

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Οι διαταραχές ύπνου στο πλαίσιο της νόσου Parkinson

Η νόσος Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική πάθηση που προσβάλλει κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας. Τα τελευταία έτη δίνεται ολοένα και μεγαλύτερη προσοχή στα μη κινητικά συμπτώματα, καθώς ευθύνονται για αύξηση της νοσηρότητας και απώλεια της αυτονομίας. Οι διαταραχές ύπνου είναι μια από τις πλέον ενοχλητικές μη κινητικές εκδηλώσεις. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών πάσχουν από διάφορες μορφές διαταραχών ύπνου. Αν και η φυσιολογική γήρανση διαταράσσει τον κερκάρδιο ρυθμό, μεγάλου βαθμού διαταραχή μπορεί να συνδέεται με τη νόσο Parkinson. Άλλες διαταραχές που έχουν αναγνωριστεί είναι η αϋπνία, η διαταραχή στο στάδιο REM του ύπνου, οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Η ακριβής συχνότητα των επί μέρους διαταραχών είναι άγνωστη λόγω της ποικιλίας των διαγνωστικών κριτηρίων. Κάποιες εμφανίζονται πρώιμα, ενώ άλλες μεταγενέστερα στην πορεία της νόσου. Σε κάθε περίπτωση οι διαταραχές ύπνου είναι βασικό να αναζητούνται και να αντιμετωπίζονται. Επιδρούν δυσμενώς στην ποιότητα ύπνου, μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα των ασθενών και έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Parkinson είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη<sup>1,2</sup> νευροεκφυλιστική διαταραχή.<sup>3,4</sup> Έχει ως τελική κατάληξη την αναπηρία<sup>1</sup> και επιφέρει τον θάνατο<sup>5</sup> μέσα σε διάστημα 15 ετών από τη διάγνωση.<sup>6</sup> Αποσπασματικές αναφορές για τη νόσο υπάρχουν σε αρχαία κείμενα που βρέθηκαν στην Ινδία και στην Κίνα.<sup>7</sup> Η πρώτη όμως ολοκληρωμένη περιγραφή έγινε το 1817 από τον James Parkinson στο έργο του «Δοκίμιο για την τρομώδη παράλυση».<sup>2,3,8</sup> Αργότερα, ο Jean-Marie Charcot τη μετονόμασε σε νόσο του Parkinson προς τιμήν του.<sup>7,8</sup>

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι το δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης νευροεκφυλιστικό νόσημα<sup>1,2,9-11</sup> μετά τη νόσο Alzheimer.<sup>6,12</sup> Προσβάλλει άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας,<sup>7</sup> με μέσο όρο ηλικίας κατά τη διάγνωση τα 60 έτη.<sup>2,6</sup> Οι άνδρες νοσούν συχνότερα από τις γυναίκες,<sup>9</sup> με αναλογία 1,5:1.<sup>5</sup> Η πιθανότητα νόσησης αυξάνεται με την ηλικία<sup>3,9,10</sup> και στα δύο φύλα.<sup>1</sup>

Συναντάται συχνότερα στις δυτικές χώρες παρά στην Ασία.<sup>9</sup> Ο αριθμός των πασχόντων παρουσίασε ραγδαία

άνοδο τα τελευταία έτη.<sup>13</sup> Στις βιομηχανοποιημένες χώρες ο επιπολασμός είναι 0,3% για τον γενικό πληθυσμό, ενώ προσεγγίζει το 1% στις ηλικίες >60 ετών<sup>1</sup> και το 3% στα άτομα >80 ετών.<sup>6</sup> Ο αριθμός των πασχόντων σε ολόκληρο τον κόσμο αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2040.<sup>10</sup>

Η νόσος Parkinson είναι το νευρολογικό νόσημα με τον ταχύτερα αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως, σε βαθμό τέτοιο ώστε να δικαιολογείται ο χαρακτηρισμός της ως πανδημία από μη μεταδοτικό νόσημα.<sup>7</sup> Το γεγονός εξηγείται από τη μεταβολή των δημογραφικών στοιχείων του πληθυσμού,<sup>1</sup> τις νεότερες θεραπευτικές τεχνικές που αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσης<sup>9</sup> και την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη.<sup>5</sup> Φαίνεται ότι είναι απότοκη της συνδυασμένης επίδρασης διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων στο κατάλληλο γενετικό περιβάλλον.<sup>5,14</sup> Αν και μπορεί να υπάρχει γενετικό υπόβαθρο, οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές.<sup>6,15</sup> Μόνο το 10% αποδίδεται σε μεταλλάξεις, ενώ έχουν εντοπιστεί 23 υπεύθυνοι γενετικοί τόποι.<sup>15</sup> Εκτός από τα γονίδια, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ορισμένες χημικές ουσίες (φυτοφάρμακα, διαλύτες, βαρέα μέταλλα)<sup>7</sup> και η μείωση της χρήσης καπνού<sup>7,13</sup> έχουν ενοχοποιηθεί.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(2):177-186  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(2):177-186

**Β. Καραδήμα,<sup>1</sup>**  
**Θ. Κοινωνάς<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα  
<sup>2</sup>Royal Devon and Exeter Hospital,  
NHS Foundation Trust, Exeter,  
Ηνωμένο Βασίλειο

Sleep disorders  
in Parkinson's disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Διαταραχές ύπνου  
Επιδημιολογία  
Μη κινητικά συμπτώματα  
Νόσος Parkinson

Υποβλήθηκε 21.9.2020  
Εγκρίθηκε 5.10.2020

### 3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή είναι η δραματική ελάττωση των επιπέδων ντοπαμίνης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων.<sup>16</sup> Ιστολογικά, παρατηρείται απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας που εδράζεται στο στέλεχος του εγκεφάλου,<sup>6,14,15,17</sup> με αποτέλεσμα την έλλειψη ντοπαμίνης.<sup>18</sup> Χαρακτηριστική είναι η συσσώρευση α-συνουκλείνης και ουβικουιτίνης, που ανιχνεύονται ως σωμάτια Lewy μέσα στους εναπομείναντες νευρώνες.<sup>15</sup>

Τα σωμάτια Lewy είναι πρωτεϊνικοί σχηματισμοί ακανόνιστου σφαιρικού σχήματος<sup>1</sup> που εντοπίζονται στο νευρόπλασμα και στις νευρικές προσεκβολές.<sup>6</sup> Οι προσεκβολές των κατεστραμμένων νευρικών κυττάρων αναγνωρίζονται ως ατρακτοειδή ή νηματοειδή κατάλοιπα, τα οποία ενίοτε σχηματίζουν διακλαδώσεις.<sup>1</sup> Οι ανωτέρω μεταβολές συνοδεύονται από γλοίωση.<sup>17</sup>

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι πριν από τις κλασικές βλάβες λαμβάνει χώρα καταστροφή νευρώνων, η οποία δεν σχετίζεται με την οδό της ντοπαμίνης.<sup>18</sup> Επί πλέον, έχει βρεθεί ότι σε πρώτη φάση η εκφύλιση των μη ντοπαμινεργικών νευρώνων έχει ταχεία εξέλιξη και συμβαίνει σε μεγαλύτερη έκταση συγκριτικά με τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες.<sup>8</sup> Η πρώιμη εκφύλιση των αντίστοιχων περιοχών του εγκεφάλου είναι υπεύθυνη για τα μη κινητικά συμπτώματα κατά το προσυμπτωματικό στάδιο της νόσου.<sup>5,11,18</sup>

### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος Parkinson εκδηλώνεται με έναν συνδυασμό κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων.<sup>2,4,5,12,15,19</sup> Η μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων οδήγησε στη διαπίστωση ότι μάλλον πρόκειται για σύνδρομο.<sup>8,20</sup> Η νεότερη άποψη την προσδιορίζει ως ένα προοδευτικά εξελισσόμενο πολυοργανικό νόσημα με ποικίλες νευρολογικές και μη κινητικές εκδηλώσεις.<sup>18</sup>

