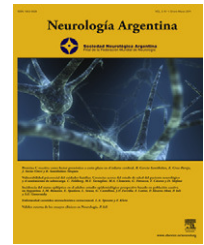


# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Revisión

# Guía de práctica clínica en trastornos del comportamiento del sueño *rapid eye movement*

Griselda Castellino<sup>a</sup>, Silvana C. Maggi<sup>b</sup>, Paulo Piquioni<sup>c</sup>, Marcela Ponce De León<sup>d</sup>, Mariana Rosas<sup>e</sup>, Roque Zalazar<sup>f</sup>, Leonardo González<sup>g</sup> y Stella Maris Valiensi<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

<sup>b</sup> Centro de Sueño, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Hospital de San Pedro, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Sanatorio Dupuytren, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Hospital Regional de Neuquén, Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> Centro Médico de Corrientes, Corrientes, Argentina

<sup>g</sup> Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 15 de agosto de 2012

Aceptado el 25 de septiembre de 2012

### Palabras clave:

Trastornos del comportamiento del

sueño *rapid eye movement*

Parasomnia

Sinucleinopatía

Enfermedad neurodegenerativa

### Keywords:

Rapid eyes movement sleep

behavior disorder

Parasomnia

Synucleinopathy

Neurodegenerative disease

## R E S U M E N

Trastornos en el comportamiento del sueño *rapid eye movement* (REM) o desórdenes del comportamiento del sueño REM (RBD) es una parasomnia que se manifiesta por sueños vívidos asociados con comportamientos simples o complejos durante el sueño REM. Los pacientes suelen actuar sus sueños, los cuales suelen tener contenidos de violencia, ataques, etc. Las características de la polisomnografía del RBD incluyen incremento en el tono muscular durante el sueño REM (en relación con la actividad onírica). En esta revisión se comenta la terminología, clínica y características de la polisomnografía, demográficas, epidemiológicas, criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales y estrategias de manejo. Se revisan los mecanismos fisiopatológicos propuestos, y direcciones futuras con especial énfasis en el RBD idiopático como hallazgo temprano de enfermedades neurodegenerativas como la sinucleinopatía.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Rapid eyes movement sleep behavior disorder: updated review of the core features

### A B S T R A C T

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia manifested by vivid, often frightening dreams associated with simple or complex motor behavior during REM sleep. Patients appear to "act out their dreams", in which the exhibited behaviors mirror the content of the dreams, and the dream content often involves a chasing or attacking theme. The polysomnographic features of RBD include increased electromyographic tone ± dream enactment behavior during REM sleep. In this review, the terminology,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [svaliensi@gmail.com](mailto:svaliensi@gmail.com) (S.M. Valiensi).

clinical and polysomnographic features, epidemiologic features, diagnostic criteria, differential diagnosis, and management strategies are discussed. Recent data on the suspected pathophysiologic mechanisms of RBD are also reviewed. Several issues relating to evolving concepts, controversies, and future directions are then reviewed, with an emphasis on idiopathic RBD representing an early feature of a neurodegenerative disease and particularly an evolving synucleinopathy.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son un importante problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente, no existen herramientas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades, por lo que la búsqueda de marcadores tempranos de neurodegeneración constituye una línea de investigación en activo desarrollo.

El trastorno del comportamiento en el sueño *rapid eyes movement* (REM) (RBD, del inglés *REM sleep behavior disorder*) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía muscular fisiológica con aparición de episodios de alteraciones conductuales.

Este trastorno se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas, principalmente las causadas por el depósito de la proteína alfa-sinucleína, como ocurre en la enfermedad de Parkinson (EP).

Estudios recientes demuestran que el comienzo del RBD puede preceder en varios años a la aparición de los síntomas de la EP. Incluso, estaría asociado a otros marcadores sutiles, como alteraciones en la discriminación de colores y trastornos del olfato.

Por medio de esta guía, se revisará la literatura médica en relación con el RBD, con el objetivo de proporcionar a los médicos neurólogos generales una actualización de los datos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de esta parasomnia<sup>1-3</sup>.

## Fisiopatología

Los sustratos anatómicos propuestos en el ser humano para control del sueño REM son:

- Estructuras relacionadas al «REM OFF»: parte ventrolateral de la sustancia gris periacueductal y tegmento pontinolateral.
- Estructuras de «REM ON»: núcleo precoeruleus, núcleo sublateralodorsal, núcleo preóptico ventrolateral, núcleo pedunculopontino (NPP) y núcleos del rafe.

Existen 2 sistemas motores involucrados en el estadio REM normal<sup>4,5</sup>. Uno para generar la atonía muscular y otro para suprimir la actividad locomotora.

La ausencia de actividad motora durante el sueño REM normal ocurre por la inhibición activa de las motoneuronas espinales, reduciéndose la conducción motora entre los generadores. Si bien hay actividad motora en el estadio R tales como los movimientos oculares rápidos y breves

contracciones musculares de baja amplitud, en paralelo, se ponen en marcha mecanismos de supresión muscular directa e indirecta de la actividad motora más compleja<sup>6,7</sup>.

La vía final común para la inhibición de la motoneurona espinal es la formación reticular magnocelular (MCRF, del inglés *magnocellular reticular formation*). Estos núcleos suprimen la actividad de las células del asta anterior, mediante el tracto reticuloespinal ventrolateral.

Los núcleos pontinos son conocidos por su influencia sobre los circuitos REM y no-REM. Estructuras del cerebro medio anterior han sido ligadas a este circuito y son la sustancia nigra, el hipotálamo, el tálamo, el cerebro anterior basal y la corteza frontal.

Las regiones del tronco encefálico que han sido consideradas en la fisiopatología del RBD incluyen (basado en estudios animales): la MCRF, el complejo nuclear locus coeruleus-subcoeruleus, el NPP, el núcleo tegmental laterodorsal y posiblemente sustancia nigra.

