

TULBURĂRILE DE SOMN ASOCIATE BOLII PARKINSON

SLEEP DISORDERS ASSOCIATED WITH PARKINSON'S DISEASE

Ștefania Diaconu¹, Cristian Falup-Pecurariu^{1,2}, Diana-Alexandra Rus², Gabriela Mihăilescu^{3,4}

¹Facultatea de Medicină, Universitatea "Transilvania" Brașov

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

³UMF Carol Davila București

⁴Spitalul Clinic Colentina, București

Autor corespondent: Cristian Falup-Pecurariu, email crisfp100@yahoo.co.uk

Abstract:

Introduction: In patients with Parkinson's disease (PD), quality of life is significantly affected by sleep disorder. Insomnia, excessive daytime sleepiness, restless-legs syndrome (RLS) and REM-sleep behavior disorder (RBD) are considered common sleep disorders in PD patients.

Objective: The aim of this review article is to synthesize the main characteristics, diagnostic tools and therapeutic options of the sleep disorders associated with PD.

Discussions: We mention some of the main causes of these sleep disorders in PD: neurodegenerative processes which affect different brain circuits, antiparkinsonian drugs and concomitant medication (such as antidepressants) as well as other non-motor symptoms or comorbidities. In order to diagnose sleep disorders, we can use several validated questionnaires used in regular screening, such as the Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-SLEEP-Daytime Sleepiness, PD Sleep Scale and IRLSSG Scale (IRLS).

Conclusions: We recommend the use of these questionnaires in combination with a detailed medical history. In most cases, the management of sleep disorders in PD patients starts with an optimized antiparkinsonian therapy, followed by specific treatment of the sleep disturbances.

Rezumat:

Introducere: La pacienții cu boala Parkinson (BP), calitatea vieții este afectată semnificativ de tulburările de somn. Insomnia, somnolența diurnă excesivă, sindromul picioarelor neliniștite și tulburarea de comportament a somnului REM sunt considerate tulburări de somn frecvente la pacienții cu BP.

Scop / Obiectiv: Scopul acestui articol de tip sinteză este de a prezenta principalele caracteristici, instrumente de diagnostic și opțiuni de tratament ale tulburărilor de somn asociate cu BP.

Discuții: Menționăm câteva dintre principalele cauze ale acestor tulburări de somn în BP: procesele neurodegenerative care afectează diferite circuite cerebrale, medicamentele antiparkinsoniene și medicația concomitentă (cum ar fi antidepressivele), precum și alte simptome nonmotorii sau comorbidități. Pentru a diagnostica tulburările de somn, putem folosi mai multe chestionare utilizate în screening, cum ar fi Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-SLEEP-Somnolență diurnă, PD Sleep Scale și IRLSSG Scale (IRLS).

Concluzii: Recomandăm utilizarea acestor chestionare în combinație cu un istoric medical detaliat. În majoritatea cazurilor, gestionarea tulburărilor de somn la pacienții cu BP începe cu o terapie antiparkinsoniană optimizată, urmată de un tratament specific al tulburărilor de somn.

Key-words: *Parkinson's disease, sleep disorders, insomnia, restless legs syndrome, REM sleep behaviour, polysomnography*

Cuvinte cheie: *boala Parkinson, tulburări ale somnului, sindromul picioarelor neliniștite, tulburări ale comportamentului somnului cu mișcări oculare rapide REM, polisomnografie*

Introducere

Reglarea somnului și a stării de veghe se bazează pe un sistem complex, pe funcția integrată a mai multor zone cerebrale și a neurotransmițătorilor, multe dintre acestea dovedindu-

se a fi afectate și la pacienții cu boala Parkinson (BP) (Stefani and Hogg, 2020).

Există numeroși factori majori care contribuie la tulburările de somn și veghe la pacienții cu BP, aceștia incluzând terapiile dopaminergice,

sau alte medicamente utilizate pentru multiple comorbidități, unele simptome specifice BP (ex. akinezia nocturnă, anxietate, depresie) și anumiți factori genetici (Stefani and Hogg, 2020).

Prevalența

Tulburările de somn-veghe sunt deosebit de frecvente în BP fiind întâlnite în până la 75-80% din cazuri. Aceste tulburări sunt printre cele mai supărătoare simptome nonmotorii ale bolii. În unul dintre cele mai importante sondaje care au evaluat simptomele nonmotorii ale BP, 64% dintre pacienții nou diagnosticați au raportat tulburări de somn, clasându-le pe locul al doilea în ierarhia simptomelor non-motorii (Bohnen et al, 2019).

