

**PARASOMNIAS REM Y
ALTERACIONES DE SUEÑO EN
ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS**

CARLES GAIG

SERVICIO DE NEUROLOGÍA

UNIDAD MULTIDISCIPLINARIA DEL SUEÑO

HOSPITAL CLÍNIC BARCELONA

Dado el carácter y la finalidad exclusivamente docente y eminentemente ilustrativa de las explicaciones dadas el curso mediante esta presentación, el autor se acoge al artículo 32 de la Ley de propiedad intelectual vigente respecto al uso parcial de obras ajenas como imágenes, gráficos u otro material contenido en las diferentes diapositivas

Todas las imágenes presentadas se incluyen como citas necesarias para ilustrar las explicaciones de esta clase

Trastorno de conducta durante el sueño REM

Disfunción del sueño REM:

- Pesadillas
- Conductas anormales
- Pérdida de la atonía muscular del sueño REM



TCSR: Pesadillas

- Precede a una enfermedad neurológica
- Asocia a una enfermedad neurológica
- Conductas agresivas
- Tratamiento con clonacepam
- Aprendemos sobre el sueño REM



TCSR: Pesadillas y conductas anormales

Most frequent unpleasant dreams

- Attacked by someone: 39-84%
- Arguing with someone: 36-59%
- Chased by someone: 36-53%
- Falling from a cliff: 30-48%
- Attacked by animals: 27-42%

Unpleasant dream recall: 65-92%

Patients injured: 13-56%

Bed partners injured: 6-23%

Iranzo et al., Sleep Med Rev 2009

Most frequent abnormal behaviors:

VOCALIZATIONS:

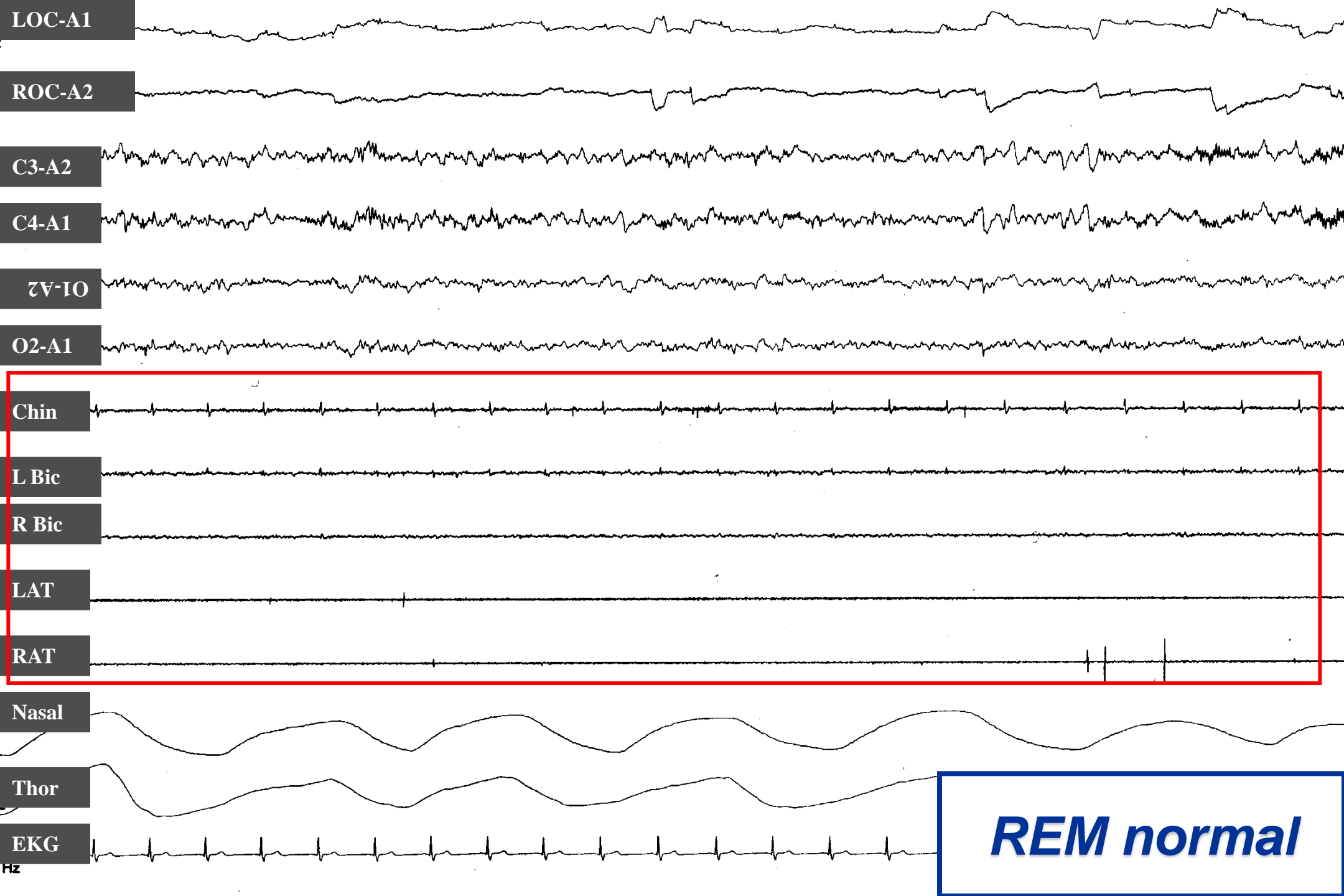
- Talking: 90-96%
- Shouting: 79-89%
- Laughing: 48-61%
- Crying: 42-52%
- Swearing: 27-33%
- Singing: 13-17%

