

Vejledningerne prætenderer således ikke at være en udtømmende gennemgang af området for god videnskabelig praksis. Ved siden af UVVU's vejledninger findes andre regelsæt, politikker og anvisninger i god videnskabelig praksis. Nogle referencer til sådanne andre regelsæt er medtaget under de enkelte kapitler af 2009-udgaven, men det bør præciseres, at UVVU's vejledninger ikke er fuldt koordinerede med alle øvrige regelsæt.

Endelig må det understreges, at vejledningerne netop er »vejledninger«, som ikke har lovs kraft. Som det fremgår af lovgivningen, er det ikke UVVU's opgave i sig selv at sikre forebyggelse af videnskabelig uredelighed, ligesom det ikke er UVVU's opgave at definere, udstede regelsæt eller undervise i god videnskabelig praksis og lignende. Forebyggelses- og undervisningsforpligtelsen ligger derimod hos forsknings- og videninstitutionerne, og formentlig vil vejledningernes indhold blandt andet kunne indgå i den formaliserede ph.d.-undervisning – dvs. i forskeruddannelsen.

Forhåbentlig vil Ugeskriftets læsere kunne betragte vejledningerne dels som en hjælp i deres arbejde og dels som en støtte ved indføring af yngre forskere i sfæren af god videnskabelig praksis – med det

samlede formål at højne den videnskabelige kvalitet af den danske sundhedsvidenskabelige forskning. Vejledningerne vil senere i 2009 tillige udkomme i en engelsksproget version, som især henvender sig til udenlandske gæsteforskere i Danmark.

Det vil i øvrigt blive påskønnet, hvis brugere af vejledningerne i god videnskabelig praksis løbende fremsender forslag til forbedringer og korrektioner til UVVU's sekretariat.

KORRESPONDANCE: Ole Haagen Nielsen, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: ohn@dadlnet.dk

ANTAGET: 23. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Udvalgte Vedrørende Videnskabelig Uredelighed. Vejledninger i God Videnskabelig Praksis med særlig fokus på sundhedsvidenskab, naturvidenskab og teknisk videnskab. <http://fi.dk/nyheder/nyheder/2009/nye-vejledninger-i-god-videnskabelig-praksis> (1. marts 2009).
2. Lov om forskningsrådgivning m.v., jf. lovbekendtgørelse nr. 1348 af 11. december 2008.
3. Martinson BC, Anderson MS, de Vries RG. Scientists behaving badly. *Nature* 2005;435:737-8.
4. De Vries R, Anderson MS, Martinson BC. Normal misbehaviour: scientists talk about the ethics of research. *J Empir Res Hum Ethics* 2006;1:43-50.
5. Boesz C, Lloyd N. Investigating international misconduct. *Nature* 2008;452:686-7.
6. Office of Research Integrity, USA. <http://ori.hhs.gov> (1. marts 2009).
7. Nielsen OH, Riis P. Publikationsetik, nationale og internationale regelsæt. *Ugeskr Læger* 2003;165:1646-8.

Rapid eye movement sleep behavior disorder – diagnostik, årsager og behandling

Neuropsykolog Marielle Zoetmulder & overlæge Poul Jennum

RESUME

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder eller RBD kendetegnes ved tab af REM-søvn og elektromyografisk (EMG) atoni med markante motoriske bevægelser, der kan relateres til drømmeaktivitet. RBD opleves af omkring 0,5% af befolkningen, og det findes i primær, idiopatisk form og sekundært til medicinske og neurologiske sygdomme. RBD er relateret til patologi i hjernestammen. Derudover tyder meget på, at RBD især er relateret til parkinsonistiske sygdomme og narkolepsi. Denne artikel sammenfatter nyere viden omkring RBD med fokus på diagnostik og håndtering.

REM sleep Behavior Disorder (RBD) er en relativt nyopdaget søvnsygdom, som er underdiagnosticeret. Sygdommen er kendetegnet ved tab af REM-søvn og elektromyografisk (EMG) atoni, dvs. øget muskeltonus med markante motoriske bevægelser, der kan relateres til drømmeaktivitet. RBD blev tidligere set

som et uspecifikt kendetegn for neurodegenerative sygdomme, men meget tyder på, at RBD hyppigt er relateret til synucleinopati, herunder Parkinsons sygdom og atypisk parkinsonisme. Yderligere er RBD hyppig hos patienter med narkolepsi. I denne forbindelse forekommer RBD i flere tilfælde allerede i det prækliniske sygdomsstadie, dvs. før udviklingen af de typiske parkinsonistiske bevægelses symptomer, og dermed kan RBD ses som prædiktiv faktor. Dette er en interessant problemstilling, da denne erkendelse har betydning for kendskab til sygdommens udvikling, symptomer, komplikationer og behandling. Da RBD er stærkt overset, finder vi det af interesse at fokusere på den nyere viden omkring RBD.

