

Forstyrret rapid eye movement-søvn prædikterer neurodegenerativ sygdom

Læge Stine Knudsen, neuropsykolog Marielle Zoetmulder & professor Poul Jennum

Drømme forekommer primært i *rapid eye movement* (REM)-søvn. Raske individer er paralyserede under REM, da specifikke hjernestammekerner aktivt hæmmer de motoriske forhornsceller og derved skeletmuskulaturen. I de seneste år har man klarlagt patofysiologien bag en vigtig – men overset – REM-søvnforstyrrelse ved to neurologiske sygdomsgrupper: REM-sleep behaviour disorder (RBD) ved parkinsonisme og narkolepsi. RBD blev beskrevet i 1990'erne og oprindeligt regnet som et fænomen af uklar betydning. RBD manifesteres ved manglende paralyse under REM-søvn, så patienterne ofte voldeligt udlever drømme, f.eks. ved at råbe, skrig, græde, slå og sparke, eller flygte fra imaginære fjender.

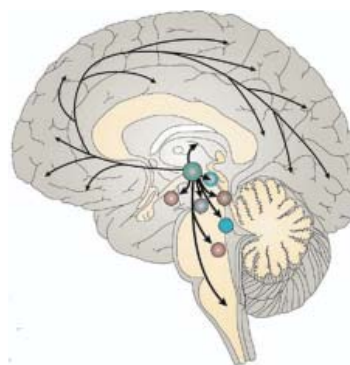
Betydningen af symptomet fandtes i de første RBD-opfølgingsstudier, hvor patienterne overraskende begyndte at udvikle parkinsonistiske sygdomme. Dette skyldes, at den progressive ascenderende hjernestammedestruktion (Braak-stadierne) ved parkinsonisme meget tidligt læderer de REM-søvnregulerende nerveceller, så hæmning af muskeltonus/bevægelse under REM-søvn ophører. I de seneste opfølgingsstudier er komorbiditeten så høj mellem RBD og parkinsonisme (mindst 80%), at monosymptomatisk RBD må anses for at være en tidlig manifestation af parkinsonistisk sygdom og føre til udredning herfor [1]. Tilsvarende bør allerede diagnosticeret parkinsonisme medføre systematisk udredning for RBD.

Narkolepsi har gennem de seneste 100 år været omspundet af mystik pga. de tilsyneladende mærkværdige symptomer. Sygdommen er udtalt invaliderende [2], da patienterne udvikler søvnighed med søvnanfald, anfald af muskelsvaghed og hallucinationer. Søvnpræges af mange bevægelser, talrige opvågninger og hurtigt indsættende REM-søvn. For ti år siden fandtes, at narkolepsipatienter har selektiv destruktion af neuroner i den laterale del af hypothalamus, som producerer neuropeptiderne, hypokretin-1 og -2 [3]. Hypokretinsystemet udgør en vigtig del af hjernens centrale regulation af søvn, vågenhed og muskeltonus (Figur 1). Manglen på hypokretin kunne således forklare narkolepsisymptomerne [4].

Det er nyligt opdaget, at narkolepsipatienternes motoriske uro under REM-søvn opfylder kriterierne for RBD. RBD er dog forskelligt ved narkolepsi og

FIGUR 1

Hypokretinsystemet. Hypokretinerge neuroner i hypothalamus (grøn cirkel) innoverer og regulerer hjernestammens øvrige neuronale vågenhedscentre, søvncentre og tonusregulerende nerveceller (øvrige cirkler). Ydermere aktiveres cortex.



parkinsonisme. RBD ved narkolepsi er prædikeret af patienternes hypokretinmangel. Dette indikerer, at manglende REM-søvnparalyse ved narkolepsi skyldes dysregulering af hjernestammen pga. manglende innervation fra hypokretinsystemet og ikke progredierende hjernestammelæsioner som ved Parkinsonisme. Dette forklarer, hvorfor RBD ved narkolepsi er mindre voldelig, og hvorfor patienterne ikke udvikler parkinsonistiske sygdomme. Hypokretinmangel ved narkolepsi bevirker ydermere en generel ustabilitet af muskeltonusregulation i både REM-søvn, non-REM-søvn og vågenhed [5]. Studier af REM-søvnregulationen giver derved unik indsigt i tidlige sygdomsmekanismer ved neurodegenerative sygdomme med mulighed for tidlig intervention.

KORRESPONDANCE: Stine Knudsen, Dansk Center for Søvnmedicin, Glostrup Hospital, DK-2650 Glostrup. E-mail: stine.knudsen@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Zoetmulder M, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behavior disorder – diagnostik, årsager og behandling. Ugeskr Læger 2009;171:1849-53.
2. Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J. The economic consequences of narcolepsy. J Clin Sleep Med 2009;5:240-5.
3. Knudsen S, Jennum PJ. Narcolepsy – new implications of molecular biology. Ugeskr Læger 2006;168:3699-704.
4. Knudsen S, Jennum P, Alving J et al. Validation of the ICDSD-2 Criteria for CSF hypocretin-1 Measurements in the Diagnosis of Narcolepsy in the Danish Population. Sleep 2010;33:169-76.
5. Knudsen S, Gammeltoft S, Jennum P. REM sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. Brain 2010;133:568-79.

STATUSARTIKEL

Dansk Selskab for Søvnmedicin