BEHAVIORS

- Punching: 65-83%
- Kicking: 57-78%
- Punch the bedside table: 43%
- Falling out of bed: 38-82%
- Bite: 8%
- Sit on the bed: 8% / Walk outside the bed: 3%

Self-awareness of behaviors: 24-54%





LOC-A1

ROC-A2

C3-A2

C4-A1

7V-IO

O2-A1

Chin

L Bic

R Bic

LAT

RAT

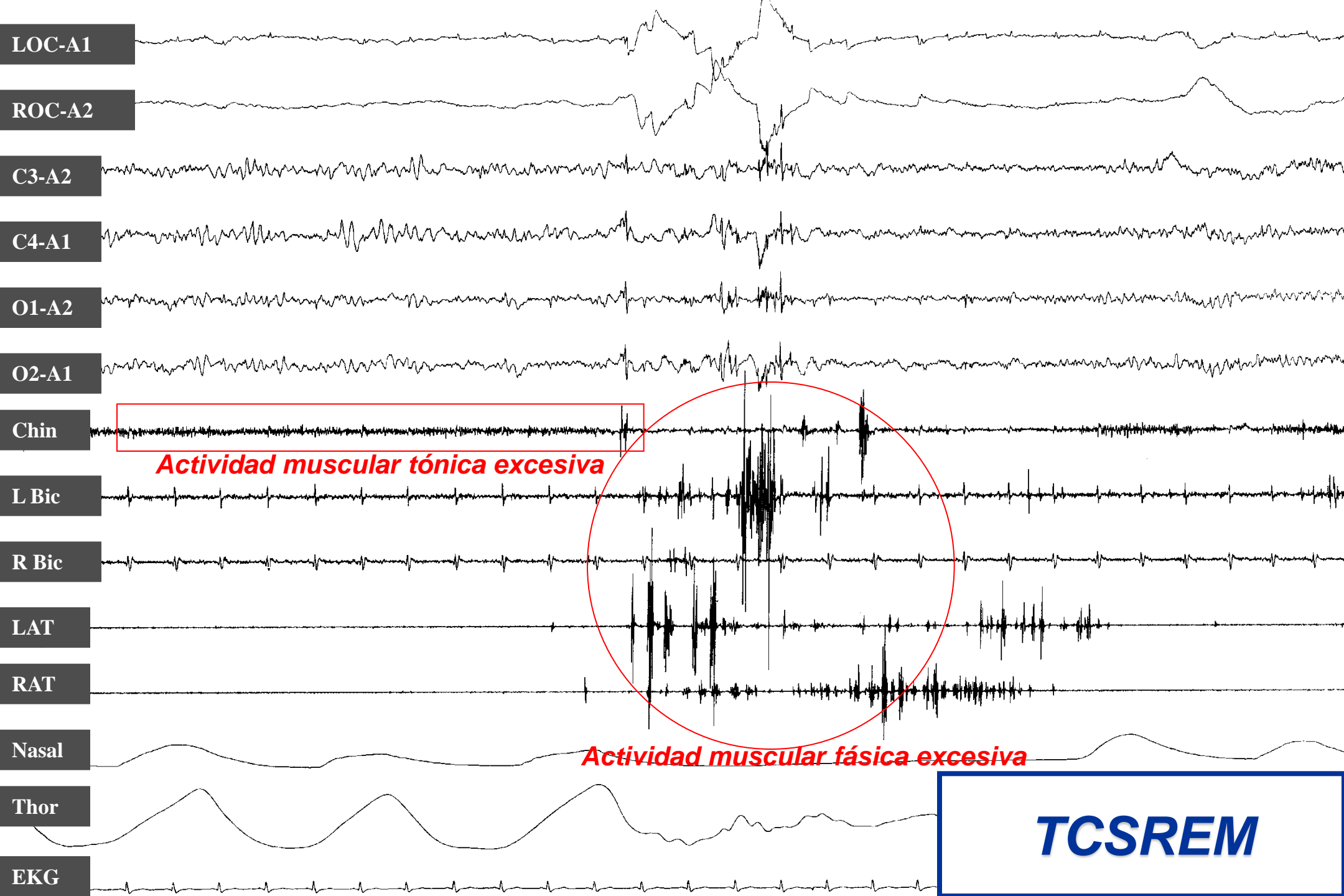
Nasal

Thor

EKG

Hz

REM normal



FORMAS DE TCSR

1) **Idiopática** (>80% Hombres; > 50 años)

2) **Secundaria:**

- Enfermedades neurodegenerativas: EP, DCLewy, AMS.
- Otras enfermedades neurológicas:
 - Narcolepsia.
 - Lesiones focales tronco encefálico (ictus, tumor, EM).
 - Encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1.
- Fármacos: antidepresivos (ISRS, ISNR, ADT), Beta-bloqueantes.

