

Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño

Elisabet Mondragón-Rezola, Izaskun Arratibel-Echarren, Javier Ruiz-Martínez, José Félix Martí-Massó

Introducción. Los trastornos del sueño ocurren en el 60-98% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, alterando de forma importante su calidad de vida.

Objetivos. Analizar la fisiopatología de estos trastornos y los aspectos que pueden ayudar en el diagnóstico y revisar las diferentes opciones terapéuticas.

Desarrollo. Se describen los mecanismos fisiopatológicos, tanto los propios de la neurodegeneración como los secundarios a síntomas (motores y no motores) y a fármacos. Se exponen los diferentes trastornos del sueño, como son el insomnio y la fragmentación, la somnolencia diurna, la alteración del ritmo circadiano y la apnea del sueño.

Conclusiones. Los trastornos del sueño están infradiagnosticados y, en consecuencia, a menudo no se tratan. Aunque se deben probablemente a una combinación de factores, hay que investigar la causa específica del trastorno para poder tratarlo de forma individualizada, ya que la intervención sobre un síntoma puede empeorar otros.

Palabras clave. Apnea del sueño. Enfermedad de Parkinson. Fisiopatología. Insomnio. Ritmo circadiano. Somnolencia. Trastornos del sueño.

Introducción

Los trastornos de sueño son un problema frecuente en la enfermedad de Parkinson (EP), afectando a un 60-98% de los pacientes, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad, lo que supone un porcentaje muy superior al de la población general [1,2]. Estos trastornos alteran significativamente la calidad de vida de estos pacientes. Se revisa la etiopatogenia, los aspectos que pueden ayudar al diagnóstico y las diferentes opciones terapéuticas.

Mecanismos fisiopatológicos de la alteración del ciclo sueño-vigilia

La fisiopatología de estas alteraciones es compleja, ya que existen diversos factores que condicionan su aparición. Éstos pueden dividirse en primarios, debidos a la degeneración de estructuras cerebrales implicadas en la fisiología del sueño, y secundarios, debidos a trastornos motores, no motores o secundarios a la medicación. En el sistema nervioso central no existe una única estructura que controle el

sueño, sino que son varios los sistemas o centros con diversos neurotransmisores y neuromoduladores los que determinan el estado de vigilia y las distintas fases del sueño. Los grupos neuronales básicos que regulan la vigilia se encuentran en la formación reticular del tronco del encéfalo –núcleo pedunculopontino (colinérgico), *locus coeruleus* (noradrenérgico) y rafe dorsal (serotoninérgico)–, que de manera constante envían información a la corteza haciendo escalas en el tálamo y el hipotálamo. Probablemente, todo este sistema está regulado por un centro superior donde residen las células del hipotálamo posterior, que secretan el péptido hipocretina/orexina.

El mantenimiento de la vigilia se consigue gracias a un aumento de la actividad de la mayoría de los sistemas de neurotransmisores del sistema reticular ascendente del tronco cerebral, del tálamo y del hipotálamo, que mantienen activada la corteza cerebral.

Por el contrario, en el sueño hay una desactivación del sistema reticular ascendente, un bloqueo en el tálamo de la estimulación aferente sensorial que impide que se informe a la corteza y una dismi-

Servicio de Neurología.
Hospital Donostia. San Sebastián,
Guipúzcoa, España.

Correspondencia:
Dra. Elisabet Mondragón Rezola.
Servicio de Neurología.
Hospital Donostia.
P.º Doctor Beguiristain, s/n.
E-20014 San Sebastián (Guipúzcoa).

Fax:
+34 943 007 285.

E-mail:
elisabet.mondragonrezola@
osakidetza.net

Aceptado:
21.12.09.

Cómo citar este artículo:
Mondragón-Rezola E, Arratibel-Echarren I, Ruiz-Martínez J, Martí-Massó JF. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. Rev Neurol 2010; 50 (Supl 2): S21-6.

