

· 老年人睡眠障碍专栏 ·

神经系统变性疾病与快速眼动期睡眠行为异常

何荆贵¹, 张 熙²(解放军总医院南楼临床部: ¹保健科, ²神经内科, 北京 100853)

【摘 要】睡眠行为异常(RBD)的特征是快速眼动(REM)睡眠期骨骼肌弛缓现象消失, 并出现突出的运动行为, 导致睡眠中断和自身或床伴的伤害。RBD 与神经系统变性病有密切关联。RBD 的症状常在神经系统变性病的其他症状数年前出现, 被认为可能是神经系统变性病发展过程中的某个阶段。对原发性 RBD 的纵向研究能充分了解其自然病程, 将能增加对神经系统变性病的机制、诊断及治疗的认识。

【关键词】睡眠行为异常; 神经变性疾病

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

【文章编号】1671-5403(2011) 01-0003-04

Neurodegenerative diseases and rapid eye movement sleep behavior disorder

HE Jinggui¹, ZHANG Xi²(¹ Department of Geriatric Health Care, ² Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Sleep behavior disorder (RBD) is characterized by loss of muscular atonia and prominent motor behavior during rapid eye movement(REM) sleep. RBD can cause sleep disruption and severe injuries for the patient or bed partner. The disorder is strongly associated with neurodegenerative diseases, such as multiple-system atrophy(MSA), Parkinson's disease(PD), dementia with Lewy bodies(LBD), and progressive supranuclear palsy(PSP). In many cases, the symptoms of RBD precede other symptoms of these neurodegenerative disorders by several years. RBD might be a stage in the development of neurodegenerative disorders. Longitudinal studies in patients with idiopathic RBD are warranted to characterize the natural history of such patients and will increase awareness of mechanisms, diagnosis, and treatment of neurodegenerative disorders.

【Key words】sleep disorder; degenerative diseases, nervous system

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30571600)

快速眼动(rapid eye movement, REM)期睡眠行为异常(REM behavior disorder, RBD)的特征是在REM睡眠期骨骼肌弛缓现象消失, 并出现与梦境相关的简单或复杂的活动, 对患者自身或床伴可能造成危害。RBD在1986年由Schenck等^[1]首次描述, 近年来的研究进展迅速。大量的临床研究表明 RBD 与神经系统变性疾病关系密切, 因此, 认识 RBD 及 RBD 与神经系统变性病间的关系有助于进一步了解神经系统变性病的发生、发展及病理生理特点。

1 RBD 的临床特点及诊断

RBD 可见于任何年龄, 通常起病年龄>50 岁, 男性多见, 在睡眠障碍患者中占 4.8%^[2]。患者就诊大多是因为夜间睡眠中断、白天嗜睡, 夜间发出异

常声音、伤及床伴或自己。睡眠相关的异常发声如大声梦呓、尖叫、咒骂等; 睡眠中出现异常行为如挥动肢体击打、自伤行为、从床上掉下、起床无目的地在周围跑来跑去, 行为刻板; 有生動的、内容恐怖、大多是昆虫、动物、他人袭击或追逐自己、亲属及朋友等, 以怪诞、充满剧烈攻击性的内容为主, 梦的内容与其行为密切相关。据一项回顾性研究结果显示, 约有 32%患者发病时可导致自残, 64%对床伴造成意外伤害, 包括轻度外伤、皮下血肿、骨折、硬膜下血肿, 有 87%患者述说在梦境中防御他人攻击^[3]。在发作期间, 患者被唤醒后不会出现意识朦胧, 常能描述梦境细节, 而且有的能记住数周或数年, 明显不同于非快速眼动期或痴呆患者睡眠时出现的异常行为。由于 RBD 出现于 REM 期睡眠, 因

此常出现在夜间睡眠的后半段, 发作频率有较大差异, 从数月 1 次到每晚数次, 且随着病程的进展发作次数增多、症状加重。

多导睡眠图监测(polysomnography, PSG)是本病诊断的重要手段, 有助于鉴别非快速眼动(NREM)期睡眠行为异常、睡眠周期性肢体活动、梦魇、癫痫、睡眠呼吸事件相关的睡眠觉醒、与多巴胺应用有关的夜间幻觉、夜间谵妄状态、夜惊、精神疾病等。

