

Onur AKAN
Şerefur ÖZTÜRK
Şenay ÖZBAKIR

ARAŞTIRMA

PARKİNSON HASTALIĞINDA UYKU BOZUKLUĞU-KLİNİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİ

Öz

Giriş: Parkinson Hastalığında uyku bozukluğu yaygın olarak görülmektedir. Bu çalışma uyku bozukluğu ile Parkinson Hastalığına bağlı semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yetmiş hasta birey (30 kadın ve 40 erkek) ile 40 kontrol (20 kadın ve 20 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Uyku bozukluğunun araştırılmasında "Parkinson's disease sleep scale (PDSS)" ölçeği; hastalığın evrelendirilmesi için de "Hoehn-Yahr" ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Hasta grubu yaş ortalamaları kontrol grubundan farklıdır. PDSS toplam uyku skorları (TUS) açısından Parkinson grubu (87.23±33.71) ile kontrol grubu (140.32±11.15) arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur (p<0.0001). Dopamin agonisti kullanımının TUS farklılık göstermediği saptandı. Parkinson semptomlarının uyku üzerindeki etkisini araştırdığımızda diskinezi olan ve olmayan hastalarda Hoehn -Yahr skorunun belirgin olarak farklı olmasına rağmen (p<0.0001) bu farklılığın PDSS-TUS'unda belirgin farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0.079). TUS, postür bozukluğu ve bradimimisi olanlarda, olmayanlardan belirgin olarak farklılık göstermiştir (sırasıyla p=0.023; p=0.005). İleri evre Parkinson hastalarında TUS belirgin olarak düşük bulunmuştur (Hoehn-Yahr 1-2 olanlarda TUS 95.66±31.23, Hoehn-Yahr skoru 3-4 olanlarda 59.31±26.23, p<0.0001).

Sonuç: Parkinson hastalığı için ayrıntılı bir uyku öyküsü almak ve uyku durumunu değerlendirmeye yönelik testler özellikle ileri evre Parkinson hastaları için gereklidir. Bradimimi ve postural bozukluk gibi semptomlar uyku bozukluğu için uyarıcı işaret olabilir.

Anahtar sözcükler: Uyku bozukluğu, Parkinson Hastalığı, Diskinezi.

RESEARCH

SLEEP DISORDER IN THE PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE-RELATIONS WITH CLINICAL FACTORS

ABSTRACT

Introduction: Sleep disorders are widely seen in Parkinson's disease. This study was planned to evaluate sleep disorder and clinical symptoms related to Parkinson's disease.

Materials and Method: Seventy patients (30 female, 40 male) and a control group of 40 healthy subjects (20 female and 20 male) were included in this study. "Hoehn-Yahr" scale for staging the disease and the "Parkinson's Disease Sleep Score (PDSS)" scale for the assessment of sleep disorders were used.

Results: The average age of patient group is (67.28±9.32), was not different from the control group (64.4±9.42). PDSS was significantly lower in patients (87.23±33.71) than controls (140.32±11.15) (p<0.0001). There was not significant difference for TUS between patients who were treated with dopamine agonists. There was not significant difference in the PDSS-TUS for dyskinesia (p=0.079). There was a significant difference for PDSS-TUS for postural disorder and bradymimia (p=0.023 and p=0.005 respectively). In patients with advanced stage Parkinson's disease, PDSS was found significantly higher (59.31±26.23) than in mild stage patients (95.66±31.23) (p<0.0001).

Conclusion: It is necessary to take a detailed history of sleep and to detect the sleep disorder in patients with advanced stage of Parkinson's disease. Some symptoms as bradymimia and postural disorders can be warning sign for sleep disorder.

Key words: Sleep disorder, Parkinson's Disease, Dyskinesia.

İletişim (Correspondance)

Onur AKAN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Nöroloji Kliniği ANKARA
Tlf: (312) 508 45 01
e-mail: onur.akan@noroloji.org.tr

Geliş Tarihi: 31/07/2007
(Received)

Kabul Tarihi: 08/09/2007
(Accepted)

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Nöroloji Kliniği ANKARA



GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada gelen prevelansı ile önemli bir yer tutmaktadır (1). Hastalığın başlıca klinik özellikleri tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (2). PH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, progresif olarak ilerlemektedir.

