

ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ N. PARKINSON

Λία Γκίκα
Νευρολόγος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Επιστημονικός Συνεργάτης Αιγινήτειου Νοσοκομείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με N.P, είναι από τις συχνότερες και πρωιμότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια. Η πρωτοπαθής προσβολή των κέντρων ρύθμισης του κερκαδιανού κύκλου στο στέλεχος, η επιδείνωση των κινητικών και των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων κατά τη νύχτα και οι φαρμακοεπαγόμενες διαταραχές του ύπνου αποτελούν κάποιες από τις συνηθέστερες αιτίες των διαταραχών αυτών.

Η μελέτη τους παρουσιάζει αφενός κλινικό ενδιαφέρον, καθώς αποτελούν συχνό σύμπτωμα και αφετέρου ερευνητικό ενδιαφέρον, γιατί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ύπνου στη NP πιθανώς να αναδείξει τις διαταραχές αυτές ως προκλινικούς -προγνωστικούς δείκτες της νόσου και παράλληλα βοηθήσει στην πληρέστερη κατανόηση της νευροεκφυλιστικής διεργασίας στη NP.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

« Ο ύπνος διαταράσσεται σοβαρά. Οι τρομώδεις κινήσεις των κάτω άκρων κατά τον ύπνο επαυξάνονται μέχρι που ξυπνούν τον ασθενή, και συχνά επιφέρουν ένταση και πανικό..... και στα τελικά στάδια [υπάρχει] επίμονη υπνηλία με ήπιο παραλήρημα. »

James Parkinson [1]

Η πρώτη αναφορά στις διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με N. Parkinson (N.P), έγινε από τον James Parkinson στην «Πραγματεία περί της Τρομώδους Παράλυσης» το 1817, όπου περιέγραφε διαταραχές του ύπνου στα τελικά στάδια της νόσου. [2]

Σήμερα είναι γνωστό ότι οι διαταραχές ύπνου στους ασθενείς με N.P, είναι από τις συχνότερες και πρωιμότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια. [3, 4] Η πρωτοπαθής προσβολή των κέντρων ρύθμισης του κερκαδιανού κύκλου στο στέλεχος [5, 6], η επιδείνωση των κινητικών και των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων κατά τη νύχτα [7] και οι φαρμακοεπαγόμενες διαταραχές του ύπνου αποτελούν κάποιες από τις συνηθέστερες και συχνά συνυπάρχουσες αιτίες των διαταραχών αυτών.

Η καταγραφή και μελέτη των διαταραχών του ύπνου στη N.P, παρουσιάζει ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, πρώτον λόγω της σημαντικής επίπτωσης στην κλινική εικόνα των ασθενών [8] [9] [10] και στην ποιότητα ζωής αυτών [11] [12, 13] και των φροντιστών τους, δεύτερον γιατί η κατανόηση της αιτιοπαθογένειας τους συμβάλει σημαντικά στην πληρέστερη κατανόηση της νευροεκφυλιστικής διεργασίας και τρίτον γιατί κάποιες από αυτές ίσως αποτελούν προκλινικούς ή και προγνωστικούς δείκτες της νόσου [14] [15]

2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνολο των ασθενών με N.P. που εμφανίζουν διαταραχές ύπνου διακυμαίνεται από 63% έως 98% [16, 17] [18] [19, 20]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα, παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις τόσο λόγω της κλινικής υποεκτίμησης των προβλημάτων ύπνου, όσο και λόγω διαφορών στη μεθοδολογία των μελετών αλλά και στην ορολογία των διαταραχών.

Στις αρχές του 2000 δημοσιεύτηκαν δύο κλίμακες αξιολόγησης του ύπνου στους ασθενείς με N.P (Parkinson's Disease Sleep Scale 1- PDSS-1[21] SCOPA Sleep Scale [22]) και αργότερα η αναθεωρημένη (Parkinson's

Disease Sleep Scale 2- PDSS-2[23]) και η Neurodegenerative Disease Sleep Questionnaire (NDSQ) [24] οι οποίες πλέον χρησιμοποιούνται συστηματικά και βοηθούν στην επισκόπηση και καταγραφή των συχνότερων συμπτωμάτων κατά τον ύπνο στη Ν.Ρ, εισάγοντας κοινή ορολογία αλλά και υπογραμμίζοντας συμπτώματα που αρχικώς υποαξιολογούνταν. [22, 25] [26] [20, 27] [28]

Παράλληλα, η δυνατότητα της αντικειμενικοποίησης και μερικής ποσοτικοποίησης των συμπτωμάτων αυτών, με τη βοήθεια της Πολυυπνογραφίας και της Ακτιγραφίας, κατέδειξε τη μεγάλη συχνότητα και ποικιλομορφία των διαταραχών αυτών στη Ν.Ρ. [29, 30] [31]