根据特征性的临床表现以及 PSG 监测结果, RBD 的诊断并不困难, 误诊或漏诊多缘于医患双方对疾病症候的不了解。国际睡眠障碍分类第 2 版(ICSD-2)^[4]中对其诊断标准为(1)多导睡眠图监测可见 REM 睡眠期无肌肉弛缓消失(REM sleep without atonia, RSWA), 如睡眠肌电图显示: 过多持续性或间断性下颌肌电增高或过多位相性下颌或肢体肌肉抽搐表现; (2)至少存在以下 1 项: 有与睡眠梦境相关的有害、潜在的有害或干扰睡眠行为病史; 或 PSG 证实 REM 期睡眠存在异常行为; (3)脑电图显示 REM 期睡眠无癫痫样电活动, 或者能明确区别 REM 期异常行为与癫痫放电无关; (4)睡眠异常行为与其他类型的睡眠障碍、神经疾患、精神神经系统疾病、药物及物质滥用无关。

鉴别诊断: 睡眠相关性癫痫、睡行症、睡惊症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关唤醒, 此外还需与周期性腿动、胃食管反流、创伤后应激障碍、Alzheimer 病(老年性痴呆)、精神疾病以及诈病等鉴别。

2 RBD 病因及机制

RBD 的病因及机制目前仍不十分清楚, 相关研究进展较慢。临床上将与神经系统疾病或其他可能原因不相联系的称为特发性 RBD(idiopathic RBD, iRBD), 与神经系统病变相关的称为继发性或症状性 RBD, 常见的病因包括脑血管病、神经系统变性疾病、炎性脑病、脑外伤、肿瘤及中枢神经系统中毒等。近期我院睡眠医学研究中心报告 1 例与右侧脑桥梗死相关的 RBD^[5]。

某些药物治疗与停药亦可诱发或加重 RBD, 但多系急性发作, 较少引起长期慢性症状, 例如巴比妥类、硝西泮、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、 β 受体阻滞剂等。因停药而诱发者, 则多见于长期酗酒和服用镇静催眠药物如巴比妥等停药之后。由于巴比妥等药物可延长 REM 睡眠潜伏期和减少 REM 睡眠时间, 故停药后可诱发 REM 睡眠反跳, 从而导致 RBD。

REM 期睡眠的产生及调节与脑干有关, 脑干有 REM 期睡眠的开、关结构^[6]。REM-关区有导水管周围灰质腹外侧部、桥脑被盖外侧部; REM-开区有蓝斑核前部、背外侧核下部(sublaterodorsal nucleus, SLD)、视交叉前腹外侧核延伸部、蓝斑核、背侧被盖核(laterodorsal tegmental nucleus, LDTN)、脑桥脚核(pedunculopontine nucleus, PPN)及缝隙核。猫和老鼠的动物模型研究显示正常 REM 期睡眠存在两个方面: 使骨骼肌弛缓消失和抑制运动行为, 正常 REM 期睡眠时骨骼肌活动现象消失是通过主动抑制脊髓运动神经元, 同时减少运动单元的活动^[7]。当眼球运动时出现低波幅、短暂的肌肉活动是 REM 期睡眠的正常现象, 而更多骨骼肌活动被直接或间接抑制^[8]。脊髓运动神经元抑制通路可能是延髓网状巨细胞核通过脊髓腹外侧网状结构, 抑制脊髓前角细胞。桥脑神经核团影响 REM、NREM 睡眠环路, 而中脑、前脑的部分结构如黑质、下丘脑、丘脑、前脑基底部及额皮质对这些环路进行调节。

RBD 病理生理研究源自猫脑干的毁损模型, 包括延髓网状巨细胞核、蓝斑和蓝斑-底核复合体、PPN、LDTN 及黑质^[7]。MCRF 的毁损解除了对脊髓运动神经元的抑制, 从而导致 RSWA, 但毁损也破坏了神经纤维通路。蓝斑/蓝斑底核复合体毁损可引起 RSWA, 毁损的位置和范围决定了是否出现简单或复杂的运动行为。PPN 毁损是否导致 RSWA 现有争议。REM 睡眠构成是由黑质和多巴胺能系统组成, 但现无直接证据证明 RBD 的病理生理过程涉及到黑质或多巴胺能系统功能障碍, 同样也无证据显示间脑或端脑毁损导致 RSWA 或 RBD。目前众多证据提示在蓝斑下部区域的神经元是 REM 睡眠中枢, 与肌电图上表现的骨骼肌弛缓现象消失有关。Boissard 等^[9]证实 SLD 等同于猫的蓝斑核下部或蓝斑周围区域, 是产生 REM 睡眠的主要结构, 推测人的神经元结构和神经网络与动物模型相似, 直接通路是 SLD 或类似核团发出神经冲动至脊髓中间神经元, 最终在 REM 期睡眠时主动抑制了骨骼肌活动; 间接通路也有作用, SLD 毁损引起 MCRF 的冲动减少, 导致脊髓运动神经网络抑制减少(直接或经脊髓中间神经元)。目前仍不清楚在人类 MCRF 损害或变性引起 RBD 理由是否充足。

