

**T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı**

**HUZURSUZ BACAK SENDROMUNDA
PERİFERİK, BEYİNSAPI VE KORTİKAL EKSİTABİLİTELERDEKİ
DİÜRNAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ayşegül Gündüz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurten Uzun Adatepe

İstanbul - 2008

ÖNSÖZ

Bir tatlı huzur almak için geldiğim Nöroloji Anabilim Dalında eğitimim için çaba gösteren, kişiliğim ve hayat görüşümün olgunlaşmasında pay sahibi olan başta Prof. Dr. Baki Göksan olmak üzere tüm hocalarıma ve Cerrahpaşa Nöroloji ailesinin tüm üyelerine;

Tez çalışmam boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen, sabrı, hoşgörüyü ve zamanlamayı öğrendiğim değerli hocam Nurten Uzun Adatepe'ye;

Nöroloji eğitimim boyunca bana anne şefkatiyle yaklaşan, hekimliği ve kişiliğinden ilham aldığım değerli hocam Meral Erdemir Kızıltan'a;

Hastalarını benimle paylaşan değerli hocam Derya Karadeniz'e, hastaların çekimlerini uyku laboratuvarında rahatlıkla yapmamı sağlayan değerli hocam Hakan Kaynak'a ve laboratuvar çalışanları sevgili Aysun Chaibova, Ayser Mutlu, Canip Özgür, Seher Köse ve Funda Tan'a;

Beni çok korkutan istatistiksel analizlerin kolaylıkla yapılmasını sağlayan sayın Ömer Uysal'a;

Tez öncesi hazırlık döneminde kendilerini denek olarak kullanmamıza izin veren sevgili asistan arkadaşlarım İdris Sayılır, Aslı Şentürk ve Gülçin Benbir'e, tez çalışmamıza kendileri ve aileleriyle sağlıklı kontrol olarak destek veren sevgili Melih Tütüncü, Onat Demirci, Hayal Ergin, Çağla Dörtlütüoğlu ve Ümmügül Geyik'e, manevi desteklerini daima hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, kontrol grubuna katılmak için gönüllü olup endişelerimi azaltmaya çalışarak bana unutulmaz destek sağlayan değerli hocalarım Derya Karadeniz ve Cengiz Yalçınkaya'ya;

Hayatımda ve tez çalışmam süresince gösterdikleri yardım ve desteğe olan, güven duygumu kaybetmememi sağlayan sevgili dostlarım Gülçin'e, Armağan'a, Funda'ya, Özdem'e ve Onur'a;

Ve yaşadığımız kısacık zamanı özlemle anmamı sağlayan anneme

Tezime ve hayatıma katkıları için teşekkür ederim.....

Dr. Ayşegül Gündüz
10.08.2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	4
II. GENEL BİLGİLER	5-17
III. BİREYLER ve YÖNTEM	18-24
IV. SONUÇLAR	25-33
V. TARTIŞMA	34-37
VI. ÖZET	38-39
VII. SUMMARY	40-41
VIII.KAYNAKLAR	42-52
IX. EK	53-54

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Huzursuz Bacak Sendromu (Restless Legs Syndrome; RLS), tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum ya da hareket ettirme gereksiniminin olduğu bir klinik tablodur. İstirahatte istemsiz hareketler olmasından yola çıkılarak bazı tanısal yöntemler geliştirilmiş olmasına karşın kesin tanısı ancak klinik ölçütlere göre konur. İstirahatte ortaya çıkan bu duysal ya da motor belirtilerin en önemli özelliklerinden biri, her zaman güçlü sirkadiyen özellik göstermeleridir. Belirtilerin şiddeti özellikle gecenin ilk yarısında en yüksek seviyelere ulaşır; bununla beraber bu zamanlama kişinin uyku düzeni ve sirkadiyen ritmine bağlı olarak değişir. Belirtiler, gündüz istirahat sırasında da ortaya çıkabilmesine karşın sirkadiyen ritim bu durumda da belirgindir ve gece istirahat halinde çıkan şikayetlere göre daha hafif olması dikkat çekicidir. Belirtilerin şiddetli olduğu hastalarda geceleri kötüleşme belirgin olmasa bile tanı için öyküde bu özelliğin en azından hastalığın başlangıcında var olması gerekmektedir.¹ Bugüne dek yapılan çalışmalarda deneysel kanıtlar, RLS patogenezinde supraspinal seviyelerdeki disinhibisyonun rolüne işaret etmektedir²⁻¹⁰ ve dopamin (DA) agonistleri ile yapılan tedaviden sonra eksitabilite artışının düzeldiği saptanmıştır. Buna karşın, bu sendromun kesin kriterlerinden biri olan sirkadiyen ritim ile olan ilişkisi elektrofizyolojik olarak netleştirilememiştir. “Elektrofizyolojik yöntemler” dağarcığı çok geniş bir yelpazede yer almakta ve korteksten medulla spinalis nöronlarına, oradan da periferik sinirlere değin sinir sisteminin farklı düzeylerine ilişkin değişikliklerin incelenmesine olanak vermektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, RLS’li hastalarda transkraniyal manyetik uyarım (TMU), göz kırpmaya refleksi (GKR) / göz kırpmaya refleksi – toparlanma eğrisi (GKR-TE), F yanıtları ve periferik iletim incelemeleri ile sinir sisteminde korteks, beyin sapı ve periferik seviyelerde diüurnal ritim ile ilişkili olası eksitabilite değişikliklerinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

I - Huzursuz Bacak Sendromu:

RLS ilk kez 1685'de tanımlanmış, ilk vaka bildirimini ise 1945 yılında yapmıştır.^{11,12} RLS, bacaklarda (bazen de kollarda) tarifi güç olan anormal bir duyumun veya karşı konulamayan hareket ettirme ihtiyacının olduğu ve bu şikayetlerin hareketler ile azaldığı bir hastalıktır. Şikayetler, özellikle akşam saatlerinde veya gece rahatsız edicidir ve sıklıkla uyku bozukluğu eşlik eder. 1982 yılında levodopa ve benserazid ile RLS'nin tedavi edildiğini bildiren Şevket Akpınar da tedavinin yanı sıra patofizyolojisindeki anahtar noktaya da dikkati çekmiştir.¹³

Prevalansa dair ilk çalışmada İsveç popülasyonunda prevalans %5 olarak saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da metodoloji veya seçilen popülasyonun yaş ve cinsiyet farkı olmasına karşın prevalans değerleri oldukça benzerdir ve %5 ile %15 arasında değişmektedir.¹⁴⁻¹⁷ (Tablo 1) Ülkemizde bu oran %3.2'dir.¹⁸ İlerleyen yaşla görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bir çalışmada 18-29 yaş arası katılımcıların %3'ünde haftada 5 gece yakınmalar var iken bu oran 30-79 yaş arasında %10 ve 80 yaş ve üstünde %19 olarak bulunmuştur.¹⁹ RLS semptomlarının ortalama başlangıç yaşının 27, ilk semptomların ortaya çıkma yaşının ise hastaların %45'inde 20,²⁰ %13'ünde ise 10 yaşından önce olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağında daha az oranda tanı konulması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi hastalıklarla karıştırılmasına ve yanlış tanı almasına bağlanmaktadır.²¹ RLS'nin, kadınlarda daha sık olduğu bilinmekte, bazı yayınlarda bu oran yaklaşık iki kat daha fazla olarak bildirilmektedir.^{22,23} Prevalans ve cinsiyet ile ilişkili çalışmaların genel sonuçlarından farklı olarak Japonya'da yapılan bir çalışmada RLS prevalansı %1.1 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiştir.²⁴

Tablo 1. Uluslararası RLS tanı kriterleri kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar

Tarih	Yazar	Prevalans (%)
1994	Lavigne ve Montplaisir ²⁵	10
2000	Phillips ve ark. ¹⁹	10
2000	Rothdach ve ark. ²²	9,8
2002	Ohayon ve Roth ¹⁴	5,5
2003	Sevim ve ark. ¹⁸	3,2
2005	Allen ve ark. ¹⁵	7,2
2005	Högh ve ark. ¹⁶	10,6
2005	Bjorvatn ve ark. ²⁶	11,5
2005	Mizuno ve ark. ²⁴	1,1
2005	Tison ve ark. ²⁷	8,5
2005	Kim ve ark. ¹⁷	12,1

RLS çoğunlukla idiyopatik olarak ortaya çıkmaktadır, özellikle erken başlangıçta idiyopatik olma olasılığı yüksektir. İdiyopatik olguların %50-92'sinin ailevi olduğu bildirilmiş²⁸ ve çeşitli çalışmalarda kalıtımın otozomal dominant paterne benzer olduğu görülmüştür.²⁹ Monozigot ikizlerde konkordans oranları yüksektir (%83).³⁰ Kromozom 12q,³¹ 14q³² ve 9p³³ ile ilişki bildirilmesi multigenetik zeminde çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşüncesini desteklemektedir.

Belirtiler ileri yaşta ilk kez ortaya çıktığında ise ikincil nedenler akla gelmelidir.³⁴ İkincil formda hastalık tablosu en sık demir eksikliği ile ilişkidir.^{35,36} Belirtilerin şiddeti de demir eksikliğiyle ilişkili bulunmuştur.³⁷ Serum ferritin düzeyi en iyi tarama aracı olarak kabul edilmektedir. RLS insidansı, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyalize giren hastalarda ve gebeliğin son trimesterinde de yüksektir.^{38,39} Ek olarak, romatoid artrit ve Sjögren sendromu ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.⁴⁰⁻⁴² RLS ile Parkinson hastalığının da ilişkili olabileceği ileri sürülmüş⁴³ fakat tüm çalışmalarda aynı sonuçlar tekrarlanmamıştır.⁴⁴

RLS'nin Klinik Özellikleri

Uluslararası Uyku Bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD-coding manual)⁴⁵ RLS, bacaklarda dayanılmaz hareket etme ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. Bacaklardaki huzursuzluk özellikle geceleri kişi yatağa yatınca belirgin hale gelir. Dizestezi benzeri belirtiler ortaya çıktığında hasta ekstremitelerini germek ve kendine doğru çekmek gibi hareketler yapmaya başlar. Şikayetler sadece duysal ya da sadece motor belirtilerle sınırlı olabilir. Hastalık dalgalanmalarla seyredebilir, dönem dönem alevlenme veya düzelmeye gözlenebilir. Gebelik, psikiyatrik şikayetler, yorgunluk, kafeinli içeceklerin tüketilmesi, uzun süreli sıcak veya soğuk ortama maruz kalınması RLS belirtilerini arttırabilir ya da ortaya çıkışını tetikleyebilir.^{46,47}

RLS tanısı, uluslararası çalışma grubunca konulan kriterlere dayandırılır.⁴⁸ Tanı kriterleri içinde kesin bulunması gereken özellikler;

1. Genellikle dizestezinin eşlik ettiği fokal akatizi,

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

b- Bacaklarda periyodik, ağırlı 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.

Tanı için yukarıdaki kriterlerin gerekliliğine karşın şüpheli durumlarda NIH (National Institutes of Health)⁴⁸ konsensus kararlarına göre oluşturulan destekleyici kriterleri araştırmakta yarar vardır. Bunlar;

1. Pozitif aile hikayesi,

Otozomal dominant kalıtımla uyumlu aile hikayesi olguların üçte ikisinde vardır.

2. Dopaminerjik tedaviye yanıt,

Hastaların hemen hepsi dopaminerjik tedaviye yanıtı olduğundan destekleyici kriter olarak görülebilir.

3. Periyodik bacak hareketleri (Periodic Legs Movements; PLM),

RLS hastalarında uyku veya uyanıklıkta istemsiz sıçrayıcı periyodik özellik gösteren hareketler (PLM) gözlenebilir. Yaklaşık %80'ine PLM eşlik edebilir. Polisomnografi (PSG) kayıtlarında, 5 ile 90 sn aralıklarla (ortalama 20–40 sn) tekrarlayan, 0,5 ile 5,0 sn süreli en az dört hareket bir periyodik hareket epizodu olarak kabul edilmektedir. Bu durumda da birincil tanı RLS'dir. RLS olmadığında PLM'ye uyku bozukluğu ya da gündüz uykululuk eşlik ediyorsa tanı uykuda periyodik hareket bozukluğu (Periodic Limb Movement Disorder; PLMD) adını alır. RLS ve PLMS birlikteliğinde de birincil tanı RLS'dir. RLS hastalarına eşlik eden PLMS paterni, genellikle gecenin ilk yarısında yoğunlaşan tiptedir. Uyanıklıktaki istirahat sırasında da benzer PLMS epizodlarının gözlenmesinden yola çıkılarak "Suggested Immobilisation Test" (SIT) adı verilen destekleyici bir test yöntemi de geliştirilmiştir⁸ Bu yöntem ile hastalar ideal olarak şikayetlerin en belirgin olduğu saatlerde 45 derece açı ile yatırılır ve mümkün olduğunca bacaklarını hareket ettirmemeleri söylenir. İki yanlı anterior tibial kaslarından 60 dakika süre ile yüzeysel EMG kaydı alınarak bacak hareketleri sayılır, 40 ve üzerindeki değerler patolojik olarak değerlendirilir ve RLS tanısı için oldukça destekleyicidir.

Belirtiler her zaman güçlü sirkadiyen özellik göstermektedir. Belirtilerin şiddeti özellikle gecenin ilk yarısında en yüksek seviyelere ulaşır, bununla beraber bu zamanlama kişinin uyku düzeni ve sirkadiyen ritmine bağlı olarak da değişir. Belirtilerin gündüz istirahat sırasında da ortaya çıkabilmesine karşın sirkadiyen ritim bu durumda da belirgindir ve gece istirahat halinde çıkan şikayetlere göre daha hafif olduğu dikkat çekicidir. Belirtiler şiddetli olduğunda geceleri kötüleşme belirgin olmasa bile tanı için öyküde bu özelliğin daha önceden var olması gerekmektedir.¹ Sadece uzun yolculuklar gibi uzun süreli istirahat ve hareketsizlik dönemlerinde belirtilerin ortaya çıktığı hastalarda sirkadiyen ritim fark edilir olmasa da bu olgular da öğleden sonra ya da akşam şikayetlerinin daha sıklıkla ortaya çıktığını ifade ederler.⁴⁸ RLS ve PLM hastalarında yapılan iki çalışmada, sirkadiyen ritim ile istirahatin belirtiler üzerine etkisinin birbirinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir.^{9,49} Bu çalışmalarda hastaların sabit bir postürü koruması sağlanmış ve tüm test boyunca uyku-uyanıklık evrelerinin ayırt edilmesi amacı ile elektroensefalografi (EEG) ve RLS belirtileri olduğunda motor hareketlerin tespiti amacı ile yüzeysel elektromiyografi (EMG) kayıtları yapılmıştır. Sonuç olarak her iki çalışmada da RLS belirtilerinin gece yarısından hemen sonra zirve

noktasına ulaştığı ve sabah 10:00–11:00 saatleri arasında en düşük seviyelere indiği gözlenmiştir.

