

帕金森病睡眠障碍相关标志物研究进展

郑彬, 谢兆宏*

山东大学第二医院神经内科, 山东 济南

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

帕金森病(PD)是因中脑黑质纹状体多巴胺能神经元减少以及多巴胺-胆碱能系统失衡所致的一种常见的神经系统退行性疾病。帕金森病(PD)的临床表现不仅包括多种复杂的非运动症状(NMS), 如自主神经功能障碍(AD)、认知功能下降(CD)和睡眠障碍等。其中, 睡眠障碍是PD患者中最常见的NMS之一, 其主要特征包括白天过度嗜睡(EDS)、快速眼动期行为障碍(RBD)以及昼夜节律紊乱, 可能伴随或不伴随失眠。论文就帕金森病睡眠障碍相关标志物研究进展进行文献综述。

关键词

帕金森病, 睡眠障碍, 标志物

Research Progress on Biomarkers Related to Park Sleep in Parkinson's Disease

Bin Zheng, Zhaohong Xie*

Department of Neurology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder caused by an imbalance of the dopamine-cholinergic system in the nigra striatum leading to reduced levels of dopaminergic neurons. The clinical manifestations of Parkinson's disease (PD) include not only a variety of complex non-motor symptoms (NMS), such as autonomic dysfunction (AD), cognitive decline (CD), and park sleep. Among them, park sleep is one of the most common NMS in patients with PD, and its main features include excessive daytime sleepiness (EDS), rapid eye movement behavior disorder (RBD), and circadian rhythm disorder, which may or may not be accompanied by insomnia. The paper provides a literature review on the research progress of biomarkers related to park sleep in Parkinson's disease.

*通讯作者。

Keywords

Parkinson's Disease, Park Sleep, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是因中脑黑质纹状体多巴胺能神经元减少以及多巴胺-胆碱能系统失衡所致的一种常见的神经系统退行性疾病[1]。帕金森病(PD)的非运动症状(non-motor symptoms, NMS)发病率高,对PD患者的生活质量(QoL)和临床症状表现影响巨大[2],英国的一项研究表明在临床实践中,疼痛、焦虑、睡眠障碍等NMS被列在运动症状之前,另一项研究显示,在晚期PD患者报告的10种最令人烦恼的症状中,有7种是非运动性的,而在病程6年及以上的PD患者中,睡眠在10种最令人烦恼的症状中排名第4[3]。与帕金森病睡眠障碍相关的症状主要表现为白天嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS),快速眼动行为障碍(rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD)以及失眠[4]。本文将重点介绍帕金森病睡眠障碍相关标志物研究进展。

2. 帕金森病患者的睡眠特征

帕金森睡眠障碍典型特征是白天嗜睡(EDS)、快速眼动行为障碍(RBD)和昼夜节律障碍,伴有或不伴有失眠。同时PD患者的睡眠障碍可能也会影响患者的生活质量,如由于睡眠突然发作而导致的驾驶能力丧失[5]。

2.1. 日间过度嗜睡

EDS是指在白天清醒时无法保持警觉和清醒,导致无法控制的睡眠需求或无意中陷入困倦或睡眠[6]。部分人可能存在发作性睡眠但没有猝倒,可能对多巴胺D3受体激动剂的镇静作用特别敏感。中枢食欲素通路的异常和下丘脑食欲素细胞的缺失可能是其发生的基础[4]。据报道,在40项研究中,EDS发生在PD中,总患病率为35%~50%,与高龄、病程较长、运动和自主神经症状更严重以及更严重的神经精神症状(如抑郁症)相关[7]。可通过Hoehn & Yahr (H&Y)分期、病程和统一PD评定量表(UPDRS)第三部分评分来衡量[8]。

2.2. RBD

RBD是一种在快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)出现的以肌张力异常为主,伴有肌无力或行为异常的睡眠障碍。RBD的一般人群患病率不到1%,但在PD人群中这一比例上升至50%[9]。此外,RBD可能是PD的前驱NMS,表现为10年或更长时间,比PD本身的运动特征更早[10]。相关Meta分析的结果显示,与对照组相比,PD患者的总睡眠时间、睡眠效率、N2百分比、入睡后觉醒时间、N1百分比和周期性肢体运动指数显著降低,而是否罹患RBD与PD睡眠的连续性或结构之间无必然关联[11]。

