



Gdański Uniwersytet Medyczny

**Rozprawa doktorska**

Jarosław Dulski

„Wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na zaburzenia pozaruchowe w chorobie Parkinsona ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu”

“The impact of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms in Parkinson’s disease with special emphasis on sleep”

Gdańsk 2019

Wydano za zgodą Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu z  
Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i  
Tropikalnej

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek**

Gdański Uniwersytet Medyczny

## **Spis treści:**

Lista skrótów.....	4
Streszczenie (w języku polskim).....	5
Streszczenie (w języku angielskim).....	9
Słowa kluczowe.....	12
Wprowadzenie.....	12
Hipoteza badawcza pracy.....	13
Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej.....	14
Podsumowanie badania.....	15
Piśmiennictwo.....	16
Załączniki.....	18

## Lista skrótów

DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)

EDS – nadmierna senność w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness)

MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

NMS – objawy pozaruchowe (ang. non-motor symptoms)

PD – choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease)

PSG – polisomnografia (ang. polysomnography)

RBD – zaburzenia zachowania podczas snu REM (ang. REM sleep behavior disorder)

REM – sen paradoksalny, faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (ang. rapid eye movement)

RLS – zespół niespokojnych nóg (ang. restless legs syndrome)

STN – jądro niskowzgórzowe (ang. subthalamic nucleus)

T - Tesla

WASO – czuwanie wtrącone (ang. wakefulness after sleep onset)

# STRESZCZENIE

## Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD) jest schorzeniem głównie ruchowym, jednak spektrum objawów pozaruchowych (NMS) w PD jest szerokie i obejmuje objawy neuropsychiatryczne, pogorszenie funkcji poznawczych, dolegliwości czuciowe, dysautonomię, zaburzenia snu i czuwania. Wiele badań wykazało, że NMS są jednym z głównych czynników powodujących pogorszenie jakości życia chorych. Wśród NMS, zaburzenia snu są jednymi z najważniejszych objawów wpływających na obniżoną jakość życia pacjentów jak i ich opiekunów. Głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych mózgu (DBS-STN) ma korzystny wpływ na objawy ruchowe, jednak jej oddziaływanie na objawy pozaruchowe, a sen w szczególności, nie jest do końca poznane. Poprzednie badania snu u pacjentów z PD leczonych DBS-STN miały wiele ograniczeń, takich jak krótki okres obserwacji i mała liczbę pacjentów. Celem pracy była ocena wpływu DBS-STN na zaburzenia pozaruchowe u pacjentów z PD, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu.

## Material i metody

Do badania zostało włączonych 36 kolejnych pacjentów, 21 mężczyzn i 15 kobiet, z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Średni wiek wynosił  $59.2 \pm 7.8$  lat (zakres 40-69), a średni czas trwania choroby wynosił  $11.4 \pm 4.3$  lat. Dwudziestu czterech pacjentów zostało zbadanych za pomocą polisomnografii (PSG) w medianie 1,5 tygodnia przed zabiegiem operacyjnym i ponownie w medianie 6,5 miesięcy po programowaniu DBS. Cała grupa (36 pacjentów) przeszła kompleksową ocenę

obejmującą badanie neurologiczne i neuropsychologiczne, badanie skalami ruchowymi i pozaruchowymi (w szczególności zaburzenia snu) oraz jakości życia, przed zabiegiem operacyjnym oraz dwukrotnie w medianie 6,3 i 12,3 miesięcy po programowaniu DBS. Dodatkowo wykonano badanie 1,5 T rezonansem magnetycznym (MRI). Uzyskano świadomą pisemną zgodę od wszystkich pacjentów, a badanie zostało zaaprobowane przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (NKBBN/54/2014).

## **Wyniki**

Podobnie jak w poprzednich badaniach, stwierdzono poprawę subiektywnej jakości snu pod wpływem DBS-STN, podczas gdy senność w ciągu dnia pozostała na stałym poziomie. Natomiast, w przeciwieństwie do poprzednich badań, zaobserwowano ogólne pogorszenie obiektywnej jakości snu pod wpływem DBS-STN, co znalazło odzwierciedlenie w większości parametrów w kontrolnym badaniu PSG. Stwierdzono redukcję całkowitego czasu snu, wydajności snu, najbardziej odnawiających i regenerujących stadiów snu N3, snu paradoksalnego (REM) i N2, podczas gdy najpłytsze stadium snu N1, czuwanie wtrącone (WASO) i latencja snu uległy wydłużeniu. Zaobserwowano ustąpienie objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS) u 43% pacjentów (6/14) i wystąpienie *de novo* RLS tylko u 2 pacjentów pod wpływem leczenia DBS. U pacjentów z rozpoznaniem RLS wystąpiła poprawa, jednak była ona najbardziej wyrażona w ciągu pierwszych 6 miesięcy i następnie uległa zmniejszeniu. Pomimo tego, że 21, 13 i 15 pacjentów zgłaszało w kwestionariuszach objawy zaburzeń zachowania podczas snu REM (RBD) odpowiednio na początku badania, 6 i 12 miesięcy po

