

Søvn og søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom

Foto: Svein Lundø, SUS



Eldbjørg Fiske

Spesialkonsulent,
ph.d.

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser

Nevrologisk avdeling, Stavanger universitetssjukehus

Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ lidelse som skyldes progressiv patologi som starter i hjernestammen og sprer seg oppover. Når dopaminerge celler i substantia nigra dør, utvikler pasienten parkinsonistiske symptomer som karakteriseres av langsomme bevegelser, stivhet, skjelving og holdningsendringer.

Pasienter med Parkinsons sykdom opplever i tillegg ulik grad av ikke-motoriske plager, deriblant autonome forstyrrelser, nevropsykiatriske symptomer, kognitiv svikt og søvnproblemer. Sistnevnte er vist å være blant de symptomene som plager pasientene mest. På verdensbasis er ca. 10 millioner mennesker rammet, mens det er anslått at 7–8.000 nordmenn har sykdommen. Alder er den største risikofaktoren for å utvikle Parkinsons sykdom og grunnet økt levealder ventes det en dobling i antall pasienter i Norge innen 2040.

Neurodegenerasjonen ved Parkinsons sykdom foreslås å starte i hjernestammen for så å bre seg oppover i hjernen [1]. Siden mange viktige kjerner for regulering av søvn befinner seg i hjernestammen [2], påvirkes søvn tidlig i sykdomsforløpet. En av søvnforstyrrelsene, REM søvn adferdsforstyrrelse (RBD), kan oppstå så tidlig som 20 år før diagnosen stilles, og er en sentral prodromal markør for Lewy-legeme sykdom (Parkinsons sykdom, demens med Lewy-legemer m.m.) [3-5]. Opptil 90 % av pasientene vil oppleve søvnproblemer i forløpet av sykdommen [6, 7] med betydelig innvirkning på livskvalitet [8-10]. Den vanligste søvnforstyrrelsen er insomni, fulgt av økt søvnighet på dagtid og REM-søvn adferdsforstyrrelse,

men alle typer søvnforstyrrelser forekommer. Søvnproblemer, dårlig søvnkvalitet og søvndeprivasjon, uansett årsak, er assosiert med redusert kognitiv ytelse [11] og kan bidra til kognitiv svekkelse ved Parkinsons sykdom [12]. I dag anerkjennes både slow wave-søvn (SWS) og REM-søvn som viktige for å motvirke neurodegenerasjon. Det er økende holdepunkter for at søvnstadiene bidrar til likevekt i nervesystemet og neuroproteksjon, ved blant annet å bidra til neurogenese, fjerne skadelige metabolitter og styrke synapser [13-15]. Redusert søvnmengde og -kvalitet kan potensielt være med på å forverre neurodegenerasjonen ved Parkinsons sykdom.

Hva vet vi om søvn hos pasienter med Parkinsons sykdom?

De siste tiårene har det vært et økende fokus på de ikke-motoriske symptomene pasientene opplever, og mange studier inkluderer ulike mål på søvnforstyrrelser og søvnkvalitet. Mest brukt er subjektive mål, og da i størst utstrekning ulike spørreskjemaer. Det er færre studier med objektive mål, som aktigrafi (f.eks. [16-18]) og polysomnografi (PSG) [19]. En meta-analyse og review av over 60 PSG-studier er nylig publisert [19]. Denne metaanalysen viser at pasienter med Parkinsons sykdom har redusert total søvntid,

Foto: Svein Lundø, SUS



Michaela D. Gjerstad

Nevrolog, overlege/
førsteamanuensis

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser

Nevrologisk avdeling, Stavanger universitetssjukehus

søvn-effektivitet, tid i stadium N₂, redusert andel slow wave- og REM-søvn og mindre REM tetthet sammenlignet med friske kontroller. I tillegg viser studien økt våkentid etter innsovning (WASO), økt REM latens, samt økt mengde stadium N₁. Økt våkentid etter innsovning, redusert SWS og andel REM-søvn er assosiert med lengre sykdomsvarighet. Studien viser også en økt forekomst av periodiske beinbevegelser (PLM-indeks) og en høyere apné-hypopné-indeks (AHI) i pasientgruppen sammenlignet med friske kontroller. Sistnevnte funn må tolkes med varsomhet siden en økt AHI kun viste seg i studier med klar overvekt av mannlige deltakere. Videre viste dataene at redusert kognitiv ytelse er

assosiert med kortere søvntid og mindre dyp søvn.

