

İnsomni Yakınması Ardında Yatan Uyku Bozuklukları; Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu

Sleep Disorders Behind the Complaint of Insomnia; Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements Disorders of Sleep

Derya Karadeniz KAYNAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (HBS) ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum / dizestezi karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ise uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir hastalıktır. HBS ve UPHB'nun sıklıkla birlikte görülüyor olması ve HBS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, UPHB'nun karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşündürmektedir. Her iki hastalığın prevalansı da yaşla birlikte artış gösterir ve uykusuzluk yakınmasının en önemli nedenleridir. İdiyopatik olabilecekleri gibi diğer medikal, nörolojik veya primer bir uyku bozukluğuna eşlik edebilirler. Patofizyolojileri tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, SSS'deki demir azlığının, uyku-uyanıklık durumuna bağlı olarak A11 dopaminerjik sistemde değişikliğe yol açtığı bunun da spinal eksitabilite artışına neden olduğu kabul edilmektedir. Tedavide, başta dopamin agonistleri olmak üzere, L-Dopa, antiepileptikler, benzodiazepinler veya opioidler kullanılır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 95-100*)

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu, insomni

SUMMARY

Restless Legs Syndrome (RLS) is characterized by an abnormal sensation in the extremities, especially in the legs, which is a type of disesthesia difficult to define. This abnormal sensation/ disesthesia compels an urge to move in order to relieve the sensation and causes motor restlessness. Periodic Limb Movement Disorder of Sleep (PLMD) is a disease characterized by prominent periodically repeating stereotypic movements of the feet, legs and/or arms during sleep. Because RLS and PLMD often accompany each other and with the sleep onset and deepening of sleep, movements related to RLS turn into a more regular and extensive form characteristics of PLMD, one may think that these are two clinical variation of a common central nervous system disorder. Prevalance of both disorders increases with the age and one of the most important causes of insomnia. They may be idiopathic but may also be involved in other medical, neurological, or primary sleep disorders. Although pathophysiology of these disorders are not fully understood, it has been suggested that CNS iron deficiency which cause of the changes in A11 dopaminergic system in turn result in spinal excitability in a state dependent manner. In the treatment, preferably dopamine agonists, L-Dopa, antiepileptics, benzodiazepines and opioids are being used. (*Archives of Neuropsychiatry 2007; 44: 95-100*)

Key words: Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep, insomnia

Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS) ilk kez 1685'de Thomas Willis tarafından tanımlanmış, ilk vaka bildiri ise 1945 yılında Ekbohm tarafından yapılmıştır (1,2). HBS, ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum/dizestezi karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Semptomların istira-

hat halinde ortaya çıkması ve/veya artması ve hareket ile rahatlaması hastalık için tipik ve tanı koydurucudur.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu ise (UPHB) ilk kez 1953 yılında Symonds tarafından 'nocturnal myoklonus' adı ile tanımlanmış (3), hareketlerin periyodik karakteri ve elektromiyografi (EMG) bulgularını gösteren ilk elektrofizyolojik çalışma Lugaresi ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır (4). UPHB, uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir hastalıktır.

Hareketler tipik olarak ayak başparmağının dorsifleksiyonu ile birlikte, çoğunlukla buna eşlik eden ayak bileği, diz bazen de kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklindedir.

Huzursuz bacak sendromu ve UPHB'in sıklıkla birlikte görülüyor olması ve HBS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, UPHB'in karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi (5) bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda da her iki hastalığın ortaya çıkışında benzer mekanizmaların rol oynadığının ortaya konması ve HBS'in tedavisinde kullanılan ilaçların UPHB semptomlarını da ortadan kaldırması bu görüşü desteklemektedir.

Prevalans

Huzursuz bacak sendromunun prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %10-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir (6). Yaşlanma ile görülme sıklığı artan bir hastalık olduğu bildirilmekle birlikte, son yıllarda özellikle çocukluk çağına da görülüyor olması hastalığın şimdiki kadar az tanınıyor olması veya tanı koymanın gecikmesi şeklinde yorumlanmaktadır. Walters ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %45'inde 20 yaşından önce ilk semptomların ortaya çıktığı belirtilmektedir (7). Montplaisir ve arkadaşları ise HBS semptomlarının ortalama başlangıç yaşını 27 olarak bildirmekte, bununla birlikte hastaların %13'ünde semptomların 10 yaşından önce ortaya çıktığına dikkat çekmektedirler (8).

