

Поремећаји спавања особа оболелих од Паркинсонове болести

Татјана Смиљковић

Клиничко одељење за неурологију, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Поремећаји спавања су чести код особа с Паркинсоновом болешћу (ПБ), а последица су процеса неуродегенерације, неурохемијских промена и утицаја терапије.

Циљ рада Циљ рада је био да се установе учесталост проблема спавања код особа оболелих од ПБ и њихова повезаност с демографским одликама, особинама саме болести и примењеним лечењем.

Методе рада Истраживање је обухватило 65 консекутивних болесника (37 мушкараца и 28 жена) који су испуњавали критеријуме за идиопатску ПБ. Примењене су стандардне скале за процену ПБ: Унификована скала за процену ПБ (*UPDRS*) и скала за одређивање стадијума ПБ по Хеновој и Јару (*HY*). Мали тест менталног функционисања (*MMSE*) примењен је за процену когнитивног статуса, а за бодовање поремећаја спавања коришћена је Скала за спавање у ПБ (*PDSS*).

Резултати Утврђена је негативна корелација ($p < 0,01$) између средњег укупног *PDSS* скорa и средњег укупног *UPDRS* скорa, као и средњих скорова за појединачне делове *UPDRS* и стадијума болести. Није било значајне разлике у средњем укупном *PDSS* скору међу половима. Најнижи средњи *PDSS* скор забележен је за питање које се односи на ноктурију. Није утврђена значајна разлика у *PDSS* скоровима између испитаника који су примали допаминске агонисте и оних који нису. Значајна разлика је, међутим, забележена између испитаника који су примали аманатадин и оних који нису у *PDSS* скоровима који се односе на ноћне моторне проблеме.

Закључак Проблеми спавања су чешћи код болесника у одмаклим стадијумима ПБ и код болесника с лошом моторном покретљивошћу, а терапија има значајан утицај на спавање.

Кључне речи: Паркинсонова болест; квалитет спавања; ноћно мокрење

УВОД

У Паркинсоновој болести (ПБ) моторни симптоми, као што су ригор, тремор и брадикинезија, чине основне елементе клиничке слике. Њима се, посебно у узрапредовалој фази болести, придружују и немоторни симптоми, у које се убрајају депресија, когнитивно осиромашење, олфактивна и аутономна дисфункција [1]. Чести немоторни симптоми у ПБ су и поремећаји спавања, који могу да настану као последица поремећаја успављивања, моторних поремећаја везаних за проблеме спавања, уринарних сметњи и неуропсихијатријских проблема [2]. Према времену када се јављају, могу се сврстати у поремећаје током спавања (испрекидано спавање – поремећај успављивања и одржавања спавања; поремећаји дисања у вези с поремећајем спавања; синдром немирних ногу и периодични покрети удова током спавања; РЕМ поремећаји спавања; халуцинације повезане са спавањем; психотично понашање у вези са спавањем) и поремећаје у будности који су у вези са проблемима спавања (напади спавања, ексцезивна дневна поспаност) [3].

У литератури се, у зависности од примењене методологије, наводи да је учесталост поремећаја спавања у ПБ од 25% до 98% [4, 5]. Они могу и да претходе ПБ, да се јаве у раној фази, као и у одмаклим стадијумима болести. Поремећаји спавања значајно ути-

чу на квалитет живота болесника, али и на квалитет спавања њихових партнера [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде учесталост поремећаја и квалитет спавања код особа оболелих од ПБ и предиктори њиховог јављања повезани с клиничко-демографским факторима.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 65 консекутивних болесника који су амбулантно и болнички лечени на Одељењу за неурологију Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду. Сви испитаници су испуњавали критеријуме *London Brain Bank* за идиопатску ПБ [7]. Болесници код којих су уочени други симптоми и знаци који су упућивали на нетипични, секундарни паркинсонизам или другу болест централног нервног система (тумори, васкуларни инсулти, енцефалитиси и др.) и болесници с когнитивним дефицитом ($MMSE < 24$) нису укључени у испитивање.