Τα κύρια συμπτώματα είναι κινητικά<sup>3,21</sup> και εμφανίζονται μετά την απώλεια του 80% των νευρώνων της μέλαινας ουσίας.<sup>1,20</sup> Τα συμπτώματα επιδεινώνονται, αλλά όχι με σταθερό ρυθμό. Η επιδείνωση είναι ταχύτερη σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας και σε όσους είχαν έντονα κινητικά συμπτώματα κατά τη διάγνωση.<sup>10</sup> Η διάγνωση είναι κλινική<sup>10</sup> και τίθεται όταν υπάρχει βραδυκινησία που συνοδεύεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: μυϊκή δυσκαμψία, τρόμος ηρεμίας (4–6 Hz) και αστάθεια μη οφειλόμενη σε άλλο αίτιο.<sup>1,5</sup> Αρχικά, τα συμπτώματα είναι ήπια και εντοπίζονται ετερόπλευρα.<sup>1</sup>

Άλλα κινητικά συμπτώματα που ενδέχεται να παρατηρηθούν είναι η υπομιμία, η υποφωνία, η δυσφαγία, η

μικρογραφία, οι διαταραχές στην όραση, η κύρτωση του κορμού και το «πάγωμα» των κινήσεων. Η αναζήτησή τους βοηθά στην κατάταξη του ασθενούς σε ορισμένο υπότυπο της νόσου.<sup>6</sup>

Τα μη κινητικά συμπτώματα έχουν ευρύ φάσμα,<sup>22,23</sup> όμως παρά την ηχηρή παρουσία τους κανένα από αυτά δεν συμπεριλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Parkinson.<sup>24</sup> Μπορεί να περιλαμβάνουν νευροψυχιατρικές διαταραχές, έκπτωση νοητικού επιπέδου, διαταραχές ύπνου, αισθητηριακές διαταραχές<sup>1,4</sup> και εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές ούρησης).<sup>2</sup>

Τα τελευταία έτη, η υποσμία/ανοσμία, η δυσκοιλιότητα, η διαταραχή ύπνου σταδίου REM, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, το άγχος, η κατάθλιψη, η νοητική έκπτωση, η ορθοστατική υπόταση, η στυτική δυσλειτουργία και οι διαταραχές ούρησης έχουν αναγνωριστεί ως βιοδείκτες της νόσου Parkinson.<sup>20</sup> Όμως, ο κατάλογος των μη κινητικών συμπτωμάτων δεν τελειώνει εδώ, αφού μπορεί να προστεθεί πλήθος άλλων ενοχλημάτων όπως απώλεια γεύσης, ανηδονία, απάθεια, ήπια προβλήματα μνήμης, μετεωρισμός, υπερβολική εφίδρωση και πόνος.<sup>1</sup> Γι' αυτόν τον λόγο, νέα συμπτώματα σε προηγουμένως υγιή άτομα πρέπει πάντα να διερευνώνται σχολαστικά.

Όπως προαναφέρθηκε, τα μη κινητικά συμπτώματα ενδέχεται να κάνουν την εμφάνισή τους 5–20 έτη<sup>20</sup> πριν από την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων,<sup>4,18</sup> ενώ η παρουσία τους μπορεί να επιβραδύνει τη διάγνωση.<sup>1</sup> Συνήθως δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με λεβοντόπα και μαζί με τα ανθεκτικά στη λεβοντόπα κινητικά συμπτώματα κυριαρχούν στο τελικό στάδιο της νόσου.<sup>4</sup>

Η αναζήτηση και η αντιμετώπιση των μη κινητικών συμπτωμάτων κατά την πορεία της νόσου είναι ζωτικής σημασίας. Η ύπαρξή τους μειώνει τη λειτουργικότητα<sup>25</sup> και υπονομεύει την αυτονομία των ασθενών,<sup>11</sup> επιδεινώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής.<sup>4,6,18,22</sup> Επί πλέον, αυξάνει την πιθανότητα νοσηλείας και μπορεί να τετραπλασιάσει το κόστος.<sup>18</sup>

Η αναγνώριση μη κινητικών συμπτωμάτων κατά το προσυμπτωματικό στάδιο θα μπορούσε στο μέλλον να αποτελέσει ένδειξη για πρώιμη χορήγηση νευροπροστατευτικής θεραπείας<sup>4</sup> (μέχρι στιγμής τέτοιου είδους θεραπεία βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο).<sup>10</sup> Η κατηγορία των ενδεχομένως μελλοντικών ασθενών θα ήταν ιδανική για συμμετοχή σε πειραματικές θεραπείες, αφού απουσιάζει η συγχυτική δράση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων και οι θεραπευτικές επιλογές είναι περισσότερες.<sup>20</sup>

Στη συνέχεια, θα γίνει μια συνοπτική παρουσίαση των διαταραχών ύπνου ως μη κινητικό σύμπτωμα της νόσου Parkinson.

## 5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Η πρώτη αναφορά στις διαταραχές ύπνου στο πλαίσιο της νόσου Parkinson είχε ήδη γίνει στην πρώτη περιγραφή της νόσου<sup>17,26,27</sup> ως υπερβολική εξάντληση και υπνηλία κατά το τελικό στάδιο.<sup>3</sup> Το επόμενο διάστημα όμως τα κινητικά συμπτώματα μονοπώλησαν το κλινικό ενδιαφέρον.<sup>4,28</sup> Πριν από περίπου 20 έτη τα μη κινητικά συμπτώματα, μεταξύ των οποίων και οι διαταραχές ύπνου, επανήλθαν στο προσκήνιο χάρη στην ανάπτυξη αντικειμενικών εργαλείων εκτίμησής τους.<sup>8</sup> Μετά το 2000 η εισαγωγή ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης του ύπνου για ασθενείς με νόσο Parkinson διευκόλυνε την ανίχνευση και την ταξινόμηση των διαταραχών ύπνου. Ακόμη, υπάρχει πλέον η δυνατότητα επαλήθευσης των κλινικών ευρημάτων, αφού καθιερώθηκε η διενέργεια πολυύπνογραφίας και ακτιγραφίας.<sup>26</sup>

Η εμφάνιση διαταραχών στον ύπνο είναι συνιστώσα πληθώρας παραγόντων. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η ίδια η γήρανση διαταράσσει την αρχιτεκτονική του ύπνου και μεταβάλλει την κερκάδια ρυθμικότητα προκαλώντας προβλήματα στον ύπνο.<sup>24</sup>

Στις φυσιολογικές επιδράσεις της γήρανσης έρχονται να προστεθούν η καταστροφή ντοπαμινεργικών και μη ντοπαμινεργικών νευρικών οδών που ρυθμίζουν τον ύπνο,<sup>26</sup> καθώς και οι διαταραχές στην έκκριση κορτιζόλης και μελατονίνης που συμβαίνουν στη νόσο Parkinson.<sup>22</sup> Επιπρόσθετα, η παρουσία κινητικών συμπτωμάτων (ακίνητικά ή τρομώδη νυχτερινά off, δυστονία, λαρυγγικός σπασμός)<sup>26</sup> κατά τη διάρκεια της νύκτας, ο πόνος, οι εφιάλτες, η νοητική έκπτωση και η νυκτουρία οποιασδήποτε αιτιολογίας έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη διατάραξη του ύπνου.<sup>24</sup> Στα τελικά στάδια της νόσου οι διαταραχές ύπνου εντείνονται.<sup>29</sup>

Η λήψη ντοπαμινεργικών φαρμάκων έχει απρόβλεπτα αποτελέσματα,<sup>28</sup> αφού είτε εξαλείφει τα κινητικά συμπτώματα τη νύκτα και βελτιώνει την ποιότητα ύπνου είτε προκαλεί αύπνια και καταστολή την ημέρα.<sup>24</sup> Η δοσολογία χορήγησής τους είναι καθοριστική. Σε χαμηλές δόσεις προκαλούν υπνηλία, ενώ με την αύξηση της δόσης το αποτέλεσμα αντιστρέφεται.<sup>30</sup> Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία επιτείνει τα προβλήματα στον ύπνο.<sup>29</sup>

Τέλος, η ηλικία από μόνη της αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου.<sup>29</sup> Η συνύπαρξη άλλων παθήσεων και η λήψη χρόνιας αγωγής μπορεί επίσης να επιδεινώσει την κατάσταση.<sup>26</sup>

Οι διαταραχές ύπνου κατατάσσονται στα πλέον βασανιστικά μη κινητικά συμπτώματα.<sup>14</sup> Η κακή ποιότητα ύπνου έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής,<sup>3,29-31</sup> ενώ εγείρονται και θέματα ασφάλειας.<sup>11,27</sup> Επίσης, υπονομεύεται