METODER

Der er foretaget en systematisk gennemgang af engelsksprogede artikler (publiceret før den 1. september 2008) via litteratursøgning på PubMed (søgeord:

OVERSIGTSARTIKEL

Glostrup Hospital,
Klinisk Neurofysiologisk
Afdeling, Dansk Center
for Søvnmedicin, og
Bispebjerg Hospital,
Neurologisk Afdeling

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for *rapid eye movement sleep behavior disorder* fra *International Classification of Sleep Disorders (780.59-0)*.

- A. Patienten klager over voldelig eller skadelig adfærd under søvn
- B. Bevægelser af ekstremiteter eller kroppen er associeret med drømmeaktivitet
- C. Mindst en af følgende forekommer:
 1. Skadelig eller potentielt skadelig adfærd under søvn
 2. Drømme synes at blive udøvet
 3. Kontinuiteten af søvnen forstyrres af søvnapnåelse
- D. Polysomnografisk undersøgelse viser mindst en af følgende elektrofysiologiske fund under *rapid eye movement*-søvn:
 1. Excessiv forøgelse af elektromyografisk tonus i submental muskulatur
 2. Excessiv fasisk elektromyografisk aktivitet i hagen eller ekstremiteterne uanset tilstedeværelsen af elektromyografisk aktivitet i kinden og et eller flere af følgende kliniske kendetegn under *rapid eye movement*-søvn:
 - a. Udtalte spjæt i ekstremiteter eller kroppen
 - b. Kompleks, markant motorisk eller voldelig adfærd
 - c. Fravær af epileptisk aktivitet associeret til sygdommen
- E. Symptomerne er ikke associeret med psykisk sygdom, men kan være associeret til neurologisk sygdom
- F. Andre søvnforstyrrelser (f.eks. *sleep terrors*, søvnavdring, søvnapnåelse) kan være til stede, men er ikke årsagen til den observerede adfærd

Minimumkriterier for tilstedeværelse af *rapid eye movement sleep behavior disorder*: B og C

Kriterier for sværhedsgraden af *rapid eye movement sleep behavior disorder*

Mild: Sygdommen forekommer mindre end en gang om måneden og forårsager kun let ubehag for patienten eller sengepartneren

Moderat: Sygdommen forekommer mere end en gang om måneden, men mindre end en gang om ugen, og det er generelt associeret med fysisk ubehag for patienten og sengepartneren

Svær: Sygdommen forekommer mere end en gang om ugen og er associeret med fysisk skade på patienten eller sengepartneren

REM sleep behavior disorder, synucleinopathies, narcolepsy) og søgning i litteraturlister fra centrale artikler.

KLINIK OG DEFINITION

RBD er en søvnsygdom, der kendetegnes ved tab af den normale REM-søvn muskelatoni (»REM-søvn uden atoni«), som ofte er forbundet med abnorm drømmeadfærd. De diagnostiske kriterier er anført i **Tabel 1**. RBD blev første gang beskrevet af *Schenck* [1]. Patienter med RBD udøver deres drømme – ofte i form af motorisk adfærd og vokalisering. Denne type adfærd kan opdeles i 1) simpel motorisk adfærd, som at grine, tale, bande, skribe, samt spjæt i krop eller ekstremiteterne og 2) kompleks motorisk adfærd, som at gestikulere, at række ud efter, at gribe, slå, sparke, sidde og løbe [2]. Patienter kan ydermere have en forhistorie med at »gå i søvne« eller med vokaliseringer. Ofte har patienterne livlige drømme, som gennem sygdomsforløbet kan ændre karakter. De kan få et mareridtligt præg med temaer, der involverer angreb og forsvar, der undertiden (mis-)tolkes som hallucinationer. Den til tider voldelige aktivitet kan få den konsekvens, at patienten eller sengepart-

neren kommer til skade eventuelt med frakturer, der ikke er sjældne. Ifølge pårørende er denne type adfærd meget forskellig fra den ellers rolige adfærd, patienterne viser om dagen. Afhængig af patientens øvrige symptomer kan der samtidig være afbrudt – dvs. fragmenteret – søvn og øget søvntrang om dagen.

