Немоторные проявления болезни Паркинсона

З.Д. ТАВАДЯН*, Г.О. БАКУНЦ

Кафедра ангионеврологии факультета последипломного образования Ереванского государственного медицинского университа им. М. Гераци, Ереван, Армения

Nonmotor signs of Parkinson's disease

Z.D. TAVADYAN, G.O. BAKUNTS

Heratsy Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

В статье представлен обзор литературы, посвященной отдельным немоторным симптомам болезни Паркинсона. Рассматриваются депрессия, тревога, апатия, когнитивная дисфункция, психотические явления, нарушения сна, боль, расстройства обоняния.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, премоторные симптомы, психические нарушения, расстройства сна, вегетативные нарушения, боль, гипосмия.*

The article reviews the literature on some nonmotor symptoms. Sections of the paper are devoted to depression, anxiety, apathy, cognitive dysfunction, psychotic signs, sleep disorders, pain, olfactory disorders.

Key words: *Parkinson's disease, nonmotor symptoms, premotor symptoms, mental disorders, sleep disorders, autonomic disorders, pain, hiposmia.*

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, связанное с гибелью нейронов компактной части черного вещества. БП отличает одностороннее начало и четыре кардинальных признака: тремор покоя, брадикинезия, ригидность и постуральная неустойчивость. Заболевание неуклонно прогрессирует, приводя к значительной инвалидизации, обычно по причине нарушения равновесия, когнитивной дисфункции или осложнений лечения. Двигательные симптомы БП хорошо известны, диагноз в большинстве случаев не вызывает затруднений. Имеются средства для их достаточно эффективной симптоматической терапии. Тем не менее проведенные в последние годы исследования [1—5] показали значимость недвигательной симптоматики БП, ее влияние на качество жизни пациентов и высокие экономические затраты в связи с данным заболеванием.

Немоторными симптомами БП являются депрессия, тревога, апатия, когнитивные нарушения, вегетативные расстройства (запоры, проблемы с мочеиспусканием, ортостатическая гипотензия), нарушения сна, снижение обоняния и др. К сожалению, выявляемость данных симптомов остается невысокой. Например, такие важные для пациента симптомы, как тревога, депрессия и диссомния, не обсуждаются с неврологом более чем в $^1/_2$ случаев [6]. Пациенты часто не предъявляют недвигательных жалоб во время посещения врача и не связывают их с основным заболеванием. Таким образом, немоторные симптомы БП остаются нераспознанными. Многие из них поддаются коррекции, а в случае отсутствия лечения оказывают значительное отрицательное воздействие на качество жизни пациента. Немоторные симптомы БП являются частой причиной госпитализации больного, повышая затраты на лечение в 4 раза [2—4, 7, 8].

Немоторные симптомы БП возникают как на ранних, так и поздних стадиях заболевания. Такие симптомы, как гипосмия, запоры, поведенческое нарушения REM-фазы сна (REM — rapid eye movement, фаза быстрых движений глаз), боль и депрессия, за многие годы могут предшествовать двигательным симптомам и постановке диагноза БП [7, 9]. Появление продромальных немоторных симптомов, предшествующих двигательным проявлениям, коррелирует с распространением телец Леви [10, 11]. H. Braak и соавт. [10] ввели концепцию шести стадий БП. На I стадии происходит дегенерация нейронов обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра, что клинически проявляется гипосмией. На II стадии процесс распространяется на нижние отделы ствола, приводя к развитию нарушений сна, боли, депрессии, когнитивным нарушениям, запорам и другим симптомам. При этом классические двигательные симптомы возникают только на III и IV стадиях, после вовлечения в патологический процесс черного вещества мозга [10, 12].

В настоящем обзоре подробно рассматриваются следующие немоторные симптомы: депрессия, тревога, апатия, когнитивная дисфункция, психотические явления, нарушения сна, вегетативные нарушения, боль, расстройства обоняния.