2.3. 失眠

失眠可作为PD睡眠障碍的继发症状出现。失眠被定义为连续3个月,每周至少有3天难以开始、维持和从睡眠中醒来。超过80%的PD患者报告了失眠,其中睡眠片段化和间歇性觉醒为最常见的表现

(81%) [12]。失眠可能继发于 EDS 或 RBD, 并可能与神经精神疾病和/或合并症有关[13]。

2.4. 阻塞性睡眠呼吸暂停

EDS 另一个继发因素包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA), 睡眠时反复咽部萎陷导致气流减少, 导致周期性呼吸停止[14] [15], OSA 的并发症会导致 EDS、疲劳、认知变化、肢体不安等。在不同的研究中, PD 人群中 OSA 的患病率和频率有所不同[16]。OSA 驱动的高碳酸性酸中毒可能会导致睡眠片段化, 还可能通过刺激血清素能神经元导致非快速眼动期(NREM)睡眠异常事件, 导致运动神经元兴奋性增加[17]-[19]。

2.5. 昼夜节律障碍

在 PD 中, 多巴胺能视网膜细胞内的神经变性引起的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)调节的变化, 以及睡眠习惯差和缺乏运动等变化, 可能会导致昼夜节律功能障碍[20]。褪黑激素是一种松果体激素, 被认为在增强视交叉上昼夜节律功能的稳健性方面起着至关重要的作用, 也是视交叉上功能的间接但实用的指标[21]。研究表明, 神经退行性变会影响 PD 患者的视网膜, 并经常导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的损伤, 其中一些 RGCs 细胞参与昼夜节律的光-暗循环[22]。

3. 帕金森病睡眠障碍的生物标志物

3.1. 多导睡眠图和脑电图生物标志物

多导睡眠图(Polysomnography, PSG)是诊断 RBD 的金标准[10], 尽管成本较高, 在多个国家应用受限, 仍是一种重要的诊断生物标志物[23]。一项针对 2770 名非 PD 患者的大型研究使用 PSG 进行, 发现总睡眠时间较长、快速眼动睡眠时间较短、快速眼动睡眠期间最低血氧饱和度较高的患者患 PD 的风险较高, 提示 PSG 可能是 PD 的前驱生物标志物[24]。但是否 PSG 能作为帕金森病睡眠障碍的前驱标志物还需要进一步研究。

研究表明 PSG 是 RBD 诊断的金标准和重要的预后生物标志物, 也是目前唯一客观评估 RBD 严重程度的工具[25]-[27], 另外, PSG 还被用于诊断 NREM 睡眠异常、周期性肢体运动障碍(periodic limb movement disorder, PLMD)和睡眠呼吸暂停, 使其成为 RBD 和帕金森病睡眠障碍中嗜睡的重要生物标志物工具[28]-[30]。

脑电图(EEG), 被证明是一个独立的生物标志物, 研究表明, PD 诊断前出现宏观和微观结构睡眠异常, 意味着神经退行性生物标志物的能力[31]-[33]。为 PSG 可能诊断帕金森病睡眠障碍, 特别是 RBD, 提供了证据。

3.2. 神经影像学标志物

虽然没有明确的证据, 一些神经影像学也被认为是帕金森睡眠障碍的潜在标志物。多巴胺转运体(DaT)单光子发射计算机断层扫描(DaTScan)使用示踪剂如 99mTc-TRODAT-1 和 123I-2 β -碳氧基-3 β -(4-碘苯基)-n-(3-氟丙基)-去甲氧基(123I-FP-CIT)表明在 RBD 患者中更新降低的患者发生突触核蛋白病(主要是 PD)的相对风险更高[34]-[36]。Wasserman 和他的同事 2021 年已经表明, iRBD 患者多巴胺能可用性降低与睡眠质量差之间存在强烈的正相关, 如在 DaTScan 上左尾状核摄取减少所示($r = -0.630$, $p = 0.028$)。因此假设多巴胺能可用性降低和睡眠质量较差的患者倾向于具有更高的表型转化为突触核蛋白病的风险。

