

REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) bei Parkinson-Erkrankung

M.-L. Muntean, F. Sixel-Döring, C. Trenkwalder



In Kooperation mit:

BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

Einleitung

RBD ist eine REM-Schlaf-gebundene Parasomnie mit Verlust der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf und offensichtlichem Ausagieren von Traumgehalten in Form von komplexem, auch gewalttätigem motorischem Verhalten und/oder Vokalisationen wie Schreien, Murmeln, Sprechen, Lachen, Weinen, Jammern oder Singen [1]. Die Erstbeschreiber der Erkrankung sind Carlos Schenck und Mark Mahowald, die 1986 erstmals unter ihren schlafgestörten Patienten eine Gruppe identifiziert hatten, die mit heftigen motorischen Symptomen im REM-Schlaf und Verletzungen im Schlaflabor gesehen wurden [1]. Sie haben diese Gruppe von Patienten über viele Jahre weiterverfolgt, und festgestellt, dass 38 % der vormals mit einer idiopathischen RBD diagnostizierten Patienten – wie sie die Erkrankung nannten – nach insgesamt 10 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung – meist vom Parkinson-Typ entwickelt – hatten. Erst in den letzten 10 Jahren zeigte sich, dass dies eine konstante Beobachtung ist und RBD zum wichtigsten Biomarker in der Frühdiagnose und der prodromalen Phase der Parkinson-Erkrankung wurde. In diesem

Artikel soll deshalb die Bedeutung der RBD, ihre klinische Symptomatik und der Verlauf der RBD während der Parkinson-Krankheit erläutert werden. Weiterhin werden neurophysiologische Methoden wie die Polysomnographie zur sicheren Diagnose aufgezeigt und Vorschläge zur Behandlung gemacht.

Diagnose der REM-Schlafverhaltensstörung

Um eine sichere Diagnose der RBD zu stellen, ist es nicht ausreichend, die Anamnese und Fremdanamnese der Patienten zu erheben, obwohl dies ein integrativer Bestandteil der Krankheitsbeschreibung sein sollte.

Nach der jetzigen Fassung der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD-3) von 2014 [2] erfordert die Diagnose einer REM-Schlafverhaltensstörung den Nachweis rezidivierender Episoden mit Vokalisationen und/oder komplexem motorischen Verhalten. Diese können nur durch eine Video-Polysomnographie sicher diagnostiziert werden, indem das Schlafstadium des REM-Schlafes identifiziert, parallel dazu das Geschehen im Video aufgezeichnet und der EMG-Tonus am Kinn ausgewertet wird.

Die Diagnosekriterien werden in ►Tabelle 1 zusammengefasst.

Das Video ist auch wichtig, da andere Schlafstörungen mit motorischen Aktivitäten unterschieden werden können oder auch geklärt wird, ob die Störung vielleicht im Tiefschlaf ihren Ursprung hat, wie zum Beispiel beim Pavor nocturnus, einem plötzlichen heftigem Aufschrecken aus dem Tiefschlaf heraus, eventuell mit Lautäußerungen oder einem Schrei. Andere Parasomnien wie Schlafwandeln (Somnambulismus) oder einfach Alpträume können sich anamnestisch wie RBD anhören, zeigen sich dann aber in der PSG als andere Störungen. Häufig ist auch eine Assoziation mit schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen, obstruktiver Schlaf-Apnoe [3]. Nächtliche Anfälle [4] müssen gerade bei jüngeren Patienten unbedingt von der RBD abgetrennt werden. Dazu ist eine Video-Polysomnographie (= vPSG) zwingend erforderlich.

Video-Polysomnographie

Die Polysomnographie wird nach standardisierten Kriterien durchgeführt, die von AASM definiert worden sind [2]. Die Schlafstadien werden dann nach Rechtschaffen und Kalles ausgewertet [5]. Dabei müssen folgende Regeln erfüllt werden:

Ein bilaterales monopolares frontales, zentrales und occipitales EEG, ein bilaterales Elektrookulogramm (EOG), die Muskelaktivität des M. mentalis, beider Mm. flexores digitorum superficiales und beider Mm. tibiales anteriores mittels Oberflächenelektroden; der Atemfluss wird über ein sog. „Schnarch“-Mikrofon aufge-

