

Praktický prístup k poruchám spánku pri Parkinsonovej chorobe a iných synukleinopatiach

MUDr. Michal Minár, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Parkinsonova choroba (PCh) patrí spolu s demenciou s Lewyho telieskami (DLB) a multisystémovou atrofiou (MSA) k patologicky definovanej skupine ochorení – synukleinopatiám. Zdieľajú nielen spoločný patologický mechanizmus vzniku, ale aj niektoré klinické príznaky. Medzi časté patria aj poruchy spánku a bdenia, ktoré ďalej zhoršujú kvalitu života postihnutých pacientov, ale zvyšujú aj celkovú morbiditu a mortalitu.

Kľúčová slova: synukleinopatie, Parkinsonova choroba, poruchy spánku, porucha správania v REM spánku, syndróm nepokojných nôh, nadmerná denná spavosť, insomnie.

A practical approach to sleep disorders in Parkinson's disease and other synucleinopathies

Parkinson's disease (PD), along with dementia with Lewy bodies (DLB) and multisystem atrophy (MSA), belongs to a pathologically defined group of diseases – synucleinopathies. They share not only a common pathological mechanism of origin, but also some clinical signs. Also frequent are sleep-wake disorders that further impair the quality of life of those affected as well as increase the overall morbidity and mortality.

Key words: synucleinopathies, Parkinson's disease, sleep disorders, REM sleep behaviour disorder, restless leg syndrome, excessive daytime sleepiness, insomnia.

Americká akadémia spánkovej medicíny (American Academy of Sleep Medicine, AASM) vydala v roku 2014 tretiu verziu Medzinárodnej klasifikácie spánkových porúch (International Classification of Sleep Disorders – ICSD-3). Táto rozdeľuje spánkové poruchy do 7 podskupín (tabuľka 1).

U pacientov so synukleinopatiami, rovnako ako u zdravých jedincov, môžu byť prítomné v podstate všetky typy porúch spánku. Zvláštne postavenie tu však má chronická insomnie, hypersomnia, poruchy dýchania súvisiace so spánkom, porucha správania v REM spánku (RBD), syndróm nepokojných nôh (RLS) a periodické pohyby dolných končatín v spánku (PLMS).

Insomnia

Nespavosť je definovaná ako problém s iniciáciou, trvaním, udržaním a/alebo kvalitou spánku, napriek možnosti a adekvátnym podmienkam na spánok. Ak insomnie trvá po dobu minimálne troch mesiacov, hovoríme o chronickej nespavosti. O poruchách spánku pri PCh sa zmienil už v roku 1817 James Parkinson, ale počas obdobia, kedy sa nedarilo zvládať ani len motorické príznaky parkinsonizmu, sa tejto poruche veľká pozornosť nevenovala. V poslednom období však nemotorické príznaky priťahujú stále väčšiu pozornosť, a práve nespavosť patrí medzi najčastejšie z nich, je prevalencia stúpa s progresiou ochorenia (Martinez-Martin et al. 2007). Patogenéza insomnie však nie je jedno-

duchá a kombinuje sa viac faktorov. Podľa rôznej etiológie musíme, samozrejme, voliť aj iný terapeutický algoritmus, ako je uvedené v tabuľke 2. Odráža skôr empirické skúsenosti, nakoľko chýbajú rozsiahlejšie randomizované, placebo-kontrolované štúdie.

Netreba zabúdať, samozrejme, ani na princípy spánkovej hygieny. Problémom je, že pacienti samotní ťažkosti so spánkom zriedkavo referujú. Treba po nich cielene pátrať a spýtať sa aj partnera. Na objektivizáciu sa dá použiť PDSS – Parkinson's disease sleep scale (Trenkwalder et al., 2011).

