

Rigshospitalet

Søvnforstyrrelser ved Parkinsonisme

Poul Jennum

- Professor
- Dansk Center for Søvmedicin
- Center for Sund Aldring
- Rigshospitalet
- 2600 Glostrup

Recognition of sleep disorders in Parkinsons Disease is not new

"In this stage, the sleep becomes much disturbed. The tremulous motion of the limbs occurs during sleep, and augments until it awakens the patient, and frequently with much agitation and alarm..

As the debility increases and the influence of the will over the muscles fades away, the tremulous agitations more vehement. It now seldom leaves him for a moment; but even when exhausted nature seizes a small portion of sleep, the motion becomes so violent as not only to shake the bed-bang's, but even the floor and sashes of the room..

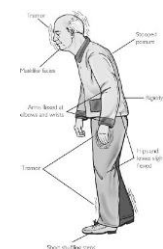
His attendants observed, that of late the trembling would sometimes begin in his sleep, and increase until it awakened him: when he always was in a state of agitation and alarm.'



James Parkinson: Essay on the Shaking Palsy, 1817

Bevægeforstyrrelser ved Parkinsonisme

Hvile tremor ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • 70% af patienter • "Pille tremor" • Kan involvere andre lemsdele
Bradykinesi ^{1,3,4}	<ul style="list-style-type: none"> • 80% - 90% af patienter • Ofte meget generende
Rigiditet ^{1,4}	<ul style="list-style-type: none"> • >90% af patienter • "Tandhjul"
Kropslig instabilitet ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Ofte tidlig men også sent • Ofte årsag til fald



PD, Parkinson's disease.

1. Jankovic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368-376. 2. Bhidayasri. Postgrad Med J. 2005;81(962):756-762. 3. Barocelli et al. Brain. 2003;126(4):1113-1121. 4. Westwood et al. Ann J Mov Dis. 2003;16(2):suppl:540-548.

Ikke motoriske symptomer ved Parkinsonisme

Psykiatriske sygdomme	<ul style="list-style-type: none"> • Depression hos 30-40% af patienter • Angst hos ~30% af patienter
Cognitive disorders ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • Mild cognitive impairment • Dementia in 15% to 40% of patients
Søvnforstyrrelser	<ul style="list-style-type: none"> • >70% af patienter • Fragmenteret søvn, søvnanfald • REM sleep behavior disorder
Autonome forstyrrelser ¹⁻³	<ul style="list-style-type: none"> • Mave-tarm: nedsat mavetømming, obstipation • Ortostatisk hypotension
Sanser	<ul style="list-style-type: none"> • Lungtesans og smag • Smerter
Andre ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • Udtræthed

PD, Parkinson's disease; REM, rapid eye movement.

1. Thaw et al. Postgrad Med J. 2003;79(936):661-666. 2. Fahn and Sider. NeuroRe. 2004;1(1):139-154. 3. Jankovic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368-376.

Ikke motoriske symptomer ved Parkinsonisme

Sansesyntomer

Nedsat lugtesans

Smerter

Autonom dysfunktion

Nedsat blodtryksregulering

Blære-/vandladningsforstyrrelser

Problemer med rejning

Obstipation og tarmsbesvær

Psykiske symptomer

Anhedoni

Apati

Angst

Depression

Nedsat følelsesmæssig reaktion

Frontal ændring

Demens

Psykoze

Søvn sygdomme

Søvn fragmentering

Nedsat søvn effektivitet

Nedsat dyb søvn

Nedsat REM søvn

REM sleep Behavior Disorder (RBD)

Dagtidssvøvnighed, træthed, søvnanfald.

Natlig bevægeforstyrrelser, tremor og stivnen.

