

- gic neurodegeneration in Parkinson's models [J]. *Cell Metabol*, 2014, 20(1): 145-157.
- [21] Li J, Cai T, Wu P, et al. Proteomic analysis of mitochondria from *Caenorhabditis elegans* [J]. *Proteomics*, 2009, 9(19): 4539-4553.
- [22] Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, et al. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism [J]. *Nature*, 2013, 497(7450): 451.
- [23] Burté F, Carelli V, Chinnery PF, et al. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders [J]. *Nature Rev Neurol*, 2015, 11(1): 11-24.
- [24] Beck SJ, Mufson JE, Counts ES. Evidence for Mitochondrial UPR Gene Activation in Familial and Sporadic Alzheimer's Disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(6): 610-614.
- [25] Hansen J, Corydon TJ, Palmfeldt J, et al. Decreased expression of the mitochondrial matrix proteases Lon and ClpP in cells from a patient with hereditary spastic paraplegia (SPG13) [J]. *Neuroscience*, 2008, 153(2): 474-482.
- [26] Haynes CM, Petrova K, Benedetti C, et al. ClpP mediates activation of a mitochondrial unfolded protein response in *C. elegans* [J]. *Dev Cell*, 2007, 13(4): 467-480.
- [27] Koppen M, Langer T. Protein degradation within mitochondria: versatile activities of AAA proteases and other peptidases [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2007, 42(3): 221-242.
- [28] Guillon B, Bulteau AL, Wattenhofer-Donzé M, et al. Frataxin deficiency causes upregulation of mitochondrial Lon and ClpP proteases and severe loss of mitochondrial Fe-S proteins [J]. *FEBS J*, 2009, 276(4): 1036-1047.

快动眼睡眠行为障碍的诊断与干预策略

李璐 综述 李振光 审校

山东省威海市立医院神经内科, 山东省威海市 264200

摘要:快动眼睡眠行为障碍(RBD)是一种发生于快动眼睡眠(REM)期的异态睡眠,常见于帕金森病、路易体痴呆和多系统萎缩等突触核蛋白病,并可作为上述神经系统变性病的前驱症状。RBD的确诊有赖于多导睡眠图。鉴别诊断主要包括阻塞性睡眠呼吸暂停、睡行症、夜间癫痫发作及周期性肢体运动障碍等。干预措施主要包括最大程度保护患者睡眠安全、应用氯硝西泮/褪黑素等。

关键词:快动眼睡眠行为障碍;神经系统变性病变;多导睡眠监测

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.025

睡眠分为非快速动眼睡眠(non-rapid eye movement, NREM)和快动眼睡眠(rapid eye movement, REM)。REM睡眠是构成哺乳动物正常生物节律和维持生命的基础,约占整夜睡眠周期的25%,在多导睡眠图(polysomnography, PSG)上表现为快速眼球运动、低频混合频率脑电活动、肌张力弛缓^[1]。异常REM睡眠期无肌张力弛缓(REM sleep without atonia, RSWA)并出现梦境演绎行为(dream enactment behaviors, DEB)是快动眼睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)的典型特征。目前其病因不明,流行病学研究显示其与帕金森病(Parkinson's disease, PD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和多系统萎缩(multi-

ple system atrophy, MSA)等神经变性疾病及抗精神病药物的使用有密切联系^[1]。根据RBD病因不同可分为特发性RBD(idiopathic RBD, iRBD)和继发性RBD。iRBD相对少见,在睡眠障碍人群中患病率约为1.6%,可不伴中枢神经系统器质性损害与功能障碍;继发性RBD指因神经功能障碍相关性疾病,如神经退变性疾病、多发性硬化、发作性睡眠病、脑干肿瘤、脑血管损伤、脱髓鞘疾病和自身免疫性疾病等引起的RBD。此外,RBD急性发作与抗抑郁药、 β 受体阻滞剂和戒酒综合征促使REM睡眠期产生抑制效应,引起时相性骨骼肌活动增加^[2]有关。本文对RBD诊断、干预措施及其与神经变性疾病的关系等进行阐述。