η αυτονομία του ασθενούς, αφού είναι πιο πιθανή η ανάγκη εισαγωγής σε δομή φροντίδας.<sup>3,30</sup> Το ποσοστό κατάθλιψης είναι μεγαλύτερο σε παρκινσονικούς ασθενείς που πάσχουν από κάποια διαταραχή στον ύπνο.<sup>12</sup> Τελικά, η ύπαρξη διαταραχών ύπνου αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.<sup>11</sup> Αντίστροφα, η ικανοποιητική αντιμετώπισή τους προσφέρει στους ασθενείς το λεγόμενο «όφελος ύπνου».<sup>17</sup>

Οι διαταραχές ύπνου είναι συνήθεις σε όλες τις συνουκλείνοπάθειες.<sup>21</sup> Υπολογίζεται ότι το 90% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με νόσο Parkinson εμφανίζουν κάποια διαταραχή του ύπνου,<sup>11,22,32</sup> η οποία είναι το αθροιστικό αποτέλεσμα ποικίλων αιτιών, όπως έντονα κινητικά συμπτώματα, άγχος, κατάθλιψη, έκπτωση νοητικής λειτουργίας και ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας.<sup>2</sup>

Η ακριβής συχνότητα των επί μέρους διαταραχών είναι άγνωστη λόγω χρήσης διαφορετικής ορολογίας,<sup>26</sup> αλλά και διαφορών στη μεθοδολογία μεταξύ των ερευνητών.<sup>17,24,27</sup> Είναι πάντως βέβαιο ότι η συχνότητα υποεκτιμάται,<sup>26</sup> καθώς αφ' ενός μεν οι ασθενείς δεν συσχετίζουν το σύμπτωμα με τη νόσο και δεν το αναφέρουν, αφ' ετέρου δε οι ιατροί δεν το αναζητούν πάντα.<sup>18,27,32</sup>

Είναι γνωστό ότι κάποιες από τις διαταραχές ύπνου προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων.<sup>11,17</sup> Η παρουσία τους ενδέχεται να είναι πρώιμη εκδήλωση ή να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου Parkinson.<sup>14,21</sup> Σε πρόσφατη μελέτη σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο προέκυψε ότι οι περισσότεροι από τους μισούς (στην πλειοψηφία τους γυναίκες) αντιμετώπιζαν προβλήματα με τον ύπνο κατά το διάστημα πριν από τη διάγνωση.<sup>19</sup>

Καταστάσεις που έχουν συνδεθεί με τη μετέπειτα εμφάνιση νόσου Parkinson είναι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η διαταραχή στο στάδιο REM του ύπνου και οι συχνοί εφιάλτες.<sup>1</sup> Άτομα με επηρεασμένη ποιότητα και διάρκεια του ύπνου, ιδιαίτερα αν βαίνει επιδεινούμενη, είναι πολύ πιθανό να νοσήσουν μέσα στα επόμενα 2-6 έτη.<sup>21</sup>

Πιο αναλυτικά, στη νόσο Parkinson έχουν αναγνωριστεί οι παρακάτω διαταραχές ύπνου.

### 5.1. Διατάραξη του κερκάδιου ρυθμού

Ο κερκάδιος ρυθμός (ΚΡ) είναι βιολογικός ρυθμός διάρκειας 24 ωρών με περιοδικό χαρακτήρα.<sup>17,28</sup> Το κερκάδιο σύστημα δεν είναι τίποτα άλλο από μια ιεραρχία ρολογιών.<sup>33</sup> Το κεντρικό ρολόι βρίσκεται στον υποθάλαμο και στέλνει εντολές στα ρολόγια τα οποία βρίσκονται στα περιφερικά όργανα χρησιμοποιώντας πληροφορίες που λαμβάνει από τον αμφιβληστροειδή.<sup>15</sup>

Η ρύθμιση είναι ενδογενής μέσω νευροορμονικών οδών,<sup>33</sup> βρίσκεται όμως σε μια συνεχή και δυναμική αλληλεπίδραση με μεταβλητές του περιβάλλοντος (φως, θερμοκρασία, φυσική δραστηριότητα, λήψη τροφής).<sup>33,34</sup> Η επίδραση του ΚΡ είναι καταλυτική στην ημερήσια ρύθμιση των φυσιολογικών λειτουργιών και της συμπεριφοράς.<sup>15,28</sup> Ο κύκλος εγρήγορσης-ύπνου είναι αποτέλεσμα της κερκάδιας ρυθμικότητας.<sup>28,33</sup>

Οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη φυσιολογική γήρανση συχνά διαταράσσουν τον ΚΡ. Πιο συγκεκριμένα, η ώρα νυκτερινής έλευσης του ύπνου και πρωινής έγερσης μετατοπίζονται περίπου 1 ώρα νωρίτερα.<sup>14</sup> Η συνολική διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου μειώνονται αισθητά.<sup>14,33,35</sup> Επίσης, η ανάκαμψη από τυχόν μεταβολές του κύκλου εγρήγορσης-ύπνου καθυστερεί.<sup>2</sup> Έτσι, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν είναι σπάνιο φαινόμενο, ακόμη και στους υγιείς ηλικιωμένους.<sup>33,35</sup>

Εκτός των φυσιολογικών μεταβολών, υπάρχουν ενδείξεις ότι η διατάραξη του ΚΡ μετά την ηλικία των 60 ετών σε ορισμένα άτομα αποτελεί πρώιμη εκδήλωση κάποιας νευροεκφυλιστικής νόσου.<sup>33</sup> Οι διαταραχές του ΚΡ μπορεί ακόμη να προκαλούν ή να επιταχύνουν την εξέλιξη τέτοιου είδους νοσημάτων.<sup>22</sup> Ειδικά για τη νόσο Parkinson, οι μεταβολές στον ΚΡ αρχίζουν από το προ-συμπτωματικό στάδιο και φαίνεται ότι η παρουσία τους επιταχύνει τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις που οδηγούν στην έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων.<sup>17</sup> Μελέτη σε δείγμα 2.930 ανδρών με διαταραχή του ΚΡ (μέση ηλικία 76,3 έτη) κατέδειξε τρεις φορές αυξημένη πιθανότητα μετάπτωσης σε νόσο Parkinson.<sup>36</sup>

Στη νόσο Parkinson έχει παρατηρηθεί μεταξύ άλλων μείωση της έκκρισης μελατονίνης και αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης,<sup>28</sup> ταυτόχρονα με αλλαγές στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την κερκάδια ρύθμιση.<sup>34</sup> Ο συνδυασμός αυτός οδηγεί σε αυξημένη λανθάνουσα περίοδο έναρξης ύπνου, καθώς και σε μείωση του χρόνου που αντιστοιχεί στο στάδιο REM και του συνολικού χρόνου ύπνου.<sup>34</sup> Η διατάραξη του κύκλου εγρήγορσης-ύπνου είναι η συχνότερη μη κινητική εκδήλωση της νόσου, με κυριότερα συμπτώματα την υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ΥΗΥ) ή την αλλαγή στην ώρα επέλευσης του ύπνου.<sup>33</sup>

Σε αυτούς τους ασθενείς συχνά παρατηρείται αυξημένη ενεργητικότητα τη νύκτα και μειωμένη την ημέρα.<sup>33</sup> Σε ακραίες περιπτώσεις καταργείται η ρυθμικότητα του κύκλου εγρήγορσης-ύπνου.<sup>3,33</sup>

Οι παραπάνω μεταβολές ευθύνονται για επιδείνωση των κινητικών και άλλων μη κινητικών συμπτωμάτων. Παρ' όλα αυτά, πολλές φορές περνούν απαρατήρητες.<sup>28</sup>

## 5.2. Αϋπνία

Αϋπνία ορίζεται ως η εμμένουσα δυσκολία σε κάποιο από τα στάδια του ύπνου (επέλευση, διάρκεια, διατήρηση, ποιότητα) παρά τις φροντισμένες συνθήκες ύπνου.<sup>3,37</sup> Τα συμπτώματα πρέπει να επιμένουν για τουλάχιστον 3 νύκτες την εβδομάδα τους τελευταίους 3 μήνες.<sup>27</sup> Στον ορισμό περιλαμβάνεται και η περίπτωση της υποκειμενικής αντίληψης δυσκολίας στον ύπνο.<sup>17</sup> Είναι πηγή δυσφορίας για τον ασθενή<sup>27</sup> και έχει δυσμενή επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητές του,<sup>3</sup> αφού προκαλεί κόπωση και υπνηλία.<sup>37</sup>