Депрессия

Депрессия — наиболее распространенный симптом при БП. До 45% всех пациентов с БП имеют клинически значимую депрессию [13]. F. Nilsson и соавт. [14] устано-

© З.Д. Тавадян, Г.О. Бакунц, 2014

*e-mail: zaratavadyan@yahoo.co.uk

вили, что пациенты с депрессией имеют больший риск развития БП, чем пациенты с остеоартритом и диабетом. Другое ретроспективное исследование [15] выявило, что прижизненный диагноз депрессии до постановки диагноза БП встречался более чем в 2 раза чаще при сравнении с контрольной группой. Выявление депрессии имеет очень большое значение, так как она является наиболее значимым фактором, влияющим на качество жизни пациентов с БП [3, 4, 16]. Выявление депрессии при БП осложнено тем, что клиническая картина может включать как ранние когнитивные нарушения, так и акинетическую симптоматику паркинсонизма, например гипомимию, брадифрению, апатию и др. В патогенезе депрессии играет роль дисфункция дофамин-, серотонин- и норадренергических путей лимбической системы [17, 18].

Тревога

Тревожные расстройства широко распространены при БП и могут быть ее преклиническим фактором риска [19—21]. По данным различных исследований [22—24], до 40% пациентов с БП имеют различные панические расстройства. Спектр тревожных расстройств при БП включает панические атаки, простые и социальные фобии, агорафобию, расстройства генерализованное тревожное и недифференцированные тревожные, фобические, обсессивно-компульсивное [25]. Тревога может быть дофаминзависимым явлением, являясь частью эпизодов «конца дозы» (периоды ухудшения симптомов в конце действия дозы дофаминергического препарата), часто в виде панических атак. В таких случаях она отвечает на коррекцию дофаминергический терапии, направленной на предотвращение подобных эпизодов. Тревога, ассоциированная с депрессией, в некоторых случаях может отвечать на дофаминергическое лечение, но у части пациентов требует специальной коррекции [26].

Апатия

Апатия является отдельным симптомом БП, который может возникать вне зависимости от наличия депрессии, сонливости и утомляемости [27, 28], хотя иногда сочетается с депрессией или тревожным расстройством. Пациенты с БП имеют более высокий уровень апатии по сравнению с пациентами с остеоартритом с аналогичной степенью дезабилитации [27]. Хотя в основе апатии, вероятно, лежит дофаминергическая дисфункция, не исключается вовлечение и других нейротрансмиттерных путей, и ее не всегда удается устранить дофаминергическими препаратами [29, 30].

Когнитивная дисфункция

Когнитивные нарушения могут наблюдаться уже на ранних стадиях БП, проявляясь нарушением исполнительных функций и зрительно-пространственного дефицита [31, 32]. До 40% пациентов с БП имеют деменцию, что в 6 раз выше, чем в контрольной группе [33, 34], у 84% она развивается через 15—18 лет от начала заболевания [35]. Клинические проявления деменции при БП включают брадифрению, нарушения зрительно-пространственного гнозиса, флюктуации внимания, расстройства личности и настроения, галлюцинации и психоз, однако речь и праксис остаются преимущественно сохранными [33]. Деменция связана с ухудшением эффективности дофаминергического ответа [36] и, следовательно, прогноза заболевания. Несмотря на наличие в кортикальных и субкортикальных структурах телец Леви, основной причиной развития когнитивных нарушений является гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта [37, 38], причем объем гиппокампа при БП и болезни Альцгеймера уменьшен в аналогичной степени [39].

Психотические явления

Наличие психотических симптомов значительно ухудшает прогноз БП и увеличивает смертность [40]. Клинический спектр психоза при БП включает зрительные иллюзии, галлюцинации, параноидный галлюцинаторный психоз, бред и другие симптомы. Малые или экстракампинные галлюцинации представляют собой феномены «присутствия» и «прохождения», когда у больного возникает ощущение присутствия некоего существа (человек или животное) за спиной в комнате или его прохождения по периферии поля зрения [41, 42]. До 40% пациентов с БП имеют зрительные галлюцинации [43], которые обычно носят яркий хорошо оформленный характер, слуховые и обонятельные галлюцинации встречаются реже [44]. Вероятной причиной возникновения зрительных галлюцинаций при БП является дегенерация педункулопонтинного ядра, голубоватого пятна и ядер шва [43], которая также приводит к развитию поведенческого нарушения REM-фазы сна [45]. Факторами риска возникновения галлюцинаций являются когнитивные нарушения и прием препаратов L-ДОФА; возраст, длительность заболевания и депрессия не играют значительной роли [40]. Все классы антипаркинсонических препаратов способны провоцировать галлюцинации и психоз. Провокация появляется предположительно по причине возникновения фрагментации сна, приводящей к ярким сновидениям, галлюцинациям и делирию [46]. Ранние галлюцинации в ответ на назначение дофаминергической терапии при БП коррелировали с развитием когнитивных нарушений и деменции [47].