Pri MSA je rovnako ako pri idiopatickej PCh vyššia prevalencia insomnie. Dokonca je závažnejšia porucha zaspávania a výraznejšia fragmentácia spánku (pravdepodobne aj pre horšie zvládnuteľnú rigiditu a hypokinézu). Predpokladá sa aj primárne narušenie cirkadiálnych vzorcov. U pacientov s ťažkou dysautóniou môže inkontinencia ďalej zhoršovať kvalitu spánku (Santamaria et al., 2004).

Prevalencia insomnie u DLB je podobná ako u iných synukleinopatií a udáva sa približne 40% (Terzaghi et al., 2013). Okrem mechanizmov popísaných pri PCh, prítomnosť fluktuácií stavu vedomia a časté vizuálne halucinácie ďalej zhoršujú nespavosť (Abbott et al., 2014).

Hypersomnia

Približne jedna tretina pacientov s PCh trpí nadmernou dennou spavosťou (excessive day-

time sleepiness, EDS). Je častá aj u MSA, prevalencia je približne rovnaká ako pri PCh, pri DLB je EDS ešte frekventnejšia – až u 60% (Terzaghi et al., 2013). Nadmerná spavosť negatívne ovplyvňuje kvalitu života.

Etiológia opäť nie je jednotná, rozdielne sú teda aj liečebné prístupy. Nakoľko je niekedy nadmerná spavosť prítomná ešte pred objavením sa motorických príznakov (teda u neliečených parkinsonikov), porucha je pravdepodobne súčasťou centrálného pôvodu pri dysfunkcii kmeňových a diencefalických štruktúr s poruchou mediátorov – noradrenalin, serotonin, dopamín, acetylcholin, a pravdepodobne aj hypokretín (orexín) a melatonin (Arnulf et Leu-Semenescu, 2009).

Druhým vysvetlením, prečo sa u pacientov s PCh vyskytuje hypersomnia, sú iné poruchy spánku vedúce k jeho neefektívnosti – u parkinsonikov sa napríklad častejšie vyskytuje o.i. aj RLS, pri MSA môže byť následkom porúch dýchania asociovaných so spánkom (Moreno-López et al., 2011).

Agonisty dopamínových receptorov a v menšej miere aj ostatné antiparkinsoniká sa spájajú s nadmernou dennou spavosťou, dokonca až vo forme denných atakov spánku bez predchádzajúceho nutkania na spanie. Pacienti s PCh nemusia často tento symptóm spomenúť – na objektivizáciu je vhodná Epworthská škála spavosti (Johns, 1991).

Ak je EDS spôsobená inou poruchou spánku (RLS, spánkové apnoe), tie treba adekvátne liečiť.

Tab. 1. Medzinárodnej klasifikácie spánkových porúch, tretia verzia (AASM, 2014)

Insomnia	chronická insomnia, krátkodobá insomnia, iná insomnia, odlišná dĺžka spánku
Poruchy dýchania súvisiace so spánkom	syndrómy obštrukčného spánkového apnoe, syndrómy centrálného spánkového apnoe, hypoventilačné syndrómy súvisiace so spánkom, hypoxemické syndrómy súvisiace so spánkom, izolované symptómy a hraničné varianty (napr. chrápanie)
Hypersomnie centrálného pôvodu	narkolepsia typ I, narkolepsia typ II, idiopatická hypersomnia, Kleine-Levinov syndróm, hypersomnia na podklade iného ochorenia, hypersomnia vyvolaná liekom, hypersomnia asociovaná s psychiatrickým ochorením, syndróm insuficientného spánku
Poruchy cirkadiálneho rytmu	oneskorená fáza spánku, predsunutá fáza spánku, nepravidelný rytmus spánku a bdenia, voľne bežiaci rytmus, poruchy spánku a bdenia pri zmennej prevádzke, poruchy spánku a bdenia pri posune časových pásiem, poruchy cirkadiálneho rytmu bližšie nešpecifikované
Parasomie	parasomie spojené s NREM spánkom, parasomie spojené s REM spánkom, iné parasomie, izolované symptómy a hraničné varianty
Abnormálne pohyby súvisiace so spánkom	syndróm nepokojných nôh, porucha spánku s periodickými pohybmi končatín, kŕče v dolných končatinách súvisiace so spánkom, bruxizmus súvisiaci so spánkom, rytmické pohyby súvisiace so spánkom, benigný spánkový myoklonus detí, propriospinálny myoklonus na začiatku spánku, porucha s abnormálnymi pohybmi súvisiaci so spánkom spôsobená iným ochorením, porucha s abnormálnymi pohybmi spôsobená liekom, nešpecifikovaná porucha s abnormálnymi pohybmi