© 2010 Revista de Neurología

nución progresiva de la actividad de los neurotransmisores, con la excepción del sistema colinérgico durante el sueño REM.

La fisiopatología de los trastornos del sueño en la EP es todavía controvertida, pero probablemente se deba tanto a la degeneración del sistema dopaminérgico como al no dopaminérgico. Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el área tegmental a la corteza parecen estar involucradas en la fisiopatología de los trastornos. Así mismo, según un reciente estudio [1], podrían también estar implicadas las neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal. A la degeneración del sistema dopaminérgico hay que añadir que el proceso degenerativo en la EP involucra a otros núcleos troncoencefálicos no dopaminérgicos directamente implicados en el sueño y la vigilia, como el *locus coeruleus*, el núcleo pedunculopontino y el rafe dorsal. Por tanto, parece existir un sustrato patológico en relación con el proceso neurodegenerativo que solo, o en asociación con otros factores, predispone al padecimiento de diversos trastornos del sueño.

Según los trabajos de Braak, la afectación patológica sigue un orden predecible y preestablecido: comienza en el bulbo (núcleo dorsal del vago) y el núcleo olfatorio anterior, desde donde avanza en sentido ascendente pasando por la afectación de la protuberancia y el mesencéfalo hasta la corteza cerebral y las estructuras límbicas. Por tanto, si nos basamos en los estudios de Braak, vemos que las estructuras implicadas en el sueño se verían afectadas de forma precoz, aunque esto debería relacionarse con un mayor porcentaje de trastornos de sueño en el estadio premotor [3]. Ello puede explicarse bien por la baja sensibilidad en las herramientas para identificar los trastornos de sueño, por el hecho de que las distintas estructuras neuronales tengan diferente expresión clínica con una misma afectación patológica, o bien porque los estadios que propone Braak no sean válidos para todos los individuos.

Los fármacos podrían ser responsables de ciertos trastornos del sueño. Su efecto sobre el sueño es complejo, dependiendo de las dosis y de los receptores dopaminérgicos implicados, por un mecanismo que aún no se conoce con exactitud. Así, los fármacos dopaminérgicos pueden tener efectos beneficiosos, como es el caso de los síntomas motores durante el sueño, o, por el contrario, producir o agravar un trastorno del sueño, contribuyendo a un sueño fragmentado y una reducción del sueño REM. Paradójicamente, pueden producir también somnolencia excesiva.

Insomnio y fragmentación del sueño

La fragmentación del sueño por despertares frecuentes es el trastorno del sueño más frecuente en pacientes con EP. La dificultad para iniciar o mantener el sueño puede ser un trastorno primario, que se asocia a la propia EP, y suele tratarse de un insomnio de conciliación. También puede ser secundario a múltiples causas: síntomas motores y no motores propios de la EP, efectos secundarios de los fármacos antiparkinsonianos, u otros trastornos del sueño, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el síndrome de piernas inquietas y el trastorno de movimientos periódicos de las piernas. Cuando se trata de un insomnio secundario, se manifiesta más comúnmente como una dificultad para mantener el sueño [4]. Aunque la disrupción puede producirse en cualquier fase del sueño, es más frecuente que tenga lugar en las fases 1 y 2 de sueño no REM [1].

Para valorar los trastornos del sueño es necesario realizar una detallada historia clínica del paciente y su compañero de cama, preguntando específicamente sobre ello, ya que muchas veces el propio paciente no lo refiere de manera espontánea. Existen escalas fáciles de utilizar en la consulta, como la *Parkinson Disease Sleep Scale* (PDSS), capaces de orientar hacia la causa del trastorno nocturno, que se puede complementar con un estudio polisomnográfico que analice la arquitectura del sueño de forma objetiva [5].

La primera medida a tomar en todos los casos será realizar una adecuada higiene del sueño, usando la cama solo para dormir, con condiciones de temperatura y oscuridad adecuadas, evitando el sueño diurno y estimulantes como la cafeína.