Die Kriterien A bis D müssen erfüllt sein

- | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Rezidivierende Episoden schlafbezogener Vokalisationen und/oder komplexen motorischen Verhaltens |
| B | Die Polysomnographie beweist das Auftreten dieser Episoden im REM-Schlaf oder die Anamnese des Traum-ausagierenden Verhaltens legt ihr Auftreten im REM-Schlaf nahe. |
| C | Die polysomnographische Aufzeichnung weist REM-Schlaf ohne Atonie („REM without atonia“; RWA) nach |
| D | Die Störung lässt sich nicht durch eine andere Schlafstörung, geistige Störung, Medikation oder Substanzgebrauch erklären |

Tab. 1: Diagnosekriterien der RBD nach ICSD 3 [2].

zeichnet, das Schlaf-assoziierte Geräusche und Vokalisationen jeder Art aufnimmt, weiterhin sind Bauch- und Brustgurte zur Registrierung der Atmungsbewegungen erforderlich, sowie ein Elektrokardiogramm und die Sauerstoffsättigung mittels transkutane Oximetrie meist am Zeigefinger [2]. Die synchronisierte Videoaufzeichnung dient der Analyse motorischer Symptome während des Schlafes und ist insbesondere zur Diagnose von RBD und anderen Parasomnien erforderlich, aber auch bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom und Periodischen Beinbewegungen hilfreich. Die PSG wird nach Standardkriterien von Rechtschaffen und Kalles [5] ausgewertet, die Schlafstadien, PLM und respiratorische Ereignisse erfasst. Weiterhin wird bei v. a. RBD der Tonus der Kinnmuskulatur quantitativ erfasst, der üblicherweise im REM-Schlaf sehr niedrig sein soll. In der RBD ist durch eine fehlende Hemmung der Tonus erhöht und man definiert dies als „REM without atonia“ (RWA) [6].

RWA-Messung

Eine exzessive Erhöhung des Tonus wird als diagnostisch wegweisend für RBD nach den Kriterien der SINBAR-Gruppe festgelegt, die sowohl normative EMG-Werte, als auch Messmethoden und Vorschläge für Kombinationen von Muskelableitungen für die Diagnose der RBD validiert hat [7]. Dabei wird jeweils der Tonus auf einer PSG-Seite von 30s in jeweils 3s Mini-Epochen eingeteilt und ausgewertet. Das Ergebnis wird in % RWA des Gesamt-REM-Schlafanteils kalkuliert. Basierend auf der Validierungsstudie der SINBAR-Gruppe [7] empfiehlt die AASM in der ICSD-3 von 2014 [2] die Muskelaktivität im REM-Schlaf gemäß den oben genannten Kriterien im M. mentalis und ggf. in einem weiteren Muskel der oberen Extremität (Mm. flexores digitorum superficiales) zu bestimmen. Gemäß

der SINBAR-Gruppe erreicht ein RWA-Wert von 27,2 % eine Spezifität von 100 % für die Diagnose einer RBD [7].

Schweregrad

Die RBD-Schweregrad-Skala (RBD-SS) [8] wurde als einfach anzuwendende, operationalisierbare Methode entwickelt. Hier werden die beobachteten Ereignisse im REM-Schlaf phänomenologisch charakterisiert, indem das motorische Verhalten während des REM-Schlafs visuell nach der kategorischen Lokalisation der Bewegungen: „0“ = keine sichtbare Bewegung, nur RWA; „1“ = kleine Bewegungen der distalen Extremitäten, Zuckungen, Grimassieren; „2“ = Bewegungen der proximalen Extremitäten; „3“ = Bewegungen unter Einbeziehung des Rumpfes mit Positionswechsel und u. U. Bettstürzen bewertet wird. Vokalisationen wurden als „1“ für jede Lautgebung außer respiratorischen Geräuschen oder „0“ für deren Abwesenheit bewertet. Die Notierung der Bewertungen für Motorik und Lautgebung wird durch einen Punkt getrennt. Die endgültige Schweregrad-Diagnose ergibt sich aus dem schwersten, während einer Nacht-ableitung registrierten motorischen Ereignis sowie dem Auftreten oder

der Abwesenheit von Vokalisationen.

Von der Schwere einer RBD kann die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie abhängen, jedoch ist dies keineswegs erwiesen. Die Variabilität der Schwere ist hoch, sodass jederzeit aus einer Langezeit milden RBD auch ein Bettsturz oder eine andere Verletzung entstehen kann. ► Tabelle 2 zeigt die RBD-SS im Überblick. Dauer und Häufigkeit der einzelnen RBD-Episoden werden mit dieser rein qualitativen Skala nicht erfasst.

