

Poruchy spánku u Parkinsonovy nemoci

MUDr. Petr Dušek, MUDr. Lenka Plchová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. LF a VFN v Praze

Poruchy regulace cyklu spánku a bdění patří mezi nejčastější a nejvíce omezující non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci (PN), postihují 50–95 % pacientů. Jejich etiologie je multifaktoriální, mezi nejvýznamnější příčiny patří primární spánkové poruchy, vedlejší účinky medikace, motorické příznaky PN přetrvávající v noci, psychiatrické komorbidity a neurodegenerace mozkových oblastí regulujících cyklus spánku-bdění. Doposud bylo provedeno velmi málo kontrolovaných studií se zaměřením na terapii spánkových poruch a léčba je tedy individuální s přihlédnutím ke komorbiditám a preferenci pacienta.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, insomnie, zvýšená denní spavost, spánková apnoe, syndrom neklidných nohou, porucha chování v REM spánku.

Sleep disturbances in Parkinson's disease

Sleep-Wake disturbances belong to the most common and disabling nonmotor symptoms of Parkinson's disease (PD) as they affect 50–95% patients. Etiology of impaired sleep and wakefulness in PD is multifactorial. Its most important causes are co-existent primary sleep disorders, medication side effects, overnight re-emergence of motor symptoms, psychiatric comorbidities and primary neurodegeneration of sleep regulating brain areas itself. To date, very few controlled studies are available to make a recommendation for their management, thus treatment of sleep-wake disturbances in PD must be tailored individually with respect to presence of comorbidities and patients preferences.

Key words: Parkinson's disease, insomnia, excessive daytime sleepiness, sleep apnea, restless legs syndrome, REM sleep behavior disorder.

Neurol. praxi 2013; 14(6): 305–308

Seznam zkratk

- PN – Parkinsonova nemoc
- REM spánek – spánek s rychlými očními pohyby (rapid eye movements)
- RBD – porucha chování v REM spánku (REM behavior disorder)
- RLS – syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome)
- PLMS – periodické pohyby končetinami ve spánku (periodic leg movements in sleep)
- SAS – syndrom spánkové apnoe (sleep apnea syndrome)
- ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth sleep scale)
- PSQI – Pittsburský dotazník (Pittsburgh sleep quality index)
- PDSS – Škála kvality spánku u Parkinsonovy nemoci (Parkinson's disease sleep scale)
- MSLT – test mnohočetné latence usnutí (multiple sleep latency test)
- DBS-STN – hluboká mozková stimulace subthalamického jádra (deep brain stimulation of subthalamic nucleus)
- CPAP – kontinuální přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure)

Úvod

Poruchy regulace cyklu spánku a bdění patří mezi nejčastější non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci (PN), jejich prevalence je odhadována na 50–95 % (Diederich and McIntyre, 2012). Tvoří patofyziologicky heterogenní skupi-

nu nativních příznaků PN, primárních spánkových poruch, různých komorbidit a vedlejších účinků terapie (obrázek 1). Jejich znalost je pro klinického neurologa důležitá, neboť spolu s úzkostně-depresivní symptomatikou patří k non-motorickým příznakům, které nejvíce snižují kvalitu života pacientů s PN (Gomez-Esteban et al., 2011). Z výzkumného hlediska jsou spánkové projevy zajímavé, neboť mohou prohloubit naše porozumění mechanismu neurodegenerativních pochodů a také se potenciálně stát biomarkerem premotorického stádia PN.

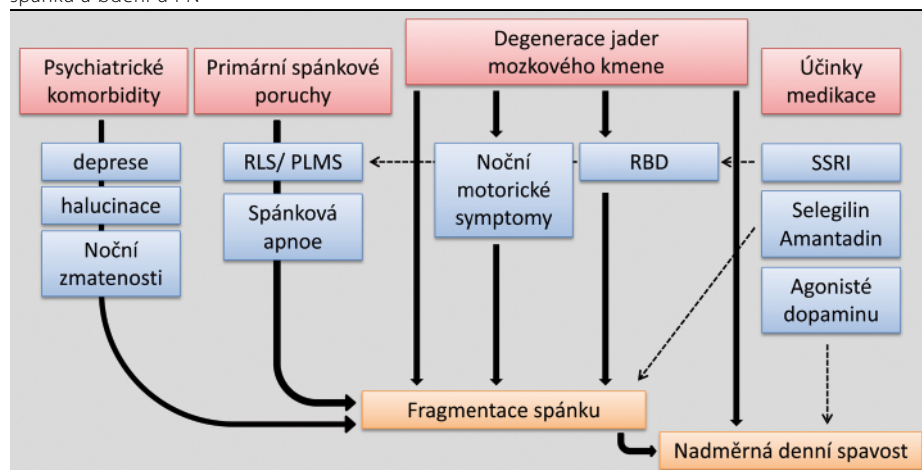
Insomnie

Insomnie je definovaná jako zhoršené usínání nebo porucha udržení kontinuity spánku, které