Søvnapnø

Stridor

RLS/PLMS

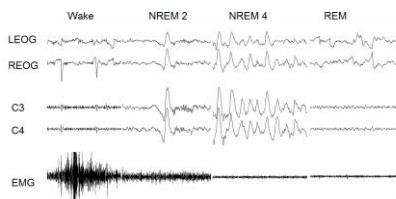
Søvn forstyrrelser og dagtidstræthed/søvnighed ved PD

Årsag	Konsekvens
Neurokemiske forandringer basale hjerneregioner	Søvn-vågen og REM-NREM kontrol:
Medicin	<ul style="list-style-type: none"> • Dagsøvn ↑ • Nocturnal awakenings ↑ • NREM/REM ↑
Bradykinesi og rigiditet	Færre natlige stillingskift, nedsat natlige bevægelser og mobilitet
PLM, tremor, myoclonus	Arousal-vækninger
REM Behaviour Disorders	REM søvn forstyrrelser
Abnorm muskelaktivitet i øvre luftvej	Søvnapnø, stridor
Nykturi	Vækninger, fald
Depression og angst	Insomnia
Demens	Natlig konfusion, fald

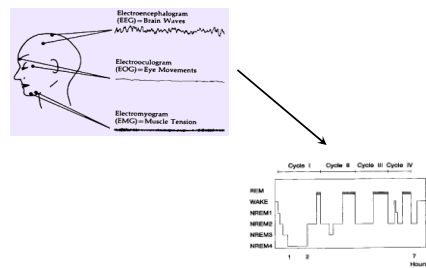
Medicin (DOPA) forklarer kun en mindre del af søvnighed ved PD

Chaudhuri et al. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]

Vågen-søvn

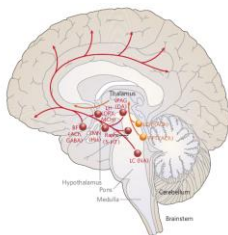


Søvnens struktur



Søvn og vågen reguleres af et komplekst samspil i hjernen

- Aktiv
- Kompleks
- Reguleres af specifikke hjerneregioner:
 - Thalamus
 - Hypothalamus
 - Hjernestammen
- Involverer forskellige neuronale grupper
- Formålet delvis forstået
- Essentielt
- Sammensat af to forskellige stadier:
 - REM and NREM sleep



Hung & Mignot, Bioassays 2001; 23: 397-408.
Saper, Scammell & Lu, Nature 2005, 437:1257-63

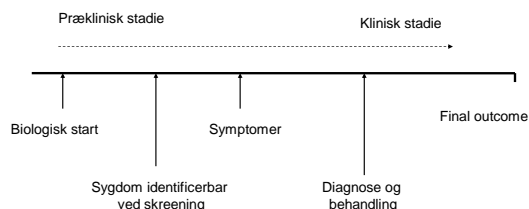
Typer af søvnforstyrrelser ved PD/PD+

- Fragmenteret/forstyrret søvn
- Søvnanfald
- Natlig uro
 - Motorik
 - Adfærd
 - Søvnssnakken
- Drømmeaktivitet
- REM søvn Behavior Disorder
- Vejrtrækningsproblemer

Søvnforstyrrelser og neurodegenerativ sygdom optræder især ved

- Forstyrrelser af hjernens basale søvnvågen regulering (f.eks. Parkinsonisme, Lewy Body Demens)
- Forstyrrelser af kortikale (hjernebarkens) områder (Alzheimers demens, frontotemporale demensformer)
- Isolerede eller multiple læsioner (f.eks. infarkt)
- Genetiske, genetiske former (f.eks. Huntingtons chorea).
- Andre former

Neurodegenerative sygdommes naturhistorie



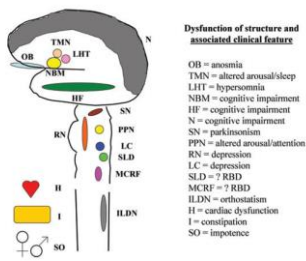
Parkinsonisme

- Idiopatisk Parkinson's Sygdom (PD)
- Atypisk Parkinsons Sygdom (PD+)
 - Multiple System Atrophy (MSA)
 - Progressive Supranuclear Palsy (Steel-Richardson-Olszewski syndrome) (PSP)
 - Corticobasal degeneration (CBD)
 - Andre/metaboliske
 - Wilson etc
 - Demens med Lewy Bodies
 - Vaskulær årsager