Las nuevas investigaciones sugieren que las poblaciones neuronales en el núcleo subcoeruleus sean consideradas «REM ON» y, por ende, son fundamentales para el estadio R y la atonía muscular registrada por electromiografía<sup>8,9</sup>.

Es probable que exista influencia supratentorial sobre ambos sistemas REM ON y REM OFF.

## Aspectos centrales del trastorno del comportamiento en el sueño *rapid eyes movement*. Terminología

Algunos de los términos relacionados con el sueño REM y RBD son confusos, y muchas revisiones no han logrado aclarar las controversias. A continuación intentaremos unificar las definiciones.

### Etapa o estadio R

«Etapa R» es la nueva denominación definida por la Academia Americana de Medicina del Sueño, en lugar de «etapa REM»<sup>10</sup>.

### Actuación de los sueños

Este término describe al antecedente de episodios recurrentes de actuación de los sueños. Si bien todos los pacientes con RBD idiopático (RBDi) presentan actuación de los sueños (DEB, del inglés *dream enactment behavior*), no ocurre lo mismo en el sentido opuesto, ya que este comportamiento puede estar asociado a otros trastornos del sueño que favorezcan la fragmentación del mismo, tales como el síndrome de apneas-hipopneas del sueño<sup>11</sup> y el movimiento periódico de piernas, o

bien a otras patologías, como la epilepsia, el consumo de alcohol, el uso de ciertos fármacos, los síndromes de abstinencia y el síndrome de stress postraumático, entre otros<sup>12</sup>.

Por este motivo, la polisomnografía (PSG) con vídeo (vídeo PSG) es una herramienta fundamental en el diagnóstico de RBDi.

### **Rapid eyes movement sin atonía**

El REM sin atonía (RSWA, del inglés *REM sleep without atonia*) es el hallazgo polisomnográfico de aumento del tono muscular por electromiografía durante el estadio R.

Normalmente, durante la etapa R hay una inhibición activa de la actividad muscular, que lleva a una completa o casi completa atonía en las derivaciones electromiográficas de la PSG. Sin embargo, desde el punto de vista metodológico, aún no están establecidos los parámetros para cuantificar la actividad electromiográfica en PSG, que definiría una actividad normal o anormal.

### **Trastornos del comportamiento en el sueño rapid eyes movement**

El RBD es una parasomnia del sueño REM caracterizada por electrofisiología anormal (RSWA en la PSG) y conducta anormal, caracterizada por episodios recurrentes de DEB.

Para confirmar ambos aspectos y hacer el diagnóstico de RBD, es fundamental el uso de la PSG.

### **Trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement subclínico**

Algunos autores utilizan el término de RBD subclínico para describir el hallazgo de RSWA en pacientes *sin antecedentes de DEB*, pero con potencial para desarrollar RBDi<sup>13,14</sup>.

Hasta el momento no hay estudios prospectivos a largo plazo que evidencien la progresión del hallazgo de RSWA en RBDi, por lo tanto, lo correcto sería utilizar el término de RSWA.

### **Trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement probable o clínicamente probable**

Este término se utiliza en estudios epidemiológicos en los cuales hay antecedentes clínicos de DEB, pero sin la posibilidad de contar con la confirmación polisomnográfica.

### **Trastornos del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático**

El RBDi se describe en pacientes que no tienen evidencia clínica de otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, habría una creciente evidencia que demuestra que el RBDi sería un estadio evolutivo precoz de enfermedades neurodegenerativas. Por este motivo, muchos autores utilizan el término idiopático, entre comillas.

### **Trastornos del comportamiento en el sueño rapid eyes movement secundario o sintomático**

Este término se refiere a la combinación de RBD con otros trastornos neurológicos, tales como la narcolepsia o enfermedades neurodegenerativas.

---

## **Características clínicas**

Se pueden caracterizar 3 aspectos primarios del RBD como vocalización, comportamiento motor anormal y alteración en el contenido de los sueños (contenido onírico)<sup>1-15</sup>.

### **Vocalizaciones anormales**

Aunque algunos individuos pueden gruñir, hablar, reír, o vocalizar durante el sueño no-REM y el sueño REM, en los pacientes con RBD, las vocalizaciones son más intensas y demuestran un contenido desagradable o violento de los sueños. Algunos ejemplos pueden ser gritos, alaridos, groserías o insultos.

### **Comportamiento motor anormal**

Las sacudidas intermitentes de los miembros pueden ser un hallazgo común durante el sueño. Sin embargo, en los pacientes con RBD, la actividad motora se inicia con algunas sacudidas repetitivas de los miembros y, segundos después, se continúan con movimientos más bruscos y semidirigidos, tales como puñetazos, sacudidas de gran amplitud de los brazos y piernas, salir corriendo, saltar fuera de la cama, etc.

Por esta razón, este tipo de actividad motora tiene un gran potencial de lesión, tanto para el paciente como para el compañero de cama.

### **Contenido onírico alterado**

La mayoría de los pacientes con RBD relatan sus sueños como pesadillas o con contenido desagradable o violento, asociado a imágenes de insectos, animales, persecuciones o ataques a ellos mismos o a familiares cercanos. Estos sueños suelen ser vividos como muy reales, y muchos de estos pacientes son capaces de contar el sueño con mucho detalle, si son despertados en ese momento. Además, también son capaces de recordar los sueños por días o semanas.

Dado que estas manifestaciones ocurren durante el estadio R, es frecuente observarlas en el último tercio de la noche. Sin embargo, en pacientes con narcolepsia o con rebote del sueño REM asociado a privación crónica del sueño, estas pueden ocurrir más temprano en la noche.

---

## **Características demográficas y epidemiológicas**

La mayoría de los pacientes con RBD son hombres. La edad de inicio de los síntomas es muy variable, aunque la mayoría comienza entre los 40 y 70 años. La narcolepsia suele estar asociada en pacientes con manifestaciones antes de la cuarta década, aunque algunos autores describen que estos pacientes pueden evolucionar en el largo plazo a una enfermedad

neurodegenerativa, tal como la EP y la demencia por cuerpos de Lewy (DCL)<sup>16-18</sup>.