Screening für RBD

Die Video-Polysomnographie ist nicht überall verfügbar, kommt mit erhöhten Kosten zusammen und die PSG-Diagnostik der RBD benötigt besondere Qualifikationen. Aus diesen Gründen wurden Skalen für Screening von RBD entwickelt. Diese Fragebögen erlauben aber nur die Diagnose einer wahrscheinlichen RBD.

Der erste Fragebogen war 2007 durch Stiasny-Kolster entwickelt [9]. Der RBD-SQ besteht aus 10 Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Drei Jahre später wurde der Hong Kong Questionnaire publiziert [10]. In 13 Fragen

Motorische Ereignisse im REM-Schlaf	Vokalisationen im REM-Schlaf
0. = keine sichtbare motorische Aktivität Nur die Definitionskriterien für RWA nach ICSD 3 sind erfüllt, keine weitere Muskelaktivität im Gesicht oder Extremitäten ist sichtbar oder offensichtlich im Video	.0 = keine Vokalisationen Schnarchen und Respirations-assoziierte Geräusche können vorhanden sein, müssen von REM-assoziierten Vokalisationen abgegrenzt werden
1. = distale oder kurze Bewegungen Isolierte, einzelne Bewegungen von Händen oder Füßen, kurze mimische Bewegungen, beschränkt auf die distalen Extremitäten und/oder das Gesicht sind sichtbar	.1 = alle REM-Schlaf-assoziierten Laute außer respiratorischen Geräuschen Sprechen, Rufen, Murmeln, Lachen, Schreien, tonisch oder phasisch, sind in mindestens einer REM-Episode vorhanden
2. = proximale Bewegungen Einzelne Bewegungen oder eine Serie von Bewegungen, die die proximalen Extremitäten einschließen, kein Wechsel der Körperposition	
3. = axiale Bewegungen Bewegungen mit axialer Beteiligung und/oder Wechsel der Körperposition, Bettstürze	

Tab. 2: Die RBD-Schweregradskala (RBD-SS) [8].

werden Symptome eruiert, die über die gesamte Lebenszeit des Patienten aufgetreten sind. Ebenso wird die Häufigkeit des Auftretens befragt. Es gibt auch die Möglichkeit mit „Ich weiß es nicht“ zu antworten. Der Mayo Sleep Questionnaire [11] ist nicht ausschließlich für RBD, allerdings enthält eine Einführungsfrage, die, wenn bejaht, zu weiteren Fragen führt. Der Innsbruck RBD-Inventary [12] ist ein einfacher 5-item-Fragebogen. Die Fragen dürfen durch: „ja“, „nein“ oder „ich weiß es nicht“ beantwortet werden.

Zwei Einzelfragen waren als Screening-Instrumente für RBD entwickelt. Der RBD1Q [13] wurde vom IRBDSG entwickelt und im Jahr 2012 publiziert. Der Innsbruck-RBD Inventory beinhaltet auch eine einzige Frage zum RBD-Screening [12]. All diese Skalen waren validiert und haben eine akzeptable Sensitivität und Spezifität [14]. Die Alltagserfahrungen haben gezeigt, dass viele falsch-positive und falsch-negative Fälle entstehen, wenn nur Fragebogen benutzt werden, und vor allem wenn Patienten die Fragen allein beantworten. Weiterhin unterscheidet sich bei Parkinson-Patienten die richtige Diagnose einer RBD durch Fragebögen von dem PSG-Befund, je nach Bedingung für das Ausfüllen des Fragebogens [15]. Es wurde gezeigt, dass der RBDSQ bei de novo Parkinson-Patienten nicht ausreichend aussagekräftig ist [16].

Pathophysiologie der RBD

Für die Entstehung der RBD ist am ehesten die Degeneration von Kerngebieten der medialen Medulla oblongata sowie des pontinen Tegmentums verantwortlich [17]. So zeigen transgene Mäuse mit gestörten Glyzin- und GABA-A-Rezeptoren im REM-Schlaf ein motorisches Verhalten analog zum Ausagieren der Träume bei der menschlichen RBD

[18]. Die physiologische Atonie im REM-Schlaf wird durch inhibitorische Funktionen glutamaterger Neurone des pontinen sublaterodorsalen Nucleus und glycinерger/GABA-erger Interneurone des spinalen Vorderhorns generiert, sodass Läsionen in diesem Bereich zu einer Aufhebung der Inhibition an den Alpha-Motoneuronen führt [19]. Des Weiteren wird die Fehlfunktion eines „Flip-Flop-Schalters“ mit „REM-an“ und „REM-aus“ zwischen dem caudalen laterodorsalen tegmentalen Nucleus und dem sublaterodorsalen Nucleus angenommen [20].