收稿日期:2017-03-01;修回日期:2017-09-18

作者简介:李璐(1984-),女,主治医师,研究生,主要从事癫痫及睡眠障碍疾病的基础及临床方面研究。

通信作者:李振光(1965-),男,主任医师,研究生,研究生导师,主要从事脑血管病、神经变性疾病的研究。Email:lzg6598@126.com。

1 RBD 的流行病学特点及临床特征

RBD 在普通人群中发病率约为 0.38% ~ 2.01%, 在神经退行性疾病中的发病率显著增高, 尤其是 α -突触核蛋白病。通过视频多导睡眠监测 (video-polysomnography, v-PSG) 确诊的发生率约为 0.02%^[3]。快速眼动睡眠期行为障碍调查问卷 (REM sleep behavior disorder questionnaire, RBDSQ) 诊断 RBD 的敏感性较高, 但特异性较差, 容易导致假阳性结果^[4]。因此, RBD 的确切患病率仍需大样本临床调查予以明确。

RBD 的核心临床特征是异常的睡眠行为和不愉快的梦境^[5]。RBD 主要见于 50 岁以上男性, 性别差异可能与性激素调节攻击性行为的功能有关, 也可能与女性羞于就医或男性更容易察觉到行为异常而求医有关^[6]。年龄 < 50 岁的具有梦境展现行为 (dream enacting behaviors, DEB) 和相关睡眠伤害的患者多属睡眠惊恐、梦游、额叶癫痫、严重阻塞性睡眠呼吸暂停、分离 (转换) 障碍和癔症等^[7], 通过 v-PSG 确诊为 RBD 的年轻患者, 通常不是 iRBD, 而是因发作性睡病、自身免疫性障碍病变和服用抗抑郁药等的继发性 RBD^[8]。

根据睡眠障碍国际分类标准, 异常行为包括单纯性 (大笑、喊叫和肢体过度痉挛等) 和复杂性 (咒骂、抓取、挥动手臂、掴掌、拳击、踢腿和蹦床等)^[9]。一般在入睡 90 min 后出现, 发作频率及症状变异很大, 持续数秒钟到数分钟, 导致自己或床伴侣的睡眠中断或严重躯体伤害, 如擦伤、撕裂伤、扭伤、脱臼、骨折或硬膜下血肿等, RBD 患者被唤醒后可恢复定向力。Fernández-Arcos 等对 203 例 RBD 患者的研究表明, 44% 的患者未意识到自己的异常行为, 70% 的患者认为睡眠质量好, 大多数无醒后疲惫或日间嗜睡^[10]。

大多数 RBD 患者可回忆不愉快的梦境, 5% ~ 10% 的不能回忆, 有些则需通过床伴侣描述^[10,11]。回忆的典型不愉快梦境多为生动且令人害怕的场景, 与患者清醒时的处境不同^[11]。梦的内容包括患者受攻击、追逐、被人或动物威胁。尽管暴力性攻击性的梦境在清醒时并不存在, 但患者总是身临其境, 来防御保护自己免受攻击, 然而做梦的人很少是主要侵略者^[12]。在某些情况下, 梦境也包括有趣的情景, 如踢足球、打网球和练跆拳道等^[10]。

2 RBD 的诊断与鉴别诊断

鉴于 RBD 为发展为 PD 和痴呆的高风险异态

睡眠, 正确并及时诊断非常重要。v-PSG 是 RBD 诊断的基本辅助手段, 其诊断标准包括^[13]: v-PSG 同步记录到单夜 REM 睡眠期反复发作的与梦境相关的发声或复杂运动行为, 或二者皆有, 且 REM 睡眠期肌肉失迟缓, 不能以其他睡眠障碍、神经系统疾病、精神疾病或药物进行解释。但 v-PSG 检查需要适当的监测设备, 经过专业培训的技师和判读医师, 价格昂贵, 且不是在任何情况下都可进行, 难以在大样本前瞻性研究中定期检查评估。因此, 制定能准确筛查并定量评估 RBD 严重程度的 RBD 调查量表在流行病学研究及治疗领域中具有重要价值。详细的病史、RBD 调查量表和 v-PSG 是诊断 RBD 的必备选择, 其联合检测可提高 RBD 诊断准确性、可靠性, 降低如严重阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠惊恐和梦游等睡眠障碍疾病误诊为 RBD 的风险。