Uyku bozukluğu PH'nda son yıllarda ilgi odağı olmaya başlamıştır (3-7). Gerek hastalığın patofizyolojik etkisi ile primer, gerekse tedavide kullanılan ilaçların etkisi ile uyku üzerinde etkilenimler ortaya çıktığı bildirilmektedir (7,9,10).

Bu çalışmada PH'nda uyku bozukluğunun klinik özellikleri ve diğer Parkinson klinik bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nöroloji kliniğinde 26.10.2004-27.3.2005 tarihleri arasında ayaktan ve yatarak izlenen 30 kadın ve 40 erkek olmak üzere toplam 70 hasta dahil edilmiştir. PH tanısı, İngiltere Parkinson Hastalığı Birliğinin tanı kriterleri esas alınarak, dışlama kriterlerinin bulunmaması ve destekleyen kriterler doğrultusunda konulmuştur (11).

Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

"Parkinson plus sendromlar, sekonder Parkinsonizm, ileri solunum yetmezliği, kardiyak yetmezlik, romatizmal hastalıklar, ağrılı sistemik hastalık, iatrojenik psikoz, demans, sedatif ve antipsikotik ilaç kullananlar, obezite, Diabetes Mellitus durumları" uykuyu etkileyebileceği gerekçesi ile çalışmaya alınmama kriterlerini oluşturmuştur.

Kontrol grubu olarak polikliniğe ayaktan başvuran PH bulguları olmayan ve uyku bozukluğuna yol açacak sistemik hastalıkları (hasta grubu için belirtilen dışlama kriterleri) olmayan 40 hasta alınmıştır.

Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalığın başlangıç zamanı, başlangıç şikayeti, kullandığı ilaçlar, ilaçlara bağlı olarak gelişen yan etkiler, aile hikayesi, özgeçmişleri sorgulanmıştır.

Nörolojik muayenede rutin nörolojik muayene yanısıra tremor, rijidite, bradimimi, postür, değerlendirilmiştir. Mini mental skorlar hesaplanmıştır.

Rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri, PA akciğer grafisi, EKG ve EKO kardiografi çalışılmıştır.

Hastalığın evrelendirilmesi için "Hoehn-Yahr" skalası kullanılmıştır (12). Uyku bozukluğunu değerlendirmek için ise PDSS skalası kullanılmıştır (13) (Tablo 1).

Tablo 1— PDSS (Parkinson's disease sleep scale).

1. Gece uykusunun kalitesinin değerlendirilmesi.
2. Her gece uykuya dalma zorluğunuz var mı?
3. Uykudan uyanırken zorlanıyor musunuz?
4. Geceleri veya akşamları uyku bozukluğuna neden olan bacaklar veya kollarınızda huzursuzluk var mı?
5. Yataktayken huzursuz musunuz?
6. Geceleri rahatsız edici (huzursuzluk verici) rüyalar görür müsünüz?
7. Geceleri rahatsız edici halüsinasyonlarınız oluyor mu?
8. Geceleri idrar yapmak için uyanır mısınız?
9. İdrar inkontinansı var mı? Bu şikayetiniz of dönemindeki yetmezliğe mi bağlı?
10. Geceleri uykudan alıkoyan kolları veya bacaklarda uyuşukluk veya karıncalanma hissi oluyor mu?
11. Geceleri uykudayken kollar ve bacaklarda ağrılı kas krampları oluyor mu?
12. Kollarınızda veya bacaklarınızda sabahları erken ağrılı postür ile erkenden uyanıyor musunuz?
13. Uyanma sırasında tremorunuz oluyor mu?
14. Sabahları uandıktan sonra kendinizi yorgun ve uykulu hissediyor musunuz?
15. Gün içinde uyanırken beklenmedik bir şekilde aniden uykuya dalıyor musunuz?