Tab. 2. Riešenie nespavosti na základe jej rôznych príčin (modifikované podľa Seppi et al., 2011)

Možná príčina nespavosti	Riešenie
Motorické príznaky – nočná akinéza, bolestivé dystónie	preparáty s postupným uvoľňovaním – (1) levodopa alebo (2) agonisty dopamínových receptorov
Stimulujúce preparáty (amantadín, stimulujúce antidepresíva, rasagilín)	úprava liečby (presun do dopoludňajších hodín) (CAVE nespavosť navodená vysadením sedatív/hypnotík)
Depresia, anxieta	adekvátna terapia (CAVE stimulujúce preparáty)
Halucinácie spôsobené: (1) agonisty DA receptorov (2) kognitívny deficit (3) zápalový syndróm	atypické neuroleptiká redukcia dávky antidementíva ATB
Vertebrogénne algické syndrómy a bolestivé neuropatie (časté u pacientov s PCh)	(1) analgetiká (2) anodyná (3) antikonvulzíva (pregabalin, gabapentín)
Problém so zaspávaním bez inej príčiny (o.i. aj samotná patológia PCh)	(1) melatonín (Medeiros et al., 2007) (2) redukcia dávky levodopy vo večerných hodinách (3) nebenzodiazepínové hypnotiká – zolpidem, zopiclon (Menza et al., 2010)

Ak je spôsobená dopaminergnou liečbou, je nutné ju upraviť.

Poruchy dýchania počas spánku

Hypoventilačné syndrómy

Presnejšie údaje o poruchách dýchania pri ochoreniach s Lewyho telieskami v literatúre chýbajú. Zdá sa, že pri PCh je vyššia prevalencia syndrómu centrálného apnoe, obštrukčné apnoe a epizódy hypoventilácie (Terzaghi et al., 2013). Tieto syndrómy treba manažovať rovnako ako aj u iných pacientov. Liečbou voľby je trvalý pretlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP). Dokázane zlepšuje

spánok a redukuje nadmernú dennú spavosť (Neikrug et al., 2014). Operačné riešenie v tejto populácii nie je odporúčané.

Multisystémová atrofia a nočný stridor

Multisystémová atrofia (MSA) je neurodegeneratívne ochorenie s progredujúcim parkinsonizmom, dysaautóniou a/alebo cerebelárnou symptomatikou, najčastejšou príčinou smrti býva bronchopneumónia (48%) a náhla smrť v spánku či počas bdenia (21%) – teda stavy spojené s poruchou dýchania. Pri MSA sa často popisuje nočný stridor (NS), ktorý vzniká na podklade degenerácie nucleus ambiguus,

straty axónov nervus laryngicus a denervácie laryngeálnych svalov. Výskyt NS pri MSA je spojený s vyšším rizikom náhlej smrti (Munschauer et al., 1990) a neliečený je markerom kratšieho prežívania (Yamaguchi et al., 2003). Liečbou NS je v prvom rade trvalý pretlak v dýchacích cestách (CPAP) – neinvazívna metóda s dokázanou redukciami rizika úmrtia v porovnaní s neliečeným NS. Ak nie je tolerovaná alebo stráca efekt, do úvahy prichádza tracheostómia. S kordektómiou a lokálnou aplikáciou botulotoxínu do adduktorov sú len malé skúsenosti, a ani jedna z týchto metód sa zatiaľ neodporúča (Iranzo et al., 2004).

