
Nemotoriniai Parkinsono ligos simptomai

I. Runkauskaitė*
D. Matačiūnienė**
G. Kaubrys*
R. Masaitienė**

**Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinikos
Neurologijos centras*

***Miego sutrikimų laboratorija,
Sapiegos ligoninė*

Santrauka. Sergant Parkinsono liga (PL), pažeidžiama daug centrinės nervų sistemos sričių, o tai pasireiškia motoriniais ir nemotoriniais simptomais. Kai kurie nemotoriniai simptomai turi didžiausią poveikį paciento gyvenimo kokybei bei lemia dideles su sveikatos apsauga susijusias išlaidas. Kai kurie nemotoriniai PL simptomai gali pasireikšti ligos pradžioje, kiti dažnesni ligai progresuojant. Nemotorinių simptomų atsiradimą bandoma paaiškinti Brako hipoteze – Lewy kūnelių nustatymu įvairiose galvos smegenų struktūrose. Dažniausiai pasitaiko psichikos sutrikimų simptomai (depresija, psichozė, demencija), miego sutrikimai (nemiga, paradoksinio miego elgesio sutrikimai), autonominės funkcijos sutrikimai, virškinamojo trakto simptomai bei kiti. Nemotoriniai simptomai dažniausiai negerėja skiriant dopaminerginį gydymą.

Straipsnyje, remiantis literatūros duomenimis, aptariami nemotoriniai PL simptomai, jų atsiradimo patogenezė ir bendros gydymo galimybės.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, nemotoriniai simptomai, Brako hipotezė, psichikos sutrikimai, miego sutrikimai, autonominės funkcijos sutrikimai.

Neurologijos seminarai 2007; 11(34): 247–255

Džeimsas Parkinsonas 1817 metais savo „Esė apie drebančiųjų paralyžių“ atkreipė dėmesį ne tik į motorinius Parkinsono ligos (PL) simptomus (bradikineziją, rigidiškumą ir tremorą), bet ir aprašė kai kuriuos nemotorinius požymius. Jis rašė, kad „miegą labai trikdo tremoras“, o vėlyvai ligos stadijai būdingas „pastovus mieguistumas“ [1].

Visgi nemotoriniai šios ligos simptomai ir pasireiškimai ilgą laiką buvo ignoruojami. Daugėja duomenų, kad, sergant PL, pažeidžiama daug centrinės nervų sistemos sričių, o motorinės veiklos sutrikimas yra tik viena pažeidimo išraiška. Tyrimų duomenimis, būtent kai kurie nemotoriniai simptomai (depresija, psichozė, demencija) turi didžiausios įtakos paciento gyvenimo kokybei ir lemia dideles su sveikatos apsauga susijusias išlaidas [2, 3], todėl gydytojui praktikai svarbu žinoti apie šiuos simptomus ir laiku parinkti tinkamą gydymą bei nukreipti pacientą pas specialistą.

Nemotoriniai PL simptomai ir jų dažnis tiesiogiai susiję su paciento amžiumi. Sidnėjaus daugiacentrinio PL tyrimo metu greta kitų išvadų buvo nustatyta, kad pagrindinė negalios priežastis pacientams, sergantiems PL 15 metų ar ilgiau, yra kritimai, autonominiai sutrikimai, psichikos sutrikimai, demencija. Motorinės fluktuacijos bei diskinezijos – dažni simptomai, bet daugumai pacientų jų įtaka bendrai negaliai mažesnė. Šie nemotoriniai, skirtingai nei motoriniai, simptomai negerėja skiriant levodopą [4]. Kadangi populiacijos amžiaus vidurkis ir tikėtina gyvenimo trukmė ilgėja, nemotorinių PL simptomų reikšmė didėja.

Adresas:

*Ieva Runkauskaitė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. / faks. (8 5) 236 52 20, el. paštas: klinika@santa.lt*

Kai kurie nemotoriniai PL simptomai (uoslės sutrikimas, vidurių užkietėjimas, depresija, miego sutrikimai) gali pasireikšti tik susirgus arba net prieš atsirandant motoriniams simptomams [5], o tai galėtų turėti įtakos ankstyvai ligos diagnostikai bei tinkamam gydymo parinkimui.

NEMOTORINIŲ SIMPTOMŲ PATOGENEZĖ

Daugumos nemotorinių simptomų neurocheminis ir neuroanatominis pagrindas kol kas nėra tiksliai žinomas [6]. Įprastai manoma, kad PL metu patologiniai pokyčiai pirmiausia atsiranda juodojoje medžiagoje (*substantia nigra*) – ima nykti dopaminerginiai neuronai. Šiai teorijai iš dalies prieštarauja 2003 metais publikuota Brako ir kolegų sukurta šešių stadijų teorija. Ši teorija remiasi Lewy kūnelių nustatymu įvairiose galvos smegenų struktūrose. Esant I stadijai pagal Braką Lewy kūneliai randami uodžiamajame stormenyje (*bulbus olfactorius*) ir priekiniame uodžiamajame branduolyje (*nucleus olfactorius anterior*). Kliniškai tai gali pasireikšti uoslės sutrikimu. II stadijos metu patologinis procesas išplinta į apatinę smegenų kamieno dalį – pailgąsias smegenis ir tilto dangčio sritį. Šios smegenų kamieno sritys galėtų būti atsakingos už uoslės, miego ir autonominius sutrikimus. Tipiška motorinių simptomų triada (tremoras, rigidiškumas ir bradikinezija) pasireiškia tik esant III ir IV stadijoms, kai neurodegeneracinis procesas pasiekia juodąją medžiagą ir kitus giliuosius vidurinių smegenų bei galvos smegenų pusrutulių branduolius. Šiose stadijose pasireiškia motoriniai ligos simptomai ir dažniausiai nustatoma klinikinė ligos diagnozė. Vėlyvoje V ir VI stadijose Lewy kūnelių randama limbinės sistemos struktūrose ir galvos smegenų žievėje. Tuomet pacientams gali pasireikšti psichikos sutrikimų simptomų, pavyzdžiui,

depresija, pažintinių funkcijų sutrikimas ir regos haliucinacijos [7]. Brako teorija galėtų paaiškinti nemotorinių PL simptomų pasireišimą, bet ji nėra visai tiksli, nes remiasi tik Lewy kūnelių radimu, o ne neuronų degeneracijos nustatymu, ji negali paaiškinti visų nemotorinių simptomų atsiradimo (pavyzdžiui, neramių kojų sindromo ar vidurių užkietėjimo tik susirgus PL) [6].