Uykuda periyodik hareket bozukluğu ise 30 yaş öncesi oldukça nadir olup, sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artan bir hastalıktır. UPHB'nun varlığını değerlendiren en geniş epidemiyolojik çalışma, 18,980 kişiyi içeren 15-100 yaşları arasında genel nüfusta yapılmış ve prevalansın %3,9 olduğunu bildirmiştir. Çalışma, kadın cinsiyet, kafein tüketimi, stres ve mental hastalıkların varlığı gibi UPHB ile ilişkili pek çok etkeni de tanımlamıştır. Prevalansı 55 yaş üstü %29 ve 65 yaş üzerinde ise %44 olarak bildirilmektedir (9).

Huzursuz bacak sendromu ve UPHB, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkla görülmekte, bazen ailesel özellik gösterebilmektedir (10).

Klinik Özellikler

Huzursuz bacak sendromunun tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği, ekstremitelerde özellikle de bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluktur. Hastaların bazılarında gece içi ekstremitelerdeki bu anormal duyum ile uyanma ve tekrar uykuya dalma zorluğu görülür. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremiteyi de etkiler. Yapılan çalışmalar, hastaların yarısına yakınında kolların da etkilenmiş olduğunu göstermektedir (11). Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması ve istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması HBS için karakteristiktir (12).

HBS haftalar veya aylar süren remisyon dönemleri ve semptomların ortaya çıktığı alevlenme dönemleri ile seyreden, hayat boyu devam eden bir hastalıktır. Remisyon ve alevlenmeleri belirleyen faktörler bilinmemekle birlikte, aşırı fiziksel aktivite, çok sıcak veya soğuğa maruz kalma ve aşırı kafein alımının semptomlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca HBS semptomları gebeliğin özellikle ilk aylarında belirgin olarak artar ve hatta gebelik bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Gebelikte HBS görülme sıklığı %11-13 olarak bildirilmektedir (13).

Huzursuz bacak sendromlu hastaların %94'ünde hem uykuya dalma hem de sürdürmede zorluk, %84.7'sinde sadece uykuya dalmakta zorluk, %86'sında ise sadece uykuyu sürdürme zorluk yakınması mevcuttur (8). Ayrıca HBS'li hastaların çoğu uyanıklık sırasında UPHB'deki hareketlere benzer kısmen periyodik, myokloni benzeri kısa süreli ekstremitelere hareketleri de bildirilmektedir.

Uykuda periyodik hareket bozukluğunda ise HBS'de olduğu gibi tanı koydurucu tipik klinik özellikler mevcut değildir. Uykuya dalma gücü, gece içi sık uyanma, sabah erken uyanma ve gündüz aşırı uykululuk gibi bir çok farklı uyku-uyanıklık şikayetleri ile birlikte görülebilir. Hastaların bazıları kol ve bacak atmaları ile uyanmadan yakınmakla birlikte, çoğunda yakınma sabahları bacaklarda ağrı, dinlenmemiş ve yorgun uyanma veya nadiren gündüz uykululuk halidir. İnsomni yakınması ile başvuran hastaların %18'inde, gündüz uykululuk şikayeti ile başvuran hastaların ise %11'inde primer tanının UPHB olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, subjektif yakınmalar ile UPHB arasında bir ilişki de gösterilememiştir (14). Klinik açıdan bakıldığında, genel olarak, bacak hareketlerine sıklıkla, uykunun bölünmesine yol açan EEG uyanıklık reaksiyonlarının eşlik ettiği ve bunların olmadığı durumlarda hastaların uyku-uyanıklık şikayetlerinin olmadığı kabul edilmektedir.

Klinik Formlar

Huzursuz bacak sendromlu ve UPHB idiyopatik ve semptomatik olmak üzere 2 farklı şekilde ortaya çıkabilir. İdiyopatik formda, hastaların birinci derece akrabalarında %50 oranında ortaya çıkıyor olması, otozomal dominant bir geçişin varlığını desteklemektedir (15). Genetik özellik, HBS için daha belirgindir. Gotbout ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (16) HBS'de otozomal dominant geçiş net olarak gösterilmiş, ve bu grubun tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. İdiyopatik HBS'de, hastalık başlangıç yaşı genellikle 20 yaşın altındadır.