**TCSR
CRONICO**

**TCSR
AGUDO**

TCSR Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

	<u>TCSR</u>
<i>α-sinucleinopatías</i>	
EP	30-60%
AMS	>90%
DCLevy	75-85%
<i>Taupatías</i>	
E.Alz.	0.5-2%
DLFT	0%
DCB	0,1%
PSP	15-30%

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder In Parkinsonism with *PARKIN* Mutations Ann Neurol 2004;56:599–603

Hatice Kumru, MD, Joan Santamaria, MD, Eduardo Tolosa, MD, Francesc Valldeoriola, MD, Esteban Muñoz, MD, Maria J. Marti, MD, and Alex Iranzo, MD

REM Sleep Behavior Disorder and Vocal Cord Paralysis in Machado-Joseph Disease

Alex Iranzo, MD,^{1*} Esteban Muñoz, MD,¹ Joan Santamaria, MD,¹ Isabel Vilaseca, MD,² Montserrat Milà, MD,³ and Eduardo Tolosa, MD¹
Movement Disorders, Vol. 18, No. 10, 2003

ORIGINAL CONTRIBUTION

Rapid Eye Movement Sleep Disturbances in Huntington Disease

Isabelle Arnulf, MD, PhD; Jørgen Nielsen, MD, PhD; Ebba Lohmann, MD; Johannes Schieffer, MD; Edward Wild, MD; Poul Jennum, MD, PhD; Eric Konofal, MD, PhD; Matthew Walker, FRCP, PhD; Delphine Oudiette, MS; Sarah Tabrizi, MRCP, PhD; Alexandra Durr, MD, PhD

Arch Neurol. 2008;65(4):482-488

¿TCSR “IDIOPÁTICO” ?

Muchos pacientes con TCSR idiopático desarrollan una enfermedad neurológica.

	Seguimiento medio (años)	Conversión (%)	EP (n)	DC Lewy (n)	AMS (n)	DCog. Leve (n)
<i>Schenck 1996 (n=29)</i>	4	38	14	?	?	?
<i>Iranzo 2006 (n=44)</i>	5	45	9	6	1	4
<i>Postuma 2009 (n=93)</i>	5	28	14	11	1	?

El TCSR es un síntoma premotor – “preclínico” de una enfermedad neurodegenerativa

¿TCSR “IDIOPÁTICO” ?

El TCSR es un síntoma premotor – “preclínico” de una enfermedad neurodegenerativa

	Seguimiento medio (años)	Conversión (%)	EP (n)	DC Lewy (n)	AMS (n)	DCog. Leve (n)
<i>Schenck 2003 (n=29)</i>	8	65	19	?	?	?
<i>Iranzo 2013 (n=44)</i>	12	82	16	14	1	5

Intervalo entre el inicio del TCSR y la enf. Neurológica: 10-11 años.

Intervalo entre el diagnóstico de TCSR y la enf neurológica: 4-5 años.

Edad al inicio de la enf.: 74 años.

¿TCSR “IDIOPÁTICO” ?

TCSR precede a los síntomas clásicos de la enfermedad:

- **Enfermedad de Parkinson.....20-50%**
- **Demencia con cuerpos de Lewy.....90%**
- **Atrofia multisistémica.....50%**

¿TCSR “IDIOPÁTICO” ?