Tidlige ikke motoriske symptomer ved PD/PD+

Symptom	Mulig mekanisme Involvering af:
Obstipation	Vaguskerneln
Lugtesans	Olfactoriuskerneln
Depression	Raphe/LC
Drømmeaktivitet, bevægeaktivitet – REM behavior disorder	Pontine nuclei (SLD)
Påvirket søvnmønster, fragmenteret søvn, søvnanfald	Flere hjernekerner/hypothalamus involveret i regulering af vågen-søvn regulering

Involvering af hjerneregioner og symptomer

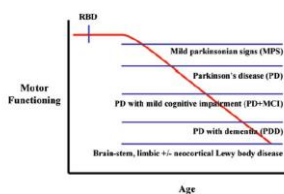


Boeve et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1184 (2010) 15-54

Tidlige ikke motoriske symptomer ved PD/PD+

Symptom	Involvering af kerner:
Obstipation	Vaguskerneln
Lugtesans	Olfactoriuskerneln
Depression	Raphe/LC
Drømmeaktivitet, bevægeaktivitet – REM behavior disorder	Hjernekerne i hjernestamme
Påvirket søvnmønster, fragmenteret søvn, søvnanfald	Flere kerner i hjernestamme/hypothalamus m.v. med involveret vågen-søvn regulering

Formodet sammenhæng mellem RBD og progression i bevægefunktion ved PD/PD+

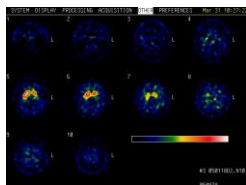


Boeve et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1184 (2010) 15-54

RBD: REM Behavior Disorder

Motorisk aktivitet søvn

- 60 y o man
- Kendt søvnapnø, CPAP behandlet
- Igennem 1-2 år tiltagende uro og søvnsnakken om natten med slag og spark, brækkede højre hånd
- Kunne ikke bruge CPAP apparat
- Lettelse gangproblemer
- Polysomnografi viste bevægeaktivitet under søvn REM søvn
- MRK-cerebrum: normal, SPECT: se billede
- Behandling: melatonin og frislum, hvorunder patienten kunne benytte CPAP behandlingen
- Optøpling
 - Tiltagende bevægeproblemer, vandladningsproblemer
 - Behandling ropinirole
 - Efterfølgende opfølgning viste tiltagende udvikling af PD+



RBD: Diagnostiske kriterier

- Rapportering af
 - Natlig skadelig eller forstyrret adfærd under søvn, og/eller
 - Natlige hallucinationer/drømme (visuelle, auditive, sensoriske)
- PSG:
 - Forstærkning af muskelaktivitet under REM søvn
- Video-PSG:
 - Ureregelmæssig muskelaktivering under REM søvn
 - Ingen tegn til epileptisk aktivitet

Typiske egenskaber ved Rem Søvn adfærd syndrom

- Mænd>kvinder
- Start omkring 50-65 år (kan også forekomme hos unge, typisk ved narkolepsi)
- Typiske symptomer: søvnsnakken, skrig, banden
- Øget bevægeaktivitet af vekslende intensitet, undertiden med skader på patient og sengepartner
- Voldsom drømmeaktivitet / hallucinationer.
- Udlevet bevægelser kan udtrykke drømme
- Adfærd kan forekomme hele natten, oftest om morgenen
- Forudgår ofte PD/PD+

Boeve et al. Brain (2007), 130, 2770-88

Sygdomsmekanisme

Ødelæggelse eller funktionel påvirkning af celler i hjernestammen der hæmmer bevægeaktivitet under REM søvn.

