

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230147

Neurologiske søvnsygdomme

Rune Frandsen¹, Cresta Asah¹ & Poul Jennum^{1,2}

1) Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Dansk Center for Søvn sygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V03230147

HOVEDBUDSKABER

- Neurologiske søvnsygdomme er hyppige og involverer en række alvorlige sygdomme.
- Neurologiske søvnsygdomme kan være forbundet med komplikationer og/eller forudgå anden alvorlig hjernesygdom.
- Neurologiske søvnsygdomme er underdiagnosticeret, flere kan behandles eller udtrykker markør for senere anden sygdom.

Søvn sygdomme kan medføre udtalt forstyrret nattesøvn (disrupted nighttime sleep (DNS)) i form af ændring af søvnmønster, søvnkontinuitet, søvntransitioner, søvnfragmentering og ændret mikrosøvnstruktur. DNS er almindelig ved mange sygdomme, men ses ofte hos patienter med følgende søvn sygdomme: 1) centrale hypersomnier inklusive narkolepsi, 2) søvnrelaterede bevægelses sygdomme: periodiske benbevægelser (PLM) og restless legs syndrome (RLS) samt 3) natlige episoder under non-rapid eye movement (NREM)-søvn eller rapid eye movement (REM)-søvn.

Her sætter vi fokus på nogle af de sygdomme, der tilsammen påvirker en væsentlig del af befolkningen, og som udiagnosticeret kan have store konsekvenser både på individ- og samfundsniveau.

CENTRALE HYPERSOMNIER

Centrale hypersomnier er karakteriserede ved søvnanfald, hvor vågenhed forventes, eller øget (> 10 t./døgn hos voksne) søvntid, som ikke skyldes medicinske sygdomme [1] eller medicin/toksika. Tilstandene omfatter narkolepsi, idiopatisk hypersomni og Kleine-Levins syndrom [2]. Narkolepsi er den hyppigste centrale hypersomni og rammer ca. 1/2.000-3.000 personer i Danmark, dog er kun ca. 30% diagnosticerede.

Patofysiologi

Narkolepsi opdeles i type 1, der skyldes destruktion af hypotalame, hypokretinerge neuroner [3], og type 2, hvor der ses et normalt hypokretinniveau. Hypokretin faciliterer vågenhed. Hos personer med type 2-narkolepsi ses ofte kun nogle af symptomerne, som ved type 1, og patologien er ukendt.

Symptomer og udredning

Debut er i den sene barndom eller tidlige voksenalder. Ved narkolepsi ses: 1) overdreven/ukontrolleret søvnighed i dagtimerne (EDS), 2) katapleksi, der er nedsættelse eller tab af muskeltonus i forbindelse med emotioner, 3) livlig drømmeaktivitet, inklusive i forbindelse med indsovning eller opvågning (hypnagoge/hypnopompe hallucinationer) og 4) DNS.

Kun hos få findes alle symptomer samtidig. Sygdommen diagnosticeres ved polysomnografi (PSG) og multipel søvnlattens-test.

Differentialdiagnostik

Ved søvnmangel, medicinske og psykiatriske sygdomme samt behandling med sedativa kan der ses EDS, og hypnagoge/hypnopompe hallucinationer kan forveksles med psykotiske tilstande. Hallucinationer ved narkolepsi ses overvejende i forbindelse med søvn.

70% af patienterne med narkolepsi type 1 har katapleksi. Katapleksi kan fejltolkes som et epileptisk fænomen eller synkope, men har følgende særlige karakteristika: Patienterne har bevaret bevidsthed under anfald, anfaldene er kortvarige, meget sjældent > 2 min, der er ingen postiktal fase, og der er ophævede senerereflekser under anfald.

Komorbiditet

Patienterne har ofte somatiske og psykiatriske sygdomme [4]. Yderligere har patienterne betydelige problemer med uddannelse og arbejde. Narkolepsi overses ofte, og forsinkelse i diagnosticering bidrager til forværring af prognosen [5, 6]. Psykiatrisk komorbiditet er særlig hyppig ved narkolepsi type 2.