mají dopad na denní psychický a kognitivní stav. Až 60 % pacientů s PN trpí insomnií různé tíže, průměrně udávají 2–5 probuzení za noc a 30–40 % noci stráví v bdělém stavu, což je dvakrát více než u zdravé populace (De Cock et al., 2008). Pacienti v porovnání se zdravou populací nemají větší potíže s usnutím, ale s častým nebo předčasným probouzením, což vede k fragmentaci spánku a snížení jeho efektivity (Tandberg et al., 1998).

Insomnie je nespecifickým příznakem, který může mít celou řadu příčin. Její primární etiopatogeneze spočívá nejspíše v degeneraci jader mozkového kmene, která se podílí na regulaci spánku a bdění, ale v individuálních případech se na ni mohou podílet rozličné kombinace sekundárních faktorů. Velmi častými příčinami nočního probouzení

Obrázek 1. Schéma vzájemné provázanosti jednotlivých faktorů podílejících se na poruchách regulace spánku a bdění u PN



jsou frekventní nykturie a noční projevy parkinsonismu. S tím souvisí i rostoucí prevalence insomnie u pacientů s těžším stupněm hybného postižení, i když u jednotlivých pacientů může tíže insomnie v průběhu onemocnění kolísat (Gjerstad et al., 2007). Z parkinsonských příznaků, které ruší spánek je to zejména noční akineze, tedy nemožnost otočit se na posteli, přikrýt se a najít pohodlnou polohu, dále třes a ztuhlost vedoucí k svalovým bolestem a křečím. K časnému probouzení přispívá i bolestivá ranní dystonie (Louter et al., 2012b).

Je třeba myslet na to, že i léčba PN může přispívat ke spánkovým poruchám. Selegilin, amantadin nebo vysoká noční dávka dopaminergní medikace mohou působit nepříznivě na noční spánek. Tyto přípravky by se proto neměly užívat v pozdních odpoledních a večerních hodinách.

Špatná kvalita spánku také koreluje s mírou anxiety a deprese, které provázejí PN až v 50 % (Gjerstad et al., 2007). Z dalších psychiatrických komplikací mohou spánek negativně ovlivňovat halucinace, zmatenosti a noční deliria, ke kterým jsou predisponováni pacienti s kognitivní poruchou. V neposlední řadě se na insomnii mohou podílet špatná spánková hygiena a specifické spánkové poruchy, zejména abnormální pohyby, porucha chování v REM spánku nebo poruchy dýchání ve spánku (Louter et al., 2012a).

Porucha chování v REM spánku

Porucha chování v REM spánku (REM behavior disorder, RBD) je REM parasomnie způsobená nedostatečnou svalovou atonií normálně přítomnou v REM spánku. Vyskytuje se u 15 až 59 % pacientů s PN, muži jsou postiženi častěji (Gagnon et al., 2002, Gjerstad et al., 2008). RBD může být prvním projevem PN a předcházet motorické příznaky o 10–20 let (Postuma et al., 2009).

Absence atonie v REM fázi spánku má za následek motorické projevy a vokalizace. Pacienti kopou, rozhazují rukama, perou se či padají z lůžka, mluví ze spánku, křičí. Chování během spánku odpovídá prožívanému snu, přičemž sny u pacientů s RBD jsou velmi akční, živé a barevné. Pacient je v nich často napaden nebo pronásledován útočníkem či zvířetem, snaží se ochránit sebe či svoje blízké. Důsledkem je nebezpečí úrazu jak pro pacienta samotného, tak pro spolunoclezníka. Zajímavým faktem je, že pohyby pacientů v souvislosti s RBD jsou překvapivě rychlejší a plynulejší, dochází k vymizení třesu, zlepšení artikulace a srozumitelnosti řeči, stejně jako výrazu tváře (De Cock et al., 2007).

