klasifikace na nemocných s iRBD byly konsenzuálně vytvořeny tyto čtyři kategorie určující klinickou závažnost pohybu: 1) elementární, 2) excesivní, 3) scénické a 4) násilné. Jako elementární byly označeny drobné, jednoduché pohyby s malými exkurzemi charakteru záškubů, zahrnující izolovaně jednu část těla, které by při běžném pozorování zůstaly bez povšimnutí. Jako excesivní byly označeny větší izolované exkurze jedné končetiny a hrubé záškuby celého těla. Jako scénické byly označeny komplexní pohyby, sugestivně naznačující uskutečňování snové aktivity, které neměly silový nebo agresivní charakter, např. gestikulace, šátrání, tápání, úchopy, grimasování, somnilokvie, smích, pláč, zpěv a posazování v lůžku. Jako násilné byly označeny silové a vehementní pohyby s potenciálem zranění pacienta nebo partnera, např. údery, výpady, boxování, kopy, skoky z postele, souboj, pokus o vstávání a chůzi. Ke každému motorickému projevu RBD byla přiřazena lokalizace těla, byl rozlišen bryskní a pomalý charakter pohybu, byla zaznamenána asociace s vokalizací, následným probuzením do plné bdělosti, a s emočním nábojem.

Analýza FM spočívala jednak v kvantifikaci intenzity FM a jednak ve kvalitativním vyhodnocení přítomnosti EFM. Potenciály FM byly identifikovány podle kritérií daných Mezinárodní klasifikací spánkových poruch (International classification of sleep disorders – ICSD): maximální trvání 150 ms a amplituda přesahující 50 μ V. EFM byl diagnostikován podle manuálu AASM: přítomnost 5 potenciálů za minutu v průběhu minimálně 20 minut zaznamenaného NREM spánku. Pro kvantitativní analýzu intenzity FM byl použit index FM (FMI). FMI byl stanoven za použití třisekundových miniepoch. Počet třisekundových miniepoch, ve kterých se vyskytl alespoň jeden potenciál FM, byl získán pro každé spánkové stádium a vztažen k trvání jednotlivých spánkových stádií v hodinách [8].

Normalita demografických, klinických a polysomnografických dat byla ověřována Shapiro-Wilkovým testem. 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 (ρ). Jako hranice významnosti byla na exploratorní úrovni brána hodnota $\rho > 0,4$ a/nebo $p < 0,001$. Z důvodu omezení rizika chyby 1. druhu při paralelním testování více hypotéz byla použita Bonferroniho korekce při stanovení hranice 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 specifity a spočítána plocha pod křivkou (area under the curve – AUC).

4. Výsledky

4.1. Výsledky analýzy poruchy atonie v REM spánku

Nejvyšší hodnotu intenzity mezi typy RWA měla hodnota SINBAR skóre (45,2 \pm 23,1%), následované „any“ RWA (36,3 \pm 23,5%). Fázičká RWA se ukázala zabírat větší podíl REM spánku (23,5 \pm 13%) než tonická (19,2 \pm 20,5%) a smíšená, která vykazovala nejmenší skór (8,4 \pm 11,6%).

Průměrná doba sledování pacientů 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.

Zkonvertovaní pacienti měli oproti nezkonvertovaným vstupně vyšší motorický deficit (MDS UPDRS III: $p=0,040$) a deficit čichu (UPSIT: $p=0,008$). Co se týče svalové aktivity v REM spánku, zkonvertovaní pacienti vykazovali vyšší hodnoty

„any“ RWA ($p=0,049$), tonické RWA ($p=0,020$) a smíšené RWA ($p=0,009$), zatímco u fázické RWA rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p=0,638$).

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 („any“ RWA: $p=0,549$; fázická RWA: $p=0,960$; tonická RWA: $p=0,368$).

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). Smíšená RWA měla nejvyšší hodnotu AUC (0,778), následovaná tonickou (0,749) a „any“ (0,710) RWA.

4.2. Výsledky analýzy behaviorálních projevů

Celkem bylo videem zaznamenáno 3965 motorických projevů RBD a ty byly dle klinické tíže rozřazeny do čtyř kategorií 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%) ($p=0,001$). Na horních končetinách byla pozorována vyšší motorická aktivita než na dolních ($p<0,001$). Vokalizace se vyskytla u 11 pacientů (34,4%). Celkem motorických událostí ve spojitosti 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 zabarvených motorických událostí. Všechny měly negativní charakter. Celková doba pohybů činila $16,0 \pm 35,3\%$ trvání REM spánku.

V souboru pacientů, u nichž byly vyhodnoceny behaviorální projevy, došlo k fenokonverzi u 5 pacientů, byla statisticky vyhodnocena též prediktivní hodnota jednotlivých behaviorálních projevů. Žádný z parametrů pohybů však nevykazoval statisticky významný rozdíl. Toto statistické zhodnocení má však nedostatečnou výpovědní hodnotu vzhledem k počtu zkonvertovaných.