Insomnio secundario a síntomas motores y no motores de la EP

Los síntomas motores propios de la EP, como temblor, rigidez o acinesia, aunque disminuyen considerablemente durante el sueño, pueden no desaparecer por completo, alterando la calidad de éste. Se ha observado que el temblor puede persistir durante el sueño no REM como un fenómeno subclínico registrable por electromiografía, aunque carente del patrón alternante típico, afectando a los músculos implicados en el temblor clínico. Este temblor puede producir microdespertares. La rigidez persiste durante la noche, especialmente en aquellos pacientes con fluctuaciones motoras, y la bradicinesia impide una movilidad adecuada, que se expresa como dificultad para darse la vuelta en la cama. Todos estos síntomas motores pueden dificultar la conciliación o el mantenimiento del sueño [6].

Los síntomas motores nocturnos generalmente se deben a un efecto *wearing off* de la terapia dopaminérgica; pueden mejorar con la estimulación dopaminérgica continua a lo largo de la noche, mediante la administración de dosis nocturnas o dopaminérgicos de acción prolongada, como la rotigotina subcutánea o el ropinirol de liberación retardada [7-11]. Finalmente, la estimulación del núcleo subtalámico ha demostrado reducir la fragmentación del sueño, secundariamente a la mejoría de los síntomas motores y la reducción de la dosis de fármacos antiparkinsonianos [12-14].

Los problemas nocturnos pueden ser secundarios a síntomas no motores de la EP, como nicturia, depresión o demencia, beneficiándose del tratamiento específico de la causa.

Insomnio secundario a fármacos antiparkinsonianos

Los fármacos antiparkinsonianos también pueden producir insomnio, algunos de ellos por un efecto directo, como la selegilina, que tiene metabolitos amfetamínicos; puede sustituirse por rasagilina, que carece de ellos. La amantadina también tiene un efecto estimulante, por lo que su administración debería evitarse a última hora del día [1].

En ocasiones, lo que produce la disrupción del sueño son los efectos secundarios extrapiramidales, como las discinesias, la distonía o la acatisia nocturna. La distonía es generalmente matutina, de predominio en las extremidades inferiores, pero puede ocurrir a cualquier hora de la noche. Se explica por un período *off*, al igual que ocurre con la distonía diurna [6], por lo que podría responder a una dosis nocturna de dopamina o a un agonista de liberación prolongada. En el caso de las discinesias coreicas, pueden ser de predominio nocturno por el efecto acumulativo de dopamina a lo largo del día, dificultando la conciliación del sueño. En este caso, el tratamiento debería ser el opuesto, disminuyendo la dosis nocturna [1].

La acatisia, aunque más frecuentemente relacionada con los neurolépticos, también puede ser secundaria al tratamiento con levodopa. Se debe diferenciar la acatisia del síndrome de piernas inquietas, ya que pueden confundirse. Ambos trastornos se caracterizan por una inquietud que provoca una necesidad de moverse y afectan principalmente a las extremidades inferiores. Sin embargo, la acatisia es definida por los pacientes como una 'inquietud interior', mientras que el síndrome de piernas inquietas lo describen más como un síntoma sensitivo, frecuentemente como parestesias. En este síndrome, los síntomas son de predominio vespertino.

Aunque la acatisia también puede presentarse preferentemente a últimas horas del día, no muestra un patrón circadiano tan característico. La repercusión sobre la calidad del sueño es mayor en el caso del síndrome de piernas inquietas y, además, puede asociar movimientos periódicos de piernas [15]. La acatisia puede responder al tratamiento dopaminérgico cuando se debe a un mecanismo *wearing off* [16], pero puede requerir tratamiento específico con fármacos como la clozapina [16,17].

El tratamiento dopaminérgico puede producir efectos secundarios neuropsiquiátricos que alteren el sueño, como las alucinaciones visuales. Si éstas aparecen, deberían suprimirse los fármacos anticolinérgicos y la amantadina, y disminuir los dopaminérgicos hasta donde lo permita la clínica motora. Una vez realizado esto, se puede añadir un neuroléptico atípico, preferentemente clozapina o quetiapina [18].