Syndrom neklidných nohou

Syndrom neklidných nohou (Restless Legs Syndrom, RLS) je charakterizován nepříjemnými

pocity zejména v dolních končetinách (svědění, brnění až bolest), které jsou provázeny nutkavou potřebou pohybovat končetinami. Příznaky se vyskytují a zhoršují typicky v klidu a večerních hodinách a brání v usnutí. Pohyb končetinami přináší úlevu. Stejně jako PN, rovněž symptomy RLS odpovídají na dopaminergní terapii, což vede k úvahám o možnosti jejich společné patofyziologie.

Některé práce prokázaly zvýšený výskyt RLS u PN (Ondo et al., 2002), jinými však tato skutečnost nebyla potvrzena (Tan et al., 2001). Stejně tak nebylo prokázáno, že by u pacientů s RLS existovalo vyšší riziko rozvoje PN v budoucnosti. U PN mohou být symptomy RLS maskovány či naopak zvýrazněny dopaminergní terapií a zaměněny za polékové dyskineze dolních končetin nebo za parestezie při non-motorickém wearing-off. Nejčastější sekundární příčinou RLS je deficit železa, jehož diagnostickým markerem je nízká hladina ferritinu v séru, což platí i u pacientů s PN.

Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMS) jsou rytmické stereotypní pohyby dolními končetinami ve spánku. Způsobují fragmentaci nočního spánku a mohou se tak podílet na zvýšené spavosti během dne. Vyskytují se často zároveň s RLS, ale na rozdíl od této jednotky je k jejich diagnóze nezbytné polysomnografické vyšetření. Jejich prevalence u PN se odhaduje na 15 % (Arnulf et al., 2002).

Poruchy dýchání ve spánku

Dříve postulovaná vyšší prevalence výskytu syndromu spánkové apnoe (SAS) u pacientů s PN nebyla dle recentních studií potvrzena (Cochen De Cock et al., 2010; Trotti et al., 2010). V případě neosvěžujícího nočního spánku a denní spavosti, případně anamnézy chrápání a přítomnosti zástav dechu ve spánku, je však potřeba na tuto

jednotku myslet, zejména vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku, se kterým je spjata. K potvrzení SAS postačí limitovaná polygrafie, ale vzhledem ke komplexnosti spánkových poruch u PN volíme raději polysomnografické vyšetření.

Nadměrná denní spavost

Zvýšená pravděpodobnost zdřímnutí či usnutí během dne, která interferuje s běžnými činnostmi jako čtení, sledování televize nebo sezení na schůzi se vyskytuje zhruba u 30 % pacientů s PN, což je mnohem více než u zdravé populace. Velmi nebezpečné jsou zejména imperativní spánky, tedy neovladatelné epizody náhlého usnutí bez předcházejících varovných signálů, které se vyskytují u 1–14 % pacientů (Arnulf et al., 2009). Tyto mohou vést ke společensky nepříjemným situacím, pádům ze židle nebo hůře k nehodám při řízení automobilu.

Míra nadměrné denní spavosti ve skupinových analýzách překvapivě nekoreluje se sníženou kvalitou nočního spánku. Právě pacienti s delším nočním spánkem mají větší riziko denní spavosti, což svědčí pro centrální mechanismus hypersomnie (Arnulf et al., 2002). Nadměrná denní spavost u PN je přítomna ještě před nasazením medikace a je tedy nativním příznakem nemoci. Její prevalence se s progresí nemoci, a tedy pokračující neurodegenerací, zvyšuje. Příčinou je pravděpodobně postižení jader ascendentního aktivačního systému v kmeni včetně noradrenergických neuronů v locus coeruleus, serotonergních v nucleus raphe, cholinergních v pedunculo-pontinním jádře a dále zřejmě i degenerace hypothalamických neuronů produkujících hypocretin (Arnulf and Leu-Semenescu, 2009). Někteří pacienti upadají během imperativního usínání přímo do REM spánku, což bývá doprovázeno vizuálními halucinacemi, podobně jako u narkolepsie.

Tabulka 1. Otázky na které je třeba nalézt odpověď při diagnostice spánkových poruch

Při poruše usínání
Jsou přítomny příznaky RLS?
Trpí pacient úzkostí, depresí nebo vizuálními halucinacemi?
Užívá pacient odpoledne nebo večer stimulační medikaci (selegilin, amantadin)?
Má pacient bolesti?
Kolik času prospí pacient přes den?
Při častém probouzení a neosvěžujícím spánku
Jsou v noci přítomny symptomy hypokineticko-rigidního syndromu (akineza, dystonie)?
Trpí pacient ronchopatií či apnoickými pauzami?
Jsou v noci přítomny abnormální pohyby charakteru RBD či PLMS?
Jaká je četnost nykturie?
Vyskytují se živé sny, vizuální halucinace či noční zmatenosti?
Při nadměrné denní spavosti
Je dostatečně kvalitní noční spánek (viz předcházející body)?
Užívá pacient tlumící medikaci (benzodiazepiny, antipsychotika, anticholinergika)?
Trpí pacient depresí?
Objevila se spavost po nasazení/ zvýšení dávky agonisty dopaminu?
Je přítomno imperativní usínání?