Semptomların şiddeti en iyiden en kötü duruma doğru 10 cm'lik bir çizgide işaretlenerek belirtilmiştir. Her bir soru için skorlar 0'dan (septomlar şiddetli ve her zaman yaşanmakta) 10'a (septom yok) kadar puanlandırıldı. PDSS için maksimum skor 150 olarak belirlenmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde grup karşılaştırmalarında Student's T Testi, korelasyonların araştırılmasında Pearson korelasyon testi ve küçük gruplarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uygun olarak alınan 70 Parkinson hastasının (40 erkek, 30 kadın) şikayet başlangıcından itibaren geçen süreleri, Şekil 1'de kümülatif olarak gösterilmiştir. Hastaların başlangıç şikayetleri 54 hastada (%77.1) tremor, 2 hastada (%2.9) rijidite, 14 hastada (%20) bradikinezi olarak tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunu (%47.1) kombine tedavi aldığı, %20'sinin ise herhangi bir medikasyon almadığı gözlenmiştir. Dopamin agonisti alan hastalardaki dopamin agonisti tiplerinin dağılımı Cabergolin %11.4, Pergolid %5.7, Pribedil %24.3 ve Lisurid 1.4 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 2—** Hastaların semptomları.

Semptom	n	%
Tremor	68	97.1
Rijidite	68	97.1
Bradikinezi	64	91.4
Bradimimi	57	81.4
Postür Bozukluğu	42	60.0
Cilt Bulgusu	10	14.3
Ortostatik Hipotansiyon	25	35.7
Konstipasyon	4	5.7
Dispepsi	12	17.1
Diyare	1	1.4

Hastaların Parkinson hastalığına ilişkin semptomatolojileri Tablo 2'de görülmektedir. 20 kadın, 20 erkekten oluşan 40 kontrol grubunun %20'sinde hipertansiyon, %27.5'inde gastrointestinal yakınmalar, %1 hastada ortostatik hipotansiyon semptomları tespit edilmiştir.

Yaş ortalamaları bakımından hasta grubu, 67.28 ± 9.32 kontrol grubu 64.4 ± 9.42 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hasta grubu ve kontrol grubunu total uyku skoru açısından değerlendirildiğinde; Parkinson grubu 87.23 ± 33.71 ile kontrol grubu 140.32 ± 11.15 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.0001$) (Şekil 2). Hasta grubu ile kontrol grubunun mini mental skorlarında da belirgin farklılık gözlenmiştir (Şekil 2).

PH olan hasta grubunda mini mental skorları kadın (22.4) ve erkek (25.6) hastalar karşılaştırıldığında da mini mental skorları ($p < 0.0001$) belirgin farklılık gösterirken, hastaların

Hoehn-Yahr skorları, toplam uyku skorları farklılık göstermemiştir.

Diskinezili hastalarla diskinezisi olmayan hasta grupları, PH derecesi ve uyku skalaları açısından araştırılmıştır. Bu değerlendirmede diskinezisi olan (3.3) ve diskinezisi olmayan (1.8) grup arasında Hoehn-Yahr evreleri açısından belirgin farklılık bulundu ($p < 0.0001$). İki grup arasında total uyku skoru diskinezisi olmayan grupta (89.62 ± 33.52) diskinezisi olan gruptan (66.00 ± 29.55) olarak farklılık gösterse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bradikinezi olan ve olmayan hasta grubunu karşılaştırılmıştır. Yine bu semptomun da Hoehn-Yahr evresinde farklılıkla birlikte bulunmasına rağmen ($p = 0.016$) toplam uyku skoru farklılık göstermemiştir (Şekil 3).

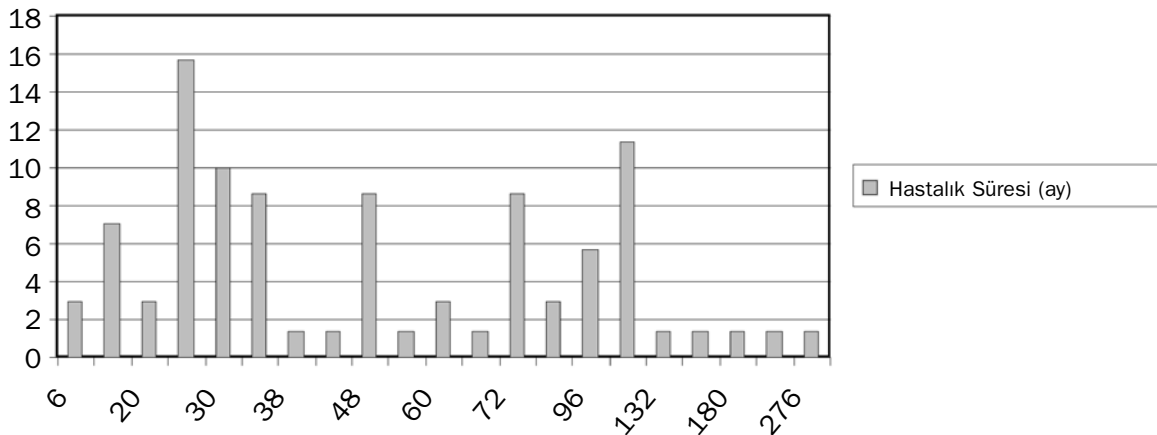
Toplam uyku skorları postür bozukluğu olanlarda, 79.65 ± 32.72 olmayanlardan 98.32 ± 32.58 belirgin olarak farklılık göstermiştir ($p = 0.023$) (Şekil 4).