programowaniu DBS, nie stwierdzono RBD ani utraty atonii w czasie snu REM u żadnego pacjenta podczas badania PSG. Nastroj uległ istotnej poprawie w ciągu 6 miesięcy po DBS-STN, jednak następnie się pogorszył. Po 12 miesiącach wciąż obserwowano poprawę nastroju w porównaniu do początku badania, jednak nie była ona już statystycznie istotna. Nie stwierdzono znaczących zmian poznawczych w całej grupie pacjentów, jednak 2 pacjentów rozwinęło łagodne otępienie po 12 miesiącach. Podobnie jak w poprzednich badaniach, stwierdzono istotną statystycznie poprawę większości innych zaburzeń pozaruchowych (NMS), w szczególności zmęczenia, objawów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń czuciowych, a także aktywności dnia codziennego, stygmatyzacji społecznej i jakości życia. Co więcej, w przeciwieństwie do poprzednich badań, zaobserwowano również poprawę w zakresie objawów sercowo-naczyniowych (objawy hipotonii ortostatycznej) i zaburzeń seksualnych. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy nasileniem objawów ruchowych a obiektywnymi parametrami snu. Podobnie do badań innych autorów nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem objawów ruchowych a subiektywnymi zaburzeniami snu czy innymi objawami pozaruchowymi. Zaobserwowano istotne zależności pomiędzy subiektywnymi zaburzeniami snu, objawami pozaruchowymi, jakością życia i powikłaniami leczenia lewodopą.

### **Podsumowanie**

DBS-STN pogorszył obiektywne parametry snu, podczas gdy, istotnie poprawił subiektywną jakość snu, pozostałe objawy pozaruchowe i jakość życia.

Obserwowana subiektywna poprawa była najbardziej wyrażona w ciągu pierwszych kilku miesięcy po DBS-STN, następnie uległa zmniejszeniu, co

korespondowało z odpowiednimi zmianami nastroju. Obecne badanie jest pierwszym, które stwierdza związek pomiędzy nastrojem i subiektywnymi parametrami snu. Obserwowany „efekt odbicia”, mianowicie gwałtowna poprawa w ciągu pierwszych kilku miesięcy po DBS-STN a następnie pogorszenie, jest najpewniej spowodowany równoczesnymi zmianami nastroju. Subiektywna ocena w kwestionariuszach snu może zmieniać się pod wpływem poprawy nastroju, podczas gdy badanie PSG pozostaje obiektywnym wykładnikiem zmian w architekturze snu.



# **ABSTRACT**

## **Introduction**

Parkinson's disease (PD) is a primarily motor entity, however, the spectrum of non-motor symptoms (NMS) is wide and includes neuropsychiatric disturbances, cognitive deterioration, sensory symptoms, autonomic dysfunction and sleep and wakefulness disorders. Many studies demonstrated that NMS determine quality of life and are more debilitating than motor symptoms. Among NMS, sleep disturbances are one of the important contributors to poor quality of life of patients and their caregivers. Subthalamic nucleus (STN) targeted deep brain stimulation (DBS-STN) has a proven beneficial effect on motor symptoms, however, its impact on non-motor problems, and sleep in particular, is not fully understood. Previous sleep studies of PD patients pre- and post-DBS surgery had several limitations such as a short observation period and a small number of participants. The aim of the study was to explore the effects of DBS-STN in PD patients, with special emphasis on sleep and other non-motor symptoms.

## **Materials and Methods**

Thirty six patients, 21 males and 15 females, with advanced PD were enrolled into the study. The mean age was  $59.2 \pm 7.8$  years (range 40-69) and the mean disease duration was  $11.4 \pm 4.3$  years. Twenty four were assessed with the use of polysomnography (PSG) at a median of 1.5 weeks before surgery and again at a median of 6.5 months post DBS programming. The whole group (36 patients) underwent comprehensive evaluation including neurological and neuropsychological examinations, motor, non-motor symptoms (sleep disturbances in particular) and quality of life measures, before surgery and twice

at a median of 6.3 and 12.3 months after DBS programming. Additionally, 1.5 T Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed. The written informed consent was collected from all patients and the study was approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Gdansk (NKBBN/54/2014).