Behandling

Søvnanfaldene behandles med centralstimulerende medicin [7]. Katapleksi behandles med antidepressiva især med noradrenerg effekt. Natriumoxybat, der gives om natten, har effekt på såvel DNS, katapleksi og EDS. Håndtering af patientens uddannelses- og erhvervmæssige udfordringer er centralt.

RESTLESS LEGS SYNDROME

RLS er et påtrængende behov for at bevæge benene, sædvanligvis ledsaget af ubehagelige sensoriske fornemmelser. Tilstanden forværres ved inaktivitet og reduceres ved bevægelse, og der ses klassisk forværring om aftenen/natten. RLS er ikke forbeholdt benene, men kan også ses andre steder i kroppen [8].

Patofysiologi

RLS skyldes ændret regulering samt nedsat indhold af jern i hjernen. Reguleringen involverer både det dopaminerge og glutaminerge system. Der er genetisk disposition. Flere neurologiske, psykiatriske og medicinske sygdomme samt adskillige medikamenter er associerede med udvikling af sekundær RLS, ligesom tilstanden hyppigt ses under graviditet.

Symptomer og udredning

Sygdommen diagnosticeres ofte ved anamnesen, men den rastløse fornemmelse i ekstremiteterne kan beskrives meget forskelligt fra patient til patient. Mange med RLS har DNS, som ikke sjældent er den primære årsag til, at patienterne henvender sig. Ved udførelse af PSG ses ofte et stort antal PLM). PLM forekommer dog også hyppigt uden RLS. PLM kan i sig selv være forbundet med DNS og behandles i så fald ligesom RLS.

Differentialdiagnostik

Patienter med RLS søger ofte læge pga. DNS og EDS. Søvnnapnø kan give øget natlig motorisk aktivitet, der kan mistolkes som RLS.

Komorbiditet

Flere psykiatriske sygdomme, særligt depression og angst, ses hyppigere hos patienter med RLS end hos andre

[9].

Behandling

Symptomer > 2 dage ugentligt med påvirkning af livskvaliteten kræver ofte behandling. Behandlingen er symptomatisk, og første skridt er at seponere medicin, der kan disponere til RLS. Patienterne rådgives om at undgå søvndeprivering, kaffe, alkohol og hård fysisk træning tæt på sengetid. RLS hos gravide forsvinder oftest spontant efter forløsning. Medicinsk behandling foregår efter følgende princip [10]:

1. Jerntilskud givet peroralt ved et ferritinniveau < 75 µg/ml. Hvis symptomerne persisterer, efter at ferritinniveauet er normaliseret, er næste skridt:

2. Gabapentinoider, alternativt

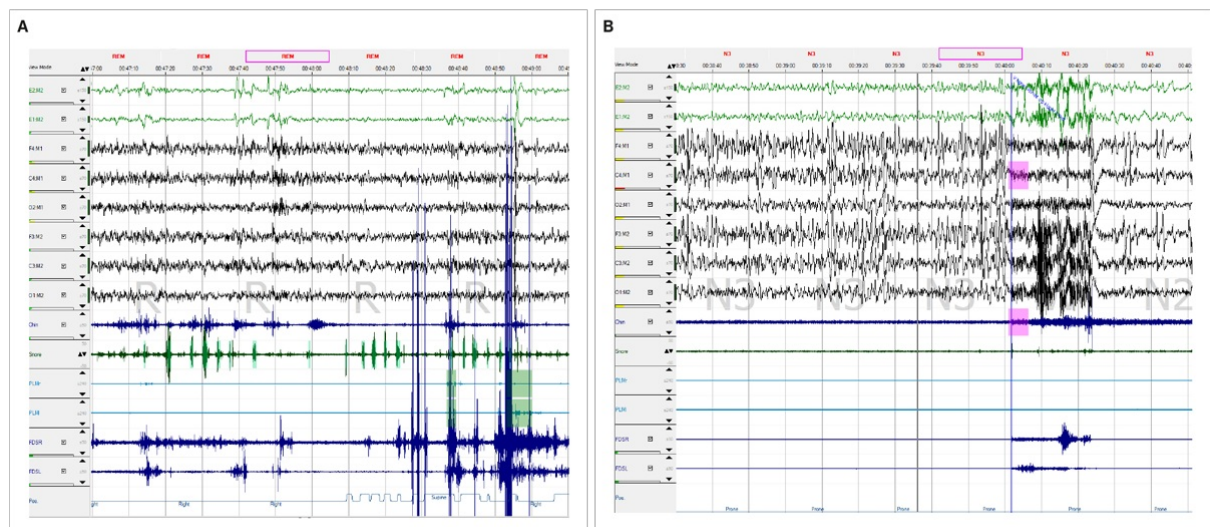
3. Dopaminagonister

Kosttilskud som magnesium, folinsyre og B₁₂-vitamin kan forsøges, der er dog sparsom evidens for effekten. Der er svag evidens for alternative behandlingsformer som akupunktur, yoga og kompression [11]. Medicinen, der anvendes mod RLS, kan give augmentation og forværre RLS-symptomerne. Dette ses primært ved behandling med dopaminagonister. Anden medicin kan ligeledes forværre RLS, f.eks. antidepressiva eller antipsykotika. Dette kan gøre behandlingen yderst vanskelig.

PARASOMNIER

Parasomnier er en fællesbetegnelse for ændring i adfærd og motorik associeret til indsovning, søvn eller opvågning (Figur 1). Tilstandene har som fællestræk dys-synkronisering af søvn, mikroopvågninger og vågenhed. Denne manglende synkronisering er faktisk godt dækket af det originalt græske navn para (ved siden af) og somnos (søvn) [12].

FIGUR 1 A. Rapid eye movement (REM)-parasomni. Der ses øget motorisk aktivitet under REM-søvnen. De nederste blå kurver er de små muskler i underarmen samt i chin^a. **B.** Non-REM-parasomni. Motorisk aktivitet ud af stadiet 3-non-REM søvn. Læg mærke til, at der ikke er motorisk aktivitet under søvn, men en pludselig overgang fra dyb søvn til vågen med motorisk aktivitet.



a) Elektroden på submentalismusklen på kinden.

Non-rapid eye movement-parasomnier

NREM-parasomnier kaldes søvngængeri i daglig tale [13]. Parasomnier er en ofte set tilstand hos børn i form af night terror, men regulært søvngængeri er også almindeligt.

Patofysiologi

Årsag til NREM-parasomnier er ikke fuldt klarlagt, højst sandsynligt findes der ikke en enkelt årsag. NREM-parasomnier er betinget af en dissociation mellem forskellige hjerneregioner. Populært sagt er dele af hjernen nedreguleret (sovende), mens andre er aktiverede (vågne).

Symptomer ved forskellige typer non-rapid eye movement-parasomni

Confusional arousal er en opvågning hvor patienten virker forvirret, indimellem bange, er vågen kortvarigt for derefter at falde i søvn igen.

Night terror ses ofte hos børn i alderen 4-12 år [14]. Nogle opgørelser angiver en forekomst på op til 40%. Night terror viser sig ved, at barnet vågner og skriger utrøsteligt, oftest i nogle minutter (det føles dog ofte som længere for forældrene).

Søvngængeri er samme fænomen som confusional arousal, det varer bare længere. Patienten kan gå rundt i rummet og foretage sig mærkelige ting [15], f.eks. se ud til at lave mad eller andre gøremål. Subvarianter kan være problematiske i form af sexsomni (seksuelle, automatiske handlinger i søvne) [16].

Udredning

For størstedelen er der intet behov for udredning. Den klassiske anamnese er tilstrækkelig. Sexsomni bør dokumenteres med PSG, hvor fund af parasomni støtter den kliniske diagnose.