Semptomatik HBS ve UPHB ise medikal, nörolojik veya diğer bir primer uyku bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastalıklar arasında demir eksikliği [anemi ile birlikte ya da olmaksızın] (17,18), üremi (19,20), romatoid artrit (21) ve diabetes mellitus (22) özellikle önemlidir. Tüm bu hastalıklarda HBS'nin prevalansı %10 civarında olup genellikle UPHB ile birlikte. Gebelik HBS ile sıklıkla birlikte gösteren bir durumdur (23). Nörolojik hastalıklar açısından, periferik nöropati, radikülopati veya miyelopatiler, (24), spinal kord tutulumu ile giden multiple skleroz (25), kord basıları, (26), Parkinson hastalığı (27), L-dopa'ya cevap veren distoni (28) gibi bazal ganglion hastalıklarının yanı sıra, nöroleptik kullanımına bağlı akatizi (29), 'stiff person'

sendromu (30) ve Tourette sendromu (31) gibi hastalıklar sayılabilir. Çocuklarda dikkat azlığı-hiperaktivite sendromu ile HBS'in sıklıkla birliktelik gösterdiği de vurgulanmaktadır (32).

Bu iki hastalık hem birbirleri hem de diğer bazı uyku bozuklukları ile de birliktelik gösterebilir. Yapılan çalışmalar HBS'li hastaların %85'inde uykuda periyodik hareket bozukluğunun (UPHB) da bulunduğunu göstermektedir (33). Bununla birlikte, narkolepsi-katapleksi sendromu (34), obstrüktif uyku-apne sendromu (35), ve REM (rapid-eye-movement) uykusu davranış bozukluğu (36), UPHB'in eşlik ettiği diğer uyku bozukluklarıdır.

Patofizyoloji

Uyku ve uyanıklıkta birbirinin devamı olarak kabul edilen ve ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülen HBS ve UPHB'in patofizyolojisi, şimdiye kadar yapılan birçok çalışmaya rağmen halen tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yapılan birçok çalışma lokalizasyonu belirlemeye yönelik planlanmış, bu çalışmalarda kortikal, subkortikal, beyin sapı, spinal kord ve periferik sinir sisteminin bu hastalıkların gelişimindeki rolü araştırılmıştır.

Uzun yıllar UPHB'in kortikal kökenli olduğu düşünülmüş fakat elektroensefalografiye (EEG) yönelik 'back avareging' çalışmalarında, bacak hareketleri öncesinde herhangi bir kortikal potansiyel saptanmamıştır (37). SEP (sensorial-evoked-potential) çalışmaları da korteksin bacak hareketleri ya da sensoriyel semptomlarda primer olarak rol almadığını göstermiştir (38).

Patofizyolojide subkortikal yapıların rolü görüntüleme çalışmaları ile araştırılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, hareketler sırasında pons ve kırmızı çekirdeğin aktivasyonu ile birlikte kortikal aktivasyonun olmaması subkortikal orijini işaret etmiştir (39). Başka bir fonksiyonel manyetik görüntüleme çalışmasında, bacaklarda huzursuzluk hissedilmesi sırasında serebellumda bilateral aktivasyon ile birlikte, kontralateral talamusun aktivasyonu gösterilmiştir (40). Aynı çalışmada, HBS ile birlikte UPHB olan hastalarda kırmızı çekirdek ve beyinsapı retiküler aktivatör sistemde de aktivasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı hastalarda istemli hareketler sırasında aktivasyon sadece motor kortekste ve globus pallidusta gözlenmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek-foton emisyon kompüterize tomografisi (SPECT) ile yapılan çalışmalarda da serebellum ile bazal ve kırmızı çekirdeklerin etkilenimi gösterilmiş, fakat buna neden olabilecek etiyolojik bir faktör tanımlanamamıştır (41). Bu çalışmalar ışığında, HBS'nin patofizyolojisinde spinal kord ile bazal ganglionlar arasında kalan sinir sistemi bölgesinin rol aldığı büyük ölçüde kabul görmüş (39), fakat yapısal bir lezyon ile ilişkisi gösterilememiştir (42).