Cele mai frecvente tulburări ale somnului asociate BP sunt reprezentate de insomnie, tulburare a comportamentului în somnul cu mișcări oculare rapide (REM), somnolență excesivă în timpul zilei, sindromul de apnee în somn și sindromul picioarelor neliniștite. Ciclurile de somn-veghe perturbate sunt urmate de reducerea calității vieții, stare de spirit afectată, performanță cognitivă slabă și risc crescut de accidente (casnice sau rutiere), conducând la creșterea morbidității și a mortalității. Opțiunile actuale de tratament sunt foarte limitate și adesea asociate cu efecte adverse nedorite (Videnovic, 2017).

Examinarea tulburărilor de somn

Pentru a identifica eventuale tulburări ale somnului asociate BP, pacienții, precum și partenerii și/sau îngrijitorii acestora, ar trebui să fie intervievați cu atenție cu privire la simptomele și caracteristicile somnului. Vor trebui evaluate prin câteva întrebări simptomele datorate întreruperii somnului, dificultățile de a adormi sau de a menține somnul (ex. „Aveți probleme în a adormi sau în a readormi după ce v-ați trezit?”), somnolența diurnă („Aveți probleme în a sta treaz în timpul zilei?”), oboseala matinală („Vă simțiți odihnit dimineața?”) sau somnul brusc instalat („atacuri de somn”). Examinarea clinică va cuprinde atitudinea (somnolență, depresie, anxietate), existența obezității (indicele masei corporale, circumferința gâtului), examinarea nazofaringiană, precum și examenul neurologic.

Insomnia

Insomnia este una dintre cele mai frecvente tulburări de somn observate în BP. Este important de menționat faptul că simptomele asociate insomniei au fost raportate la până la 80% din cazuri (Chahine et al, 2017). Un interviu clinic (anamneză) este standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de insomnie. Interviul colectează informații despre tipul de insomnie, etiologie, durată și repercusiuni. De asemenea, exclude alte etiologii potențiale ale tulburării de somn (de exemplu: medicamente, factori de mediu, anxietate, depresie). Se pot asocia anamnezei diferite scale psihometrice. O scală scurtă, frecvent utilizată este Insomnia Severity Index (ISI), care constă din 7 itemi evaluând retrospectiv insomnia din ultimele 2 săptămâni. Scorurile mai mari indică o tulburare mai severă a somnului (Bastien et al, 2001). În populația generală, un scor ISI ≥ 10 are o sensibilitate de 86,1% și o specificitate de 87,7% pentru detectarea insomniei (Morin et al, 2011).

Somnolența diurnă excesivă

Clinicienii ar trebui să urmărească existența somnolenței diurne asociate BP. Pacienții ar putea acuza somnolență diurnă per se, cât și secundar unui somn nocturn perturbat, uneori manifestări asociate, precum oboseală, lipsa de concentrare și lipsa ameliorării acestor simptome după un somn suplimentar. Este importantă diferențierea între somnolență și oboseală, deoarece există o suprapunere semnificativă între cele două simptome (Monderer et al, 2017). Oboseala este o senzație fizică sau psihologică care poate fi confundată cu somnolența diurnă excesivă. Pacienții se pot descrie ca fiind obosiți sau ca având o lipsă de energie, dar nu adorm când sunt în stare de repaus, ceea ce se întâmplă în cazul somnolenței diurne excesive (Murray 2017).

Scalele au unele avantaje în ceea ce privește ușurința realizării și capacitatea de a oferi pacientului o perspectivă asupra severității problemei. Somnolența excesivă poate fi evaluată folosind Scala de Somnolență Epworth (ESS), un chestionar care este frecvent utilizat în diagnosticul sindromului de apnee în somn (Johns, 1991). Multe studii folosesc un scor de 10 ca și valoare cut-off pentru a identifica somnolența. Alte chestionare utile pentru eva-

luarea somnolenței includ Stanford Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - SLEEP - Daytime Sleepiness și Modified PD Sleep Scale (PDSS-2). Cu toate acestea, suspiciunea clinică de somnolență coroborată cu rezultatele chestionarelor de somn ar putea fi insuficiente în vederea diagnosticării somnolenței (Murray 2017, Morin et al, 2011).

Tulburarea comportamentului somnului cu mișcări oculare rapide REM

Tulburarea comportamentului somnului cu mișcări oculare rapide (REM) este determinată de o pierdere a tonusului muscular normal. Pacienții cu aceste simptome sunt majoritar bărbați, vârsta de debut fiind adesea între 40 și 70 de ani (variind de la 15 la 80 de ani). Diagnosticul necesită dovezi polisomnografice ale unor episoade repetate de tulburare a comportamentului somnului cu mișcări oculare rapide REM, cu pierderea tonusului muscular conform Clasificării internaționale a tulburărilor de somn - Ediția a treia (ICSD-3). Această patologie are o asociere puternică cu bolile neurodegenerative, în special cu alfa-sinucleinopatiile, inclusiv cu BP, demența cu corpi Lewy și atrofia multisistemică (Lin et al, 2018).