Dados los escasos estudios clínicos y epidemiológicos, hasta la actualidad no contamos con datos precisos sobre incidencia y prevalencia.

### Criterios diagnósticos

La segunda edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño establece los siguientes criterios diagnósticos para RBD<sup>19</sup>:

- A. Presencia de RSWA en el estudio de PSG.
- B. Al menos uno de los siguientes:
  1. Antecedentes de comportamiento motor con potencial para lastimar al paciente o al compañero de cama en relación con la actuación de los sueños, o
  2. Comportamiento anormal durante el sueño REM, documentado en el estudio de PSG.
- C. La ausencia de actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG) durante el estadio R, a menos que las conductas compatibles con RBD puedan ser claramente diferenciadas de cualquier evento epileptiforme que ocurra durante el sueño REM.
- D. El comportamiento anormal durante el estadio R no puede ser explicado por otro trastorno del sueño, enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica, uso de medicamento o abuso de sustancias.

### Diagnósticos diferenciales

Es importante considerar diagnósticos diferenciales ante un paciente con RBD recurrente:

- Parasomnias del sueño no-REM (sonambulismo, terrores nocturnos, despertar confusional).
- Ataques de pánico nocturno.
- Convulsiones nocturnas.
- Pesadillas.
- Vagabundeo nocturno asociado a un síndrome demencial.
- Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño no tratado.

En este sentido, la vídeo PSG cobra gran importancia para establecer el diagnóstico.

### Características polisomnográficas

El nuevo Manual de Estadificación de Polisomnografía de la Academia Americana de Medicina del Sueño (2007)<sup>10</sup> y autoridades importantes<sup>20,21</sup> han definido los criterios polisomnográficos para el estado R:

- Actividad electroencefalográfica de base con frecuencias mixtas con predominio de las bajas frecuencias.
- Movimientos oculares rápidos.
- Disminución del tono muscular del mentón en la derivación electromiográfica.

El RSWA puede definirse por:

- Actividad muscular, por electromiografía, incrementada y sostenida durante el sueño REM en el 50% de una época, y/o
- Actividad muscular excesiva y transitoria de hasta 0,5 seg de duración en 5 o más miniépocas (una época de 30 seg dividida en 3 segmentos de 10 seg), durante el estadio R.

Dado que hay escasos datos normativos, no está definido el número mínimo de épocas/estadios que evidencien el aumento del tono muscular durante la etapa R.

El RSWA es uno de los hallazgos más frecuentes en la PSG de pacientes con antecedentes de DEB, dado que no siempre se pueden registrar, en una sola noche de estudio, episodios compatibles con DEB (actuación de los sueños).

### Asociación del trastorno del comportamiento en el sueño *rapid eyes movement* con enfermedades neurodegenerativas

#### *Trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement y demencia o parkinsonismo plus*

El RBD está asociado con la EP<sup>22-42</sup>, la DCL<sup>26,42-50</sup> y la atrofia multisistémica (AMS)<sup>51-61</sup>. Además, se ha asociado a fallo autonómico puro<sup>22,62</sup>, a la atrofia espinocerebelosa tipo 3 (SCA-3)<sup>63-65</sup>, la enfermedad de Huntington<sup>66</sup>, la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y a un caso asociado a esclerosis lateral amiotrófica.

Con respecto a las taupatías, hubo casos de RBD asociados a la enfermedad de Alzheimer, pero no hay registros de asociación con la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, la afasia primaria progresiva, degeneración pálido-ponto-nigra y la demencia semántica.

#### *Análisis de pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático*

Hay pocos estudios publicados con seguimiento prospectivos de pacientes con RBDi.

#### *Sinucleinopatía y trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement*

Datos patológicos y clínicos apoyan frecuentemente la asociación de RBD con sinucleinopatías. Actualmente se considera que los pacientes con RBD y deterioro cognitivo o parkinsonismo, probablemente tengan una sinucleinopatía subyacente<sup>3,26,44,67-69</sup>.

Sin embargo, pacientes con desórdenes no asociados con sinucleinopatías (por ejemplo, PSP, SCA-3 y enfermedad de Alzheimer) suelen desarrollar síntomas de RBD concomitantemente o bien tras haberse instalado el parkinsonismo. Cuando los síntomas de RBD comienzan años o décadas antes del inicio del parkinsonismo, estos pacientes probablemente evolucionen a la EP, DCL, AMS o fallo autonómico puro.

Por lo tanto, es común en las sinucleinopatías que el RBD preceda, por un tiempo variable, a las características motoras

y cognitivas. Por este motivo hay un particular interés en el estudio de pacientes con RBDi.

### **Trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement, sinucleinopatía y vulnerabilidad selectiva**

La tendencia del RBD de ocurrir frecuentemente en las sinucleinopatías y raramente en las taupatías u otros desórdenes neurodegenerativos condujo al concepto de «vulnerabilidad selectiva».

Las sinucleinopatías afectarían redes neuronales clave del tronco encefálico, y tales redes neuronales son menos disfuncionantes, o bien, normales, en las taupatías u otros desórdenes neurodegenerativos.

---

### **Caracterización de pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático**

El RBDi podría ser una manifestación temprana de una enfermedad neurodegenerativa.

### **Hallazgos clínicos en el trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático**

#### **Anosmia y disosmia**

Stiasny-Kolster et al. han demostrado el empeoramiento de la función olfatoria en pacientes con RBDi. Los pacientes con RBD tienen un alto umbral olfatorio con menor capacidad discriminativa e identificatoria de olores. Estos autores concluyeron que los pacientes con RBDi con afección olfatoria representan el estadio 2 preclínico de una alfa-sinucleinopatía<sup>69</sup>.