健康人, 尤其是年轻人, 可能会在睡眠中显示出非病理性睡眠现象, 如说梦话、面部特殊表情、睡眠肌阵挛、睡眠周期性肢体运动和孤立行为如踢脚、拍打、哭泣和大笑等^[14]。尽管通过病史确定 RBD 很困难, 但当患者年龄 > 50 岁, 且这些行为激烈频繁时应怀疑 RBD。RBD 须与以下表现为异常睡眠行为和不愉快梦境的疾病相鉴别。

2.1 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 的典型症状是夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和白天过度嗜睡。某些 OSAS 患者可能会表现夜间异常生动的梦境及与梦境内容高度一致的言语及肢体动作, 称为“伪 RBD (pseudo-RBD)”^[15]。这些患者通常未意识到异常的睡眠行为并可能会伤害到自己。与 RBD 相似, 多见于 60 岁左右男性。v-PSG 显示无 REM 睡眠期肌肉失迟缓, 而显示严重的呼吸暂停 (AHI > 50), 且异常行为发生在 REM 和 NREM 睡眠期因呼吸暂停导致的微觉醒时期。持续正压通气治疗可以消除梦境展现行为、打鼾和嗜睡症状。而治疗 RBD 的氯硝西泮反而会使原有的 OSAS 症状凸显出来。值得注意的是, RBD 与 OSAS 可能共存, 尤其是老年人^[16]。

2.2 睡行症和睡眠惊恐

睡行症和睡眠惊恐是 NREM 睡眠期阵发性运动行为^[17]。多数患者主诉不愉快的梦境包括受侵害、威胁、恐惧、害怕、逃脱灾难、梦游、大叫、坐起和拿物体等, 做复杂活动如发信息和穿衣服也很常见。所有行为均为暴力性, 可造成伤害。与 RBD

相比,这些行为发生在睡后 1 ~ 2 h,发作时眼睛睁开,持续时间长,多数会离开床,被唤醒后有短暂的意识模糊或定向力丧失,因睡眠剥夺和睡眠时噪音刺激诱发,常有家族史,常见于儿童和青春期,30 岁后及中年人少见。v-PSG 显示 REM 睡眠肌肉弛缓,NREM 睡眠期突发性行为异常。氯硝西泮治疗有效,少数 NREM 睡眠行为障碍患者与 RBD 共存称为重叠异态睡眠^[13]。

2.3 夜间额叶癫痫

夜间额叶癫痫发作表现为姿势性强直和过度运动性自动症等,也可有类似 RBD 的睡眠行为,如尖叫、肌肉抽搐、踢打和半目的性的暴力行为,多发生在儿童、青春期和 40 岁以上成人,常有家族史,不愉快的梦境也常见,每次发作刻板类似,发作频繁且起止突然,持续时间短暂,无或仅有很短的发作后朦胧状态,意识很快恢复,卡马西平治疗有效。多数情况下,通过详细询问病史可与 RBD 鉴别^[18]。v-PSG 显示 REM 睡眠期肌肉弛缓,常有发作期和发作间期痫样放电。

2.4 睡眠周期性肢体运动

部分睡眠周期性肢体运动 (period Limb Movement of Sleep, PLMS) 的患者有类似 RBD 的梦境行为,并可导致伤害。多发生于 50 岁以上男性,多数患者自身无明显异常感觉,或可有失眠或白天嗜睡症状,但可与不宁腿综合征共存。v-PSG 显示 REM 睡眠期肌肉弛缓,但有节律性肢体运动,梦境展现行为常伴有觉醒,多巴胺受体激动剂治疗可降低发作频率和强度^[19]。