RLS şiddetini belirlemede, ayrıca tedaviye başlama ve izlemede referans olması açısından şiddet skalası kullanılması önerilmektedir. “John Hopkins RLS şiddet skalasında” semptomlar 0-3 arasında değerlendirilir,⁵⁰

- 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.

Belirtilerin değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilebilmesi için şikayetlerin şiddeti, gün içinde etkilediği süre, sıklık, neden olduğu uyku bozukluğu ve gündüz uykululuk gibi özellikleri 10 soru ile değerlendiren “Huzursuz Bacak Sendromu Şiddet Skalası” da kullanılır (Ek).

RLS Patofizyolojisi

RLS patogenezi konusunda 1960 yılında Karl Ekbom, hastalığın anemi veya lokal iskemi sonucu dokularda ortaya çıkan ve biriken metabolitlere bağlı olabileceği fikrini ortaya atmıştır.³⁵ Ancak bu görüş daha sonraki yıllarda desteklenmemiştir. RLS patofizyolojisini araştıran çalışmalarda PLMS ve RLS, uyku ve uyanıklıkta birbirinin devamı olarak değerlendirilmiş ve patogenezlerinin de ortak olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle her iki hastalığın fizyopatolojisini değerlendirmeye yönelik çalışmalara değinilecektir.

Korteks ve Subkortikal yapılar

PLMD’de gözlenen hareketler, babinski bulgusundakine benzer ayak başparmağında dorsifleksiyon ve diğer parmaklarda abdüksiyon şeklinde olduğu için patofizyolojide supraspinal merkezlerin spinal merkezler üzerine uykudaki inhibisyonlarının yetersizliği suçlanmıştır.⁵¹ TMU çalışmalarında kortekste inhibisyonun azaldığı ve fasilitasyonun arttığı gözlenmiş ve bu sayede patogeneze objektif veriler elde edildiği kabul edilmiştir. Fonksiyonel motor değişiklikler kortiko-subkortikal hipereksitabilitenin varlığını doğrulamış ve supraspinal motor ağın disinhibisyonunun medulla spinalisteki jeneratörü etkilediği görüşünü desteklemiştir.⁵²⁻⁵⁴ Ayrıca istemsiz hareketlerden önce EEG’de kortikal hazırlayıcı aktivite olduğu, bu aktivitenin istemsiz hareketlerin simule edildiği istemli hareketlerle aynı

bölgede daha düşük amplitüdü olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir.⁵⁵ Buna karşılık geri averajlama tekniklerini kullanan bazı çalışmalarda bacak hareketleri öncesinde “Bereitschaft potansiyelleri”nin (kortikal hazırlık potansiyelleri) varlığı kanıtlanamamıştır.⁵⁶ Ayrıca üst motor nöron lezyonuna neden olan beyin damar hastalığı gibi hastalıklarla RLS veya PLMS arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır.

Bazı çalışmalarda yapısal incelemeler ile kortikal ya da subkortikal beyaz veya gri cevherde morfolojik değişiklikler olduğu gösterilmiş olmasına rağmen^{57,58} diğer bir çalışmada tedavi almamış RLS hastalarında benzer bulgular izlenmemiştir.⁵⁹ Bu durum, RLS'nin piramidal yollardan kaynaklanabileceği gibi non-piramidal yollarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, dorsolateral yolak veya diensefalo-spinal dopaminerjik yolların da fizyopatolojide rol oynayabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür.⁶⁰ Örneğin, farelerde diensefalik A11 dopaminerjik hücrelerinin hidrokسيدopamin ile lezyona uğratılması, RLS'ye benzer davranışsal belirtilere neden olmuştur. Bununla beraber, RLS hastalarında üst motor nörona ait nörolojik bulgular olmaması nedeni ile⁴⁸ üst motor nöron lezyonlarının ancak kısmen etkili olabileceği ileri sürülmüştür.¹ Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel (Somatosensory Evoked Potential, SEP) çalışmaları da korteksin bacak hareketleri ya da duysal belirtilerde birincil olarak rol almadığını göstermiştir.⁶¹

Beyin Sapı ve Retiküler Aktive Edici Sistem

PLM ile ilgili fonksiyonel MRG çalışmalarında nukleus ruber ve beyin sapının etkilendiği gösterilmiştir.⁷ Trenkwalder ve arkadaşları⁶² PLM'de jeneratörün medulla spinalis'in lumbosakral seviyesinde olduğunu ve beyin sapı disinhibisyonunun rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. PLMS'de izlenen hareketler, babinski refleksinin yanı sıra fleksör çekilme refleksine de benzediği için bu refleksin oluşumunda rol oynayan dorsal retikülospinal yolak da RLS patogenezinde etkili olabilir.⁶

Son yıllarda uykuya ait bir diğer spesifik periyodik patern olarak tanımlanan ve fizyolojik uyku ya da çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunan “siklik alternan patern” (cyclic alternating patern; CAP) PLMS ile aynı ritme sahiptir ve yapılan birçok çalışmada periyodik hareketlerin, %92 düzeyinde CAP'ın aktif A fazında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca PLMS hastalarında CAP frekansı ve süresi artmış olarak bulunmuştur.⁶³ Bu bulgular bacak hareketlerinin beyin sapının bilinmeyen bir seviyesinde, retiküler eksitabilitede ritmik

değişikliklere neden olan bir “pacemaker” tarafından ortaya çıkarıldığına işaret etmektedir.⁶⁴ Wechsler ve arkadaşları³ ise pons veya daha rostral seviyelerden kaynaklanan hipereksitabiliteye bağlı beyin sapı ve medulla spinalis hipereksitabilitesiyle uyumlu elektrofizyolojik bulgular saptamışlardır. Ekstremitte hareketlerinin ön planda olması, buna karşılık yüzü içermemesi pons kaudalindeki jeneratörden kaynaklandığını akla getirmektedir. Bu bölgedeki ilk grup uykuyu düzenleyen mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar ve ikinci grup ağrıdaki olası motor aktiviteyi düzenleyen diensefalospinal sistemde yer alan dopaminerjik nöronların etkilenmesinden kaynaklanabilir.²⁹

Patofizyolojide beyin sapındaki yapıların rolü görüntüleme çalışmaları ile araştırılmıştır. PLMS’i olan MS hastalarında beyin sapı bölgesinde lezyon yükünün daha fazla ve lezyonların daha büyük olması da⁶⁵ beyin sapı görüşünü desteklemiştir.¹ Fonksiyonel MRG çalışmalarında, hareketler sırasında pons ve nukleus ruberin aktivasyonu ile birlikte kortikal aktivasyonun olmaması yine subkortikal kaynağa işaret etmiştir.⁶⁶ Bir diğer fonksiyonel MRG çalışmasında, bacaklarda huzursuzluk hissedilmesi sırasında serebellumda bilateral aktivasyon ile birlikte, kontralateral talamusun aktivasyonu gösterilmiştir.⁷ Aynı çalışmada, RLS ile birlikte PLMS olan hastalarda nukleus ruber ve beyin sapı retiküler aktivatör sistemde de aktivasyon varlığı 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 ganglion ve nukleus ruberin tutulumu gösterilmiş, fakat altta yatan etiyoloji tanımlanamamıştır.⁶⁷

Medulla Spinalis

PLM ve RLS’deki istemsiz hareketlerin spinal veya propriospinal kaynaklı olması da olasıdır.⁶⁸ Tam torakal medulla spinalis kesilerinde PLM’nin,^{6,69} medulla spinalis lezyonu ya da spinal anestezilerde PLMD’nin ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁷⁰ Bir hipoteze göre; bu hastalardaki bacak hareketleri, iç uyarana yanıt olarak ortaya çıkan bir spinal fleksör reflektir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan osteoartritik dejenerasyonlar ve uyku sırasındaki bazı pozisyonlar da medulla spinalis ve spinal sinir köklerinde irritasyona yol açarak bu refleksi başlatabilmektedir.⁶² Diğer bir teori, medulla spinalis eksitabilitesindeki artıştır. Medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda, RLS hastalarında kontrol grubuna göre medulla spinalis eksitabilitesinin anlamlı olarak arttığı, uyku esnasında çoklu geç cevapların ortaya çıktığı

gösterilmiştir.⁷¹ Ayrıca, multipl skleroz (MS), sirengomyeli veya miyelopati gibi medulla spinalisin etkilendiği hastalıklarda gözlenen RLS’de, lezyonların spinal nöronal eksitabiliteyi arttırarak hastalığı ortaya çıkardığı gösterilmiştir.⁷² Başka bir çalışmada ise RLS-PLMS hastalarında gözlenen kas aktivasyon paterni, propriospinal mekanizmaların varlığını doğrulamaktadır.⁶² Medulla spinaliste GABA agonisti olarak işlev yapan baklofen PLM’i başarıyla tedavi edebilmiştir.⁷³ RLS hastalarında yapılan bir çalışmada gece gözlenen periyodik hareketlerin kaynağının L4-S1 ve C6-C7 segmentlerdeki disinhibisyonla ilişkili olduğunu bildirilmiş fakat bu bölgelerdeki eksitabilitenin neden ayrıcalıklı olduğu açıklanamamıştır.⁷⁴ Fleksör refleks yanıtın değerlendirildiği RLS-PLM hastalarında medulla spinaliste eksitabilitenin arttığı, fakat bunu kolaylaştıranın supraspinal inhibisyonun kaybı olduğu görüşü vurgulanmıştır.⁷¹ Bucher ve arkadaşları⁷⁵ manyetik rezonans görüntüleme (MRG), GKR, temporalis superfisiyalis kasının eksteroseptif supresyonu (ES) ve soleus kası H- refleksini kullanarak RLS hastalarında beyin, beyin sapı ve spinal yolları incelemişler, patolojik elektrofizyolojik ve görüntüleme bulgusu saptamamışlardır.

Periferik Sinir Sistemi

Periferik nöropatili (PN) hastalarda yapılan bir araştırmada RLS prevalansı genel topluma yakın bulunmuştur.⁷⁶ RLS saptanan bazı hastalarda da PN bulgularına rastlanılabilir. Fakat PN’de diurnal ritmin belirgin olmaması⁷⁷ RLS’in sadece PN’ye bağlı olması olasılığını azaltmaktadır.¹ Nitekim RLS hastalarında posterior tibial ve median sinir SEP yanıtları normal bulunmuş,⁶¹ bu sonuçlar bu hastalıklarda primer afferent duysal bir bozukluğun olmadığını ortaya koymuştur.

İlgili Nöral Ağlar

RLS ve PLMS’nin patofizyolojisinde DA önemli rol oynar. Dopaminerjik hipofonksiyon ilk kez 1982 yılında Şevket Akpınar tarafından bildirilmiştir.¹³ Farmakolojik gözlemler merkezi sinir sisteminde dopaminerjik sistemlerin daha ön planda etkilendiğine işaret etmektedir:

Dopamin sistemleri

RLS ve PLM, L-dopa ve dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilebilir ve DA antagonistleri, belirtilerin kötüleşmesine neden olur.^{46,78-80} RLS hastaları arasında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) DA ve homovanilik asit oranlarının arttığı bulunmuştur. Yüksek ateş sırasında RLS belirtilerinin kaybolmasının da vücuttaki DA depolarının aktive olmasıyla ilgili olabileceği

ileri sürülmüştür.⁸¹ Hareketlerle kaybolmasının altında da olasılıkla benzeri bir mekanizma yatmaktadır.⁸¹ Demir eksikliği de DA üretimi üzerinden etkili olmaktadır. Çünkü biyosentezindeki enzimlerde demir görev almaktadır. Ayrıca BOS'taki demir düzeyi incelemeleri⁸² ile fonksiyonel MRG⁵⁰ ve otopsi⁸³ bulguları da beyinde demir eksikliği olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmalar RLS'nin merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik aktivitenin azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. PET ve SPECT çalışmaları da subkortikal dopaminerjik sistemdeki bozukluk ile uyumludur.^{84,85}

Opioid sistemi

Çeşitli opioid ajanların RLS belirtilerini bastırabilmesine karşın nalloksanın L-dopa etkisini engelleyememesi ve opioid reseptörlerinin bazal ganglionlar, serebellum ve medulla spinaliste dağılmış olması birincil bozukluğun DA sisteminde olduğu ve olasılıkla opioid sisteminin ikincil olduğunu düşündürmektedir.

Diğer gözlemler

Periyodik olmayan miyoklonusta serotonin aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir, fakat serotonin PLM tedavisinde etkili değildir, hatta serotonin gerilim inhibitörlerinin kullanımı, belirtilerin kötüleşmesine neden olmaktadır.⁶⁷

Bu çalışmalar ışığında, RLS'nin patofizyolojisinde medulla spinalis ile bazal ganglionlar arasında kalan sinir sistemi bölgesinin rol aldığı büyük ölçüde kabul görmüş, fakat yapısal bir lezyon ile kesin ilişki gösterilememiştir.⁸⁶ Son araştırmalara göre demir eksikliği ve/veya genetik faktörlerin tetiklediği subkortikal alanda DA iletiminde fonksiyonel bozulmanın, duysal-motor kortikal sistemde inhibisyonun azalmasıyla sonuçlandığı hipotezi yaygın kabul görmektedir.⁸¹

RLS'de elektrofizyolojik incelemeler

Bugüne dek RLS fizyopatolojisinde tartışılan merkezi ve periferik sinir sisteminin incelenmesinde çok sayıda elektrofizyolojik yöntemler ile çok sayıda incelemeler yapılmıştır. Bunlar içinde periferik ileti, H-refleksi, F yanıtı, GKR, GKR-TE, ES çalışmaları ve TMU incelemeleri sayılabilir. Tek, çift veya repetitif uyarılar verilerek uygulanan TMU, hareket bozukluğu hastalıklarının fizyopatolojisini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada, çalışmamızda kullanılan elektrofizyolojik incelemelerden söz edilecektir.