Den abnorme motoriske drømmeadfærd forekommer typisk i midten eller slutningen, når der foreligger REM-søvn. Flere patienter med neurodegenerative sygdomme og narkolepsi har destruktion af den normale søvnarkitektur, og REM-søvn kan forekomme i alle perioder under søvn, også i forbindelse med indsovning med hypnagoge hallucinationer. Hyppigheden af denne adfærd varierer fra en eller et par episoder om året til en eller flere gange hver nat. Den motoriske adfærd og hallucinationerne kan variere i tid, og de forværres undertiden ved sygdomsprogression.

EPIDEMIOLOGI

I et internationalt studie blandt den generelle befolkning i alderen 15-100 år har man fundet en prævalens af RBD på 0,5% [3]. Denne prævalens bekræftes i et studie blandt ældre i Hongkong-regionen, hvor der fandtes en prævalens på 0,4% [4]. Dermed er RBD langt fra en sjælden søvnsygdom. Det forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder og oftest mellem 50- og 70-års-alderen [5], men det ses også hos børn, især ved narkolepsi.

ÆTIOLOGI

RBD forekommer i ca. 60% af tilfældene i en primær form (idiopatisk) og sekundært til neurologisk og neurodegenerativ sygdom af forskellige ætologi. I forbindelse med sidstnævnte er RBD bl.a. blevet relateret til tumorer, cerebrovaskulær sygdom – især ved læsioner i pons [6], demyeliniserende sygdom [7], limbisk encefalitis [8], og autoimmun/inflammatorisk sygdom. RBD forekommer hos en tredjedel af narkolepsipatienter [9] og i forbindelse med neurodegenerative sygdomme, især synucleinopatier: Parkinsons sygdom, atypisk parkinsonisme [5, 10]. Endvidere kan RBD være induceret af medicin, som den nyere generation antidepressiva, især venlafaxin og mirtazapin, selektive serotonin- (og noradrenalin) genoptagelseshæmmere [11], monoaminoxidasehæmmere [12], kolinerg medicin eller som abstinenssymptom ifm. alkohol, barbiturater eller benzodiazepiner. RBD er rapporteret ved excessiv indtagelse af chokolade og koffein. For en gennemgang heraf se *Boeve et al* [13].

POLYSOMNOGRAFISKE KENDETEGN

RBD-diagnosen kræver polysomnografisk undersøgelse (PSG), hvor der registreres resultater for EMG,

elektroencefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), elektrokardiogram (EKG), samt respiration og saturation. Det er bedst med samtidig video-monitorering for at registrere vokaliseringer og drømmeadfærd.

Formålet med PSG er at vurdere søvnmønsteret, udelukke andre søvnsygdomme og dokumentere ophævelse af manglende muskelatoni (se patienteksempel og Figur 1).

Ved RBD ses abnorm øget tonisk og fasisk EMG-aktivitet under REM-søvn på grund af tab af den generaliserede muskulære atoni. I 1992 udvikledes en scoringsmetode for at skelne mellem tonisk og fasisk EMG-aktivitet hos RBD-patienter [14, 15], og der retedes opmærksomhed på fasisk EMG-aktivitet i kind-, læg- og armmusklerne såvel under REM som non-REM-søvn [16]. Efterfølgende blev det påvist, at RBD kendetegnes ved markant, kompleks, ikkestereotyp motorisk adfærd, og at denne fasiske EMG-aktivitet er knyttet til *rapid eye movements* under REM-søvn [17].

Derudover ses, at op mod 70% af RBD-patienter har et *periodic leg movements* (PLM)-indeks på mere end ti pr. time under såvel REM- som non-REM-søvn [18]. Patienter med neurodegenerative sygdomme som Parkinsons sygdom og narkolepsi har generelt højere forekomst af atypiske, aperiodiske *leg movements* (LM), dvs. myoklonier af vekslende intensitet og hyppighed, og det er i praksis vanskeligt at skelne mellem RBD, atypisk LM og PLM. Ydermere synes patienter med sent udviklet idiopatisk RBD at have reduceret tonisk og fasisk hjertevariabilitet samt påvirket respiration, hvilket tyder på dysfunktion i de regulerende centre for autonom funktion, såsom locus coeruleus og den dorsale vaguskerne [19].