Основни клиничко-демографски подаци (о почетку ПБ, старости на почетку ПБ, дужини ПБ и примењеној терапији и трајању лечења) добијени су оригиналним упитником. Коришћене су стандардне скале за

процену тежине ПБ: Унификована скала за процену тежине ПБ (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*) и скала по Хеновој (*Hoehn*) и Јару (*Yahr*) за процену стадијума болести (*HY*) [8, 9]. Когнитивни статус је процењиван Малим тестом менталног функционисања (*Mini-Mental State Examination – MMSE*) [10]. За утврђивање учесталости и квалитета спавања примењена је Скала за поремећаје спавања у ПБ (*Parkinson's Disease Sleep Scale – PDSS*). Ово је визуелна аналогна скала с 15 питања која се односе на укупан квалитет спавања (питање 1), несаницу (успављивање и испрекидано спавање; питања 2 и 3), немир током ноћи (питања 4 и 5), ноћне кошмаре и халуцинације (питања 6 и 7), ноктурију (питања 8 и 9), ноћне моторне проблеме (питања 10, 11, 12, и 13), корист после спавања (питање 14) и дневну поспаност (питање 15). Максималан скор за једно питање износи 10, а укупни скор 150 бодова. Скор нижи од 90 бодова упућује на постојање поремећаја спавања, док скор већи од 105 бодова указује на нормално спавање. Нижи скор на скали означава израженији поремећај [11].

У обради података, поред израчунавања средње вредности и стандардне девијације, примењене су параметријске (Студентов *t*-тест) и непараметријске (χ^2 -тест) статистичке методе за процену значајности разлике. За процену значајности повезаности коришћен је Спирманов коефицијент корелације рангова.

РЕЗУЛТАТИ

Испитанике са ПБ чинило је 37 мушкараца (56,9%) и 28 жена (43,1%) просечне старости од $66,1 \pm 7,9$ година и просечног трајања болести од $6,21 \pm 3,9$ година. Демографски подаци о болесницима приказани су у табели 1.

Средњи укупни *PDSS* скор био је $99,5 \pm 28,3$ (распон 31,0-146,5). Проблема са спавањем (*PDSS* скор мањи од 90) имало је 27 испитаника (41,5%), два болесни-

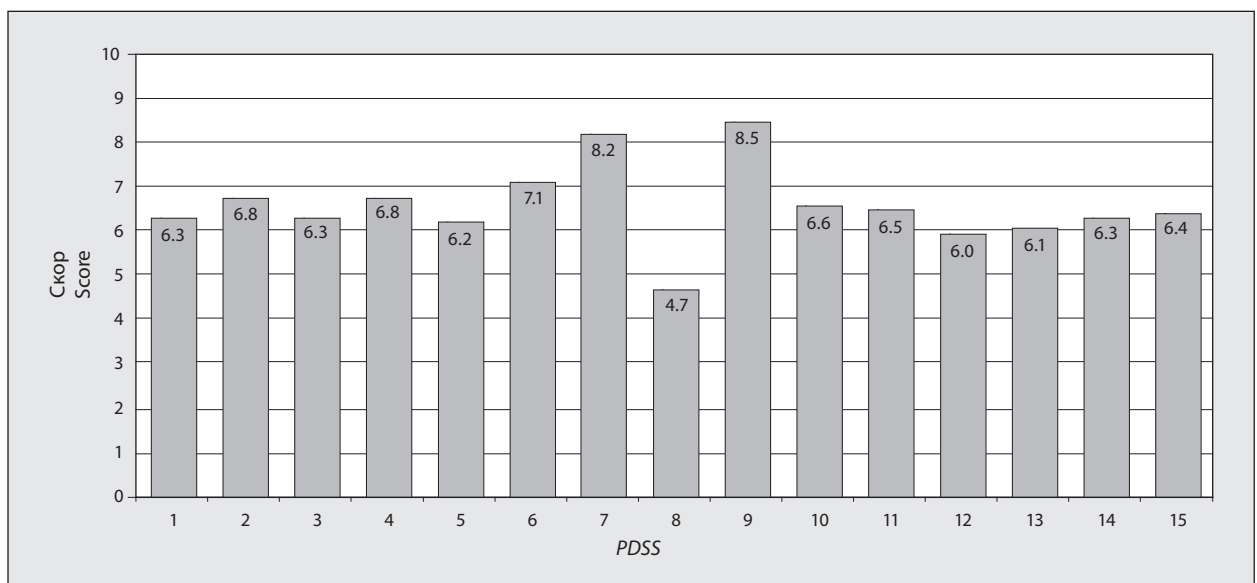
ка (3,07%) су била у интермедијарном распону (*PDSS* скор 90-105), док 36 болесника (55,43%) није имало проблеме са спавањем (*PDSS* скор већи од 105). Најнижи средњи појединачни *PDSS* скорови забележени су за питање које се односи на ноктурију (8) и за питања која се односе на ноћне моторне симптоме, тј. ноћ-