I. Transkraniyal Manyetik Uyarım

Klinik uygulamalar açısından 1980’de motor korteksin yüksek voltajlı elektrik uyarılarla uyarılabileceğini gösterilmiştir.⁸⁷ Bu teknik, normal kişiler ve çeşitli nörolojik hastalıklarda santral motor yolların incelenmesini sağlamasına karşın ağırlı olması nedeni ile tercih edilmemektedir. 1985’de ise insan beyni saçlı deriden manyetik uyarım ile uyarılmıştır.⁸⁸ TMU, saçlı deri üzerine yerleştirilen ‘coil’ içindeki elektrik akımının etkisiyle kısa ve yoğun bir manyetik alan oluşturarak nöron veya aksonları depolarize edebilir.⁸⁹ Manyetik uyarım ile doku çevresinde manyetik alan oluşturulur ve bu alan dokuda elektrik akım oluşturulmasını sağlayarak dokuyu uyarır. İlk olarak piramidal hücrenin uyarıldığı kabul edilir (direk dalga, D dalgası). D dalgasını çeşitli aralıklarla ortaya çıkan I dalgaları (indirek dalgalar) takip eder. I dalgalarının ise çeşitli intrakortikal nöronlar tarafından uyarılan kortikospinal hücrelerin transsinaptik eksitasyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir.⁹⁰ Motor uyarılmış potansiyellerin (motor evoked potentials, MEP) latans ve amplitüdüleri uyarana bağlı olarak değişir. Eğer hedef kas istemli olarak kasılırsa ‘fasilitasyon’ ortaya çıkar, bu kasa ait MEP latansı daha kısa, genliği daha büyük elde edilir.^{91,92}

Primer motor korteks yeterli yoğunlukta uyarıldığında, tüm kortikospinal yolağın fonksiyonel bütünlüğünün incelenmesi sağlanır.⁹³⁻⁹⁵ Tanısal olarak kullanılabileceği hastalıklar kesin olarak listelenmemiş olmasına karşın MS, posttravmatik, neoplastik ve kompresif miyelopatiler, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), inme, epilepsi ve distoni gibi hastalıklarda uygulanabilmektedir.⁹⁶

TMU parametreleri kortikal eksitabiliteki değişimleri yansıtır. Bu sayede TMU motor planlama ve bilişsel işlevler konusunda bilgi sağlayabilir. Tek, çift ya da repetitif uyarım teknikleri kullanılabilir. Tekli uyarımla, MEP latans ve genliği, santral ileti zamanı, istirahat motor eşik (İME), aktif motor eşik (AME) ve kortikal sessiz periyod (KSP) ölçülerek kortikospinal yolağa ait iletim ve motor korteks eksitabilitesi değerlendirilebilir. Çift uyarımla değerlendirilen parametreler ise intrakortikal inhibisyon (İKİ) ve intrakortikal fasilitasyondur (İKİF).

Santral ileti zamanı, korteksten motor ön boynuza kadar olan ileti zamanının ölçümüdür. Korteksten kasa kadar olan iletim ile periferik iletim arasındaki farkı yansıtır. Kasa %5-20 oranında kası yaptırılırken ölçülmesi önerilir,⁹⁷ ayrıca kasılmanın derecesinden etkilendiği gibi ‘coil’ pozisyonu ve akımın yönünden de etkilenmektedir. Erişkinlerde normal değerler hesaplanmıştır.⁹⁸ Patolojik düzeyde uzamanın nedenleri arasında MS, iskemik inme,

miyelopatiler ve kortikospinal yolağı etkileyen nörodejeneratif hastalıklar yer alır. ^{91,99-101} Uygun şiddette manyetik uyarım sağlandığında kontralateral ekstremiteden de MEP elde edilebilir. Normal MEP genliği kortikospinal yolağın ve motor korteks eksitabilitesinin sağlam olduğunu yansıtır.

İME, verilen uyarıların yarısında en az 50 μ V amplitüdümlü yanıt oluşturabilen uyarandır. Eksitator internöronlar ve kortikospinal nöronların eksitabilitesi ile küçük ve yavaş yayılım yapan (propagating) piramidal nöronların eksitabilite eşiğini yansıtır. AME ise hafif derecede kasılan kasta uyarıların yarısında 100 μ V'luk yanıt oluşturmak için gereken uyarandır. Bu eşik hızlı yayılım yapan nöronların fonksiyonel bütünlüğünden de etkilenmesi olasıdır. Motor eşik yükselmiş olması motor yolakta hasar olduğunun göstergesidir, azalmış olması ise eksitabilitenin arttığını gösterir. Kişiler arasındaki farklar değişkenlik gösterdiğinden sadece eşik değerlerin çalışılmasının yararlılığı düşüktür.

Aktif kas kasısı sırasında verilen uyarıyı takiben MEP ortaya çıktıktan sonra neden olduğu supresyona bağlı elektromiyografik açıdan gözlenen sessiz dönem, KSP olarak isimlendirilir. Olasılıkla Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılıklı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevini yansıtmaktadır. ¹⁰²

İKİ ve İKF ise farklı aralıklarla eşik altı ve eşik üstü uyarı uygulanmasıyla ortaya çıkar. Eşik üstü uyarıdan 1-5 msn önce verilen şartlayıcı uyarı MEP genliğinin düşmesine neden olur. Yine GABA aracılığı ile kortikokortikal inhibisyonu yansıtmaktadır. Daha uzun interstimulus intervallerde (7-20 msn) ise şartlayıcı uyarı MEP amplitüdünün artmasına neden olur, bu mekanizma ise glutamaterjik (NMDA) aracılıklıdır.

İKİ azalması ya da kaybının kortikal motor alanlarla bağlantılı inhibitör subkortikal yolların aktivitesindeki azalmayı yansıttığı saptanmıştır. ¹⁰³ Beyindeki GABAerjik aktiviteyi arttıran ilaçların da İKİ'yi arttırıp İKF'yi deprese ettiği gösterilmiştir. ^{104,105} Ayrıca dopaminerjik reseptör agonistlerinin de benzer etkisi olduğu görülmüştür. Bu nedenle DA reseptör agonistlerinin intrakortikal eksitabilitenin modülasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Bu etki striyatal dopaminerjik reseptörler üzerinden ya da direk motor kortekse olan etkisi sonucunda olabilir. ¹⁰⁶ Sağlıklı kişilerdeki MEP çalışmalarında egzersiz ve istirahat sonrası MEP amplitüdlерinin arttığı izlenmiştir (sırasıyla 'post-exercise facilitation' ^{107,108} ve 'delayed facilitation'. ¹⁰⁹ Egzersiz sonrası fasilitasyonun motor eksitabilitenin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Gecikmiş fasilitasyonun ise intrakortikal sinaptik reorganizasyon sonucu olduğu ileri sürülmüştür.

Dış faktörlerin yanı sıra kişiye bağlı dikkat düzeyi, hormonal değişimler veya yorgunluk da MEP amplitüd ve latanslarını etkileyebilir. ^{110,111}

Manyetik uyarımın şimdiye kadar kullanılan nörofizyolojik yöntemlerden en güvenilir olanlarından olduğu savunulmaktadır. Özellikle tek ve kısa süreli uyarıların beyinde zararlı etkileri olmadığı bilinmektedir.¹¹² Hemen tüm hekimler manyetik stimülasyonla 'kindling' benzeri etki oluşturmaktan korksa da 20 yıl içindeki tecrübeler ile tekniğin güvenli olduğu bilinmektedir. Sağlıklı ve epileptik bireylerde nöbet oluşturma riski araştırılmış ve EEG incelemelerinde değişim oluşturmamaları ve epilepsi nöbetine neden olmadığı ya da epileptiklerde nöbetlerin sıklaşmasına yol açmadığı bildirilmiştir.¹¹³ Ancak repetitif TMU'yu takiben az sayıda olguda nöbet görülmüştür.¹¹² SPECT çalışmalarında beyin kan akımında değişiklik ve psikometrik testler ile kalıcı yüksek kortikal işlev bozukluğu saptanmamıştır. Ancak manyetik uyarım, anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objelerin yerlerinden oynamalarına neden olabileceğinden bu hastalarda kontrendikedir.

II. Göz Kırpma Refleksi ve Göz Kırpma Refleks Eksitabilitesi incelemeleri:

GKR, götürücü (afferent) yolu trigeminal sinirin oftalmik dalı, getirici (efferent) yolu ise fasiyal sinir olan ve supraorbital sinirin elektriksel uyarımı ile elde edilen bir refleks incelemesidir. R₁ yanıtı (Response 1), uyarı ile aynı tarafta elde edilir, yaklaşık 10–12 ms latanslı bir yanıtır¹¹⁴ ve klinikte farkedilebilir bir yanıt ile ilişkili değildir. R₁ oluşumunda trigeminal sinir ana duysal nükleusu ile aynı taraftaki fasiyal motor nükleus arasındaki sinapsın rol oynadığı ileri sürülmüştür.¹¹⁵ Yaklaşık olarak 30–40 ms latanslı R₂ yanıtı (Response 2) ise, her iki tarafta elde edilir.¹¹⁴ R₂ yanıtının oluşumunda spinal trigeminal nükleus ile iki taraflı fasiyal motor nükleus arasındaki polisınaptik yollar rol oynamaktadır.¹¹⁶ Trigeminal uyarı pons ve medulla oblongata boyunca aşağıya kadar iner ve medulla oblongatanın en alt kısmında liflerin bir kısmı çapraz yaparak karşıya geçer ve iki yanlı lifler retiküler formasyon içinde ilerleyerek fasiyal sinir motor nükleuslar ile bağlantı kurarlar. R₂ yanıtları, klinik olarak göz kırpma şeklinde gözlenir. GKR fasiyal sinirin tamamı, trigeminal sinir ve ilişkili beyin sapı yollarının fonksiyonel bütünlüğünü yansıtmaktadır.¹¹⁴

Fasiyal sinir motor nöronları ve beyin sapındaki internöronlarının eksitabilitesi, TE ile tayin edilmektedir. TE, birbirinin ardısıra ikili uyarılar ile elde edilen yanıt amplitüd/alanlarının birbirlerine oranının dikey koordinata ve uyarılar arasında geçen zamanın yatay koordinata yerleştirilmesiyle oluşturulur. Bu eğrinin düşük uyarı aralıklarında yüksek değerlere kayması GKR-R₂ komponentinin yolu üzerinde yer alan internöronların eksitabilite artışını göstermektedir.^{117,118}

Bu reflekslerin başlıca etkilendiği alanlar fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutulumlarıdır.¹¹² Fasiyal sinir parezisinde ipsilateral yanıtlar alınamayabilir, erken dönemde yeniden ortaya çıkmaları ise iyi prognoz göstergesi olabilir. Hemifasiyal Spazmda R₂ yanıtında saptanan artış için fasiyal motonöronlar ve beyin sapı internöronlar düzeylerinde hipereksitabileden bahsedilmektedir. Yine beyin sapı, kortiko-bulber ya da ekstrapiramidal tutulum bulguları olan hastalıklarda GKR'de çeşitli değişiklikler saptanmıştır. GKR'nin özellikle R₂ bileşenine ait erken toparlanma Parkinson hastalarında tanımlanmış,¹¹⁹ ardından blefarospazm, spazmodik disfoni, servikal distoni gibi çeşitli fokal distoniler,¹²⁰⁻¹²³ hemifasiyal spazm¹²⁴ ve periferik yüz felci ile post fasiyal sinkinezi sendromu¹²⁵⁻¹²⁷ gibi tablolarda da bu özelliğin olduğu değişik yazarlarca gösterilmiştir.

III- F yanıtı

Motor sinirin supramaksimal uyarımı ile meydana gelen geç yanıtta F dalgası ismi verilir. Verilen uyarı bölgesinden antidromik yönde ilerleyen uyarılar kendi motor hücrelerini yeniden aktive eder. Antidromik iletimle tüm motor nöronlar uyarılmadığı için F yanıtı, M yanıtına göre daha küçük amplitüdü ve uyarım ters yönde daha uzun mesafe katettiği için daha uzun latanslıdır. Her uyarımda farklı motor nöron grubu uyarıldığı için F yanıtı şekilleri farklıdır. F dalgası elde etmek için yüzeysel elektrotlardan aktif olan kasın karın bölgesine ve referans elektrod kasın tendonuna yerleştirilir. Filtreler 10 kHz-100 Hz arasında ve amplifikatör duyarlılığı 100-200 mikrovolt olacak şekilde ayarlanır. F yanıtı amplitüdü, minimum ve ortalama latansı, persistansı ve eksitabilitesi ölçülebilir. F dalgasının amplitüd ve süresi antidromik olarak eksite edilen motor akson sayısı ve iletimleri ile bağlantılıdır. Bu nedenle bu inceleme ilgili motor nöron havuzunun eksitabilite düzeyiyle ilgilidir.¹¹² Tek bir kayıttan elde edilen F ve M yanıtlarının amplitüdünün birbirine bölünmesinin ise antidromik akımla aktive edilen motor nöronları temsil ettiği düşünülebilir. Bu oran üst motor nöron lezyonlarında %5'i aşabilir. Ayrıca F eksitabilitesinin medulla spinalis yaralanması ya da miyelit gibi durumların akut döneminde azaldığı, kronik dönemlerinde arttığı bilinmektedir. Kronik tetanus ve Stiff-Man sendromunda da F yanıt amplitüdü artış gösterir.

III. BİREYLER ve YÖNTEM

Bireyler:

RLS hastalarındaki temel özelliklerden biri olan sirkadiyen ritmin varlığının elektrofizyolojik olarak araştırılması amacı ile primer RLS tanısı alan 11 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu olarak 8 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 2). RLS grubundaki hastaların yaş ortalaması $50,2\pm 13,3$, hastalık başlangıç yaşı ortalaması ise $48,1\pm 16,9$ idi.

Tablo 2. RLS hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik bilgileri.

	RLS grubu	Kontrol grubu
Ortalama yaş (\pm SD, yıl)	50,2 \pm 13,3	48,1 \pm 16,9
Yaş aralığı (yıl)	23-66	23-70
Cinsiyet (K/E)	5/6	4/4
Başlangıç yaşı (ortalama \pm SD, yıl)	37,7 \pm 11,7	-
Başlangıç yaşı aralığı (yıl)	20-54	-

RLS grubunda yer alan hastaların tanısı Uluslararası RLS Çalışma Grubu kriterleri doğrultusunda aynı uyku bozuklukları uzmanı tarafından konulmuştur. Sekonder nedenlerin kesin olarak dışlanması amacıyla çalışmaya dahil olan tüm bireylerde ferritin, vitamin B12, folat, glukoz incelemelerini de içeren rutin biyokimya tetkikleri yapılmıştır. RLS hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme ve dışlanmasında şu kriterler dikkate alınmıştır.

I. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

A. Hasta grubu için (Grup 1):

1. Uluslararası RLS Çalışma Grubu kriterlerine göre kesin olarak primer tipte RLS tanısı almış olması,
2. Daha önce RLS için herhangi bir tedavi almamış olması,
3. RLS şikayetlerinin haftada 4 gün ya da daha sık olması,
4. Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyecek başka bir hastalığının olmaması,
5. TMU açısından kontrendikasyon oluşturacak nörolojik, psikiyatrik/dahili hastalığının ya da ilaç kullanımının olmaması.

B. Kontrol grubu için (Grup 2):

1. Yaş ve cinsiyet açısından Grup 1 ile uyumlu olması,
2. Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyecek bir hastalığının olmaması,

3. TMU açısından kontrendikasyon oluşturacak nörolojik, psikiyatrik/ dahili hastalığının ya da ilaç kullanımının olmaması.

II. Dışlama Kriterleri

Grup 1 ve 2 için, anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objeleri olan hastalar ile elektrofizyolojik sonuçları etkileyebilecek depresyon, periferik nöropati gibi hastalıkların varlığı, nöropati nedeni olabilecek dahili hastalıkların varlığı, ilaç ve toksik madde kullanımı, antidepresan kullanımı.