Generelt ses en stor variation af de motoriske bevægelser under REM-søvn, men frem for de mere voldelige episoder er den polysomnografiske undersøgelse normalt domineret af bevægelser af lav intensitet. Der er nogen sammenhæng mellem motorisk aktivering og dopamintransport (DAT)-aktivitet, men det er usikkert, hvorvidt en detaljeret analyse heraf har væsentlig klinisk værdi, da den motoriske adfærd udviser stor intra- og interindividuel variation.

TERMINOLOGI

Der benyttes aktuelt følgende begreber, der er relateret til RBD: a) *REM-søvn uden atoni*, hvilket henviser til den elektrofysiologiske fund af tab af EMG-atoni under REM-søvn, uden at dette er relateret til livlige drømme eller mareridt, b) *dream enactment behavior*, hvilket refererer til den type adfærd, hvor det ser ud som om, at patienten udlever sin drøm, uden at dette nødvendigvis er relateret til REM-stadiet. I forbindelse med den diagnostiske proces kunne en forhisto-

rie med tilbagevendende *dream enactment behavior* eller *REM-søvn uden atoni* karakteriseres som »mulig RBD«, hvorimod polysomnografisk bekræftet *REM-søvn uden atoni* i kombination med en forhistorie af *dream enactment behavior* karakteriseres som »definitiv RBD« eller »polysomnografisk bekræftet RBD«.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

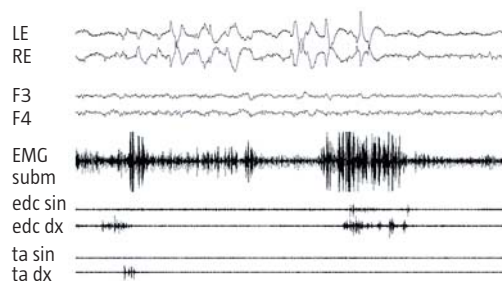
RBD skal skelnes fra flere non-REM-parasomnier som f.eks. søvnavdring, *sundowning*, natlige panikanfald eller epileptiske anfald, søvnterror, forvirring, post-traumatisk stress-syndrom, mareridt og andre søvnsygdomme f.eks. obstruktiv søvnapnø [2]. Generelt kan en medicinsk, neurologisk og psykiatrisk undersøgelse adskille ovenstående fra hinanden, men i nogle tilfælde er en PSG-undersøgelse nødvendig. En række tilstande har flere lighedspunkter med RBD.

UNDERSØGELSER

Ved mistanke om RBD anbefales følgende procedure: 1) Der foretages en detaljeret anamnese vedrørende søvn-vågen-rytme, samt alkohol/stofmis-

 FIGUR 1

Resultatet af en undersøgelse af en 60-årig mand med kendt svær obstruktiv søvnapnø. Han blev *continuous positive airway pressure* (CPAP)-behandlet, men igennem det sidste år forud for henvisningen fik han tiltagende natlige motoriske fænomener i form af søvnrelateret voldsom verbalisering, hallucinationer og motorisk adfærd med slag (med brud på højre hånd), hvilket medførte, at patienten ikke kunne bruge CPAP-apparatet. Polysomnografi viste muskelaktivering under REM-søvn, klinisk undersøgelse afslørede let højresidig rigiditet, *single photon emission computed tomography* viste let nedsat aktivering af venstre basalkerner. Opfølgning igennem årene (tre år) har vist udvikling af et klinisk billede, der er foreneligt med atypisk parkinsonisme med autonome forstyrrelser. Patienten er aktuelt i dopaminerg behandling kombineret med melatonin, der dæmper de natlige forstyrrelser, og patienten kan igen anvende sit CPAP-apparat (komplians 100%).



LE = left eye; RE = right eye; EMG subm = elektromyografi, submental; edc sin = elektromyografi, extensor digitorum sinistrum; edc dx = elektromyografi, extensor digitorum dextrum; ta sin = elektromyografi, tibialis anterior sinister; ta dex = elektromyografi, tibialis anterior dexter



FAKTABOKS

Rapid eye movement sleep behavior disorder er en tilstand med ophævet hæmning af det motoriske system under *rapid eye movement*-søvn.