Η αϋπνία είναι η συχνότερη διαταραχή ύπνου στη νόσο Parkinson.<sup>11,17,29</sup> Η συχνότητά της κυμαίνεται στο 80% περίπου.<sup>3,17</sup> Η επικρατέστερη μορφή είναι η διατήρηση του ύπνου, που εκδηλώνεται κυρίως με συχνές αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου.<sup>27,29</sup> Η δυσκολία στην επέλευση του ύπνου οφείλεται στην εκφύλιση των κέντρων ύπνου στον εγκέφαλο. Από την άλλη πλευρά, υπεύθυνα για τον κατακερματισμό του ύπνου είναι τα κινητικά και τα μη κινητικά συμπτώματα, με συχνότερη όλων τη νυκτουρία.<sup>26</sup>

Η αϋπνία συναντάται περισσότερο στη σποραδική απ' ό,τι στην οικογενή μορφή της νόσου<sup>28</sup> και μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.<sup>14</sup> Παράγοντες που σχετίζονται με αϋπνία σε παρκινσονικούς ασθενείς είναι το γυναικείο φύλο, η διάρκεια της νόσου, η κατάθλιψη<sup>3</sup> και η αγχώδης διαταραχή.<sup>17</sup> Η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί από την παρουσία κινητικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύκτας, την ύπαρξη συνοδών ψυχιατρικών ή παθολογικών νοσημάτων (πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών) και τη λήψη ντοπαμινεργικών φαρμάκων.<sup>11,27,28</sup>

Η αϋπνία επιτείνει τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, κυρίως γαστρεντερικά συμπτώματα, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, ελαττωμένη προσαρμογή της κόρης και διαταραχές στη θερμορύθμιση.<sup>27</sup> Ακόμη, προδιαθέτει σε κατάθλιψη.<sup>27</sup> Η βαρύτητα της κατάθλιψης ίσως συνδέεται με την ένταση των συμπτωμάτων.<sup>12</sup>

Σε καταστάσεις αϋπνίας δημιουργείται πρόσφορο έδαφος για τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης tau στον εγκέφαλο, ουσίες οι οποίες κανονικά απομακρύνονται κατά τον ύπνο. Επομένως, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η χρόνια αϋπνία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Parkinson, αλλά και νόσου Alzheimer.<sup>37</sup>

Η διαγνωστική προσπέλαση ξεκινά με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού<sup>27</sup> και συμπληρώνεται με τη χρήση εξειδικευμένων ερωτηματολογίων.<sup>17,27,31</sup> Έχει εφαρμοστεί και η τοποθέτηση συσκευής συνεχούς καταγραφής για 7 ημέρες,<sup>17</sup> η οποία όμως δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ άλλων διαταραχών ύπνου.<sup>27</sup> Ομοίως, η μελέτη ύπνου ενδείκνυται μόνο εφόσον συνυπάρχουν και άλλες μορφές διαταραχών ύπνου.<sup>27</sup>

Η αντιμετώπιση της αύπνιας δεν πρέπει να αμελείται, καθώς επιδεινώνει δραματικά την πορεία της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>28</sup> Επί πλέον, η καλή ποιότητα ύπνου συμβάλλει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων. Το πρόβλημα της αύπνιας γίνεται εντονότερο όταν μειώνεται η δραστηριότητα των φαρμάκων.<sup>27</sup>

### 5.3. Διαταραχή στο στάδιο REM του ύπνου

Ο ασθενής βιώνει έντονα, ζωντανά όνειρα με συνοδό απώλεια της φυσιολογικής μυϊκής ατονίας.<sup>20,27,38,39</sup> Ως αποτέλεσμα, εκδηλώνει μη συνειδητή και συχνά επιθετική συμπεριφορά,<sup>1,40</sup> που μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του ίδιου ή των οικείων του.<sup>3,11,26,28,38</sup> Ο ασθενής δεν έχει πάντα επίγνωση της κατάστασης.<sup>20</sup>

Η διαταραχή σταδίου REM οφείλεται σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις δομών του στελέχους που καταστέλλουν την κίνηση των μυών κατά το στάδιο REM του ύπνου.<sup>31,40</sup> Είναι πάντως αξιοσημείωτο ότι από τις ακούσιες κινήσεις που συμβαίνουν κατά τον ύπνο απουσιάζουν τα παρκινσονικά στοιχεία και, παρομοίως, η ομιλία αποκαθίσταται. Η εξήγηση του φαινομένου είναι ότι κατά τη διάρκεια του σταδίου REM ενεργοποιούνται διαφορετικές οδοί ελέγχου της κίνησης, μη εξαρτώμενες από την ντοπαμίνη.<sup>26</sup>

Η παρουσία της διαταραχής είναι συχνή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό διαταραχών ύπνου.<sup>38</sup> Στους παρκινσονικούς ασθενείς, η ηλικία, το άρρεν φύλο και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν επιβεβαιωμένους παράγοντες κινδύνου.<sup>17</sup> Επιπρόσθετα, ασθενείς με επεισόδια «παγώματος»,<sup>17</sup> σοβαρή νόσο, ακινητικό/δύσκαμπτο τύπο, ιστορικό πτώσεων, διακύμανση κινητικών συμπτωμάτων ή υπό θεραπεία με λεβοντόπα είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν συμπτώματα.<sup>11</sup> Στα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνονται τα αντικαταθλιπτικά και οι β-αποκλειστές.<sup>14</sup>

Η διαταραχή σταδίου REM συνήθως προηγείται της διάγνωσης<sup>1,17</sup> κατά 3–11 έτη<sup>26</sup> και μάλιστα συγκαταλέγεται στις κύριες εκδηλώσεις της προσυμπτωματικής φάσης.<sup>19,38</sup> Η πρόδρομη εμφάνισή της έχει συνδεθεί με εκδήλωση της νόσου σε νεότερη ηλικία, αλλά και με βαρύτερη κλινική εικόνα (κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα).<sup>28</sup> Ωστόσο, η επίδραση στην ποιότητα ύπνου είναι περιορισμένη.<sup>3</sup>

Η αναγνώρισή της σε ασυμπτωματικά άτομα έχει υψηλή προγνωστική αξία για συνουκλείνοπάθειες,<sup>17,27,41,42</sup> ενώ θεωρείται ο σημαντικότερος βιοδείκτης για τη νόσο Parkinson.<sup>3,20</sup> Πράγματι, το 80% των πασχόντων από διαταραχή του σταδίου REM αναμένεται να διαγνωστούν με κάποια συνουκλείνοπάθεια μέσα στην επόμενη δεκαετία,<sup>11,27</sup> πο-

σοστό που υπερβαίνει το 90% σε βάθος 25ετίας.<sup>20</sup> Η συχνότητα της διαταραχής συνεχίζει να είναι υψηλή και στους διαγνωσμένους ασθενείς.<sup>17,31</sup> Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η συσχέτιση εξασθενεί όταν η διαταραχή σταδίου REM εμφανίζεται μεμονωμένα σε ασυμπτωματικά άτομα. Η προγνωστική της αξία είναι αξιολογήσιμη μόνο σε παρουσία και άλλων μη κινητικών συμπτωμάτων,<sup>41</sup> όπως υποσμίας, συμπτωμάτων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και διαταραχών στην οπτικοχωρική αντίληψη.<sup>26</sup>

Η διαταραχή έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ήπιων γνωσιακών διαταραχών (συνηθέστερα πολλαπλών πεδίων),<sup>39,40</sup> αλλά και άνοιας σε ασθενείς με νόσο Parkinson.<sup>17,26,32,39,40</sup> Μάλιστα, ο κίνδυνος νοητικής έκπτωσης είναι μεγαλύτερος όταν το διάστημα μεταξύ εμφάνισης της διαταραχής και έναρξης των κινητικών συμπτωμάτων είναι μικρό.<sup>28</sup> Η συχνότητα παραμένει υψηλή σε εγκατεστημένη άνοια.<sup>27</sup> Η συχνή συνύπαρξη διαταραχής σταδίου REM και έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών αποδίδεται σε επιταχυνόμενη εκφύλιση των αντίστοιχων περιοχών του εγκεφάλου.<sup>14,28,39</sup>