3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

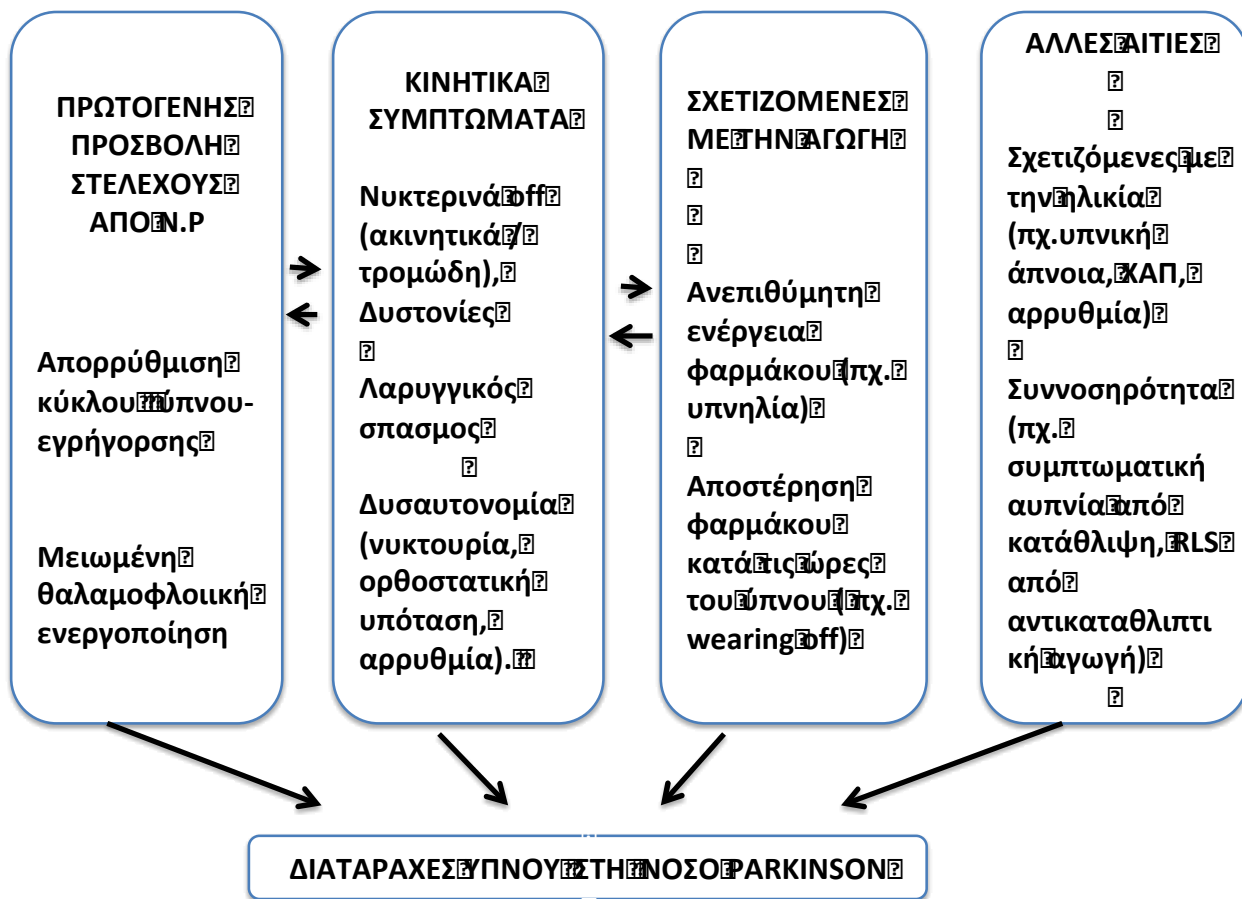
Η αιτιοπαθογένεια των διαταραχών του ύπνου στους ασθενείς με Ν.Ρ είναι πολύπλοκη και συχνά πολυπαρογοντική, καθώς πολλοί από τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν. [32] (Εικόνα 1)

Κάποιες από τις διαταραχές (RBD, RLS, αναστροφή ωραρίου ύπνου, υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία) οφείλονται σε πρωτογενή προσβολή από τη Ν.Ρ, των ντοπαμινεργικών και άλλων μη ντοπαμινεργικών πυρήνων του στελέχους [5] [33] που ρυθμίζουν τον κύκλο ύπνου –εγρήγορσης και ελέγχουν την θαλαμοφλοιϊακή ενεργοποίηση. [34] [6, 35]

Άλλες διαταραχές οφείλονται στην επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων της Ν.Ρ στη διάρκεια της νυκτερινής κατάκλισης (νυκτερινά offs, ακινητικά ή τρομώδη, δυστονίες, λαρυγγικός σπασμός) ή των δυσαυτονομικών συμπτωμάτων (νυκτουρία, ορθοστατική υπόταση, εφίδρωση, αρρυθμία). [7] [36]

Αρκετά συχνά οι διαταραχές του ύπνου σχετίζονται άμεσα με τη ντοπαμινεργική αγωγή [31] είτε ως ανεπιθύμητη ενέργεια (πχ. αγωνιστές ντοπαμίνης σχετίζονται με αιφνίδια επεισόδια ύπνου και με υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία), είτε ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης αποστέρησης της αγωγής κατά τις ώρες του ύπνου (πχ. νυκτερινά wearing off, πρωινές δυστονίες).

Τέλος, ένα μέρος των διαταραχών αυτών ενδεχομένως να είναι ανεξάρτητες από τη Ν.Ρ [37] [38] και να αποτελούν σχετιζόμενες είτε με την ηλικία των ασθενών [39] διαταραχές ύπνου (π.χ αύξηση της επίπτωσης των υπνοαπνοϊκών διαταραχών προϊούσης της ηλικίας, ΧΑΠ, καρδιακές αρρυθμίες) είτε με τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων [40] [41] (πχ. η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχές του ύπνου είτε ως σύμπτωμα είτε ως παρενέργεια των αντικαταθλιπτικής αγωγής).