Yra ir kitų teorijų, aiškinančių nemotorinių PL simptomų atsiradimą. Anatomiciais primatų pogumburio branduolio (*nucleus subthalamicus*) tyrimais nustatyta, kad šiam branduoliui būdinga topografinė struktūra, susijusi su pamato branduolių sensoriniais, motoriniais, asociaciniais bei limbinės srities impulsais. Manoma, kad būtent pamato branduolių ir pogumburio branduolio ryšiai atsakingi už daugumą nemotorinių pamato branduolių funkcijų. Šie primatų tyrimai galėtų anatomiciškai paaiškinti bent dalį nemotorinių – kognityvinių, emocinių ir motyvacinių – PL simptomų [8].

NEMOTORINIAI PL SIMPTOMAI

Galimi nemotoriniai PL simptomai pateikiami 1 lentelėje. Kai kuriems nemotoriniams PL simptomams, kaip ir motoriniams, būdingas „nusidėvėjimo“ fenomenas, pasireiškiantis pacientams, kurie gydomi levodopa. Skausmas, tirpimai, galūnių šalimas, neramios kojos ir nerišlus mąstymas gali pasireikšti „nusidėvėjimo“ pradžioje [9].

PSIHIKOS SUTRIKIMŲ SIMPTOMAI

Depresija

Pagal naudojamus diagnostikos kriterijus, depresija gali sirgti 10–45% PL sergančių asmenų, ir tai yra daugiau, lyginant su to paties amžiaus kontroliniais asmenimis [10]. Depresijos atsiradimui daugiau reikšmės, nei psichologinė reakcija į ligą, gali turėti serotoninerginės sistemos bei limbinės sistemos noradrenerginio ir dopaminerginio mechanizmo pažeidimas [6, 10]. Depresija pasireiškia kaltės jausmu, savigarbos sumažėjimu, prislėgta nuotaika ir sąžinės graužimu. Tyrimai rodo, kad depresijos simptomai gali atsirasti anksčiau nei PL simptomai [11, 12]. Nors suicidinės mintys dažnos, savižudybių skaičius tarp sergančiųjų PL nėra didelis [13]. Weintraub ir kt. tyrimas, kuriame dalyvavo 114 PL sergančių asmenų, parodė, kad sunkėjanti depresija ir blogėjančios pažintinės funkcijos susijusios su didesne negalia ir blogėjančia kasdiene veikla, psichoze, amžiumi, ligos trukme, mieguistumu ir motorinės funkcijos sutrikimu [14].

Nustačius depresijos diagnozę, tikslinga pradėti gydymą antidepresantais – tricikliais (pvz., amitriptilinu), selektyviais serotonino atgalinio sugrąžinimo inhibitoriais arba turinčiais slopinančio poveikio (pvz., trazodonu) [15–17]. Keliuose klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad dopamino agonistas pramipeksolis gali turėti depresijos simptomus mažinančio poveikio [15, 16, 18].

1 lentelė. **Nemotoriniai PL simptomai** (adaptuota pagal Chaudhuri ir kt. [6]).

| |
|--|
| <p>Psichikos sutrikimų simptomai</p> <ul style="list-style-type: none"> Depresija, apatija, nerimas Anhedonija Dėmesio sutrikimai Haliucinacijos, iliuzijos, kludiesiai Demencija Impulsų kontrolės sutrikimai (dažniausiai sukelti medikamentų), pasikartojantis elgesys Sumišimas Delyras (gali būti sukeltas medikamentų) Panikos sutrikimai |
| <p>Miego sutrikimai</p> <ul style="list-style-type: none"> Nemiga Neramių kojų sindromas ir periodinių galūnių judesių sutrikimas Mieguistumas dieną Paradoksinio miego elgesio sutrikimai Lėtojo miego judesių sutrikimai Ryškūs sapnai Kvėpavimo sutrikimai miego metu |
| <p>Autonominiai sutrikimai</p> <ul style="list-style-type: none"> Šlapinimosi sutrikimai (padažnėjęs šlapinimasis, šlapinimosi urgencija, naktinis šlapinimasis) Prakaitavimas Ortostatinė hipotenzija (su ortostatine hipotenzija susiję kritimai, su ortostatine hipotenzija susijęs kaklo skausmas) Lytinės funkcijos sutrikimas (hiperseksualumas (galimai sukeltas medikamentų), impotencija) Akių sausumas |
| <p>Virškinamojo trakto simptomai</p> <ul style="list-style-type: none"> Seilėtekis Skonio pojūčio sutrikimai Rijimo sutrikimai ir springimas Vėmimas, atsirūgimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Išmatų nelaikymas |
| <p>Jutiminiai simptomai</p> <ul style="list-style-type: none"> Skausmas Tirpimas Uoslės sutrikimai |
| <p>Kiti simptomai</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuovargis Dvejnimasis akyse Neryškus matymas Seborėja (padidėjęs odos riebaluotumas) Svorio netekimas Svorio didėjimas (galimai sukeltas medikamentų) |

Nerimas ir apatija

Nerimo sutrikimai dažni sergant PL, jie taip pat gali būti dar vienas ikikliniškas PL rizikos veiksnys [19]. Nerimas gali pasireikšti panikos priepuoliais, fobijomis ar generalizuotu nerimo sutrikimu. Jis gali būti susijęs su vaistų sukeltomis motorinėmis fliktuacijomis. Tyrimų duomenimis, nerimas ir depresija dažniausiai susiję su kairės pusės

motoriniais simptomais, nors šis teiginys prieštaringas [20]. Kartais nerimo sutrikimai susiję su dopamino agonistų nepageidaujamaisiais reiškiniais ir gydymu didelėmis levodopos dozėmis [21].