Beyin sapı lokalizasyonunu destekleyen çalışmalar, normal uyku ve koma sırasında yapılan insan ve hayvan çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda, sistemik ve pulmoner arter basıncı, solunum, intraventriküler basınç, kalp atım hızı, pupilla çapı ve EEG ritminde, UPHB ritmi ile aynı, 20-40 saniye arasında değişen periyodik değişiklikler saptanmıştır (43). Buna ilave olarak son yıllarda, uykuda, siklik alternan patern (CAP) denilen, beyinsapı kökenli fizyolojik bir EEG uyanıklık ritmi saptanmıştır. Bu ritim uykunun NREM (non-rapid-eye-movement) dönemlerinde ortaya çıkan, 20-40 saniyelik intervallerle tekrarlayan, A ve B fazla-

rından oluşan, korteksin aktivasyon ve deaktivasyonunu yansıtan bir ritimdir. UPHB ve CAP aynı ritme sahiptir ve yapılan birçok çalışmada periyodik hareketlerin, %92 düzeyinde CAP'ın aktif A fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca UPHB hastalarında CAP frekansı ve süresi de artmış olarak bulunmuştur (44). Bu bulgular bacak hareketlerinin beyinsapının bilinmeyen bir seviyesinde bulunan, retiküler eksitabilitede ritmik değişikliklere neden olan bir "pacemaker" tarafından ortaya çıkarıldığına işaret etmektedir (45). Bununla birlikte, Weschler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada UPHB tanısı almış hastalarda göz kırpmaya refleksi latensinin uzadığının gösterilmesi, bacak hareketlerine neden olan bölgenin pons ya da ponsa yakın daha aşağıda bir seviyede olduğuna işaret etmektedir (46).

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun spinal kord kökenli olduğu da düşünülmektedir. Nitekim, spinal kord tam kesilerinden sonra, spinal kord lezyonlarında, ya da spinal anesteziye UPHB'in ortaya çıktığı bildirilmiştir (47,48). Bir hipoteze göre; bu hastalardaki bacak hareketleri, internal bir uyarana yanıt olarak ortaya çıkan bir spinal fleksör refleksidir. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan osteoartritik dejenerasyonlar, uyku sırasında bazı pozisyonlarda spinal kord ve sinir köklerinde irritasyona yol açarak bu refleksi başlatır (49). Hareketlerin Babinski cevabına benzerliği ise, uykuda normal olarak ortaya çıkan supraspinal inen inhibitör yol supresyonunun patolojik bir eksazerbasyonu olarak yorumlanmaktadır. Diğer bir teori, spinal kord eksitabilitesi artışıdır. Medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda, bu hastalarda kontrol grubuna göre spinal kord eksitabilitesinin anlamlı olarak arttığı, uyku esnasında multipl geç cevapların ortaya çıktığı gösterilmiştir (50). Ayrıca, multipl skleroz, siringomyeli veya myelopati gibi spinal kordu tutan hastalıklarda ortaya çıkan HBS ve UPHB'de, spinal kord lezyonlarının spinal nöronal eksitabiliteyi artırarak bu hastalıkları ortaya çıkardığı iddia edilmektedir (51).

Patofizyolojide periferik sinir sisteminin rolünü araştırılan elektrofizyolojik çalışmalarda, posterior tibial ve median sinir uyarı cevapları normal bulunmuş (52), bu sonuçlar bu hastalıklarda primer afferent sensoriyel bir bozukluğun olmadığını ortaya koymuştur.

Huzursuz bacak sendromu ve UPHB'in patofizyolojisinde başta dopaminerjik olmak üzere opioidderjik ve noradrenerjik nörotransmitterler rol oynar. Dopaminerjik hipofonksiyon ilk kez 1982 yılında, Dr. Şevket Akpınar tarafından, L-Dopa tedavisi ile HBS semptomlarının ortadan kalktığının gösterilmesi ile gündeme gelmiş ve bu buluş, gerek patofizyoloji ve gerekse nörofarmakolojiye yönelik çalışmalarda yeni bir çığır açmıştır (53). Dopaminerjik hipofonksiyon, görüntüleme çalışmaları ile de desteklenmiş, SPECT çalışmalarında bu hastalıklarda post-sinaptik D-2 reseptör sayısı ve afinitesinde azalmanın varlığını ortaya konmuştur (10). PET çalışmalarında ise kaudat çekirdek ve putamende DA alımının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (54). Son yıllarda, dopaminerjik hipofonksiyonda demirin rolü özellikle vurgulanmaktadır. Demir, dopamin sentezinde hız belirleyici enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Özel bir manyetik görüntüleme metodu ile beyinde HBS'nin şiddeti ile doğru orantılı olmak üzere, substansiya nigra ve putamende