Έχει παρατηρηθεί ότι όσοι πάσχουν από διαταραχή σταδίου REM εμφανίζουν πιο σοβαρά μη κινητικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, κόπωση και άλλες διαταραχές ύπνου.<sup>42</sup> Επίσης, παρουσιάζουν έντονα κινητικά συμπτώματα με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, έχουν χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή και εκδηλώνουν έντονα μη κινητικά συμπτώματα, όπως δυσκοιλιότητα και ζάλη.<sup>22</sup>

Ακόμη, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η εν λόγω διαταραχή ύπνου συνδέεται με συγκεκριμένο υπότυπο της νόσου που συναντάται σε άνδρες μεγάλης ηλικίας, στον οποίο κυριαρχούν ακινησία και δυσκαμψία με συμμετρική κατανομή. Τα παραπάνω συνοδεύονται από δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υπερβολική ημερήσια υπνηλία και οπτικές ψευδαισθήσεις, ενώ οι ασθενείς κινδυνεύουν περισσότερο από πτώσεις και άνοια.<sup>14</sup>

Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό από τον ασθενή και τη(τον) σύντροφο.<sup>11,38</sup> Από το 2005 η διενέργεια πολυ-ύπνογραφίας είναι απαραίτητη, καθώς έχει συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά κριτήρια.<sup>30</sup>

### 5.4. Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

Η άπνοια κατά τον ύπνο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξαιμίας που ακολουθούνται από επάνοδο των επιπέδων οξυγόνου στα φυσιολογικά επίπεδα.<sup>14</sup> Δεν υπάρχουν εκτενείς μελέτες,<sup>11</sup> όμως φαίνεται ότι οι μορφές που συναντώνται είναι η αποφρακτική και η κεντρική άπνοια,<sup>14,28,30</sup> καθώς και ο υποαερισμός και η υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου.<sup>3</sup> Υπάρχει ωστόσο και

η περίπτωση η εμφάνιση διαταραχών αναπνοής κατά τον ύπνο να είναι ανεξάρτητη της νόσου Parkinson.<sup>17</sup>

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι η πλέον κοινή,<sup>27,43</sup> αν και συνήθως συνυπάρχει με άλλες μορφές.<sup>31</sup> Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών που ενίοτε συνοδεύονται από αφυπνίσεις.<sup>44</sup> Δεν παρατηρείται μεγάλη πτώση του κορεσμού οξυγόνου, όπως μπορεί να συμβεί στους μη πάσχοντες από νόσο Parkinson.<sup>26</sup> Η αναφερόμενη συχνότητα κυμαίνεται από 20–60%.<sup>27,31</sup> Είναι πάντως χαμηλότερη στο προσυμπτωματικό και στα αρχικά στάδια της νόσου.<sup>3,27</sup>

Ο λαρυγγικός συριγμός είναι μια σχετικά σπάνια μορφή διαταραχής της αναπνοής σε ασθενείς με δυστονία ή κατά το φαινόμενο off. Χαρακτηρίζεται από μερική απόφραξη του λάρυγγα, με αποτέλεσμα εισπνευστικό συριγμό. Αποτελεί μια δυνητικά επείγουσα κατάσταση που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.<sup>26</sup>

Οι παθολογικές μεταβολές λόγω της νόσου Parkinson εμπλέκονται στην παθογένεια της αποφρακτικής άπνοιας.<sup>31</sup> Κινητικά συμπτώματα όπως η μυϊκή ακαμψία του θωρακικού τοιχώματος,<sup>27</sup> η ελάττωση των πνευμονικών όγκων εξ αιτίας μόνιμης αλλοίωσης της στάσης του κορμού,<sup>28</sup> η δυσκινησία του διαφράγματος και η επηρεασμένη κινητικότητα της γλωττίδας δυσχεραίνουν την αναπνευστική λειτουργία.<sup>3</sup> Οι επακόλουθες δομικές μεταβολές μειώνουν τη ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων, με αποτέλεσμα την άπυξη αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.<sup>31</sup> Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος δρουν συνεργικά αυξάνοντας τον μυϊκό τόνο στο ανώτερο αναπνευστικό.<sup>3</sup> Ο έλεγχος της αναπνοής επηρεάζεται από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος,<sup>27,31</sup> καθώς και από εκφυλιστικές αλλοιώσεις του κέντρου της αναπνοής στο στέλεχος.<sup>31,43</sup> Η επιτέλεση της αναπνοής από το στόμα και η ύπτια θέση κατά τον ύπνο δρουν επικουρικά.<sup>44</sup>

Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν είναι η προχωρημένη ηλικία,<sup>43,44</sup> η λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης και η συνύπαρξη αϋπνίας και κατακερματισμού ύπνου.<sup>31</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παχυσαρκία δεν αυξάνει τον κίνδυνο, σε αντίθεση με ό,τι ισχύει για τον γενικό πληθυσμό.<sup>11,32,43</sup>

Τυπικά, η αποφρακτική άπνοια εκδηλώνεται με έντονο ροχαλητό, συχνές αφυπνίσεις και επεισόδια άπνοιας.<sup>31</sup> Η κακή ποιότητα ύπνου οδηγεί σε υπνηλία, κόπωση, πρωινή κεφαλαλγία και δυσκολία συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.<sup>3</sup>

Η άπνοια ύπνου αυξάνει τη συνολική θνητότητα<sup>43</sup> και προκαλεί επιδείνωση άλλων μη κινητικών συμπτωμάτων.<sup>25</sup>

Αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ημερησία υπνηλία,<sup>30</sup> αντίσταση στην ινσουλίνη, εγκεφαλικά επεισόδια,<sup>43</sup> κατάθλιψη και άνοια.<sup>27,31</sup> Η νοητική λειτουργία βελτιώνεται μετά την επιτυχή αντιμετώπιση της άπνοιας<sup>30</sup> με χρήση μάσκας CPAP.<sup>25</sup> Η χρόνια έκθεση του εγκεφάλου σε περιβάλλον υποξίας επιδεινώνει τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις και επομένως επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου και ίσως να προδιαθέτει στην εμφάνιση της νόσου Parkinson.<sup>14</sup>

Η χρόνια διαλείπουσα υποξία ευοδώνει το οξειδωτικό stress και την ιστική φλεγμονή<sup>14</sup> και θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες, υπέρταση και ορθοστατική υπόταση.<sup>43</sup> Ωστόσο, τα ευρήματα μελετών συμφωνούν στο ότι οι παρκινσονικοί ασθενείς ανέχονται καλύτερα τα επεισόδια υποξίας και ως εκ τούτου εμφανίζουν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με ασθενείς με άπνοια ύπνου που δεν πάσχουν από νόσο Parkinson.<sup>28</sup>

Σε πολλούς ασθενείς η αποφρακτική άπνοια συνυπάρχει με τη διαταραχή ύπνου σταδίου REM. Αν και η τελευταία ανακουφίζει τα συμπτώματα άπνοιας, η συνύπαρξη των δύο διαταραχών αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας.<sup>32</sup>

Η πολυύπνογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση.<sup>27,31</sup> Παρά το ότι είναι περισσότερο δαπανηρή και πολύπλοκη, προτιμάται καθώς υπερτερεί έναντι άλλων εξετάσεων, όπως η συνεχής καταγραφή.<sup>27</sup>

## 5.5. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) ορίζεται ως η μη ελεγχόμενη επιτακτική ανάγκη για κίνηση των ποδιών,<sup>3,17,27</sup> συνοδευόμενη από δυσάρεστη αίσθηση στις γαστροκνημίες και ενίοτε γενικευμένο πόνο ή ενοχλήσεις στα κάτω άκρα.<sup>27</sup> Οι ασθενείς μπορεί ακόμη να παραπονούνται για αίσθημα καύσου και δεσμιδώσεις.<sup>16</sup>

Τα συμπτώματα έχουν κερκάρια κατανομή.<sup>16,17,45</sup> Επιδεινώνονται με την ανάπαυση και κατά τη διάρκεια της νύκτας, ενώ ανακουφίζονται με την κίνηση.<sup>3,16,17,22,28</sup> Σε βαριές περιπτώσεις προσβάλλονται και τα άνω άκρα,<sup>16</sup> αν και αυτό συμβαίνει σπάνια.<sup>3</sup> Σε ασθενείς με ετερόπλευρη κατανομή των παρκινσονικών συμπτωμάτων, το ΣΑΠ είναι εντονότερο στην προσβεβλημένη πλευρά. Η βαρύτητα αυξάνει όσο εξελίσσεται η νόσος.<sup>26</sup>