Apatija – atskiras PL simptomas, nepriklausantis nuo depresijos, mieguistumo ir nuovargio. Neigiami ligos simptomai, tokie, kaip apatija ir nuovargis, gali būti susiję su neuronų degeneracija frontalinėse subkortikiniuose zonos arba dopaminerginiuose centruose, esančiuose tarp ventralinės vidurinių smegenų padangtės bei požievinio branduolio (*nucleus accumbens*) [6]. Taip pat manoma, kad testosterono kiekio sumažėjimas gali būti apatijos, energijos stokos, lytinės funkcijos sutrikimo bei depresijos priežastis [23].

Sergant PL, apatijos simptomai gali būti tik nedaug koreguojami dopaminerginiais medikamentais, nes patogenezėje svarbūs ir kiti mechanizmai.

Psichozė bei regos haliucinacijos

Iki 40% pacientų, sergančių PL, anksčiau ar vėliau pasireiškia regos haliucinacijų, o grėsmingesni simptomai, pavyzdžiui, kliesdėsiai ir delyras, dažnesni ligai progresuojant [23]. Kartais klausos haliucinacijos pasireiškia atskirai arba kartu su regos haliucinacijomis. Delyras gali pasireikšti kartu su pažengusia demencija arba jį gali išprovokuoti kartu esanti infekcija, jį taip pat gali sukelti dopaminerginiai vaistai. Greitas vaistų nuo PL nutraukimas gali sukelti piktybinį neuroleptinį sindromą [6]. Nors regos haliucinacijos dažnai priskiriamos nepageidaujamiems medikamentų nuo PL (įskaitant amantadiną, dopamino agonistus, kiek rečiau anticholinerginius preparatus, levodopą, KOMT inhibitorius bei MAO-B inhibitorius) reiškiniais, šių simptomų priežastis gali būti neuronų degeneracija žydrąjame branduolyje (*locus coeruleus*) ir dopaminerginiame siūlės branduolyje (*nucleus raphe*) [23]. 8 metų stebint pacientus, turinčius paradoksinio miego elgesio sutrikimus, nustatyta, kad būtent šis sutrikimas gali būti haliucinacijų rizikos veiksnys. Kitas haliucinacijų rizikos veiksnys gali būti kognityvinių funkcijų sutrikimas [23]. Nustatytas ir genetinis polinkis šiems simptomams išsivystyti. Kliesdėsiai nėra dažni, bet dažniausiai jie yra persekiojimo ir kaltinimo, o tai labai apsunkina paciento slaugą [6]. Impulsų kontrolės sutrikimai (liguistas potraukis lošti, apsipirkinėti, persivalgymas priepuoliais ir kt.), kurių dažnis apie 6%, greičiausiai susiję su dopamino agonistų poveikiu [21].

Gydant pirmiausia rekomenduojama sumažinti dopaminerginių medikamentų dozes arba juos visai nutraukti, nebeskirti kitų medikamentų nuo Parkinsono ligos, pavyzdžiui, amantadino, anticholinerginių preparatų bei MAO-B inhibitorių. Haliucinacijoms gydyti rekomenduojama skirti atipinio neuroleptiko, pavyzdžiui, kvetiapino ar klozapino naktiniai. Dažniausiai užtenka nedidelių šių preparatų dozių (12,5–150 mg kvetiapino arba 12,5–75 mg klozapino parai). Kvetiapinas yra pranašesnis nei klozapinas, nes nereikalingas kraujo rodiklių stebėjimas dėl agranulocitozės [17].

Pažintinių funkcijų sutrikimas

Demencija gali pasireikšti net iki 40% asmenų, sergančių PL. Tai maždaug šešis kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [24]. Demencija dažnėja ligai progresuojant. Klasikiniu atveju tai požievinė demencija, ankstyvose stadijose pasireiškianti progresuojančiu vykdomyjū (angl. *executive*) bei erdvinių funkcijų sutrikimu ir trumpalaikės atminties blogėjimu. Vėlyvose stadijose pacientas būna pasyvus, apatiškas ir atsiskyręs [6]. Manoma, kad demencijos priežastis – dopaminerginės ir/ar acetilcholinerginės sistemos sutrikimai dėl juodosios medžiagos neuronų degeneracijos, Lewy kūnelių galvos smegenų žievėje bei požieviniam sluoksnyje, Meinerto branduolio (*nucleus basalis Meynerti*) neuronų degeneracijos [24]. PL sergantys pacientai taip pat gali kartu sirgti Alzheimerio liga arba kraujagysline demencija.

Demencijai gydyti, sergant PL, įrodytas cholinesterazės inhibitoriaus rivastigmino poveikis. Placebu kontroliuojamame tyrime pacientams, sergantiems PL ir lengva ar vidutinio sunkumo demencija, 24 savaites buvo skirta nuo 3 iki 12 mg rivastigmino arba placebo. Rivastigmino grupėje demencijos simptomai pagerėjo vidutiniškai, bet taip pat jiems dažniau pasireiškė pykinimas, vėmimas bei pasunkėjo tremoras [24]. Kai kuriuose tyrimuose skelbiama, kad, skiriant donepezilį (nuo 5 iki 10 mg parai) bei galantaminą, taip pat pagerėja kognityvinės funkcijos, bet dažnai kliniškai nereikšmingai arba trumpai. Memantino poveikis, sergant PL demencija, kol kas nėra įrodytas [17].

MIEGO SUTRIKIMAI

Įvairių autorių duomenimis, su miegu susijusius simptomus patiria nuo 60 iki 98% PL sergančių asmenų [16, 25]. Jie gali būti labai įvairūs. Dažniausiai pacientai skundžiasi nemiga: miego vientisumo sutrikimu (paviršutiniu miegu, dažnais prabudimais) ar sunkumu užmigti. Kiti dažni nusi-skundimai, susiję su miegu: padidėjęs mieguistumas dienos metu, neramių kojų sindromo reiškiniai ir parasomnijos (naktinės vokalizacijos, pakitę sapnai ir paradoksinio miego elgesio sutrikimas).

Miego sutrikimų etiologija nėra visiškai aiški ir greičiausiai daugialypė: tai ir pati PL, ir amžiniai pakitimai, ir, žinoma, vaistų nuo PL poveikis. Visos galimos sutrikusio miego priežastys, sergant PL, išvardintos 2 lentelėje.