demir konsantrasyonunun düşük olduğu saptanmıştır (55). HBS'i olan hastaların beyin omurilik sıvılarında da ferritin ve transferrin değerlerinin düşük olduğu görülmüş ve bunun düşük beyin demirinin indirekt bulgusu olduğu öne sürülmüştür (56).

Patofizyolojiye ışık tutan önemli bir özellik de bu hastalıkların sirkadiyen özelliğidir. HBS'de motor huzursuzluğun sabah saatlerinden başlayarak gün içinde giderek artış gösterdiği ve geceyarısını takip eden saatlerde maksimuma ulaştığı gösterilmiş, ancak bununla birlikte, diğer fizyolojik ritimlerde bir kayma saptanmamıştır (57). HBS hastalarında semptomların akşam ya da gece saatlerine doğru artış göstermesi Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group: IHSSG) tarafından artık hastalığın tanı kriterlerinden biri olarak belirlenmiştir.

Huzursuz bacak sendromu ve UPHB'in bir "arousal" yani uyanma bozukluğu olduğu da iddia edilmektedir. UPHB hastalarında, bacak hareketleri ile uyanıklık reaksiyonlarının ilişkisine bakıldığında, uyanıklık reaksiyonlarının bacak hareketleri öncesi ve sırasında, bacak hareketlerinin hemen sonrasına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (58). Son yıllarda HBS'nun sıçan modeli yapılmış, A11 dopaminerjik çekirdeklerin subkortikal lezyonlarının hem HBS hemde UPHB'na yol açtığı gösterilmiştir (59).

Sonuç olarak HBS ve UPHB patofizyolojisinde bugün, SSS'deki demir azlığının, uyku-uyanıklık durumuna bağlı olarak A11 dopaminerjik sistemde değişikliğe yol açtığı bunun da spinal eksitabilite artışına neden olduğu kabul edilmektedir (42).

Ayırıcı Tanı

HBS'in tanı kriterlerinin net olması nedeniyle genellikle ayırıcı tanıda genellikle güçlük çekilmez. UPHB ayırıcı tanısında ise polisomnografi (PSG) tetkikine başvurulmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar, akatizi, nokturnal bacak krampları, hipnik myoklonus, pozisyonel rahatsızlık, "Painful legs and moving toes" sendromu ve anksiyete bozukluğudur.

Tanı

Huzursuz bacak sendromu tanısı tamamiyle klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. IHSSG HBS tanı kriterlerini şu şekilde belirlemiştir (60):

1. Genellikle dizestezinin eşlik ettiği fokal akatizi,

a- Ekstremitelerde özellikle de bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket ettirme ihtiyacı,

b- Bacaklarda periyodik, ağrılı olmayan fakat rahatsız edici anormal duyum epizodları,

2. Motor huzursuzluk,

Hareket etme ile rahatlayan veya tamamen ortadan kalkan aşırı huzursuzluk durumu,

3. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması,

4. Sirkadiyen özellik

Normal bir sirkadiyen ritim içinde semptomların akşam saatleri veya geceleri daha belirgin olması.

Huzursuz bacak sendromu tanısı için bu 4 kriterin de birlikte bulunması gereklidir.

Huzursuz bacak sendromunun şiddetini belirlemede, ayrıca tedaviye başlama ve izlemede referans olması açısından şiddet skalası kullanılması önerilmektedir. John Hopkins HBS şiddet skalasında semptomlar 0-3 skalasında değerlendirilir (61):

0: semptomsuz,

1: sadece gece semptomlarının varlığı,

2: sadece akşam saatlerinde (18:00'dan sonra) semptomlarının varlığı,

3: saat 18:00 öncesinde de semptomlarının varlığı şeklindedir.