Sindromul picioarelor neliniștite

Sindromul picioarelor neliniștite este o tulburare de mișcare caracterizată de un impuls iminent al pacientului de a-și mișca picioarele, la care se adaugă mișcări involuntare anormale ale picioarelor în timpul somnului nocturn (Allen et al, 2014). Disfuncția dopaminergică joacă un rol important, fiind susținută de răspunsurile clinice ale pacienților la tratamentul dopaminergic (levodopa, ropinirol, rotigotină, pramipexol și cabergolină). Este probabil ca medicația dopaminergică ce se adresează receptorilor D2 și D3 să fie implicată în ameliorarea pe termen scurt a acestor simptome (Trenkwalder and Paulus 2010).

Sindromul picioarelor neliniștite a fost evaluat, ca și severitate, pe baza criteriilor publicate de International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Allen et al, 2014). Pacienții au fost diagnosticați cu sindromul picioarelor neliniștite dacă apar în timpul anului precedent cele patru caracteristici esențiale ale afecțiunii, și după excluderea altor posibile

cauze (mialgie, stază venoasă, edeme ale membrelor inferioare, artrită, crampe musculare, disconfort pozițional, mișcări ale picioarelor asemănătoare ticurilor).

Criteriile de diagnostic sunt:

1) Un impuls iminent de a mișca picioarele care este de obicei, dar nu întotdeauna, însoțit de senzații inconfortabile, neplăcute la nivelul picioarelor

2) Un impuls iminent de a mișca picioarele și senzațiile neplăcute însoțitoare care debutează sau se agravează în perioadele de odihnă sau inactivitate, cum ar fi în clinostatism (decubit) sau în poziție șezând.

3) Un impuls iminent de a mișca picioarele și orice senzații neplăcute însoțitoare care sunt parțial sau total ameliorate de mișcare, precum mersul pe jos sau întinderea, cel puțin pe perioada continuării acestei activități și

4) Un impuls iminent de a mișca picioarele și orice senzații neplăcute însoțitoare în repaus sau inactivitate, dar care apar numai sau sunt mai grave seara sau în timpul nopții decât în timpul zilei.

Efectele medicamentelor asupra somnului

Tulburările de somn sunt mai des întâlnite în formele avansate ale bolii Parkinson și sunt corelate de cele mai multe ori cu doze mari ale medicației specifice. Tratamentul medicamentos poate avea un impact negativ sau pozitiv asupra calității somnului: doze mai scăzute de levodopa sau agoniști dopaminergici sunt capabile să îmbunătățească calitatea somnului, parțial, prin reducerea simptomelor motorii, cum ar fi bradikinezia nocturnă, rigiditatea, diskinezia, distonia sau tremorul, dar și a celor non-motorii reprezentate de dureri, crampe musculare, nicturie (Pahwa et al, 2007, Poewe et al, 2007) care interferă cu somnul normal (Dhawan et al, 2006). Cu toate acestea, aceleași tratamente pot provoca insomnie (în special când sunt administrate în doze mai mari) și pot declanșa, în timpul zilei, episoade de somnolență cu debut brusc de tipul „atacurilor de somn” (Cantor and Stern, 2002). Aceste efecte, dependente de doză, sunt explicate parțial prin implicarea diferitelor tipuri de receptori, în special a celor dopaminergici (D1, D2 și D3). Doza, durata tratamentului și momentul administrării pot provoca efecte diferite. S-a observat că

administrarea unor agoniști dopaminergici care acționează predominant la nivelul receptorilor D3 induc somnolență excesivă în timpul zilei. Prin contrast, agoniștii care acționează la nivelul receptorilor dopaminergici D1 par să reducă eficiența somnului, prin creșterea excitabilității, în timp ce stimularea receptorilor dopaminergici D2 are efecte diferite dependente de doză (Askenasy and Yahr, 1985).

Sindromul de apnee în somn

Apneea obstructivă în somn este o afecțiune comună, care are ca rezultat reducerea repetată a fluxului de aer în timpul nopții, din cauza obstrucției anatomice a căilor respiratorii (scorul Mallampati). Această tulburare poate duce la somnolență în timpul zilei, oboseală și tulburări cognitive, toate acestea fiind probleme întâlnite și în cadrul bolii Parkinson, fie datorate bolii în sine, fie medicamentelor utilizate pentru tratarea ei. Deși unele studii au sugerat o creștere a prevalenței sindromului de apnee în somn asociat bolii Parkinson, datorită rigidității și a dificultății cu care pacienții se întorc în pat, o meta-analiză recentă a demonstrat contrariul. Cu toate acestea, într-un studiu mai recent caz-control au fost evaluați 194 de pacienți cu BP și s-au constatat rate semnificativ mai mari ale sindromului de apnee în somn comparativ cu studiile control ($p < 0,05$) (Zuzuarregui and During, 2020).