## **Results**

Consistently with previous studies, improvement of subjective sleep quality after DBS-STN was found, whereas daytime sleepiness remained relatively stable. However, contrary to the previous studies, deterioration of objective sleep quality after DBS-STN was observed, as was reflected by changes in most parameters at the follow-up PSG evaluation. The reduction of total sleep time, sleep efficiency, the most restoring and recuperative stages of N3, rapid eye movement (REM) and N2 sleep was found, on the other hand, the lightest sleep stage N1, wakefulness after sleep onset (WASO) and latency of sleep were increased. The remission of restless legs syndrome (RLS) symptoms in 43% of patients (6/14) and the new onset of RLS only in 2 patients after DBS were observed. The improvement of RLS symptoms was most prominent in the first 6 months and later slightly diminished. Even though, 21, 13 and 15 patients reported REM sleep behavior disorder (RBD) in questionnaires at baseline, at 6-month and at 12-month follow-up visits, respectively, neither RBD nor the loss of REM atonia was detected in any patient on PSG examinations. Mood improved significantly during the first 6 months after DBS-STN, however, later deteriorated. Although, after 12 months there was still some improvement compared to the baseline, it was no longer statistically significant. No significant changes in cognition in the whole group were found, however 2/36 patients converted to mild dementia at 12 months

follow up. Significant improvement of the majority of other non-motor symptoms (NMS), with special emphasis on fatigue, gastrointestinal, bodily discomfort, as well as activities of daily living, perceived social stigma and quality of life was similar to previous reports. Interestingly enough, in contrast to previous studies, significant improvement of perceived severity of cardiovascular and sexual symptoms was found. No relevant and consistent relationships between severity of motor symptoms and objective sleep parameters were observed. Similarly to previous studies, no associations between motor symptoms and subjective sleep measures or other non-motor symptoms were observed. The significant correlations between subjective sleep disturbances, non-motor symptoms, quality of life and complications of levodopa therapy were found.

## **Conclusions**

In summary, DBS-STN negatively influenced objective sleep parameters, whereas, perceived sleep disturbances improved significantly, as well as other non-motor symptoms and quality of life. The observed subjective improvement was most prominent in the first few months after DBS-STN, later slightly diminished, which corresponded to changes in mood over time. The present study is the first one to report the relationship between mood and subjective sleep parameters. The observed “rebound phenomenon”, namely the rapid improvement in the first few months after DBS-STN and the following deterioration, was most likely due to the concomitant changes in mood. Subjective sleep outcome measures may be influenced by mood changes, whereas PSG remains the main objective parameter, reflecting the changes in sleep architecture.

**Słowa kluczowe:**

choroba Parkinsona; głęboka stymulacja mózgu; sen; zaburzenia pozaruchowe; jakość życia;

**Wprowadzenie**

Choroba Parkinsona (PD) jest drugą, po chorobie Alzheimera, najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego.[1] W krajach uprzemysłowionych dotyka 0,3% całkowitej populacji, powyżej 60 roku życia choruje 1%, a w najwyższych grupach wiekowych nawet 4% populacji.[1] W miarę wydłużania się średniej długości życia PD będzie stanowiła coraz większy problem medyczny, społeczny, a także ekonomiczny.[1]

PD jest tradycyjnie postrzegana jako schorzenie głównie ruchowe, jednak spektrum objawów pozaruchowych (NMS) w PD jest szerokie i obejmuje objawy neuropsychiatryczne, pogorszenie funkcji poznawczych, dolegliwości czuciowe, dysautonomię, zaburzenia snu i czuwania.[2–4] W wielu badaniach wykazano, że to właśnie NMS warunkują jakość życia i są bardziej dokuczliwe niż objawy ruchowe.[4,5]

Zaburzenia snu występują nawet u 88% pacjentów z PD, są niezależnym i ważnym czynnikiem predykcyjnym niskiej jakości życia pacjentów i ich opiekunów.[6] Zaburzenia snu i czuwania w PD są zróżnicowane i obejmują bezsenność, zaburzoną architekturę snu, fragmentację snu, zaburzenia zachowania podczas snu REM (rapid eye movement) (RBD, REM sleep behavior disorder),

zespół niespokojnych nóg (RLS, restless legs syndrome), zaburzenia oddechu, nadmierną senność w ciągu dnia (EDS, excessive daytime sleepiness) i ataki nagłego zasypiania.[6]

Głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych mózgu (DBS-STN, subthalamic deep brain stimulation) ma korzystny wpływ na objawy ruchowe, co wykazało wiele badań, jednak jej oddziaływanie na objawy pozaruchowe, a sen w szczególności, nie jest do końca dobrze poznane.[7,8] Poprzednie badania snu u pacjentów z PD leczonych DBS-STN miały wiele ograniczeń, takich jak krótki okres obserwacji i małą liczbę pacjentów.[7–14]

Celem pracy była ocena wpływu DBS-STN na zaburzenia pozaruchowe u pacjentów z PD, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu.