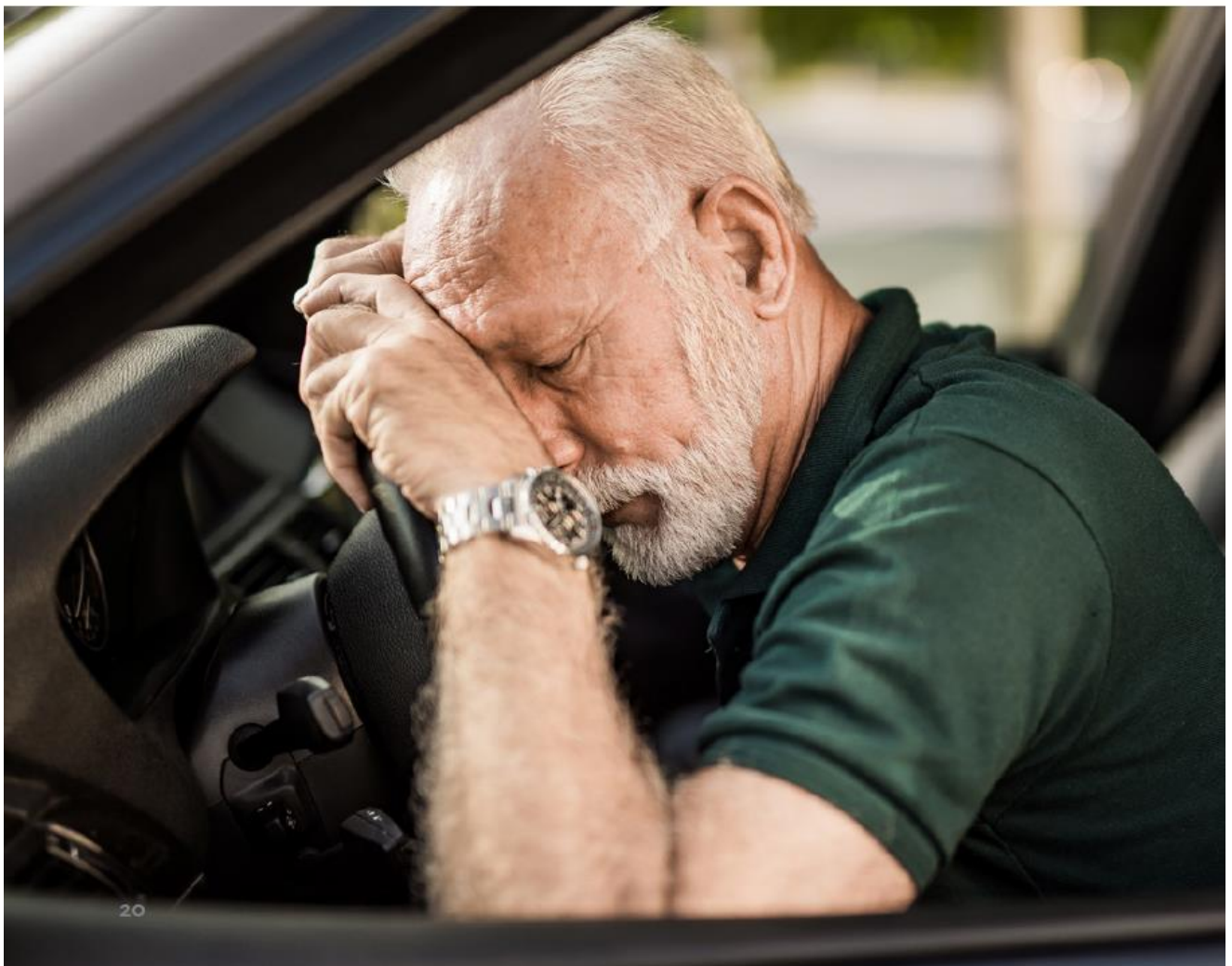
Årsaker til søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom

Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom er svært komplekse, og årsakene er ofte multifaktorielle, der hjernepatologi og dopaminerg behandling spiller en sentral rolle. Det er viktig å huske at parkinson-medisiner, da spesielt dopaminagonister, kan utløse alle former for søvnforstyrrelser avhengig av underliggende patologi, sykdomsstadie, medisindose og alder. Som i befolkningen for øvrig er klassiske søvnforstyrrelser som insomni, mareritt/livaktig drømmeaktivitet, Restless legs (RLS)/periodiske beinbevegelser under

søvn (PLMS) og obstruktiv søvnapné med på å forstyrre søvn. Forekomst av smerter, motoriske plager, at effekten av medisindosen går ut (end of dose), nattlig vannlatningstrang o.l. er i tillegg med på å redusere søvnkvaliteten.

Generelle råd

Generelle søvnhygieneråd er alltid indisert og fokus på å få nok dagslys og et mørklagt sovemiljø er nyttig med tanke på å sette døgnrytmen og konsolidere søvnen på nat-testid. Pasientene bør oppmuntres til fysisk aktivitet. Utover i sykdomsforløpet opplever mange pasienter fluktuasjoner (svingende funksjonsnivå i løpet av døgnet) og utmattelse (fatigue) og vil derfor ha behov for avsatt tid til hvile i løpet av dagen.



De hyppigste søvnforstyrrelsene ved Parkinsons sykdom

Insomni

Pasienter med Parkinsons sykdom rapporterer oftere dårlig nattesøvn enn den generelle befolkningen i spørreskjemabaserte studier [20]. Av søvnforstyrrelsene som rammer pasienter med Parkinsons sykdom er insomniplager hyppigst forekommende og omfatter 20-80 % av pasientene. Prevalenstillene varierer betydelig med hvilke målemetoder som er benyttet og utvalg (sykdomsstadie, alder, kjønn). Både innsovningproblemer og tidlig morgenoppvåkning er vanlige plager, mens problemer med å opprettholde søvn er den hyppigste formen for insomni som rapporteres. Risikofaktorer for insomni er sykdomsvarighet og kjønn (kvinner rapporterer oftere insomni) [21].

Søvnighet på dagtid og til dels også søvnanfall er svært vanlig hos pasienter med Parkinsons sykdom, med en forekomst på opp mot 60 % (søvnighet) i selvrapporteringsstudier.

Utredning og behandling

Anamnestiske opplysninger bør innhentes for å klargjøre bakenforliggende årsak og undertype insomni, som vil gi føringer for valg av behandling. Spørreskjemaer, søvndagbøker og intervjuer kan benyttes for å få en detaljert oversikt. Dersom insomniplagene er langvarige og ikke nyoppståtte i forbindelse med aktuell sykdom behandles den uavhengig av Parkinsons sykdom. Optimalisering av dopaminerg behandling kan lette motoriske symptomer på natteetid eller tidlig morgen, som igjen kan lindre søvnproblemer. Behandlingen kan utløse både søvnfragmentering, tidlig morgenoppvåkning, dagtidssøvnighet og plutselige søvnanfall. Dersom årsakbehandling (f.eks smertelindring) ikke er tilstrekkelig kan behandling med dopaminagonister, antidepressiva (Tolvon) eller melatonin forsøkes, avhengig av om det foreligger innsovningssvanser, vansker med å opprettholde søvn eller for tidlig morgenoppvåkning [22, 23]. Høyere doser melatonin enn retningslinjene tilsier kan behøves for å oppnå effekt. Innsovningstabletter kan være aktuelt (Zopiclon), men brukes lite. American Academy of Sleep Medicine (AASM) anbefaler kognitiv adferdsterapi (CBTi) som førstevalg også for komorbid insomni, og nyere data antyder at pasienter med Parkinsons sykdom har god nytte av slik behandling [24, 25]. CBTi kan kombineres med lysbehandling og/eller melatonin. De senere årene er det også kommet selvhjelpsbøker

og nettbasert behandling basert på CBTi på norsk (f.eks [26, 27]).