磁共振成像(MRI)可以通过应用基于体素的形态学来评估区域体积变化。研究表明, 与没有 RBD 的 PD 人群相比, PD-RBD 患者的灰质体积明显减少, 特别是在右侧颞上回、右侧丘脑和后部区域[37]-[40]。

MR-DTI 技术, 一种基于弥散加权成像的成像及后处理技术。有一项研究结果表明, 伴有 RBD 症状的 PD 患者较不伴有 RBD 症状的 PD 患者存在更为广泛且严重的脑微观结构损伤。伴有睡眠障碍的早期 PD 患者中, 黑质(SN)和下丘脑(HT)的各向异性分数(FA)值与不同类型睡眠障碍的数量呈负相关, 发现不同类型睡眠障碍的早期 PD 患者 SN 损害程度不同, 失眠患者 SN 损害最明显, 而丘脑的 FA 值与睡眠障碍的数量无显著相关[41]。各项关于 DTI 的研究表明, DTI 成像技术与帕金森病睡眠障碍的诊断有一定的相关性。

静息态功能磁共振成像(fMRI)可检测大脑网络功能活动。在 iRBD 与健康对照比较中, 基底节(BG)和运动网络早期功能连接中断, 额叶-BG 功能连接降低与认知和非运动症状相关, 后皮质功能障碍常见, 脑桥功能连接减少, 动态功能连接显示 iRBD 患者脑状态更分散。在 PD 患者有无 RBD 比较中, PD 伴随 RBD 患者多巴胺能相关额叶网络和 BG 功能障碍较轻, 但非运动和认知网络功能连接降低更明显, 小脑和额叶功能连接增加。fMRI 检测到 iRBD 患者在无明显萎缩区域的功能连接改变, 提示功能变化可能早于结构变化, 动态功能连接变化可能代表胆碱能退化的早期特征。目前缺乏预测 iRBD 向疾病转化的生物标志物, fMRI 在这方面的研究较少。已有研究提示枕叶代谢减低和额叶连接变化可能与转化和认知下降有关, 但仍需更多纵向研究验证, 并整合多种成像方式[42] [43]。

在一项小型研究中, 5-羟色胺能(SERT)转运体活性(DASB)位置发射断层扫描(PET)扫描显示帕金森睡眠障碍的活性较低, 并且与过度嗜睡有关, 这需要进一步研究, 以确定图中的中枢 SERT 缺陷是否可以部分地支持帕金森睡眠障碍[44]。

123i 标记的间碘苄基胍(MIBG)心脏摄取已被证明在临床 iRBD 中减少, 其水平与 PD 和路易体痴呆(DLB)患者相似, 因此需要进一步研究其作为生物标志物的可能[45]。

Sommerauer 及其同事 2018 年对 30 名非痴呆性 PD 患者(其中 16 名患有确认的 RBD)进行了一项研究, 使用神经心理学测试和倾斜血压变化评估进行认知功能评估。PD-RBD 患者蓝斑核磁共振信号减少($p < 0.001$), 11C-MeNER 更新广泛减少, 这与他们无张力的快速眼动睡眠时间有关[46]。

3.3. 血液和组织生物标志物

迄今为止, 没有单一的组织或血液生物标志物有证据基础来支持临床亚型, 特别是对于帕金森睡眠障碍。尽管在一些神经退行性研究中已经证实了 iRBD 中特异性下调的循环 microRNA 改变, 这表明 iRBD 中的下调可能是 PD 的生物标志物。此外, 系统性炎症标志物, 特别是 CRP 和 IL -6, 已被发现与包括失眠在内的睡眠障碍有一定相关性, 尽管没有描述与帕金森睡眠障碍中嗜睡的具体联系。