Tilstanden ses især ved narkolepsi og synucleinopatiene: Parkinsons sygdom, atypisk parkinsonisme og Lewy Body-demens.

Sygdommen er prædiktiv for dysfunktion i hjernestammen og tilhørende regioner.

Diagnosen stilles ved polysomnografi med video.

brug. 2) Der foretages PSG-undersøgelse, som bedst suppleres med video og eventuelt med fuld EEG, eventuelt suppleret med multiple søvnlatenstest (MSLT), når patienter klager over daglig træthed/søvnanfald. 3) Billeddannelse i form af computertomografi/magnetisk resonansskanning, når der mistænkes patologi i hjernen. 4) DAT-skanning ved mistanke om parkinsonisme.

PATOLOGI VED RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Dyrestudier har nylig identificeret følgende REM-søvnregioner: »on«-region, atoniregion, »off«-region og området, der stimulerer REM-søvn theta-EEG. REM-off-regionen omfatter den ventrolaterale del af den periakvæduktale grå substans (vIPAG) og den laterale pontine tegmentum. Læsioner til nævnte kerner øger mængden af REM-søvn. Regionen reguleres af hæmmende projektioner fra den ventrolaterale preoptiske nukleus (VLPO), PPN/LDTN, aktiverende projektioner fra noradrenerge LC, serotonerge raphekerne samt hypokretinerge baner fra den laterale hypothalamus. Sidstnævnte spiller en væsentlig rolle ved narkolepsi, som bl.a. kendetegnes ved indtrængen af REM-søvn, muskulær atoni om dagen samt RBD. REM-on-regionen omfatter den sublaterodorsale kerne samt subcoeruleus, som synes at spille en central rolle ifm. REM-søvn og den relaterede muskulære atoni. REM-søvn uden atoni forårsages af læsioner af den sublaterodorsale kerne, hvilket fører til disinhibering af *spinal motoneurons*, som resulterer i øget EMG-tone under REM-søvn. Denne region modtager hypokretine projektioner [20] (For gennemgang se Boeve et al 2007).

RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER OG PARKINSONISME

Der er markante overensstemmelser mellem de afficerede kerner i hjernestammen ved RBD og synucleinopatiene som Parkinsons sygdom, multipel systematrofi (MSA) og Lewy Body-demens (LBD). RBD ses

hyppigere hos ovennævnte sygdomme frem for andre typer neurodegenerative lidelser som tauopati [21]. Prævalensen af RBD vurderes at være 35% hos patienter med Parkinsons sygdom (PS) [22], mellem 70% og 90% hos patienter med multiple systematrofi [23] og 50-80% hos patienter med LBD. RBD forekommer hyppigere ved MSA og DLB, hvilket formentlig er udtryk for en større grad af patologi i hjernestammen. Derudover ses RBD hyppigt i det prækliniske stadie og kan forudgå udviklingen af parkinsonisme med flere år [24, 25]. Dette underbygges af nylige anatomiske studier, som viser, at Parkinsons sygdom formentlig begynder i hjernestammen, hvor REM-modulerende kerner i pons afficeres i et tidligere stadie end substantia nigra [26]. Ydermere er idiopatisk RBD blevet associeret med ændringer på kardiel 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)-skintigrafi [27], EEG [28] neuropsykologisk testning [29], lugtesans [30] og autonom funktion ligesom ved parkinsonisme. Således synes idiopatisk RBD at være en prædiktiv faktor for senere udvikling af synucleinopati. Idiopatisk RBD er associeret med nedsat striatal dopaminfunktion, hvilket er påvist i anatomiske, farmakologiske og funktionelle billedannelsesstudier [31]. Imidlertid er det uklart, hvorvidt dopaminfunktion er den primære årsagsfaktor for selve RBD, da de associerede patofysiologiske mekanismer formentlig primært involverer hjernestammen. Selektiv læsion eller funktionel dysfunktion i de motoriske inhibitoriske neuroner forårsager RBD uden udvikling af parkinsonisme. Dette kan blandt andet ses hos patienter med hjernestammeapopleksi eller narkolepsi [32].

BEHANDLING

Behandling af RBD er rettet mod at minimere den abnorme motoriske adfærd, mareridt samt risikoen på at pådrage sig fysiske skader.