Miego sutrikimus, sergant PL, sąlyginai galima suskirstyti į tris tarpusavyje dažnai susijusias grupes: 1. užmigimo ir miego vientisumo problemos, 2. padidėjęs mieguistumas dienos metu, 3. parasomnijos.

Nemiga

Tai dažniausias ir ankstyvas PL sergančių pacientų nusi-skundimas, kuriam neretai skiriama per mažai dėmesio. Sergant PL, miego architektūros tyrimai rodo sumažėjusią bendrą miego trukmę ir miego efektyvumą, dažnus žievinis budimus ir miego fragmentaciją [25]. Pasunkėjęs už-

migimas susijęs su nerimu, tačiau dauguma pacientų dažniau skundžiasi sutrikusiu miegu ir dažniais ilgalaikiais prabudimais [26]. Miego vientisumą sutrikdo tiek pati PL patologija, tiek dopaminerginiai vaistai, tiek kiti ligos simptomai (motoriniai, urologiniai ir psichikos sutrikimai), tiek ilgalaikio gydymo lemty reiškiniai [27]. Nurodoma, kad depresija – didžiausias ir dažnai pasitaikantis nemigos rizikos faktorius sergant PL [28]. Susidūrus su miego problema, pirmiausia reikia nustatyti nemigos rūšį ir medicininius bei psichologinius faktorius, kurie galėtų trikdyti nakties miegą. Antras žingsnis – suteikti miego higienos žinių ir patarimų. Visus pacientus, besiskundžiančius nemiga, būtina aktyviai tirti dėl depresijos, o ją diagnozavus, skirti tinkamą gydymą [28]. Ergolino grupės dopamino agonistai turi jaudinantį poveikį ir gali sukelti nemigą [29]. Todėl rekomenduojama šiuos vaistus skirti anksčiau dienos metu ar mažinti jų dozę. Apskritai bet kurių dopaminerginių vaistų dozės didinimas dažnai padidina miego fragmentaciją, todėl to reikėtų vengti, išskyrus tuos atvejus, kai sutrikusio miego pirminė priežastis – motoriniai simptomai ar gydymo sąlygoti reiškiniai [28]. Nemigos, kurią sukėlė motoriniai simptomai, efektyviausias gydymas – pastovi dopaminerginė stimuliacija, kuri gali būti užtikrinta įvairiais būdais (pvz., skiriant ilgo veikimo dopamino agonistą kabergoliną ar poodinę apomorfino infuziją) [27, 30]. Kartais neapsieinama be hipnotikų. Patarinama rinktis vaistus su trumpu skilimo pusperiodžiu ir minimaliais nepageidaujamais poveikiais, pasireiškiančiais kitą rytą [28].

Neramių kojų sindromas

Kadangi tiek PL, tiek neramių kojų sindromas (NKS) gydomi dopaminerginiais vaistais, be to, gerai žinoma, kad PL būdinga nigrostriatinių dopaminerginių ląstelių degeneracija, buvo daug tyrinėtas galimas PL ir NKS ryšys. Tyrimų duomenys prieštaringi. Vieni autoriai teigia, kad PL sergantiems pacientams NKS pasitaiko tik šiek tiek dažniau nei bendroje populiacijoje [31], kitų autorių duomenimis, net iki 21% sergančiųjų PL gali patirti NKS simptomus [32], ir atvirkščiai, NKS sergantys pacientai šiek tiek dažniau serga PL nei bendra populiacija [31]. NKS sergant PL svarbu skirti nuo kitų panašių PL simptomų: skausmingų kojų raumenų mėšlungių, naktinių mioklonijų, akatizijos.

Padidėjęs mieguistumas dieną

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, padidėjęs mieguistumas dieną būdingas 15% sergančiųjų PL, palyginus su 1% sveikų kontrolinės grupės asmenų. Šis simptomas gali pasireikšti anksti, kartais net prieš atsirandant motoriniams simptomams, o ligai progresuojant intensyvėja ir dažnėja. Vieni pacientai gali nurodyti, kad ištisą dieną jaučiasi mieguisti, kitus ištinca netikėti nenugalimo mieguistumo priepuoliai, primenantys narkolepsiją [15]. Dažniausiai dienos mieguistumas kyla dėl sutrikusio nakties miego ir dėl to atsiradusios miego deprivacijos. Nereta padidėjusio dienos

2 lentelė. Miego sutrikimų priežastys sergant PL [15].

| Ligos sąlygotos priežastys | |
|---------------------------------|--|
| Nemiga | Miego fragmentacija Užmigimo problemos |
| Susijusios su motorine funkcija | Akinezija (sunku apsiversti) Neramosios kojos Periodiniai galūnių judesiai miego metu |
| Šlapinimosi problemos | Nikturija |
| Psichikos sutrikimai | Depresija Haliucinacijos Panikos atakos |
| Parasomnijos | Lėtojo miego: • naktinis siaubas • somnambulizmas Paradoksinio miego: • paradoksinio miego elgesio sutrikimas • miego paralyžius • ryškūs sapnai, košmarai Mišrios: • kalbėjimas miegant, naktinės vokalizacijos |
| Gydymo sąlygotos priežastys | |
| Motorinės | Naktinis off periodo tremoras Distonija Diskinezijos Su off periodu susiję skausmas / parestezijos / raumenų spazmai |
| Šlapinimosi | Su off periodu susijęs šlapimo nelaikymas |
| Psichikos sutrikimai | Haliucinacijos Ryškūs sapnai Su off periodu susiję panikos priepuoliai Akatizija |
| Miegą veikiantys vaistai | |

mieguistumo priežastis – kvėpavimo sutrikimai miegant. Obstrukcinė miego apnėja gali būti nustatoma iki 50% PL sergančių pacientų, besiskundžiančių dienos mieguistumu ir nuovargiu [15]. Obstrukcinės ir centrinės miego apnėjos dažnos ir ryškesnės ligoniams, kuriems pasireiškia autonominių sutrikimų [26].