Porucha správania v REM spánku (RBD)

Typické príznaky sú uvedené už v názve ochorenia – ide o abnormálne správanie v priebehu REM spánku, ktoré súvisí s obsahom práve prebiehajúceho sna (navonok viditeľné prežívanie sna). Pri RBD je prítomná nedostatočná svalová atónia typická pre REM spánok. Sekundárna RBD sa vyskytuje často pri ochoreniach spojených s akumuláciou alfa-synukleínu, v rôznej frekvencii u jednotlivých diagnóz – pri PCh u 40% pacientov, pri DLB u 80% pacientov, a pri MSA až u 95% pacientov (Turner et al., 2000; Iranzo et al., 2005). Toto ochorenie treba liečiť, ak je riziko zranenia pacienta či partnera, ak je obsah sna pre pacienta nepríjemný alebo je nekvalitný spánok. Liečbou voľby je klonazepam v priemernej dávke 1mg (0,25–4mg). U približne 40% liečených pacientov sa vyskytujú nežiaduce účinky – somnolencia, točenie hlavy, impotencia, močová inkontinencia. Ak nie je klonazepam dostatočne efektívny alebo dobre tolerovaný pacientom, môže sa použiť melatonín (v dávke 3–12mg). Aktuálne v SR nie je registrovaný žiadny ľudský liek s obsahom melatonínu, sú však dostupné viaceré výživové doplnky s obsahom 1–3mg účinnej látky. Bolo testovaných mnoho iných preparátov (nad rámec tejto publikácie), no v praxi sa využíva v podstate len klonazepam a melatonín. Nevyhnutné sú často aj domáce opatrenia, zabraňujúce eventuálnemu zraneniu (oddelené posteľe, ukladanie mäkkých predmetov okolo posteľe, bočnice a pod.).

Syndróm nepokojných nôh

Syndróm nepokojných nôh (Restless legs syndrome, RLS) je chronické ochorenie, ktoré sa prejavuje nepríjemným nutkaním k pohybu dolnými končatinami. Nakoľko sa symptómy RLS zväčšujú v pokoji a vo večerných/nočných hodinách, negatívne ovplyvňujú spánok. Senzorické príznaky, ktoré nútia pacientov po-

Tab. 3. Terapeutický postup u ostatných porúch spánku

Porucha spánku	Riešenie
Nadmerná denná spavosť	liečenie iných porúch spánku úprava dopaminergnej liečby
Hypoventilačné syndrómy, nočný stridor pri MSA	trvalý pretlak v dýchacích cestách (CPAP)
Poruchy správania v REM spánku (RBD)	klonazepam melatonín
Syndróm nepokojných nôh (RLS)	dĺhopsobiace dopaminergné preparáty pregabalín, gabapentín oxykodón/naloxón železo

hybovať nohami, vedú k poruche zaspávania. Periodické pohyby končatín zas vedú k častejšiemu prebúdzaniu počas noci a k neplnohodnotnému spánku – hlavne v menej hlbokých štádiách spánku (NREM I a II).

Pravdepodobné patomechanizmy vzniku RLS u pacientov s PCh (synukleinopatiami):

- primárny, idiopatický RLS v koincidencii s PCh,
- liekmi navodená nadmerná večerná stimulácia excitačného D1-subtypu dopaminergných receptorov (D1R) alebo serotoninergných dráh (antidepresíva),
- axonálna polyneuropatia na podklade poruchy metabolizmu B vitamínov a homocysteínu (spôsobenej o.i. užívaním levodopy)
- neurodegenerácia – aspoň u časti pacientov sa nedá vylúčiť ani priame postihnutie diencefalospinálneho dopaminergného systému (A11) degeneráciou – s ohľadom na Braakovu teóriu (Peralta et al., 2009).