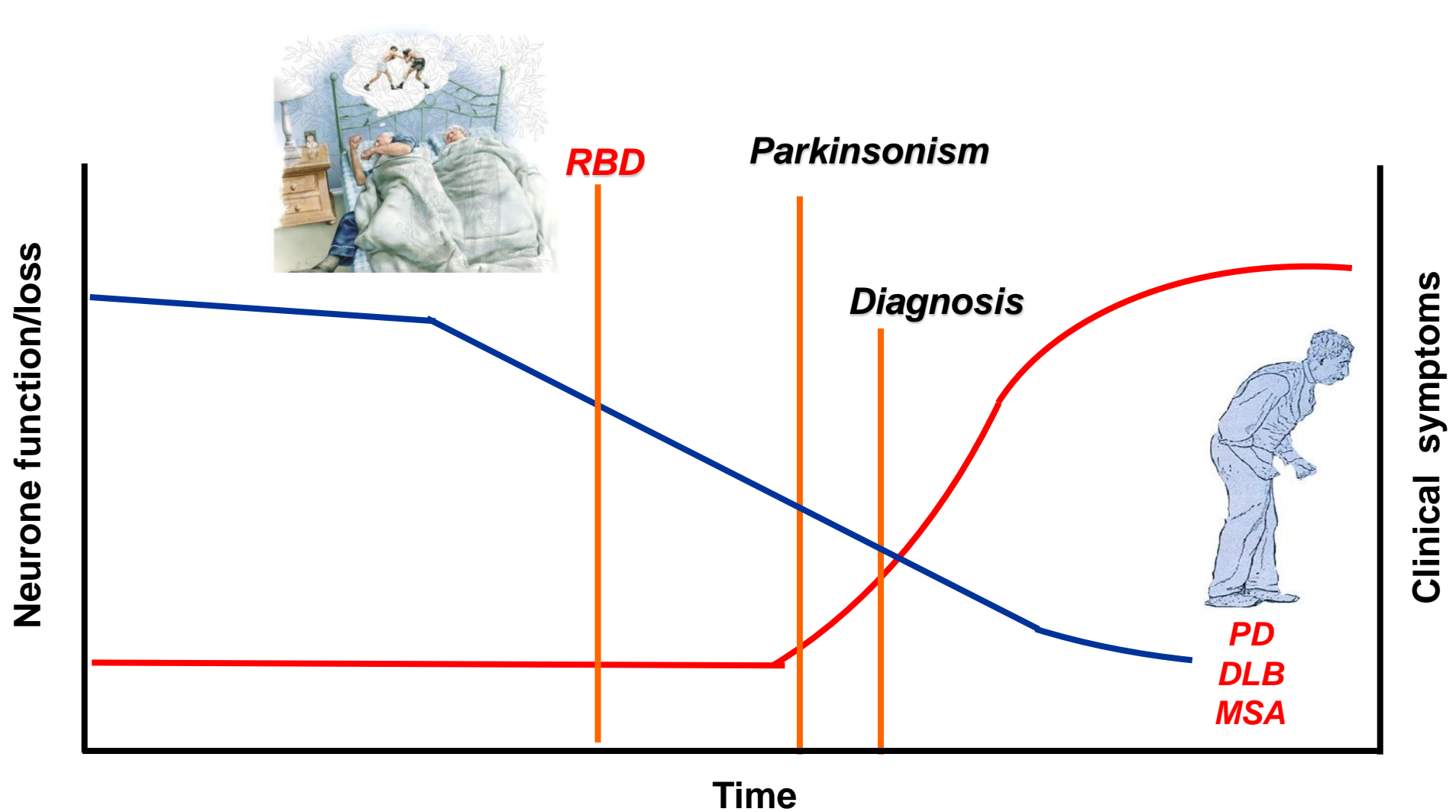
Síntomas no motores típicos de la EP

- Hiposmia
- Alteraciones neuropsicológicas

Alteraciones pruebas de imagen típicas de la EP

- DAT SPECT reducido.
- Hiperecogenicidad de la sustancia negra
- Escintigrafía cardiaca 123I-MBIG reducida

¿TCSR “IDIOPÁTICO” ?





Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study

Alex Iranzo, Francisco Lomeña, Heike Stockner, Francesc Valldeoriola, Isabel Vilaseca, Manel Salameo, Jose Luis Molinuevo, Monica Serradell, Joan Duch, Javier Pavía, Judith Gallego, Klaus Seppi, Birgit Högl, Eduard Tolosa, Werner Poewe, Joan Santamaria, for the Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group

Lancet Neurol 2010

- 43 IRBD patients.
- **Baseline evaluation:** *DAT SPECT, Transcranial Sonography*
- **Follow-up evaluation (2,5 year)**

“8/27 (30%) subjects with abnormal neuroimaging at baseline developed a neurological disorder”

“None of the 15 participants with normal DAT SPECT or echogenicity developed a neurological syndrome during follow-up”

FISIOPATOLOGÍA DEL TCSR

Modelos animales de TCSR:

Lesiones bilaterales del tegmento pontino (complejo ceruleus / subceruleus)

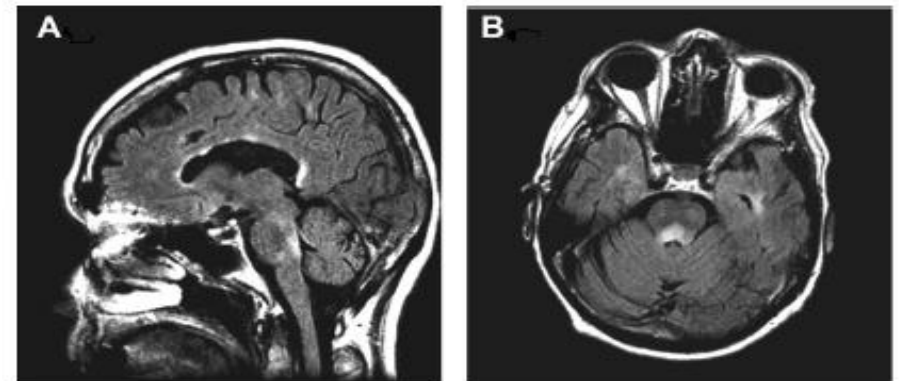
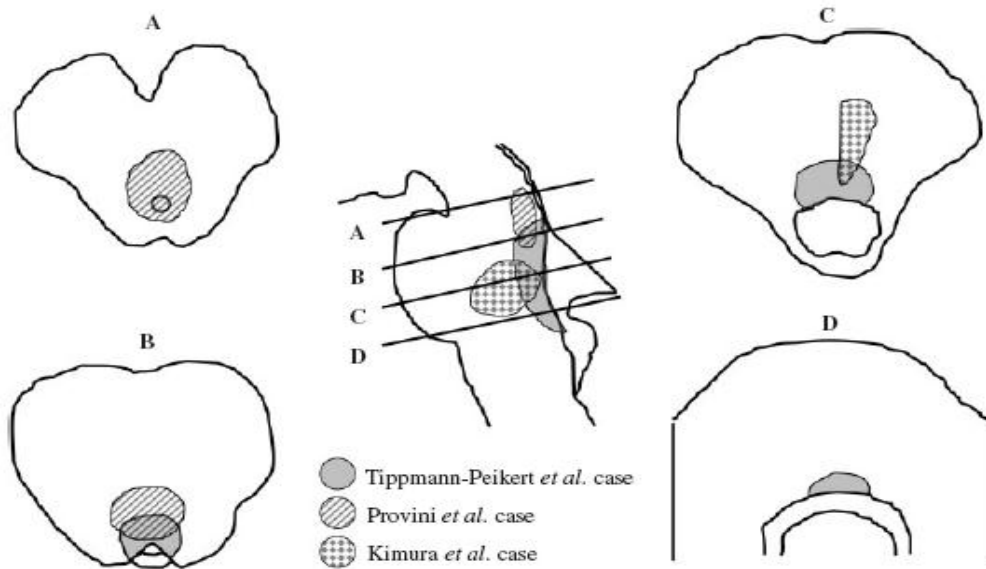


FISIOPATOLOGÍA DEL TCSR

TCSR secundario a lesiones focales del tronco encefálico
(Tumorales, Vasculares, Desmielinizantes):

¡Lesiones en el tegmentum mesencefálico y pontino!