Kita svarbi ir pastaruoju metu plačiai aptarinėjama priežastis – dopaminerginių vaistų poveikis. „Miego priepuoliai“ nurodomi, kaip retas paradoksinis šalutinis naujųjų dopamino agonistų (pramipeksolio ir ropiniolio) poveikis [29]. Naujausi tyrimai teigia, kad „miego priepuoliai“ – ne vaistui specifiskas, o visai dopaminerginių vaistų klasei būdingas poveikis [15]. Gydant dopamino agonistais (tiek ergolino, tiek neergolino grupės), staigių mieguistumo epizodų rizika du kartus didesnė, nei skiriant levodopos preparatus [33]. Dopamino agonistų indukuotas mieguistumas priklauso nuo vaisto dozės ir dažniausiai atsiranda ją didinant [34]. Kiti padidėjusio mieguistumo rizikos faktoriai – vyresnis amžius ir vyriška lytis, o negydytiems dopamino agonistais pacientams – tik Hoehn ir Yahr ligos stadija [35].

Manoma, kad, progresuojant PL patologijai, prisideda centrinių miego-budrumo sričių degeneracija, kurios pato-

fiziologija artima narkolepsijai. Tokia hipotezė iškelta dėl kelių priežasčių. Visų pirma, sergančiųjų vėlyva PL stadija smegenų skystyje, lyginant su kontroliniais sveikais asmenimis, nustatomas daug mažesnis (arba iš viso nerandama) kiekis hipokretino-1, neurotransmiterio, kurio sumažėja sergant narkolepsija su katapleksija. Be to, tiriant padidėjusiu mieguistumu besiskundžiančius PL sergančiuosius pakartotiniu užmigimo latencijos testu, nustatomi užmigimo paradoksiniai miegu periodai [29].

Padidėjusį mieguistumą dieną patikimai vertina Epworth mieguistumo vertinimo skalė. Nustačius padidėjusį dienos mieguistumą, visų pirma būtina išsiaiškinti priežastį. Dažniausiai pasitaikančios priežastys – naktinio miego sutrikimai, kvėpavimo sutrikimai miego metu – geriausiai nustatomi polisomnografinio tyrimo metu. Jei akivaizdžių priežasčių nerandama, reikėtų sumažinti dopaminerginių vaistų dozę iki mažiausios efektyvios [29]. Galima bandyti keisti vieną dopamino agonistą kitu [15]. Rekomenduojama nutraukti ar sumažinti kitų kartu skiriamų slopinančių vaistų dozes. Manoma, kad retais atvejais, kai padidėjęs mieguistumas pirminis, panašus į narkolepsiją, galima skirti modafinilį (100–400 mg) [15]. Bet kokių atveju pacientą, besiskundžiantį „miego priepuoliais“ ar esant kitiems padidėjusio mieguistumo požymiams, reikia perspėti dėl saugaus vairavimo: nevairuoti vienam ir nevažiuoti ilgų atstumų.

Parasomnijos

Dažniausios PL metu pasitaikančios parasomnijos yra paradoksinio miego elgesio sutrikimai (*REM sleep Behaviour Disorder*, RBD). Šios parasomnijos neretai atsiranda daug anksčiau nei motoriniai PL simptomai, taigi, nustačius RBD, didelei daliai pacientų galima ateityje laukti PL. Šį sindromą pirmą kartą 1986 metais aprašė Schenck su kolegomis [36]. Remiantis teismo medicinos istorija, šis sutrikimas senas ir nėra labai retas. Anksčiau buvo daug ginčijamasi, kaip juridškai vertinti agresyvius nesąmoningus veiksmus sapnuojant [26]. Vienas iš sveiką REM miegą apibrėžiančių požymių – visiška skeleto raumenų atonija, kuri, manoma, apsaugo mus nuo aktyvaus „dalyvavimo“ sapnuose. Esant RBD, paradoksinio miego metu atonijos nebūna [36]. Sindromo klinika pasireiškia kaip aktyvus sapno išgyvenimas: riksmas, juokas, keikimai, gestai, rankų judesiai, kumščiaavimas, smūgiavimas ar spardymas, atsistodimas ar bėgiojimas aplink lovą. Blaškydamasis asmuo gali susižeisti pats ar net sužaloti lovos partnerį [26]. Dviejų didelių epidemiologinių tyrimų duomenimis, beveik pusė RBD atvejų yra susiję su neurologiniais susirgimais, ypač neurodegeneracinėmis ligomis [36]. Ištyrus 398 neurodegeneracinėmis ligomis sergančius pacientus, nustatyta, kad RBD daug dažniau pasitaiko sergant alfa-sinukleinopatijomis (PL, multisistemine atrofija, demencija su Lewy kūneliais) nei kitomis degeneracinėmis ligomis su parkinsonizmo ar demencijos reiškiniais (progressuojančiu supranukleariniu paralyžiumi, kortikobazaline degeneracija, Alzheimerio ir Picko ligomis) [36]. Paradoksinio miego elgesio sutrikimai pasireiškia keli ar keliolika metų

prieš atsirandant PL motoriniams simptomams. 2003 metais Schenck ir tyrėjų grupė pirmą kartą paskelbė perspektyvinio tyrimo, kuriame daug metų stebėti pacientai, sirgę idiopatiniais RBD, rezultatus. Net 38% pacientų su RBD vidutiniškai po 12,7 metų (nuo 10 iki 29) atsirado parkinsonizmo reiškiniai. Tolesnis tų pačių pacientų, pasižyminčių „idiopatiniais“ RBD, stebėjimas dar 7 metus parodė, kad parkinsonizmas, kurį lydi demencija ar ne, nustatytas net 65,4% pacientų [37]. Patofiziologiškai tokią dažną pacientų su RBD konversiją į PL paaiškina jau minėta Brako PL patogenezės hipotezė [7]. Pacientai, kuriems atsiranda RBD simptomų, priskiriami II Brako klasifikacijos stadijai, kai neurodegeneracija išplinta į apatinę kamieno dalį (pailgąsias smegenis ir tilto dangčio sritį), kur lokalizuojasi paradoksinį miegą reguliuojančios sritys (*nucleus reticularis gigantocellularis*, *locus ceruleus*). Neurodegeneracijai progresuojant, plintant į kitas sritis, po tam tikro laiko pasireiškia jau tipiški PL simptomai (nuo III Brako stadijos) [37]. Dar vienas šią hipotezę patvirtinantis faktas – Stiasny-Kolster ir kolegų Vokietijoje atlikto tyrimo rezultatai, kur buvo tiriamas uoslės sutrikimas (pirmos Brako stadijos simptomas) pacientams, turintiems RBD. Net 97% RBD pacientų nustatytas patologiškai padidėjęs uoslės slenkstis, 63% pacientų buvo sutrikusi uoslės diskriminacija. Taigi galima įtarti, kad pacientai, kuriems nustatomas paradoksinio miego elgesio sutrikimas kartu su uoslės sutrikimu, atstovauja PL II Brako stadijos klinikiškoms simptomams [37]. Atidžiai stebint šiuos pacientus, galima tikėtis anksti diagnozuoti PL [36].