Som konsekvens heraf udtrykkes drømme fra hjernebarken under REM søvn

Boeve et al., Mov Disord. 2001 Jul;16(4):622-30 Gilman et al., Neurology 2003; 61: 29-34. Eisenstein et al., Sleep. 2003;1:26(5):507-12, Tijman-Pekert et al., Neurology. 2006, 25;66(6):1277-9. Pustuma et al. Neurology. 2006, 28;66(6):945-51, Arnulf et al. Sleep. 2005 Mar 1;28(3):349-54.

Forskelle mellem RBD i narkolepsi og 'idiopatisk' RBD/RBD hos PD/PD+

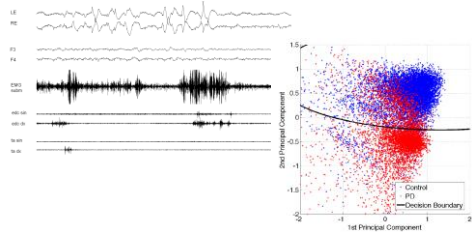
	RBD/narkolepsi	iRBD/Parkinson
Debut	7-25 år	40+
Patofysiologi	Hypokretin defekt	Skader i flere pontine systemer?
Risikoassociation	Ingen kendte	Stærk prediktor for PD/PD+
Associerede symptomer	Katapleksi, automatisk adfærd, fragmeteret søvn, imperative søvnanfald, nedsat lugtesans?	Obstipation, lugtesans, autonome symptomer, motor og kognitive symptomer
Csv-Hct	Næsten altid lav	Normal/subnormal

RBD ved PD/PD+

- Kognitive forstyrrelser
- Forandringer i EEG ('EEG slowing')
- Autonome forstyrrelser
- Forandring i motorik
 - Mindre tremor?
 - Øget risiko for fald.
 - Ringere respons på DOPA-minerg behandling
- Reduceret livskvalitet

Postuma et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Aug 18 [Epub]

RBD episode og karakterisering af bevægelsesmønstre

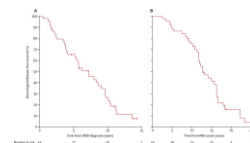


Kempfner et al. IEEE 2010

Risiko for udvikling af Parkinsonisme ved RBD

- 20 af 44 (45%) pt med RBD udviklede PD, DLB or MSA. 20% udviste kognitive forstyrrelser med et middel opfølgning på 5.1 år (1)
- Af 113 pt. var risiko for udvikling af neurodegenerativ sygdom (2):
 - 5-år risiko 17.7%,
 - 10-år risiko 40.6%, og
 - 12-år risiko 52.4%

Af 44 patients with IRBD mere end 90% konverterede til PD, DLB eller MSA' (3)



1) Iranzo et al. Lancet Neurol. 2006 Jul;5(7):572-7, 2) Postuma et al. Neurology 2009; 72:1296 3) Iranzo et al. Lancet Neurol 2013;12: 433-53

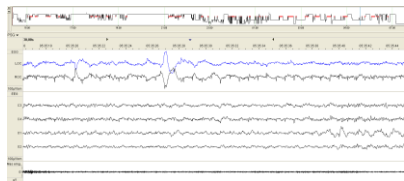
Sammenhæng mellem RBD og Parkinson

- RBD er en stærk risikofaktor for senere udvikling af Parkinsonisme, især ved samtidig forekomst af mave-tarm symptomer/nedsat lugtesans.
- RBD forekommer hos en stor andel af patienter med parkinsonisme
- Mere end 2/3 kommer til skade i forbindelse med natlige episoder.
- RBD er forbundet med køn, alder og sygdomsvarighed

Scaglione,C et al., REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. Neurol Sci 2005;25:316-21.

Søvnfragmentering, søvnanfald om dagen samt døgnrytmeforstyrrelser

Urolig/ødelagt søvnmønster – søvnanfald dagtid

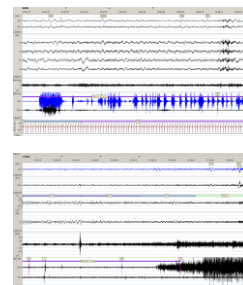


Årsager:

Påvirkning af kerner i hjernestammen, dele af hypothalamus og muligvis thalamus der regulerer søvn og vågen.