Hypersomni, dagtidssøvnighet og søvnanfall

Søvnighet på dagtid og til dels også søvnanfall [28] er svært vanlig hos pasienter med Parkinsons sykdom, med en forekomst på opp mot 60 % (søvnighet) i selvrapporteringsstudier [21, 29]. Bakenforliggende årsaker til søvnigheten kan hovedsakelig deles inn i tre: hjernepatologi (som inkluderer endret dopaminerg, serotonerg, cholinerg, hypocretinerg og glutamaterg neurotransmisjon), søvndeprivasjon på grunn av søvnforstyrrelser (av en rekke årsaker) og den medikamentelle behandlingen (dopaminagonister). De viktigste risikofaktorene er alder, kjønn (menn rapporterer oftere søvnighet), sykdomsvarighet og -stadie, kognitiv dysfunksjon, angst og depresjon.

Utredning og behandling

Pasientene har ofte liten innsikt i egen søvnighet eller forekomsten av plutselige søvnanfall [30]. Det kan være nyttig å spørre pårørende om hvor fremtredende søvnigheten er, gjerne ved å fylle ut Epworth Sleepiness Scale (ESS) sammen med, eller på vegne av pasienten [31-33]. Det er verdt å merke seg at ESS ikke plukker opp plutselige søvnanfall [33]. Anbefalte spørreskjemaer til bruk ved kartlegging av søvnproblemer ved Parkinsons sykdom finnes i tabell 1. Anamnesen bør igjen avdekke om det foreligger

	Anbefalte	Foreslåtte
Generiske	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)	Inappropriate Sleep Composite Score (ISCS)
	Epworth Sleepiness Scale (ESS)	Stanford Sleepiness Scale (SSS)
Sykdomsspesifikke	Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)/ Parkinson's Disease Sleep Scale 2* (PDSS 2)	
	SCOPA-SLEEP (Scales for Outcomes in PD)	

Tabell 1. Anbefalte og foreslåtte spørreskjemaer for bruk i forskning utredning ved Parkinsons sykdom av Movement Disorder [33]. *En ny, forbedret versjon av PDSS, PDSS-2 er validert [60].

underliggende søvnsykdom, suboptimal dopaminerg behandling, bivirkninger av medisiner eller døgnrytmeforstyrrelser. I tillegg til dopaminagonister kan også antidepressiva utløse søvnlighet på dagtid. Ved fremtredende søvnlighet og søvnanfall bør kjøreforbud anbefales og man bør vurdere reduksjon av dopaminagonist og kognitiv testing. Stimulerende medikamenter (Modafinil, Xyrem, Strattera, koffein etc.) vurderes ved behandling av uttalt søvnlighet. Kunnskapsgrunnlaget på bruk ved Parkinsons sykdom er foreløpig begrenset, og viser til dels sprikende resultater [34-40]. Klinisk erfaring tilsier også økt fare for utvikling av hallusinasjoner hos pasientene.

REM søvn adferdsforstyrrelse (RBD)

REM-søvn regulering påvirkes tidlig i sykdomsforløpet og RBD anses som et prodromalt symptom [2]. Lidelsen er karakterisert ved tap av normal muskelatoni under REM søvn og er assosiert med utagering av livaktige drømmer i større eller mindre grad. Prevalensen av PSG-verifisert RBD er 39 til 46 % [41, 42] og påvirker subjektiv søvnkvalitet [43, 44], men i mindre grad objektiv søvnkvalitet [19]. Symptomene kan komme og gå i løpet av sykdomsforløpet, og hos en andel av pasientene forsvinner dette helt etter noen år [45]. Det er ingen tydelige kjønnsforskjeller i prevalens, men menn rapporterer oftere mer voldsomt drømmeinnhold og utagering [46].

Utredning og behandling

Anamnestiske opplysninger om pasienten er urolig under søvn eller har skadet seg selv eller andre, inkludert hvor hyppig det skjer, kan gi en pekepinn på om RBD foreligger. Komparentopplysninger er igjen viktige. Spørreskjemaer er ikke sensitive nok til alene å plukke opp RBD eller REM søvn uten atoni. Kvinner kan ha spesielt milde og mindre uttalte symptomer enn menn. Ved sterk mistanke kan man henvise til videomonitorert PSG, ellers brukes diagnosen sannsynlig RBD. Behandling innebærer oftest clonazepam (Rivotril) eller melatonin. Reduksjon/seponering av antidepressiva kan være nyttig. Verdt å merke seg er at clonazepam er uheldig

ved samtidig søvnapné. Memantin har i en studie vist lovende effekter på utagering av drømmer [47], men er foreløpig ikke anbefalt behandling på grunn av manglende kunnskapsgrunnlag. Pasient og pårørende bør informeres om å legge til rette for et trygt sovemiljø for å minske faren for å skade seg selv eller sengepartner. Differensialdiagnoser er søvnapné og PLMS.

Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser

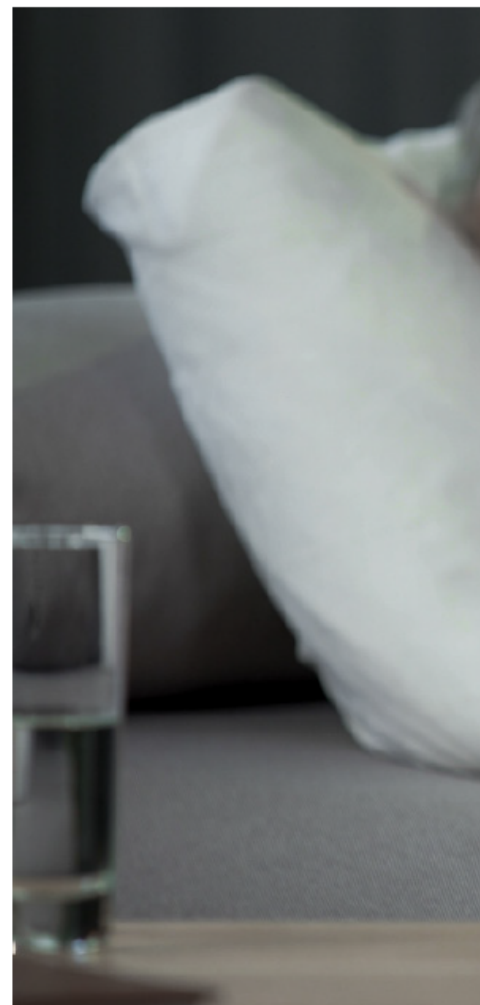
Restless legs (RLS) og periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS) er hyppige søvnlidelser hos denne pasientgruppen. Prevalensen for RLS i nyere kohortstudier er rapportert fra 3 til 21 % [21], mens en metaanalyse rapporterer 14 % totalt, og 12 % i Asia. Forekomsten er noe høyere hos medisinerte enn hos umedisinerte pasienter [48]. Økt PLM-indeks er rapportert i PSG-studier [19]. Begge lidelsene medfører redusert søvnkvalitet.

Utredning og behandling

Førstnevnte er utelukkende en subjektiv diagnose der diagnosen stilles ved intervju eller spørreskjema, mens PLMS krever PSG for diagnostisering. Det er viktig å skille mellom RLS og akatisi som kan tilkomme når den dopaminerge behandlingen ikke virker eller er for lav («end of dose»). Som regel forsvinner symptomene på RLS samtidig med oppstart av antiparkinsonbehandling. Lette RLS-symptomer kan håndteres med livsstilsendringer. Ved mer alvorlige symptomer bør man undersøke ferritinnivåene hos pasienten. Ferritin bør ligge over 75µg og jerntilskudd kan være nødvendig. Ved ytterlige behov for behandling bør man først vurdere seponering av antidopaminerge medikamenter, antihistaminer og serotonerge antidepressiva. Dopaminagonist er førstevalg for medikamentell behandling dersom ytterligere tiltak er nødvendig, eventuelt i kombinasjon med Neurontin® (gabapentin) eller Lyrica® (pregabalin) (varsom opptrapping). I sjeldne tilfeller kan opioider være aktuelt.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Forekomsten av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser blant pasienter med Parkinsons sykdom er omdiskutert og



funnene i ulike studier er sprikende [21]. En nylig metaanalyse finner at apnéhypopné-indeks (AHI) ved PSG kan være økt, spesielt hos menn [19]. Lidelsen er hyppig i befolkningen og prevalensen er økende med alder. Patofysiologien ved Parkinsons sykdom kan påvirke respirasjonsmuskulatur i øvre luftveier, hemme respirasjonssenteret i hjernestammen og påvirke autonom kontroll av respiratorisk signalering.