Нарушения сна

Практически все пациенты с БП имеют нарушения сна уже на ранних стадиях заболевания [48, 49] в виде трудностей засыпания, частых пробуждений, ночной скованности, болезненных дистоний, периодических движений конечностей во сне, выраженной дневной сонливости и др. Причиной их возникновения предположительно является дегенерация центральных стволовых структур и таламокортикальных путей [50].

Нарушение REM-фазы сна наблюдается у $^1/_3$ пациентов с БП [7, 51], представляя собой парасомнию, с потерей нормальной атонии скелетной мускулатуры, что позволяет пациенту физически осуществлять свои сны. Сопровождается вокализациями (разговор, крик) и движениями (подергивания рук и ног, падения с кровати, нападение), которые соответствуют содержанию снов, обычно носящих негативный и яркий характер. Более чем у 30% пациентов с БП имеются полисомнографические критерии нарушения REM-фазы сна, а более чем у 50% — его эпизоды без атонии [16].

Нарушение REM-фазы сна может задолго предшествовать развитию двигательного паркинсонизма у пациентов с БП. Наблюдение за 29 пациентами с идиопатическим нарушением REM-фазы сна показало, что через 4 года БП развилась у 39% пациентов, а через 7 лет —

у 60% [50, 52]. У пациентов с идиопатическим нарушением REM-фазы сна имеется симметричное снижение захвата дофамина в стриатуме, что может свидетельствовать о преклинической БП [53]. Вероятно, нарушение REM-фазы сна может возникать по причине дегенерации ядер нижних отделов ствола, обеспечивающих нормальную атонию в REM-фазе сна (педункулопонтинное ядро, голубоватое место, ретрорубральное ядро), что характерно для стадий I и II по Брааку [10, 54, 55].

Выраженная дневная сонливость наблюдается у 50% пациентов с БП [56, 57], значительно влияя на качество их жизни [58]. Сонливость вызывает нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, может явиться причиной дорожно-транспортных происшествий и травм [59]. Причиной сонливости может быть заболевание само по себе, фрагментация ночного сна, побочные эффекты антипаркинсонических препаратов. У ряда пациентов прием дофаминовых агонистов может вызвать эпизоды внезапной сонливости [60, 61]. Предполагается существование вторичной нарколепсии без катаплексии при БП [62], связанной с дегенерацией гипокретиновых (орексиновые) нейронов гипоталамуса [59].

Вегетативные нарушения

Включают ортостатическую гипотензию, дисфункцию мочевого пузыря, половые нарушения, запоры, гипергидроз и др. В основе их развития лежит дегенерация вегетативных центров — дорсального ядра блуждающего нерва, двоякого ядра, вегетативных центров продолговатого мозга и др. [63]. Вегетативные нарушения широко распространены на всех стадиях БП [64]. Так, ортостатическая гипотензия имеется у 30% больных, задержки мочеиспускания — у 32%, запоры — у 36% [17]. Снижение систолического артериального давления при ортостатической пробе более чем на 20 мм рт.ст. выявлено у 58% пациентов с БП, а у 20% — ортостатическая гипотензия была симптоматической и коррелировала с длительностью БП и приемом дофаминергических препаратов [55]. Возможна ранняя денервация сердца при БП, обусловленная накоплением α-синуклеина [65].

Запор является одним из наиболее распространенных немоторных симптомов БП и часто предшествует развитию заболевания [66, 67]. Распространенность запоров у пациентов с БП достигает 60% по сравнению с контролем (6—33%) [68—70]. Показано [71], что через 10 лет после начала запоров риск развития БП в 3 раза выше по сравнению со здоровыми. Возникновение запоров еще на I стадии по Брааку может объясняться поражением дорсального ядра блуждающего нерва [11]. В патологический процесс вовлекается также сплетение Ауэрбаха с симпатической денервацией кишечника [72]. Гастропарез при БП наблюдается редко [49].

Нарушения мочеиспускания при БП включают императивные позывы и учащенное мочеиспускание, никтурию, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи и др. Наиболее распространена гиперрефлексия детрузора, в то время как его пониженная активность встречается реже [73]. Гиперактивность детрузора проявляется никтурией с или без учащенных позывов в дневное время, а недержание мочи является признаком только поздних стадий БП. Выявлены пародоксальные сокращения мышц антагонистов уретрального сфинктера, коррелирующие с нарушением опорожнения мочевого пузыря в период «выключения» [74].