Die RBD als Prodromalstadium einer Parkinson-Erkrankung

Inzwischen zeigen zahlreiche longitudinale Verlaufsbeobachtungsstudien an Patienten mit idiopathischer RBD, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung vom Typ der Synukleinopathie – also eines Morbus Parkinson, einer Multisystematrophie oder einer Demenz mit Lewy-Körperchen – besteht [21–23].

Das mittlere Intervall zwischen der Erstmanifestation der RBD zur Phänokonversion wurde in der ursprünglich von Schenck et al. beschriebenen Kohorte mit 14 Jahren angegeben [21]. Der Nachweis eines progredienten Verlustes der präsynaptischen Dopamintransporter-Aufnahme im Striatum in seriellen DAT Scan-Untersuchungen, der Nachweis pathologischer Befunde in funktionellen bildgebenden Verfahren zur Darstellung peripherer cholinерger, noradrenerger und postganglionär-sympathischer Innervation analog zum klinischen Stadium des M. Parkinson [24] und auch der Nachweis einer Hyposmie bei Patienten mit idiopathischer RBD lassen den Schluss zu, dass es sich auch bei isoliertem Auftreten einer RBD um die präklinische Phase einer Parkinson-Erkrankung im Braak-Sta-

dium 2 handelt [25]. Allerdings stellt sich die Frage angesichts sehr variabler Konversionsraten nach weiteren prognostischen Faktoren, um zum einen Betroffene adäquat beraten zu können, zum anderen, um Betroffene mit bevorstehender Phänokonversion einer Krankheits-modifizierenden/-protektiven Therapie zuzuführen, sollte eine solche zur Verfügung stehen. Um das Risiko der Phänokonversion besser und individueller abschätzen zu können wurden iRBD-Patienten mit longitudinaler Verlaufsbeobachtung in eine große Metaanalyse einbezogen. Insgesamt konnten 1.280 Patienten aus 24 Zentren eingeschlossen werden. Es ergab sich eine jährliche Konversionsrate von 6,3 %. Folgende Risikofaktoren wurden ermittelt: auffällige quantitative motorische Testung (hazard ratio (HR) = 3,16), objektive motorische Untersuchung (HR = 3,03), Auffälligkeiten im Riechtest (HR = 2,62), mild cognitive impairment (HR = 1,91–2,37), erektile Dysfunktion (HR = 2,13), motorische Symptome (HR = 2,11), auffällige DAT Scan Untersuchung (HR = 1,98), Obstipation (HR = 1,67), Verlust der REM-Atonie (HR = 1,54), und Alter (HR = 1,54) [23].

Die RBD bei klinisch manifester Parkinson-Erkrankung

In einer großen Kohorte von neu diagnostizierten, de novo Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen (Kasseler DeNoPa-Kohorte) werden seit 2009 prospektiv nicht-motorische Merkmale und potenzielle Biomarker des M. Parkinson analysiert [26]. Dabei wurden eingangs nur 40 der 158 beteiligten Parkinson-Patienten (25 %) mit einer RBD in der Polysomnographie identifiziert [27]. Weitere 41 Patienten zeigten milde motorische Verhaltensweisen im REM-Schlaf, die die diagnostischen Kriterien der RBD nicht erfüllten. Diese wurden als „REM behavioural events“ (RBE)

bezeichnet und stellen möglicherweise ein Prodromalstadium der RBD dar [27]. Frühere Studien zeigten eine Assoziation der RBD mit einem hypokinetisch-rigiden Subtyp der Erkrankung sowie frühen kognitiven Störungen [28], was sich in der DeNoPa-Kohorte weder zu Beginn noch in der Folgeuntersuchung zwei Jahre später replizieren ließ [29]. Über die Zeit zeigte sich jedoch eine Zunahme der RBD: Nach zwei Jahren waren bereits 43 % der Patienten betroffen [29] nach insgesamt 6 Jahren wiesen 52 % der Patienten eine RBD auf [30].