Табела 1. Демографски подаци, терапија и средњи скорови испитаника оболелих од Паркинсонове болести (ПБ)

Table 1. Demographic data, therapy and mean scores in Parkinson's disease (PD) patients

Параметар Parameter	Вредност Value		
Демографски подаци Demographic data	Број испитаника Number of patients	65*	
	Пол Gender	Мушки Male	37 (56.9%)*
		Женски Female	28 (43.1%)*
	Старост (године) Age (years)	66.1 ± 7.9	
	Старост на почетку ПБ (године) Age at PD onset (years)	60.3 ± 8.9	
	Дужина ПБ (године) Duration of PD (years)	6.2 ± 3.9	
Терапија Therapy	Леводопа L-dopa	57 (87.8%)*	
	Допамински агонисти Dopamine agonists	10 (15.5%)*	
	Амантадин Amantadin	20 (30.7%)*	
Средњи скорови Mean scores	<i>HY</i>	2.1 ± 0.9	
	<i>UPDRS</i>	Σ	53.5 ± 26.6
		I	2.7 ± 2.5
		II	15.2 ± 8.0
		III	31.5 ± 16.0
		IV	3.8 ± 3.2
<i>PDSS</i>	99.4 ± 28.3		
<i>MMSE</i>	27.1 ± 2.3		

* број испитаника; остали подаци су дати као $\bar{X} \pm SD$
HY – стадијум болести по Хену и Јаровој; *UPDRS* – Унификована скала за ПБ; *PDSS* – Скала за спавање за ПБ; *MMSE* – Мали тест менталног функционисања
 * number of patients; other data are presented as $\bar{X} \pm SD$
HY – Hoehn and Yahr stage of PD; *UPDRS* – Unified Parkinson's Disease Rating Scale; *PDSS* – Parkinson's Disease Sleeping Scale; *MMSE* – Mini-Mental State Examination



Графикон 1. Средњи појединачни *PDSS* скорови код испитаника
Graph 1. Mean single *PDSS* scores of the patients

ну акинезију (12 и 13). Највиши средњи скорови забележени су за питања која се односе на инконтиненцију урина током тзв. *off* периода (9) и на халуцинације (7) (Графикон 1).

Установљена је значајна негативна корелација између укупног *PDSS* скор са укупним *UPDRS* скором ($p < 0,01$) и са скоровима за појединачне делове ове скале: *UPDRS I* (односи се на ментално функционисање), *UPDRS II* (активности свакодневног живота), *UPDRS III* (моторно функционисање) и *UPDRS IV* (компликације терапије). Статистички значајна негативна корелација је такође утврђена између укупног *PDSS* скор и стадијума болести по *HY* ($p < 0,05$). Статистички значајна негативна корелација утврђена је између сваког од појединачних скорова: за испрекидано спавање (*PDSS 3*), немир током ноћи (*PDSS 4*), ноћне кошмаре (*PDSS 6*), ноктурију (*PDSS 8* и *PDSS 9*), ноћне моторне проблеме (*PDSS 10* и *PDSS 13*), корист од спавања (*PDSS 14*) и дневну поспаност (*PDSS 15*) са *UPDRS* скоровима, као и стадијумом болести по *HY*. Скор који се односи на халуцинације (*PDSS 7*) негативно је корелирао са *UPDRS I* скором ($p < 0,01$). Скор који се односи на укупан квалитет спавања (*PDSS 1*) значајно је негативно корелирао са стадијумом болести по *HY* ($p < 0,05$) и *UPDRS IV* скором ($p < 0,05$).