Наиболее распространенным нарушением половой функции у $^{2}/_{3}$ пациентов является эректильная дисфункция [75]. Больные отмечают снижение либидо, затруднения в достижении оргазма, в то время как пациенты с длительным течением заболевания имели увеличение сексуальных фантазий [76].

Боль

После исключения вторичных причин боли (мышечно-скелетные синдромы, нейропатическая боль) распространенность первичных сенсорных симптомов при БП достигает 40—50% [77]. Сенсорные симптомы описывались пациентами как покалывание, жжение, похолодание, ощущение жара и боли. Боль может возникать в рамках двигательных флюктуаций, ранней утренней дистонии [78]. Возможна глубокая висцеральная боль, связанная с ретроперитонеальным фиброзом на фоне приема эрготаминовых агонистов [49]. Боль также может быть премоторным симптомом БП [11, 79]. Односторонняя проксимальная спонтанная боль в конечности, особенно на стороне начала и наибольшей выраженности заболевания, является одним из распространенных симптомов БП [78—81]. Предполагается [82], что причиной боли при БП является поражение парабрахиального ядра, голубоватого пятна, вторичной соматосенсорной и поясной коры.

Обоняние

Гипосмия наблюдается у большинства пациентов с БП на поздних стадиях заболевания и является потенциальным премоторным маркером БП [83, 84]. До 90% пациентов с БП имеют нарушение обоняния [85]. Был выявлен обонятельный дефицит у здоровых родственников пациентов с БП, у которых впоследствии развилось заболевание [86]. Гипосмия возникает уже на I стадии БП по Брааку вследствие дегенерации нейронов обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра [87].

Немоторные симптомы являются неотъемлемой частью БП. Они затрагивают психическую, сенсорную и вегетативную сферы, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни пациента. Их развитие возможно задолго до возникновения типичной моторной симптоматики, что позволяет рассматривать их в качестве предикторов БП. Обнаружение немоторных симптомов на премоторной стадии заболевания может иметь большое значение для выявления пациентов с риском развития БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aarsland D., Larsen J., Tandberg E., Laake K.* Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 938—942.
2. *Findley L., Aujla M., Bain P. et al.* Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. Mov Disord 2003; 18: 1139—1145.

3. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. Mov Disord 2002; 17: 60—67.
4. *MacMahon D.* Why excessive daytime sleepiness is an important issue in Parkinson's disease. Adv Clin Neurol Rehab 2005; 5: 46—49.
5. *Weisskopf M., Chen H., Schwarzschild M. et al.* Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 646—651.
6. *Shiba M., Bower J., Maraganore D. et al.* Anxiety and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. Mov Disord 2000; 15: 669—677.
7. *Chaudhuri K., Healy D., Schapira A.* The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 235—245.
8. *Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al.* Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17: 1213—1220.
9. *Naidu Y., Chaudhuri K.* Early Parkinson's disease and non motor issues. J Neurol 2008; 255: 33—38.
10. *Braak H., Del Tredici K., Rob U. et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197—210.
11. *Witjas T., Kaphan E., Azulay J. et al.* Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. Neurology 2002; 59: 408—413.
12. *Del Tredici K., Braak H.* Idiopathic Parkinson's disease: Staging an a-synucleinopathy with a predictable pathoanatomy. In: P. Kahle, C. Haass (Eds.), Molecular mechanisms in Parkinson's disease. Georgetown, TX: Landes Bioscience 2004.
13. *Burn D.* Beyond the iron mask; towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17: 445—454.
14. *Nilsson F., Kessig L., Bolwig T.* Increased risk of Parkinson's disease for patients with major affective disorders. Acta Psychiatr Scand 2001; 104: 380—386.
15. *Scherder E.* Pain in Parkinson's disease. Parkinson's disease-related cognitive dysfunction. Parkinsonism and Related Disorders 2006; 12: 1: 2.
16. *Gagnon J., Bedard M., Fantini M. et al.* REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. Neurology 2002; 59: 585—589.
17. *Magalhaes M., Wenning G., Daniel S., Quinn N.* Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease: a retrospective comparison. Acta Neurol Scand 1995; 91: 98—102.
18. *Remy P., Doder M., Lees A. et al.* Depression in Parkinson's disease. Loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system. Brain 2005; 128: 1314—1322.
19. *Senard J., Rai S., Lapeyre-Mestre M. et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 584—589.
20. *Schurmann A., van den Akker H., Ensinck K. et al.* Increased risk of Parkinson's disease after depression. Neurology 2002; 58: 1501—1504.
21. *Ulivelli M., Rossi S., Lombardi C. et al.* Polysomnographic characterisation of pergolide-induced sleep attacks in idiopathic PD. Neurology 2002; 58: 462—465.
22. *Dissanayaka N., Sellbach A., Matheson S. et al.* Anxiety in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. Movement Disorders 2010; 25: 838—845.
23. *Pontone G., Williams J., Anderson K. et al.* Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 2009; 24: 1333—1338.
24. *Starkstein S., Mayberg S., Preziosi T. et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry 1992; 4: 134—139.
25. *Stein M., Heuser I., Juncos J., Uhde T.* Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. American Journal of Psychiatry 1990; 147: 217—220.
26. *Richard I., Schiffer R., Kurlan R.* Anxiety and Parkinson's disease. J Neuropsychatry Clin Neurosci 1996; 8: 383—392.
27. *Pluck G., Brown R.* Apathy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 636—642.
28. *Snider S., Fahn S., Isgreen W., Cote L.* Primary sensory symptoms in parkinsonism. Neurology 1976; 26: 423—429.
29. *Brown R. G., Pluck G.* Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal directed behaviour. Trends in Neurosciences 2000; 23: 9: 412—417.
30. *Chauduri R., Schapira A.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol 2009; 8: 464—474.
31. *Aarsland D., Andersen K., Larsen J. et al.* The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Archives of Neurology 2004; 61: 12: 1906—1911.
32. *Tracik F., Ebersbach G.* Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: polysomnographic recordings. Mov Disord 2001; 16: 500—506.
33. *Emre M.* Dementia associated with Parkinson's disease. Lancet Neurology 2003; 2: 4: 229—237.
34. *Yu M., Roane D., Miner C., Fleming F., Rogers J.* Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson Disease. Am J Geriatr Psychiatry 2004; 12: 221—226.
35. *Hely M., Morris J., Reid, W. et al.* Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. Movement Disorders 2005; 20: 190—199.
36. *Apaydin H., Ahlskog E., Parisi J. et al.* Parkinson disease: Late-developing dementia and loss of the levodopa response. Archives of Neurology 2002; 59: 102—112.
37. *Cummings J.* Reconsidering diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: highlights from the Third International Workshop on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia 2003.
38. *Mattila P., Rinne J., Helenius H. et al.* Alphasynuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2000; 100: 285—290.
39. *Laakso M., Partanen K., Riekkinen P. et al.* Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with or without dementia: an MRI study. Neurology 1996; 46: 678—681.
40. *Fenelon G., Mahieux F., Huon R. et al.* Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factors. Brain 2000; 123: 733—745.
41. *Захаров В.В., Локшина А.Б.* Деменция с тельцами Леви. Неврол журн 1998; 5: 57—61.
42. *Левин О.С., Аникина М.А., Шиндряева Н.Н., Зимнякова О.С.* Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журн неврол и психиат 2011; 111: 6: 82.
43. *Diederich N., Goetz C., Stebbins G.* Repeated visual hallucinations in Parkisnon's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. Mov Disord 2005; 20: 130—140.
44. *Poewe W.* Psychosis in Parkinson's disease. N Eng J Med 1999; 340: 757—763.
45. *Onofrj M., Thomas A., D'Andreamatteo G. et al.* Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. Neurol Sci 2002; 23: Suppl 2: 91—94.
46. *Moskovitz C., Moses H., Klawans H.* Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. Am J Psychiatry 1978; 135: 669—675.
47. *Goetz C., Vogel C., Tanner C., Stebbins G.* Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. Neurology 1998; 51: 811—814.
48. *Chaudhuri K.* Nocturnal symptom complex in PD and its management. Neurology 2003; 61: Supp 3: 17—23.
49. *Garcia-Borreguero D., Larosa O., Bravo M.* Parkinson's disease and sleep. Sleep Med Rev 2003; 7: 115—129.
50. *Schenk C., Callies A., Mahowald M.* Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP. Sleep 2003; 26: 1066.
51. *Olson E., Boeve B., Silber M.* Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000; 123: 331—339.
52. *Schapira A.* Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. Neurology 2004; 63: 24—27.
53. *Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al.* Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson'sdisease and controls. Brain 2000; 123: 1155—1160.
54. *Fantini M., Ferini-Strambi L., Montplaisir J.* Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. Neurology 2005; 64: 780—786.
55. *Rye D.* The two faces of eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. Neurology 2004; 63: Suppl 3: 2—7.
56. *Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M. et al.* Parkinson's disease and sleepiness — an integral part of PD. Neurology 2002; 58: 1019—1024.
57. *Dhawan V., Healy G., Pal S., Chaudhuri K.* Sleep-related problems of Parkinson's disease. Age Ageing 2006; 35: 3: 220—228.