V prvom rade treba pri terapii RLS vysadiť (zmeniť) lieky, ktoré majú známy efekt na vyvolanie alebo zhoršenie symptómov – neuroleptiká a serotoninergné antidepresíva. Príznaky sa často podarí zvládnuť večerným podaním dlhopôsobiacimi agonistami dopaminergných receptorov s preferenčných D2/D3 pôsobením (rotigotín, pramipexol či ropinirol s riadeným uvoľňovaním), a teda relatívne zníženie dávky levodopy (vyššia afinita k excitačným D1R). Pri neúspechu sa dajú použiť antikonvulzíva (pregabalín a gabapentín v postupnej titrácii), ktoré navyše môžu pozitívne ovplyvniť sprievodnú nespavosť. V neposlednom rade v závažných prípadoch siahame po opioidoch (fixná kom-

binácia oxykodón/naloxón). Netreba zabúdať na suplementáciu železa a vitamínov skupiny B, ak je to potrebné.

Záver

Pri synukleinopatiách sa môžu vyskytovať rovnaké poruchy spánku ako v bežnej populácii. Tu však majú svoje špecifické diagnostické aj terapeutické prístupy, sú často liečené odlišne ako u inak zdravých jedincov, niekedy liečba jednej poruchy môže zhoršiť druhú. Pacienti však často tieto ťažkosti spontánne nereferujú, preto po nich musíme cielene pátrať.

Literatúra

1. Abbott SM, Videnovic A. Sleep Disorders in Atypical Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2014 Jun 1; 1(2): 89–96.
2. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec; 15(Suppl 3): S101–4.
3. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
4. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005 Jul 26; 65(2): 247–52.
5. Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E, Vilaseca I, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology.* 2004 Sep 14; 63(5): 930–932.
6. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec; 14(6): 540–545.
7. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007 Aug 15; 22(11): 1623–1629.
8. Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's di-

sease. *J Neurol.* 2007 Apr; 254(4): 459–464.

9. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, ..., Hyer L. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord.* 2010 Aug 15; 25(11): 1708–1714.

10. Moreno-López C, Santamaría J, Salameo M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellicchia MT, Barone P, Overeem S, Bloem B, Aarden W, Canesi M, Antonini A, Duerr S, Wenning GK, Poewe W, Rubino A, Meco G, Schneider SA, Bhatia KP, Djaldetti R, Coelho M, Sampaio C, Cochen V, Hellriegel H, Deuschl G, Colosimo C, Marsili L, Gasser T, Tolosa E. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol.* 2011 Feb; 68(2): 223–230.

11. Munschauer FE1, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1990 Apr; 40(4): 677–679.

12. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, Maugeri A, Corey-Bloom J, Palmer BW, Loreda JS, Ancoli-Israel S. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014 Jan 1; 37(1): 177–185.

13. Peralta CM1, Frauscher B, Seppi K, Wolf E, Wenning GK, Högl B, Poewe W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Oct 30; 24(14): 2076–2080.

14. Santamaría J, Iranzo A, Tolosa E. Sleep disorders in multiple system atrophy. *Neurologia.* 2004 Jul-Aug; 19(6): 307–311.

15. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct; 26(Suppl 3): S42–80.

16. Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, Minafra B, Cremascoli R, Rustioni V, Zangaglia R, Pasotti C, Sinforiani E, Pacchetti C, Manni R. Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2013 Sep; 28(10): 1416–23.

17. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, Hülsmann J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. Parkinson's disease sleep scale—validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011 Mar; 26(4): 644–652.

18. Turner RS1, D'Amato C.J, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology.* 2000 Dec 12; 55(11): 1730–1732.

19. Yamaguchi M1, Arai K, Asahina M, Hattori T. Laryngeal stridor in multiple system atrophy. *Eur Neurol.* 2003; 49(3): 154–159.

MUDr. Michal Minár, PhD.

II. neurologická klinika LFUK a UNB
Limbová 5, 833 05 Bratislava
mmminar@gmail.com