其他需要鉴别的疾病包括迷乱性觉醒 (confusional awakenings)、分离 (转换) 障碍和癔症等。夜间迷乱性觉醒,也称为夜间睡眠醉酒样状态 (nocturnal sleep drunkenness),常见于老年人从 REM 睡眠期醒来时,醒后睁眼并长时间处于迷乱状态,定向力丧失,协调性差,自动症样行为,以及不同程度的遗忘。分离 (转换) 障碍和癔症典型症状为生动的梦境展现 (恐惧、威胁感、打架斗殴和奔跑等),通常持续 30 min 以上。v-PSG 显示异常行为均在清醒期^[13]。

3 RBD 与突触核蛋白病

3.1 RBD 是 α -突触核蛋白病的前驱症状^[20]

α -突触核蛋白 (α -synuclein) 是构成路易小体和胶质细胞内的嗜银包涵体的主要成分,而二者是 PD、DLB 和 MSA 的共同病理学基础,神经元胞

质内 α -突触核蛋白纤维性聚集体的产生是神经退变性疾病主要病因。临床上将具有共同病理损害和不同临床特征的多种神经退行性疾病统称为突触核蛋白病 (synucleinopathy)。目前,诊断突触核蛋白病主要依据特定运动和认知障碍,然而,许多患者在出现主要症状之前一段时间甚至几年即出现与 RBD 相关的临床及临床前期症状,如轻度认知功能障碍 (MIC)、嗅觉减退、便秘、抑郁、直立性低血压和视空间记忆障碍等症状,预示神经变性病已开始^[21]。研究表明,RBD 存在转化为神经变性病的高风险,尤其突触核蛋白病,如 PD、DLB 和 MSA,5 年内转化比率将近 50%^[22]。从已发表的观察性研究表明,44 例 iRBD 患者中,5 年转为突触核蛋白病的发病风险为 35%,10 年风险为 73%,14 年风险为 92%^[23]。即使在 iRBD 症状持续存在但未发展为突触核蛋白病的患者中,其早期影像学及其他生物学标志,如黑质多巴胺转运体功能显著降低或嗅觉减退也显示异常^[23]。初级视觉皮质的葡萄糖代谢下降可能是 RBD 后续发展为路易体痴呆的潜在机制^[24]。磁共振成像显示 RBD 与路易体痴呆和轻度阿尔茨海默病的内侧颞叶损害相关^[25]。RBD 患者纹状体多巴胺转运蛋白摄取减少,经颅超声检查显示黑质回声增强,嗅觉减退。3 例诊断为帕金森病和路易体痴呆的患者经尸检发现,调节 REM 睡眠肌肉麻痹的脑干核团有神经元缺失和含 α -突触核蛋白的 Lewy 小体^[26]。iRBD 诊断后,突触核蛋白病的平均诊断年龄为 75 岁。且 iRBD 患者发展为 PD 和 DLB 比 MSA 更常见,RBD 与夜间喘鸣共存通常提示易转化为 MSA。痴呆和 PD 的发病常共存,在痴呆发病前 2 ~ 3 年可伴随轻度的认知障碍^[23]。当有帕金森症状 (PD、DLB 或 MSA) 的 iRBD 患者,强直型比震颤型多见,其病程更长,运动症状更重,对药物的反应性更差,跌倒等运动并发症的发生率更高^[27]。转化为 MSA 的患者具有震颤和小脑性共济失调症状。而 iRBD 患者伴随发作性睡病、阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹和亨廷顿病等神经系统疾病较为少见。目前认为,RBD 不是一个独立的睡眠障碍疾病,而是神经变性病早期临床标志物,是 PD、DLB 和 MSA 早期阶段的一种表现。

