



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ A.D.

**UYKU BOZUKLUĞU OLAN PARKİNSON HASTALIĞI, PARKİNSON
PLUS SENDROMLU HASTALARDA VE PARKİNSON OLMAYAN
UYKU APNELİ HASTALARDA UYKU REM PERİYODUNA AİT
BOZUKLUKLAR VE ATONİ TABLOSUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esra KAPLAN REÇBER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ A.D.

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ

KONYA – 2013

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ A.D.

UYKU BOZUKLUĞU OLAN PARKİNSON HASTALIĞI, PARKİNSON PLUS SENDROMLU HASTALARDA VE PARKİNSON OLMAYAN UYKU APNELİ HASTALARDA UYKU REM PERİYODUNA AİT BOZUKLUKLAR VE ATONİ TABLOSUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esra KAPLAN REÇBER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ A.D.

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ

KONYA – 2013

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

‘Uyku bozukluğu olan Parkinson hastalığı, Parkinson Plus sendromlu hastalarda ve Parkinson olmayan Uyku Apneli hastalarda uyku REM periyoduna ait bozukluklar ve Atoni tablosunun karşılaştırılması’ adlı tez çalışmam Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında gerçekleşmiştir. Çalışmamda emeği geçen sevgili tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hakan EKMEKÇİ hocama sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Şerefür ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Recep AYGÜL’e nöroloji pratiği kazanmamda göstermiş oldukları uğraş ve sabırlarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimime katkılarından dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN’e, Selçuk Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Bölüm başkanı Prof. Dr. Asena AKDEMİR’e, Selçuk Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölüm başkanı Doç. Dr. Sema YILMAZ’a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın zor anlarında beni sabırla destekleyen değerli aileme ve hayat yolculuğunu birlikte yürütmekten mutluluk duyduğum sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Esra Kaplan Reçber

İÇİNDEKİLER

iv. SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
v. ŞEKİLLER	vii
vi. ÇİZELGELER	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Parkinsonizm	5
2.2.İdiopatik Parkinson Hastalığı	6
2.2.1.Patogenez	7
2.2.2.Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları	8
2.2.3.Risk Faktörleri	8
2.2.4.Klinik Bulguları.....	8
2.2.5. PH ve Uyku	10
2.3.Parkinson Plus Sendromları	10
2.3.1.Multi Sistem Atrofisi.....	11
2.3.2.Progresif Supranükleer Palsi	13
2.3.3.Kortikobazal Dejenerasyon	15
2.3.4.Lewy Cisimcikli Demans	16
2.4. Uykunun Nörofizyolojisi	18
2.4.1.Non REM Uykusu	18
2.4.2.REM Uykusu	19
2.5.PSG ve PSG' de Uyku Evreleri	20
2.5.1.PSG'de Uyku Evreleri	21

2.6. Uyku Bozuklukları	31
2.6.1. Uykusuzluk	31
2.6.2.Narkolepsi ve Katapleksi	31
2.6.3.Uyku Apne Sendromu	32
2.6.4. Huzursuz Bacak Sendromu	33
2.6.5. Uykuda Periyodik Uzun Hareketleri	33
2.6.6.Parkinson Hastalığı ve RDB	34
2.6.7.Parasomniler	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	55
7.ÖZET	56
8.SUMMARY	58
9.KAYNAKLAR	59
10. ÖZGEÇMİŞ	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

AASM:	Amerikan Uyku Tıbbı Derneği
BG:	Bazal gangliyon
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CSAS:	Santral Uyku Apne Sendromu
DLB:	Diffuse Lewy Cisimcikli Demans
EEG:	Elektroensefalogram
Gpi:	Globus pallidus internus
GPe:	Globus pallidus eksternus
HBS:	Huzursuz bacak sendromu
ICSD:	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
KBD:	Kortikobazal dejenerasyon
LC:	Lewy cisimciği
LMAI:	Uyanıklık Bacak Hareketi İndeksi
LMPI:	Periyodik Bacak Hareketi İndeksi
LMTI:	Toplam Bacak Hareketi İndeksi
MHPG:	4-hidroksi-3-metoksifenilglukol
MPTP:	1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropridin
MSA:	Multisistem atrofi
OSAS:	Obstrüktif uyku apne sendromu
PET:	Pozitron emisyon tomografi
PH:	Parkinson Hastalığı
PLM's:	Uykuda periyodik bacak hareketleri indeksi
PPS:	Parkinson Plus Sendromu
PSP:	Progresif Supranükleer Palsi
PSG:	Polisomnografi
RDB:	REM Uykusu Davranış Bozukluğu