Summal 及其同事在 MCI-Park 小鼠的前驱期(6~8 周龄)和帕金森病晚期(14~18 周龄)以及年龄匹配的野生型同窝鼠对照中, 对 12 小时光照和 12 小时黑暗周期中不受干扰的睡眠-觉醒行为进行了评估。并应用脑电图和肌电图进行记录, 发现携带导致多巴胺能神经元选择性破坏的遗传缺陷的小鼠表现出进行性睡眠异常, 类似于 PD 患者的睡眠障碍, 为评估 PD 患者睡眠改变的潜在机制和治疗策略提供了可能。

PD 相关的发作性睡病、EDS、睡眠发作和猝倒可导致下丘脑分泌素(食欲素)神经元丢失, 一些研究发现脑脊液中食欲素水平较低[47]-[51], 但这些发现仍存在争议。来自脑脊液的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)已被证明在帕金森病发作性睡病人群中升高, 使其成为一种生物标志物, 但目前对 GFAP 的研究仍然有限[51]。

3.4. 临床特征与量表评估

临床上, 常用量表对帕金森病睡眠障碍进行评估, 如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、Epworth 嗜睡量表(ESS)、帕金森病睡眠量表(PDSS)等。PSQI 可全面评估患者的睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效

率、睡眠障碍、催眠药物使用和日间功能障碍等七个方面,对帕金森病患者睡眠问题的筛查和评估具有重要价值。研究表明,PSQI 评分与帕金森病患者的疾病严重程度、运动功能和非运动症状均存在显著相关性。ESS 则主要用于评估患者的日间嗜睡程度,得分越高,表明患者日间嗜睡越严重。PDSS 专门针对帕金森病患者的睡眠状况进行设计,能更准确地反映患者在睡眠过程中出现的各种问题,如夜间觉醒次数、翻身困难、呼吸困难等。这些量表虽然能在一定程度上反映患者的睡眠障碍情况,但它们属于主观评估工具,易受患者主观因素和回忆偏差的影响。

3.5. 总结

帕金森病的早期诊断一直是临床难题,睡眠障碍往往是 PD 的早期非运动症状之一,生物标志物的应用为早期诊断带来了新的希望。多项研究表明,RBD 与 PD 的发生密切相关,是 PD 的重要前驱症状。PSG 作为诊断 RBD 的金标准,能够准确检测出患者在 REM 睡眠期的异常行为,为 PD 的早期诊断提供重要线索。一项对 100 例 RBD 患者的长期随访研究发现,约 50% 的患者在 10 年内发展为 PD 或其他神经退行性疾病。在 RBD 患者中,一些生物标志物的改变也早于 PD 的临床症状出现。例如,iRBD 患者的 DAT 成像显示纹状体多巴胺转运体摄取减少,提示多巴胺能系统的功能障碍,这一改变在 PD 临床症状出现前数年即可检测到,有助于早期识别 PD 的高危人群。

生物标志物能够反映 PD 睡眠障碍患者的疾病进展情况,为临床医生提供重要的预后信息。随着 PD 的进展,患者的睡眠障碍症状可能会逐渐加重,而一些生物标志物的水平也会相应发生变化。研究发现,在 PD 患者中,脑脊液中 α -突触核蛋白水平与睡眠障碍的严重程度呈正相关, α -突触核蛋白水平越高,患者的睡眠质量越差,疾病进展可能越快。脑影像学标志物如脑代谢、脑结构等的改变也与 PD 睡眠障碍的进展相关。通过 18F-FDG-PET 检测发现,PD 患者伴睡眠障碍时,大脑多个区域如额叶、颞叶、顶叶等的葡萄糖代谢明显降低,且代谢降低的程度与睡眠障碍的严重程度及疾病进展相关。这些生物标志物的动态监测有助于评估患者的疾病进展,及时调整治疗方案。