Није установљена значајна корелација укупног *PDSS* скор и појединачних *PDSS* скорова са дужином ПБ, нити са старошћу болесника. Корелација није установљена ни између *PDSS* и *MMSE* скор. Значајне разлике у *PDSS* скоровима није било ни између полова. Анализирајући утицај терапије на проблеме спавања нисмо уочили значајну разлику у *PDSS* скоровима између испитаника који су узимали допаминске агонисте и оних који нису. Болесници који су током лечења примали и амантадин имали су значајно ниже *PDSS* скорове за питања која се односе на ноћни немир (4 и 5) и ноћне моторне симптоме (10) у односу на болеснике који нису узимали овај лек.

ДИСКУСИЈА

Проблеми са спавањем су утврђени код скоро половине испитаника оболелих од ПБ. Болесници су се највише жалили на ноктурију, ноћне моторне проблеме и испрекидано спавање. Болесници су се најређе жалили на инконтиненцију урина током *off* периода и халуцинације током ноћи. Поремећаји спавања били су чешћи и израженији са напредовањем болести. Ноктурија, ноћни моторни симптоми, испрекидано спавање, немир током ноћи и дневна поспаност значајно су корелирала са слабом моторном покретљивошћу, компликацијама лечења, афективним и когнитивним поремећајима и напредовањем болести. Код испитаника нашег истраживања није установљена корелација између квалитета спавања и дужине ПБ, као ни њихова повезаност са старошћу болесника. Такође није нађена разлика у поремећају спавања између жена и мушкараца, односно болесника који су примали допа-

минске агонисте и оних који нису. Међутим, код испитаника који су примали амантадин чешће је забележен немир током ноћи.

Учесталост поремећаја спавања у ПБ је од 25% до 98% [4, 5], са чим су у складу и резултати нашег истраживања (41,5%). Епидемиолошке студије су показале да 66% особа оболелих од ПБ има проблема са спавањем, у поређењу са 33% здравих испитаника [12]. У студији у којој су болесници клинички праћени осам година чак 83% имало је несаницу бар на једној посети, а 33% је патило од несанице на свим визитама [13]. Други аутори наводе да 22% болесника има проблема са спавањем; овако низак проценат објашњавају одређеним слабостима изведене студије [14]. Болесницима нашег истраживања највише проблема задавали су ноктурија, ноћни моторни проблеми и испрекидано спавање. Други аутори су, користећи такође *PDSS*, дошли до сличних резултата [14, 15]. Стоки (*Stocchi*) и сарадници [16] су код 200 оболелих од ПБ ноктурију дијагностиковали код 43% испитаника. И популационе студије бележе ноктурију и испрекидано спавање као најчешће поремећаје [14].

У нашем истраживању највиши средњи појединачни *PDSS* скор добијен је за халуцинације, што показује да су оне болесницима задавале најмање проблема. Фактори ризика за појаву халуцинација код особа оболелих од ПБ су, између осталих, и когнитивна детериорација и депресија [17]. Узимајући ово у обзир, висок појединачни средњи скор за халуцинације код наших испитаника може да се објасни њиховом когнитивном очуваношћу (средњи *MMSE* 27,1±2,3). Међутим, и у овој групи болесника, чија је когнитивна функција била очувана, добијена је негативна корелација између појединачног *PDSS* скор за халуцинације и *UPDRS I* скор који се односи на ментално функционисање. То значи да су и у овој групи болесника халуцинације биле чешће (нижи *PDSS 7*) код оних који су имали афективне и когнитивне поремећаје (виши *UPDRS I* скор). Повезаност халуцинација и поремећаја спавања је претпостављена на основу резултата пресечних студија. Ова истраживања показала су да су халуцинације и илузије чешће код болесника који су имали поремећаје спавања типа испрекиданог спавања, живих снова и ноћних кошмара [18]. Дугорочна студија Геца (*Goetz*) и сарадника [19], међутим, показала је сасвим супротно. У овој студији аутори су закључили да је време главни фактор у настанку халуцинација и илузија, те да се њихова преваленција повећава с временом, док тежина халуцинација није временом корелирала с когнитивним дефицитом, нити са тежином ПБ [19].