3.2 RBD 与突触核蛋白病的病理生理学基础

动物实验发现^[28],诸多脑干核团与基底核及边缘系统联系密切的巨细胞网状核、迷走神经背核、

中缝背核、旁正中核、蓝斑核、中缝核、脚桥核和黑质-纹状体多巴胺系统参与了 RBD 的致病过程。RBD 不仅限于脑干神经核团对 REM 睡眠的调节^[28],而且包括其他结构,如嗅觉系统、黑质系统和自主神经系统等,这也是突触核蛋白病最典型的病理改变^[28]。尽管有关脑干神经核团研究证实 PD 和 DLB 患者蓝斑复合核和黑质都有不同程度的病理损害,如神经元缺失、色素脱失、神经胶质细胞增生和路易小体形成等,但其病情程度与中缝背核、迷走神经背核、巨细胞网状核和桥脑核区变性可不一致。其中 2.5~5 年内发展为突触核蛋白病高风险的 RBD 患者,经颅超声成像(TCS)显示黑质致密部回声增强,单光子发射计算机断层成像术(SPECT)显示多巴胺转运体(DAT)功能降低,嗅觉减退、视觉功能障碍及颜色识别、辨别能力下降^[29]。病理活检发现突触核蛋白聚集在 RBD 患者结肠、颌下腺和脑干^[30]。伴有便秘、嗅觉减退、抑郁症及轻度认知障碍(尚未诊断为帕金森病或痴呆)的 RBD 患者病理活检发现神经元脱失、在心脏和肌间神经丛有 α -突触核蛋白沉积,嗅球、延髓、脑桥、中脑黑质、Meynert 基底核和杏仁核发现 Lewy 小体沉积,而新皮质往往缺乏^[31]。伴有夜间喘鸣、自主神经功能障碍和无运动障碍的 RBD 患者病理活检发现,在神经胶质细胞中发现有 α 突触核蛋白沉积,尤其典型的是 MSA^[32]。此外,尸检研究发现^[33],98% 确诊为共患 PD 或痴呆的 RBD 患者大脑中有 α 突触核蛋白沉积。最近食欲素的代谢调节异常被提议为 RBD 的分子机制。

4 RBD 的干预措施

对 RBD 患者的干预包括采取预防性保护措施,对其周围生活环境进行个体化设置。如其睡眠行为具有危险时,需给予药物治疗。氯硝西泮和褪黑素是目前唯一被推荐用于治疗 RBD 的药物^[34]。氯硝西泮通过增加对脑干 γ -氨基丁酸受体的刺激从而抑制与梦境相关的运动行为,是治疗 RBD 的一线用药,可快速降低梦境展现行为和不愉快梦境的发作频率和程度,降低 REM 睡眠紧张性的下颏肌电活动^[2]。其他苯二氮卓类药物治疗 RBD 几乎无效。睡前给予至少 2 mg 氯硝西泮为有效剂量,不持续服药或药物突然中断会使症状复发,长期使用不会产生药物耐受或依赖^[2],常见的不良反应包括嗜睡、头晕、夜间尿失禁、阳痿和认知功能损害等,可见于半数以上的患者,约 10% 的患者因不耐