不同的 PD 患者睡眠障碍的表现和机制可能不同,生物标志物的检测有助于实现个性化治疗。对于以 EDS 为主要表现的患者,了解其相关生物标志物的变化,如脑脊液中 orexin 水平降低、SERT 功能异常等,可指导医生选择针对性的治疗药物。对于 orexin 水平降低的患者,使用 orexin 受体激动剂可能是一种有效的治疗策略;而对于 SERT 功能异常的患者,可考虑使用调节 5-HT 能系统的药物。对于 RBD 患者,根据其生物标志物的特点,如脑影像学显示的中脑结构改变、自主神经功能相关标志物的异常等,可选择合适的治疗方法,如避免使用可能加重症状的药物,使用氯硝西泮、褪黑素等药物进行治疗。生物标志物还可用于评估治疗效果,通过监测治疗前后生物标志物的变化,判断治疗是否有效,及时调整治疗方案,提高治疗的精准性和有效性。

4. 局限与展望

睡眠障碍是 PD 常见的 NMS 之一,其发病率高,并且严重影响患者的生活质量。然而,关于测试和潜在的生物标志物,还有很多工作要做。尽管睡眠障碍的多种候选生物标志物正在研究中,PD 的生物标志物研究也在不断取得进展,但用于诊断 PD 睡眠障碍的生物标志物,尚未被发现具有足够的准确性和/或可重复性使之能够在临床实践或临床试验中使用,PSG 仍是在临床范围内评估 PD 患者睡眠障碍的必要手段。

基于单一生物标志物不能检测 PD 患者睡眠障碍的多种病理底物,而多种测量结果的组合可能提高准确性,因此将 NMS 问卷、生物标志物、影像学组合使用将成为未来一大趋势。而如何统一临床特征、生物、影像标志物建立有效的预测 PD 睡眠障碍的风险模型将成为提高 PD 患者预后的关键。

现有研究表明, 帕金森病睡眠障碍患者多存在脑内微结构损伤、葡萄糖代谢异常、胆碱能代谢异常及脑血流灌注的改变, 目前可通过多种神经影像学方式交叉进行, 结合正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、磁共振成像(MRI)等多种成像技术的优势, 更全面地检测帕金森病睡眠障碍患者脑内的病理变化。例如, 同时利用 PET 和 MRI 研究多巴胺能系统功能改变与脑结构萎缩之间的关联, 以及它们与睡眠障碍的关系, 为疾病的早期诊断和病情评估提供更准确的信息。

开展纵向研究, 对帕金森病患者睡眠障碍相关生物标志物进行动态监测, 观察其随疾病进展的变化规律。如定期检测患者的脑血流灌注、葡萄糖代谢、神经递质水平等指标, 分析这些指标的变化与睡眠障碍严重程度及疾病发展阶段的相关性, 有助于预测疾病进程和评估治疗效果。

除了目前已知的与多巴胺能、胆碱能系统等相关的生物标志物外, 进一步研究其他潜在的生物标志物。例如, 关注神经炎症相关标志物、线粒体功能相关指标、肠道微生物代谢产物等在帕金森病睡眠障碍中的作用。研究发现帕金森病患者脑内存在神经炎症, 可能影响睡眠调节, 相关炎症标志物的检测有望成为新的诊断和病情监测指标; 肠道微生物群与帕金森病的关联也日益受到关注, 其代谢产物可能通过肠脑轴影响睡眠, 探索这些代谢产物作为生物标志物的可能性具有重要意义。

将患者的临床症状、睡眠特征与生物标志物相结合, 建立综合的诊断和评估模型。例如, 分析患者的睡眠结构、睡眠周期变化与特定生物标志物水平的关系, 同时考虑患者的运动症状、认知功能等临床因素, 提高对帕金森病睡眠障碍的诊断准确性和病情判断的可靠性, 为个性化治疗提供依据。