UPHB tanısı ise ancak PSG ile konulur. Periyodik bacak hareketlerinin kaydedilmesi ve skorlanmasındaki standartlar Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) ile birlikte yapılan çalışmalar sonucunda Dünya Uyku Tıbbi Birliği (World Association of Sleep Medicine, WASM) tarafından belirlenmiştir (62). Bu kriterlere göre, hareketin süresi, en az 0,5 saniye ve en fazla 10 saniye olarak belirlenmiştir. Periyodik hareket olarak kabul edilebilmesi için arka arkaya gelen iki hareket arasındaki süre en az 5 saniye ve en fazla 90 saniye olmalıdır. Periyod kriterine uyan ardı sıra hareketlerin sayısı dört veya daha fazla olmalıdır. Hareketler uykunun herhangi bir evresinde veya uyanıklıkta ortaya çıkabilir ve ardışık olaylar dizisi uyku-uyanıklık evreleri değişikliklerinde devam edebilir. İki alt ekstremitede ortaya çıkan hareketlerin, birbirinden farklı sayılabilmesi için, birinin bitiş değerinin başlangıcı arasında en az 0,5 saniye süre gereklidir. Hangisinin daha önce olduğuna bakmaksızın, eğer bir olayın bitiş ile diğer olayın başlangıcı arasında 0,5 saniyeden daha az süre varsa, uyanıklık reaksiyonu ve/veya anormal solunum olayı hareket ile ilişkili olarak kabul edilmektedir.

Tedavi

Tedaviye başlamadan önce, bu hastalıklara neden olabilecek veya birliktelik gösterebilecek hastalıklar sorgulanmalı ve

Tablo 1. Dopamin agonistleri

Dopamin Agonistleri	Kimyasal yapı	Başlangıç dozu (mg/gün)	Max. Doz (mg/gün)	Titrasyon	Yan etkiler
Bromokriptin (D2)	Ergot alkaloidi	2,5	40	Yavaş	Hipotansiyon, bulantı, nazal konjesyon
Kabergolin (D3,2)	Ergot alkaloidi	0,5	?	?	?
Pergolid (D2,3,4)	Ergot alkaloidi	0,05	6,0	Çok yavaş	Hipotansiyon, bulantı, nazal konjesyon
Promipeksol (D3)	Sentetik (non-ergot)	0,125	6,0	Hızlı	Bacaklarda ödem, psikomotor hızlanma, gündüz uykululuk
Ropinirol (D3)	Sentetik (non-ergot)	0,25	24,0	Orta	Bacaklarda ödem, bulantı, gündüz uykululuk

tetkik edilmelidir. Diğer bir deyişle, idiyopatik/ semptomatik form ayırdedilmelidir. İlk amaç, altta yatabilecek hastalıkların tedavisi olmalıdır. Böylece tam bir düzelmeye sağlanabileceği gibi, ilaç dozunun düşürülmesi de mümkün olabilir.

Dopamin agonistleri hem idiyopatik hem de semptomatik HBS ve UPHB'de birinci seçenek tedaviyi oluştururlar. Tablo 1'de, dopamin agonistlerinin, HBS ve UPHB'de kullanımları özetlenmiştir.

Tedavide dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte levodopa (L-dopa) da, ilk dozdan itibaren semptomlarda gerilemeye yol açmaktadır. L-dopa tedavisinin iki önemli yan etkisi, "rebound" ve "augmentation" dir. "Augmentation", semptomların daha erken saatlerde başlaması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması, "rebound" ise daha geç saatlere kayması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması olarak tanımlanır. L-Dopa'nın uzun süreli kullanımda "augmentation" a yol açması %82, rebound yol açması ise %25 olarak bildirilmektedir (63).

Antiepileptiklerden özellikle gabapentinin HBS ve UPHB'de etkinliği gösterilmiştir. Günlük 2700 mg'a kadar arttırılabilen dozlarda gabapentin kullanımı, sensoriyal huzursuzluk olarak ağrıyı ön planda belirten hastalarda ve hafif-orta derecedeki HBS tedavisinde oldukça etkilidir.