RBD kan behandles med clonazepam, som er en benzodiazepin-antikonvulsant, som generelt er effektiv ved 0,25-0,5 mg/nat. Flertallet af patienterne oplever fuld eller delvis effekt. Det har vist sig, at clonazepam reducerer den fasiske aktivitet under REM-søvn og minimerer den motoriske drømmeaktivitet og forekomsten af mareridt hos de fleste patienter. Til gengæld har patienter, der indtager clonazepam, stadig REM-søvn uden atoni ved PSG-undersøgelser. Imidlertid får mange patienter bivirkninger i form af massiv dagtræthed og svimmelhed, hvilket især gælder patienter med atypisk parkinsonisme.

Melatonin er for nylig tilføjet i behandlingsregimet. Det gives i doser, der varierer mellem 3-12 mg/nat. Melatonin gives alene eller i samspil med clonazepam. Melatonin synes at påvirke procentdelen af

REM-søvn uden atoni [33]. Fordelen ved melatonin synes at være, at bivirkningerne er beskedne.

Derudover har det vist sig, at pramipexol, donepezil [34] og carbamazepin også forbedrer RBD. Kombinationen af ovennævnte medicin afhænger af den bagvedliggende årsag af RBD eller tilstedeværelse af komorbiditet som Parkinsons sygdom eller narkolepsi. Ovenstående behandlingsforslag hviler på svag evidens, idet der ikke foreligger kontrollerede undersøgelser heraf.

KONKLUSION

RBD er en parasomni, der kendetegnes ved tab af den normale REM-søvntoni og markant motorisk og verbal drømmeadfærd, hvilket er relateret til ubehagelige drømme. Diagnosen stilles ved hjælp af polysomnografisk undersøgelse med videooptagelser for at udelukke andre søvnsygdomme. Patofysiologien af RBD antages at blive medieret direkte eller indirekte via dysfunktion i kerner i hjernestammen, heriblandt den sublaterodorsale nukleus og den ventral-orale retikulære pontine nukleus. RBD er i stor udstrækning associeret med narkolepsi og parkinsonistiske sygdomme. Idiopatisk RBD har vist sig at være en prædiktativ faktor for senere udvikling af sidstnævnte sygdomme. Opmærksomhed på RBD er vigtig, da tilstanden er plagsom for patienten og ægtefællen, og da den er risikobetonet, og der findes behandlingsmuligheder.

KORRESPONDANCE: Poul Jennum, Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup.
E-mail: poje@glo.regionh.dk

ANTAGET: 9. november 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Illinois: Westchester, 2005.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997;58:369-76.
- Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al. Sleep-related injury in the elderly – an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513-7.
- 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;46:388-93.
- Xi Z, Luning W. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med* 2009;10:143-6.
- Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y et al. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:805-8.
- Iranzo A, Graus F, Clover L et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006;59:178-81.
- Wieczorek S, Gencik M, Rujescu D, et al. TNFA promoter polymorphisms and narcolepsy. *Tissue Antigens* 2003;61:437-42.
- Plazzi G, Corsini R, Provini F et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-7.
- Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004;27:317-21.
- Louden MB, Morehead MA, Schmidt HS. Activation by selegiline (Eldepryle) of REM sleep behavior disorder in parkinsonism. *West Virginia Med J* 1995;91:101.
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
- Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4.
- Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28:993-7.
- Bliwise DL, He L, Ansari FP et al. Quantification of electromyographic activity during sleep: a phasic electromyographic metric. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:59-67.
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E et al. The relation between abnormal behaviors and REM sleep microstructure in patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2008 (i trykken).
- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-94.
- Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon JF et al. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:1019-25.
- Brown RE, McKenna JT, Winston S et al. Characterization of GABAergic neurons in rapid-eye-movement sleep controlling regions of the brainstem reticular formation in GAD67-green fluorescent protein knock-in mice. *Eur J Neurosci* 2008;27:352-63.
- Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-5.
- Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-9.
- Tachibana N, Kimura K, Kitajima K et al. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:678-81.
- Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-9.
- Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007;22:S367-S373.
- Braak H, Del TK, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y et al. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:2236-8.
- Fantini ML, Gagnon JF, Petit D et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003;53:774-80.
- Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V et al. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* 2004;62:41-5.
- Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J et al. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 2006;70:386-90.
- Eisensehr I, Linke R, Tatsch K et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003;26:507-12.
- Mathis J, Hess CW, Bassetti C. Isolated mediotegmental lesion causing narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case evidencing a common pathway in narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:427-9.
- Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999;14:507-11.
- Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000;55:870-1.