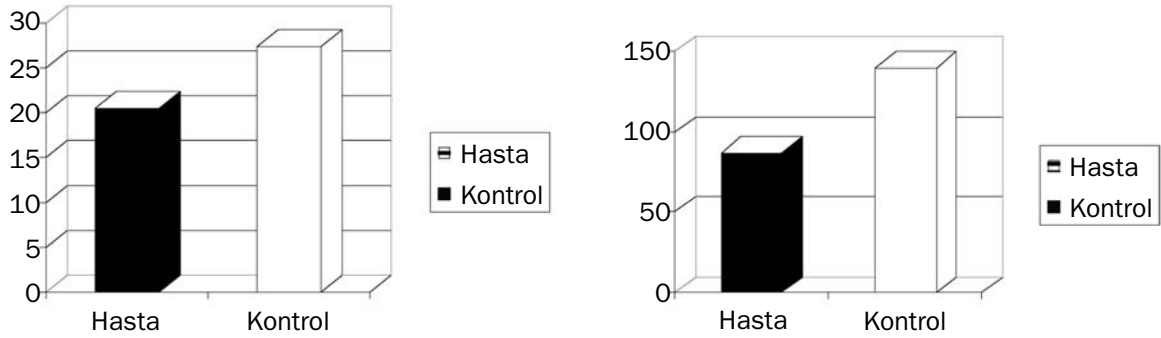
Bradimimi varlığının da total uyku skoru için istatistiksel olarak belirgin düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p = 0.005$) (Şekil 5).

Parkinson şiddetine göre Hoehn-Yahr evresine 1-2 ve 3-4 olarak iki gruba ayrılan hastalarda uyku skorları karşılaştırıldığında Hoehn-Yahr 1-2 olanlarda total uyku skoru 95.66 ± 31.23 ; Hoehn-Yahr skoru 3-4 olanlardan 59.31 ± 26.23 belirgin olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.0001$) (Şekil 6).

Dopamin agonisti kullanımına göre, Parkinson hastaları iki grupta incelendiğinde her iki grubun PDSS total uyku skorlarında farklılık izlenmemiştir. Bu hastaların Hoehn-Yahr skorları da benzer düzeydedir.

PH evresi, yaş, total uyku skoru arasındaki korelasyonlar araştırıldığında yaşla birlikte Hoehn-Yahr skorunun pozitif ko-

**Şekil 1—** Şikayet başlangıcından itibaren geçen süre.



Şekil 2— Hasta ve kontrol grubunun mini mental durum (MMS), toplam uyku skoru (TUS).

relasyon gösterdiği ($p=0.017$; $r=0.284$), total uyku skoru ile göz kırpması sayısı arasında negatif korelasyon olduğu ($p=0.053$; $r=0.234$) bulunmuştur. Ayrıca mini mental durumla total uyku skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.004$; $r=0,343$) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı orta ve ileri yaşın hastalığı olup ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, progresif olarak ilerlemektedir. PH'da uyku bozukluğu uzun zamandır tanımlanmıştır ancak patofizyolojik temelleri kesinlik kazanmamıştır.

İleri yaşla birlikte uyku sağlığını bozacak hastalıkların eklenmesine ek olarak Parkinson hastalığının kendi semptomları da uyku bozukluğuna yol açabilmektedir.