Pats paradoksinio miego elgesio sutrikimo gydymas nesudėtingas. Pasveiksta 90% sergančiųjų, kurie prieš miegą vartoja klonazepamą: pradinė dozė – 0,5 mg, vėliau – vienkartinė 1 mg dozė [26]. Aprašytos kelios grupės atvejų, kur RBD sėkmingai buvo gydomas pramipeksoliu (vidutinė dozė apie 0,9 mg). Taip pat galima skirti melatoniną ar karbamazepiną. Nefarmakologinė priemonė – saugi miegamojo aplinka [29].

AUTONOMINIAI SUTRIKIMAI BEI KITI SIMPTOMAI

Autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai labai būdingi multisisteminei atrofijai, bet taip pat nustatomi ir sergant PL. Šių simptomų patofiziologija sudėtinga, nustatoma įvairių galvos smegenų branduolių, reguliuojančių autonominius refleksus, pavyzdžiui, užpakalinio klajoklio nervo branduolio (*nucleus dorsalis nervi vagi*), dvigubo branduolio (*nucleus ambiguus*), degeneracija ir disfunkcija [6]. Tyrimas, kuriame dalyvavo 141 pacientas, sergantis PL, parodė, kad ortostatinis svaigimas, vidurių užkietėjimas, šlapimo pūslės funkcijos sutrikimas ir padidėjęs prakaitavimas pasireiškė daug dažniau, nei kontrolinės grupės asmenims, o 50% pacientų šių reiškinį įtaką kasdieniam gyvenimui įvertino kaip „didelę“ ar „labai didelę“ [38]. Nors manoma, kad varginantis autonominės funkcijos sutrikimas gali pasireikšti ligai pažengus, daugėja duomenų, kad šie simptomai dažni ir susirgus PL.

Vidurių užkietėjimas

Vidurių užkietėjimas – vienas iš dažniausių nemotorinių PL simptomų, galintis pasireikšti prieš parkinsonizmo simptomus [6]. Prospektyviniame tyrime, kuriame 24 metus buvo stebima 7000 vyrų, nustatyta, kad vyrų, kuriems būdingas vidurių užkietėjimas (mažiau nei vienas žarnos judesys per dieną), rizika sirgti PL buvo 3 kartus didesnė per 10 metų nuo vidurių užkietėjimo pradžios [39]. Nors, sergant PL, nustatomas tiek centrinių, tiek storosios žarnos (enterinės nervų sistemos) dopaminerginių neuronų žuvinimas, dopaminerginis gydymas neturi reikšmės vidurių užkietėjimui, dėl to svarstomi kiti šio simptomo atsiradimo mechanizmai. Sergant PL, Lewy kūnelių randama ne tik centriniame nervų sistemoje, bet ir mienteriniame storosios žarnos nerviniame rezginyje bei nugaros smegenų trečio kryžmeninio segmento tarpiniame branduolyje [17].

Gydant pirmiausia rekomenduojama koreguoti mitybos įpročius – patariama dieta, gausi maistinių skaidulų. Verta nutraukti skirti medikamentus, lėtinančius skrandžio motoriką ir slopinančius virškinamojo trakto liaukų sekreciją, pavyzdžiui, anticholinerginius preparatus.

Ortostatinė hipotenzija

Ortostatinė hipotenzija nustatoma tuomet, kai sistolinis arterinis kraujo spaudimas sumažėja 30 mmHg, o diastolinis – 20 mmHg, pacientui atsistojus iš gulimos padėties. Tai gali sukelti įvairių simptomų: svaigulį, alpimą, galvos skausmą, pažintinių funkcijų blogėjimą, nestabilumą ir nuovargį.

Ligoniui rekomenduojama skirti pakankamai skysčių, druskos ir, esant reikalui, skirti mineralokortikoidų, pavyzdžiui, fludrokortizono (pradinė dozė 0,1 mg vieną ar du kartus per dieną, dozę didinant iki 0,3–0,6 mg). Kitas medikamentas – midodrinis – periferinis 1 adrenoreceptorių agonistas, gali būti skiriamas iki 30–40 mg per dieną [17].

Lytinės funkcijos sutrikimai

Lytinės funkcijos sutrikimai sergant PL būdingi vyrams bei moterims. Nustatomas tiek lytinės funkcijos sumažėjimas, tiek padidėjimas. Lytinės funkcijos pablogėjimas (lytinio potraukio netekimas, impotencija, erekcijos sutrikimai), sergant PL, gali būti susijęs su nustatomu testosterono kiekio sumažėjimu [22]. Hiperseksualumas gali būti susijęs su nepageidaujamu dopamino agonistų poveikiu [21].

Nustačius lytinės funkcijos sutrikimų, patartina nutraukti skirti medikamentus, pavyzdžiui, priešhipertenzinius. Jei kartu nustatoma depresija, tikslinga gydyti šį sutrikimą. Sildenafilis gali būti naudingas gydant erekcijos sutrikimus, bet tyrimų su šiuo preparatu taip pat nepakanka [17].

Nuovargis

Nuovargis pasireiškia energijos stoka. Jo priežastis, sergant PL, nėra aiški, jis nėra tiesiogiai susijęs su motorinių

simptomų sunkumu, depresija ar skiriamais medikamentais nuo Parkinsono ligos [40].