Tez çalışması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmaya dahil olan bireylerden bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Çalışma ayrıca İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Yöntem:

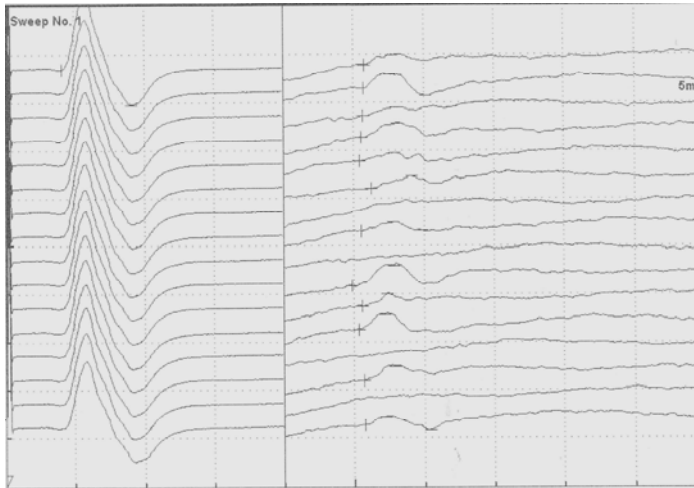
RLS dışında klinik olarak PLMD, obstrüktif uyku apne sendromu ya da insomni gibi başka uyku bozukluğu şüphesi olan 10 hastaya Embla A 10 (Flaga, Reyjavick, Iceland) ve Somnostar Alpha (Sensormedics, California, USA) cihazları ile PSG tetkiki yapıldı. Bu hastaların tamamına PSG öncesi SIT uygulanarak RLS tanısı elektrofizyolojik olarak da doğrulandı.⁸ PSG sırasında EEG (C3-A1; C4-A2), elektrookülogram (ROC-A1; LOC-A1), EMG (mentalis kası) kayıtları yapıldı.

Değerlendirmeye katılan tüm hasta ve sağlıklı kişilere, gece ve gündüz olmak üzere ikişer kez elektrofizyolojik incelemeler yapıldı. Periferik iletiyi değerlendirmek amacıyla ilgili sinirin motor ileti çalışmaları ve F-yanıtları değerlendirilerek hem polinöropati olan hastalar dışlandı hem periferik ve spinal eksitabilite incelendi. Beyin sapı incelemelerine yönelik GKR ve GKR-TE, santral değerlendirmeler için ise tekli uyaran ile TMU çalışmaları yapıldı. Bu incelemelerde Neuropack Sigma MEB-9100 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) EMG cihazı kullanıldı. Gündüz incelemeleri yakınmasız dönemde erken öğle saatlerinde, gece incelemeleri ise yakınmaların olduğu gece geç saatlerde (22:00-23:00) yapıldı. Gece ve gündüz incelemelerinin sıraları rastgele seçildi. Ayrıca manyetik uyarımın eksitabiliteyi değiştirebilmesi olasılığından dolayı gece ve gündüz incelemeleri farklı günlerde uygulandı. İncelemeler, normal oda ısısında ve sessiz bir ortamda yapıldı. TMU'ya dış uyaranların etkisini engellemek için dikkat seviyesi sabit tutulmaya çalışıldı, bu amaçla tetkik süresince hastanın verilen uyaranları sayması istendi ve her test sonunda sayı sorularak doğru olup olmadığı kontrol edildi.

Periferik elektrofizyolojik incelemeler:

Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerde sağ birinci dorsal interosseus kası (1DI) indeks kas olarak kullanıldı ve bu kasın Ag-AgCl yüzeyel elektrotlar kullanılarak kayıtlanması ile ulnar sinir motor ileti çalışması yapıldı. Supramaksimal elektrik uyarı ile sinir el bileği ve dirsek üstünden uyarıldı. Distal ileti zamanı (ms), birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü (mV), alanı ($\mu\text{V ms}$) ve sinir ileti hızı (m/sn) kaydedildi. Bu inceleme sırasında genlik 5 mV, analiz zamanı 2ms/div olarak ayarlandı. Filtre düzenlemeleri ise 5 kHz- 10 Hz şeklindeydi.

Aynı kayıtlama ile aynı sinirin bilekten supramaksimal uyarımı ile 20 F yanıtı elde edilerek yanıtların persistansı (%), minimum latansı (ms), ortalama amplitüdü (μV) ve F/M oranları kaydedildi (Şekil I). Bu inceleme sırasında genlik 0,1–0,2 mV, analiz zamanı 10ms/div olarak ayarlandı. Filtre düzenlemeleri ise 5 kHz - 10 Hz şeklindeydi.

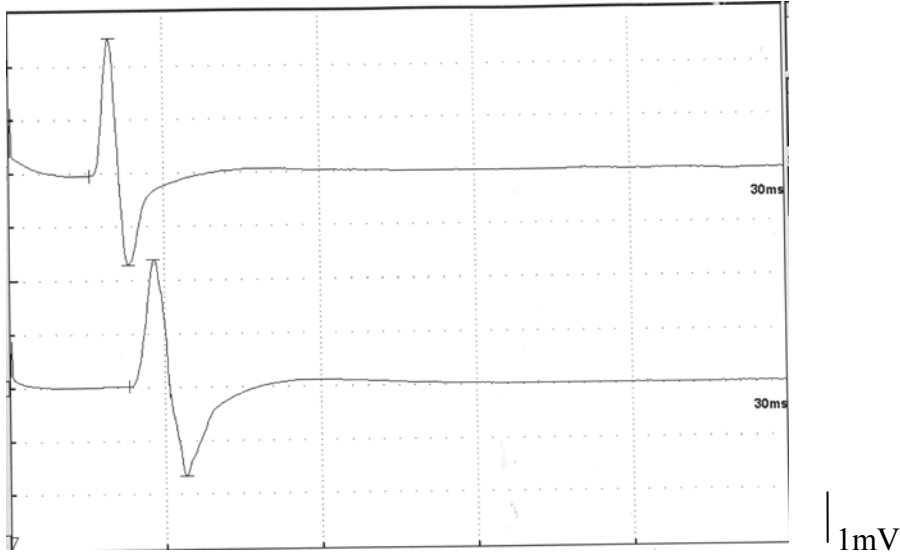


Şekil I. Bir sağlıklı kontrole ait gündüz elde edilen F yanıtları görülmekte (ÇTD, 23 yaş, kadın).

Santral elektrofizyolojik incelemeler:

TMU için MAGSTIM 200² model monofazik manyetik uyarı cihazı ve standart 90 mm dairesel uyarı “coil”i kullanıldı. Bu incelemede de sağ 1DI indeks kası, Ag-AgCl yüzeyel elektrotlar kayıt için kullanıldı. Tüm bireylerde inceleme, rahat bir koltukta oturtularak yapıldı. “Coil” sırası ile ensede orta hatta ve vertekse yaklaştırılarak ve yaklaşık %90 şiddetinde uyarı verilerek servikal ve skalp (C_Z) MEP yanıtları elde edildi. Genlik 1 mV, analiz zamanı 10 ms/div olacak şekilde ayarlandı. Filtreleme 5 kHz – 10 Hz aralığı kullanıldı. Lokalizasyonunun değişmemesini sağlamak için uyarım bölgeleri işaretlendi.

Servikal MEP incelemesinde, 'coil' ensede orta hatta yerleştirildi, cihaz çıktısının %80–100 şiddetinde 10–15 sn aralıklar ile 8 yanıt elde edildi. Skalp MEP incelemesinde, aynı uyaran şiddetinde 8 uyarı vertekse verilerek yanıtlar elde edildi. En kısa sürede elde edilen servikal ve skalp MEP yanıtları kabul edildi. Bu yanıtların latansı (ms) ve amplitüdü (mV) ölçüldü (Şekil II).



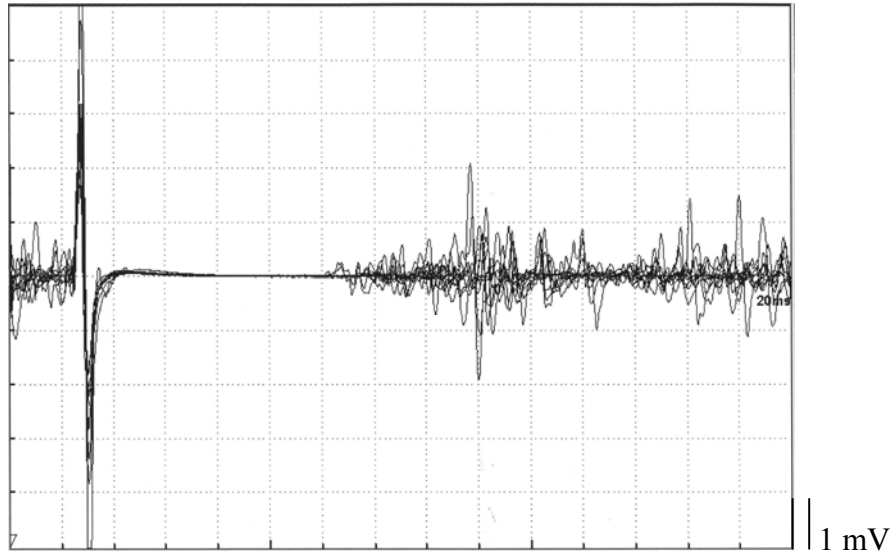
Şekil II. MT, 30 yaş, erkek sağlıklı kontrole ait servikal ve skalp MEP yanıtları.

Santral iletim zamanları (SİZ) (skalp - servikal) (ms) iki yöntem ile ölçüldü; *Santral iletim zamanı-F*; (*SİZ-F*) kortikal MEP ve periferik iletim zamanının farkı alınarak, $(F+M-1)/2$ formülü ile ve *Santral iletim zamanı-S* (*SİZ-S*) ise, skalp MEP latansı – servikal MEP latansı formülleri ile hesaplandı. Buradaki F değeri 20 ayrı F yanıtı arasında latansı en kısa olan ve M değeri ise motor yanıt latansıdır. Formüldeki 1 ise motor nöron antidromik olarak aktive edildiğinde ortaya çıkan gecikme zamanını temsil etmektedir.¹²⁸

İstirahat motor eşiğin (İME) incelenmesinde TMU, dominan hemisferin motor alanından uygulandı. 'Coil', indeks kas istirahatte iken en yüksek amplitüdün elde edildiği bölgeye yerleştirildi. Lokalizasyonunun değişmemesini sağlamak için bölge işaretlendi. Kas istirahat halindeyken en yüksek amplitüdü oluşturan uyaran şiddetiyle başlanıp maksimal uyaran şiddetine göre %2'lik düşmeler yapılarak 8 uyarının %50'sinde 100 μ V'luk genlikte MEP oluşturan değer İME olarak belirlendi. Uyarılar rastgele olarak minimum 10–15 saniye aralıklarla uygulandı.

İndeks kasın, maksimum kasısının %10'unu yapması sağlanırken kontralateral motor alandan uyarım ile 8 uyarımın %50'sinde 50 μ V genlikte MEP oluşturan değer de aktif motor eşik (AME) olarak kabul edildi. Kasılmanın şiddetini olabildiğince sabit tutmak için 2. parmağın adduksiyonunun miktarı hasta ve deneklere gösterildi ve kasının yapılıp yapılmadığı cihazdan elde edilen görüntü ve ses ile takip edildi. İME ve AME incelemeleri sırasında genlik 0,2 mV olarak ayarlandı.

KSP'nin (Şekil III) incelenmesi için aktif motor eşğin %140'ı şiddetinde uyarı kontralateral motor alandan uygulandı ve bu kayıt sırasında analiz zamanı sabit tutuldu, ancak genlik 1mV'a çıkarıldı, 10–15 saniye aralıkla 8 kez verilen uyarı ile elde edilen yanıtların ortalaması alındı.¹²⁹ Sessiz evrenin süresi, yanıtlar rektifiye edilerek ekranda gözlenen aktivitenin kesildiği ve yeniden başladığı süre olarak ms cinsinden hesaplandı.



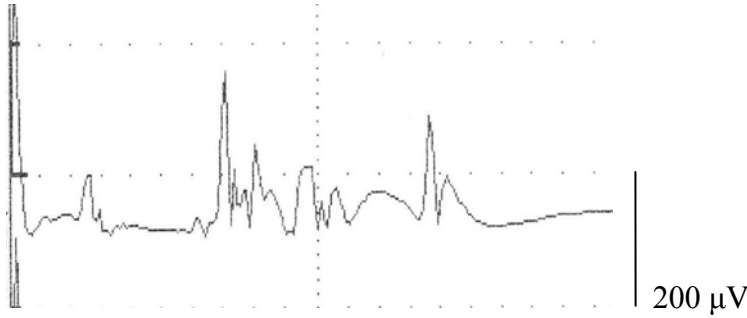
Şekil III. GL, 23 yaş, erkek RLS olgusunda kortikal sessiz evre.

Beyin sapı refleks incelemeleri

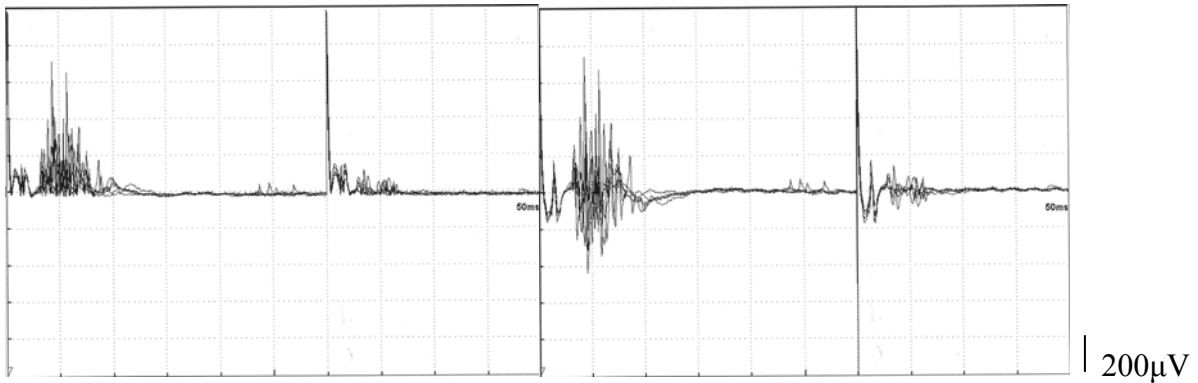
GKR yanıtları, standart yöntemle hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken supraorbital sinirin subkutan elektriksel uyarımı ve yüzeyel Ag-AgCl elektrodlarla kaydı ile elde edildi. Aktif kayıt elektrod orbicularis oculi kasının orbital kısmının ortasına, referans elektrod rima oculinin 2 cm lateraline, toprak elektrod alın bölgesine yerleştirildi. GKR için; elektrik uyarımının duyulduğu seviye olarak hesaplanan eşik değerinin 2,5–3 katı şiddetiyle (8-14 mA) rastgele minimum 20 sn aralıklarla olmak üzere ardı sıra 5 uyarım yapıldı, yanıtlar rektifiye edilerek incelenen parametrelerin ortalaması hesaplandı R₁, R₂ ve R_{2k} yanıtları için latans

latans (ms), süre (ms), amplitüd (μV), alan ($\text{ms } \mu\text{V}$) değerleri kullanıldı. GKR kayıtlarında analiz zamanı 10 ms/div, frekans filtreleri 3kHz-20 Hz ve amplitüd duyarlılığı 200 μV olarak ayarlandı.