### **Hipoteza badawcza pracy**

Głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych mózgu ma pozytywny wpływ na zaburzenia pozaruchowe, w tym zaburzenia snu, w chorobie Parkinsona.

## **Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej:**

**Dulski J**, Schinwelski M, Konkel A, Sławek J. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* Volume 24, Issue 3, July–September 2015, Pages 147–155. doi:10.1016/j.pin.2015.08.002

**MNISW=13 pkt IF=0**

**Dulski J**, Schinwelski M, Konkel A, Grabowski K, Libionka W, Wąż P, E J Sitek, Sławek J. The impact of subthalamic deep brain stimulation on polysomnographic sleep pattern in patients with Parkinson's disease - Preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018 Aug;52(4):514-518. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.05.006. Epub 2018 Jun 1.

**MNISW=15pkt IF= 0.817**

**Dulski J**, Schinwelski M, Konkel A, Grabowski K, Libionka W, Wąż P, Sitek EJ, Sławek J. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.001>.

**MNISW=35pkt IF= 4.721**

## **Podsumowanie badania**

DBS-STN pogarsza obiektywne parametry snu, podczas gdy, istotnie poprawia subiektywną jakość snu (badania kwestionariuszowe), pozostałe objawy pozaruchowe i jakość życia. Obserwowana subiektywna poprawa jest najbardziej wyrażona w ciągu pierwszych kilku miesięcy po DBS-STN, następnie ulega zmniejszeniu, co koresponduje z odpowiednimi zmianami nastroju.

Obecne badanie jest pierwszym, które stwierdza związek pomiędzy nastrojem i subiektywnymi parametrami snu.

Obserwowany „efekt odbicia”, mianowicie gwałtowna poprawa w ciągu pierwszych kilku miesięcy po DBS-STN a następnie pogorszenie, jest najpewniej spowodowany równoczesnymi zmianami nastroju.

## **Piśmiennictwo:**

- [1] de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525–35. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- [2] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:435–50. doi:10.1038/nrn.2017.62.
- [3] Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–74. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
- [4] Sławek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease--a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:465–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.04.006.
- [5] Peeraully T, Yong M-H, Chokroverty S, Tan E-K. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2012;27:1729–37. doi:10.1002/mds.25197.
- [6] Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010;25 Suppl 1:S117-122. doi:10.1002/mds.22788.
- [7] Sharma VD, Sengupta S, Chitnis S, Amara AW. Deep Brain Stimulation and Sleep-Wake Disturbances in Parkinson Disease: A Review. *Front Neurol* 2018;9:697. doi:10.3389/fneur.2018.00697.
- [8] Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:15–24. doi:10.1177/1756285610392446.



- [9] Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, Destee A, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:214–8. doi:10.1007/s00415-004-0305-7.
- [10] Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, Torre E, Tavella A, Guastamacchia G, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 2004;5:207–10. doi:10.1016/j.sleep.2003.10.010.
- [11] Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 2000;55:1732–4.
- [12] Iranzo A, Valdeoriola F, Santamaria J, Tolosa E, Rumia J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:661–4. doi:10.1136/jnnp.72.5.661.
- [13] Nishida N, Murakami T, Kadoh K, Tohge R, Yamanegi M, Saiki H, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation restores normal rapid eye movement sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011;26:2418–22. doi:10.1002/mds.23862.
- [14] Baumann-Vogel H, Imbach LL, Sürücü O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, et al. The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Behavior: A Prospective Electrophysiological Study in 50 Parkinson Patients. *Sleep* 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsx033.

## **Załączniki:**

- 1) Publikacja pt. "Sleep disorders in Parkinson's disease"  
<https://doi.org/10.1016/j.pin.2015.08.002>
- 2) Publikacja pt. "The impact of subthalamic deep brain stimulation on polysomnographic sleep pattern in patients with Parkinson's disease - Preliminary report"  
<https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.05.006>
- 3) Publikacja pt. "The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other nonmotor symptoms in Parkinson's disease"  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.001>