Εικόνα 1: Αλληλεπιδρώντες παράγοντες στην εμφάνιση διαταραχών ύπνου στη Ν.Ρ

4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ Ν.Ρ

Οι κυριότερες διαταραχές κατά τον ύπνο στους ασθενείς με Ν.Ρ αναγράφονται στον πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΣΥΧΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ν.Ρ		
Διαταραχή Ύπνου	Συχνότητα Εμφάνισης	Βιβλιογραφικές αναφορές
1. RBD= (REM sleep Behavior Disorder) διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM	25-50%	[42] [43] [44]
2. RLS= (Restless Legs Syndrome)Σύνδρομο ανήσυχων άκρων	14,3%-56,7	[45] [46] [47]
3. NLE= (Narcolepsy Like Episodes) Επεισόδια αιφνίδιου ύπνου	9,3%	[33] [48]
4. Αναστροφή ωραρίου ύπνου	8- 12%	[39] [49]

5. EDS= (Excessive Daytime Sleepiness)Υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία	15.5-57%	[50] [51] [52] [53] [54]
6. Αϋπνία	54-60%	[55, 56]
7. Υπνική άπνοια	25-50%	[37] [38] [31] [20]
8.Λαρυγγόσπασμος -Συριγμός	5-8%	[57] [58]
9. Νυκτερινά offs (τρεμώδη ακινητικά, δυστονικά)		[32]
10. Δυσавтоνομία (νυκτουρία, καρδιακή αρρυθμία, ορθοστατική υπόταση)		[32, 59]

4.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΣΤΟ ΣΤΑΔΙΟ REM (RBD)

Η διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM (RBD= REM sleep Behavior Disorder) είναι η πιο ενδιαφέρουσα και πολυμελετημένη διαταραχή ύπνου στη NP αφού από την αρχική της περιγραφή είχε συσχετισθεί με τη νόσο. Ορίζεται ως η απώλεια της μυϊκής ατονίας κατά τη διάρκεια του σταδίου REM, που εκφράζεται με κινήσεις εκδραμάτισης του ονειρικού περιεχομένου. [60, 61]. Συνήθως πρόκειται για βίαιες κινήσεις των άκρων, σχετιζόμενες με εφιαλτικό ονειρικό περιεχόμενο (καταδίωξη από τερατόμορφα πλάσματα, σκυλιά, άγρια ζώα ή εγκληματίες) που συχνά έχουν ως αποτέλεσμα την πτώση του ασθενούς από το κρεβάτι ή/και τον τραυματισμό του ίδιου ή του παρακοιμωμένου του. [62]

Η συχνότητα της RBD στους ασθενείς με NP υπολογίζεται από 25%-60% [63, 64] [42-44] και προηγείται κατά μέσο όρο 3-11 έτη της έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων Gagnon et al., 2002, Neurology, 59, 585-9][65, 66]. Επιπλέον, παρατηρείται πολύ συχνά (60-90%) και στις άλλες συνουκλεοπάθειες (Ατροφία πολλαπλών συστημάτων, Άνοια με σωμάτια Lewy) όπου και εκεί προηγείται 25 έως και 50 έτη της κλινικής εμφάνισης των νοητικών διαταραχών [67], ενώ είναι σπάνια στις Ταοπάθειες (N.Alzheimer, Μετωποκροταφική Άνοια) [68].[69]. Η παραπάνω παρατήρηση οδήγησε στην αιτιοπαθογενετική συσχέτιση [67, 70] της RBD με τη νευροεκφύλιση λόγω εναπόθεσης α-συνουκλεΐνης, ενώ από πολλούς μελετητές η RBD θεωρείται πρώιμος κλινικός δείκτης μίας επικείμενης συνουκλεοπάθειας. [71] [72]. Συγκεκριμένα, η συνύπαρξη RBD με υποσμία, [73] [72]. ή δυσавтоνομία [74] ή /και οπτικοχωρικές διαταραχές [75] αποτελεί δείκτη αυξημένου κίνδυνου εμφάνισης NP ή άλλης συνουκλεοπάθειας.

Μεταξύ των ασθενών με NP, RBD παρατηρείται συχνότερα στους πάσχοντες από την ακινητική μορφή της νόσου [76], ενώ στα προχωρημένα στάδια της νόσου η RBD μπορεί να σχετίζεται και με άλλα μη κινητικά συμπτώματα, όπως ψευδαισθήσεις [77] [78] και νοητική έκπτωση [79].

Εντύπωση προκαλεί, ότι οι κινήσεις του ασθενούς κατά την εκδραμάτιση του ονείρου στην RBD δεν έχουν παρκινσονικά χαρακτηριστικά καθώς δεν υπάρχει τρόμος ή δυστονία, τα άκρα κινούνται γρήγορα, συντονισμένα

και συμμετρικά [64] ενώ συχνά υπάρχουν φωνές και μορφασμοί κατά τη διάρκεια των οποίων καταργείται η όποια υποφωνία ή υπομιμιά. [64] [80]. Η ανάκτηση του ελέγχου των κινήσεων κατά τη διάρκεια της RBD, υποδηλώνει την παροδική ενεργοποίηση ενός εναλλακτικού δικτύου κινητικού ελέγχου που παρακάμπτει τη ντοπαμινεργική οδό των βασικών γαγγλίων και παρέχει τη δυνατότητα φυσιολογικής κινητικότητας. Η ανάλυση των κινήσεων κατά την RBD και η ανέρευσή της αιτίας, αυτής της αυτόματης παροδικής κινητικής βελτίωσης, μπορεί αφενός να συμβάλλει καθοριστικά στη θεραπεία της NP και αφετέρου να βοηθήσει στην κατανόηση της κινητικότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου. [81]

4.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ (RLS)