Somnolencia diurna

Un problema también frecuente en la EP, que genera gran controversia, es la somnolencia diurna excesiva. Según un estudio que evaluaba la prevalencia de somnolencia en pacientes con EP tratados, un 76% la padecían frente a un 46% de los controles sanos [19]. En cuanto a la etiopatogenia de la somnolencia, probablemente se deba a una combinación de factores: por un lado, puede ser secundaria a la disrupción del sueño que, como se ha mencionado, es el trastorno de sueño más frecuente en la EP, y se ha relacionado asimismo con la terapia dopaminérgica [20]. De hecho, inicialmente se describió la somnolencia diurna en la EP tras una serie de accidentes de tráfico sufridos por pacientes en tratamiento con ropinirol y pramipexol, que se quedaron dormidos al volante [21]. Se los denominó 'ataques de sueño' para darles el matiz de ser entradas en sueño carentes de sensación previa de somnolencia, aunque actualmente este término no se acepta (ni siquiera en la narcolepsia) y no se incluye en la clasificación de la Asociación Americana de Trastornos del Sueño [22], habiéndose sustituido por '*unintended sleep episodes*'. Posteriormente, con dicha somnolencia se han relacionado tanto la levodopa como todos los agonistas, éstos con mayor frecuencia que la levodopa, y de forma dosisdependiente [23-26]. La propia neurodegeneración de estructuras implicadas en el control del ciclo sueño-vigilia puede ser responsable de la somnolencia. En favor de esta hipótesis se ha descrito el fenotipo *narcolepsy-like*, basado en la observación de que algunos pacientes con EP presentan SOREM (*subit onset of REM sleep*), de forma

similar a lo que ocurre en la narcolepsia [27]. Estos episodios pueden ocurrir junto con alucinaciones y, de hecho, la somnolencia parece predecir la aparición de alucinaciones visuales [28]. Se ha postulado, incluso, que el sustrato fisiopatológico de las alucinaciones sería la intrusión de sueño REM en vigilia [18,29,30]. La pérdida de células productoras de hipocretina/orexina podría explicar este fenotipo narcoléptico. Las neuronas productoras de hipocretina se encuentran en el hipotálamo lateral y están involucradas en el mantenimiento de la vigilia. En diversos estudios se han medido los niveles de orexina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EP, sin que existan resultados concluyentes [31]. Fronczek et al [32] encontraron una disminución de neuronas orexinérgicas en el hipotálamo y de orexina en el LCR ventricular en material *post mortem* de pacientes con EP, en comparación con controles. En ninguno de los estudios publicados hasta la fecha, sin embargo, se ha encontrado una disminución de orexina en el LCR espinal. Politis et al [33] han demostrado, mediante tomografía por emisión de positrones con raclopride (el raclopride es un marcador de la unión de dopamina a receptores postsinápticos D_2 y D_3), una reducción de dichos receptores en el hipotálamo de pacientes con EP tratados en relación con controles sanos. La orexina interactúa con las redes dopaminérgicas hipotalámicas y, por tanto, la disfunción dopaminérgica a este nivel podría tener su implicación en la aparición de síntomas similares a los de la narcolepsia. Ambos estudios, sin embargo, constan de pocos pacientes y carecen de datos clínicos de los pacientes analizados.

Existen escalas para la identificación de la somnolencia en la EP, como la *Epworth Sleepiness Scale*, en la que una puntuación ≥ 10 se considera patológica, aunque hay una variabilidad cultural que dificulta su interpretación (como la costumbre de la siesta en ciertos países). Existen test electrofisiológicos, como el test de latencias múltiples de sueño (MSLT), que mide el tiempo que tarda en quedarse dormido un sujeto en una situación soporífera, y el test de mantenimiento de vigilia (MWT), que mide la capacidad para mantenerse despierto [34]. Un polisomnograma nocturno puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con la somnolencia secundaria a disrupción de sueño nocturno por otras causas.