Spavost však může být vyvolána nebo zhoršena nasazením dopaminových agonistů, které zvyšují riziko imperativního usnutí 2–3krát (Frucht et al., 1999). Levodopa je v tomto ohledu bezpečnější, ale bylo prokázáno, že zvýšená spavost je skupinovým efektem dopaminergní medikace a je úměrná její celkové denní dávce, tzv. levodopa ekvivalentu (Poryazova et al., 2010). O tomto potenciálně závažném nežádoucím účinku je nutno pacienty před nasazením terapie informovat. Imperativní spánky bez přecházejících varovných příznaků jsou ve skutečnosti velmi vzácné a obvykle navazují na pocit únavy. Pacienti, kteří řídí automobil, by měli být proto upozorněni na nutnost odpočinku ihned při prvních známkách nastupující únavy.

V individuálních případech může být nadměrná denní spavost důsledkem nekvalitního nočního spánku z jakékoliv příčiny, například při spánkové apnoe (Louter et al., 2012a). Nadměrná denní spavost může být i projevem deprese nebo kognitivní poruchy, stejně jako nežádoucím účinkem sedativní medikace.

Diagnostika

Vzhledem k tomu, že pacienti s PN někdy nepovažují spánkové obtíže za příznak nemoci a spontánně je nereferují, je nutné se při každé návštěvě pacienta zeptat na poruchy nočního spánku a přítomnost denní spavosti. V případě kladné odpovědi na jednu z těchto otázek je základem další diagnostiky strukturovaný rozhovor s nemocným doplněný, pokud možno, o objektivní anamnézu od spolunocležníka, který by nám měl přinést odpovědi na několik klíčových otázek (tabulka 1). Ptáme se na obtíže s usínáním, nepříjemné pocity v dolních končetinách bránící usínání, počet nočních probuzení a jejich důvod (nykturie, pocit dušnosti, bolest, obtíže s přetáčením v posteli, ranní OFF dystonie, nepříjemné sny, halucinace a noční zmatenosti), motorické projevy (pohyby končetinami, rozhazování rukama, kopání, mluva, křik, pády z lůžka). Dotazujeme se na čas probuzení a pocit odpočatosti ráno a dále během dne, imperativní usínání a čas strávený spánkem během dne. Pátráme po poruchách nálady a somatických komorbiditách. Nutností je pečlivá farmakologická anamnéza včetně času užívání jednotlivých léků. Od partnera objektivizujeme noční zmatenosti, abnormální pohyby ve spánku, chrápání a přítomnost apnoických pauz.

Pomocnou metodou k mapování subjektivního hodnocení obtíží pacienta jsou dotazníky. K posouzení subjektivního pocitu spavosti se používá Epworthská škála spavosti (ESS), na kvalitu nočního spánku je zaměřen Pittsburský dotazník (PSQI). Speciální škálou pro

pacienty s PN je Parkinson's disease sleep scale (PDSS), která byla nedávno revidována na verzi 2 (Trenkwalder et al., 2011), její český překlad ale zatím není k dispozici. Vyšetření ve spánkové laboratoři indikujeme pouze, pokud máme podezření na primární poruchu spánku. Základním vyšetřením je noční video-polysomnografie, která potvrdí poruchu dýchání ve spánku, RBD a PLMS. Pro objektivizaci denní spavosti použijeme test mnohočetné latence usnutí (MSLT).

Terapie

Prvním krokem při snaze o zlepšení kvality spánku jsou režimová opatření. Nemocné vedeme k uléhání v pravidelnou hodinu, trávení co nejkratší doby na lůžku mimo spánek. Varujeme před pozdním pitím kávy a čaje, stejně jako pití většího množství tekutin a konzumaci těžkých jídel večer. Denní únavě a spavosti se snažíme předcházet doporučením plánování aktivit, zejména v čase denního světla. Omezujeme spánek během dne.