Η συχνότητα του RLS είναι αυξημένη στους ασθενείς με NP σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (14,3-56,7% vs 7%) [31, 46, 47] και αποτελεί συχνό αίτιο διακεκομένου ύπνου και αϋπνίας [82] επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. [45, 83]

Συγκριτικά με την ιδιοπαθή μορφή του συνδρόμου, στους ασθενείς με NP το σύνδρομο εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (ακόμα και όταν αυτό εμφανίζεται προ της έναρξης ντοπαμινεργικής αγωγής), δεν εμφανίζουν υπεροχή οι γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και οι ασθενείς έχουν σπανιότερα οικογενειακό ιστορικό RLS. [46]. Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, στους ασθενείς με NP και RLS, η βαρύτητα του RLS σχετίζεται με τη βαρύτητα της NP [47], παρατηρείται μεγαλύτερη κινητική ανησυχία (restlessness) στην παρκινσονική πλευρά, έχουν συχνότερα ορθοστατικά επεισόδια και περισσότερο άγχος από τους ασθενείς με NP χωρίς RLS [45] [84]

Μολονότι, πολλοί μελετητές πιθανολογούν κοινή παθοφυσιολογική αρχή του RLS και της NP [85, 86], τα περισσότερα γενετικά, ιστοπαθολογικά και απεικονιστικά ευρήματα δεν επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο. [87] Τα περισσότερα δεδομένα συντείνουν στο ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς, εμφανίζουν RLS μετά την έναρξη της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Τα συμπτώματα του RLS, επιδεινώνονται με την αύξηση των δόσεων και της διάρκειας χορήγησης των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, υποδηλώνοντας ότι το σύνδρομο πιθανόν να επάγεται αλλά και να επιτείνεται από τη ντοπαμινεργική θεραπεία (dopaminergic augmentation) [88]. [89]. Παρόλα αυτά, είναι πρώιμο να θεωρηθεί το RLS ως επιφαινόμενο της NP σχετιζόμενο αποκλειστικά με την αντιπαρκινσονική αγωγή και να αποκλειστεί η πιθανή συσχέτιση του με αυτή καθαυτή τη νευροεκφυλιστική διεργασία, καθώς υπάρχουν ελάχιστες προοπτικές μελέτες παρακολούθησης ασθενών με NP και RLS προ και μετά της έναρξης ντοπαμινεργικής αγωγής.

4.3. ΥΠΕΡΜΕΤΡΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΥΠΝΗΛΙΑ (EDS=Excessive Daytime Sleepiness) -ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ (NLE= Narcolepsy Like Episodes)

Ως υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία (EDS= Excessive Daytime Sleepiness) ορίζεται η αδυναμία αφύπνισης και διατήρηση της εγρήγορσης που απαιτείται για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, με αποτέλεσμα την έκπτωση της λειτουργικότητας του ατόμου. Εκτιμάται υποκειμενικά με την κλίμακα υπνηλίας EPWORTH (μέτρηση της πιθανότητας επέλευσης ύπνου σε διαφορετικές καταστάσεις) και αντικειμενικά με την Πολλαπλή Δοκιμασία Λανθάντος Χρόνου Επέλευσης Ύπνου MSLT= Multiple Sleep Latency Test κατά την Πολυπνογραφία (πολλαπλές διαδοχικές μέτρησεις του χρόνου που απαιτείται για την επέλευση του ύπνου μετά από αφύπνιση).

Στο πλαίσιο της NP παρατηρείται σε ένα μεγάλο ποσοστό (15.5 - 57%) των ασθενών [50] [52] [53] [90] [54] και είναι πολύ συχνότερη από ότι στον αντίστοιχο πληθυσμό μαρτύρων. [53]. Αποτελεί την κλινική έκφραση της συνεπίδρασης όλων των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθολογία του ύπνου στη NP καθώς μπορεί α) να είναι πρωτογενής λόγω της άμεσης προσβολής των υποθαλαμικών κέντρων ρύθμισης του ύπνου από την εναπόθεση της συνουκλείνης

β) μπορεί να οφείλεται στη μεγάλη καταπόνηση εξαιτίας της κινητικής δυσχέρειας κατά την εγρήγορση

γ) να σχετίζεται με τις συχνές αφυπνίσεις λόγω νυκτουρίας, ακινητικών ή δυστονικών νυκτερινών συμπτωμάτων

δ) να είναι φαρμακογενής επαγόμενη ιδίως από αγωνιστές ντοπαμίνης

ε) να σχετίζεται με κατάθλιψη ή

στ) να είναι απότοκος υπνικής άπνοιας. [32]

Η EDS είναι πιο συχνή και πιο βαριά σε άρρενες ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα (στάδιο Hoehn Yahr 3-4), που παρουσιάζουν τον ακινητικό φαινότυπο της NP και πιο συγκεκριμένα τον κλινικό υπότυπο PIGD= Postural Instability-Gait –Difficulty, με κορμική αστάθεια και δυσχέρεια βάδισης) [91] [92, 93]. Στους ασθενείς αυτούς, η υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα δισταυτονομικών συμπτωμάτων, ψευδαισθήσεων και νοητικής έκπτωσης [50] [90] [54], ενώ είναι δυνατόν να εμφανίζεται από τα αρχικά στάδια της νόσου σε ηπιότερη μορφή και να επιδεινώνεται παράλληλα με την εξέλιξη της νόσου. [93]

Ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι τα παρατηρούμενα επεισόδια αιφνίδιας υπνηλίας (NLE= Narcolepsy Like Episodes) που μοιάζουν με ναρκοληπτικά επεισόδια [94] [33, 48], καθώς ο ασθενής δεν έχει καμία προειδοποίηση για την εισβολή τους και είναι εντελώς αδύνατο να τα αποτρέψει. Τα επεισόδια αυτά, είναι λιγότερο συχνά σε σχέση με την EDS (9% vs 15.5 - 57%) και έχουν σχετισθεί με τη λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης, η οποία διπλασιάζει έως και τριπλασιάζει τον κίνδυνο των NLE. [11, 95, 96] Σε αντιστοιχία με τη ναρκοληψία έχει βρεθεί ότι στη NP παρατηρείται προοδευτική απώλεια των υποθαλαμικών νευρώνων που εκκρίνουν υποκρετίνη (ορεξίνη) [33] [97] [98], χωρίς όμως να έχει διαπιστωθεί μείωση της κυκλοφορούσας στο ENY υποκρετίνης όπως συμβαίνει στη ναρκοληψία όπου συχνά συνυπάρχει και καταπληξία. Στην περίπτωση της NP τα NLE σπάνια συνοδεύονται και από καταπληξία [99], όμως συχνά αποτελούν αίτιο τραυματισμών και αυτοκινητιστικών ατυχημάτων. [11]. [100]

4.4. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ (ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ – ΛΑΡΥΓΓΟΣΠΑΣΜΟΣ)

Οι σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές είναι συχνές στους ασθενείς με NP όμως η συχνότητα αυτή δε διαφέρει σημαντικά από των ατόμων αντίστοιχης ηλικίας. [20, 101], [81] Οι συνηθέστερες διαταραχές ύπνου στη NP, είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA=Obstructive Sleep Apnea) και ο λαρυγγικός συριγμός (Stridor) που σχετίζονται πιθανώς με κινητικές διαταραχές (υπερτονία των αναπνευστικών μυών, σπασμός του λάρυγγα κατά τις ακινητικές -off- περιόδους ή δυσλειτουργία των ανωτέρων αναπνευστικών οδών λόγω τρόμου) ή με κεντρική νευροεκφύλιση των υποθαλαμικών αναπνευστικών κέντρων (ελλατωματικός έλεγχος των πνευμόνων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα) [102].

Η OSA στο πλαίσιο της NP, είναι ήπιας ή μετρίου βαρύτητας και σχεδόν ποτέ δεν παρατηρείται σοβαρός αποκορεσμός του οξυγόνου κατά τα απνοϊκά επεισόδια [102], και κατά συνέπεια δε θέτει σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Αντιθέτως ο λαρυγγικός συριγμός, αν δεν αναγνωρισθεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε τραχειοστομία ή και να αποβεί μοιραίος. Πρόκειται αρχικώς για μερική απόφραξη του λάρυγγα που οδηγεί σε έναν τραχύ υψίσυχο εισπνευστικό συριγμό και σχετίζεται με περιόδους off ή δυστονίας. [101] [57] [37] Η λαρυγγική απόφραξη συνήθως αρχίζει κατά τη νύχτα, αναγνωρίζεται από το χαρακτηριστικό ήχο και μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση μάσκας cpap, [103] [104] Η διαταραχή είναι λιγότερο συχνή στη NP (5-8%) [57] [58] ενώ είναι σημαντικά συχνότερη στην Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (30-46%) (MSA=Multiple System Atrophy) [105]

4.5 ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Η **αϋπνία** αποτελεί πιθανώς το πιο συχνό παράπονο των ασθενών με NP σε σχέση με τον ύπνο τους. Συχνά αφορά στη δυσκολία στην επέλευση του ύπνου και ακόμη συχνότερα στη δυσχέρεια της διατήρησής του. [55, 56]. Η πρώτη σχετίζεται με τη νευροεκφύλιση των ρυθμιστικών κέντρων του ύπνου, ενώ ο κατακερματισμός του ύπνου συχνά είναι απότοκος κινητικών (ακινητικά off/δυστονίες, τρόμος) και μη κινητικών συμπτωμάτων (νυκτουρία, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη). [106] Οι νυκτερινές αφυπνίσεις μπορεί να επιμηκύνονται και να προκαλούν μείωση του συνόλου των ωρών του ύπνου και ακολούθως ημερήσια υπνηλία, ενώ ο κατακερματισμός του ύπνου λόγω

των κινητικών συμπτωμάτων μπορεί να ελεγχθεί μερικώς με τη βέλτιστη ρύθμιση των βραδινών ντοπαμινεργικών φαρμάκων.

Η **νυκτουρία** είναι η συχνότερη αιτία νυκτερινών εγέρσεων στους ασθενείς με NP, αφού υπολογίζεται ότι το 62% των ασθενών παρουσιάζουν νυκτουρία, [27, 107] και ότι το ποσοστό εμφάνισης του συμπτώματος αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας (τριπλασιασμός του Odds Ratio για την εμφάνιση νυκτουρίας ανά έτος) και με την επιδείνωση της νόσου (αύξηση του Odds Ratio κατά 1,8% για κάθε αλλαγή σταδίου H&Y) [59]

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Κατά τη διάρκεια των δύο σχεδόν αιώνων από τη δημοσίευση της Πραγματείας του Parkinson's περί "Τρομώδους Παραλύσεως", η καταγραφή και κατανόηση των διαταραχών του ύπνου στη NP έχουν σημαντικά εμπλουτιστεί όμως δεν έχουν ακόμα αποκρυπτογραφηθεί.

Οι συσχετίσεις των διαταραχών αυτών με συγκεκριμένους κλινικούς υποτύπους της νόσου και η εμφάνιση αυτών αρκετά προ της κλινικής εκδήλωσης της νόσου υποσημαίνουν την άρρηκτη και πιανώς αιτιολογική σχέση τους με τη νόσο και την πιθανή μελλοντική αξιοποίηση του ως προκλινικού και προγνωστικούς δείκτες.