Ο επιπολασμός του ΣΑΠ σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα και δεν λαμβάνουν ακόμη αντιπαρκινσονική αγωγή είναι παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού.<sup>45</sup> Ακολούθως όμως αυξάνει σταδιακά<sup>45</sup> και μπορεί έως και να τριπλασιαστεί.<sup>46</sup>

Το ΣΑΠ είναι ασυνηθιστο στο προσυμπτωματικό στά-

διο, αν και δεν αποκλείεται η παρουσία του. Περισσότερο απαντάται σε μορφές της νόσου με όψιμη έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων και ηπιότερη εξέλιξη.<sup>45</sup>

Αντίστροφα, τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου σε παρκινσονικούς ασθενείς διαφέρουν απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό.<sup>3</sup> Κατά κανόνα, εκδηλώνεται μέσα στην πρώτη πενταετία από τη διάγνωση.<sup>45</sup> Οι ασθενείς είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και τα συμπτώματα ΣΑΠ ηπιότερα, τη στιγμή που απουσιάζει η γενετική προδιάθεση.<sup>3,45</sup> Δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων.<sup>26</sup>

Παθοφυσιολογικά, η διαταραχή στην ισορροπία της ντοπαμίνης<sup>22</sup> και, συγκεκριμένα, η περίσσεια ντοπαμίνης είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την εκδήλωση ΣΑΠ.<sup>16,45</sup> Επιπρόσθετα, η μειωμένη συγκέντρωση σιδήρου στη μέλαινα ουσία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη νόσο Parkinson, όπου παρατηρείται τοξική δράση λόγω συσσώρευσης σιδήρου στον εγκέφαλο.<sup>45</sup>

Το ΣΑΠ επίσης εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με νευροπάθεια,<sup>45</sup> νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, ημικρανίες και ψυχιατρικές διαταραχές,<sup>22</sup> καθώς και κατά την κύηση.<sup>3</sup> Σε περίπτωση εμφάνισης σε νεαρή ηλικία το ΣΑΠ πιθανότατα οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις.<sup>3</sup> Σε απουσία παραγόντων κινδύνου, το ΣΑΠ χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθές.<sup>45</sup>

Σύμφωνα με συγχρονική μελέτη σε 178 Κινέζους ασθενείς, η ύπαρξη πιθανής διαταραχής σταδίου REM (όπως προκύπτει από ερωτηματολόγιο και όχι επιβεβαιωμένα εργαστηριακά), η κατάθλιψη και η ημερήσια ισοδύναμη δόση λεβοντόπας αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΑΠ. Ένα άλλο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η βαρύτητα του ΣΑΠ είναι ανάλογη της διάρκειας της νόσου και της ημερήσιας ισοδύναμης δόσης λεβοντόπας.<sup>46</sup>

Η λήψη ανταγωνιστών ντοπαμίνης, αντιχολινεργικών και αντισταμινικών φαρμάκων επιδεινώνει το ΣΑΠ,<sup>11</sup> με επίδραση που εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας.<sup>17</sup> Η αντιπαρκινσονική θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης και κλοναζεπάμη ανακουφίζει το ΣΑΠ.<sup>11,45</sup>

Δεδομένης της ευεργετικής δράσης των αγωνιστών ντοπαμίνης τόσο στη νόσο Parkinson όσο και στο ΣΑΠ, εγείρεται το ερώτημα της ύπαρξης αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των δύο καταστάσεων.<sup>11</sup> Το θέμα έχει διερευνηθεί από πολυάριθμες μελέτες, όμως δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτή άποψη.<sup>16</sup>

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι το ΣΑΠ και η νόσος Parkinson είναι δύο ξεχωριστές οντότητες.<sup>11</sup> Η επικρατούσα άποψη είναι ότι οι νευρικές οδοί και οι νευ-

ροδιαβιβαστές που εμπλέκονται σε καθεμιά από τις δύο καταστάσεις έχουν κάποιες ομοιότητες, αλλά δεν είναι ταυτόσημοι.<sup>45</sup> Σημαντική διαπίστωση είναι ότι η έναρξη αντιπαρκινσονικής αγωγής πυροδοτεί την εμφάνιση ΣΑΠ και λειτουργεί ρυθμιστικά στην πορεία.<sup>16,26</sup> Επομένως, η νόσος Parkinson φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΠ.<sup>28</sup>

Παρ' όλα αυτά, η διάγνωση του ΣΑΠ δεν είναι πάντα εύκολη, καθώς δεν υπάρχουν ειδικά διαγνωστικά κριτήρια για τους παρκινσονικούς ασθενείς.<sup>27</sup> Πολλές φορές η διαφορική διάγνωση από τις κινητικές εκδηλώσεις της νόσου (νυκτερινός τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ακαθισία) είναι προβληματική.<sup>11,17</sup> Στην αλληλοεπικάλυψη της κλινικής εικόνας προστίθεται η διακύμανση των συμπτωμάτων στην πορεία του χρόνου τόσο για τη νόσο Parkinson όσο και για το ΣΑΠ, αλλά και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.<sup>11</sup> Η λήψη ντοπαμινεργικών φαρμάκων αποτελεί επιπρόσθετο συγχυτικό παράγοντα, αφού μεταβάλλει την κλινική εικόνα.<sup>17</sup>

Το ΣΑΠ προκαλεί δυσφορία στους ασθενείς, επειδή οδηγεί σε κατακερματισμό του ύπνου και αύπνια.<sup>26</sup> Η παρεμπόδιση του ύπνου δημιουργεί ευερεθιστότητα,<sup>16</sup> κόπωση και υπνηλία την ημέρα.<sup>3,35</sup> Το ΣΑΠ συνδέεται επίσης με κατάθλιψη, διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>17</sup> (κυρίως ζάλη)<sup>45</sup> και γνωσιακές διαταραχές.<sup>16</sup>

Ξεχωριστή οντότητα συνιστούν οι περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων (ΠΚΚΑ). Πρόκειται για επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές κινήσεις των κάτω άκρων κατά τον ύπνο.<sup>3,17</sup> (>15 ανά ώρα στους ενήλικες).<sup>28</sup> Συχνότερα παρατηρείται ραχιαία κάμψη του άκρου ποδός ταυτόχρονα με στροφή της κνήμης και του ισχίου. Το 87% των ασθενών με ΣΑΠ εμφανίζουν και ΠΚΚΑ.<sup>22</sup> Η ύπαρξη ΠΚΚΑ υποδηλώνει γενετική προδιάθεση για ΣΑΠ, όμως μάλλον δεν σχετίζεται με τη νόσο Parkinson.<sup>17</sup>

## 5.6. Υπερβολική ημερήσια υπνηλία

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ΥΗΥ) αποτελεί κοινό σύμπτωμα.<sup>11,47</sup> Ορίζεται ως η δυσκολία του ασθενούς να παραμείνει ξύπνιος κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας.<sup>23,24,27,47,48</sup> Χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαταραχής είναι οι «επιθέσεις ύπνου», δηλαδή ξαφνικά επεισόδια έλευσης ύπνου εκτός ελέγχου και βούλησης του ασθενούς με ή χωρίς προειδοποιητικά σημάδια.<sup>27</sup> Τα επεισόδια υπνηλίας είναι πιο πιθανό να λάβουν χώρα κατά τη διάρκεια βαρετών ή μονότονων δραστηριοτήτων, όπου απαιτείται χαμηλό επίπεδο εγρήγορσης.<sup>47</sup> Πολλοί ασθενείς αδυνατούν να ανακαλέσουν τα επεισόδια και έτσι δεν έχουν επίγνωση του προβλήματος.<sup>48</sup>

Η ΥΗΥ συχνά υπάρχει από το προσυμπτωματικό στάδιο.<sup>20,24</sup> Η ΥΗΥ σε προηγουμένως υγιή άτομα μπορεί να

τριπλασιάζει τον κίνδυνο για εκδήλωση νόσου Parkinson. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος για παρκινσονισμό πολλαπλασιάζεται όταν η ΥΗΥ συνυπάρχει με ιδιοπαθή διαταραχή σταδίου REM. Όμως, αυτή η υπόθεση δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες.<sup>48</sup>