参考文献

- [1] Sveinbjornsdottir, S. (2016) The Clinical Symptoms of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **139**, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- [2] Todorova, A., Jenner, P. and Ray Chaudhuri, K. (2014) Non-Motor Parkinson's: Integral to Motor Parkinson's, Yet Often Neglected. *Practical Neurology*, **14**, 310-322. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>
- [3] Politis, M., Wu, K., Molloy, S., G. Bain, P., Chaudhuri, K.R. and Piccini, P. (2010) Parkinson's Disease Symptoms: The Patient's Perspective. *Movement Disorders*, **25**, 1646-1651. <https://doi.org/10.1002/mds.23135>
- [4] Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A. and Chaudhuri, K.R. (2016) Non-Motor Subtypes and Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **22**, S41-S46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>
- [5] Uc, E.Y., Rizzo, M., Anderson, S.W., Sparks, J.D., Rodnitzky, R.L. and Dawson, J.D. (2006) Driving with Distraction in Parkinson Disease. *Neurology*, **67**, 1774-1780. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000245086.32787.61>
- [6] Pérez-Carbonell, L., Mignot, E., Leschziner, G. and Dauvilliers, Y. (2022) Understanding and Approaching Excessive Daytime Sleepiness. *The Lancet*, **400**, 1033-1046. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01018-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01018-2)
- [7] Qamar, M.A., Tall, P., van Wamelen, D., Wan, Y.M., Rukavina, K., Fieldwalker, A., et al. (2024) Setting the Clinical Context to Non-Motor Symptoms Reflected by Park-Pain, Park-Sleep, and Park-Autonomic Subtypes of Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology*, Elsevier, 1-58. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2023.08.012>
- [8] Pal, S., Bhattacharya, K.F., Agapito, C. and Ray Chaudhuri, K. (2001) A Study of Excessive Daytime Sleepiness and Its Clinical Significance in Three Groups of Parkinson's Disease Patients Taking Pramipexole, Cabergoline and Levodopa Mono and Combination Therapy. *Journal of Neural Transmission*, **108**, 71-77. <https://doi.org/10.1007/s007020170098>
- [9] Zhang, X., Sun, X., Wang, J., Tang, L. and Xie, A. (2016) Prevalence of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder (RBD) in Parkinson's Disease: A Meta and Meta-Regression Analysis. *Neurological Sciences*, **38**, 163-170. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2744-1>
- [10] Högl, B., Stefani, A. and Videnovic, A. (2017) Idiopathic REM Sleep Behaviour Disorder and Neurodegeneration—An Update. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 40-55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>
- [11] Zhang, Y., Ren, R., Sanford, L.D., Yang, L., Zhou, J., Tan, L., et al. (2020) Sleep in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Polysomnographic Findings. *Sleep Medicine Reviews*, **51**, Article 101281. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101281>
- [12] Liu, C., Wang, T., Zhan, S., Geng, D., Wang, J., Liu, J., et al. (2018) Management Recommendations on Sleep Disturbance of Patients with Parkinson's Disease. *Chinese Medical Journal*, **131**, 2976-2985. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.247210>
- [13] Kay, D.B., Tanner, J.J. and Bowers, D. (2018) Sleep Disturbances and Depression Severity in Patients with Parkinson's