El déficit olfatorio hallado en muchos pacientes con RBDi es similar a los descritos en la EP. La disosmia puede ser un signo de progresión a una enfermedad neurodegenerativa<sup>40</sup>.

#### **Parkinsonismo sutil**

Muchos sujetos con RBDi exhibieron anomalías sutiles en tests cuantitativos de velocidad de la marcha y otras pruebas motoras<sup>40</sup>.

Este parkinsonismo sutil puede ser mínimamente sintomático y sin repercusión funcional<sup>70</sup>.

En los pacientes con RBDi que evolucionarán a la EP, los síntomas motores típicos se desarrollan meses o años después.

En estos pacientes, es probable que la enfermedad avance progresivamente y con escaso efecto del tratamiento dopaminérgico.

#### **Otros hallazgos clínicos**

Se han reportado dificultades en la discriminación de colores y en la regulación autonómica, tales como trastornos en la micción, disfunción eréctil y estreñimiento, en pacientes con RBDi<sup>40</sup>.

En la esfera anímica, la apatía y la ansiedad también se asociaron a esta parasomnia.

La hipersomnia frecuentemente se describe en la EP, sin embargo, no hay claros reportes de este síntoma en pacientes con RBDi. Probablemente esto se deba a la falta de estudios epidemiológicos prospectivos en estos pacientes<sup>71</sup>.

### **Características cognitivas y neuropsicológicas halladas en el trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático**

Los pacientes con RBDi suelen tener un menor rendimiento visuoespacial y en el aprendizaje visual. Estos hallazgos podrían reflejar síntomas incipientes de la DCL<sup>72</sup>.

Las evaluaciones neuropsicológicas mostraron resultados más bajos en pacientes con RBD, en comparación con pacientes controles.

En estudios anatomopatológicos de autopsias se observó que la amplia mayoría de pacientes con RBD y deterioro cognitivo presentaban inclusiones de cuerpos de Lewy<sup>73</sup>.

Dada la alta variabilidad individual, se necesitan más estudios epidemiológicos prospectivos y neurocognitivos en estos pacientes como para establecer asociaciones más fuertes.

---

### **Estudios complementarios en pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement**

#### **Hallazgos electroencefalográficos**

El enlentecimiento de la actividad de base del EEG sugiere una alteración en la actividad cortical, tanto en la vigilia como en el sueño. Para algunos autores, este hallazgo sería un signo temprano de disfunción del sistema nervioso central (SNC)<sup>74</sup>.

En los pacientes con RBDi se puede observar un predominio de actividad delta y theta en el EEG, en vigilia y en sueño.

### **Neuroimágenes en el trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático**

#### **Resonancia magnética nuclear**

Se pueden observar cambios en la señal T2 y cambios de tipo vascular en tronco encefálico, que podrían alterar los circuitos del sueño REM y resultar en RBD. Dada la inespecificidad de este tipo de lesiones, estos hallazgos no pudieron ser corroborados en otros estudios de neuroimágenes<sup>43,75,76</sup>.

#### **Espectroscopia y resonancia magnética nuclear**

Hay controversias en cuanto a los cambios metabólicos en el tronco cerebral en el RBDi. Se ha observado un aumento en la relación colina/creatina en la protuberancia, lo que reflejaría una alteración funcional a nivel de las membranas celulares. Iranzo et al. analizaron en 15 pacientes con RBDi los cambios en la región mesopontina. Su conclusión fue que no se pueden definir alteraciones metabólicas específicas del RBDi. Además, el tronco encefálico es una región difícil de estudiar con espectroscopia y en la actualidad no hay estudios dirigidos al análisis de la región bulbar y pontina.

Muchas de estas discrepancias podrían explicarse por fallas metodológicas<sup>77,78</sup>.

#### **Tomografía computarizada por emisión única de fotones**

Para estudiar la vía dopaminérgica en pacientes con EP, RBD y controles, se han utilizado 2 marcadores: el IPT, marcador de integridad presináptica, y el IBZM, marcador de integridad del receptor D<sub>2</sub> postsináptico.



En los pacientes con RBD se observó una disminución de la captación de los marcadores en la región estriatal para el IPT, similar a lo observado en los pacientes con EP. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la captación del IBZM<sup>79</sup>.

La reducción de la densidad de los receptores dopaminérgicos podría ser un marcador patognomónico para RBD y explicaría, al menos en parte, la asociación entre RBD y EP.

Para estudiar la perfusión regional cerebral se utilizó la tomografía computarizada por emisión única de fotones (SPECT) con el marcador ECD (del inglés, *99mTc-ethylcysteinate dimer*). En estos estudios se observó mayor perfusión en la protuberancia, el putamen en forma bilateral y el hipocampo derecho, y además, menor perfusión en la corteza frontal y temporoparietal, consistente con el perfil de alteraciones metabólicoanatómicas de la EP.

Para evaluar la función olfatoria se utilizó el SPECT con el marcador I-123-FP-CIT (del inglés, *I-123-N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -4-iodophenyl-norpropano*), también conocido en Europa como el DaTSCAN. Se observó que en pacientes con RBD había una disminución de la captación nigroestriatal. Estos autores interpretaron que el RBDi asociado a disfunción olfatoria podría representar un estado preclínico de una sinucleinopatía<sup>69</sup>.

#### Tomografía por emisión de positrones

El marcador DTBZ (del inglés, *dihydrotrabenazine*) se usó para evaluar la captación estriatal. El hallazgo de menor captación en pacientes con RBDi implicaría una reducción de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, y una posible evolución degenerativa hacia un parkinsonismo<sup>80</sup>.