Αρκετοί από τους ασθενείς κατά τη διάγνωση παραπονούνται για υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και το ποσοστό αυτό αυξάνει καθώς εξελίσσεται η νόσος.<sup>3,31</sup> Πάντως, η ένταση των συμπτωμάτων αυξομειώνεται, ενώ συχνά συνυπάρχουν και άλλες διαταραχές ύπνου.<sup>47,48</sup> Ο ακριβής επιπολασμός είναι άγνωστος.<sup>23,35</sup>

Πολλοί παράγοντες συντελούν στην εκδήλωση της διαταραχής.<sup>3,11,27</sup> Η ΥΗΥ είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της εκφυλιστικής φύσης της νόσου, της παρουσίας συνοδών νοσημάτων και άλλων διαταραχών ύπνου (κυρίως αϋπνίας), καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας.<sup>2,3,26,48</sup> Πιστεύεται όμως ότι τη μεγαλύτερη επίδραση ασκούν οι παθοφυσιολογικές μεταβολές λόγω της νόσου Parkinson.<sup>35</sup>

Τα φάρμακα που συνήθως ευθύνονται είναι οι αγωνιστές ντοπαμίνης.<sup>27,31,47</sup> Γι' αυτό, οι ασθενείς και οι φροντιστές τους πρέπει πάντα να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο υπνηλίας και «επιθέσεων ύπνου» πριν από την έναρξη της αγωγής.<sup>49</sup> Η επίδραση είναι δοσοεξαρτώμενη,<sup>48</sup> χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση υπνηλίας σε μικρότερη δοσολογία.<sup>3</sup> Αναφέρεται ότι ο συνδυασμός αγωνιστών ντοπαμίνης με λεβοντόπα προκαλεί τα εντονότερα συμπτώματα και ακολουθεί ο συνδυασμός ενός αγωνιστή ντοπαμίνης με λεβοντόπα.<sup>50</sup> Σε μικρότερο βαθμό έχουν ενοχοποιηθεί οι αγωνιστές ντοπαμίνης και η λεβοντόπα χορηγούμενα μεμονωμένα,<sup>50</sup> καθώς και η αμανταδίνη.<sup>3</sup>

Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο, η μεγάλη ηλικία και η συννοσηρότητα (διαταραχές αυτόνομου νευρικού συστήματος, επηρεασμένη νοητική λειτουργία, κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή).<sup>28,31,47</sup> Η βαρύτητα και η διάρκεια της νόσου Parkinson επιδρούν δυσμενώς.<sup>28,31</sup> Η ΥΗΥ έχει συσχετιστεί με υπότυπο της νόσου στον οποίο παρατηρείται αστάθεια του κορμού και δυσχέρεια στη βάρδιση.<sup>26,47,48</sup> Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται είναι οι γενετικοί και η λήψη βενζοδιαζεπινών,<sup>31</sup> αντιυπερτασικών, αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.<sup>48</sup>

Τελευταία, πιθανολογείται και η επίδραση των επιπέδων υποκρετίνης.<sup>11,27,48</sup> Η υποκρετίνη παράγεται από τον υποθάλαμο,<sup>22</sup> ρυθμίζει τον κύκλο εγρήγορσης-ύπνου και ελαττώνεται στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.<sup>27</sup> Εκτός όμως από τα παραπάνω, η ΥΗΥ μπορεί να υφίσταται και μεμονωμένα ως ανεξάρτητη διαταραχή ύπνου. Αυτό αποδεικνύεται από την επιμονή των συμπτωμάτων παρά τη βελτίωση των συνθηκών του νυκτερινού ύπνου.<sup>51</sup>

Η ΥΗΥ μειώνει τη λειτουργικότητα και είναι κακός προγνωστικός δείκτης όσον αφορά στην ποιότητα ζωής.<sup>35</sup> Τις περισσότερες φορές υποκρύπτει κάποια άλλη διαταραχή ύπνου, γι' αυτό πρέπει να διερευνάται η εμφάνιση συμπτωμάτων.<sup>32</sup> Πιθανόν να επιτείνει την εμφάνιση άλλων κινητικών<sup>27</sup> και μη κινητικών συμπτωμάτων (όπως κατάθλιψη, άγχους και διαταραχών αυτόνομου νευρικού συστήματος).<sup>17,23,28</sup> Στη διαταραχή έχει αποδοθεί εν μέρει και το φαινόμενο εξάντλησης της δόσης (wearing off) των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων.<sup>27,28</sup>

Ακόμη, ευθύνεται για στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου πτώσης, όπως έδειξε μελέτη σε δείγμα ασθενών με νόσο Parkinson που δεν έπασχαν από κατάθλιψη.<sup>52</sup> Η ΥΗΥ επιφέρει δομικές και λειτουργικές μεταβολές στον εγκέφαλο και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άνοιας στο μέλλον.<sup>48</sup> Τέλος, ο κίνδυνος ατυχημάτων δεν πρέπει να παραβλέπεται.<sup>23</sup>

Η διάγνωση της διαταραχής γίνεται με την αξιολόγηση στοιχείων του ιστορικού, τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων, την 24ωρη καταγραφή ύπνου και την πολυύπνογραφία.<sup>31,48</sup> Ο θεράπων ιατρός οφείλει να επιμένει στη διερεύνηση, καθώς τα συμπτώματα εισβάλλουν ύπουλα και συχνά δεν γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή.<sup>11</sup>

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πληθώρα διαταραχών ύπνου συνδέονται αποδεδειγμένα με τη νόσο Parkinson. Υπάρχει διαφωνία για τη συχνότητα της κάθε διαταραχής, καθώς το ακριβές ποσοστό εξαρτάται και από τα διαγνωστικά κριτήρια.

Πάντως, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι διαταραχές ύπνου επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των ασθενών και απειλούν την αυτονομία και τη σωματική τους ακεραιότητα.

Η διεξοδική αναζήτηση των σχετικών συμπτωμάτων είναι επιβεβλημένη, αφού όταν εντοπιστούν θέτουν την κλινική υποψία της νόσου, ακόμη και όταν τα κλασικά κινητικά συμπτώματα απουσιάζουν. Η διαταραχή σταδίου REM και η ΥΗΥ συνήθως εμφανίζονται στο προσυμπτωματικό στάδιο, γι' αυτό καλό είναι οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά.

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των διαταραχών ύπνου πρέπει να αποτελεί κυρίαρχο μέλημα της θεραπευτικής ομάδας. Επηρεάζουν την ποιότητα ύπνου και έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Η παρουσία τους αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τη ρύθμιση της νόσου Parkinson, ενώ πολλές φορές προδιαθέτουν σε επιπλοκές, όπως άνοια και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος.



## ABSTRACT

## Sleep disorders in Parkinson's disease

V. KARADIMA,<sup>1</sup> T. KOINONAS<sup>2</sup><sup>1</sup>Hellenic Open University, Patras, Greece, <sup>2</sup>Royal Devon and Exeter Hospital, NHS Foundation Trust, Exeter, United Kingdom*Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(2):177–186*

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder, usually diagnosed after middle age. The non-motor symptoms raise concern, because they can increase morbidity and lead to loss of autonomy. Sleep disorders are among the most disturbing of the non-motor symptoms, and the vast majority of patients with Parkinson's disease suffer from some form of sleep disorder. Although the normal ageing process may disrupt circadian rhythms, disorders of an extended degree are sometimes linked to Parkinson's disease, including insomnia, rapid eye movement (REM) sleep behavior disorders, sleep disordered breathing, restless legs syndrome and excessive daytime sleepiness. The exact incidence of each disorder cannot be estimated, because of variation in the diagnostic criteria. Some sleep disorders appear in the early stages of the disease, while others present later, but at all stages, the early detection and management of sleep disorders are indispensable. These disorders may affect sleep quality, aggravate the course of the disease and have a deleterious impact on the quality of life of the patient.