58. *Schenck C., Bundlie S., Mahowald M.* Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology 1996; 46: 388—393.
59. *Saper C., Chou C., Scammell E.* The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends in Neurosciences 2001; 24: 726—731.
60. *Tan L.* Mood disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011; 18: 74—76.
61. *Uc E., Rizzo M., Anderson S. et al.* Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. Neurology 2005; 65: 1907—1913.
62. *Haq I., Naidu Y., Reddy P., Chaudhuri K.R.* Narcolepsy in Parkinson's disease. Expert Reviews in Pharmacotherapy 2010; 10: 6: 879—884.
63. *Benarroch E.* Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: C.J. Mathias, R. Bannister, eds. Autonomic failure, 4th edn. Oxford, UK: Oxford University Press 1999; 37—44.
64. *Chaudhuri K., Martinez-Martin P., Schapira A. et al.* A multicentre study of the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. Mov Disord 2006; 21: 7: 916—923.
65. *Goldstein D., Holmes C., Li S. et al.* Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. Ann Intern Med 2000; 133: 338—347.
66. *Byrne K., Pfeiffer R., Quigley E.* Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single center. J Clin Gastroenterol 1994; 19: 11—16.
67. *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.
68. *Edwards L., Quigley E., Pfeiffer R.* Gastointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. Neurology 1992; 42: 726—732.
69. *Korzun A.* Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. Adv Neurol 1990; 53: 463—468.
70. *Siderowf A., Jdennings D., Connolly J. et al.* Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 2007; 22: 2249—2255.
71. *Abbott R., Petrovitch H., White L. et al.* Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2001; 57: 456—462.
72. *Den Hartog Jager W., Bethlem J.* The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous system in idiopathic paralysis agitans. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 283—290.
73. *Fowler C.* Investigation and treatment of bladder and sexual dysfunction in diseases affecting the autonomic nervous system. In: C.J. Mathias, S.R. Bannister, eds. Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 4th ed. London: Oxford 1999; 30: 296—303.
74. *Christmas T., Kampster P., Chapple C. et al.* Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. Lancet 1988; 2: 1451—1453.
75. *Brown R., Jahanshahi M., Quinn N., Marsden C.* Sexual function in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosrg Psychiatry 1990; 53: 480—486.
76. *Wolters E., Braak J.* Parkinson's disease: premotor clinicopathological correlations. Neural Trans 2006; 70: 309—319.
77. *Singer C., Weiner W., Sanchez-Ramos J.* Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. Eur Neurol 1992; 32: 134—140.
78. *Quinn N., Koller W., Lang A. et al.* Painful Parkinson's disease. Lancet 1996; 1: 1366—1369.
79. *Залялова З.А., Яковлева Л.А., Алтунбаев Р.А.* Болевой синдром при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2011; 111: 3: 79.
80. *Charcot J.* Lectures on diseases on the nervous system. London: The New Sydenham Sosiety 1877; 1.
81. *Parkinson J.* An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones 1817.
82. *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—312.
83. *Ponsen M., Stoffers D., Booij. J. et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Annals of Neurology 2004; 56: 2: 173—181.
84. *Shulman L., Taback R., Rabinstein A., Weiner W.* Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2002; 8: 193—197.
85. *Katzenschlager R., Zijlmans J., Evans A. et al.* Olfactory function distinguishes Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1749—1752.
86. *Montgomery E., Baker K., Lyons K. et al.* Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. Neurology 1999; 52: 757—762.
87. *Ross W., Petrovitch H., Abbott R. et al.* Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20: Suppl 10: 439.