- Disease. *Brain and Behavior*, **8**, e00967. <https://doi.org/10.1002/brb3.967>
- [14] Crosta, F. (2017) Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Parkinson's Disease and Other Parkinsonisms. *Functional Neurology*, **37**, 137-141.
 - [15] Malhotra, A. and White, D.P. (2002) Obstructive Sleep Apnoea. *The Lancet*, **360**, 237-245. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09464-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09464-3)
 - [16] Kaminska, M., Lafontaine, A. and Kimoff, R.J. (2015) The Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Parkinson's Disease: Possible Mechanisms and Implications for Cognitive Function. *Parkinson's Disease*, **2015**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/849472>
 - [17] Zhang, X., Molsberry, S.A., Pavlova, M., Schwarzschild, M.A., Ascherio, A. and Gao, X. (2021) Association of Sleep-walking and REM Sleep Behavior Disorder with Parkinson Disease in Men. *JAMA Network Open*, **4**, e215713. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5713>
 - [18] Terzaghi, M., Minafra, B., Zangaglia, R., Picascia, M., Pozzi, N., Cremascoli, R., et al. (2020) NREM Sleep Arousal-Related Disorders Reflect Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep Medicine*, **75**, 491-496. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.029>
 - [19] Juszczak, G.R. and Swiergiel, A.H. (2005) Serotonergic Hypothesis of Sleepwalking. *Medical Hypotheses*, **64**, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.06.013>
 - [20] Zuzuárregui, J.R.P. and During, E.H. (2020) Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics*, **17**, 1480-1494. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>
 - [21] Coomans, C.P., Ramkisoensing, A. and Meijer, J.H. (2015) The Suprachiasmatic Nuclei as a Seasonal Clock. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **37**, 29-42. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2014.11.002>
 - [22] La Morgia, C., Ross-Cisneros, F.N., Sadun, A.A. and Carelli, V. (2017) Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article 162. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00162>
 - [23] Cesari, M., Heidebreder, A., St. Louis, E.K., Sixel-Döring, F., Bliwise, D.L., Baldelli, L., et al. (2021) Video-Polysomnography Procedures for Diagnosis of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder (RBD) and the Identification of Its Prodromal Stages: Guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*, **45**, zsab257. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>
 - [24] Otaiku, A.I. (2022) Association of Sleep Abnormalities in Older Adults with Risk of Developing Parkinson's Disease. *Sleep*, **45**, zscac206. <https://doi.org/10.1093/sleep/zscac206>
 - [25] Cesari, M., Christensen, J.A.E., Muntean, M., Mollenhauer, B., Sixel-Döring, F., Sorensen, H.B.D., et al. (2021) A Data-Driven System to Identify REM Sleep Behavior Disorder and to Predict Its Progression from the Prodromal Stage in Parkinson's Disease. *Sleep Medicine*, **77**, 238-248. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.010>
 - [26] Chahine, L.M., Kauta, S.R., Daley, J.T., Cantor, C.R. and Dahodwala, N. (2014) Surface EMG Activity during REM Sleep in Parkinson's Disease Correlates with Disease Severity. *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 766-771. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.011>
 - [27] Dijkstra, F., de Volder, I., Viaene, M., Cras, P. and Crosiers, D. (2022) Polysomnographic Predictors of Sleep, Motor, and Cognitive Dysfunction Progression in Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **22**, 657-674. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01226-2>
 - [28] Schulte, E.C. and Winkelmann, J. (2011) When Parkinson's Disease Patients Go to Sleep: Specific Sleep Disturbances Related to Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **258**, 328-335. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5933-0>
 - [29] Andrade, A.G., Bubu, O.M., Varga, A.W. and Osorio, R.S. (2018) The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **64**, S255-S270. <https://doi.org/10.3233/jad-179936>
 - [30] Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
 - [31] Skorvanek, M., Feketeova, E., Kurtis, M.M., Rusz, J. and Sonka, K. (2018) Accuracy of Rating Scales and Clinical Measures for Screening of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and for Predicting Conversion to Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 376. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00376>
 - [32] Rodrigues Brazête, J., Gagnon, J., Postuma, R.B., Bertrand, J., Petit, D. and Montplaisir, J. (2016) Electroencephalogram Slowing Predicts Neurodegeneration in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Neurobiology of Aging*, **37**, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007>
 - [33] Ferini-Strambi, L., Fasiello, E., Sforza, M., Salsone, M. and Galbiati, A. (2019) Neuropsychological, Electrophysiological, and Neuroimaging Biomarkers for REM Behavior Disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 1069-1087. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640603>
 - [34] Li, Y., Kang, W., Yang, Q., Zhang, L., Zhang, L., Dong, F., et al. (2017) Predictive Markers for Early Conversion of