**Key words:** Epidemiology, Non-motor symptoms, Parkinson's disease, Sleep disorders

## Βιβλιογραφία

1. SVEINBJORNSDOTTIR S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016, 139(Suppl 1):318–324
2. ΜΟΝΙΟΣ Α, ΚΟΥΡΚΟΥΤΑ Λ. Διαταραχές του ύπνου στη νόσο Parkinson. *Περιεγχειρητική Νοσηλευτική* 2017, 6:69–75
3. BOLLU PC, SAHOTA P. Sleep and Parkinson disease. *Mo Med* 2017, 114:381–386
4. LEE HM, KOH SB. Many faces of Parkinson's disease: Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015, 8:92–97
5. RIZEK P, KUMAR N, JOG MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* 2016, 188:1157–1165
6. ERKKINEN MG, KIM MO, GESCHWIND MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018, 10:a033118
7. DORSEY ER, SHERER T, OKUN MS, BLOEM BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis* 2018, 8(Suppl 1):S3–S8
8. TITOVA N, PADMAKUMAR C, LEWIS SJG, CHAUDHURI KR. Parkinson's: A syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2017, 124:907–914
9. SAVICA R, GROSSARDT BR, ROCCA WA, BOWER JH. Parkinson disease with and without dementia: A prevalence study and future projections. *Mov Disord* 2018, 33:537–543
10. KOBYLECKI C. Update on the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2020, 20:393–398
11. VIDENOVIC A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2017, 32:659–668
12. KAY DB, TANNER JJ, BOWERS D. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2018, 8:e00967
13. YANG W, HAMILTON JL, KOPIL C, BECK JC, TANNER CM, ALBIN RL ET AL. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the US. *NPJ Parkinsons Dis* 2020, 6:15
14. BOHNEN NI, HU MTM. Sleep disturbance as potential risk and progression factor for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2019, 9:603–614
15. DE LAZZARI F, BISAGLIA M, ZORDAN MA, SANDRELLI F. Circadian rhythm abnormalities in Parkinson's disease from humans to flies and back. *Int J Mol Sci* 2018, 19:3911
16. FERINI-STRAMBI L, CARLI G, CASONI F, GALBIATI A. Restless legs syndrome and Parkinson disease: A causal relationship between the two disorders? *Front Neurol* 2018, 9:551
17. MANTOVANI S, SMITH SS, GORDON R, O'SULLIVAN JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2018, 27:e12673
18. TODOROVA A, JENNER P, CHAUDHURI KR. Non-motor Parkinson's: Integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol* 2014, 14:310–322
19. DURCAN R, WIBLIN L, LAWSON RA, KHOO TK, YARNALL AJ, DUNCAN GW ET AL. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019, 26:979–985
20. HUSTAD E, AASLY JO. Clinical and imaging markers of prodromal Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020, 11:395
21. LYSEN TS, DARWEESH SKL, IKRAM MK, LUIK AI, IKRAM MA. Sleep and risk of parkinsonism and Parkinson's disease: A population-based study. *Brain* 2019, 142:2013–2022
22. KEIR LHM, BREEN DP. New awakenings: Current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease. *J Neurol* 2020, 267:288–294
23. XIANG YQ, XU Q, SUN QY, WANG ZQ, TIAN Y, FANG LJ ET AL. Clinical features and correlates of excessive daytime sleepiness in

- Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019, 10:121
24. SALAWU F, OLOKOBA A. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep episodes associated with Parkinson's disease. *Oman Med J* 2015, 30:3–10
  25. KAMINSKA M, MERY VP, LAFONTAINE AL, ROBINSON A, BENEDETTI A, GROS P ET AL. Change in cognition and other non-motor symptoms with obstructive sleep apnea treatment in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med* 2018, 14:819–828
  26. ΓΚΙΚΑ Α, ΠΟΤΑΓΑΣ Κ. Οι διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς με νόσο Parkinson. *Νευρολογία* 2016, 25:48–57
  27. GROS P, VIDENOVIC A. Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Curr Sleep Med Rep* 2017, 3:222–234
  28. CHAHINE LM, AMARA AW, VIDENOVIC A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev* 2017, 35:33–50
  29. ΣΤΑΘΗΣ Π, ΜΠΟΥΚΤΣΗ Μ, ΖΗΚΟΣ Π, ΓΙΟΛΤΖΟΓΛΟΥ Θ, ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Μ, ΒΛΑΧΟΣ Γ ΚΑΙ ΣΥΝ. Περιγραφική προοπτική μελέτη για τη διερεύνηση των νυχτερινών συμπτωμάτων, των διαταραχών του ύπνου και της ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με νόσο Parkinson που βρίσκονται υπό θεραπεία με λεβοντόπα. *Νευρολογία* 2013, 22:10–16
  30. ΤΖΑΝΟΣ ΙΑ, ΓΙΩΤΗ Κ. Νόσος του Parkinson: Τι περιλαμβάνει η πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου και ποια είναι τα συχνότερα ευρήματα σε αυτή. *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος* 2017, 1:19–24
  31. LIU CF, WANG T, ZHAN SQ, GENG DQ, WANG J, LIU J ET AL. Management recommendations on sleep disturbance of patients with Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2018, 131:2976–2985
  32. HERMANN W, SCHMITZ-PEIFFER H, KASPER E, FAUSER M, FRANKE C, WIENECKE M ET AL. Sleep disturbances and sleep disordered breathing impair cognitive performance in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2020, 14:689
  33. LENG Y, MUSIEK ES, HU K, CAPPUCCHIO FP, YAFFE K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2019, 18:307–318
  34. BREEN DP, VUONO R, NAWARATHNA U, FISHER K, SHNEERSON JM, REDDY AB ET AL. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014, 71:589–595
  35. JUNHO BT, KUMMER A, CARDOSO F, TEIXEIRA AL, ROCHA NP. Clinical predictors of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2018, 14:530–536
  36. LENG Y, BLACKWELL T, CAWTHON PM, ANCOLI-ISRAEL S, STONE KL, YAFFE K. Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2020, 77:1270–1278
  37. SHAMIM SA, WARRIACH ZI, TARIQ MA, RANA KF, MALIK BH. Insomnia: Risk factor for neurodegenerative diseases. *Cureus* 2019, 11:e6004
  38. REES RN, NOYCE AJ, SCHRAG A. The prodromes of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2019, 49:320–327
  39. JOZWIAK N, POSTUMA RB, MONTPLAISIR J, LATREILLE V, PANISSET M, CHOUINARD S ET AL. REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sleep* 2017, 40:zsx101
  40. ZHANG JR, CHEN J, YANG ZJ, ZHANG HJ, FU YT, SHEN Y ET AL. Rapid eye movement sleep behavior disorder symptoms correlate with domains of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2016, 129:379–385
  41. COVA I, PRIORI A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: Where are we? *J Neural Transm (Vienna)* 2018, 125:1417–1432
  42. NEIKRUG AB, AVANZINO JA, LIU L, MAGLIONE JE, NATARAJAN L, COREY-BLOOM J ET AL. Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep Med* 2014, 15:959–966
  43. CROSTA F, DESIDERI G, MARINI C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. *Funct Neurol* 2017, 32:137–141
  44. SOBREIRA-NETO MA, PENA-PEREIRA MA, SOBREIRA EST, CHAGAS MHN, DE ALMEIDA CMO, FERNANDES RMF ET AL. Obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: Characteristics and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2019, 77:609–616
  45. MOCCIA M, ERRO R, PICILLO M, SANTANGELO G, SPINA E, ALLOCCA R ET AL. A four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease. *Sleep* 2016, 39:405–412
  46. QU Y, ZHANG L, SHEN D, ZHANG W, ZHANG M, PAN Y. Probable RBD associates with the development of RLS in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Behav Neurol* 2019, 2019:7470904
  47. HÖGLUND A, HAGELL P, BROMAN JE, PÅLHAGEN S, SORJONEN K, FREDRIKSON S. A 10-year follow-up of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2019, 2019:5708515
  48. SHEN Y, HUANG JY, LI J, LIU CF. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: Clinical implications and management. *Chin Med J (Engl)* 2018, 131:974–981
  49. SIMONET C, TOLOSA E, CAMARA A, VALLDEORIOLA F. Emergencies and critical issues in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2020, 20:15–25
  50. YEUNG EYH, CAVANNA AE. Sleep attacks in patients with Parkinson's disease on dopaminergic medications: A systematic review. *Mov Disord Clin Pract* 2014, 1:307–316
  51. LIGUORI C, MERCURI NB, ALBANESE M, OLIVOLA E, STEFANI A, PIERANTOZZI M. Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease. *J Neurol* 2019, 266:636–641
  52. SPINDLER M, GOONERATNE NS, SIDEROW F, DUDA JE, CANTOR C, DAHODWALA N. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013, 3:387–391
- Corresponding author:*  
V. Karadima, 75 Larissis street, 115 24 Athens, Greece  
e-mail: vas.karad1@gmail.com