Nuovargio gydymas, sergant PL, nėra gerai ištirtas. Jei nuovargis susijęs su depresija, paciento būklė pagerėja paskyrus antidepresantą. Kitiems nuovargis sumažėja pradėjus vartoti medikamentus nuo Parkinsono ligos. Pavieniais atvejais bandoma skirti modafinilio ir kitų stimuliuojančių preparatų [17, 40].

Seilėtekis ir rijimo sutrikimai

Seilėtekio priežastis, sergant PL, susijęs su rijimo sutrikimais, o ne su padidėjusia seilių produkcija. Seilėtekis gali sąlygoti aspiraciją. Net ir tie pacientai, kurie nesiskundžia rijimo sutrikimais, gali aspiruoti skysčių. Gydymui rekomenduojama skirti anticholinerginių preparatų, įvertinant galimus nepageidaujamus reiškinius (burnos sausumą, vidurių užkietėjimą, kognityvinės funkcijos blogėjimą). Kai kuriems pacientams seilėtekis sumažėja pagerėjus rijimui skiriant dopaminerginį gydymą. Aprašomi pavieniai gydymo botulio toksinu (injekcija į seilių liaukas) atvejai [17]. Rijimas gali pagerėti skiriant tinkamas levodopos dozes.

Skausmas

Skausmas – dažnas PL simptomas, galintis būti tiek pirminis, tiek antrinis. Jis gali būti susijęs su motorinėmis fluktuacijomis, ankstyva rytine distonija bei kitomis priežastimis, pavyzdžiui, raumenų ar skeleto skausmais [41].

Uoslės sutrikimas

Uoslės sutrikimas, ligai progresuojant pasireiškiantis iki 90% sergančiųjų PL, gali prognozuoti motorinių simptomų atsiradimą. Tyrimai taip pat rodo uoslės sutrikimus pacientų, sergančių PL, giminėms, kuriems vėliau taip pat pasireiškia parkinsonizmo reiškiniai [42]. Šis bei kiti tyrimai patvirtina neuroanatominę Brako hipotezę – esant I stadijai Lewy kūneliai randami uodžiamajame stormenyje ir priekiniame uodžiamajame branduolyje, o tai gali būti ankstyvo uoslės sutrikimo priežastis [7].

3 lentelėje apibendrinta daugelio nemotorinių PL simptomų gydymo taktika.

NEMOTORINIŲ PL SIMPTOMŲ VERTINIMAS

Dauguma naudojamų skalių ir klausimų vertina atskirus PL nemotorinius simptomus, pavyzdžiui, miego sutrikimus, nuovargį, autonomines funkcijas, depresiją bei gyvenimo kokybę. Miego sutrikimus tradicinės PL vertinimo skalės atspindi prastai. Bendroje PL vertinimo skalėje (*Unified Parkinson disease rating scale*, UPDRS) miego problemoms skirtas tik vienas klausimas, nedaug klausimų apie miegą ir naujai patvirtintoje PL gyvenimo kokybės vertinimo skalėje (PDQ39) [27]. Anglų mokslininkai 2002 metais patvirtino PL miego

3 lentelė. Nemotorinių PL simptomų gydymo taktika (adaptuota pagal Dhawan ir kt. [15]).

| |
|---|
| <p>Nemigos simptomai:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragmentuotas miegas, sunkumas užmigti ir išlaikyti miego vientisumą <p><i>Nefarmakologinės priemonės</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Vengti alkoholio, kavos ir tabako. Didinti fizinį aktyvumą ir apšvietimą dienos metu. Psichologiniai metodai: relaksacijos treniruotės, elgesio terapija. <p><i>Farmakologinio gydymo taktika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trumpo veikimo benzodiazepinai. Ne benzodiazepininiai hipnotikai: zopiklonas, zolpidemas, zaleplonas. Tricikliai antidepresantai: amitriptilinas (gali būti efektyvus gydant nikturiją). |
| <p>Miego sutrikimas dėl motorinių simptomų:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nenustygimas vietoje, skausmingi raumenų spazmai, tremoras, akinezija, neramių kojų simptomai <p><i>Nefarmakologinės priemonės</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Šilkinė paklodė ir pagalbiniai lovos diržai. <p><i>Farmakologinio gydymo taktika</i></p> <p>Pastovi dopaminerginė stimuliacija:</p> <ul style="list-style-type: none"> Levodopa CR ± COMT inhibitorius. Ilgo veikimo dopamino agonistai (pvz., kabergolinas). Naktinė apomorfino infuzija. Dieninio apomorfino ir vakarinio kabergolino kombinacija. <p>Praktinės priemonės, pagerinančios dopaminerginių vaistų pasisavinimą.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vakare vengti daug baltymų turinčio maisto. Esant lėtai skrandžio motorikai, – domperidonas. |
| <p>Paradoksinio miego elgesio sutrikimas</p> <ul style="list-style-type: none"> Klonazepamas Pramipeksolis Melatoninas |
| <p>Psichikos sutrikimai</p> <ul style="list-style-type: none"> Varginantys sapnai, haliucinacijos ir depresija <p><i>Nefarmakologinės priemonės</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pagalvoti apie kitas diagnozes: MSA, DLK ir PSP. <p><i>Farmakologinio gydymo taktika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Haliucinacijos <ul style="list-style-type: none"> Sukeltos vaistų: koreguoti gydymą. Atipiniai neuroleptikai: kvetiapienas, klozapinas. Depresija <ul style="list-style-type: none"> Amitriptilinas; serotonino atgalinio sugražinimo inhibitoriai; dopamino agonistai, pvz., pramipeksolis. Panikos priepuoliai <ul style="list-style-type: none"> On periodų metu: alprazolamas ir lorazepamas. Off periodų metu: levodopa CR ± COMT inhibitorius; kabergolinas; apomorfino infuzija. Bet koku atveju: sertralinas, fluoksetinas ir paroksetinas. |
| <p>Šlapinimosi problemos</p> <ul style="list-style-type: none"> Nikturija, šlapimo nelaikymas, sąlygotas off periodo nejudrumo <p><i>Nefarmakologinės priemonės</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Vakare gerti mažiau skysčių. Pasišlapinti prieš einant miegoti. Jei simptomai susiję su posturaline hipotenzija, pakelti galvūgalį. <p><i>Farmakologinio gydymo taktika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nedidelė amitriptilino dozė. Gali būti veiksmingi D1/D2 agonistai: kabergolinas, pergolidas, apomorfinas. Jei yra detrusoriaus nestabilumas: oksibutininas ir tolterodinas. Jei simptomai susiję su rytine hipotenzija: desmopresino purškalas į nosį, vengti iš vakaro diuretikų, kitų antihipertenzinių vaistų, vazodilatatorių. |

vertinimo skalę (*Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS*), kuri šiuo metu jau yra prieinama penkiomis (anglų, vokiečių, italų, švedų ir ispanų) kalbomis [15]. Tai pirmasis įrankis, kiekybiškai vertinantis PL sergančiųjų miego problemas.