Published cases with RBD associated with brainstem lesions shown as approximate lesions on human brainstem templates



Tippmann-Peiker *et al.*, *Neurology* 2006

Boeve *et al.*, *Brain* 2007

FISIOPATOLOGÍA DEL TCSR

Estudios de neuroimagen

ANN NEUROL 2010

White and Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Diffusion-Tensor Imaging and Voxel-Based Morphometry Study

Christoph Scherfler, MD,¹ Birgit Frauscher, MD,¹ Michael Schocke, MD,² Alex Iranzo, MD,³ Viola Gschiesser, MD,¹ Klaus Seppi, MD,¹ Joan Santamaria, MD,³ Eduardo Tolosa, MD,³ Birgit Högl, MD,¹ and Werner Poewe, MD¹ for the SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group

Áreas REM-off:

Sust. gris ventral-lat. periacueduct. (vIPAG)

Sust. gris periacueduct (PAG)

Tegmento pontino lateral (LPT)

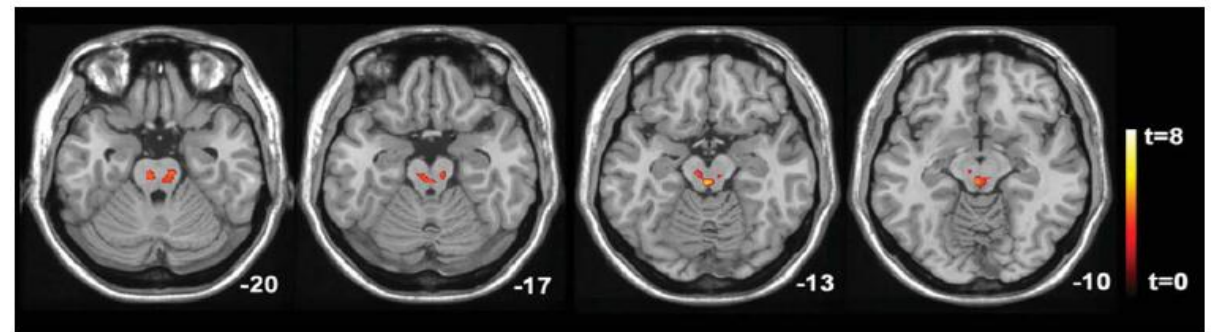
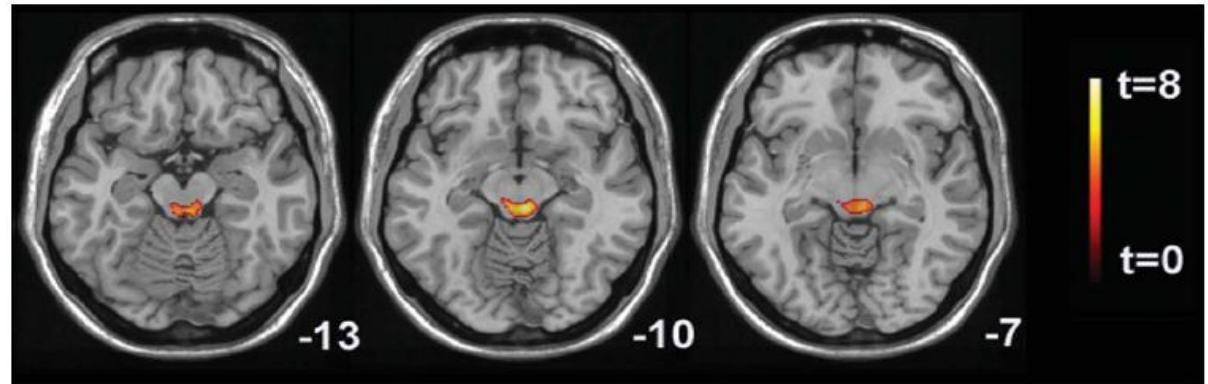
Áreas REM-on:

N. preceruleus (PC)

N. sublateralodorsal (SLD)

Locus caeruleus (LC).

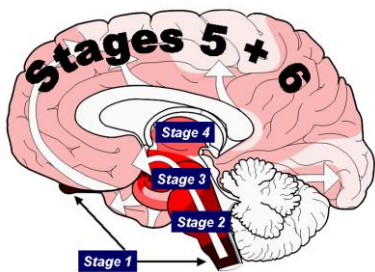
N. Pedunculo-pontino (PPN).



FISIOPATOLOGÍA DEL TCSR

Hauw et al., 1991

	<u>E.Aiz</u>	<u>PSP</u>	<u>DLFT</u>	<u>EP</u>	<u>AMS</u>	<u>DCLewy</u>
Hipocampus	+++	+				+++
Cortex						
Frontal	+	++	+++		+	
Temporal	++		+++			
Parietal	++					+
Insular /cingular						++/+++
Caudate			+			
Pallidum		+++			+++	
Thalamus		+/-	+			
N.Meynert	++	++			+/-	+
S.Nigra	+	++		+++	+/-	+++
Locus ceruleus	+	++		+++	+++	++
N. Pont/medulla				++	+++	++
N. Tractus solitarius				++	+++	++



Estadio 2 de Braak

Lesions in caudal raphe nuclei, gigantocellular reticular nucleus, and coeruleus–subcoeruleus complex”

Braak et al., Neurobiol Aging 2003

Diagnóstico del TCSR

Historia clínica:

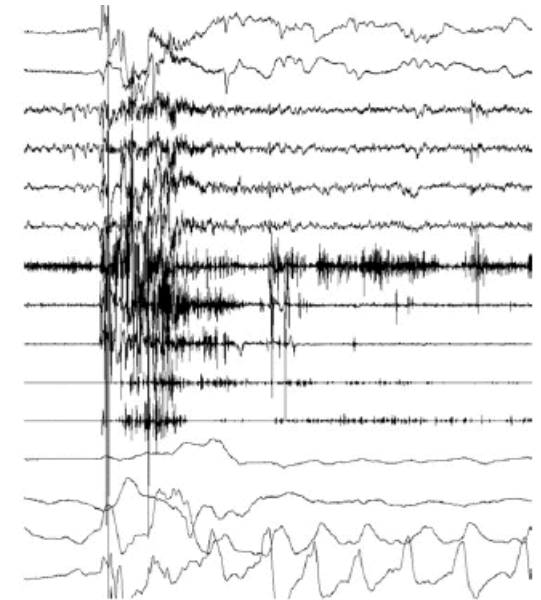
- Sueños desagradables
- Conductas vigorosas



Con la pareja del paciente
¿Su sueña mucho?

Polisomnografía con registro EMG y vídeo

- Pérdida atonía muscular en el sueño REM
- Conductas anormales durante el sueño REM