3 RBD 与神经系统变性病的关系

神经系统变性病是指以神经系统某一部分或多部分进行性退行性病变为特点、并相互联系的一组疾病, 包括 Alzheimer 病、帕金森病(PD)、多系统萎

缩(multiple system atrophy, MSA)、Lewy 小体痴呆(Lewy body dementia, LBD)、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性等,病理特点表现为神经元及其树突、轴突和髓鞘的逐渐变性甚至消失。病因不明确,大量研究表明这类疾病多与遗传因素有关^[10],部分患者的发病与环境因素有关。

早先的观察发现,多种神经系统变性疾病与原发性睡眠行为异常发病有关。据 Schenck 等^[11]报道,有 65.40% 的原发性 RBD 患者发病后约 13 年出现 PD; Plazzi 等^[12]临床观察 39 例连续收治的 MSA 患者,其中 27 例存在与梦相关的夜间阵发性运动异常史;经 PSG 证实 35 例为 RBD,其中 44% 患者 RBD 症状先于多系统萎缩出现。Iranzo 等^[13]报道 RBD 症状出现后约 11 年即有 45% 患者发生神经变性疾病,平均 5.10 年,其中 20% 为 PD 病,14% 为 LBD,2% 为 MSA。最近,Postuma 等^[14]报道 iRBD 进程中出现神经系统变性病的危险性 5 年约为 17.7%,10 年为 40.6%,12 年为 52.4%,最终主要出现 PD 和 LBD。

临床和病理研究显示 RBD 与神经系统变性病中的 α -突触核蛋白疾病族有密切联系。对 PD、MSA、LBD 患者的神经元 Lewy 小体进行的免疫组织化学研究均观察到特征性的病理性标志物 α -突触核蛋白聚集,而这些疾病在脑干均有明显的病理性损害^[15]。大量临床研究显示,RBD 可以发生于 PD 病变或认知功能障碍之前数年或数十年,甚至可是 α -突触核蛋白病的前驱症状,如在 LBD 的新诊断标准中被列为其重要特征之一^[16]。与此同时,以 tau 蛋白聚集为主的 tau 蛋白病如 Alzheimer 病、额颞叶痴呆、皮质-基底节核变性、进行性核上性麻痹患者均未发现 α -突触核蛋白包涵体,临床检测亦未发现与 RBD 存在明显的关联性^[15],除非这些疾病合并出现 Lewy 小体的病理性改变。这些发现支持突触核蛋白病患者脑干主要神经网络易损性,而在 tau 蛋白病和其他神经系统变性病是正常或极少出现功能失调。

由于 RBD 可能是某些神经系统变性疾病的前驱表现,因此对做出 RBD 诊断患者,还应进一步进行补充病史、物理检查和必要的辅助检查,如认知功能评价,颅脑核磁检查等,并对患者进行定期的随访。

神经系统变性病的 RBD 患者临床表现较轻微或非剧烈性的动作,且 REM 期的唤醒阈最高,导致患者对 RBD 感知率较低^[17],如 PSG 诊断为 RBD 的 PD 患者中仅一半是通过病史发现的。Iranzo^[18]的研究也显示,对 PD 合并 RBD 的患者,与 PSG 诊断相比,仅根据病史的诊断敏感度为 56%。

4 治疗

RBD 的治疗目的是为了减少夜间睡眠时异常发声的频次和程度,减少睡眠异常行为以降低对自伤或(和)床伴的伤害,减少恶梦可缓解睡眠恐怖。

对于诊断明确的 RBD 患者,应首先对患者及其床伴采取预防性保护措施,如搬走卧室里的潜在性危险品和易碎品,撤除障碍物,床边铺软垫或地毯以防摔伤等。

当患者的睡眠行为具有自伤或伤及他人的危险性,需给予药物治疗。对于无认知功能损害或 OSA 患者,予低剂量氯硝西泮即可有效,一般为 0.25~0.5mg/晚睡前;褪黑素有效剂量 3mg/晚睡前,单用或与氯硝西泮合用时均可。老年人使用氯硝西泮时,应注意采取预防摔跤措施。

目前尚无随机双盲对照临床试验对 RBD 患者服用氯硝西泮进行全面评价,有大量资料显示其有效率可达 89.81%,但对疗效的评价多为患者自诉而无 PSG 检查的客观证据^[15]。氯硝西泮的作用机制目前仍不清楚,可能是增加与产生 REM 睡眠相关的脑干 γ -氨基丁酸受体的刺激,从而改变梦境并抑制与梦境相关的运动行为。