Utilizando el marcador FDG (del inglés, *fluorodeoxyglucose*) se analizó la tasa metabólica cerebral para glucosa. En pacientes con DEB se observó un menor índice en diferentes regiones cerebrales, similar a lo observado en pacientes con DCL, corteza temporal y cingular posterior y en las regiones parietales, como se ha observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

El compuesto de B de Pittsburgh (PiB) es un ligando que se adhiere a la sustancia amiloide permitiendo la visualización de placas de la misma en los vasos de pacientes con Alzheimer. Es controvertida su aplicación en pacientes con RBD ya que hay escasos estudios al respecto.

En pacientes con captación positiva del PiB y signos de RBD sería razonable pensar que estos podrían evolucionar a la enfermedad de Alzheimer, dado que hay varios reportes de pacientes con patología mixta, donde coexisten marcadores de enfermedad de Alzheimer y de DCL.

Por lo tanto, la tomografía por emisión de positrones (PET)-PiB no sería un estudio complementario de mayor utilidad en pacientes con RBD, salvo que se sospechara una patología mixta.

#### Tensor de difusión

En el futuro puede ser un método biomarcador para la detección preclínica o premotora en la detección de EP y otras sinucleinopatías<sup>81</sup>.

#### Imágenes cardíacas con yodo-131-metayodobenzilguanidina

El compromiso simpático cardíaco sería un evento precoz en la evolución de la DCL, ocurriendo antes del depósito de

alfa-sinucleína en el SNC. Las imágenes cardíacas con yodo-131-metayodobenzilguanidina (MIBG) reflejan la integridad simpática cardíaca. La menor captación de este marcador mostraría pérdida de terminales simpáticas cardíacas.

La reducción en la captación del MIBG se observó en pacientes con parkinsonismo asociado a EP, DCL o bien en el fallo autonómico puro. Sin embargo, la captación sería normal en pacientes con AMS. El compromiso autonómico primariamente central de la AMS explicaría este hallazgo, en comparación con el compromiso autonómico central y periférico observado en pacientes con DCL.

La captación de este marcador sería específica para la DCL. La sensibilidad de este estudio tiene limitaciones, ya que no se conoce la validez para pacientes con diabetes concomitante, tiene un alto costo y aún la disponibilidad del mismo es acotada<sup>82-84</sup>.

#### Utilidad de la ecografía transcraneal en el diagnóstico de trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement

La ecografía transcraneal es una técnica segura y no invasiva que se puede utilizar en los pacientes que presentan RBD<sup>85-91</sup>.

El examen ecográfico se realiza orientado al mesencéfalo, se almacenan digitalmente las imágenes y luego se marca la zona de hiperecogeneidad<sup>85,86</sup>.

El valor de corte utilizado para distinguir entre normoecogeneidad e hiperecogeneidad es de 0,20 cm<sup>2</sup> en al menos uno de los lados (derecho o izquierdo), el cual corresponde al percentil 90 del área de ecogeneidad de la sustancia nigra hallada en pacientes controles<sup>85-91</sup>.

En un estudio de casos y controles, en el que se analizaron 55 pacientes con RBD y 165 controles sanos, se halló una prevalencia del 37,3% de hiperecogeneidad mesencefálica en pacientes con RBD, comparado con sujetos controles (10,7%), con una  $p < 0,001$ <sup>85</sup>.

La ecografía mesencefálica tendría un potencial rol en el diagnóstico de la EP idiopática<sup>92</sup>.

También se observó que los pacientes con RBD que presentaban hiperecogeneidad mesencefálica tenían una mayor puntuación en la parte motora de la escala unificada para la evaluación de la EP (UPDRS), en comparación con los pacientes que tenían normoecogeneidad, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,06$ )<sup>93</sup>.

#### Potenciales biomarcadores en pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático

Exponemos una lista de potenciales biomarcadores que se utilizan a nivel internacional. No disponemos de todos ellos en nuestro país, de ahí que creamos en la importancia de realizar estudios como la polisomnografía nocturna, analizados, evaluados y reportados por médicos neurólogos especialistas en Medicina del Sueño.

1. Biomarcadores clínicos
  - Mini-Mental State Examination.
  - UPDRS.

- Otras medidas de funciones motoras.
- Olfato.
- Visión de colores.
- Escala de somnolencia de Epworth.
- 2. Biomarcadores neurofisiológicos
  - Batería de evaluación de dominio cognitivo (tests neurocognitivos).
- 3. Biomarcadores sanguíneos
  - Beta-amiloide.
  - Otras proteínas.
  - Análisis genotípico.
- 4. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo
  - Proteína alfa-sinucleína.
  - Proteína beta-amiloide.
  - Proteína tau total y proteína fosfo-tau.
  - Otras proteínas.
- 5. Biomarcadores electrofisiológicos
  - EEG con análisis espectral.
  - PSG con análisis del electromiograma (EMG) y del EEG.
  - Test de latencias múltiples.
  - Test de mantenimiento de vigilia.
- 6. Biomarcadores autonómicos
  - Screening de reflejo autonómico.
  - Test de sudoración termorregulatoria.
- 7. Biomarcadores en imágenes
  - Resonancia magnética nuclear.
  - Resonancia magnética con espectroscopia.
  - PET: FDG, otros ligandos de dopamina.
  - SPECT: transportadores de dopamina (DaT o DaTSCAN) cardíaco, MIBG.
  - Ecografía mesencefálica.

## Manejo terapéutico de esta entidad

Los objetivos del tratamiento son reducir al mínimo los puntos cardinales del RBD:

1. Disminuir la frecuencia y la gravedad de las vocalizaciones anormales.
2. Disminuir la frecuencia y la gravedad del comportamiento motor anormal, lo que reduce también el riesgo de lesión tanto para el paciente como para el compañero de cama.
3. Disminuir la presencia de sueños desagradables o violentos, lo que reduce el temor o preocupación anticipatoria al momento de ir a la cama.

Es fundamental instruir y aconsejar a los pacientes y familiares sobre diferentes medidas para minimizar el riesgo de lesiones durante los episodios de DEB.