Επιπλέον, η μελέτη της RBD και της θεαματικής βελτίωσης της κινητικότητας των ασθενών κατά την εκδραμάτιση των ονείρων, ίσως αποκαλύψει μία εναλλακτική μη ντοπαμινεξαρτώμενη οδό κινητικότητας δίνοντας νέες θεραπευτικές προοπτικές στην αντιμετώπιση της N.P

Βιβλιογραφία

1. Potagas C: James Parkinson Πραγματεία περί της τρομώδους Παράλυσης. Βαγιονάκης, 2003.
2. Videnovic A, D Golombek: Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;243:45–56.
3. Lees AJ, NA Blackburn, VL Campbell: The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512–519.
4. Mehta SH, JC Morgan, KD Sethi: Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS Spectr* 2008;13:6–11.
5. Braak H, E Ghebremedhin, U Rub, H Bratzke, K Del Tredici: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121–134.
6. Boeve BF, MH Silber, CB Saper, TJ Ferman, DW Dickson, JE Parisi, EE Benarroch, JE Ahlskog, GE Smith, RC Caselli, M Tippman-Peikert, EJ Olson, SC Lin, T Young, Z Wszolek, CH Schenck, MW Mahowald, PR Castillo, K Del Tredici, H Braak: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770–2788.
7. Mitra T, KR Chaudhuri: Sleep dysfunction and role of dysautonomia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S93–5.
8. Merello M, A Hughes, C Colosimo, M Hoffman, S Starkstein, R Leiguarda: Sleep benefit in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:506–508.
9. Neikrug AB, JE Maglione, L Liu, L Natarajan, JA Avanzino, J Corey-Bloom, BW Palmer, JS Loreda, S Ancoli-Israel: Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1119–1129.
10. Fantini ML, L Macedo, M Zibetti, M Sarchioto, T Vidal, B Pereira, A Marques, B Debilly, P Derost, M Ulla, N Vitello, A Cicolin, L Lopiano, F Durif: Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:174–179.
11. Frucht S, JD Rogers, PE Greene, MF Gordon, S Fahn: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908–1910.
12. Louter M, MA van der Marck, DA Pevnagie, M Munneke, BR Bloem, S Overeem: Sleep matters in Parkinson's disease: use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *Eur J Neurol* 2013;20:259–265.
13. Telarovic S, D Mijatovic, I Telarovic: Effects of various factors on sleep disorders and quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2015;115:615–621.
14. dos Santos AB, KA Kohlmeier, GE Barreto: Are sleep disturbances preclinical markers of Parkinson's disease? *Neurochem Res* 2015;40:421–427.
15. Mollenhauer B, J Zimmermann, F Sixel-Doring, NK Focke, T Wicke, J Ebentheuer, M Schaumburg, E Lang, E Trautmann, H Zetterberg, P Taylor, T Friede, C Trenkwalder: Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers. *Neurology* 2016
16. Trenkwalder C: Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:107–114.

17. Kumar S, M Bhatia, M Behari: Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775–781.
18. Mondragon-Rezola E, I Arratibel-Echarren, J Ruiz-Martinez, JF Marti-Masso: [Sleep disorders in Parkinson's disease: insomnia and sleep fragmentation, daytime hypersomnia, alterations to the circadian rhythm and sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol* 2010;50 Suppl 2:S21–6.
19. Prudon B, GW Duncan, TK Khoo, AJ Yarnall, KN Anderson: Primary sleep disorder prevalence in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:259–262.
20. Alatrste-Booth V, M Rodriguez-Violante, A Camacho-Ordonez, A Cervantes-Arriaga: Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:241–245.
21. Chaudhuri KR, S Pal, A DiMarco, C Whately-Smith, K Bridgman, R Mathew, FR Pezzela, A Forbes, B Hogl, C Trenkwalder: The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629–635.
22. Marinus J, M Visser, JJ van Hilten, GJ Lammers, AM Stiggebout: Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003;26:1049–1054.
23. Trenkwalder C, R Kohonen, B Hogl, V Metta, F Sixel-Doring, B Frauscher, J Hulsmann, P Martinez-Martin, KR Chaudhuri: Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011;26:644–652.
24. Scullin MK, TL Harrison, SA Factor, DL Bliwise: A Neurodegenerative Disease Sleep Questionnaire: principal component analysis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014;336:243–246.
25. Tse W, Y Liu, GM Barthlen, TD Halbig, SV Tolgyesi, JM Gracies, CW Olanow, WC Koller: Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:317–321.
26. Martinez-Martin P, M Visser, C Rodriguez-Blazquez, J Marinus, KR Chaudhuri, JJ van Hilten: SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1681–1688.
27. Vaughan CP, JL Juncos, LM Trotti, TMn Johnson, DL Bliwise: Nocturia and overnight polysomnography in Parkinson disease. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32:1080–1085.
28. Maiga B, MS Diop, M Sangare, K Dembele, L Cisse, O Kone, LB Seck, G Landoure, CO Guinto, M Ndiaye, MM Ndiaye: Sleep quality assessment in 35 Parkinson's disease patients in the Fann Teaching Hospital, Dakar, Senegal. *Rev Neurol (Paris)* 2016
29. Montplaisir J, JF Gagnon, ML Fantini, RB Postuma, Y Dauvilliers, A Desautels, S Rompre, J Paquet: Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044–2051.
30. Peeraully T, MH Yong, S Chokroverty, EK Tan: Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord* 2012;27:1729–1737.
31. Joy SP, S Sinha, PK Pal, S Panda, M Philip, AB Taly: Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naive Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:287–291.
32. Diederich NJ, DJ McIntyre: Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J. Neurol. Sci.* 2012;314:12–19.
33. Haq IZ, Y Naidu, P Reddy, KR Chaudhuri: Narcolepsy in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2010;10:879–884.
34. Rye DB, DL Bliwise, B Dihenia, P Gurecki: FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J. Sleep Res.* 2000;9:63–69.
35. Rye DB: The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004;63:S2–7.
36. Kim JS, HE Park, YS Oh, SH Lee, JW Park, BC Son, KS Lee: Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder. *J. Neurol. Sci.* 2016;362:59–63.
37. Cochen De Cock V, M Abouda, S Leu, D Oudiette, E Roze, M Vidailhet, T Similowski, I Arnulf: Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010;11:247–252.
38. Nomura T, Y Inoue, M Kobayashi, K Namba, K Nakashima: Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2013;327:22–24.
39. Mattis J, A Sehgal: Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:192–203.
40. Riedel O, I Heuser, J Klotsche, R Dodel, HU Wittchen: Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:27–34.
41. Riedel O, J Klotsche, A Spottke, G Deuschl, H Forstl, F Henn, I Heuser, W Oertel, H Reichmann, P Riederer, C Trenkwalder, R Dodel, HU Wittchen: Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2010;257:1073–1082.
42. Poryazova R, M Oberholzer, CR Baumann, CL Bassetti: REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med* 2013;9:55–9A.
43. Mahajan A, LS Rosenthal, C Gamaldo, RE Salas, GM Pontone, A McCoy, C Umeh, Z Mari: REM Sleep Behavior and Motor Findings in Parkinson's Disease: A Cross-sectional Analysis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:245.
44. Jankovic M, M Svetel, V Kostic: Frequency of REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 2015;72:442–446.

