

ORIGINAL

Relación entre el trastorno de conducta del sueño REM y el trastorno de control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson



E. Bellosta Diago*, L.J. Lopez del Val, S. Santos Lasasa, E. López García y A. Vilorio Alebesque

Servicio Neurología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 30 de octubre de 2015; aceptado el 24 de febrero de 2016
Accesible en línea el 14 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson;
Trastorno de conducta del sueño REM;
Trastorno de control de impulsos y conductas relacionadas;
Agonistas dopaminérgicos;
Single-Question Screen for REM Sleep Behavior Disorder;
Parkinson's Disease Impulsive-Compulsive Disorders Questionnaire

Resumen

Introducción: La relación entre el trastorno del control de impulsos (TCI) y el trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) no se ha aclarado todavía y los resultados de la literatura son contradictorios. Nuestro objetivo es valorar la asociación entre estos 2 trastornos y, a su vez, su presencia en dependencia de la terapia dopaminérgica.

Métodos: Un total de 73 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson, en tratamiento con un único agonista dopaminérgico, fueron incluidos en el estudio, tras valoración clínica y habiendo completado el cuestionario de pregunta única para el TCSR y el cuestionario abreviado para los trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson.

Resultados: La edad media \pm desviación estándar de los pacientes fue de $68,88 \pm 7,758$ años. De ellos, 26 pacientes (35,6%) se clasificaron dentro de un TCSR-probable, presentando mayor prevalencia de síndrome rígido acinético no tremórico, más años de tratamiento con levodopa y con agonistas dopaminérgicos, y una relación significativa con el TCI ($p = 0,001$) en comparación con el grupo sin TCSR-probable.

En cuanto al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, se demostró la asociación significativa de la administración por vía oral con una mayor prevalencia de TCI, mientras que esta vía también se relacionó con mayor tendencia a desarrollar TCSR, diferencias en este caso no significativas.

Conclusiones: Nuestros datos confirman que el TCSR se relaciona con el TCI en la enfermedad de Parkinson.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenabellosta@hotmail.com (E. Bellosta Diago).

KEYWORDS

Parkinson's disease;
REM sleep behaviour
disorder;
Impulse control
disorder and related
behaviours;
Dopamine agonists;
Single-Question
Screen for REM Sleep
Behavior Disorder;
Parkinson's Disease
Impulsive-Compulsive
Disorders
Questionnaire

Association between REM sleep behaviour disorder and impulse control disorder in patients with Parkinson's disease

Abstract

Introduction: The relationship between impulse control disorder (ICD) and REM sleep behaviour disorder (RBD) has not yet been clarified, and the literature reports contradictory results. Our purpose is to analyse the association between these 2 disorders and their presence in patients under dopaminergic treatment.

Methods: A total of 73 patients diagnosed with Parkinson's disease and treated with a single dopamine agonist were included in the study after undergoing clinical assessment and completing the single-question screen for REM sleep behaviour disorder and the short version of the questionnaire for impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease.

Results: Mean age was 68.88 ± 7.758 years. Twenty-six patients (35.6%) were classified as probable-RBD. This group showed a significant association with ICD ($P=.001$) and had a higher prevalence of non-tremor akinetic rigid syndrome and longer duration of treatment with levodopa and dopamine agonists than the group without probable-RBD. We found a significant correlation between the use of oral dopamine agonists and ICD. Likewise, patients treated with oral dopamine agonists demonstrated a greater tendency toward presenting probable-RBD than patients taking dopamine agonists by other routes; the difference was non-significant.

Conclusions: The present study confirms the association between RBD and a higher risk of developing symptoms of ICD in Parkinson's disease.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) es una parasomnia que se caracteriza por conductas motoras vigorosas, sueños de contenido desagradable y ausencia de atonía muscular durante la fase REM del sueño¹. Esta alteración del sueño tiene predilección por alguna de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente las sinucleinopatías, como la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia por cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica².

Todas las entidades en las que el TCSR está presente suelen compartir la característica de presentar una importante degeneración en el tronco del encéfalo, que probablemente altera las estructuras que en condiciones normales modulan el sueño REM. Por otra parte, el hecho de que el contenido de los sueños sea emocional, desagradable y angustioso indica que el sistema límbico, además del segmento mesopontino, también pueda estar implicado en la fisiopatología del TCSR^{1,3}.