EOG

-A2
/mm, Acq, 35 Hz

EEG

EMG

Nasal

Oral

mm, Acq, 15 Hz

Thoracic

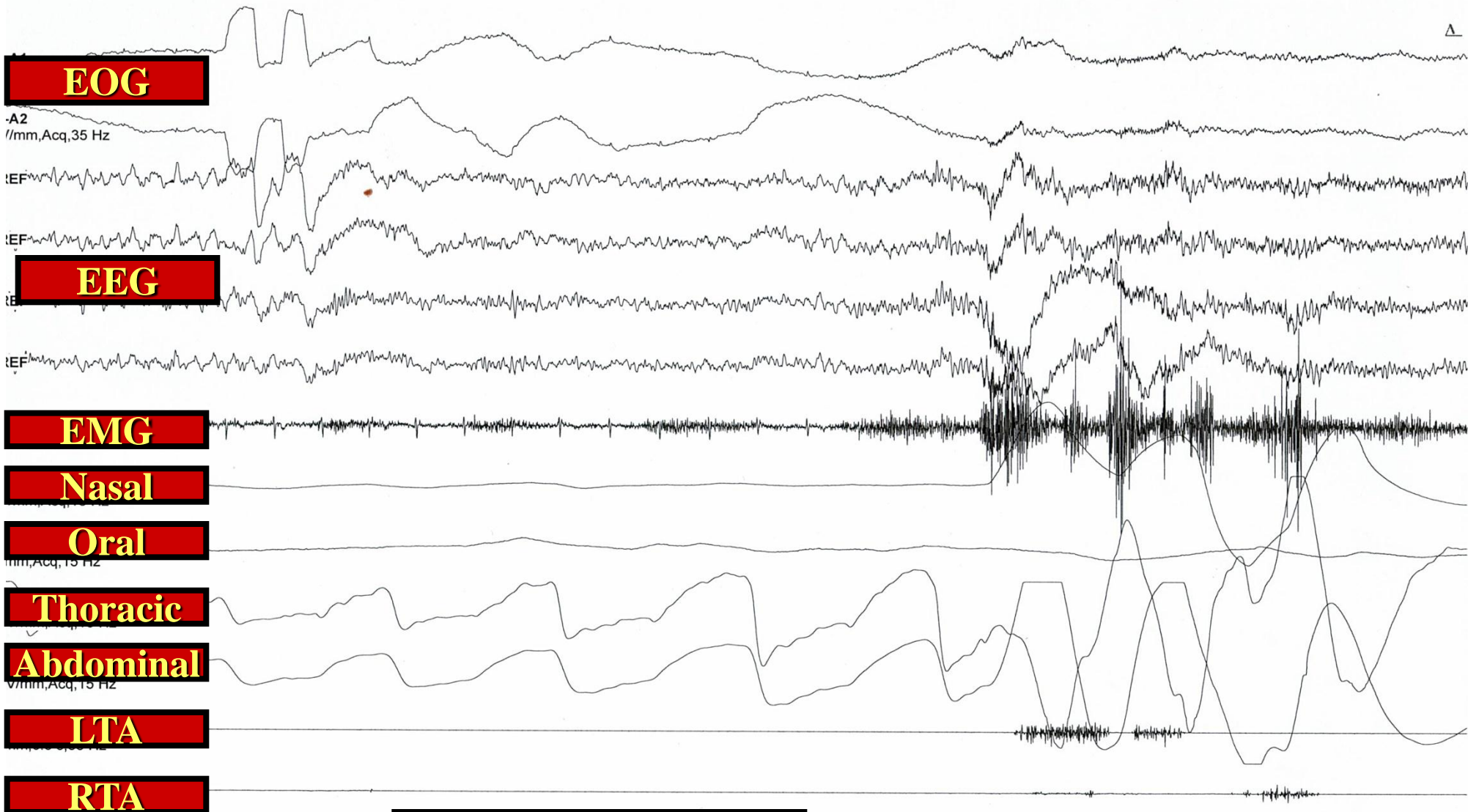
Abdominal

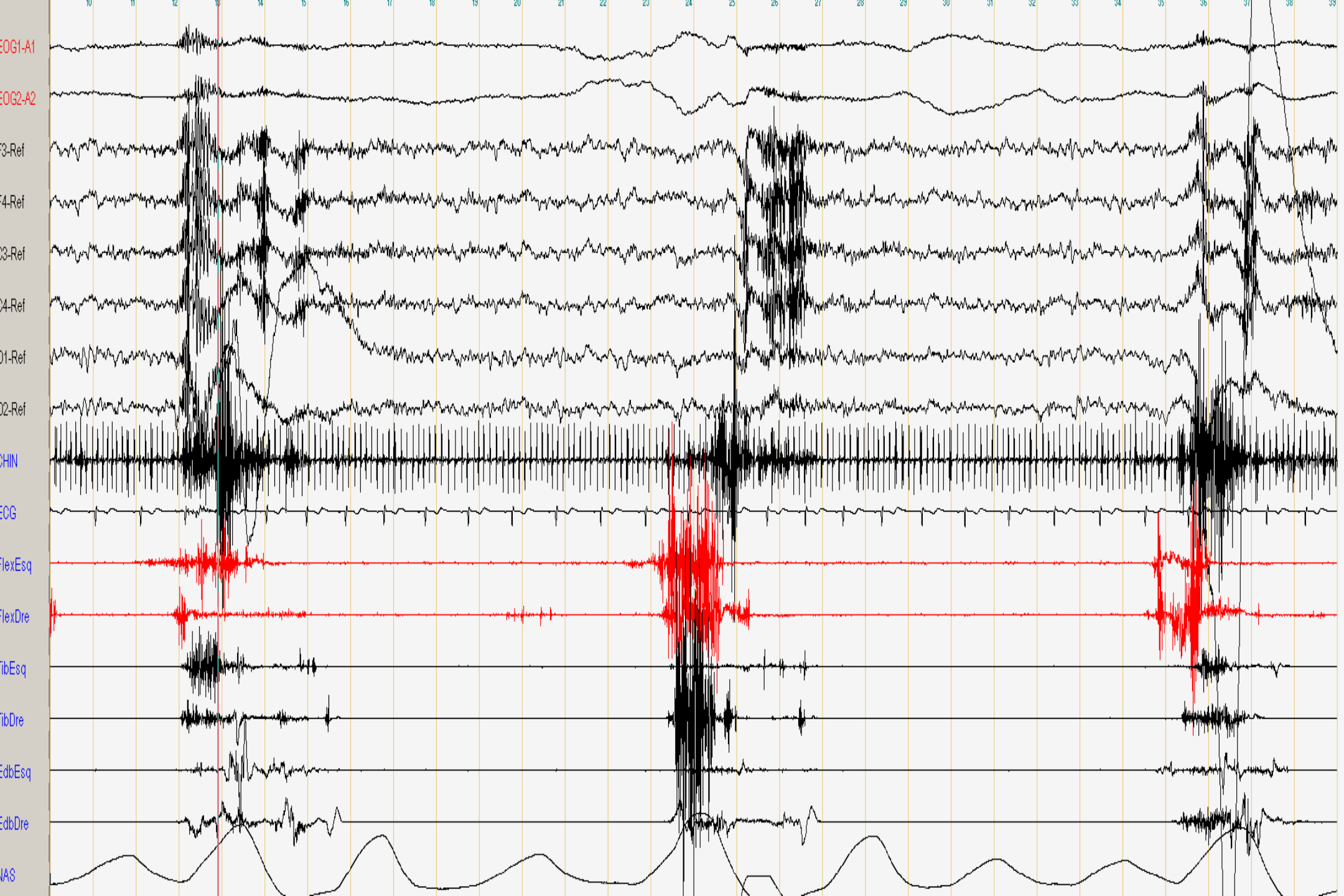
mm, Acq, 15 Hz

LTA

RTA

Apnea





TCSR: Diagnóstico diferencial

Severe Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Mimicking REM Sleep Behavior Disorder

Sleep 2005;28(2):203-206

Alex Iranzo, MD and Joan Santamaria, MD

“Periodic Limb Movement Disorder”

Parasomnia NREM

Crisis epilépticas nocturnas

TCSR: Tratamiento

Clonazepam 0,5-1 mg antes de acostarse (dosis máxima 4 mg)

- Disminuye la frecuencia y gravedad de las pesadillas y conductas anormales.
- Reduce la actividad muscular fásica excesiva però NO la tónica.
- NO existen estudios doble ciego randomizados con placebo, pero efectivo.
- Otras benzodiazepinas (diazepam, lorazepam) son inefectivas.
- **Efectos secundarios:** Somnolencia, Puede agravar SAOS, problemas de memoria...
- Clonazepam INEFECTIVO en un 10% de los casos: **Melatonina** (4-12 mg/noche)?
- Medidas de Protección: Apartar mesilla de noche, colchón en el suelo.

Otros trastornos de sueño

y

enfermedades

neurodegenerativas

SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA (SDE) Y EP

SDE: 15-59% de los pacientes con EP.

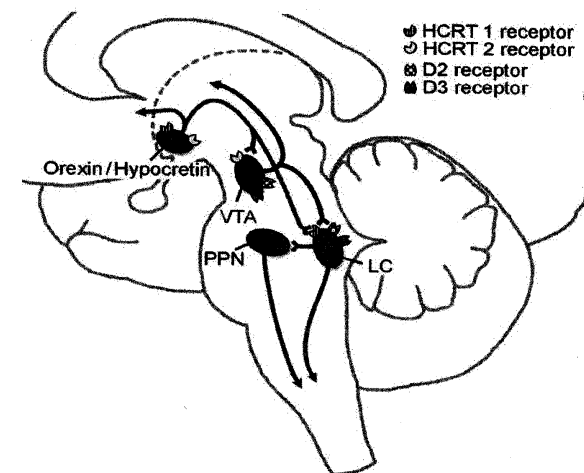
FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD

- Medicación antiparkinsoniana (Ag DA, l-dopa,...).
- Otros fármacos con efecto sedante (neurolépticos, hipnóticos, antidepresivos...).
- Mala calidad sueño nocturno (Baja eficiencia y sueño fragmentado).