4.3. Výsledky analýzy fragmentárního myoklonu

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 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. Ve skupině iRBD byly zaznamenány nižší podíly NREM 2 ($p=0,027$) a REM spánku ($p=0,018$) 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 ukázaly 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). Pacienti s iRBD měli vyšší hodnoty FMI v relaxované bdělosti ($p=0,027$), ve spánkových stádiích NREM 1 ($p=0,032$), NREM 3 ($p=0,046$) a v REM spánku ($p=0,007$).

Korelační analýzou nebyla nalezena žádná souvislost FMI s věkem, anamnesticky referovaným trváním nemoci, skóry MDS UPDRS, indexem probouzecích reakcí, spánkovou efektivitou, AHI, ani PLMI. Korelace mezi FMI a SINBAR skórem, fázičkou, tonickou i „any“ RWA nedosáhly statistické významnosti. 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

Motorické jevy jsou nejvýraznějším klinickým a elektrofyziologickým znakem iRBD a skýtají tak široké pole pro výzkum zohledňující asociované klinické aspekty nemoci a osvětlující jejich možný prognostický význam. 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 souboru pacientů s iRBD a kontrolní skupiny ukázalo celou řadu rozdílů. Horší výsledek ve výsledku testů MDS UPDRS III potvrzují předešlá sledování, že tyto klinické testy jsou dostatečně citlivé k odlišení motorických projevů již v prodromálním stádiu synukleinopatie. Svalová aktivita v REM spánku všech typů: SINBAR skóre,

fázická, 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. 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, ve kterých je jejich motorická aktivita zvýšená.

V naší studii byla pozorována míra fenokonverze 16,3% během $2,3 \pm 0,7$ let. Tento údaj je v souladu s předešlými studii, které prezentují 15-35% podíl fenokonvertujících pacientů v průběhu 2-5 let.

Porovnáním sledovaných parametrů mezi skupinami pacientů, kteří zkonvertovali a pacientů, kteří ke konverzi ještě nedošli, jsme identifikovali několik, které měly určitou prediktivní hodnotu. Vyšší hodnoty MDS UPDRS III mezi časně zkonvertovanými pacienty potvrzují předešlá pozorování, že tyto diskrétní příznaky, odhalitelné klinickým vyšetřením, mohou předpovídat časnou fenokonverzi. Naproti těmto parametrům věk, anamnesticky referovaná ani objektivně sledovaná doba trvání nemoci o prognóze nevypovídala. U míry kognitivního deficitu nebyl nalezen vztah k fenokonverzi, přestože ho některé studie zmiňují. Jedním z důvodů tohoto rozporu může být relativně krátká doba sledování v naší studii.

Naše studie představuje nový koncept: „smíšená 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 [4, 5].

U fázické a tonické svalové aktivity v REM spánku u RBD se předpokládá odlišný patofyziologický podklad. Fázická aktivita je generována kortikálními a míšními motoneurony a její manifestace je dána postižením ventromediální prodloužené míchy (ventromedial medulla – VMM) a jejich projekčních drah. Vznik tonické aktivity se považuje za důsledek degenerace neuronů v nucleus sublateralis dorsalis tegmenti (SLD) (či analogním jádře). 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, takže 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. Smíšená RWA by mohla být důsledkem překryvné neurodegenerace zasahující vícero oblastí mozkového kmene a tím i vícero úrovní kontroly svalové atonie v REM spánku.

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 nespécifický faktor [4, 5]. Abychom rozkryli podíl smíšené RWA na ostatních typech RWA, byla vyhodnocena „any“, tonická a fázická RWA zvlášť 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. Smíšená RWA je tedy fenomén, který má význam u iRBD vyhodnocovat k posouzení rizika blížící se 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 ($3,6 \pm 2,3$) [9].

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%).

Klinická diagnóza RBD podle standardních kritérií vyžaduje anamnestický či polysomnografický údaj o komplexitě motorických projevů v REM spánku. 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 probouzecké 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. EMG zaznamenává porušenou atonii v REM spánku, což je citlivější metoda, než prosté pozorování videozáznamu. Navíc porucha svalové atonie bez behaviorálních projevů se považuje za subklinické stádium RBD, 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 diskretnějších motorických projevů ve videozáznamu.

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 plně bdělosti, jak popisuje starší verze ICSD.

V souboru, u kterého jsme analyzovali pozorovatelné motorické události, zkonvertovalo 5 pacientů. 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%. Prevalence u zdravých kontrol v naší studii činila 34,5%, což podporuje dřívější poznatek, že FM má sklon intenzifikovat s věkem [10], naši zdraví dobrovolníci byli totiž starší než populace v minulých studiích. 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 je nejasná. Původ potenciálů FM není znám a výsledky existujících studií zatím nejsou zcela konzistentní. Některé studie naznačují, že by generátor FM mohl být lokalizován na úrovni míchy nebo periferních nervů. Naproti tomu existují i práce, které navrhuji možnost supraspinálního původu FM. Navíc práce o pozorování EFM u neurodegenerativních onemocnění vysvětlují jeho výskyt postižením mozkového kmene, které je u synukleinopatií známé. 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.