En el caso de la EP, la frecuencia del TCSR se ha reportado con un rango variable entre el 20 y el 72% en las diferentes series revisadas² y puede preceder al inicio de los síntomas motores en años o incluso décadas.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con Parkinson y TCSR tienen mayor afectación en los dominios motores y no motores, sugiriendo un proceso degenerativo más extenso⁴. Factores como mayor edad, la duración de la enfermedad, la mayor afectación motora con presencia de síndrome rígido acinético, las alucinaciones, la disfunción autonómica y las dosis elevadas de levodopa se asocian con el desarrollo de TCSR. En recientes investigaciones esta parasomnia se ha relacionado directamente con el aumento

de riesgo de desarrollar trastorno de control de impulsos (TCI)^{4,5}.

El desarrollo de TCI y conductas relacionadas (TCICR) es una complicación no motora de la EP. Se trata de alteraciones psicológicas caracterizadas por la incapacidad repetida y constante de resistir un impulso de realizar una acción que puede ser dañina para el paciente y para las personas que le rodean⁶. El espectro de estos trastornos comprende conductas como el punding (repetición de comportamientos estereotipados sin finalidad o utilidad concretas), el hobbysm (la búsqueda compulsiva de una afición, como la recogida o la limpieza), el walkabout (vagabundeo) y la alteración en el control de impulsos (sexuales, alimenticios, por comprar y por juegos de azar), e incluso la desregulación dopaminérgica. En todos ellos subyace la búsqueda de recompensa y su etiopatogenia parece estar relacionada con la reducción de los transportadores de dopamina en el estriado ventral⁷, la disfunción de la vía mesocorticolímbica y la existencia de polimorfismos de los receptores D3 y D4 de la dopamina⁸. La prevalencia de estos trastornos en la EP se sitúa en torno al 8-28% de los pacientes, variando en función de la metodología de los diferentes estudios⁹⁻¹², y se ha relacionado con menor edad de los pacientes, inicio temprano de los síntomas, historia familiar o personal de TCI, abuso de sustancias, trastorno bipolar e impulsividad⁴.

Dada la mayor severidad de los síntomas, tanto motores como no motores, en los pacientes con EP y TCSR, la hipótesis es que estos pacientes presentan alteraciones más severas en la vía dopaminérgica mesocorticolímbica, una de las bases fisiopatológicas del desarrollo del TCI.

En un intento de confirmar esta hipótesis planificamos un estudio en el que el objetivo principal fuera el valorar si

existe una relación entre un TCSR probable y el desarrollo de TCICR.

Y si, por otro lado, el desarrollo de TCICR es una complicación no motora de la EP que se relaciona estrechamente con la terapia de reposición dopaminérgica (TRD)⁸; como objetivo secundario intentaremos ver si hay relación de ambos trastornos con el tratamiento parkinsoniano.

Pacientes y métodos

Entre septiembre del 2014 y julio del 2015, un total de 73 pacientes diagnosticados de EP, según criterios clínicos¹³, pertenecientes a la consulta monográfica de EP de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, fueron incluidos en el estudio después de obtener el consentimiento informado. Todos ellos cumplían los criterios de inclusión y habían estado en tratamiento con un agonista dopaminérgico (AD) (pramipexol, ropinirol o rotigotina) al menos durante los 6 meses previos. Se excluyó a pacientes con deterioro cognitivo, psicosis, tratamientos previos con otros AD, estimulación cerebral profunda o perfusión continua de levodopa o apomorfina.

Se recogieron datos clínicos y demográficos de todos los pacientes (sexo, edad, inicio de la EP, grado de afectación motora con la escala de Hoehn y Yahr, presencia de fluctuaciones motoras y discinesias, y tratamiento concomitante). La dosis diaria equivalente de levodopa (DDEL) fue calculada de acuerdo con la fórmula de conversión sugerida en el estudio de Tomlinson et al.¹⁴.

Para evaluar un TCSR probable (TCSR-p), los participantes debían completar la pregunta única para TCSR (RBD1Q, por sus siglas en inglés, Single-Question Screen for REM Sleep Behavior Disorder), una herramienta validada de detección de TCSR basada en una pregunta¹⁵. El TCSR-p se definió por una respuesta positiva a la de RBD1Q.

Los participantes tuvieron que completar el cuestionario abreviado para los trastornos impulsivo-compulsivos en la EP, versión abreviada (QUIP-s)¹⁶. Este es un instrumento autoadministrado, específicamente desarrollado y validado para detectar la presencia de síntomas de TCI (con el juego, las compras, el comportamiento sexual y la comida) y comportamientos relacionados (punding, hobbyism, walkabout y síndrome de desregulación de dopamina) en las últimas 4 semanas. La presencia de TCI y comportamientos relacionados fue definida por cualquier respuesta positiva al QUIP-s (TCICR+). Los pacientes sin ninguna respuesta afirmativa fueron asignados al grupo TCICR-.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0. La significación estadística se consideró como riesgo alfa del 5% ($p < 0,05$). Las características clínico-demográficas se presentaron mediante la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y con porcentajes para las cualitativas. Para el análisis bivariante se utilizó la prueba de la chi al cuadrado para las variables cualitativas, mientras que la t de Student fue utilizada para comparar las cuantitativas.