Differentialdiagnostik

Natlig frontallapsepilepsi [17] udelukkes ved PSG med fuldt eeg.

Komorbiditeter

Der er kun sjældent komorbiditeter ved NREM-parasomnier.

Behandling

Centralt er information og forebyggelse. Gode søvnvaner, korrektion af døgnrytme, undgåelse af søvndeprivering, opmærksomhed om øget risiko ved sygdom (specielt feber hos børn med night terror), udløsende medicin/alkohol/stoffer osv.

Der er ingen medicinsk behandling for simpel parasomni. Hos enkelte patienter, typisk voksne, kan man overveje at give lav dosis af f.eks. clonazepam eller et antiepileptikum [18]. Sexsomni skal udredes på et højt specialiseret center.

Rapid eye movement-søvnparasomnier

REM-søvnparasomnier omfatter flere forskellige tilstande herunder REM sleep behaviour disorder (RBD), mareridt og søvnparalyse. Heraf er RBD den vigtigste.

RBD er karakteriseret ved, at patienten adfærdsmæssigt/motorisk udlever sine drømme. Ved PSG findes abnorm øget motorisk aktivitet under REM-søvn (REM sleep without atonia). Sekundær RBD ses ved en lang række tilstande, herunder narkolepsi. RBD uden anden kendt årsag klassificeres som idiopatisk RBD (iRBD).

Prævalensen af iRBD er formentlig 1% hos voksne [19], men sygdommen er generelt underdiagnosticeret. iRBD er mest udbredt hos personer over 60 år. Studier viser, at op til halvdelen af patienterne med iRBD udvikler en neurodegenerativ lidelse ca. ti år efter symptomdebut [20].

Patofysiologi

Under normal REM-søvn sker der en hæmning af spinale motorneuroner via vores REM-kontrolsystem i hjernestammen. Læsioner af dette system kan medvirke til, at aktivitet fra cortex ikke hæmmes og derved udtrykkes under REM-søvn. Patienterne kan således udvise bevægelser eller handlinger, der afspejler drømmeindholdet. Flere sygdomme kan påvirke systemet, herunder begyndende neurodegeneration (særligt alfa-synuclein-sygdommene, f.eks. Parkinsons sygdom og Lewy body-demens [21]), hjernestammelæsioner (f.eks. infarkt), narkolepsi [22] og visse lægemidler (særligt SSRI).

Symptomer og udredning

Patienterne søger ofte læge, fordi deres sengepartner beretter om voldsom natlig adfærd. Patienter, der bor alene, søger ofte først lægehjælp, når de er kommet til skade i forbindelse med deres natlige adfærd. Skaderne opstår hyppigt som følge af, at patienterne falder ud af sengen eller slår sig på omkringstående møbler.

Diagnosen stilles ved PSG med video, der dokumenterer abnorm muskelaktivitet under REM-søvn, fravær af epileptisk aktivitet og samtidig abnorm adfærd [23].

Differentialdiagnostik

RBD kan ikke ud fra sygehistorien sikkert differentieres fra andre anfaldstilstande under søvn, særligt NREM-parasomnier, epilepsi og mareridt.

Komorbiditeter

Komorbiditeter ses ofte som del af Parkinsons sygdom eller ved Lewy body-demens.

Behandling

Den primære konsekvens er en øget risiko for skadevoldende adfærd. Hos midaldrende patienter er den sekundære konsekvens af iRBD risikoen for senere at udvikle en alpha-synuclein-sygdom, særligt Parkinsons sygdom [24]. I langt de fleste tilfælde kan sygdommen håndteres med råd og vejledning: fjernelse af møbler rundt om sengen, sengehest eller madras på gulvet ved siden af sengen. Medicinsk behandling kan tilbydes patienter, hvis tilstanden er potentielt skadelig. Behandlingen er symptomatisk, idet patienten sover roligere, eventuelt helt uden anfald, men medicinen har ingen effekt på senere risiko for udvikling af neurodegeneration. Den medicinske behandling kan omfatte melatonin eller clonazepam. For begge gælder, at virkningsmekanismen ikke er fuldt klarlagt. Clonazepam kan medføre søvnighed og nedsat kognitiv funktion om dagen, hvilket kan begrænse anvendelse hos patienter med nedsat kognitiv funktion [25].