Utredning og behandling

Anamnestisk er komparentopplysninger viktige. Etterspør symptomer som snorking og observerte pustestopp. Nocturi, reflux og følelse av å bli kvalt under søvn, ikke-restituerende søvn og



søvnighet på dagtid kan være symptomer. Ved mistanke om alvorlig søvnapné kan man henwise til PSG eller polygrafi for utredning. CPAP som er førstevalgsbehandling ved søvnapné, tolereres generelt dårlig av denne pasientgruppen, men har i en langtidsstudie vist å forbedre global kognisjon [49]. En mindre invasiv behandlingsform, apnéskinne, har i en pilotstudie vist seg å tolereres bedre av pasientgruppen og kan være et fremtidig alternativt behandlingsvalg [50, 51]. Livsstilsråd anbefales slik som reduksjon av alkoholinntak, røykestopp, sove på siden og heve hodeenden av sengen. Forsiktighet bør utvises ved bruk av hypnotika og sedativer som forverrer respiratoriske forstyrrelser under søvn.

Gir Parkinsons sykdom også en døgnrytmeforstyrrelse?

Nylig har døgnrytmeaspektet ved Parkinsons sykdom fått oppmerksomhet, og det er økende holdepunkter for at det også er forstyrrelser i det circadiane systemet ved neurodegenerative sykdommer [52]. Blant annet har personer med Parkinsons sykdom lavere melatoninspeil og døgnrytme-amplitude, samt endret uttrykk av visse klokkegener enn friske [18, 53]. Aktigrafimålinger viser også en avflatet døgnrytme i forhold til kontrollpersoner [54]. Selv om dokumentasjonen ennå er i et tidlig stadium, er det samlet sett grunnlag for videre undersøkelse av døgnrytmebidraget i etiologien av Parkinsons sykdom og søvnforstyrrelsene mange opplever.

I forlengelsen av dette kan kronoterapi ha potensiale i behandlingsøymed.

Melatonintilskudd eller melatonin-depotpreparater kan være aktuelt for å avhjelpe utfordringer med søvn og døgnrytme (også beskrevet over). Høyere doser enn i tradisjonell behandling kan være nødvendig for å ha effekt på søvn. Lysbehandling kan være et alternativ å prøve for enkelte, og både inntak av måltider og treningssponering vil kunne ha positiv påvirkning på døgnrytme og søvnfase [55]. I tråd med dette er lysbehandling i foreløpige studier vist å bedre motoriske symptomer, enkelte nevropsykiatriske symptomer og søvn [56, 58]. Likeledes er positive effekter funnet på selvrappert søvnighet [58,



59], søvnkvalitet og fysisk aktivitet [58] (for review av litteratur se f.eks [55]).

Oppsummering

Parkinsons sykdom er en sammensatt neurodegenerativ lidelse der pasienten kan oppleve et bredt spekter av søvnforstyrrelser i sykdomsforløpet. Årsakene til søvnforstyrrelsene er multifaktorielle og behandling må tilpasses sykdomsstadie, symptomer, medikamentell behandling og komorbide tilstander. Noen nyttige screenings spørsmål til hjelp i utredning finnes i tabell 2. Nyere studier viser også at ikke-medikamentell behandling er nyttig i pasientgruppen og bør vurderes.

1. Når startet søvnproblemene? (hjelper i årsakssporing)
2. Har du problemer med å sovne/oppretholde søvn/våkne for tidlig? (type søvnevansker og årsakssporing)
3. Hva er det som vekker deg/holder deg våken?
4. Utagerer du om natten? (RBD/hallusinasjoner)
5. Sovner du uønsket på dagtid? (reduisert nattlig søvnkvalitet/hypersomni/medisin-bivirkninger)
6. Sovner du for tidlig om kvelden, f.eks til nyhetene? (døgnrytme/søvnanfall)

Tabell 2. Seks nyttige spørsmål å stille om søvn.