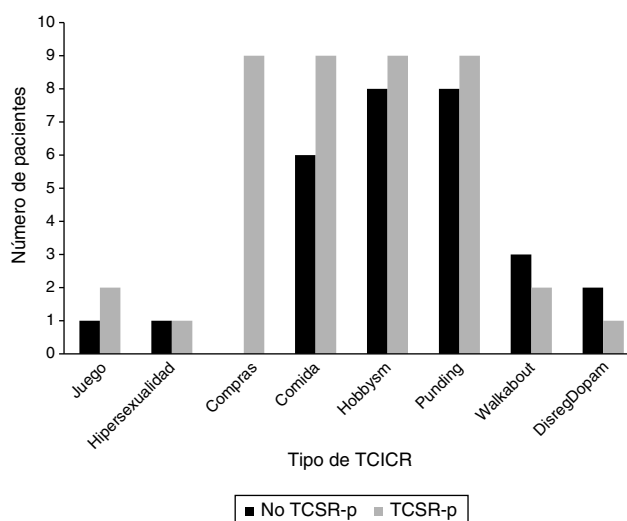


Figura 1 Frecuencias de los trastornos de control de impulsos y desórdenes relacionados en pacientes con EP con y sin TCSR-p.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 73 pacientes con EP tras la realización de su valoración clínica y después de completar ambos cuestionarios. La edad media de los pacientes fue $68,88 \pm 7,758$ años, el 50,7% de los pacientes varones. Un total de 26 pacientes (35,6%, 14 varones) se clasificaron dentro del grupo de TCSR-p. Las características clínicas y demográficas de los pacientes con TCSR-p y los no TCSR-p se presentan en la [tabla 1](#).

Dentro de los pacientes con TCSR-p se observó mayor prevalencia de síndrome rígido-acinético no tremórico que en el otro grupo, así como más tiempo de tratamiento tanto con levodopa como con los AD. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas respecto al sexo, la edad, la duración de la enfermedad, el uso entre los diferentes AD o las complicaciones motoras. Hay que resaltar, aunque no fuera significativo, que el 81,3% de los pacientes tratados con rotigotina no presentaban TCSR-p, a diferencia del 62 y el 42,9% en el caso del pramipexol y ropinirol, respectivamente.

Se observó una relación significativa entre el TCSR-p y el TCICR ($p=0,001$). El 84,6% de los que tenían TCSR-p ($n=22$) presentaron al menos una respuesta positiva al QUIP-s, mientras que únicamente el 15,4% ($n=4$) no se relacionaron con ninguno de esos trastornos. En el caso de los pacientes sin TCSR-p, únicamente el 31,9% ($n=15$) obtuvieron alguna respuesta afirmativa al test.

Las frecuencias de los diferentes TCICR para los pacientes con TCSR-p y sin TCSR-p se muestran en la [figura 1](#). Se debe destacar que tanto el comprar de manera compulsiva como el trastorno de ingesta compulsiva aparecían de manera significativa relacionados con el TCSR-p ($p=0,001$ y $0,028$, respectivamente).

Por último, se dividió a los pacientes según estuviesen en tratamiento con AD por vía oral (pramipexol o ropinirol) o por vía transdérmica (rotigotina). La comparación de las distintas variables evaluadas en cada grupo se expone en la [tabla 2](#). Se observó que el 57% de los pacientes tratados con fármacos por vía oral presentaban TCICR+, a diferencia

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de pacientes EP-TCSR-p y EP-sin TCSR-p

	EP-TCSR-p (n = 26)	EP-sin TCSR-p (n = 47)	Valor de p
H/M	14/12	23/24	0,688
Edad (años)	67,81 ± 9,39	69,47 ± 6,72	0,078
Duración de EP (años)	6,58 ± 2,64	5,44 ± 2,69	0,754
H&Y	2,08 ± 0,33	2,01 ± 0,38	0,882
No tremórico	17 (65,4%)	9 (34,6%)	0,001
Complicaciones motoras	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,993
Levodopa	23 (37,7%)	38 (62,3%)	0,401
Pramipexol	19 (38%)	31 (62%)	0,531
Ropinirol	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,211
Rotigotina	3 (18,8%)	13 (81,3%)	0,110
Rasagilina	10 (27,8%)	26 (72,2%)	0,168
DDELD (mg)	323 ± 191,10	304 ± 353,30	0,314
AD-DDELD (mg)	235,58 ± 68,44	230,68 ± 47,04	0,750
Tiempo de levodopa (años)	4,15 ± 2,54	2,83 ± 2,36	0,029
Tiempo AD (años)	5,77 ± 2,68	4,52 ± 2,48	0,050

Los datos se expresan en porcentaje o media ± DE.