KONKLUSION

En række søvnsygdomme, primært sygdomme med funktionel påvirkning af søvn-vågen-systemet, udviser kompleks symptomatologi omfattende søvn, søvnens struktur, natlige anfaldsepisoder og påvirket dagfunktion. Centralt er relevant klinisk information og relevant udredning, herunder natlig søvnmonitorering.

Korrespondance Rune Frandsen. E-mail: runefrandsen@gmail.com

Antaget 31. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. juni 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03230147

SUMMARY

Neurological sleep disorders

Rune Frandsen, Cresta Asah & Poul Jennum

Ugeskr Læger 2023;185:V03230147

This review summarises the current knowledge of neurological sleep disorders. These disorders are frequent and involve a number of serious diseases associated with complications or precede other serious brain diseases. There is an underdiagnosis of neurological sleep disorders in Denmark. Several of these disorders can be treated, and some of them express a marker for later disease which can be important to diagnose when effective preventive treatment is available.

REFERENCER

1. Hansen PN, Krøigård T, Nguyen N et al. Severe hypersomnia after unilateral infarction in the pulvinar nucleus – a case report. *BMC Neurol.* 2020;20(1):442.
2. AlShareef SM, Smith RM, BaHammam AS. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath.* 2018;22(3):613-623.
3. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):600-613.
4. Jennum P, Pickering L, Thorstensen EW et al. Morbidity of childhood onset narcolepsy: a controlled national study. *Sleep Med.* 2017;29:13-17.
5. Brody DJ, Pratt LA, Hughes JP. Prevalence of depression among adults aged 20 and over: United States, 2013-2016. *NCHS Data Brief No. 303*, February 2018. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db303.htm>.
6. Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):240-245.
7. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):2815-2830.
8. Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):80.
9. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H et al. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(2):226-230.
10. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ et al. The management of restless legs syndrome: an updated algorithm. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1921-1937.
11. Xu XM, Liu Y, Jia SY et al. Complementary and alternative therapies for restless legs syndrome: an evidence-based systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;38:158-167.
12. Bruni O, DelRosso LM, Melegari MG, Ferri R. The parasomnias. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2021;30(1):131-142.
13. Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. NonREM disorders of arousal and related parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):124-139.
14. Leung AK C, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Sleep terrors: an updated review. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(3):176-182.
15. Arnulf I. Sleepwalking. *Curr Biol.* 2018;28(22):R1288-R1289.
16. Andersen ML, Poyares D, Alves RSC et al. Sexsomnia: abnormal sexual behavior during sleep. *Brain Res Rev.* 2007;56(2):271-282.
17. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(2):171-176.
18. Proserpio P, Terzaghi M, Manni R, Nobili L. Drugs used in parasomnia. *Sleep Med Clin.* 2022;17(3):367-378.
19. Trotti LM. REM sleep behaviour disorder in older individuals: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging.* 2010;27(6):457-470.
20. Postuma RB, Iranzo A, Hu M et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour

- disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759.
21. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM et al. Prodromal Parkinson disease subtypes – key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(6):349-361.
 22. Antelmi E, Pizza F, Franceschini C et al. REM sleep behavior disorder in narcolepsy: a secondary form or an intrinsic feature? *Sleep Med Rev*. 2020;50:101254.
 23. Cesari M, Heidebreder A, St Louis EK et al. Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*. 2022;45(3):zsab257.
 24. Galbiati A, Verga L, Giora E et al. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*. 2019;43:37-46.
 25. Frandsen R, Baandrup L, Kjellberg J et al. Increased all-cause mortality with psychotropic medication in Parkinson's disease and controls: a national register-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1124-8.