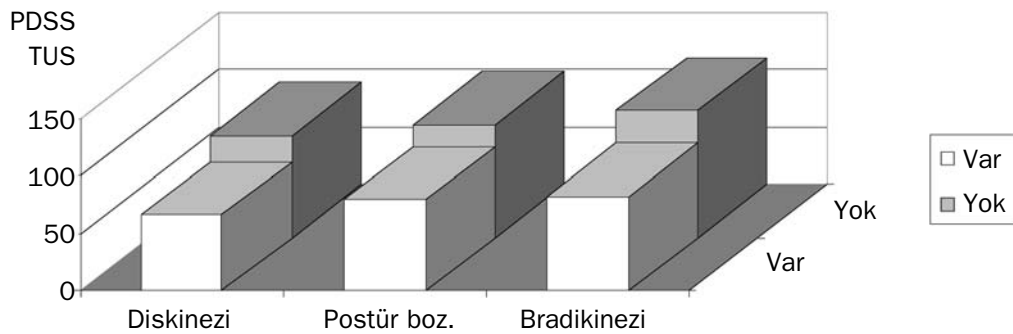
Parkinson hastalığında uyku bozuklukları hastalığın oluşturduğu semptomlara bağlı olabileceği gibi primer santral mekanizmalarla da ortaya çıkabilmektedir (7,14). Parkinson hastalığındaki uyku bozukluğu için fizyolojik temelin üç nörotansmitter sistemindeki değişikliklerden kaynaklandığına inanılmaktadır: (1) Kötü mobiliteye yol açan SN'daki dopaminerjik hücre kaybı, (2) Dorsal rafe serotonerjik hücre kaybı, (3)

Lokus sereleusta noradrenarjik hücre kaybı (son ikisi depresyon ve uyku-uyanıklık siklus bozukluğuna eşlik edebilir (15).

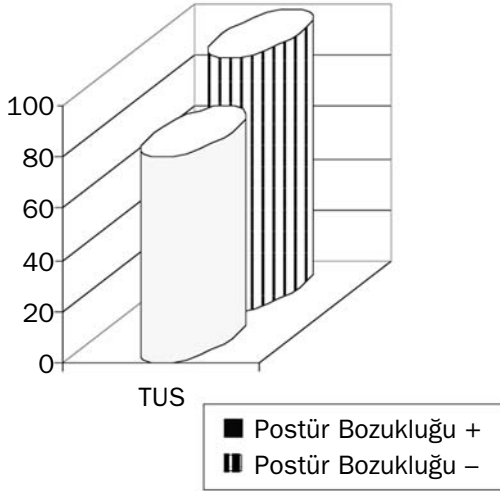
Uyku bozukluğu olan Parkinson hastalarının %74-86'sında problem uyku bütünlüğünün sağlanmasındadır (16). Nokturi, yatakta dönmedeki problemler, ağrı ve katılık en sık nedenlerdir. Uykuya başlama zorluğundan çok uyku bölünmeleri temel problemdir. Rüya hoş olmayan tarzda ve çok canlıdır (%22). Vokalizasyon (%31), jerkler ve huzursuz bacak kontrollerine göre daha sıktır (17).

Parkinson hastalığında uyku bozukluğu %27-89 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (3,6,18). Uyku bozukluklarının farklı kombinasyonları Parkinson hastalarında gözlenebilir. Bunlar insomnia, parasomnia, EDS ve sirkadien ritim bozukluklarıdır (5,19,20).

1982'de Nausieda ve arkadaşları 100 Parkinson hastasının 74'ünde belirgin uyku şikayetleri olduğunu ortaya koymuştur (8). Norveç Rogaland toplum dayalı bir popülasyon çalışmasında hastaların %60'ında nokturnal uyku problemi olduğu gösterilmiştir. Bu yüzde yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı sağlıklı kontrol grubunda ise 33 olarak bulunmuştur. Parkinsonlu hastaların yaklaşık çeyreğinde (%27'sinde) geceki uyku prob-



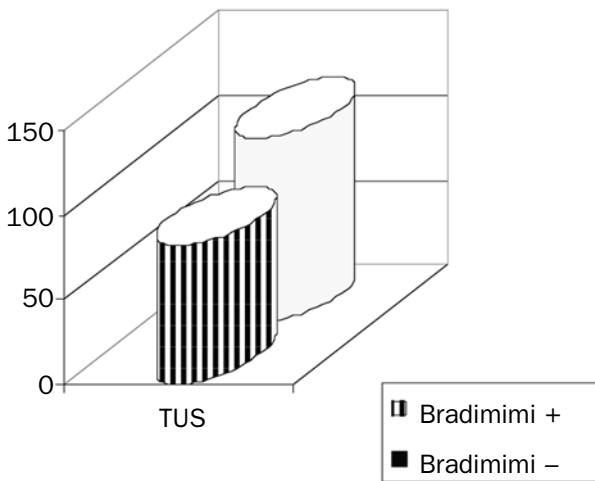
Şekil 3— Diskinezi, postür bozukluğu ve bradikinezinin mevcut olup olmamasına göre hasta grubunda PDSS total uyku skorları.