45. Fereshtehnejad SM, M Shafieesabet, GA Shahidi, A Delbari, J Lökk: Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand* 2015;131:211–218.
46. Ylikoski A, K Martikainen, M Partinen: Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2015;73:212–219.
47. Zhu XY, Y Liu, XJ Zhang, WH Yang, Y Feng, WG Ondo, EK Tan, YC Wu: Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2015;357:109–114.
48. Ylikoski A, K Martikainen, T Sarkanen, M Partinen: Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med* 2015;16:540–544.
49. Suzuki K, M Miyamoto, T Miyamoto, K Hirata: Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:8.
50. Tandberg E, JP Larsen, K Karlsen: Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999;14:922–927.
51. Arnulf I: Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005;9:185–200.
52. Breen DP, CH Williams-Gray, SL Mason, T Foltynie, RA Barker: Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:233–234.
53. Hogl B, K Seppi, E Brandauer, S Glatzl, B Frauscher, U Niedermuller, G Wenning, W Poewe: Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18:319–323.
54. Schulte EC, J Winkelmann: When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011;258:S328–35.
55. Gjerstad MD, T Wentzel-Larsen, D Aarstrand, JP Larsen: Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:476–479.
56. Ylikoski A, K Martikainen, M Sieminski, M Partinen: Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci* 2015;36:2003–2010.
57. Corbin DO, AC Williams: Stridor during dystonic phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:821–822.
58. Gdynia HJ, J Kassubek, AD Sperfeld: Laryngospasm in neurological diseases. *Neurocrit Care* 2006;4:163–167.
59. Rana AQ, H Vaid, MR Akhter, NY Awan, A Fattah, MH Cader, K Hafez, MA Rana, MS Yousuf: Prevalence of nocturia in Parkinson's disease patients from various ethnicities. *Neurol. Res.* 2014;36:234–238.
60. Schenck CH, SR Bundlie, MG Ettinger, MW Mahowald: Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308.
61. Schenck CH, SR Bundlie, MW Mahowald: Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388–393.
62. Schenck CH, SA Lee, MA Bornemann, MW Mahowald: Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci* 2009;54:1475–1484.
63. Gagnon JF, MA Bedard, ML Fantini, D Petit, M Panisset, S Rompre, J Carrier, J Montplaisir: REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585–589.
64. De Cock VC, M Vidailhet, S Leu, A Teixeira, E Apartis, A Elbaz, E Roze, JC Willer, JP Derenne, Y Agid, I Arnulf: Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007;130:450–456.
65. Postuma RB, JF Gagnon, S Rompre, JY Montplaisir: Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:239–244.
66. Postuma RB: Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S1–4.
67. Claassen DO, KA Josephs, JE Ahlskog, MH Silber, M Tippmann-Peikert, BF Boeve: REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494–499.
68. Boeve BF, MH Silber, TJ Ferman, JA Lucas, JE Parisi: Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–630.
69. Plazzi G, R Corsini, F Provini, G Pierangeli, P Martinelli, P Montagna, E Lugaresi, P Cortelli: REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094–1097.
70. Postuma RB, CH Adler, BN Dugger, JG Hentz, HA Shill, E Driver-Dunckley, MN Sabbagh, SA Jacobson, CM Belden, LI Sue, G Serrano, TG Beach: REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1413–1417.
71. Jiang H, J Huang, Y Shen, S Guo, L Wang, C Han, L Liu, K Ma, Y Xia, J Li, X Xu, N Xiong, T Wang: RBD and Neurodegenerative Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2016
72. Mehta SH, CH Adler: Advances in Biomarker Research in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:7.
73. Stiasny-Kolster K, Y Doerr, JC Moller, H Hoffken, TM Behr, WH Oertel, G Mayer: Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005;128:126–137.
74. Ferini-Strambi L, A Oldani, M Zucconi, S Smirne: Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 1996;19:367–369.