GKR-TE'yi elde etmek için, GKR incelemesindeki uyarı şiddetleri kullanıldı. Birinci şartlayıcı ve ikinci test uyarısı olmak üzere ikili uyarılar 100, 300 ve 500 ms aralıklarda minimum 20 sn aralar ile 5'er kez uygulandı ve elde edilen yanıtlar rektifiye edilerek şartlayıcı ve test uyarıları sonucunda ortaya çıkan R_2 yanıtlarına ait yukarıda sayılan parametreler değerlendirilerek alınan yanıtların ortalaması hesaplandı. Analiz zamanı 100 ve 300 ms uyarılar sırasında 50 ms/div, 500 ms uyarı sırasında 0,1 s/div olarak ayarlandı. TE, yatay koordinata uyarılar arasında geçen süre, dikey koordinata ise ikinci uyarıyla elde edilen yanıtın, ilk uyarıyla elde edilen yanıtla oranlanmasıyla elde edilen yüzdesel değerlerin yer aldığı bir fonksiyon doğrusu şeklinde oluşturuldu. Tekli ve ikili uyarılar sonrası elde edilen GKR yanıtları ve GKR-TE Şekil-IV'de sunulmuştur.



Şekil IVa. FO, 42 yaşında, kadın hastada R_1 ve R_2 yanıtları



Şekil IVb. Aynı hastada 300 ms aralıklarla verilen uyarılar ile elde edilen birinci (şartlayıcı) ve ikinci (test) yanıtların rektifiye edilmiş ve ham görüntüleri.

İstatistiksel Analiz

Latans, süre ve amplitüd, depolandıkları EMG cihazından kursörle okunarak hesaplandı. Alan değerleri ise; EMG'nin kursoru ile ekranda yanıtın genişliği taranıp, mikrovolt milisaniye (μV ms) türünden elde edildi. Tüm değerler ortalama \pm SD şeklinde sunuldu. Diurnal etkinin olup olmadığının anlaşılabilmesi amacıyla gece ve gündüz elde edilen tüm parametreler hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu değerlendirmede dağılım homojen olmadığı için karşılaştırmada nonparametrik testlerden “wilcoxon testi” kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması ise Mann Whitney U testi” ile yapıldı. TE oluşturulurken 100, 300 ve 500 ms aralıklarla verilen uyarılarda elde edilen ikinci R₂ değerinin amplitüd ve alanı birinci R₂'ye oranlanarak yüzdesi hesaplandı ve hasta ve kontrol gruplarında gece gündüz verilerinin her biri için toparlanma eğrisi oluşturuldu. Değerlendirmeler “Friedman testi” ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandığında farkın kaynaklandığı intervalin saptanması için “posthoc Dunn testi” yapıldı.

Dil

Çalışmada kullanılan bilimsel kavramların Türkçelerinin ve Türkçe'de yaygın olarak kullanılan kısaltmalarının kullanılmasına özen gösterildi. Ancak İngilizce kısaltmaları Türkçelerine oranla daha yaygın bilinen kavramlar için İngilizce kısaltmalar kullanıldı, ilk kullanımlarında Türkçe ve İngilizce açık halleri birlikte verildi.

IV. SONUÇLAR

Klinik özellikler

RLS grubunun sadece 1'inde aile hikayesi pozitif bulundu, 2'sinde üst ekstremitelerde de yakınmalar mevcuttu. Hastaların 1'inde PLM, 4'ünde insomni ve 6'sında OSAS, RLS bulgularına eşlik etmekte idi (Tablo 3). Ferritin düzeyinin 3 hastada 40 ng/ml'nin altında olduğu ve sadece 1'inde laboratuvar normal değerinden düşük olduğu (9 ng/ml) izlendi.

Tablo 3. RLS hastalarının klinik özellikleri

	RLS
Aile hikayesi(%)	%10
PLM(%)	%10
Üst ekstremitte belirtileri (%)	%20
Frekans (/hafta)	5,5±2,3
İnsomni (%)	%40
OSAS (%)	%60
Epworth uykululuk (ortalama±SD)	6,4±7,3
RLS şiddet skalası	19,5±6,2
John Hopkins şiddet skalası	1,9±0,9
SIT	38,2±30,9

PLM, periodic limb movements; OSAS, obstruktif uyku apne sendromu; RLS, huzursuz bacaklar sendromu; SIT, suggested immobilisation test.

Elektrofizyolojik incelemeler:

RLS ve kontrol gruplarında gündüz elde edilen periferik ve santral incelemeler benzerdi ve normal sınırlar içinde bulundu. (Tablo 4). İstatistiksel açıdan anlamlı olmamasına karşın F/M oranının ve servikal MEP amplitüdünün RLS grubunda daha yüksek olduğu dikkati çekti. Beyin sapına yönelik elektrofizyolojik incelemelerde, R₁ süresi dışındaki R₁'e ait parametrelerde ve R₂ ya da R_{2k}'ye ait amplitüd, alan, latans ve süre parametrelerinde anlamlı fark yoktu. R₁ süresi RLS grubunda 7,5±1,1 ms iken kontrol grubunda 6,2±1,3 bulundu (p=0,039, z= -2,064). GKR-TE incelemelerinde hem kontrol hem RLS grubunda 100 ms'de toparlanma izlenmezken 500 ms'de belirgin toparlanma olduğu gözlemlendi. Toparlanma oranları 300 ms uyarı aralığında iki grupta da yaklaşık %50 ve 500 ms uyarı aralığında yaklaşık %75 idi (Şekil V). 100, 300 ve 500 ms uyarı aralıklarındaki yanıtlar hasta ve kontrol grupları arasında farklı değildi.

Tablo 4. RLS ve kontrol gruplarında gündüz elde edilen periferik ve santral yanıtlar ile beyinsapı refleks yanıtları.

	RLS	Kontrol	p	z
Motor yanıt (CMAP)				
Latans (ms)	3,3±0,5	3,5±0,5	0,321	-0,992
Amplitüd (mV)	10,9±3,4	14,2±4,3	0,083	-1,735
Alan (mV ms)	23,9±7,8	23,5±8,3	0,741	-0,330
İleti hızı (m/sn)	59,3±8,4	57,3±7,7	0,409	-0,826
F yanıtı				
Min latans (ms)	27,0±2,3	27,5±1,8	0,363	-0,909
Amplitüd (mV)	186,6±76,7	183,9±84,3	0,741	-0,330
Persistans (%)	70,1±16,7	67,6±27,5	0,869	-0,165
F/M oranı				
Amplitüd (mV)	0,4±0,3	0,2±0,1	0,069	-1,817
Santral ileti zamanı				
SİZ _C (ms)	8,2±3,2	7,5±0,8	0,836	-0,207
SİZ _F (ms)	7,4±3,1	7,3±2,9	0,741	-0,331
Servikal MEP				
Latans (ms)	13,9±2,2	13,7±1,1	0,803	-0,250
Amplitüd (mV)	5,6±5,1	3,6±3,3	0,564	-0,577
Skalp MEP				
Latans (ms)	22,2±3,4	21,2±1,2	0,741	-0,331
Amplitüd (mV)	6,0±4,1	5,1±2,4	1,000	0,000
İME (%)	59,4±14,9	59,1±12,7	0,752	-0,316
AME (%)	37,8±14,7	36,0±6,7	0,859	-0,178
KSP (ms)	47,2±30,8	44,6±35,1	0,934	-0,083
R₁				
Latans	11,3±0,4	10,4±1,3	0,083	-1,735
Amplitüd	183,8±88,1	249,7±97,0	0,099	-2,064
Alan	0,7±0,4	0,9±0,4	0,283	-1,073
Süre	7,5±1,1	6,2±1,3	0,039	-2,064
R₂				
Latans	36,1±4,2	33,5±3,0	0,364	-0,908
Amplitüd	344,5±162,4	350,7±132,7	0,869	-0,165
Alan	3,3±1,8	3,7±2,9	0,901	-0,124
Süre	34,0±5,5	32,9±12,2	0,741	-0,330
R_{2k}				
Latans	35,7±7,1	33,7±5,2	0,620	-0,496
Amplitüd	241,9±123,7	271,8±95,1	0,409	-0,826
Alan	2,3±1,2	3,0±2,0	0,364	-0,908
Süre	36,8±6,3	34,3±7,4	0,137	-1,486
100 msn interval				
Amplitüd	0-25,2	0-31,3	0,312	-1,012
Alan	0-30,5	0-14,5	0,221	-1,225
300 msn interval				
Amplitüd	52,4±49,6	54,9±19,5	0,535	-0,620
Alan	49,4±34,3	48,0±28,5	1,0	0,000
500 msn interval				
Amplitüd	76,0±45,4	87,3±32,9	0,117	-1,570
Alan	79,4±46,5	68,6±58,1	0,710	-0,372

Değerler ortalama±SD veya minimum-maksimum değer olarak verilmiştir.

SİZF (santral iletim zamanı)=MEP - (F + M - 1)/2 (F, minimum F latansı; M, distal uyarımla elde edilen CMAP latansı), SİZC (santral iletim zamanı)=MEP - C (C, servikal uyarımla elde edilen maksimal motor yanıtın latansı); MEP, motor uyandırılmış potansiyel; İME, istirahat motor eşiği; AME, aktif motor eşiği; KSP, kortikal sessiz periyod.

İki grup arasında gece elde edilen veriler karşılaştırıldığında ise santral parametrelerden İME ve AME'nin RLS grubunda daha düşük olduğu gözlemlendi, AME istatistiksel olarak anlamlılık taşımaktaydı (RLS grubunda $28,5 \pm 6,2$; kontrol grubunda $40,4 \pm 8,4$, $p=0,006$, $z=-2,761$). İstatistiksel anlamlılık saptanmasa da KSP'nin, RLS grubunda daha kısa olduğu dikkati çekti. Tekli uyarımla elde edilen GKR yanıtları iki grup arasında farklı değildi. Yine hem hasta hem kontrol grubunda 500 ms'de toparlanmanın daha fazla olduğu saptandı. Toparlanma oranları 300 ms uyarı aralığında iki grupta da yaklaşık %60 ve 500 ms uyarı aralığında yaklaşık %75 idi (Tablo 5).

Tablo 5. RLS ve kontrol gruplarında gece elde edilen periferik ve santral yanıtlar ile beyinsapı refleks yanıtları

	RLS	Kontrol	p	z
Motor yanıt (CMAP)				
Latans (ms)	3,3±0,7	3,4±0,3	0,836	-0,207
Amplitüd (mV)	10,6±2,2	13,2±3,9	0,099	-1,651
Alan (mV ms)	23,6±5,3	24,8±7,9	0,934	-0,083
İleti hızı (m/sn)	58,7±6,3	61,4±5,6	0,408	-0,828
F yanıtı				
Min latans (ms)	26,7±3,1	27,6±2,7	0,433	-0,785
Amplitüd (µV)	184,8±41,4	216,2±69,6	0,433	-0,785
Persistans (%)	69,7±20,6	65,2±21,5	0,507	-0,664
F/M oranı				
Amplitüd (mV)	0,2±0,1	0,2±0,04	0,186	-1,323
Santral ileti zamanı				
SİZ _C (ms)	6,7±1,4	7,1±1,5	0,159	-1,409
SİZ _F (ms)	6,2±1,6	5,6±2,0	0,247	-1,157
Servikal MEP				
Latans (ms)	14,2±1,9	13,7±1,4	0,457	-0,744
Amplitüd (mV)	3,7±3,3	4,5±3,1	0,457	-0,743
Skalp MEP				
Latans (ms)	20,9±2,6	20,7±1,9	0,869	-0,165
Amplitüd (mV)	3,2±2,2	4,6±1,9	---	--
İME (%)	53,7±18,9	60,4±9,4	0,316	-1,002
AME (%)	28,5±6,2	40,4±8,4	0,006	-2,761
KSP (ms)	45,5±30,1	56,2±49,1	0,509	-0,661
R₁				
Latans (ms)	11,7±0,9	10,7±0,9	0,063	-1,859
Amplitüd (µV)	260,0±100,5	290,1±122,0	0,457	-0,743
Alan (mV ms)	0,8±0,5	0,9±0,5	0,432	-0,785
Süre (ms)	7,2±1,2	6,5±1,6	0,386	-0,867
R₂				
Latans (ms)	34,2±5,9	31,9±2,1	0,620	-0,495
Amplitüd (µV)	379,6±127,9	344,9±96,3	0,509	-0,661
Alan (mV ms)	4,0±1,8	3,6±1,9	0,563	-0,578
Süre (ms)	37,1±9,9	34,7±15,3	0,934	-0,083
R_{2k}				
Latans (ms)	35,6±5,7	30,3±1,8	0,039	-2,064
Amplitüd (µV)	271,8±84,1	260,8±135,3	0,509	-0,661
Alan (mV ms)	2,4±0,9	2,3±1,4	0,804	-0,248
Süre (ms)	32,8±7,6	35,2±12,9	0,680	-0,413
100 msn interval				
Amplitüd (%)	0-21,6	0-37,2	0,161	-1,401
Alan (%)	0-29,8	0-25,3	0,133	-1,501
300 msn interval				
Amplitüd (%)	57,3±42,0	54,9±19,5	0,869	-0,165
Alan (%)	78,3±65,9	48,0±28,5	0,934	-0,083
500 msn interval				
Amplitüd (%)	75,9±45,4	87,3±32,9	0,509	-0,661
Alan (%)	79,4±46,5	68,6±58,1	0,283	-1,073

SİZF (santral iletim zamanı)=MEP - (F + M - 1)/2 (F, minimum F latansı; M, distal uyarımla elde edilen CMAP latansı), SİZC (santral iletim zamanı)=MEP - C (C, servikal uyarımla elde edilen maksimal motor yanıtın latansı); MEP, motor uyandırılmış potansiyel; İME, istirahat motor eşiği; AME, aktif motor eşiği; KSP, kortikal sessiz periyod.