Квалитет спавања код испитаника нашег истраживања био је значајно лошији код оних у одмаклим стадијумима болести и моторно онеспособљених болесника, што су установили и други аутори. Они су чак уочили значајну повезаност моторног аксијалног скор и лошијег квалитета спавања. Исти аутори су запазили и везу између компликација допаминергичке терапије и квалитета спавања [14, 15]. У нашој групи

лошији квалитет спавања имали су болесници који су примали амантадин.

Подаци о повезаности поремећаја спавања са трајањем ПБ и старошћу болесника су опречни. Нисмо нашли повезаност поремећаја спавања и трајања ПБ, односно старости болесника, као ни разлику међу половима. Гјерстад (*Gjerstad*) и сарадници [13] су у својој дугорочној студији закључили да је несаница удружена са трајањем ПБ, депресијом и женским полом. Ови аутори повезаност несанице и трајања болести доводе у везу с развојем церебралних лезија, а помињу и да могуће постојање коморбидитета може имати утицаја на спавање. Они указују и на чињеницу да су поремећаји спавања у општој популацији чешћи код старих људи, на основу које дело може да се објасни њихова већа учесталост код особа оболелих од ПБ старије животне доби [13]. Насупрот овоме, у другим студијама није уочена повезаност поремећаја спавања и трајања ПБ и старости болесника [1, 14, 15]. Повезаност пола са проблемима спавања у ПБ разликују се међу ауторима. У неким истраживањима поремећаји спавања значајно су били чешћи код испитаница [1, 13, 14], што се објаснило чињеницом да се несаница чешће јавља и код жена у општој популацији [14]. Други аутори нису нашли разлику међу половима [15].

До поремећаја спавања највероватније доводе неуродегенерација и допаминергичка дисфункција. Претпоставља се да је за њихову појаву одговорна дегенерација централних регулаторних механизма спавања у можданом стаблу и таламокортикалних путева. Значајну улогу у регулисању циклуса будности и спавања имају одређена једра у можданом стаблу, као што су *nucleus raphe* (серотонин), *locus coeruleus* (норепинефрин) и педункулопонтна једра. Овај систем функционише по принципу склопке. Изгледа да је унутрашњи ритам ове склопке под утицајем супрахијазматских је-

дара, могуће преко хипоталамичког пептида хипокретина 1 (орексина), који је у сложеним односима са допаминергичким системом у базалним ганглијама [20].

Осим неуродегенерације централних регулаторних механизма, претпоставља се да на поремећаје спавања утиче и сама медикација. Напади спавања и ексцезивна дневна поспаност повезивани су с применом допаминских агониста [21]. Код испитаника нашег истраживања није забележена разлика у квалитету спавања између оних који су узимали допаминске агонисте и оних који их нису користили. Ове резултате би свакако требало узети с резервом, јер је свега 15,5% испитаника примало ове лекове. Гомес-Естебан (*Gomez-Esteban*) и сарадници [15] су забележили смањење учесталост ноктурије код болесника који су користили допаминске агонисте (67% испитаника њихове студије примало је допаминске агонисте), а могуће објашњење за ово нашли су у стимулацији рецептора *D1/D2* која би могла да има утицаја на детрусор-хиперексцизију која постоји у ПБ. У нашем истраживању болесници који су примали амантадин (30,7%) више су се жалили на немир током ноћи, што је у складу с ранијим запажањима да селгилин, амантадин и антихолинергици могу значајно да ремете квалитет спавања особа оболелих од ПБ [22].