Bezodiazepinler ve özellikle klonazepam semptomlarda oldukça belirgin düzelmeye neden olmakla birlikte (64,65) bağımlılık ve tolerans yan etkileri nedeniyle ancak sürekli tedavinin gerekmediği genç hastalarda alevlenme dönemleri sırasında kısa süreli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Klonazepam 0,5-4,0 mg dozunda, temazepam 15-30 mg dozunda, triazolam 0,125-0,5 mg dozunda önerilmektedir.

Opioidler (oksikodon, hidrokodon, propoksifen, metadon, pentazosin, kodein, morfin), tedavide oldukça etkili ajanlar olmakla birlikte, diğer tedavilerden yanıt alınamayan ve çok şiddetli yakınmaları olan hastalarda kısa süreli kullanılabilir. Kullanımları durumunda, kısa etkili opioidlerden düşük dozlarda başlanmalı ve her hasta bağımlılık ve tolerans açısından yakın takibe alınmalıdır. Dozları oldukça değişmekle birlikte, kodein 15-240 mg/gün, propoksifen 130-520 mg/gün, oksikodon 2,5-20 mg/gün, pentazosin 50-200 mg/gün, ve metadon 5-30 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır.

Serum ferritin düzeyi 50 ng/ml'nin altında olan hastalarda oral veya İV demir tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Tramadol, magnezyum sülfat, ve baklofen sözü edilen ancak etkinliği kanıtlanmamış olan tedavilerdir.

HBS ve UPHB semptomlarını arttırdığı gösterilen madde ve ilaçlar kafein, alkol, nöroleptikler ve trisiklik antidepressanlar ve serotonin geri alımını inhibe eden antidepressanlardır. Metoklopramid ve bazı kalsiyum kanal blokerleri, proklorperazin veya droperidol gibi dopamin sistemi üzerine etkisi olan ilaçlar da semptomları arttırabilirler.

Kaynaklar

1. Willis T. The London Practice of physick.1st ed, London, Basset ve Crooke; 1685:404.
2. Ekblom KA. Restless Legs. Acta Med. Scand Suppl., 1945;158:1-123.
3. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1953;16:166-71.
4. Lugaresi E, Tassinari CA, Cocagna G, Ambrosetto C. Particularities cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inferieurs. Rev Neurol 1965;113:545-55.
5. Montplaisir J, Godbout R, Bogen D, et al: Familial restless legs with periodic movements in sleep: Electrophysiological, biochemical and pharmacological study. Neurology 1985;35:130-4.
6. Johnson E. Omnibus Sleep in American Poll. Washington DC, National Sleep Foundation 1999.
7. Walters AS, Hickey K, Maltzman J. A questionnaire atudy of 138 patients with restless legs syndrome: The Night-Walker's Survey. Neurology 1996;46:92-5.
8. Montplaisir J, Baucher S, Poirier G. Clinical polisomnographic and genetic characteristics of Restless Leg Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. Mov. Disord 1996;12:61-5.
9. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res 2002;53:547-54.
10. Thorpy MJ and the Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Mina: American Sleep Disorders Association, 1990.
11. Michaud M, Chably A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restless in patients with restless leg syndrome. Mov Disord 2000;15:289-93.
12. Montplaisir J, Baucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. The Restless Leg Syndrome: evening vs morning restlessness. Sleep Res 1995;24:302.
13. Michaud M, Saucy JP, Chably A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and post-synaptic dopaminergic status in restless leg syndrome with periodic leg movements in sleep. J Nucl Med 2002;249:164-70
14. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (UPHB) responsible for sleep distruption in insomnia patients? Eur. J Neurol 2000;54:502.
15. Montplaisir J, Godbout R. Restless Leg Syndrome and Periodic Movements During Sleep. Neurological and Psychiatric Disorders, part II, chapter 2003;43:402-9.
16. Godbout R, Montplaisir J, Poirier R. Epidemiological data in restless leh syndrome. Sleep Res 1987;16:338.
17. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless leg syndrome in the elderly. Age Aging 1994;23:200-3.
18. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the Restless Leg Syndrome. Sleep. 1998;21:371-7.
19. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. Neurology 1966;16:359-61.
20. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Am J Kid Dis 1996;28:372-8.
21. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless leg syndrome in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1994;33:60-3.
22. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. Ir J Med Sci 1994;163:132-5.
23. McParland P, Pearce JM. Restless legs syndrome. Case reports. Clin Exp Obstet Gynecol 1990;17:5-6.
24. Walters AS, Wagner M, Hening WA. Peridic limbs movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. Sleep 1996;19:825-6.
25. Gupta P, Hening W, Rahman K, Walters A, Chokroverty S. Periodic limb movements (UPHB) in a patient with multiple sclerosis and central sleep apnea: independent right and left leg movement periods suggest lateralized PLM oscillators. Sleep Res 1996;25:417.
26. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related leg movements associated with spinal cord lesions. Mov Disord. 1996;11:719-22.
27. Askenasy JM. Sleep in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1993;87:167-70.
28. Gadoth N, Costeff H, Harel S, Lavie P. Motor abnormalities in patients with childhood hereditary progressive dystonia, and their unaffected family members. Sleep 1989;12:233-8.
29. Inami Y, Horiguchi J, et al. A polysomnographic study on periodic leg movement in patients with restless leg syndrome and neuroleptic-induced akathisia. Hiroshima J Med Sci 1997;46:133-41.