Además de la higiene del sueño, se deben evitar los fármacos sedantes innecesarios y disminuir las dosis de agonistas dopaminérgicos. Los agonistas de liberación retardada podrían reducir la somnolencia por pico de dosis, aunque aún se carece de evidencia al respecto [27]. Si la somnolencia persiste o empeora el parkinsonismo, aunque con escasos

beneficios según los ensayos clínicos publicados, se puede utilizar modafinilo [35,36].

Alteraciones del ritmo circadiano

A medida que nuestro organismo envejece, envejecen todos los sistemas que lo componen, y el sistema circadiano no es ninguna excepción. El deterioro del sistema circadiano implica la alteración de la secreción de la melatonina que sincroniza los ritmos biológicos, como el ciclo sueño-vigilia, el de la temperatura corporal y el de liberación de cortisol. Los efectos que ejerce la melatonina sobre el sueño son acortar su latencia, prolongar el período de sueño natural y reducir los despertares nocturnos. Dentro de las anomalías del ciclo circadiano, el síndrome de fase adelantada de sueño es el que con más frecuencia aparece en los ancianos. Consiste en acostarse pronto por la noche y despertarse temprano. Parece que en los pacientes con EP se produce una exageración de los efectos del envejecimiento sobre el ritmo circadiano.

El reloj circadiano en los mamíferos se localiza en el núcleo supraquiasmático y son un grupo de neuronas del hipotálamo medial que varían su actividad fundamentalmente con variaciones de luz.

En la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones del ritmo circadiano se han relacionado con la neurodegeneración del núcleo supraquiasmático [37]; en cambio, en la EP, se postula que se deba a la neurodegeneración de los núcleos del tronco en relación con la pérdida neuronal del hipotálamo lateral, que produce hipocretina y que actúa sobre los núcleos controladores de la transición de la vigilia-sueño del tronco del encéfalo [38].

De entre todos los marcadores del sistema circadiano, el más utilizado es la actigrafía, la cual utiliza un aparato del tamaño de un reloj (actígrafo) que se coloca habitualmente en la muñeca y registra movimiento a lo largo de períodos prolongados, habitualmente una semana.

Existe cierta controversia en el beneficio del tratamiento con melatonina. Un estudio presentó efectos beneficiosos con dosis de 5 y 50 mg, registrados por actigrafía [39]. En cambio, otro estudio en el que se administraron 3 mg de melatonina y se midieron resultados con polisomnografía reveló mejoría subjetiva, pero no objetiva [40].

Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es un tras-

torno de la respiración que se produce durante el sueño, caracterizado por episodios repetidos de apnea (cese total del flujo aéreo) o hipopnea (cese parcial).

Diversos estudios han estimado que las apneas del sueño no son más comunes en la EP que en controles normales y parece que no sería un problema que contribuyera específicamente a los trastornos del sueño en esta enfermedad [41,42].

Sin embargo, en un estudio reciente, el 20% de los pacientes con EP presentaron apnea moderada-intensa a pesar de un índice de masa corporal normal [43,44], probablemente en relación a trastornos de músculos respiratorios (por la rigidez y las discinesias diafragmáticas) y por cierre intermitente de la vía superior (por movimientos anormales glóticos o supraglóticos, tanto por temblor tipo oscilación o por estridor durante episodios distónicos).

El tratamiento de la apnea incluye la administración de oxígeno (puede resultar beneficiosa, aunque no elimina la apnea del sueño ni evita la somnolencia diurna), cambios de comportamiento y estilo de vida (pérdida de peso, evitar el consumo de alcohol y tabaco...) y el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias.

Dado que la apnea del sueño es una patología potencialmente tratable, deberíamos prestar atención a la posible presentación de ésta.