受而导致治疗中断^[2]。然而氯硝西泮可使 OSAS 症状加重,也可增加认知障碍患者和老年人跌倒的风险。氯硝西泮只能治疗 RBD 症状,不能阻止神经变性病的进展。对氯硝西泮产生耐药、存在严重不良反应或 OSAS 和认知功能障碍的患者,可选择褪黑素单一或联合应用^[35]。睡前 30 min 服用褪黑素(3~12 mg),经过一周治疗可获得满意疗效。其治疗有效的机制为并不减少位相性肌肉活动,反而在一定程度上有所增加,但可以恢复 REM 期肌肉的失张力。另一方面 RBD 患者往往伴有痴呆,痴呆患者常常表现出夜间幻觉及易激惹,褪黑素对治疗这些症状有较好的疗效。就药效持续时间来说,褪黑素持续时间明显多于氯硝西泮,短则 5 周,长则 3 年,但是其并不能使合并神经退行性疾病的 RBD 完全缓解,这点或许可以通过联合氯硝西泮得以解决。总之,不论从临床症状还是神经生理表现,褪黑素可以使 iRBD 患者得到完全缓解,但是在人群中有效地精确计量和治疗时间还有待研究。褪黑素的不良反应较小,最常见的是白天嗜睡或头痛。目前多中心的开放试验表明,褪黑素受体激动剂雷美替胺对 RBD 的治疗有帮助。雷美替胺是一种褪黑素能受体(MT1 和 MT2 受体)激动剂,可降低跌倒的可能性,并且已经被建议有一些神经保护作用,在纹状体中保护 L-多巴酚^[36,37]。普拉克索对 RBD 疗效不好,并要警惕加重路易体痴呆患者病情。

对于 RBD 合并 OSAS 患者,持续正压通气治疗可改善 OSAS 症状,但不能缓解 RBD 症状^[10],这种治疗针对具有梦境展现行为的 OSAS 患者有效^[34]。持续正压通气不但可改善 OSAS 症状,也可减少做梦和觉醒次数,从而减少 RBD 发作^[38]。对于此类患者随访中应着重观察患者有无出现运动迟缓和记忆障碍症状,及时评估其发展为 PD 和痴呆的风险,定期随访的内容包括神经影像学、嗅棒测试、神经心理学评估及早期运动障碍评估等,并进行登记管理。有时 PD 和认知障碍可同时出现,多见于发展为 PD 的 RBD 患者,主要表现为动作减慢、拖曳步态、面容呆板、语音低调和摆臂幅度减小等,其次是肌强直、运动不能,而痴呆、幻视和错觉等则往往出现在 PD 诊断后若干年。对于进展为 DLB 的 RBD 患者,早期则表现为波动性认知障碍,在此期间,记忆障碍常是患者的主诉,应对其进行神经心理学测试。进展为 MSA 的 RBD 患者,几乎所有

患者会出现自主神经功能障碍,且自主神经功能障碍出现越早,MSA 进展越快,因此自主神经功能受损程度也成为 iRBD 是 α -突触核蛋白病的早期非运动症状和主要表现之一。

国际快动眼睡眠行为障碍研究小组(iRBD-SG)发表了1篇文章,认为到目前为止,还没有任何证据证明用于治疗PD的药物具有疾病修饰或神经保护作用,而研究iRBD患者则对此有帮助^[39]。