Algunos consejos simples pueden ser<sup>94</sup>:

- Sacar objetos cortantes o con potencial de daño de la mesa de luz, o directamente de la habitación.
- Colocar un colchón en el suelo, junto a la cama, para amortiguar una posible caída.
- Colocar barandas de protección en los laterales de la cama.

## Manejo farmacológico

El clonazepam es el fármaco de elección para el tratamiento del RBD, en aquellos pacientes sin un deterioro cognitivo marcado ni diagnóstico de síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. Se utilizan dosis bajas, en el rango de 0,25-0,5 mg al acostarse. En algunos pacientes se requiere llegar a una dosis máxima de 1 mg<sup>75,76</sup>.

Existe evidencia reciente que muestra la efectividad de la melatonina en dosis de 3 a 12 mg por noche. La melatonina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con el clonazepam<sup>95,96</sup>.

Algunos pacientes persisten con síntomas de RBD a pesar del tratamiento con los fármacos de primera línea. Puede ser de utilidad el uso de pramipexol<sup>97</sup>, donepecilo<sup>98</sup>, levodopa<sup>99</sup>, carbamacepina<sup>100</sup>, triazolam y clozapina<sup>76</sup>, y quetiapina.

Actualmente no hay datos concluyentes sobre el mecanismo por el cual el clonazepam y la melatonina son efectivos en el tratamiento del RBD. Es sabido que el clonazepam reduce la actividad muscular fásica del estadio R y si bien reduce las características clínicas cardinales del RBD, persiste el registro de RSWA en la PSG. Se ha demostrado que la melatonina reduce el porcentaje de épocas del sueño REM sin atonía muscular y disminuye el número de cambio de fase en el estadio R<sup>95</sup>.

En el último tiempo se observó que algunos fármacos antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, pueden precipitar síntomas de RBD en algunos pacientes<sup>101,102</sup>. Algunos autores los explican a través de la alteración de la fisiología del sueño REM que producen estos fármacos. Otra interpretación puede ser que en pacientes con RBD, el control de la etapa R ya se encuentra alterado y que estos fármacos pueden desenmascarar los síntomas de esta parasomnia, que de otra manera se hubieran manifestado en años posteriores.

En los pacientes con RBD y depresión sería apropiado el uso de antidepresivos con un mecanismo de acción diferente, tal como el bupropión.

## Controversias finales

*¿Cuáles son los criterios óptimos para evaluar el tono muscular en el electromiograma en polisomnografías de pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement?*

Según la ICSD-2, el REM sin atonía se define por:

- Elevación intermitente o sostenida del tono muscular del mentón durante el estadio REM del sueño.
- Aumento excesivo de la actividad fásica muscular del mentón durante el sueño REM.
- Espasmos musculares intermitentes de los miembros inferiores o superiores, durante el sueño REM.

Sin embargo, lo expuesto tiene limitaciones: a) no hay una definición precisa del significado de «aumento excesivo de la actividad» muscular, dado que tampoco se conocen los valores

normales; b) no está definido cómo se debe medir la actividad fásica y tónica del EMG en el sueño REM, y c) no está definido el músculo o grupo muscular para evaluar la actividad anormal del EMG en PSG de pacientes con RBD.

A raíz de esto, diferentes autores están desarrollando métodos y escalas para cuantificar la actividad eléctrica del EMG durante el sueño REM.

### **¿Todos los pacientes con trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement representan un estadio precoz de una enfermedad neurodegenerativa?**

La respuesta es «no»; diferentes situaciones médicas se asocian al RBD, de las cuales algunas pueden tener una relación etiológica con esta parasomnia REM. Algunas medicaciones, como los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o serotonina y noradrenalina, aumentan el tono muscular durante el sueño REM, lo que puede precipitar o agravar la parasomnia<sup>103</sup>.

La literatura médica muestra que no todos los pacientes con RBD idiopático terminan desarrollando una enfermedad neurodegenerativa<sup>104,105</sup>.

### **¿Se debe transmitir al paciente la posible asociación del trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement idiopático con enfermedades neurodegenerativas?**

Si bien estudios anatomopatológicos evidencian una histopatología compatible con la DCL en pacientes con RBDi, no todos estos pacientes desarrollaron a lo largo de su vida una enfermedad neurodegenerativa<sup>104</sup>.

Aún se necesitan más estudios sobre RBDi. Además, frente a la falta de tratamiento específico, transmitir esta posible asociación a los pacientes podría solo generar un mayor estado de ansiedad sobre la enfermedad. Esta conducta no implica dejar de tener un seguimiento adecuado del paciente.

### **¿Es el trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement una entidad específica para una sinucleinopatía?**

El RBD no es 100% específico para una sinucleinopatía. Sin embargo, la frecuente asociación de esta parasomnia con este grupo de enfermedades (tales como la EP y la DCL) y la infrecuente asociación con otras enfermedades neurodegenerativas (como las taupatías y la enfermedad de Alzheimer) sugieren una vulnerabilidad clave para RBD en los circuitos neuronales del tronco encefálico, involucrados también en la fisiopatología de las sinucleinopatías<sup>106</sup>.

Para definir el grado de especificidad, no solo es importante la presencia de RBD, sino también la frecuencia e intensidad de los episodios de alteraciones conductuales durante el sueño REM.

### **¿Existe una correlación clínica y topográfica entre las manifestaciones de trastorno del comportamiento en el sueño rapid eyes movement y las enfermedades neurodegenerativas?**

En la EP, la manifestación motora es uno de los primeros síntomas clínicos. Esto se asocia a depleción dopaminérgica secundaria a la degeneración del circuito nigroestriatal. El posterior compromiso cognitivo se asocia a disfunción colinérgica, asociada a la degeneración neocortical, límbica y orbitobasal.