Specialistų grupė, dirbanti nemotorinių PL simptomų srityje (*Parkinson's Disease Non motor Group, PDNMG*), patvirtino pirmą išsamų nemotorinių simptomų klausimyną NMSQuest. Jį sudaro 30 paprastų simptomų, vertinamų „taip“ arba „ne“. Ta pati tyrėjų grupė kuria bendrą išsamią

nemotorinių simptomų vertinimo skalę. Šie abu klausimynai turėtų būti Bendros PL vertinimo skalės sudėtinė dalis [6].

IŠVADOS

Nemotoriniai PL simptomai dažnai lieka neįvertinti ir neįgydomi. Ankstyvas šių simptomų nustatymas – būtina PL sergančiųjų priežiūros dalis, jų pastebėjimas sumažina visuomenės sveikatos išlaidas. Langston nuomone, mūsų požiūris į Parkinsono ligą turi pasikeisti radikaliai, nes parkinsonizmas tėra tik ledkalnio viršūnė vertinant sudėtingą šios ligos patogenezę [43]. Daugumoje vadovėlių pabrėžiama motorinių simptomų triada ir visai pamirštami nemotoriniai simptomai. Nemotoriniai simptomai turi reikšmingos įtakos paciento gyvenimo kokybei. Jų ankstyvas pasireiškimas gali padėti ankstyvai PL diagnostikai, o šių simptomų korekcija būtina užtikrinant sergančiųjų gyvenimo kokybę ir gerą savijautą.

Gauta:
2007 11 16

Priimta spaudai:
2007 12 05

Literatūra

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy [reprint of monograph published by Sherwood, Neely and Jones, London, 1817]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223–36.
2. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–12.
3. Findley L, Aujla M, Bain PG, et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 2003; 18: 1139–45.
4. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–9.
5. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: time for a comprehensive assessment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275–83.
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet* 2006; 5: 235–45.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–210.
8. Karachi C, Yelnki J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, Francois C. The pallidum-subthalamic projection: an anatomical substrate for non motor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 2005; 20: 172–80.
9. Raudino F. Non-motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 312–5.
10. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445–54.
11. Nilsson FM, Kessig LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 380–6.
12. Schurmann AG, van den Akker H, Ensink KTJL, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501–4.
13. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14: 120–4.
14. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784–8.
15. Dhwani V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age and Aging* 2006; 35: 220–8.
16. Grosset D. Non-motor manifestations of Parkinson's disease. Glasgow: EFNS Teaching course, 2006.
17. Zesiewicz T, Hauser R. Medical treatment of motor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Continuum, Movement Disorders* 2007; 13: 12–38.
18. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
19. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669–77.
20. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991; 21: 629–38.
21. Dopamino agonistų nauda ir nepageidaujami reiškiniai gydant Parkinsono ligą. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(33): 174–6.
22. Okun M, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the non motor symptoms of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1750–3.
23. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005; 20: 130–40.
24. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229–37.
25. Glenna A, Dowling GA, Mastick J, Aminoff MJ. Melatonin treatment for insomnia in Parkinson's disease: A Pilot Study. *Sleep Research Online* 2003; 5: 99–103.
26. Liesienė V, Pauza V. *Miego medicina*. Kaunas, 1999; 88–9, 183.
27. Chaudhuri KR. The basis for day and night-time control of symptoms of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl. 3): 40–3.
28. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001; 15: 267–75.
29. Auger RR, Boeve BF. Sleep and neurodegenerative disorders. *Continuum* 2007; 13: 211–3.
30. Tolosa E, Barone P, Rye DB. Parkinson's disease and sleep. *Neurology* 2004; 63: S1.
31. Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Continuum* 2007; 13: 115–29.
32. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421–4.
33. Arnuf I. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; (70): 357–60.
34. Zesiewicz TA, Hauser RA. Sleep attacks and dopamine agonists for Parkinson's disease: what is currently known? *CNS Drugs* 2003; 17: 593–600.

35. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67: 853–8.
36. Tachibana N. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl. 4): 8–14.
37. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for a-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126–37.
38. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15: 76–82.
39. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456–62.
40. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson's no fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 49–55.
41. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease: common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med* 2001; 110: 33–40.
42. Montgomery EB Jr, Baker KB, Lyons K, et al. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999; 52: 757–62.
43. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *An of Neurol* 2006; 59: 591–6.

I. Runkauskaitė, D. Matačiūnienė, G. Kaubrys, R. Masaitienė

THE NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE

Summary

In case of Parkinson's disease (PD) there is neurodegeneration in various areas of the central nervous system, and this manifests with motor and non-motor symptoms. Some non-motor symptoms make the biggest impact on patients' quality of life and cause huge costs related to the healthcare. Some non-motor symptoms may become obvious in the beginning of the disease, the other are more pronounced in advanced stages of the disease. Non-motor symptoms may be explained by Braak hypothesis – Lewy bodies may be found in various brain structures. Most common symptoms are neuropsychiatric disorders (depression, dementia, psychosis), sleep disorders (insomnia, rapid eye movement sleep disorders), autonomic, and gastrointestinal disorders. Non-motor symptoms usually do not improve with dopaminergic treatment.

Article is based on the review of the related material. Non-motor symptoms, their pathogenesis and treatment basis are discussed in the article.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, Braak hypothesis, neuropsychiatric disorders, sleep disorders, autonomic disorders.