REFERANSER

1. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. 318(1): p. 121-34.
2. Saper, C.B., *The neurobiology of sleep*. Continuum (Minneapolis, Minn), 2013. 19(1 Sleep Disorders): p. 19-31.
3. Boeve, B.F., et al., *Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy*. Mov Disord, 2001. 16(4): p. 622-30.
4. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, *REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years After its Formal Identification in SLEEP*. Sleep, 2002. 25(2): p. 120-138.
5. Galbiati, A., et al., *The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Sleep Med Rev, 2019. 43: p. 37-46.
6. Swick, T.J., *Parkinson's disease and sleep/wake disturbances*. Parkinsons Dis, 2012. 2012: p. 205471.
7. Adler, C.H. and M.J. Thorpy, *Sleep issues in Parkinson's disease*. Neurology, 2005. 64(12 Suppl 3): p. S12-20.
8. Karlsten, K.H., et al., *Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. 66(4): p. 431-5.
9. Gallagher, D.A., A.J. Lees, and A. Schrag, *What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them?* Mov Disord, 2010. 25(15): p. 2493-500.
10. Scaravilli, T., et al., *Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease*. Neurol Sci, 2003. 24(3): p. 209-10.
11. Krause, A.J., et al., *The sleep-deprived human brain*. Nat Rev Neurosci, 2017. 18(7): p. 404-418.
12. Pushpanathan, M.E., et al., *The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis*. Sleep Med Rev, 2016. 26: p. 21-32.