Kontrol ve hasta gruplarının gece ve gündüz değerlerinin karşılaştırılmasında, RLS grubunda beyin sapı elektrofizyolojik incelemeleri arasında gece elde edilen R₁ alan ve amplitüdü daha yüksekti (Tablo 6). Gündüz R₁ amplitüdü 183,8±88,1 msn, gece 260,0±100,5 msn (p=0,021; z=-2,312), gündüz R₁ alanı 0,7±0,4 µV ms, gece 0,8±0,5 µV ms idi (p=0,041; z=2,046). Gece elde edilen R₂ latansı ise daha kısaydı (gündüz 36,1±4,2; gece 34,2±5,9; p=0,033, z=2,134). Toparlanma oranları 300 ms uyarı aralığında iki grupta da yaklaşık %50 ve 500 ms uyarı aralığında yaklaşık %75 idi. Santral incelemelerde eşik değerler gece incelemelerinde daha düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda ise gece ve gündüz verileri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 6. RLS grubunda gece ve gündüz elde edilen periferik ve santral yanıtlar ile beyinsapı refleks yanıtları

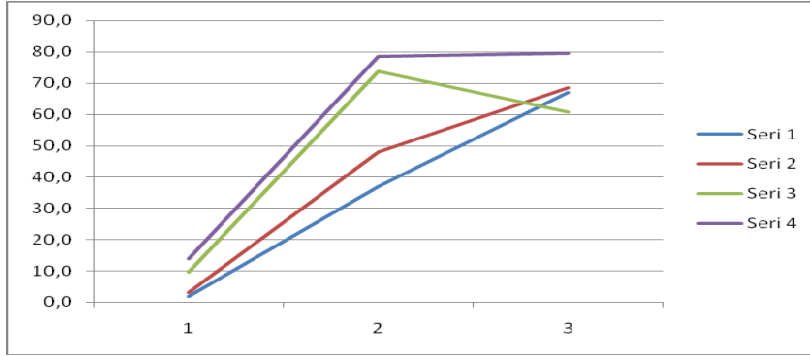
	Gündüz	Gece	p	z
Motor yanıt (CMAP)				
Latans (ms)	3,3±0,5	3,3±0,7	0,674	-0,421
Amplitüd (mV)	10,9±3,4	10,6±2,2	0,328	-0,978
Alan (mV ms)	23,9±7,8	23,6±5,3	0,646	-0,459
İleti hızı (m/sn)	59,3±8,4	58,7±6,3	0,508	-0,663
F yanıtı				
Min latans (ms)	27,0±2,3	26,7±3,1	0,656	-0,445
Amplitüd (µV)	186,6±76,7	184,8±41,4	1	0,000
Persistans (%)	70,1±16,7	69,7±20,6	0,959	-0,051
F/M oranı				
Amplitüd (mV)	0,4±0,3	0,2±0,1	0,534	-0,622
Santral ileti zamanı				
SİZ _C (ms)	8,2±3,2	6,7±1,4	0,142	-1,469
SİZ _F (ms)	7,4±3,1	6,2±1,6	0,197	-1,290
Servikal MEP				
Latans (ms)	13,9±2,2	14,2±1,9	0,109	-1,603
Amplitüd (mV)	5,6±5,1	3,7±3,3	0,790	-0,267
Skalp MEP				
Latans (ms)	22,2±3,4	20,9±2,6	0,139	-1,480
Amplitüd (mV)	6,0±4,1	3,2±2,2		
İME (%)	59,4±14,9	53,7±18,9	0,398	-0,845
AME (%)	37,8±14,7	28,5±6,2	0,089	-1,703
KSP (ms)	47,2±30,8	45,5±30,1	0,328	-0,978
R₁				
Latans (ms)	11,3±0,4	11,7±0,9	0,248	-1,156
Amplitüd(µV)	183,8±88,1	260,0±100,5	0,021	-2,312
Alan (µV ms)	0,7±0,4	0,8±0,5	0,041	2,046
Süre (ms)	7,5±1,1	7,2±1,2	0,328	0,978
R₂				
Latans (ms)	36,1±4,2	34,2±5,9	0,033	2,134
Amplitüd (µV)	344,5±162,4	379,6±127,9	0,213	-1,245
Alan (µV ms)	3,3±1,8	4,0±1,8	0,109	1,601
Süre (ms)	34,0±5,5	37,1±9,9	0,286	1,067
R_{2k}				
Latans (ms)	35,7±7,1	35,6±5,7	0,790	0,267
Amplitüd (µV)	241,9±123,7	271,8±84,1	0,286	-1,067
Alan (µV ms)	2,3±1,2	2,4±0,9	0,248	-1,156
Süre (ms)	36,8±6,3	32,8±7,6	0,248	1,156
100 msn interval				
Amplitüd (%)	0-25,2	0-21,6	0,310	-1,014
Alan (%)	0-30,5	0-29,8	0,499	-0,676
300 msn interval				
Amplitüd (%)	52,4±49,6	57,3±42,0	0,594	-0,533
Alan (%)	49,4±34,3	78,3±65,9	0,678	-0,415
500 msn interval				
Amplitüd (%)	76,0±45,4	75,9±45,4	0,721	-0,357
Alan (%)	79,4±46,5	79,4±46,5	0,203	-1,274

SİZF (santral iletim zamanı)=MEP - (F + M - 1)/2 (F, minimum F latansı; M, distal uyarımla elde edilen CMAP latansı), SİZC (santral iletim zamanı)=MEP - C (C, servikal uyarımla elde edilen maksimal motor yanıtın latansı); MEP, motor uyandırılmış potansiyel; İME, istirahat motor eşiği; AME, aktif motor eşiği; KSP, kortikal sessiz periyod.

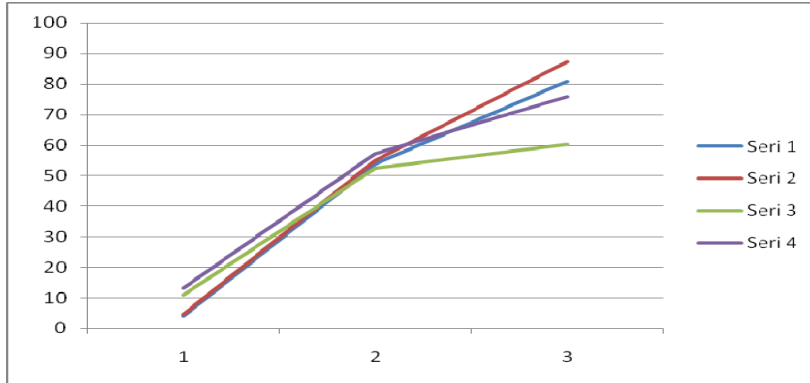
Tablo 7. Kontrol grubunda gece elde edilen periferik ve santral yanıtlar ile beyinsapı refleks yanıtları

	Gündüz	Gece	p	z
Motor yanıt (CMAP)				
Latans (ms)	3,5±0,5	3,4±0,3	0,345	-0,943
Amplitüd (mV)	14,2±4,3	13,2±3,9	0,674	-0,420
Alan (mV ms)	23,5±8,3	24,8±7,9	0,674	-0,420
İleti hızı (m/sn)	57,3±7,7	61,4±5,6	0,183	-1,332
F yanıtı				
Min latans (ms)	27,5±1,8	27,6±2,7	1	0,000
Amplitüd (µV)	183,9±84,3	216,2±69,6	0,484	-0,700
Persistans (%)	67,6±27,5	65,2±21,5	1	0,000
F/M oranı				
Amplitüd (mV)	0,2±0,1	0,2±0,04	0,575	-0,560
Santral ileti zamanı				
SİZ _C (ms)	7,5±0,8	7,1±1,5	0,400	-0,841
SİZ _F (ms)	7,3±2,9	5,6±2,1	0,161	-1,400
Servikal MEP				
Latans (ms)	13,7±1,1	13,7±1,4	0,778	-0,281
Amplitüd (mV)	3,6±3,3	4,5±3,1	0,575	-0,560
Skalp MEP				
Latans (ms)	21,2±1,2	20,7±1,9	0,352	-0,931
Amplitüd (mV)	5,1±2,4	4,6±1,9	---	--
İME (%)	59,1±12,7	60,4±9,4	0,624	-0,491
AME (%)	36,0±6,7	40,4±8,4	0,205	-1,266
KSP (ms)	44,6±35,1	56,2±49,1	0,484	-0,700
R₁				
Latans (ms)	10,4±1,3	10,7±0,9	0,401	-0,840
Amplitüd (µV)	249,7±97,0	290,1±122,0	0,263	-1,120
Alan (µV ms)	0,9±0,4	0,9±0,5	0,611	0,508
Süre (ms)	6,2±1,3	6,5±1,6	0,141	0,888
R₂				
Latans (ms)	33,5±3,0	31,9±2,1	0,161	1,400
Amplitüd (µV)	350,7±132,7	344,9±96,3	0,889	-0,140
Alan (µV ms)	3,7±2,9	3,6±1,9	0,575	0,561
Süre (ms)	32,9±12,2	34,7±15,3	1	0,000
R_{2k}				
Latans (ms)	33,7±5,2	30,3±1,8	0,208	1,260
Amplitüd (µV)	271,8±95,1	260,8±135,3	0,575	-0,560
Alan (µV ms)	3,0±2,0	2,3±1,4	0,208	-1,260
Süre (ms)	34,3±7,4	35,2±12,9	0,779	0,280
100 msn interval				
Amplitüd (%)	0-31,3	0-37,2	0,317	-1,000
Alan (%)	0-14,5	0-25,3	0,317	-1,000
300 msn interval				
Amplitüd (%)	54,9±19,5	54,9±19,5	0,889	-0,140
Alan (%)	48,0±28,5	48,0±28,5	0,263	-1,120
500 msn interval				
Amplitüd (%)	87,3±32,9	87,3±32,9	0,674	-0,420
Alan (%)	68,6±58,1	68,6±58,1	0,889	-0,140

SİZF (santral iletim zamanı)=MEP - (F + M - 1)/2 (F, minimum F latansı; M, distal uyarımla elde edilen CMAP latansı), SİZC (santral iletim zamanı)=MEP - C (C, servikal uyarımla elde edilen maksimal motor yanıtın latansı); MEP, motor uyandırılmış potansiyel; İME, istirahat motor eşiği; AME, aktif motor eşiği; KSP, kortikal sessiz periyod.

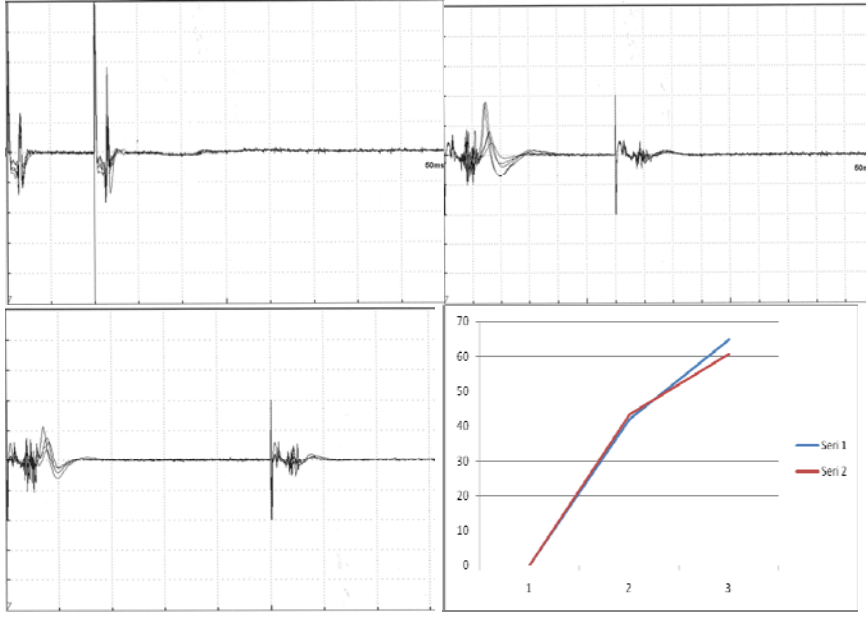


Şekil 5. 100, 300 ve 500 msn aralıklarla verilen çift uyarılar sonucu elde edilen GKR-TE “alan” değerlerinin grafik şeklinde gösterilmesi (*ISI interstimulus interval 1=100 ms, 2=300 ms, 3=500 ms; seri 1=kontrol gündüz, seri 2=kontrol gece, seri 3=RLS gündüz, seri 4=RLS gece*).



Şekil 6. 100, 300 ve 500 msn aralıklarla verilen çift uyarılar sonucu elde edilen GKR-TE “amplitüd” değerlerinin grafik şeklinde gösterilmesi (*ISI interstimulus interval 1=100 ms, 2=300 ms, 3=500 ms; seri 1=kontrol gündüz, seri 2=kontrol gece, seri 3= RLS gündüz, seri 4=RLS gece*).

Aşağıda bir örnek hastada (RB, 58 yaş, kadın) 100 ms'ye oranla 300 ve 500 ms aralıkla uyarın verildiğinde R_2 yanıtındaki amplitüd ve alan artışı görülmektedir. Bu hastaya ait amplitüd ve alana dair toparlanma eğrilerinde bu artışın derecesi izlenebilir (Şekil 7).



Şekil 7. Bir RLS olgusuna ait çift uyarınla elde edilmiş GKR yanıtları ve toparlanma eğrileri (RB, 58 yaş, kadın).

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, RLS'li bireylerde bu tablonun patogenezinde rolü olduğu ileri sürülen korteks, beyin sapı ve periferik sinir sistemindeki diurnal eksitabilite değişimleri çeşitli elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen RLS hastaları heterojen dağılım göstermekteydi, başlangıçtan itibaren 20 yıl gibi uzun süren ve bu nedenle gündüz de yakınmaların başladığı hastalar olması sonuçların yorumlanması aşamasında dezavantaj gibi gözükebilir. Fakat hiç tedavi almamış hastaların seçilmesine ve kısmen de olsa diurnal ritmin korunmuş olmasına özen gösterildi.

RLS patogenezinde korteksin rolü TMU çalışmalarının sonuçlarına dayandırılmaktadır.^{52,53} Bu konuda çeşitli çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Entezari-Taher ve arkadaşları⁵³ RLS hastalarında KSP'nin kısalığını, bunun subkortikal dopaminerjik sistemdeki bozukluktan kaynaklandığını ve inhibitör yollar üzerindeki disinhibisyonu yansıttığını öne sürmüşlerdir. Fakat bu çalışmada hastaların testen birkaç gün öncesine kadar ilaç kullanıyor olması bulguların rebound olarak artmasına neden olabileceği şeklinde eleştirilmiştir.⁵⁴ Kütükçü ve arkadaşları¹³⁰ ise kortikomotonöral eksitabilitede farklılık saptamamışlardır. Öte yandan, Gorsler ve Liepert¹³¹ RLS hastalarında kısalan KSP süresinin kabergolin tedavisini takiben düzeldiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gece elde edilen KSP'nin kontrollerde daha uzun olduğu dikkati çekmiştir.