30. Martinelli P, Pazzaglia P, Montana P, et al. Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978;41:458-62.
31. Voderholzer U, Muller N, Haag C, Riemann D, Straube A. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 1997;244:521-6.
32. Picchietti DL, Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents: co-morbidity with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin Nprth Am* 1996;5:729-40.
33. Montplaisir J, Godbout R, Pelletier G, Warnes H. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders 1994:589-97.
34. Witting R, Zorick F, Piccione P, et al. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroencephalogr* 1983;14:130-4.
35. Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep* 1990;13:155-66.
36. Schenk CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 1992;32:3-10.
37. Lugaresi E, Cirignota F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. In Fahn S, Marsden CD, Van Woert M, (eds): *Myoclonus, Advances in Neurology*, vol 43: New York, Raven Pres;1986:295.
38. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986;9:399-404.
39. Hening WA. Restless leg syndrome: A sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:186-96.
40. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless leg syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
41. Glasauer FE. Restless leg syndrome. *Spinal Cord* 2001;39:125-33.
42. Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of the restless leg syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* 2001;72:100-7.
43. Oakson G, Steriade G. Slow rhythmic fluctuations of cat midbrain reticular neurons in synchronized sleep and waking. *Brain Res* 1982;247:277-88.
44. Terzano MG, Mancina D, Salati MR. The cyclic alternating pattern as a physiological component of normal sleep. *Sleep* 1985;8:137.
45. Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep. *Brain* 1959;82:92-103.
46. Yagnik M, Siao P, Schiff S. Blink reflex in periodic leg movements in sleep. *Muscle Nerve* 1989;12:758.
47. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719.
48. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore T, Berry RB. Rapid Eye Movement Sleep Periodic Leg Movements in Patients With Spinal Cord Injury. *Sleep* 1994;17:733-8.
49. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WA. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless leg syndrome. *Muscle Nerv* 1996;155:162.
50. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M. Periodic limb movements in sleep state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-16.
51. Schols L, Haan J, Riess O. Sleep disturbances in spinocerebellar ataxias. *Neurology* 1998;51:1603.
52. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986;9:399-404.
53. Akpınar S. Treatment of restless leg syndrome with levodopa plus benzerazide (letter). *Arch Neurol* 1982;39:739.
54. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in Restless leg syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-7.
55. Allen RP, Barker PB, Phil DP, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurements of brain iron in patients with restless leg syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.
56. Earley JC, Connor JR, Beard JI, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF of ferritin and transferrin in restless leg syndrome. *Neurology* 2000;1698-700.
57. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless leg syndrome. *Sleep* 1999;22:901-12.
58. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000;9:273-7.
59. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov. Disord* 2000;15:154-8.
60. Walters AS, Toward a better definition of the restless leg syndrome. The International Restless Leg Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
61. Allen RP. Early validation of the John Hopkins Restless Legs Severity Scale (JHHBSS). *Sleep Med* 2001;3:239.
62. Zucconi M, Ferri R, Allen Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
63. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
64. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46:727-32.
65. Schenk CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med* 1996;100:333-7.