- Irbid to Neurodegenerative Synucleinopathy Diseases. *Neurology*, **88**, 1493-1500. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003838>
- [35] Iranzo, A., Santamaría, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salameiro, M., Gaig, C., *et al.* (2017) Dopamine Transporter Imaging Deficit Predicts Early Transition to Synucleinopathy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Annals of Neurology*, **82**, 419-428. <https://doi.org/10.1002/ana.25026>
- [36] Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomeña, F., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Salameiro, M., *et al.* (2011) Serial Dopamine Transporter Imaging of Nigrostriatal Function in Patients with Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: A Prospective Study. *The Lancet Neurology*, **10**, 797-805. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70152-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70152-1)
- [37] Yang, C., Chang, J., Liang, X., Bao, X. and Wang, R. (2020) Gray Matter Alterations in Parkinson's Disease with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 213. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00213>
- [38] Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R.B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., *et al.* (2019) Brain Atrophy in Parkinson's Disease with Polysomnography-Confirmed REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, **42**, zsz062. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz062>
- [39] Salsone, M., Cerasa, A., Arabia, G., Morelli, M., Gambardella, A., Mumoli, L., *et al.* (2014) Reduced Thalamic Volume in Parkinson Disease with REM Sleep Behavior Disorder: Volumetric Study. *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.012>
- [40] Jiang, X., Wu, Z., Zhong, M., Shen, B., Zhu, J., Pan, Y., *et al.* (2021) Abnormal Gray Matter Volume and Functional Connectivity in Parkinson's Disease with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Parkinson's Disease*, **2021**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/8851027>
- [41] Jiang, Y., An, H., Xi, Q., Yang, W., Xie, H., Li, Y., *et al.* (2022) Diffusion Tensor Imaging Reveals Deep Brain Structure Changes in Early Parkinson's Disease Patients with Various Sleep Disorders. *Brain Sciences*, **12**, Article 463. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040463>
- [42] Valli, M., Uribe, C., Mihaescu, A. and Strafella, A.P. (2022) Neuroimaging of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Its Relation to Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience Research*, **100**, 1815-1833. <https://doi.org/10.1002/jnr.25099>
- [43] Churchill, L., Chen, Y., Lewis, S.J.G. and Matar, E. (2024) Understanding REM Sleep Behavior Disorder through Functional MRI: A Systematic Review. *Movement Disorders*, **39**, 1679-1696. <https://doi.org/10.1002/mds.29898>
- [44] Mizrahi-Kliger, A.D., Feldmann, L.K., Kühn, A.A. and Bergman, H. (2022) Etiologies of Insomnia in Parkinson's Disease—Lessons from Human Studies and Animal Models. *Experimental Neurology*, **350**, Article 113976. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.113976>
- [45] Janzen, A., Vadasz, D., Booij, J., Luster, M., Librizzi, D., Henrich, M.T., *et al.* (2022) Progressive Olfactory Impairment and Cardiac Sympathetic Denervation in REM Sleep Behavior Disorder. *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, 1921-1935. <https://doi.org/10.3233/jpd-223201>
- [46] Sommerauer, M., Fedorova, T.D., Hansen, A.K., Knudsen, K., Otto, M., Jeppesen, J., *et al.* (2017) Evaluation of the Noradrenergic System in Parkinson's Disease: An 11c-Mener PET and Neuromelanin MRI Study. *Brain*, **141**, 496-504. <https://doi.org/10.1093/brain/awx348>
- [47] Ripley, B., Overeem, S., Fujiki, N., Nevsimanova, S., Uchino, M., Yesavage, J., *et al.* (2001) CSF Hypocretin/Orexin Levels in Narcolepsy and Other Neurological Conditions. *Neurology*, **57**, 2253-2258. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2253>
- [48] Drouot, X., Moutereau, S., Nguyen, J.P., Lefaucheur, J.P., Créange, A., Remy, P., *et al.* (2003) Low Levels of Ventricular CSF Orexin/Hypocretin in Advanced Pd. *Neurology*, **61**, 540-543. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078194.53210.48>
- [49] Overeem, S., van Hilten, J.J., Ripley, B., Mignot, E., Nishino, S. and Lammers, G.J. (2002) Normal Hypocretin-1 Levels in Parkinson's Disease Patients with Excessive Daytime Sleepiness. *Neurology*, **58**, 498-499. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.498>
- [50] Yasui, K., Inoue, Y., Kanbayashi, T., Nomura, T., Kusumi, M. and Nakashima, K. (2006) CSF Orexin Levels of Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, **250**, 120-123. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.08.004>
- [51] Ogawa, T., Kajiyama, Y., Ishido, H., Chiba, S., Revankar, G.S., Nakano, T., *et al.* (2022) Decreased Cerebrospinal Fluid Orexin Levels Not Associated with Clinical Sleep Disturbance in Parkinson's Disease: A Retrospective Study. *PLOS ONE*, **17**, e0279747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279747>