REM:	Hızlı Göz Hareketleri
SE:	Uyku Etkinliği
SEM:	Yavaş Göz Hareketleri
SM:	Uyku Devamlılığı
SN:	Substansiya nigra
SNr:	Substansiya nigra pars retikülata
STN:	Subtalamik nukleus
TMN:	Tuberomamiller nukleus
UPDRS:	Birleşik Parkinson Hastalık Değerlendirme Ölçeği
VLPO:	Ventrolateral preoptik

ŞEKİLLER

Şekil No	Açıklama	Sayfa
Şekil 2.1	Parkinson hastasının görüntüsü	8
Şekil 2.2	MSA'lı bir hastaya ait Beyin MR görüntüleri	11
Şekil 2.3	PSP hastasına ait Beyin MR görüntüleri	13
Şekil 2.4	Uyanıklık PSG'si	22
Şekil 2.5	NonREM Evre 1 PSG örneği	23
Şekil 2.6	NonREM Evre 2 PSG örneği	24
Şekil 2.7	NonREM Evre 3 PSG örneği	25
Şekil 2.8	NonREM Evre 2 Çene EMG'si PSG örneği	25
Şekil 2.9	REM PSG örneği	27
Şekil 2.10	Hipnogram örneği	29

ÇİZELGELER

Çizelge No	Açıklama	Sayfa
Çizelge 2.1	Parkinsonizm tanı kriterleri	3
Çizelge 2.2	Parkinsonizm sınıflaması	4
Çizelge 2.3	IPH'nın histopatolojik doğrulaması	6
Çizelge 2.4	PH tanısında klinik tablo ve olasılıkları	16
Çizelge 2.5	AASM' de uyku evreleri skorlaması	20
Çizelge 2.6	Uyku evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri	27
Çizelge 2.7	İdiyopatik HBS klinik ayırıcı tanı ölçütleri	31
Çizelge 2.8	ICSD, RDB klinik tanı kriterleri	32
Çizelge 2.9	RDB' nin klinik tanısı	33
Çizelge 3.a	PH ve PPS hastalar için tez çalışmasına dahil edilme ve dışlama kriterleri	35
Çizelge 3.b	Uyku bozukluğu olan hastalar için tez çalışmasına dahil edilme ve dışlama kriterleri	35
Çizelge 3.2	Hoehn-Yahr skalası	36
Çizelge 4.1	Olgu grupları	39
Çizelge 4.2	Grupların Uyku Etkinliği Açısından Karşılaştırılması	40
Çizelge 4.3	Gruplar arasında PSG boyunca ortalama oksijen saturasyonunun karşılaştırılması	40

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson hastalığında belirgin uyku bozuklukları olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır. Çalışmaların çoğu gündüz aşırı uyku hali ve karşı konulamayan uyku ataklarını Parkinson Hastalığı için kullanılan ilaçlara bağlasa da (Ondu ve ark, 2001) çalışmalar uyku bozukluklarının PH'nın önemli bir parçası olduğuna ve antidepresan veya benzodiyazepinlerle gece uykusunun artırılmasının gündüz uykululuk halini azaltmayacağını göstermektedirler (Arnulf ve ark, 2002).