Pro farmakoterapii spánkových poruch prakticky neexistují doporučené postupy založené na kontrolovaných studiích, což je částečně způsobeno tím, že u jednotlivých pacientů se obvykle vyskytují rozličné kombinace poruch, které se rozdílnou měrou podílejí na poruše spánku. Terapie by měla být komplexní a individuální. Přednost by měly dostat preparáty, které ovlivňují vedoucí

příčinu poruchy spánku s ohledem na přidružené faktory a potenciální nežádoucí účinky (tabulka 2).

Noční motorické symptomy PN řešíme optimalizací dopaminergní medikace. Ke zlepšení nočních příznaků dochází také při terapii hlubokou mozkovou stimulací subthalamického jádra (DBS-STN) a řada pacientů referuje výrazné zlepšení spánku po zavedení této léčby (Chahine et al., 2011).

U insomnie preferujeme nebenzodiazepinová hypnotika pro menší výskyt nežádoucích účinků, zejména denní sedace a pády. Účinek eszopiclonu na kvalitu spánku byl prokázán v placebem kontrolované studii (Menza et al., 2010). U pacientů s vizuálními halucinacemi a nočními zmatenostmi lze zkusit efekt quetiapinu, který se v open-label studii ukázal jako účinný ve zlepšení kvality spánku i u pacientů bez psychotických symptomů (Juri et al., 2005). Dobré zkušenosti jsou i s hypnotickými antidepresivy mirtazapinem a trazodonem, které jsou výhodné i proto, že spánkové poruchy jsou velmi často sdruženy s depresí. Při jejich nasazení je však třeba myslet na to, že mohou indukovat či zhoršit RLS a RBD.

Základem léčby RBD je zabezpečení okolí lůžka s cílem prevence úrazů, např. matrace pokládané k posteli nemocného, zábrany po stranách postele, odstranění ostrých předmětů a hran z blízkosti lůžka, oddělené postele k zabránění zranění spolunocležníka. Farmakologicky je s úspěchem využíván clona-

Tabulka 2. Možnosti terapie spánkových poruch u PN

typ poruchy	přidružené faktory	terapie	obvyklá dávka
Insomnie	Noční akineze	Retardovaná levodopa	100–400 mg
	Noční akineze	Retardovaný agonista dopaminu	
	Halucinace	Quetiapin	25–50 mg
	Deprese	Trazodon	75–150 mg
	Deprese	Mirtazapin	15–60 mg
		Zolpidem, Zopiclon	10 mg
	RBD	Melatonin	50 mg
	RBD	Clonazepam	0,5–2 mg
RBD		Vysazení antidepresiva	
		Protektivní opatření	
		Clonazepam	0,5–2 mg
		Melatonin	50 mg
RLS		Vysazení antidepresiva	
	Noční akineze	Retardovaný agonista dopaminu	
		Gabapentin	300–900 mg
		Opiáty	
Zvýšená denní spavost		Redukce dávky agonisty dopaminu	
		Modafinil	100–200 mg
		Methylphenidate	30 mg
		Selegilin	10 mg
SAS		CPAP	

zepam, který potlačuje fázickou svalovou aktivitu i výskyt snů. S různými výsledky byl rovněž zkoušen melatonin (Srinivasan et al., 2011).

Léčbou první volby u pacientů s RLS a PLMS je dopaminergní terapie. Nejvýhodnějším postupem je navýšení večerní dávky agonisty dopaminu, neboť levodopa může vést časem k augmentaci příznaků. Léky další volby jsou opioidy, clonazepam a gabapentin.

Management při nadměrné denní spavosti závisí na její příčině. Základem je revize chronické medikace s omezením preparátů ovlivňujících bdělost a vyloučení možnosti, že příčinou denní spavosti je nekvalitní noční spánek. Zejména je nutno vyloučit poruchy dýchání ve spánku těžší intenzity, které lze léčit kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (CPAP). Často je nezbytné redukovat dávku agonisty dopaminu a paralelně zvýšit dávku levodopy nebo, alternativně, přidat selegilin, který má mírný stimulační efekt (Lyons et al., 2010). Symptomaticky byl u PN variabilním úspěchem zkoušen efekt stimulací metylfenidatu a modafinilu (Arnulf et al., 2009).