Tabla 2 Características clínicas y demográficas en función de tratamiento por vía oral o transdérmico

	Oral (n = 57)	Transdérmico (n = 16)	Valor de p
H/M	30/27	7/9	0,530
Edad (años)	68,74 ± 8,18	69,38 ± 6,22	0,352
Duración de EP (años)	6,45 ± 2,65	3,66 ± 1,57	0,067
H&Y	2,05 ± 0,39	1,99 ± 0,22	0,058
No tremórico	23 (40%)	3 (18%)	0,111
Complicaciones motoras	12 (21%)	2 (12,5%)	0,443
TCl	33 (57,9%)	4 (25%)	0,020
TCSR	23 (40,4%)	3 (18,8%)	0,111
DDELD (mg)	317,12 ± 329,69	297,68 ± 183,98	0,052
AD-DDELD (mg)	223,98 ± 49,44	262,51 ± 65,26	0,343
Tiempo AD (años)	5,37 ± 2,68	3,50 ± 1,71	0,035

Los datos se expresan en porcentaje o media ± DE.

del 25% de los tratados con rotigotina, con una $p=0,021$. En cuanto a la frecuencia de TCSR-p, también era superior en el grupo de tratamiento por vía oral (40,4% vs. 18,8%), aunque en este caso la diferencia no fue significativa.

Discusión

Nuestros resultados parecen demostrar que la presencia de síntomas indicativos de un TCSR pueda estar relacionada con una mayor tendencia a desarrollar TCICR a lo largo de la EP.

Dicha asociación ha sido descrita con anterioridad en un estudio realizado por Kim et al., en el que un total de 944 pacientes con EP fueron entrevistados para valorar la presencia de TCSR y su relación con el TCl; se valoró que había relación entre ambos trastornos y que esta era estadísticamente significativa⁵. Posteriormente, en un estudio liderado por Bayard se rebatió esa idea con un estudio basado en pruebas gold standard (polisomnografía para el TCSR y entrevista estructurada para el TCICR); con los resultados obtenidos se concluyó que no existía tal asociación¹⁷. En febrero del 2015 Fantini et al.⁴ plantean de nuevo un

estudio sobre el tema, con 260 pacientes diagnosticados de EP, dividiéndolos según tuvieran o no TCSR-p. Se observó que un 53% de los que presentaban TCSR-p tenían TCICR frente a un 28% de los que no tenían dicho trastorno del sueño, siendo esta diferencia significativa ($p=0,0002$).

Hemos querido valorar de nuevo la posibilidad de dicha relación, basándonos en la hipótesis de que los pacientes con EP y TCSR tienen unas alteraciones más severas en la vía mesocorticolímbica y, por lo tanto, son más susceptibles para desarrollar un TCl. La vía dopaminérgica mesocorticolímbica desempeña un papel importante en el estímulo de recompensa, en el aprendizaje por refuerzo y en la regulación del control de impulsos. Todo ello incluye al estriado ventral, la amígdala, el hipocampo y las regiones ventromedial y orbitofrontal del córtex prefrontal⁴.

Se conoce una relación entre las áreas límbicas implicadas en el control de impulsos y las implicadas en el sueño REM, entre ellas, el núcleo pedúnculo pontino. Este núcleo, situado a nivel del tronco del encéfalo, es el encargado de modular el sueño REM y está conectado con estructuras de los ganglios de la base y del sistema límbico, por lo que forma también parte del sistema de recompensa y desempeña un

papel en la motivación, el aprendizaje por refuerzo y el control de respuesta¹⁸. Se sabe también que el sistema límbico regula las emociones durante el despertar y está activado durante el sueño REM, particularmente la amígdala, probablemente en relación con el contenido emocional de los sueños¹⁹.

Por todo lo descrito, y con la hipótesis de que un daño en el sistema límbico pueda ser el responsable al mismo tiempo de los sueños vividos y un TCI, creemos que la asociación observada en este estudio ha de tenerse en cuenta para estudios posteriores con mayor tamaño muestral y realización de estudios prospectivos.