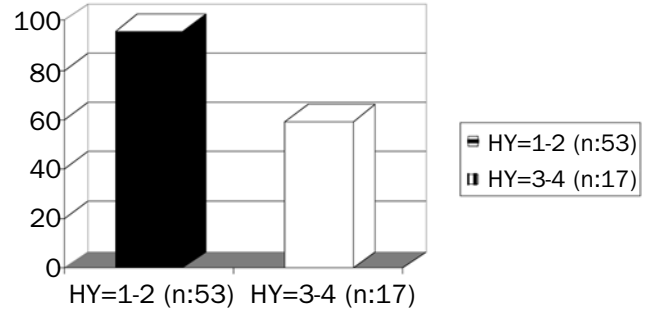
Şekil 4— Postür bozukluğu olan ve olmayan grubunda PDSS total uyku skorları.

lemi ortadan şiddetliye doğru sıralanmıştır. Parkinson hastalarındaki en yaygın uyku probleminin sık uyanma (uyku fragmantasyonu) ve erken uyanma olduğu saptanmıştır. Uyku fragmantasyonu bu hastaların %39'unda ve normal yaşlı kontrol grubunun %12'sinde tespit edilmiştir. Parkinson hastalarının %40'ının kontrol grubunun ise %23'ü uyku ilacı kullanmakta olduğu bildirilmiştir (5,21).

PDSS PH'daki uyku bozukluklarının multifaktöriyel doğasını değerlendirmek için tasarlanmış bir testtir (13).



Şekil 5— Bradimimisi olan ve olmayan hasta, hasta grubunda PDSS total uyku skorları.



Şekil 6— Hoehn-Yahr evresine göre HY =1-2 ve 3-4. Evredeki hastalarda toplam uyku skorları.

Nöroloji kliniğinde yapılmış olan bu çalışmada hasta grubunda toplam uyku skoru kontrol grubundan oldukça düşük bulunmuştur.

PH'daki uyku bozukluğu rijidite ve bradikinezinin bir sonucu olarak yatakta dönme güçlüğü, şiddetli ayak distonisi, bacak ve kollarda bükülmeler, ağrılı bacak krampları ve uyku başlangıçlı blefarospazm gibi bozulmuş motor fonksiyonlara sekonder olabileceği bildirilmiştir (7).

PH'da uyku bozukluğuna yol açan nedenler araştırıldığında bazı özel durumların birlikteliği gösterilmiştir. PH ile ilişkisi son dönemlerde dikkat çeken RBD sendromu (REM uyku davranış bozukluğu) rüya görme esnasında aşırı motor aktivite ve REM uykusunda beklenen kas atonisinin olmaması ile karakterizedir.

Doksan üç RBD'li hastada Mayo Uyku Merkezinde yapılan çalışmada RBD'nin PH olan hastaların %52'sinde Parkinsonizmden önce geliştiği tespit edilmiştir (19). PH'da RBD prevalansını tespit edebilmek için yapılan tek izleme çalışmasında 80 ardışık hastanın başlangıçta 5'inde RBD tespit edilmişken, 3 yıl sonra 9'unda, 6 yıl sonra 23'ünde ve 8 yıl sonra 27'sinde RBD bulunmuştur (22).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada obstruktif uyku apne sendromunu gösteren horlama ve apneik epizodların Parkinson hastalarında genel toplumdaki bireylere göre üç kat daha fazla olduğu (%12) gösterilmiştir. Benzer çalışmalar da vardır (23,24).

Bu çalışmadaki hasta grubunda PH ile birlikte bulunan hareket bozukluklarından diskinezi ve postür bozukluklarının uyku bozukluğu ile ilişkisini araştırıldığında; diskinezili hastalarda toplam uyku skorunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da diskinezisi olmayan hastalara göre farklı bulunması yanı sıra, postür bozukluğunun da uyku ile ilişkisi değerlendirildiğinde, Hoehn-Yahr skorları da farklı olan bu hasta grubunda, total uyku skorlarının postür bozukluğu olanlarda farklılık gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde bradimimi etkili bir semptom



olarak bulunurken, bradikinezi ise uyku üzerinde etkili bulunmamıştır.