Die Parkinson-Patienten und deren Angehörige werden mit Fortschreiten der Erkrankung durch Verhaltensstörungen und häufigem Erwachen belastet. Die Differentialdiagnose der nächtlichen Schlafstörungen bei diesen Patienten ist eine Herausforderung für den Arzt. Anamnestisch könnte es schwierig sein zwischen Verwirrtheit, Psychose, parkinsonspezifischen-motorischen Symptomen und spezifischen Schlafstörungen wie REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) zu unterscheiden. Eine Video-gestützte polysomnographische Untersuchung kann hilfreich für die Diagnosestellung und somit für die richtige Therapie sein. Einige Faktoren wurden mit dem Vorhandensein von RBD assoziiert: höheres Lebensalter, längere Krankheitsdauer, ein höheres Hoehn & Yahr-Stadium, eine höhere Levodopa-Tagesdosis, sowie mehr Stürze, mehr Fluktuationen und eine höhere Rate an psychiatrischer Komorbidität [31]. Das zeigt, dass das Auftreten einer RBD im Verlauf einer Parkinson-Erkrankung möglicherweise einen schweren Phänotyp ankündigt.

Therapie der RBD

Derzeit gibt es keine kausale Therapie für RBD. Eine symptomatische Therapie ist erst dann notwendig, wenn eine Selbst- oder Fremdge-

fährdung vorliegt. Eine Sicherung der Diagnose und ausführliche Aufklärung des Betroffenen und der Bettpartner ist wichtig. Die Schlafumgebungen sollten gesichert werden um die Folgen von violenten Bewegungen zu vermeiden. Präzipitationsfaktoren sollten, wenn möglich, vermieden werden: Komedikation mit SSRIs, Alkoholkonsum. Eine vorhandene schlafbezogene Atmungsstörung sollte rechtzeitig behandelt werden. Eine Task Force der American Association of Sleep Medicine (AASM) [32] bewerten einzig die Modifikation der Schlafumgebung mit der Empfehlungsstärke „A“. Aktuell fehlen ausreichend große, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien, um eine Therapie mit Evidenzklasse 1 empfehlen zu können. Wenn eine Selbst- und/oder Fremdgefährdung vorliegt, ist eine medikamentöse Therapie anzuraten. Clonazepam hat eine Empfehlungsstärke „B“, basierend auf 16 Fallserien, 6 Fallberichte und retrospektive Auswertungen mit Evidenzklasse 4. Clonazepam hat eine lange Halbwertszeit von ca. 30–40 Stunden, somit werden die Nebenwirkung wie Sedierung und Hypotonie noch am nächsten Morgen spürbar sein. Die älteren und multimorbiden Patienten sind vor allem suszeptibel. Melatonin wird deutlich besser vertragen und erreicht auch die Empfehlungsstärke „B“ in der Bewertung der Task Force. Es gibt eine kleine doppelblinde, randomisierte Studie, die die positive Wirkung von Melatonin beweist [33].

Studien mit einer größeren Zahl von Patienten sind allerdings erforderlich. In einzelnen schweren Fällen könnte eine Reduktion des REM-Schlafs, z. B. mittels trizyklischer Antidepressiva, sinnvoll sein.

Die aktuell sinnvollste Therapie erscheint die höchst vertragene Do-

sierung von Melatonin oder Clonazepam, die die Häufigkeit der Attacken reduziert und die Nebenwirkungen vermeidet [34].

Zusammenfassung

RBD kann klinisch vermutet werden, für die endgültige Diagnose ist jedoch eine Video-gestützte Polysomnographie notwendig. Menschen mit RBD haben ein erhöhtes Risiko eine Synukleinopathie zu entwickeln, sodass mögliche neuroprotektive Substanzen in dieser Zielgruppe erforscht werden können. Bei de novo Parkinson-Patienten ist RBD nur wenig vorhanden. Mit dem Fortschreiten der IPS wird RBD häufiger und muss von psychiatrischen nächtlichen Symptomen unterschieden werden. Die Therapie der RBD beinhaltet zusätzlich zu der Reduktion von Präzipitationsfaktoren und Sicherung der Schlafumgebung, die medikamentöse Behandlung mit Clonazepam und Melatonin.

Schlüsselwörter: REM-Schlafverhaltensstörung, Parkinson Erkrankung, Diagnosekriterien, Pathophysiologie, Therapie

Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/neurologie-psychiatrie/neuro-aktuell.html>

Korrespondenzadresse:

Maria-Lucia Muntean
Paracelsus Elena Klinik
Oberärztin
Klinikstr. 16
34128 Kassel
lucia.muntean@pkd.de



Maria-Lucia Muntean