Conclusiones

Los trastornos del sueño en la EP constituyen un problema frecuente cuyo mecanismo fisiopatológico probablemente se deba a una combinación de factores como la neurodegeneración de estructuras dopaminérgicas y no dopaminérgicas y al efecto del propio tratamiento antiparkinsoniano. Se trata de una patología infradiagnosticada, que debe tratarse porque mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Las intervenciones farmacológicas sobre uno de los síntomas pueden empeorar o incluso hacer que aparezcan otros. Por ello, es importante identificar las causas de forma individualizada.

Bibliografía

- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 4): S1-S136.
- Porter B, Macfarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 50-4.
- Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 2): S12-20.
- Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.
- Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's Disease Sleep Scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 629-35.
- Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S8-16.
- Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): S367-73.
- Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-15.
- Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to an optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 637-43.
- Van den Kerchove M, Jacquy J, Gonce M, De Deyn PP. Sustained-release levodopa in parkinsonian patients with nocturnal disabilities. *Acta Neurol Belg* 1993; 93: 32-9.
- Poewe W, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double blind, double dummy, randomized control trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513-20.
- Arnulf I, Bejjani PB, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 2000; 55: 1732-5.
- Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 661-4.
- Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson J, Poirot I, Blond S, Destee A, et al. Effects of bilateral stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251: 214-8.
- Poewe W, Högl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S12-6.
- Comella C, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 545-9.
- Linazasoro G, Martí-Massó JF, Suárez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapine. *Mov Disord* 1993; 8: 171-4.
- Kulisevsky J, Roldán E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S28-30.
- Brodsky MA, Goldbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 668-72.
- Olanow CW, Schapira AHV, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 212-5.
- Fruncht S, Greene P, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord* 2000; 15: 601-3.
- American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders Revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1997.
- Roth T, Rye DB, Borchert LD, Bartlett C, Bliwise DL, Cantor C, et al. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 2003; 4: 275-80.
- Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 185-200.
- Ferreira J, Thalamas C, Montaútruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O. Levodopa monotherapy can induce 'sleep attacks' in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001; 248: 426-7.
- García-Borreguero D, Schwarz C. L-dopa induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003; 61: 1008-10.
- Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 281-8.

28. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45.
29. Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 812-7.
30. Arnulf I, Smaranda L, Delphine O. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 472-7.
31. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1586-95.
32. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, Van Pelt J, Van Duinen SG, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1577-85.
33. Politis M, Piccini P, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol* 2008; 214: 112-6.
34. Santamaría J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S21-3.
35. Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25: 905-9.
36. Adler CH, Caviness JN, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 287-93.
37. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-34.
38. Swaab DF. Biological rhythms in health and disease: the suprachiasmatic nucleus and the autonomic nervous system. In Appenzeller O, ed. *The autonomic nervous system. Part I: Normal functions*. Amsterdam: Elsevier Science; 1999. p. 467-521.
39. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005; 6: 459-66.
40. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, De Lourdes Seabra M, De Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254: 459-64.
41. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20: 1413-8.
42. Cochen de Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2009; Jul 21 [Epub ahead of print].
43. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness. *Neurology* 2002; 58: 1019-24.
44. Basta M, Schiza S, Mauridis M, Lydakis CH, Plaitakis A, Milic EJ, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003; 97: 1151-7.

Sleep disorders in Parkinson's disease: insomnia and sleep fragmentation, daytime hypersomnia, alterations to the circadian rhythm and sleep apnea syndrome

Introduction. Sleep disorders in Parkinson's disease are present in 60-98% of patients and reduce their quality of life.

Aims. To review the pathophysiology, diagnostic approach and management of the different sleep disorders.

Development. We describe the pathophysiology associated with neurodegeneration, due to symptoms (motor and nonmotor) and drug therapies. This article reviews insomnia, excessive daytime sleepiness, circadian sleep disorders and sleep apnea.

Conclusions. Subjective or objective sleepiness assessment should routinely be performed by physicians looking after Parkinson's disease patients. Management is difficult and should be targeted to the specific sleep disorder and its likely cause.

Key words. Circadian rhythm. Insomnia. Parkinson's disease. Pathophysiology. Sleep apnea. Sleep disorders. Sleepiness.