Koski ve arkadaşlarının çalışmasında KSP'nin bazı kişilerde sirkadiyen değişim göstermesine rağmen grup verilerinde bu değerlendirmeyi doğrulayan tutarlı sonuçlar elde edilememiştir.¹³² Daha önce yapılan ve tek ve çift uyarımlı TMU parametrelerinin incelendiği iki çalışmada saat 8:00 ile 20:00'de değerlendirilen parametrelerde fark saptanmamıştır.^{131,133} Bu iki çalışmada diurnal fark görülmemesinin sebebi akşam saatlerindeki incelemelerin belirtilerin en fazla olduğu gece yarısından önce yapılmış olması olabilir. Çalışmamızda gündüz verilerinde fark olmadığı halde gece elde edilen verilerde İME ve AME değerleri RLS grubunda daha düşük, kontrol grubunda KSP değeri gündüz daha kısa iken gece daha uzun bulunmuştur. Ayrıca, AME'deki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşması RLS grubunda eksitabilitenin gece saatlerinde arttığının işareti olabilir. Kişiler arası önemli farklar gösterebilen AME'nin değeri bu yönde yorumlar için düşük olsa da GABA aracılıklı inhibitör mekanizmaları yansıtması olası olan KSP'nin de benzeri bir değişim göstermesi RLS grubunda motor korteksteki nokturnal hipereksitabilite varlığını desteklemektedir. İstatistiksel

anamlılığa ulaşmamasının nedeni hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir ve bu bağlamda daha geniş çerçevede yapılacak çalışmalar için destek oluşturabilir.

RLS hastalarında TMU uygulanırken alt ve/veya üst ekstremitelere ait kasların kullanılmasının farklı sonuçlar oluşturabileceği ileri sürülmüştür. İKİ'nin hem üst hem alt ekstremitelerde kaslarında azaldığı, İKF'nin ise alt ekstremitelerde kaslarında arttığı saptanmış ve bunun subkortikal disinhibisyon için açıklayıcı olduğu sonucuna varılmıştır.⁵² Buna karşılık, Quatral ve arkadaşları⁵⁴ İKİ'deki azalmayı ve İKF'deki artışı her uyarılar arası sürede tekrar elde edememiştir, bunun nedeninin Quatral ve arkadaşlarının çalışmasının sabah ve Tergau ve arkadaşlarının çalışmasının ise şikayetlerin daha ön planda olduğu öğle saatlerinde yapılmış olması olabilir. Ayrıca inhibisyon ve fasilitasyon, tibialis anterior kasından yapılan kayıtlarda adduktor digiti minimi kasından yapılan kayıtlara göre daha belirgindir ki bunun da RLS'de bu iki motor korteksin modülasyonunun farklı olduğuna işaret ettiği ileri sürülmüştür.⁵⁴ Bizim de üst ekstremitelerde kaslarında inceleme yapmış olmamız çalışmamızın dezavantajlarından birini oluşturmasına karşılık başka çalışmalarda da KSP'nin hem AT hem APB için anlamlı ölçüde kısaldığının saptanması¹³⁰ ve alt ekstremitelerde istirahat sırasında TMU çalışması yapılmasının teknik zorluğu kayıtları üst ekstremiteden yapmamızı haklı çıkarmaktadır.

Hem PH hem RLS hastalarında İKİ'nin azaldığı görülmüştür¹³⁴ ve başka yazarlar da RLS ve PH'nin patogenezlerinin benzer olduğunu^{30,135,136} ve patofizyolojide başlıca rolü oynayan nörotransmitterin dopamin olduğunu ileri sürmüştür. PH ve kortikobazal dejenerasyonda KSP'nin kısaldığı, Huntington hastalığında ise uzadığı bilinmektedir.¹³⁷ Hem PH'da hem de RLS'deki kısılmanın dopaminerjik tedavi ile normale döndüğü de bildirilmiştir. Bununla beraber, Parkinson ve RLS hastaları ile kontroller arasında BOS'ta 24 saat boyunca DA metabolitlerinin incelenmesiyle yapılan çalışmada metabolit düzeylerinde anlamlı diurnal değişim saptanmamıştır. Fakat DA düzeyinin gün içinde değiştiği ve özellikle gündüz saatlerinde daha yüksek düzeylerde olduğu izlenmiştir. Katılan olgu sayısının az olması dışında bu çalışmada ileri sürülen yetersiz DA üretimi ya da metabolizması dışında tablonun post-sinaptik mekanizmalardaki bozukluktan da kaynaklanabileceği iddiası eklenmiştir.¹³⁸ Daha önce de belirttiğimiz gibi KSP'nin RLS grubunda daha kısa olması subkortikal dopaminerjik sistemdeki bozukluktan ya da GABA aracılıklı inhibisyonun ortadan kalkmasından kaynaklanabilir.

Özetle, literatürde çift uyarı tekniği ile elde edilen verilere göre RLS patogenezinde kortiko-subkortikal eksitabilitenin rol oynaması medulla spinalisteki hipereksitabilitenin sorumlu olmasından daha olasıdır.¹³⁹ Öte yandan primer RLS hastalarında yapılan çalışmada

rutin tetkiklerle incelenen motor-spinal yolların normal olmasına karşın İKİ ve İKF değişikliklerinin olması, suprapinal seviyede özellikle alt ekstremitayı yöneten merkezi motor ağın eksitabilitesinin RLS patogenezinin sorumlu olduğu görüşünü desteklemiştir.⁵⁴ Bununla beraber, RLS hastaları arasında yapılan az sayıda GKR çalışmasında R₁ ve R₂ latansları normal saptanmış olmasına karşın⁷⁵ çift uyarım tekniği ile beyin sapı eksitabilitesini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. RLS ile ortak patofizyolojiyi paylaştığı ileri sürülen PLMD'de TE ile değerlendirilen R₂ yanıt eksitabilitesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.¹⁴⁰ Çalışmamızda ise gece saatlerinde R₁ süresinin arttığı gözlenmiştir. Fakat, göz kırpma refleksi trigeminal ve fasiyal sinirler arasındaki sinaptik bütünlük konusunda fikir sağlasa da tüm yolağın eksitabilitesini yansıtmaz.¹¹⁸ Göz kırpma refleksi yolağı üzerindeki internöronların eksitabilitesinin tayini, çift uyarım tekniğiyle mümkün olur.¹¹⁹ Dolayısıyla RLS'li bireylerde R₁ ve R₂ yanıtlarına ait gece incelemelerinde alan ve amplitüd artışı ve latansın kısalması gibi verilerin beyin sapı eksitabilitesine yönelik değerleri kısıtlıdır. R₁ normal koşullarda hayli değişkendir, oligosinaptik olması nedeniyle ancak fasiyal çekirdek eksitabilitesini gösterdiği söylenmektedir. Eksitabilite açısından değişken olmasına karşın yapısal değişikliklere dair fikir verebileceği için çalışmamıza dahil ettiğimiz bu parametrelerin iki grup arasında gece ya da gündüz anlamlı farklılık göstermemesi nedeniyle dolaylı olarak yapısal değişiklikler olmadığı sonucuna varabiliriz.

Çift uyarı tekniğinde, ilk verilen şartlayıcı uyaran fasiyal motonöronlara ulaşan girdiyi yansıtan refleks yanıt oluşturur, ikinci test uyarını ise ilk uyaran nedeniyle eksitabilitesi değişen internöronların ikinci uyarıyı iletebilme kapasitesini yansıtır. R₁ ve R₂ yanıtları ayrı ayrı değerlendirildiğinde oluşan eğrilerin farklı olduğu dikkati çeker ki bunun nedeni ise bu iki yanıtı oluşturan sinaps sayısındaki farklılık olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, R₂ yanıtının eksitabilite eğrisindeki değişimi beyin sapındaki R₂ yanıtında rol oynayan internöronların eksitabilitesini yansıtmaktadır. Bazal ganglionlar da bu yolağın eksitabilitesinin modülasyonu üzerinde rol oynamaktadır.¹⁴¹ Dopamin azalmasının dolaylı olarak GKR üzerinde nukleus rafe magnus inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve bu etkinin de R₂ komponentinde eksitabilite artışı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir.^{142,143} Ek olarak, GABA blokajı da R₂ eksitabilitesi arttırmakta, GABA agonistler ise yanıtın amplitüdünü düşürmektedir.¹⁴⁴

Gece incelemelerinde, RLS ve kontroller için periferik ve spinal seviyeye ait parametrelerin benzer olmasına karşın, kortikal parametreler gibi özellikle gece elde edilen GKR'nin toparlanması RLS grubunda daha fazlaydı, fakat bu fark istatistiksel anlamlılığa

ulaşmıyordu. İstatistiksel anlamsızlık ise verilerin homojen dağılmaması ya da çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Literatür incelememizde RLS’de periferik ya da spinal eksitabilitenin F dalgaları aracılığıyla inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bununla beraber, daha önce de bahsettiğimiz gibi medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda ortaya çıkan ve medulla spinalis eksitabilitesini gösteren nosiseptif fleksiyon refleksinin RLS hastalarında kontrol grubuna göre arttığı, uyku esnasında çoklu geç cevapların ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁷¹ Çalışmamızda ise gece yapılan incelemelerde RLS ve kontroller için periferik ve spinal seviyeye ait parametrelerin, F/M oranlarının benzer olması nedeniyle bu bölgede eksitabilite artışının RLS patogenezinin sorumlu olduğu olasılığını azaltmaktadır.

RLS’li bireylerde beyin sapı ve kortikal yapılarda eksitabilite artmasına karşın sağlıklı bir kişi için gece olduğunda periferik, spinal, beyin sapı ve kortikal eksitabilite seviyeleri azalmış ve/veya değişmemiş olarak görülüyor. Biz, bu durumu, kendi verilerimiz ve literatür bilgileri ışında, istatistik sonuçların yeterli desteği sağlamadığını da hatırd tutarak, “sağlıklı bireylerle RLS’liler arasında gündüz de bir miktar eksitabilite farkı olduğu görülmekte, fakat gece olduğunda sağlıklı bireylerde eksitabilite azalması oluşuyorken, RLS’de bu durum tersine dönmektedir” şeklinde yorumladık. Sonuç olarak, çalışmamız, RLS’li bireylerde gece normallerde gözlenen beyin sapı ve kortikal eksitabilitedeki azalmanın ortaya çıkmamasının patogenezinin sorumlu olabileceği savını destekler görünmektedir,

VI. ÖZET

Bilimsel zemin ve giriş: RLS ilk kez 1685'de tanımlanmış, ilk vaka bildirimini ise 1945 yılında yapılmıştır. RLS, bacak ve bazen kollarda anormal bir duyumun veya karşı konulamayan hareket ettirme ihtiyacının olduğu ve bu şikayetlerin hareketler ile azaldığı bir hastalıktır. Şikayetler, özellikle akşam saatlerinde veya gece rahatsız edicidir. Belirtiler şiddetli olduğunda geceleri kötüleşme belirgin olmasa bile tanı için öyküde bu özelliğin var olması gerekmektedir. Bugüne dek yapılan çalışmalarda deneysel kanıtlar, RLS patogenezinde supraspinal seviyelerdeki disinhibisyonun rolüne işaret edilmiş fakat sirkadiyen ritm ile olan ilişkisi elektrofizyolojik olarak netleştirilememiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, RLS'li hastalarda korteks, beyin sapı ve periferik seviyelerde diüurnal ritm ile ilişkili olası eksitabilite değişikliklerinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi planlanmıştır.

Bireyler ve yöntem: Primer RLS tanısı alan 11 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu olarak 8 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edildi. RLS grubunda yer alan hastaların tanısı Uluslararası RLS Çalışma Grubu kriterleri doğrultusunda aynı uyku bozuklukları uzmanı tarafından konulmuştur. Değerlendirmeye katılan tüm hasta ve sağlıklı kişilere, gece ve gündüz olmak üzere ikişer kez ilgili sinirin motor ileti çalışmaları ve F-yanıtları, beyin sapı incelemelerine yönelik GKR ve GKR-TE, santral değerlendirmeler için ise tekli uyaran ile TMU çalışmaları yapıldı. Gündüz incelemeleri yakınmasız dönemde erken öğle saatlerinde, diğeri ise yakınmaların olduğu gece geç saatlerde (22:00–23:00) uygulandı. İstatistiksel analizde hasta ve kontrol gruplarının gece gündüz verileri grupların içinde ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca, beyin sapı eksitabilitesinin değerlendirilmesi için GKR-R₂ yanıtının amplitüd ve alan toparlanma eğrileri oluşturuldu.

Sonuçlar: İki grup arasında gece elde edilen veriler karşılaştırıldığında santral parametrelerden istirahat ve aktif motor eşiklerin RLS grubunda daha düşük olduğu gözlemlendi, aktif motor eşik istatistiksel olarak anlamlılık da taşımaktaydı (RLS grubunda 28,5±6,2; kontrol grubunda 40,4±8,4, p=0,006, z=-2,761). Santral iletiler ve kortikal sessiz periyod da eşik değerler gibi gece incelemelerinde daha kısa idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol ve hasta gruplarının gece ve gündüz değerlerinin karşılaştırılmasında, RLS grubunda beyin sapı elektrofizyolojik incelemeleri arasında gece elde edilen R₁ alan ve amplitüdü daha yüksekti. R₁ amplitüdü gündüz 183,8±88,1 µV, gece 260,0±100,5 µV (p=0,021, z=-2,312) ve R₁ alanı gündüz 0,7±0,4 µV ms, gece 0,8±0,5 µV ms idi (p=0,041, z=2,046). Gece elde edilen R₂ latansı ise daha kısaydı (gündüz 36,1±4,2, gece 34,2±5,9, p=0,033, z=2,134). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın RLS grubunda gece 300 ve

500 ms aralıkla uyarılar verildiğinde GKR toparlanmasında gündüze göre özellikle amplitüd parametresinde önemli ölçüde artış olduğu izlendi.

Yorum: RLS'li bireylerde gece beyin sapı ve kortikal yapılarda eksitabilite artışı olmasına karşın normal bireylerde gece periferik, spinal, beyin sapı ve kortikal değerler azalmış ve/veya değişmemiş olarak görülüyor. Normal bireylerle RLS'liler arasında gündüz de bir miktar eksitabilite farkı olduğu görülmekte, fakat gece normal bireylerde eksitabilite azalması oluşuyorken, RLS'de bu durum tersine dönmektedir. Sonuç olarak, RLS'li bireylerde gece normallerde gözlenen beyin sapı ve kortikal eksitabilitedeki azalmanın ortaya çıkmaması patogeneze sorumlu olabilir.

VII. SUMMARY

Background and introduction: RLS is firstly described in 1685 and first case was reported in 1945. It is characterised by abnormal sensation or irresistible urge to move which decrease by movement. Symptoms are especially predominant during night. In late periods when nocturnal increase of symptoms disappears, diagnosis requires presence of this feature in history. Studies assessing RLS pathogenesis showed supraspinal disinhibition, however, relation to circadian rhythm has not yet been cleared. Therefore, in our study we planned to investigate diurnal changes of cortical, brain stem and peripheral excitability by means of electrophysiology.