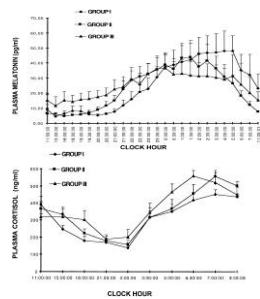
Abnorm regulering af bevægelser og motorik under søvn

- Mangeartede komplicerede bevægelser under NREM som REM søvn
- Årsager: kompliceret mekanisme: påvirkning af hjernestammekerner, basale kerner m.v.



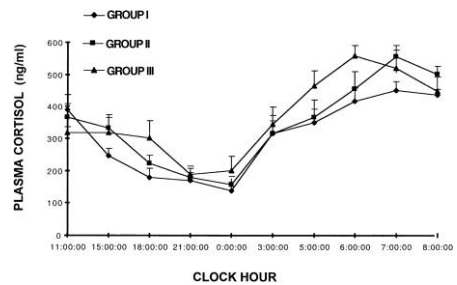
Melatonin and cortisol secretion in PD

- The daytime area under the curve (AUC) was increased, and the nighttime AUC-to-daytimeAUC ratio of melatonin secretion decreased in the most severe PD (group III)
- This suggest that the nychthemeral pattern of melatonin secretion was changed in patients with PD.



Bordet et al. Clin Neuropharmacol. 2003 Mar-Apr;26(2):65-72

Cortisone in different severities of PD



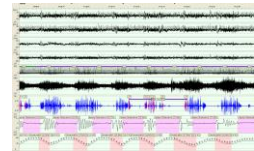
Bordet et al. Clin Neuropharmacol. 2003 Mar-Apr;26(2):65-72

Søvnfragmentering og RBD

- Fragmentering og søvnanfald skyldes formentlig et komplekst samspil af påvirkning af flere systemer involveret i vågen – søvn regulering hos patienter med Parkinsonisme.

Vejrtrækningsproblemer

- Søvnnapnø
- Stridor
- Behandling
 - CPAP
 - BiPAP

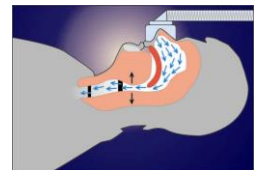


CPAP



Positivt luftvejsovertryk

- Fasttryk CPAP - FCPAP
- Auto-CPAP - APAP
- Bi-level PAP eller Variable PAP VPAP
- Positivt luftvejsovertryk til behandling af Cheyne-Stokes respiration og andre apparater med forskellige algoritmer til kontrol af respirationssygdomme med centrale komponenter, hypoventilation m.v.



Behandling

- Regelmæssig døgnrytme, motion, lys morgen
- Behandling af RBD
 - Undgå skarpe ting omkring senge, beskyt mod fald ud af sengen
 - Melatonin (2)3-9 mg
 - Clonazepam 0,5 mg aften
- Nykturi
 - Omstilling af væskeindtag, medicinsk
- Dagtræthed
 - Lur, motion, evt medicinsk (methylphenidat, modafinil)
- Søvnapnø, stridor
 - CPAP, Bilevel PAP

Behandling af RBD

- Clonazepam (0.5 – 2.0 mg ved sengetid)
(Schenck and Mahowald. Clev Clin J Med 1990; 57: 10-24)
- Melatonin (3 – 12 mg / nat)
(Kunz et al. J Sleep Res. 2010 Dec;19(4):591-6)
- Undgå antidepressive lægemidler (SSRI - usikkert)
(Winkelman and James. Sleep 2004; 27: 317-21)

Hvad kan du selv gøre?

Aktion	Hvorfor?
Hold dig fysisk aktiv	Fordi dine bevægelser fastholdes, bedre muskelstyrke og balance
Hold dig socialt og mentalt aktivt	Bedrer humør og psykisk velbefindende
Stabil vågen-søvn, kontrolleret lur	Bedre vågenhed også sammen med familie, venner, sociale situationer