Queremos resaltar que el porcentaje de pacientes con TCICR en nuestra serie (50,7%) fue mayor que el reportado por otros autores^{9,16}, lo que atribuimos al uso del cuestionario QUIP-s para su identificación. Consideramos este test como una buena herramienta de cribado al tener una alta sensibilidad (94%)¹⁶; esta característica le permite identificar un gran número de casos que deben confirmarse mediante seguimiento o la realización de pruebas más específicas. En el caso del cuestionario utilizado para el diagnóstico de un TCSR probable, se realizó con la pregunta única para el TCSR, presentando en un estudio multicéntrico de junio del 2012¹⁵ una sensibilidad y una especificidad similar al gold standard para el diagnóstico de esta patología, la polisomnografía, por lo que la consideramos una buena herramienta de cribado para la detección de esta patología.

Por otro lado, ya se conoce la asociación entre la exposición a AD y el desarrollo de TCICR, aunque son escasos los trabajos en los que se comparan los diferentes tipos de agonistas en función de la presencia o no de este trastorno. Un estudio español publicado en el 2014²⁰ concluía que los TCI se asociaban de manera significativa al tratamiento con AD por vía oral, en comparación con los transdérmicos, por lo que quisimos comprobar si esto se cumplía en nuestra muestra, y así fue, con una $p=0,021$.

Al querer relacionar este trastorno con el TCSR en los pacientes con EP, revisamos lo publicado hasta el momento en cuanto a tratamiento dopaminérgico en los problemas de sueño de los pacientes, descubriendo que el papel del mismo en este aspecto es heterogéneo. Se sabe que puede mejorar el sueño nocturno, reduciendo los síntomas motores y no motores asociados con la discontinuidad de la terapia de la noche. Los tratamientos que proporcionan liberación continua de dopamina, como la rotigotina, mejoran los dominios relacionados con el sueño de la Non-Motor Symptoms Scale²¹. Como ejemplos, en el estudio RECOVER, el parche transdérmico de rotigotina demostró mejoras significativas en el deterioro motor nocturno y la calidad global del sueño y en un estudio posterior este tratamiento se asoció a una mejora significativa de la fragmentación del sueño⁷.

Con todos estos supuestos, y teniendo en cuenta la relación con los TCICR, quisimos analizar si existía relación entre el TCSR y la terapia con AD en dependencia de la vía de administración; se encontraron diferencias, pero en este caso no significativas.

Los resultados de este estudio indican que el TCSR debería considerarse como un factor de riesgo per se para el desarrollo de síntomas de TCICR en la EP. El hecho de que el TCSR sea en muchas ocasiones un síntoma premotor de la enfermedad nos puede ayudar de cara a tener en cuenta que esos pacientes han de seguirse de manera más estrecha,

ante la posibilidad de que desarrollen un TCICR a lo largo de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MF, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and Pd. *Neurology*. 2005;65:347–52.
2. Kim YE, Jeon BS. Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4:237–44.
3. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2006;59:178–82.
4. Fantini ML, Macedo L, Zibetti M, Sarchioto M, Vidal T, Pereira B, et al. Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:174–9.
5. Kim YE, Jeon BS, Yang HJ, Ehm G, Yun JY, Kim HJ, et al. REM sleep behavior disorder: Association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1081–4.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000 [text revised].
7. Pagonabarraga J, Piñol G, Cardozo A, Sanz P, Puente V, Oterín P, et al. Transdermal rotigotine improves sleep fragmentation in Parkinson's disease: Results of the Multicenter, Prospective SLEEP-FRAM Study. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:131508.
8. Olivares Romero J, Fernández Pérez J, Perea Justicia P. Trastorno de control de impulsos y terapia de reposición dopaminérgica. *Rev Esp Tras Mov*. 2014;6:6–13.
9. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589–95.
10. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, et al. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: Surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:260–4.
11. Isaías IU, Siri C, Cilia R, de Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:411–5.
12. Poletti M, Logi C, Lucetti C, del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: Association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:691–4.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181–4.
14. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649–53.
15. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012;27:913–6.
16. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for

- impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1461–7.
17. Bayard S, Dauvilliers Y, Yu H, Croisier-Langenier M, Rossignol A, Charif M, et al. Impulse control disorder and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1411–4.
 18. Wilson DJ, MacLaren DA, Winn P. Bar pressing for food: Differential consequences of lesions to the anterior versus posterior pedunculopontine. *Eur J Neurosci.* 2009;30:504–13.
 19. Maquet P, Péters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 1996;383:163–6.
 20. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:840–4.
 21. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73:1584–91.