En la DCL, los síntomas de RBD pueden ser parte de la manifestación precoz de la enfermedad. Esto sugiere la disfunción de los circuitos bulboprotuberanciales, previa a la degeneración neocortical, límbica y orbitofrontal, que caracteriza, en parte, los síntomas de demencia. La causa de las alucinaciones visuales en DCL y demencia por EP, y las fluctuaciones en cognición/despertares en DCL, no están bien descritas, pero se sabe que se presentan después del inicio del daño cognitivo<sup>107</sup>.

## **Conclusión y comentarios**

El RBD puede preceder el inicio de parkinsonismo o demencia en pacientes con AMS, EP y DCL varios años antes del inicio de los síntomas característicos de la enfermedad<sup>108,109</sup>.

El conocimiento de la patofisiología de las sinucleinopatías es fundamental para el diagnóstico temprano de un paciente con parkinsonismo o síndrome demencial. Se sugiere, a nivel internacional, un esquema de toma de decisiones, ante la sospecha de una sinucleinopatía:

1. Determinar si el paciente tiene RBDi o si los síntomas de RBD ya están asociados a una enfermedad neurodegenerativa.
2. Si el paciente ya tiene una enfermedad neurodegenerativa, definir si se trata de una sinucleinopatía.
3. Si es una sinucleinopatía, evaluar si se trata de EP, DCL, AMS o fallo autonómico puro.

El RBDi podría considerarse como una nueva entidad en Medicina, y más aún en Medicina del Sueño y Neurología. A pesar de las controversias existentes, este concepto nos obliga a pensar en las enfermedades neurodegenerativas.

El interés y objetivo de la comunidad científica internacional y del grupo de trabajo de Medicina del Sueño de la Sociedad Neurológica Argentina es dar a conocer la entidad y la adecuación del diagnóstico temprano, las posibles estrategias terapéuticas sintomáticas, y para reducir el riesgo de lesión por golpes en el paciente con RBD y el compañero de cama.

Además, el seguimiento debe ser riguroso para detectar en forma precoz posibles complicaciones o signos incipientes de una enfermedad neurodegenerativa asociada. Para esta tarea podemos contar con el continuo desarrollo de potenciales biomarcadores, que además nos pueden ayudar a profundizar en el conocimiento fisiopatológico de esta entidad.



## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:15-54.
- Schenk CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002;25:120-38.
- Boeve BF, Silver MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007;130 Pt 11:2270-788.
- Hendricks J, Morrison A, Mann G. Different behaviours during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* 1982;239:81-105.
- Shouse M, Siegel J. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res.* 1992;571:50-63.
- Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep behavior disorder. En: Kryger M, Roth T, Dement W, editores. *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 724-41.
- Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep without atonia-from cats to humans. *Arch Ital Biol.* 2004;142:469-78.
- Siegel J. The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. *Nature Neurosci.* 2006;9:721-2.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper C. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature.* 2006;441:589-94.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28:203-6.
- Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry.* 1989;146:1166-73.
- Kimura K, Tachibana N, Toshihiko A, Kimura J, Shibasaki H. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep.* 1997;20:891-4.
- Pareja J, Caminero A, Masa J, Dobato J. A first case of progressive supranuclear palsy and pre-clinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquia with phasic muscle twitching during REM sleep. *Neurologia.* 1996;11:304-6.
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9:293-308.
- Claassen D, Josephs K, Ahlskog J, et al. REM sleep behavior disorder may precede PD, DLB, or MSA by up to half a century. *Neurology.* 2009;72 Suppl. 3:A324.
- Schenk C, Bundlie S, Mahowald M. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep.* 2003;26:A316.
- Tang J, Boeve B, Tippmann-Peikert M, Silber M. Gender effect in patients with REM sleep behavior disorder associated with multiple system atrophy compared with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2009;72 Suppl. 3:A325.
- International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Silber M, Ancoli-Israel S, Bonnet M, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med.* 2007;15:121-31.
- Redline S, Budhiraja R, Kapur V, et al. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med.* 2007;15:169-200.
- Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev.* 1997;1:57-69.
- Comella C, Nardine T, Diederich N, Stebbins G. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51:526-9.
- Gagnon JF, Medard MA, Fantini M, et al. REM sleep behavior disorder is a harbinger of dementia without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:585-9.
- Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65:247-52.
- Iranzo A, Molinuevo J, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder and early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006;5:572-7.
- Silber M, Ahlskog J. REM sleep behavior disorder in parkinsonian syndromes. *Sleep Res.* 1992;21:313.
- Silber M, Dexter D, Ahlskog J, Hauri P, Shepard J. Abnormal REM sleep motor activity in untreated Parkinson's disease. *Sleep Res.* 1993;22:274.
- Tan A, Salgado M, Fahn S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord.* 1996;11:214-6.
- Rye D, Johnston L, Watts R, Bliwise D. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology.* 1999;53:1868-72.
- Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology.* 2000;55:281-8.
- Onofrj M, Thomas A, D'Andreamatteo G, et al. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl. 2: S91-4.
- Onofrj M, Luciano AL, Iacono D, et al. HLA typing does not predict REM sleep behavior disorder and hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:337-40.
- Eisensehr I, Linke RM, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporter. 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.
- Ozekmekçi S, Apaydin H, Kiliç E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:306-9.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1439-48.

37. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci.* 2005;25:316-21.
38. Hanoglu L, Ozer F, Meral H, Dincer A. Brainstem 1 H-MR spectroscopy in patients with Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder and IPD patients without dream enactment behavior. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:129-34.
39. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:462-6.
40. Postuma R, Lang A, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006;66:845-51.
41. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2008;23:1665-72.
42. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1117-21.
43. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology.* 1998;51:363-70.
44. Boeve B, Silber M, Ferman T, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. En: Bedard M, et al., editores. *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders.* Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 383-97.
45. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology.* 1999;52:951-7.
46. Boeve B, Silber M, Ferman T, Lucas J, Parisi J. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord.* 2001;16:622-30.
47. Ferman T, Boeve B, Smith G, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia with REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:907-14.
48. Boeve B, Silber M, Parisi J, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology.* 2003;61:40-5.
49. Ferman T, Smith G, Boeve B, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology.* 2004;62:181-7.
50. Ferman T, Smith G, Boeve B, et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol.* 2006;20:623-36.
51. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. *Neurology.* 1997;48:1094-7.
52. 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 manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:678-81.
53. Quera Salva M, Guilleminault C. Olivopontocerebellar degeneration, abnormal sleep, and REM sleep without atonia. *Neurology.* 1986;36:576-7.
54. Tison F, Wenning G, Quinn N, Smith S. REM sleep behavior disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:379-80.
55. Wright BA, Rosen JR, Buysse DJ, Reynolds CF, Zubenko GS. Shy-Drager syndrome presenting as a REM behavioral disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1990;3:110-3.
56. Manni R, Morini R, Martignoni E, et al. Nocturnal sleep in multisystem atrophy with autonomic failure: polygraphic findings in ten patients. *J Neurol.* 1993;240:247-50.
57. Coccagna G, Martinelli P, Zucconi M, Cirignotta F, Ambrosetto G. Sleep-related respiratory and haemodynamic changes in Shy-Drager syndrome: a case report. *J Neurol.* 1985;232:310-3.
58. Tachibana N, Oka Y. Longitudinal change in REM sleep components in a patient with multiple system atrophy associated with REM sleep behavior disorder: paradoxical improvement of nocturnal behaviors in a progressive neurodegenerative disease. *Sleep Med.* 2004;5:155-8.
59. Vetrugo R, Provini F, Cortelli P, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med.* 2004;5:21-30.
60. Schmeichel A, Buchhalter L, Low P, et al. Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;79:1399-400.
61. Gaig C, Iranzo A, Tolosa E, et al. Pathological description of a non-motor variant of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1399-400.
62. Weyer A, Minnerop M, Abele M, Klockgether T. REM sleep behavioral disorder in pure autonomic failure (PAF). *Neurology.* 2006;66:608-9.
63. Fukutake T, Shinotoh H, Nishino H, et al. Homozygous Machado-Joseph disease presenting as REM sleep behavior disorder and prominent psychiatric symptoms. *Eur J Neurol.* 2002;9:97-100.
64. Friedman J. Presumed rapid eye movement behavior disorder in Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Mov Disord.* 2002;17:1350-3.
65. Iranzo A, Muñoz E, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord.* 2003;18:1179-83.
66. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol.* 2008;65:482-8.
67. Gagnon JF, Postuma R, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2006;5:424-32.
68. Boeve B, Silber M, Ferman T. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17:146-57.
69. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller J, et al. Combination of "idiopathic" REM sleep behavior disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005;128:126-37.
70. Louis E, Bennett D. Mild Parkinsonian signs: an overview of an emerging concept. *Mov Disord.* 2007;22:1681-8.
71. Abbott R, Ross G, White L, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65:1442-6.
72. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2000;57:489-93.
73. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med.* 2008;9:343-51.
74. Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 2003;53:774-80.
75. Schenck C, Mahowald M. A polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med.* 1990;57:10-4.

76. Olson E, Boeve B, Silber M. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123:331-9.
77. Miyamoto M, Miyamoto T, Kubo J, et al. Brainstem function in rapid eye movement sleep behavior disorder: the evaluation of brainstem function by proton MR spectroscopy (1 H-MRS). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:350-1.
78. Iranzo A, Santamaria J, Pujol J, et al. Brainstem proton magnetic resonance spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2002;25:867-70.
79. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S, et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*. 2000;123:1155-60.
80. Albin R, Koeppe R, Chervin R, et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000;55:1410-2.
81. Diederich N, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci*. 2012;314:12-9.
82. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*. 2004;18:453-61.
83. Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2005;109:583-8.
84. Oka H, Yoshioka M, Morita M, et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology*. 2007;69:1460-5.
85. Stockner H, Iranzo A, Seppi K, et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2009;24:1906-9.
86. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*. 2001;248:684-9.
87. Stockner H, Sojer M, Klaus Seppi K, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22:414-7.
88. Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*. 1999;53:1026-31.
89. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dörfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*. 2001;56:13-7.
90. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real time sonography. *Neurology*. 1995;45:182-4.
91. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Sixty-four percent of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder developed a neurological disorder after a mean clinical follow-up of seven years. *Sleep*. 2008;31 Suppl: A280.
92. Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11:361-5.
93. Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, et al. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm*. 2007;114:1167-71.
94. Schenck C. *Paradox lost: midnight in the battleground of sleep and dreams*. Minneapolis, MN: Extreme-Nights, LLC; 2005.
95. 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.
96. Boeve B, Silber M, Ferman T. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorder: results in 14 patients. *Sleep Med*. 2003;4:281-4.
97. Fantini M, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003;61:1418-20.
98. Ringman J, Simmons J. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000;55:870-1.
99. Rye D. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep*. 1997;20:757-8.
100. Bamford C. Carbamazepine in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 1993;16:33-4.
101. Onofrj M, Luciano AL, Thomas A, Iacono D, D'Andreamatteo G. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology*. 2003;60:113-5.
102. Winkelman J, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004;15:317-21.
103. Winkelman J, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004;15:317-21.
104. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1995;45:709-12.
105. Boeve B, Dickson D, Olson E, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*. 2007;8:60-4.
106. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44:601-7.
107. Smith G, Boeve B, Pankratz V, et al. Time course of diagnostic features of Lewy body disease. *Neurology*. 2009;72 Suppl. 3:A246.
108. Turner RS, Chervin RD, Frey KA, Minoshima S, Kuhl DE. Probable diffuse Lewy body disease presenting as REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1997;49:523-7.
109. Turner RS, Amato C, Chervin R, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology*. 2000;55:1730-2.