75. Ferini-Strambi L, MR Di Gioia, V Castronovo, A Oldani, M Zucconi, SF Cappa: Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* 2004;62:41–45.
76. Kumru H, J Santamaria, E Tolosa, A Iranzo: Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007;8:779–783.
77. Onofrj M, L Bonanni, G Albani, A Mauro, D Bulla, A Thomas: Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J. Neurol. Sci.* 2006;248:143–150.
78. Benbir G, S Ozekmekci, M Cinar, F Beskardes, H Apaydin, E Erginoz: Features associated with the development of hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;114:239–243.
79. Vendette M, JF Gagnon, A Decary, J Massicotte-Marquez, RB Postuma, J Doyon, M Panisset, J Montplaisir: REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843–1849.
80. De Cock VC, R Debs, D Oudiette, S Leu, F Radji, M Tiberge, H Yu, S Bayard, E Roze, M Vidailhet, Y Dauvilliers, O Rascol, I Arnulf: The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011;134:856–862.
81. De Cock VC, M Vidailhet, I Arnulf: Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:254–266.
82. Klingelhoef L, A Rizos, A Sauerbier, S McGregor, P Martinez-Martin, H Reichmann, M Horne, KR Chaudhuri: Night-time sleep in Parkinson's disease - the potential use of Parkinson's KinetiGraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol* 2016
83. Rijsman RM, LF Schoonderman, RS Rundervoort, M Louter: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S5–9.
84. Moccia M, R Erro, M Picillo, G Santangelo, E Spina, R Allocca, K Longo, M Amboni, R Palladino, R Assante, S Pappata, MT Pellecchia, P Barone, C Vitale: A Four-Year Longitudinal Study on Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease. *Sleep* 2016;39:405–412.
85. Guerreiro TM, DR Nishikawa, LC Ferreira, HA Melo, RC Prado: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: clinical characteristics and biochemical correlations. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:869–872.
86. Gan-Or Z, RN Alcalay, A Bar-Shira, CS Leblond, RB Postuma, S Ben-Shachar, C Waters, A Johnson, O Levy, A Mirelman, M Gana-Weisz, N Dupre, J Montplaisir, N Giladi, S Fahn, L Xiong, PA Dion, A Orr-Urtreger, GA Rouleau: Genetic markers of Restless Legs Syndrome in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:582–585.
87. Moller JC, M Unger, K Stiasny-Kolster, WH Oertel: Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J. Neurol. Sci.* 2010;289:135–137.
88. Allen RP, CJ Earley: Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–213.
89. Marchesi E, A Negrotti, M Angelini, M Goldoni, G Abrignani, S Calzetti: A prospective study of the cumulative incidence and course of restless legs syndrome in de novo patients with Parkinson's disease during chronic dopaminergic therapy. *J. Neurol.* 2016;263:441–447.
90. Shpirer I, A Miniovitz, C Klein, R Goldstein, T Prokhorov, J Theitler, L Pollak, JM Rabey: Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 2006;21:1432–1438.
91. Gjerstad MD, D Aarsland, JP Larsen: Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544–1546.
92. Tholfsen LK, JP Larsen, J Schulz, OB Tysnes, MD Gjerstad: Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology* 2015;85:162–168.
93. Zhu K, JJ van Hilten, J Marinus: Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:34–40.
94. Baumann C, L Ferini-Strambi, D Waldvogel, E Werth, CL Bassetti: Parkinsonism with excessive daytime sleepiness--a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005;252:139–145.
95. Ondo WG, K Dat Vuong, H Khan, F Atassi, C Kwak, J Jankovic: Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392–1396.
96. Hobson DE, AE Lang, WR Martin, A Razmy, J Rivest, J Fleming: Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455–463.
97. Thannickal TC, YY Lai, JM Siegel: Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586–1595.
98. Breen DP, C Nombela, R Vuono, PS Jones, K Fisher, DJ Burn, DJ Brooks, AB Reddy, JB Rowe, RA Barker: Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016
99. Fialova M, P Dvorak, P Dusek, P Kovalska, K Sonka: Narcolepsy with cataplexy and Parkinson's disease. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett* 2015;36:226–230.
100. Meindorfner C, Y Korner, JC Moller, K Stiasny-Kolster, WH Oertel, HP Kruger: Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord* 2005;20:832–842.
101. Vas CJ, M Parsonage, OC Lord: Parkinsonism associated with laryngeal spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:401–403.
102. Diederich NJ, M Vaillant, M Leischen, G Mancuso, S Golinval, R Nati, M Schlessler: Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;20:1413–1418.

103. Iranzo A, J Santamaria, E Tolosa: Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet* 2000;356(9238):1329–1330.
104. Iranzo A, J Santamaria, E Tolosa, I Vilaseca, F Valldeoriola, MJ Marti, E Munoz: Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2004;63:930–932.
105. Vetrugno R, F Provini, P Cortelli, G Plazzi, EM Lotti, G Pierangeli, C Canali, P Montagna: Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med* 2004;5:21–30.
106. Chaudhuri KR, AH Schapira: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–474.
107. Martinez-Martin P, AH Schapira, F Stocchi, K Sethi, P Odin, G MacPhee, RG Brown, Y Naidu, L Clayton, K Abe, Y Tsuboi, D MacMahon, P Barone, M Rabey, U Bonuccelli, A Forbes, K Breen, S Tluk, CW Olanow, S Thomas, D Rye, A Hand, AJ Williams, W Ondo, KR Chaudhuri: Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623–1629.