Subjects and method: eleven patients diagnosed as primary RLS and age and sex matched 8 healthy controls are included. RLS diagnosis was based on International RLS Study Group Criteria by a sleep disorders specialist. All patients and subjects underwent ulnar nerve motor conduction and F studies, blink reflex investigations by single and double stimulation and transcranial magnetic stimulation test by single stimulation during day and night. Daytime investigations were performed during early afternoon when there are no symptoms and nocturnal investigation were done late night (22:00-23:00) when symptoms appeared. Data obtained from patients and control were compared and daytime and nocturnal parameters were also compared with each other. Furthermore, to assess brain stem excitability BR recovery curves are formed.

Results: Comparing nocturnal data of the 2 groups, it was shown that resting and active motor thresholds were lower in RLS group and difference of active motor threshold showed statistical significance (28.5 ± 6.2 vs 40.4 ± 8.4 , $p=0.006$, $z=-2.761$). Similar to threshold values, in RLS group central conduction times and cortical silent period were becoming shorter during night, however, these parameters didnot reach statistical significance. In RLS group, among the brain stem investigations, nocturnal R_1 amplitude (183.8 ± 88.1 μV vs 260.0 ± 100.5 μV ; $p=0.021$, $z=-2.312$) and area (0.7 ± 0.4 $\mu\text{V ms}$ vs 0.8 ± 0.5 $\mu\text{V ms}$; $p=0.041$, $z=2.046$) were bigger and R_2 latency (36.1 ± 4.2 vs 34.2 ± 5.9 ; $p=0.033$, $z=2.134$) was shorter. Although statistically insignificant, RLS group showed increased recovery during 300 ms and 500 ms interstimulus intervals during night compared to daytime investigations.

Conclusion: Our study showed that nocturnal brain stem and cortical excitability increases in RLS patients whereas in healthy controls peripheric, spinal, brain stem and cortical excitability does not change or decrease during night in comparison to daytime values. That means while excitability decreases during night in healthy subjects, in RLS, this mechanism

reverses. Finally, disappearance of decrease in brain stem and cortical excitability may be responsible for the pathogenesis of RLS.

VIII. KAYNAKLAR

1. Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. Ed. Guilleminault C. *Clinical Neurophysiology of sleep disorders*. Elsevier, 2005, Stanford, USA, 273-280.
2. Lindvall O, Björklund A, Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 1983;14:255-260.
3. Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986;19:168-173.
4. Martinelli P, Coccagna G, Lugaresi E. Nocturnal myoclonus, restless legs syndrome, and abnormal electrophysiological findings. *Ann Neurol* 1987;21:515.
5. Walters AS, Picchetti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-1220.
6. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991;104:13-18.
7. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-645.
8. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329.
9. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:102-110.
10. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, Coccagna G, Montagna P. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 2001;57:300-304.
11. Willis T. *The London Practice of physick*. 1st ed. London: Basset ve Crookee, 1685;404.
12. Ekblom KA. Restless Legs. *Acta Med. Scand Suppl* 1945;158:1-123.
13. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
14. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554.
15. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.

16. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64:1920-1924.
17. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, Kimm K, Shin C. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: the Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-353.
18. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-1569.
19. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
20. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
21. Cotter PE, O'Keeffe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2:465-475.
22. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly.* *Neurology* 2000;54:1064-1068.
23. Egan D, O'Dubhghaill C, McNamee S, Mulkerrin E, O'Keeffe ST. A community study of the prevalence of restless legs. *Ir Med J* 2003;96:153.
24. Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:461-465.
25. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
26. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;6:307-312.
27. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239-246.
28. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11:389-394.

29. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
30. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-424.
31. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.
32. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-1492.
33. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-885.
34. O'Keefe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age Ageing* 2005;34:349-352.
35. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-873.
36. O'Keefe ST, Noel J, Lavan JN. Restless legs syndrome in the elderly. *Postgrad Med J* 1993;69:701-703.
37. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203.
38. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324-328.
39. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:335-341.
40. Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:659-660.
41. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:1072-1076.
42. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:60-63.
43. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003;61:S49-55.

44. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002;196:33-36.
45. ICSD, *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy MJ, chairman. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, Allen Press Inc; 1990.
46. Montplaisir J, Godbout R, Pelletier G, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company;1994:589–597.
47. Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993;16:572-577.
48. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
49. 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 legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-912.
50. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001;2:239-242.
51. Smith RC. Confirmation of Babinski-like response in periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *Biol Psychiatry* 1987;22:1271-1273.
52. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060-1063.
53. Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG. Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology* 1999;53:1201-1205.
54. Quatralè R, Manconi M, Gastaldo E, Eleopra R, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E. Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1638-1645.
55. Rau C, Hummel F, Gerloff C. Cortical involvement in the generation of "involuntary" movements in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:998-1000.

56. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:95-103.
57. Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2007;22:1751-1756.
58. Unrath A, Müller HP, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 2008;23:1250-1255.
59. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, Riemann D, Voderholzer U, Feige B, van Elst LT. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;9:22-26.
60. 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;15:154-158.
61. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986;9:399-404.
62. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-162.
63. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-145.
64. Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep. *Brain* 1959;82:92-103.
65. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125:194-197.
66. Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:186-196.
67. Glasauer FE. Restless Legs Syndrome. *Spinal Cord* 2001;39:125-133.
68. Chokroverty S, Jankovic J. Restless legs syndrome: a disease in search of identity. *Neurology* 1999;52:907-910.
69. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719-722.

70. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994;17:733-738.
71. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-1616.
72. Schöls L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998;51:1603-1607.
73. Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann Neurol* 1984;15:234-239.
74. Plazzi G, Vetrugno R, Meletti S, Provini F. Motor pattern of periodic limb movements in sleep in idiopathic RLS patients. *Sleep Med* 2002;3:S31-34.
75. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:145-150.
76. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-672.
77. Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology* 1992;42:1663-1666.
78. Akpınar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69-79.
79. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;38:1845-1848.
80. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991;31:41-43.
81. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:294-301.
82. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-1700.
83. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309.
84. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937.

85. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-170.
86. Benbir G, Kaynak D, Kaynak H, Guilleminault C. Huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10:117-123.
87. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
88. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
89. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-150.
90. Rösler KM. Transcranial magnetic brain stimulation: a tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci* 2001;16:297-302.
91. Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Gerard P, Delwaide PJ. Facilitation of responses to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol* 1992;32:365-370.
92. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 1998;121:437-450.
93. Barker AT, Freeston IL, Jabinous R, Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet* 1986;1:1325-1326.
94. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:180-194.
95. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-156.
96. Alisaukiene M, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)* 2005;41:813-824.
97. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, Pauri F. Applications of magnetic cortical stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:171-85.
98. Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system.* Oxford: Oxford University Press; 1999;8:174-176.

99. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987;22:744-752.
100. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 1991;114:643-662.
101. Rossini PM. Is transcranial magnetic stimulation of the motor cortex a prognostic tool for motor recovery after stroke? *Stroke* 2000;31:1463-1464.
102. Solinas C, Lee YC, Reutens DC. Effect of levetiracetam on cortical excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurol* 2008;15:501-505.
103. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Ogata K, Kanazawa I. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 1996;140:109-116.
104. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
105. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-378.
106. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:430-437.
107. Samii A, Wassermann EM, Ikoma K, Mercuri B, Hallett M. Characterization of postexercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1996;46:1376-1382.
108. Sacco P, Thickbroom GW, Thompson ML, Mastaglia FL. Changes in corticomotor excitation and inhibition during prolonged submaximal muscle contractions. *Muscle Nerve* 1997;20:1158-1166.
109. Caramia MD, Scalise A, Gordon R, Michalewski HJ, Starr A. Delayed facilitation of motor cortical excitability following repetitive finger movements. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1654-1660.
110. Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, Bolamperti L, Tarletti R, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:809-812.

111. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, Wassermann EM. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999;53:2069-2072.
112. Ertekin C. Beyin ve sinirlerin manyetik (MS) ve elektrik (ES) uyarımı ve motor 'evoked' potansiyeller. Ertekin C (ed). *Sentral ve periferik EMG*. İzmir;2006. Syf 633-708.
113. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006;60:447-455.
114. Aul EA. Commonly tested nerves of the head and upper cervical regione. Ed; Kimura J. *Peripheral nerve diseases*. Amsterdam: Elsevier; 2006;527-550.
115. Trontelj MA, Trontelj JV. Reflex arc of the first component of the human blink reflex: a single motoneurone study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:538-547.
116. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:228-233.
117. Kizitan ME, Kiziltan G. Hemifasiyal spazm ve beyin sapı refleksleri. 2000;3:24-31.
118. Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2255-2265.
119. Kimura J. Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* 1973;96:87-96.
120. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985;108:593-608.
121. Carella F, Ciano C, Musicco M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: a study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Mov Disord* 1994;9:183-187.
122. Cohen LG, Ludlow CL, Warden M, Estegui M, Agostino R, Sedory SE, Holloway E, Dambrosia J, Hallett M. Blink reflex excitability recovery curves in patients with spasmodic dysphonia. *Neurology* 1989;39:572-577.
123. Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de Visser BW. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve* 1996;19:10-15.
124. Valls-Sole J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989;39:1061-1066.

125. Syed NA, Delgado A, Sandbrink F, Schulman AE, Hallett M, Floeter MK. Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiologic study of adaptive changes. *Neurology* 1999;52:834-838.
126. Kiziltan ME, Uzun N, Kiziltan G, Savrun FK. The influence of age in peripheral facial palsy on brainstem reflex excitability. *Neurol India* 2005;53:318-322.
127. Oge AE, Yayla V, Demir GA, Eraksoy M. Excitability of facial nucleus and related brain-stem reflexes in hemifacial spasm, post-facial palsy synkinesis and facial myokymia. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1542-1554.
128. Samii A, Luciano CA, Dambrosia JM, Hallett M. Central motor conduction time: reproducibility and discomfort of different methods. *Muscle Nerve* 1998;21:1445-1450.
129. Yayla V, Oge AE, Deymeer F, Gurvit H, Akca-Kalem S, Parman Y, Oflazer P. Cortical excitability in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neurophysiol* 2008;119:459-465.
130. Kutukcu Y, Dogruer E, Yetkin S, Ozgen F, Vural O, Aydin H. Evaluation of periodic leg movements and associated transcranial magnetic stimulation parameters in restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 2006;33:133-137.
131. Gorsler A, Liepert J. Influence of cabergoline on motor excitability in patients with restless legs syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:456-460.
132. Koski L, Schrader LM, Wu AD, Stern JM. Normative data on changes in transcranial magnetic stimulation measures over a ten hour period. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2099-2109.
133. Nardone R, Ausserer H, Bratti A, Covi M, Lochner P, Marth R, Tezzon F. Cabergoline reverses cortical hyperexcitability in patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2006;114:244-249.
134. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181-188.
135. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000;1:221-229.
136. Lai YY, Hsieh KC, Nguyen D, Peever J, Siegel JM. Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorders in sleep. *Neuroscience* 2008;154:431-443.
137. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:272-293.

138. Poceta JS, Parsons L, Engelland S, Kripke DF. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med* 2008 Jan 18. [Epub ahead of print]
139. Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1995;487:541-548.
140. Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996;11:710-714.
141. Schicatano EJ, Basso MA, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol* 1997;77:2842-2846.
142. Basso MA, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. *J Neurosci* 1996;16:7318-7330.
143. Basso MA, Powers AS, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci* 1996;16:7308-7317.
144. Matsumoto H, Noro H, Kaneshige Y, Chiba S, Miyano N, Motoi Y, Yanada Y. A correlation study between blink reflex habituation and clinical state in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1992;107:155-159.

IX. EK

Huzursuz Bacak sendromu şiddet skalası

Aşağıdaki sorular geçen hafta yaşamış olduğunuz Huzursuz Bacak Sendromu rahatsızlığınızın şiddetini değerlendirmek için sorulmuştur. Lütfen her soru için en uygun cevabı işaretleyiniz.

- Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı, bacaklarınızda ya da kollarınızdaki **rahatsızlık** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli rahatsızlık
 - Şiddetli rahatsızlık
 - Orta şiddette rahatsızlık
 - Hafif şiddette rahatsızlık
 - Rahatsızlık yok.
- Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı olarak **ayağa kalkıp dolanma ihtiyacınız** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli
 - Şiddetli
 - Orta şiddetli
 - Hafif şiddetli
 - Ayağa kalkıp dolanma ihtiyacı olmadı.
- Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı olarak, **ayağa kalkıp dolandığınızda**, kol veya bacağınızdaki rahatsızlıkta geçici bile olsa, ne kadar düzelme oldu?
 - Düzelme olmadı.
 - Hafif düzelme oldu.
 - Orta derecede düzelme oldu.
 - Tam veya tama yakın düzelme oldu.
 - Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı rahatsızlık yoktu.
- Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı, **uyku bozukluğunuz** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli
 - Şiddetli
 - Orta şiddetli
 - Hafif şiddetli
 - Uyku bozukluğu olmadı.
- Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı **gün boyunca yorgunluk ve uykululuğunuz** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli
 - Şiddetli
 - Orta şiddetli
 - Hafif şiddetli
 - Yorgunluk ve uykululuk olmadı.

6. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarınız **genel olarak** ne kadar şiddetliydi?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta şiddetli
- (1) Hafif şiddetli
- (0) Hiç.

7. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarınızı **ne kadar sıklıkta** yaşadınız?

- (4) Çok sık (Haftada 6-7 gün)
- (3) Sık (Haftada 4-5 gün)
- (2) Bazen (Haftada 2-3 gün)
- (1) Nadir (Haftada 1 gün)
- (0) Hiç.

8. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarınız olduğunda, **şiddetli olarak günde ortalama kaç saat** sürdü?

- (4) Çok şiddetli (günde 8 saat veya daha fazla)
- (3) Şiddetli (günde 3-8 saat)
- (2) Orta şiddetli (günde 1-3 saat)
- (1) Hafif şiddetli (günde 1 saatten az)
- (0) Hiçbir zaman.

9. Geçen hafta, Huzursuz Bacak Sendromu, **günlük aktivitelerinizi sürdürmenizi** ne kadar etkiledi? (Örneğin aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatını tatminkar olarak sürdürmek)

- (4) İleri düzeyde etkiledi.
- (3) Çok etkiledi.
- (2) Orta derecede etkiledi.
- (1) Hafif derecede etkiledi.
- (0) Hiç etkilemedi.

10. Geçen hafta, Huzursuz Bacak Sendromu, **mizacınızı** negatif olarak ne kadar etkiledi? (Örneğin Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı ne kadar öfkeli, depresif, hüzünlü, endişeli, veya hassastınız?)

- (4) İleri düzeyde etkiledi.
- (3) Çok etkiledi.
- (2) Orta derecede etkiledi.
- (1) Hafif derecede etkiledi.
- (0) Hiç etkilemedi.