Tratamentul tulburărilor de somn asociate bolii Parkinson

Pentru tratamentul insomniei asociate bolii Parkinson, hipnoticele sunt uneori indicate, dar potențiale agravări ale somnolenței în timpul zilei sau tulburări ale respirației din timpul somnului ar trebui să fie luate în considerare. Din punct de vedere clinic, luând în considerare și alte efecte benefice asupra simptomatologiei non-motorii, quetiapina este uneori utilizată și, în anumite cazuri de insomnie foarte severă, chiar și clozapina. Tratamentul cu melatonină este indicat pentru insomnie în BP și este adesea utilizat pentru tulburările comportamentului în timpul somnului cu mișcări oculare rapide. S-a raportat că rotigotina îmbunătățește calitatea somnului la pacienții cu BP prin promovarea stabilității somnului și ameliorarea simptomelor stării de „off” nocturne. Cu toate acestea, în general, sunt dovezi insuficiente privind medi-

camentele pentru tratarea insomniei la pacienții cu BP, deși eszopiclona și melatonina sunt considerate „posibil utile”. În ceea ce privește tratamentul tulburărilor respirației legate de somn, există unele controverse. Dacă apneea de somn este moderată sau severă, pacienților cu BP le poate fi indicată terapia cu oxigen prin presiune pozitivă asupra căilor respiratorii. Cu toate acestea, răspunsul la acest tratament, în ceea ce privește îmbunătățirea somnului sau somnolența din timpul zilei, este mai puțin clar decât la pacienți care nu suferă de BP. Afectarea motorie face deseori dificilă manipularea dispozitivului CPAP pentru pacienții cu BP (Videnovic, 2017).

Concluzii

Tulburările de somn asociate bolii Parkinson sunt foarte frecvente și au un impact negativ asupra calității vieții. Prin urmare, un istoric medical detaliat (conținând inclusiv informații furnizate de parteneri sau îngrijitori) alături de inventarierea medicației folosite, de folosirea unor chestionare, a unor investigații de tipul polisomnografiei sau a unor dispozitive electronice specifice de tipul înregistrărilor actigrafice sau kinetografice, ar trebui să conducă la o evaluare complexă a tulburărilor de somn la acești pacienți. Dacă este necesar, pacienții ar trebui să fie direcționați către specialiști în somn sau laboratoare de somnologie, pentru investigații suplimentare. Tulburarea de comportament din timpul somnului cu mișcări oculare rapide este considerată un semn precoce ce ar putea prezice apariția bolilor neurodegenerative iar cercetarea acestora ar putea ajuta la găsirea biomarkerilor pentru identificarea pacienților la risc în a dezvolta acest tip de patologie.

Bibliografie

- [1] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860-73
- [2] Askenasy JJ, Yahr MD. Reversal of sleep disturbance in Parkinson's disease by antiparkinsonian therapy: a preliminary

- study. *Neurology*. 1985 Apr;35(4):527-32
- [3] Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001 Jul;2(4):297-307
- [4] Bohnen NI, Hu MTM. Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019; 9(3):603-614
- [5] Cantor CR, & Stern MB Dopamine agonists and sleep in Parkinson's disease. *Neurology*, 2002, 58, S71-S78.
- [6] 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 Oct;35:33-50
- [7] Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2006 May; 35(3):220-8
- [8] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5
- [9] Lin YQ, Chen SD. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep Med*. 2018 Apr;44:38-44
- [10] Monderer R, Ahmed IM, Thorpy M. Evaluation of the Sleepy Patient: Differential Diagnosis. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep; 12(3):301-312
- [11] Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):601-8
- [12] Murray BJ. Subjective and Objective Assessment of Hypersomnolence. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):313-322
- [13] Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007 Apr 3;68(14):1108-15
- [14] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007 Jun; 6(6): 513-20
- [15] Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan; 45(1):121-128.
- [16] Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*. 2010 Jun;6(6):337-46
- [17] Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2017 May; 32(5):659-668
- [18] Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct; 17(4): 1480-1494

Contribuția autorilor: Contribuția autorilor: conceptualizare: SD, CFP; designul cercetării: CFP, SD validarea metodologiei: CFP, SD; culegerea datelor: SD, CFP, DAR, GM; analiza datelor și / sau interpretarea datelor: SD, DAR, GM, CFP; scrierea pregătirea textului inițial: CFP, SD; revizuire și editare: SD, CFP, GM, DAR.

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interes: nici un autor nu are conflicte de interes relevante pentru acest articol

Mulțumiri: -