ЗАКЉУЧАК

Резултати су показали да су поремећаји спавања чести код особа оболелих од ПБ. Испрекидано спавање, ноктурија и ноћни моторни симптоми су најчешћи међу њима. Проблеми са спавањем израженији су код болесника са слабијом моторном покретљивошћу и у одмаклијим стадијумима болести, а значајан утицај на квалитет спавања има и терапија амантадином.

ЛИТЕРАТУРА

- Verbaan D, van Roden MS, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23:35-41.
- Chaudhuri KR, Nieder L, Dhawan V. Sleep dysfunction in Parkinson's disease. In: Wolters ECh, Berendse HW, Stam CJ, editors. *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease III*. Amsterdam: VU University Press; 2006. p.74-94.
- Askenasy JJM. Approaching disturbed sleep in late Parkinson's Disease: first step toward a proposal for a revised UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 8:123-31.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol*. 2002; 249:419-23.
- Lees AJ, Blackburn NA. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1988; 6:512-9.
- Happe S, Berger K, FAQT Study Investigators. The association between caregiver burden and sleep disturbances in partners of patients with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2002; 31:349-54.
- Hughes AJ, Dajiel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorders service. *Brain*. 2002; 125:861-70.
- Fahn S, Elton RL; Members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-163.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17:427-42.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.
- 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.
- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's Disease: a community based study. *Mov Disord*. 1999; 14:922-7.
- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Arslan D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:476-9.
- Porter B, Macfarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008; 15:50-4.
- Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Velasco F, Giordia R, Rouco I, et al. Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21:983-8.
- Stocchi F, Vacca L, Valente M, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson's Disease. *Adv Neurol*. 2001; 86:289-93.
- Goetz CG. Differential diagnosis in psychosis in Parkinson's disease patients. In: Wolters ECh, Berendse HW, Stam CJ, editors. *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease III*. Amsterdam: VU University Press; 2006. p.161-166.
- Sanches-Ramos J, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations

- associated with Parkinson's disease. Arch Neurol. 1996; 53:1265-8.
19. Goetz CG, Leurgans S, Papert EJ, et al. Prospective longitudinal assessment of hallucination in Parkinson's disease. Neurology. 2001; 57:2078-82.
 20. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. Neurology. 2002; 58:341-6.
 21. Garcia-Borreguero D, Larosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. Sleep Med Rev. 2003; 7:115-29.
 22. Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. Neurology. 2003; 61(6 Suppl 3):S17-23.

Sleep Disturbances in Patients with Parkinson's Disease

Tatjana Smiljković

Department of Neurology, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sleep problems, common in Parkinson's disease (PD), are the consequence of the neurodegenerative process, as well as of neurochemical changes on one side, and of drug intake on the other side.

Objective To estimate the frequency of sleep problems and its correlation with the disease, therapy and demographic factors in patients with idiopathic Parkinson's disease.

Methods The study enrolled 65 consecutive patients who fulfilled criteria for idiopathic PD. The original questionnaire was performed to obtain demographic, disease and treatment data. The patients were tested with standardized scales: unified PD rating scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr staging scale (HY scale). Mini mental stage examination (MMSE) was performed for the evaluation of cognitive status. Parkinson's disease sleep scale (PDSS) was applied for the assessment of sleep problems.

Results There were 37 male and 28 female patients. Negative correlations ($p < 0.01$) were found between mean total PDSS and mean total UPDRS, as well as the mean scores of each part of UPDRS and HY stage. There was no difference in PDSS scores regarding gender. Analyzing each item in the PDSS scale, the lowest score was obtained for item 8 (nocturia). We did not find any difference in total PDSS scores between the patients on d-agonist and those who did not take d-agonist. Regarding amantadin, intake there were differences between groups for items concerning nocturnal motor symptoms.

Conclusion Patients in advanced stages of the disease and worse motility have more prominent sleep problems. Drug therapy has important impact on sleep quality in patients with PD.

Keywords: Parkinson's Disease; sleep quality; nocturia

Примљен • Received: 19/03/2009

Прихваћен • Accepted: 01/07/2009