5 问题与展望

目前尽管在RBD的基础与临床研究方面取得了很大进展,但仍有很多方面值得更深入探讨和研究,包括RBD的确切流行病学、自然病程、年龄和性别间RBD严重程度的差异、氯硝西泮和褪黑素治疗RBD临床疗效的对照研究、伴轻度认知障碍的RBD发展为痴呆的几率、男性RBD高发原因、抗抑郁药在RBD患者中应用是否能引发向神经变性病的转化以及提高多导睡眠诊断特异性与准确性的方法等,上述问题的进一步澄清,无疑对加深RBD的认识及有效干预具有重要意义。此外,RBD作为神经退行性病变风险发展的最具体预测因素之一,应综合其病理生理、影像和分子生物学证据,结合体内外试验,临床及动物学方法,明确其确切发病机制。应建立早期识别高危进展风险RBD临床模型,探索发现早期临床、影像及分子生物学标记物,对尽早实施神经保护性治疗具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Ferini-Strambi L, Rinaldi F, Giora E, et al. REM sleep Behaviour Disorder[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(Suppl 1): S69-S72.
- [2] Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 677-689.
- [3] Jiang H, Huang J, Shen Y, et al. RBD and neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol* 2017; 54(4): 2997-3006.
- [4] Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK)[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 43-48.
- [5] Boeve BF. REM sleep behaviour disorder. Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 15-54.
- [6] Trotti LM. REM sleep behavior disorder in older individuals: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(6): 457-470.
- [7] Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9): 941-946.
- [8] Ju YE. Rapid eye movement sleep behavior disorder in adults younger than 50 years of age[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(8): 768-774.
- [9] American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual[M]. 2nd edn. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005, 645-652.
- [10] Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, et al. The clinical phenotype of idiopathic REM sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients[J]. *Sleep*, 2016, 39(1): 121-132.
- [11] Uguccioni G, Golmard JL, de Fontréaux AN, et al. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs. rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 2013, 14(5): 391-398.
- [12] Fantini ML, Corona A, Clerici S, et al. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorders[J]. *Neurology*, 2005, 65(7): 1010-1015.
- [13] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn[M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [14] Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9): 941-946.
- [15] Chang Y, Gu Z, Zhang S, et al. Validation of the Beijing version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-Beijing) in a mainland Chinese cohort[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 234(1): 7-15.
- [16] 畅怡, 聂秀红, 詹淑琴, 等. 快速动眼睡眠行为障碍疾病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征关系的多导睡眠监测特征研究[J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(5): 655-656.
- [17] Oudiette D, Leu S, Pottier M, et al. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults[J]. *Sleep*, 2009, 32: 1621-1627.
- [18] Derry CP. The sleep manifestations of frontal lobe epilepsy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11: 218-226.
- [19] Gaig C, Iranzo A, Santamaria J. Periodic limb movement disorder presenting as a parasomnia[J]. *J Neurol*, 2012, 259(1): 132-133.
- [20] Tolosa E, Pont Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310: 4-8.

- [21] Donaghy PC, O'Brien JT, Thomas AJ. Prodromal dementia with Lewy bodies[J]. Psychol Med, 2014, 3: 1-10.
- [22] Jennum P, Christensen JA, Zoetmulder M. Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development[J]. Nat Sci Sleep, 2016, 8: 107-120.
- [23] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 443-453.
- [24] Chiba Y, Iseki E, Fujishiro H, et al. Primary visual cortical metabolism and rapid eye movement sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 68: 137-144.
- [25] Murray ME, Ferman TJ, Boeve BF, et al. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies[J]. Neurology, 2013, 81: 1681-1689.
- [26] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 443-453.
- [27] Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. Brain, 2012, 127: 617-626.
- [28] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson disease[J]. Brain, 2009, 132: 3298-3307.
- [29] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Ann Neurol, 2011, 69: 811-818.
- [30] Sprenger FS, Stefanova N, Gelpi E. Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2015, 85: 1761-1768.
- [31] Iranzo A, Gelpi E, Tolosa E, et al. Neuropathology of prodromal Lewy body disease[J]. Mov Disord, 2014, 29: 410-415.
- [32] Gaig C, Iranzo A, Tolosa E, et al. Pathological description of a non-motor variant of multiple system atrophy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79: 1399-1400.
- [33] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder[J]. Sleep Med, 2013, 14: 754-762.
- [34] Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD)[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6: 85-95.
- [35] McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, et al. Melatonin therapy for REM sleep behaviour disorder: a critical review of evidence[J]. Sleep Med, 2015, 16: 19-26.
- [36] Kashiwara K, Nomura T, Maeda T, et al. Beneficial effects of ramelteon on rapid eye movement sleep behavior disorder associated with Parkinson's disease-results of a multicenter open trial[J]. Intern Med, 2016, 55(3): 231-236.
- [37] Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder[J]. Intern Med, 2013, 52(18): 2123-2126.
- [38] Carrasco E, Santamaria J, Iranzo A, et al. Changes in dreaming induced by CPA in severe obstructive sleep apnea syndrome patients[J]. J Sleep Res, 2006, 15: 430-436.
- [39] Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy- α consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group[J]. Sleep Med, 2013, 14(8): 795-806.