Vliv dopaminergní medikace na spánkové poruchy

Poruchy spánku u PN vyplývají z interakcí mezi onemocněním a jeho léčbou. Některé poruchy jsou způsobeny nedostatečnou hladinou dopaminu, jiné jsou naopak způsobeny jeho nadměrnou hladinou a další jsou na dopaminergním přenosu zcela nezávislé. Dopamin se podílí na regulaci cyklu spánku a bdění a cirkadiánní rytmicitu mezikortikolimbických dopaminergních projekcí z ventrální tegmentální oblasti se podílí na udržování bdělosti a jejich degenerace v pozdějších stádiích nemoci přispívá ke zvýšené denní spavosti (Videnovic et al., 2012). Dopamin je tradičně spojován s indukcí bdělosti a doposud nebyl zcela objasněn mechanismus, kterým agonisté dopaminu zhoršují denní spavost.

Obecně lze říct, že hladina dopaminu v mozku by neměla být ani příliš vysoká ani příliš nízká a neměla by příliš kolísat. Snížení maximálních hladin agonisty dopaminu během dne, snížením jednotlivých dávek nebo použitím retardovaného preparátu lze redukovat denní spavost a snížit frekvenci imperativních spánků. Večerní dávka dopaminergní medikace zlepšuje noční akinezu, ale pokud je příliš vysoká, může převážit stimulační efekt rezultující ve spánkovou fragmentaci (Bruin et al., 2012). Vysoká noční dávka dopaminergní medikace může navíc u predisponovaných paci-

entů, zejména s kognitivní poruchou, vyvolat živé a barevné sny, které mohou postupně progredovat až do stadia halucinací a/nebo zmateností. Dávku je tedy nutné titrovat individuálně dle typu potíží a efektu. Jako výhodné se jeví užití náplastí rotigotinu nebo perorálních retardovaných agonistů dopaminu, jejich podání je možno rozložit do dvou denních dávek, typicky 2/3 dávky ráno a 1/3 odpoledne či večer (Bruin et al., 2012). U pacientů s kontraindikací nasazení agonisty je možné použít noční extradávkou levodopy nebo večerní dávku retardované levodopy.

Závěr

Spánkové poruchy u PN jsou velmi časté a patofyziologicky značně rozmanité. Při každé ambulantní návštěvě pacienta s PN bychom měli položit minimálně dvě screeningové otázky týkající se 1) subjektivní kvality nočního spánku a 2) přítomnosti denní spavosti či imperativních spánků. Indikací k vyšetření ve spánkové laboratoři je podezření na poruchy dýchání ve spánku, RBD, PLMS a výrazná denní spavost. Terapeutická doporučení jsou založena většinou na observačních studiích s malým počtem pacientů a neexistuje jednoznačný konsenzus ohledně léčby. V praxi je proto často třeba vyzkoušet několik preparátů, než se podaří spánkové poruchy u PN ovlivnit.

Literatura

1. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019–1024.
2. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3): S101–104.
3. Bruin VM, Bittencourt LR, Tufik S. Sleep-wake disturbances in Parkinson's disease: current evidence regarding diagnostic and therapeutic decisions. *Eur Neurol* 2012; 67: 257–267.
4. Cohen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, Similowski T, Arnulf I. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010; 11: 247–252.
5. De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 254–266.
6. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, Roze E, Willer JC, Derenne JP, Agid Y, Arnulf I. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007; 130: 450–456.
7. Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci* 2012; 314: 12–9.
8. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
9. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 585–589.
10. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 387–391.
11. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 476–479.
12. Gomez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, Zarranz JJ. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 494–499.
13. Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 208–211.
14. Juri C, Chana P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 185–187.
15. Louter M, Aarden WC, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012a; 259: 2031–2040.
16. Louter M, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Nocturnal hypokinesia and sleep quality in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2012b; 60: 1104–1108.
17. Lyons KE, Friedman JH, Hermanowicz N, Isaacson SH, Hauser RA, Hersh BP, Silver DE, Tetud JW, Elmer LW, Parashos SA, Struck LK, Lew MF, Pahwa R. Orally disintegrating selegiline in Parkinson patients with dopamine agonist-related adverse effects. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 5–10.
18. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Comella CL, Cantor C, Hyer L. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord* 2010; 25: 1708–14.
19. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421–424.
20. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur Neurol* 2010; 63: 129–135.
21. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296–1300.
22. Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US, Kaur C, Brown GM, Spence DW, Harrelson R, Pandi-Perumal SR. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 297–317.
23. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001; 16: 577–579.
24. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 895–899.
25. Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, Hulsman J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. Parkinson's disease sleep scale – validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011; 26: 644–652.
26. Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2246–2249.
27. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012.

Článek doručen redakci: 26. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2012

MUDr. Petr Dušek

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,
1. LF a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
pdusek@gmail.com