Kvantitativní analýza ukázala obrovskou variabilitu FMI napříč vyšetřovanými subjekty, pro což nemáme v kontextu současných znalostí uspokojivé vysvětlení. 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.

6. Závěry

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. Výsledky studia smíšené RWA byly přijaty k publikaci v časopise *Sleep* (Nepozitek 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).

Pro účely klinického hodnocení tíže behaviorálních projevů RBD byla zvolena 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,

kteře 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. Výsledky studia behaviorálních projevů byly submitovány k publikaci do časopisu *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* (Nepožitek et al.: Profil behaviorálních projevů u idiopatické poruchy chování v REM spánku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019, v recenzním řízení).

Byla provedena kvalitativní a kvantitativní analýza FM u iRBD a srovnání jejich 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 nález podporuje představu, že predominantní generátor EFM se nachází v oblasti mozkového kmene a že souvisí s poruchou řízení motoriky u RBD. 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. Výsledky studia FM u iRBD byly publikovány v časopise *Journal of Sleep Research* (Nepožitek et al.: Fragmentary myoclonus in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*. 2019; e12819. DOI: 10.1111/jsr.12819).

7. Použitá literatura

1. Schenck, C. H., et al., *Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia*. Sleep, 1986. **9**(2): p. 293-308.
2. McCarter, S. J., et al., *REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2012. **12**(2): p. 182-92.
3. Lapierre, O., et al., *Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method*. Neurology, 1992. **42**(7): p. 1371-4.
4. Postuma, R. B., et al., *Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease*. Neurology, 2010. **74**(3): p. 239-44.
5. Liu, Y., et al., *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, 2019(In press).
6. Broughton, R., et al., *Excessive fragmentary myoclonus in NREM sleep: a report of 38 cases*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1985. **61**(2): p. 123-33.
7. Frauscher, B., et al., *Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder*. Sleep, 2012. **35**(6): p. 835-47.
8. Lins, O., et al., *Excessive fragmentary myoclonus: time of night and sleep stage distributions*. Can J Neurol Sci, 1993. **20**(2): p. 142-6.

9. Frauscher, B., et al., *Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder*. *Mov Disord*, 2007. **22**(10): p. 1464-70.
10. Frauscher, B., et al., *Fragmentary myoclonus in sleep revisited: a polysomnographic study in 62 patients*. *Sleep Med*, 2011. **12**(4): p. 410-5.

Seznam publikací autora

1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

Nepozitek J, Dostalova S, Kemlink D, Friedrich L, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dusek P, Bezdicek O, Nikolai T, Perinova P, Dall'Antonia I, Dusek P, Ruml M, Ruzicka E, Sonka K: **Fragmentary myoclonus in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder**. *Journal of Sleep Research*. 2019; e12819. DOI: 10.1111/jsr.12819. IF (2018): 3,432

Nepozitek J, Dostalova S, Dusek P, Kemlink D, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Friedrich L, Bezdicek O, Nikolai T, Perinova P, Dall'Antonia I, Dusek P, Ruml M, Ruzicka E, Sonka K: **Simultaneous tonic and phasic REM sleep without atonia best predicts early phenocconversion to neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder**. *Sleep*. 2019; In press; Accepted 4 May 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsz132. IF (2018): 4,571

Nepožitek J, Ůnalp C, Dostálová S, Příhodová I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dušek P, Šonka K: **Profil behaviorálních projevů u idiopatické poruchy chování v REM spánku**. V recenzním řízení časopisu *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*.

Bezdicek O, Nikolai T, Nepozitek J, Perinova P, Kemlink D, Dusek P, Prihodova I, Dostalová S, Ibarburu V, Trnka J, Kupka K, Meckova Z, Keller J, Vymazal J, Ruzicka E, Sonka E & Dusek P: **Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder**. *Clinical Neuropsychologist*. 2018; 32(5): p. 1019-1037. DOI: 10.1080/13854046.2017.1394493. IF (2018): 2,006

Dall'Antonia I, Dušek P, Tesař A, Nepožitek J, Dostálová S, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Příhodová I, Bezdíček O, Nikolai T, Peřinová P, Dušek P, Růžička E, Šonka K: **Olfactory dysfunction in a Czech idiopathic REM sleep behaviour disorder patient cohort**. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019; In press; Accepted 11 June 2019. IF (2018): 0.355

Přehledová práce:

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.

2. Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace

Peřinová P, Wierzbicka A, Feketeová E, Kemlink D, Kovalská P, Nepožitek J, Ibarburu V, Králíková E, Nevšimalová S, Šonka K: **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. IF (2017): 0,508

Perinova P, Feketeova E, Kemlink D, Kovalska P, Chlebusova K, Nepozitek J, Ibarburu V, Kralikova E, Nevsimalova S, Sonka K: **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.