Çalışmada ayrıca dopamin agonisti kullanımına göre, Parkinson hastalarını iki grupta incelendiğinde her iki grubun PDSS total uyku skorlarında farklılık izlenmemiştir. Bu hastaların Hoehn-Yahr skorları da benzer düzeydedir.

Daha şiddetli hastalığı ve daha düşük kognitif fonksiyonu olan Parkinson hastalarında uykusuzluk daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe uyku ile ilgili problemler artmaktadır (25).

Bu çalışmada Hoehn-Yahr evresine göre karşılaştırdığımız hastalarda uyku skoru için anlamlı farklılık bulunmuştur.

Yaşla birlikte uyku kalitesinde ve kantitesinde değişiklikler olmaktadır. Genelde yaşlı olan Parkinson hastaları beklenenden daha fazla farklı tipte uyku bozukluğu riski altındadır. Yaşlanmanın neden olduğu uyku değişiklikleri PH'da uyku bozukluğu gelişme riskini artırmaktadır (26,27).

Bu çalışmada PH evresi, yaş, total uyku skoru skalası arasındaki korelasyonlar ileri evre ve daha yaşlı Parkinson hastalarında uyku bozukluklarının daha fazla beklenebilir durumlar olduğunu ortaya koymaktadır. Bradimimi ve postür bozukluğu olan hastalarda uyku bozukluğu daha beklenebilir bir durum olabilir. Sonuç olarak Parkinson hastalarında uyku bozukluğu dikkatle araştırılmalıdır. Hastalığın genel değerlendirilmesi ve tedaviye yaklaşımda uyku bozukluğu önemli bir parametre olabilir.

KAYNAKLAR

1. Askenasy JJ. Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(3) 167-170.
2. Arnulf I, Bonnet A-M, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55:281-288.
3. Ünal Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları, *T. Klin Nöroloji*, 2003; 1: 218-221.
4. Stefania Brotini, Gian Luigi Gigli. Epidemiology and clinical features of sleep disorders in extrapyramidal disease. *Sleep medicine*, 2004; 5; 169-179.
5. 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.
6. Jan P. Larsen, Sleep disorders in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease Advances in Neurology* 2003; 91 :329-334.
7. Abdelgabar A, Sharma J. Sleep disorders in Parkinson's disease; *Int J Clin Pract* 2003; 57 :781-787.
8. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, et al. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982; 5: 183-194.
9. Homann CN; Karoline Wenzel K, Suppan K. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J* 2002;324:1483-1487.
10. Ozekmekçi S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 2005 Jun;107(4):306-9.
11. Stewart DA, MacMahon DG. On behalf of the British Geriatrics Society Parkinson's Disease Section; *BGS Compendium Parkinson's Disease*, 2003, (3):168-176.
12. Hoehn MM, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
13. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzala FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:629-635.
14. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 45-49.
15. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep; *Sleep Medicine* 2003; 7 (2): 115-129.
16. Factor SA, Mc Alarney T, Sanchez-Ramos Jr, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:280-285.
17. Van Hilten JJ, Weggeman M, Van der Velde EA, Kerkhoff GA, Roos RAC. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5(3):235-44.
18. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15(4):267-75
19. Arnulf I, Bonnet A-M, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55:281-288.
20. Högl B, Seppi K, Brandeuer E, Glatzi S, Frauscher B, Niedermüller U, Wenning G, Poewe W. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18(3):319-23.
21. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermüller U, Wenning G, Poewe W. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003 Mar;18(3):319-23.
22. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-339.
23. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessler M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005 Nov;20(11):1413-8.
24. Hardie RJ, Efthimiou J, Stern GM. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 50:1326.
25. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 Jul;17(4):775-81.
26. Jensen E, Dehlin O, Hagberg B. Insomnia in a 80 year old population: relationship to medical, psychological and social factors. *J Sleep Res* 1998; 7: 183-9.
27. Monk TH, Reynolds CF, Buysse DJ et al. Circadian characteristics of healthy 80-year-olds and their relationship to objectively recorded sleep. *J Gerontol* 1991; 46: M171-M175.