开放式研究和治疗前后 PSG 监测结果已经证实,褪黑素对 RBD 患者有效性,但作用机制不十分清楚,可能与外源性的褪黑素作用于视交叉上的神经核团,从而增加生理性周期起搏点的调节功能,使生理性的周期节律重新恢复。与氯硝西泮相比,褪黑素可恢复 RBD 患者快速眼动期时的肌肉弛缓,可作为长期使用苯二氮草类药物的替代药或用于不能耐受氯硝西泮者,但褪黑素治疗 RBD 的长期有效性鲜有文献报道,仅有 1 项研究为 > 6 周^[19]。

最近报道有多种药物对 RBD 有效,如普拉克索、多奈哌齐、左旋多巴、卡马西平、三唑仑、氯氮平、喹硫平等。

5 展望和挑战

目前认为 PSG 监测是诊断 RBD 的金标准,但在大多数情况下,尤其是在睡眠障碍的流行病学调查中 PSG 监测难以实施,如何准确筛查出 RBD 是当前面临的重要课题之一。据报道,Mayo 睡眠问卷^[6]和 RBD 筛查问卷^[20]与 PSG 对比均有较高的敏感性,因 Mayo 睡眠问卷是患者与床伴共同完成,更适合有认知损害和痴呆患者,但两个问卷条目合理性仍有争议,也缺乏大样本验证以及可靠的效度和信度。

试验。中国香港同行近期推出有 13 个条目的香港 RBD 筛查问卷(self-reported RBD questionnaire Hong Kong RBDQ-HK), 做为 RBD 的临床症状及严重程度的评定, 有较满意的效度和信度, 但也仍需临床进一步鉴定^[21]。

目前基础研究的挑战是需要有效的治疗药物, 影响突触核蛋白病和其他神经系统变性病的病理生理过程。临床研究的挑战是需要有足够数量的 iRBD 患者, 进行纵向系列化临床试验, 寻找潜在的生物标志物, 评价无干预状态下的自然病程, 为未来的临床试验做好准备。对研究者更大的挑战是 iRBD 病程可能有数十年的跨度, 需要更多的资金支持和更好、更长远的设计, 对其基本结构和生物学标记物进行研究。

iRBD 的研究是目前在睡眠医学和神经科学中最有吸引力的临床领域之一。应让公众了解 RBD 诊断和治疗的重要性, 追踪 iRBD, 并对其进行纵向观察, 寻找潜在的生物标志物。iRBD 呈现了一个了解神经变性病的窗口, 对于在数年或数十年的神经变性病进程中给予干预, 可能延缓或阻止认知损害或帕金森综合征, 是未来研究中激动人心的目标。

【参考文献】

- [1] Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, *et al.* Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia[J]. *Sleep*, 1986, 9(2): 293-308.
- [2] Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, *et al.* REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(2): 167-171.
- [3] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 2): 331-339.
- [4] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual[M]. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 148-1531.
- [5] Zhang X, Wang LN. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(1): 143-146.
- [6] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions[J]. *N Y Acad Sci*, 2010, 1184(1): 15-54.
- [7] Shouse M, Siegel J. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep[J]. *Brain Res*, 1992, 571(1): 50-63.
- [8] Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep without atonia—from cats to humans[J]. *Arch Ital Biol*, 2004, 142(4): 469-478.
- [9] Boissard E, Fort P, Gervasoni D, *et al.* Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(6): 1627-1639.
- [10] Weissman L, de Souza Pinto NC, Stevnsner T. DNA repair, mitochondria, and neurodegeneration[J]. *Neuroscience*, 2007, 145(4): 1318-1329.
- [11] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep[J]. *Sleep*, 2003, 26(Suppl 1): A3164.
- [12] Plazzi G, Corsini R, Provini F, *et al.* REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 1997, 48(4): 1094-1097.
- [13] Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, *et al.* Rapid-eye-movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 572-577.
- [14] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, *et al.* Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2009, 72(15): 1296-1300.
- [15] Mazza S, Soucy JP, Gravel P, *et al.* Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1618-1622.
- [16] Gugger JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorders[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(11): 1833-1841.
- [17] Ghorayeb I, Yekhhf F, Chrysestome V, *et al.* Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 798-800.
- [18] Iranzo A. The importance of sleep medicine consultation for diagnosis of REM sleep behavior disorder in most patients with Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2002, 3: 537-538.
- [19] Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS. Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series[J]. *Sleep Med*, 2006, 7(5): 418-423.
- [20] Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, *et al.* The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(16): 2386-2393.
- [21] Li SX, Wing YK, Lam SP, *et al.* Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK) [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 43-48.