FACTORES COMORBIDOS Y PATOLOGÍA DE SUEÑO

- Depresión.
- Síndrome de las apneas obstructivas del sueño.

HIPERSOMNIA CENTRAL



ESTRIDOR Y ATROFIA MULTISISTÉMICA

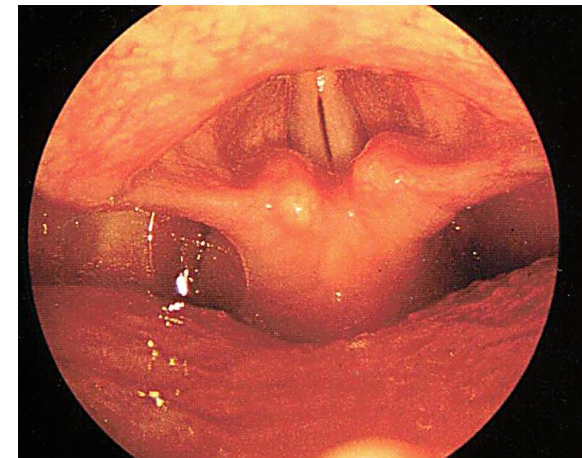
Estridor durante el sueño: 13-42% de los pacientes con MSA



ESTRIDOR Y ATROFIA MULTISISTÉMICA

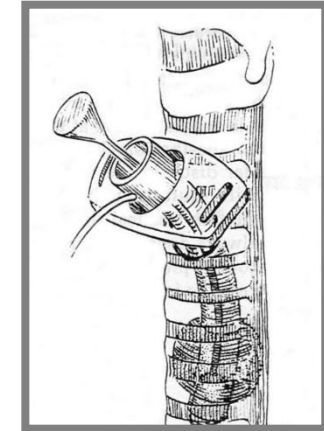
Obstrucción de la vía aérea en la laringe durante la inspiración (Sueño >>>Vigilia)

- **Fisiopatología en la MSA? Parálisis ABD y/o hipertonía ADD?**
- **Puede ser el primer síntoma de la AMS.**
No se asocia a la gravedad, duración o subtipo de MSA
- **El paciente no es consciente del ruido,**
Apneas durante el sueño, Disnea,
Estridor en vigilia, Insuficiencia respiratoria.
- **Muerte súbita durante el sueño.**
Marcador de corta supervivencia.



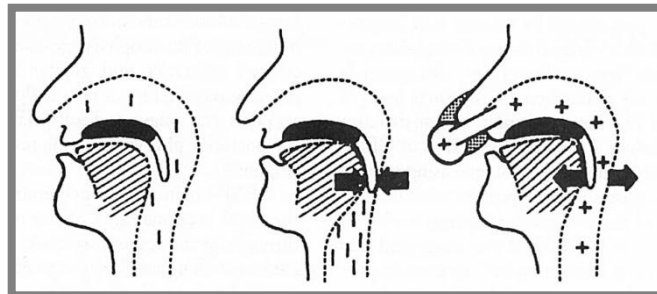
TRATAMIENTO DEL ESTRIDOR

- **Traqueotomía** →
 - Efectiva
 - By-pass de las cuerdas vocales
 - Invasivo
 - Frecuentemente rechazado
 - Complicaciones locales
- **Cordectomía**



- **Toxina botulínica en aductores**

- **CPAP** →
 - No invasivo
 - Abre la glotis que estaba cerrada
 - Elimina el estridor nocturno (5-10 cm H2O)
 - Incrementa la supervivencia



SUMARIO

- ***Los trastornos de sueño son frecuentes en las enfermedades neurodegenerativas.***
- ***El TCSREM es una parasomnia que ocurre con frecuencia en la EP, DC Lewy i AMS (Sinucleinopatías).***
- ***El TCSREM idiopático con frecuencia antecede una enfermedad neurodegenerativa (Sinucleinopatías).***
- ***La SDE es frecuente en enfermedades neurodegenerativas como la EP, y tiene un origen multifactorial.***
- ***El Estridor en el contexto de una enfermedad neurodegenerativa es característico de una AMS***

Bibliografía

- Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013 May;12(5):443-53.**
- Scherfler C, Frauscher B, Schocke Met al. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):400-7.**
- Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1070-7.**
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology. 2009 Apr 14;72(15):1296-300.**
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. Sleep Med Rev. 2009 Dec;13(6):385-401.**
- Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. Arch Neurol. 2008 Apr;65(4):482-8.**
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain. 2007 Nov;130(Pt 11):2770-88.**
- Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. Neurology. 2006 Apr 25;66(8):1277-9.**
- Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol. 2006 May;5(5):424-32.**
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol. 2006 Jul;5(7):572-7.**
- Kumru H, Santamaria J, Tolosa E et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in parkinsonism with parkin mutations. Ann Neurol. 2004 Oct;56(4):599-603.**
- Iranzo A, Muñoz E, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. Mov Disord. 2003 Oct;18(10):1179-83.**
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain. 2000 Feb;123 (Pt 2):331-9.**
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology. 1996 Feb;46(2):388-93.**