13. Ju, Y.S., et al., *Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels*. *Brain*, 2017. 140(8): p. 2104-2111.
14. Léger, D., et al., *Slow-wave sleep: From the cell to the clinic*. *Sleep Med Rev*, 2018. 41: p. 113-132.
15. Chauhan, A.K. and B.N. Mallick, *Association between autophagy and rapid eye movement sleep loss-associated neurodegenerative and patho-physio-behavioral changes*. *Sleep Med*, 2019. 63: p. 29-37.
16. Stavitsky, K., et al., *Sleep in Parkinson's disease: a comparison of actigraphy and subjective measures*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010. 16(4): p. 280-3.
17. Maglione, J.E., et al., *Actigraphy for the assessment of sleep measures in Parkinson's disease*. *Sleep*, 2013. 36(8): p. 1209-17.
18. Breen, D.P., et al., *Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease*. *JAMA Neurol*, 2014. 71(5): p. 589-595.
19. Zhang, Y., et al., *Sleep in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings*. *Sleep Med Rev*, 2020. 51: p. 101281.
20. Verbaan, D., et al., *Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2008. 23(1): p. 35-41.
21. Chahine, L.M., A.W. Amara, and A. Videnovic, *A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015*. *Sleep Med Rev*, 2017. 35: p. 33-50.
22. Loddo, G., et al., *The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice*. *Front Neurol*, 2017. 8: p. 42.
23. Liu, C.F., et al., *Management Recommendations on Sleep Disturbance of Patients with Parkinson's Disease*. *Chin Med J (Engl)*, 2018. 131(24): p. 2976-2985.
24. Lebrun, C., et al., *Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid to Parkinson's disease: A focus on psychological and daytime functioning with a single-case design with multiple baselines*. *J Clin Psychol*, 2020. 76(3): p. 356-376.
25. Patel, S., et al., *A Computerized Cognitive behavioral therapy Randomized, Controlled, pilot trial for insomnia in Parkinson Disease (ACCORD-PD)*. *J Clin Mov Disord*, 2017. 4: p. 16.
26. Bjorvatn, B., E. Fiske, and S. Pallesen, *A self-help book is better than sleep hygiene advice for insomnia: a randomized controlled comparative study*. *Scand J Psychol*, 2011. 52(6): p. 580-5.
27. Vedaa, O., et al., *Long-Term Effects of an Unguided Online Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia*. *J Clin Sleep Med*, 2019. 15(1): p. 101-110.
28. Frucht, S., et al., *Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole*. *Neurology*, 1999. 52(9): p. 1908-10.
29. Cochen De Cock, V., et al., *Daytime sleepiness in Parkinson's disease: a reappraisal*. *PLoS One*, 2014. 9(9): p. e107278.
30. Johns, M.W., *Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale*. *Sleep*, 1994. 17(8): p. 703-10.
31. Santamaria, J., *How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2004. 63(8 Suppl 3): p. S21-3.
32. Kumru, H., J. Santamaria, and R. Belcher, *Variability in the Epworth sleepiness scale score between the patient and the partner*. *Sleep Medicine*, 2004. 5(4): p. 369-371.
33. Hogl, B., et al., *Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations*. *Mov Disord*, 2010. 25(16): p. 2704-16.
34. Hogl, B., 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(8): p. 905-9.
35. Ondo, W.G., et al., *Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(12): p. 1636-9.
36. Trotti, L.M. and D.L. Bliwise, *Treatment of the sleep disorders associated with Parkinson's disease*. *Neurotherapeutics*, 2014. 11(1): p. 68-77.
37. Ondo, W.G., et al., *Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study*. *Arch Neurol*, 2008. 65(10): p. 1337-40.
38. Weintraub, D., et al., *Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. 75(5): p. 448-55.
39. Postuma, R.B., et al., *Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial*. *Neurology*, 2012. 79(7): p. 651-8.
40. Altman, R.D., A.E. Lang, and R.B. Postuma, *Caffeine in Parkinson's disease: a pilot open-label, dose-escalation study*. *Mov Disord*, 2011. 26(13): p. 2427-31.
41. Sixel-Döring, F., et al., *Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease*. *Neurology*, 2011. 77(11): p. 1048-54.
42. Neikrug, A.B., et al., *Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease*. *J Clin Sleep Med*, 2013. 9(11): p. 1119-29.
43. Liu, H., et al., *Rapid eye movement behavior disorder in drug-naïve patients with Parkinson's disease*. *J Clin Neurosci*, 2019. 59: p. 254-258.
44. Mahale, R.R., R. Yadav, and P.K. Pal, *Rapid eye movement sleep behaviour disorder in women with Parkinson's disease is an underdiagnosed entity*. *J Clin Neurosci*, 2016. 28: p. 43-6.
45. Gjerstad, M.D., et al., *Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(4): p. 387-91.
46. Bjørnarå, K.A., E. Dietrichs, and M. Toff, *REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease—is there a gender difference?* *Parkinsonism Relat Disord*, 2013. 19(1): p. 120-2.
47. Larsson, V., et al., *The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010. 25(10): p. 1038-8.
48. Yang, X., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Sleep Med*, 2018. 43: p. 40-46.
49. Kaminska, M., et al., *Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease*. *J Clin Sleep Med*, 2018. 14(5): p. 819-828.
50. Castel, M., et al., *Mandibular advancement device in Parkinson's disease: a pilot study on efficacy and usability*. *Sleep Med*, 2020. 66: p. 78-81.
51. Phillips, C.L., et al., *Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 187(8): p. 879-87.
52. Videnovic, A., et al., *The clocks that time us'—circadian rhythms in neurodegenerative disorders*. *Nat Rev Neurol*, 2014. 10(12): p. 683-93.
53. Videnovic, A., et al., *Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease*. *JAMA Neurol*, 2014. 71(4): p. 463-9.
54. Stewart, J., et al., *Circadian dysfunction and fluctuations in gait initiation impairment in Parkinson's disease*. *Exp Brain Res*, 2018. 236(3): p. 655-664.
55. Fife, K. and A. Videnovic, *Chronotherapies for Parkinson's disease*. *Prog Neurobiol*, 2019. 174: p. 16-27.
56. Willis, G.L., J. Boda, and C.B. Freilance, *Polychromatic Light Exposure as a Therapeutic in the Treatment and Management of Parkinson's Disease: A Controlled Exploratory Trial*. *Front Neurol*, 2018. 9: p. 741.
57. Martino, J.K., C.B. Freilance, and G.L. Willis, *The effect of light exposure on insomnia and nocturnal movement in Parkinson's disease: an open label, retrospective, longitudinal study*. *Sleep Med*, 2018. 44: p. 24-31.
58. Videnovic, A., et al., *Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*, 2017. 74(4): p. 411-418.
59. Rutten, S., et al., *Bright light therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial*, 2019. 92(11): p. e1145-e1156.
60. Trenkwalder, C., et al., *Parkinson's disease sleep scale—validation of the revised version PDSS-2*. *Mov Disord*, 2011. 26(4): p. 644-52.