Dopamin aktivitesinin sirkadiyen faktörlerden etkilendiğine dair görüşü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (Rye ve Jankovic, 2008). Örneğin, tirozin hidroksilaz kişi uyanmadan birkaç saat önce düşer ve artışı motor aktiviteyle uyum gösterir. Düşük doz dopaminomimetik ilaçların ventral tegmental alandaki nöronların hücre gövdelerinde yerleşik D2 inhibitör otoresptörleri uyararak sedasyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgu, D2 antagonistlerinin ventral tegmental alana lokal uygulanması sedasyona neden olurken amfetaminlerin uyanıklığı başlattığı ve sürdürdüğü bulgusuyla aynı yöndedir. Limbik yapılarıdaki dopamin kaybının gündüz aşırı uykululuk ve REM ile başlayan uyku halinin ortaya çıkmasında olası etken olduğu ileri sürülmüştür.(Lewis ve ark, 2003)

REM uyku davranış bozukluğu (RDB), ilk kez Schenck ve arkadaşları tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır. RDB tanım olarak REM döneminde normal kas atonisinin kaybı ile karakterize, rüyalara eşlik eden kompleks motor aktiviteyi içerir. REM uykusunun ortaya çıktığı aktif süreçlerin beyin sapı tarafından kontrol edildiği kabul edilmekle beraber, RDB' nin altında yatan mekanizmalar henüz tümüyle bilinmemektedir. Bir çalışmada idiyopatik REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) ile başvuran hastaların %38'inin sonuçta Parkinsonizm geliştirdiği bildirilmiştir. (Schenk ve ark, 1996; Ferini-Strambi ve Zucconi, 2000; Matheson ve Saper, 2003; Postuma ve ark, 2006). Başka bir çalışmada RDB hastalarının %86'sında eşlik eden parkinsonizm bildirilmiştir. (PD: %47; MSA: %26; PSP: %2) (Olson ve ark, 2000). RDB ve parkinsonizm ilişkisinin bildirildiği başka çalışmalar da yayımlanmıştır. (Plazzi ve ark, 1997; Comella ve ark, 1998; Wetter ve ark, 2000; Gagnon ve ark, 2002) ve idiyopatik RDB artık preparkinsoniyen evre olarak kabul edilmektedir. PET ve SPECT ile yapılan çalışmalarda RDB hastalarında Parkinson hastalarını ile aynı derecede olmasa da, sırasıyla dopaminerjik ve striyatal reseptör yoğunluğunda önemli ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir. (Rye ve Jankoviç, 2002)

Uyku içinde en çarpıcı farklılıklar özellikle hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) dönemdir. Bu döneme ait uyku davranış bozuklukları (RDB) dikkate değer veriler

içermektedir. Uyku bozuklukları PH ve Parkinson Plus Sendromlarında (PPS) sık rastlanan klinik bulgulardır. Uykunun kendisinin analizi başlıbaşına kompleks bir işlemdir. Bu nedenle PH ve PPS olgularında uyku analizi daha da karmaşıktır. Zira uyku bozukluğu olgunun premorbid ve primer bir sorunu ve tanısı olabileceği gibi, PH ve PPS hastalarına uygulanan ilaçlara ikincil bir süreç olabilir. Ayrıca devam edegiden PH ve PPS'nin nörofizyolojisinin de ya da bu hastalığın senilite sürecinin bir sonucu olabilir. Ayrıca bu hasta grubunda sıkça görülen, noktüri, ağrı, distoni, akinezi, yatakta dönememe, canlı rüya gibi faktörlerde uykuya direkt etkide bulunabilir.

Çalışmada bahsi geçen hastalarda zaten var olan tonus ve hareketlilik konusundaki durumun uyku içinde daha farklı boyutta olabileceği aşıkardır. Fizyolojik olarak atonik fazın yaşandığı REM döneminde ortaya çıkan tabloların bu hasta grubunda irdelenmesi çalışmanın ana hedefini oluşturmaktadır. Bu nedenle uyku bozukluğu olan Parkinson hastalığı, Parkinson Plus sendromlu hastalarda ve Parkinson hastalığı olmayan uyku bozuklukları olan hastalarla özellikle uyku REM periyoduna ait bozukluklar ve atoni özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinsonizm

Parkinsonizmi oluşturan semptomlar bradikinezi-akinezi, rijidite, bazen eşlik eden postüral instabilitedir. Bu belirtilere istirahat tremoru eşlik edebilir, ancak bu şart değildir. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır. Rijidite agonist ve antagonist kasların eşzamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder.(Jankoviç ve ark., 1990) Postüral instabilite ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Parkinsonizmde görülen tremor tipik olarak istirahat halinde ortaya çıkan, tutulan ekstremitenin kullanılmasıyla geçici de olsa kaybolan, belli bir postürün korunması esnasında tekrar ortaya çıkan, yavaş frekanslı (4-6 Hz), kaba bir tremordur. Sıklıkla başparmak ve işaret parmağının ritmik hareketi olarak ortaya çıkar. (Przuntek, 1992) Parkinsonizm tanısı koymak için tüm bu belirtilerin bir arada olması gerekmez. Bazı hastalarda sadece bradikinezi ve rijidite saptanıp akinetik-rijid sendrom tanısı konurken diğer hastalarda buna tremor veya postüral instabilite ya da her ikisi eklenebilir, bazı hastalarda ise tabloya tremor hakim olabilir. PH tanı kriterlerinin bazılarında çizelge 1’de değinilmiştir.

Çizelge 1.1 Parkinsonizm tanı kriterleri (Jankovich, 2008.)

1.İstirahat tremoru

2.Bradikinezi

3.Rijidite

4.Postural refleks kaybı

5.Fleksiyon postürü

6.Donma (motor bloklar)

Bu hastalıklarda altta yatan patoloji dejeneratif hücre kaybıdır ve etyolojik bir başka sebep saptanmaz. Parkinson plus sendromlarının bu isimle anılmasının sebebi bu gruptaki hastalıklarda yukarıda belirtilen klasik dört bulguya ilave bulgu ve belirtilerin saptanmasıdır. (Jankoviç, 2008) Parkinsonizm sınıflaması çizelge 2’de tanımlanmıştır.

Çizelge 1. 2 Parkinsonizm Sınıflaması: (Bradley, 2010.)

I- Primer (İdyopatik) Parkinsonizm <ul style="list-style-type: none">- Parkinson Hastalığı- Juvenil Parkinsonizm	II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm <ul style="list-style-type: none">- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, metanol, etanol- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı- Travma: Boksör ensefalopatisi- Hipoksi- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral dejenerasyon- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi- Diğer: Beyin tümörleri, Normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali
III- Heredodejeneratif Parkinsonizm <ul style="list-style-type: none">- Huntington Hastalığı- Wilson Hastalığı- Haller Vorden- Spatz Hastalığı- Familyal Olivopontoserebellar atrofi- Familyal Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)- Seroid-lipofuksinoz- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı- Machodo-Joseph Hastalığı- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm- Nöroakantositozis- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)	IV- Parkinson Plus Sendromlar <ul style="list-style-type: none">- Progresif supranükleer paralizi (PSP)- Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon (KBGD)- Multisistem Atrofiler (MSA)- Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-A)- Striatonigral dejenerasyon (SND/MSA-P)- Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi (PDACG)- Parkinsonizm-primer demans kompleksi- Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon- Pallidopiramidal hastalık

2.2. Parkinson Hastalığı

Nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci hastalıktır. Değişik ülke ve ırklarda yapılmış istatistikler bu hastalığın prevalansının genel popülasyonda yüzbinde 360, 55 yaş üzerinde ise %1 civarında olduğunu göstermiştir. (de Lau ve Breteler, 2006) Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup prevalansı ilerleyen yaşla artmakla birlikte PH genç yaşlarda da başlayabilir; tüm hastaların %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar. Genç başlangıçlı, 20 yaşın altında başlayan hastalarda ise juvenil Parkinson hastalığından söz edilir. (Tan and Jankovich, 2006)

2.2.1.Patogenez

Parkinson hastalığındaki patolojik değişiklikler Substantia Nigra pars compacta'daki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. (Braak ve ark., 2006). Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir. Parkinson hastalığının patolojik olarak kesin teşhisinin konulması için mutlaka bu değişikliklerin saptanması gereklidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Parkinson hastalığına ait ilk patolojik bulguların olfaktor bulbus ve beyinsapı yapılarından başladığını, daha sonra substantia nigra pars compacta'ya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir. (Jankovich, 2008)

Hastalığın patogenezinde, hücre içinde yıpranmış proteinlerin yıkım sürecinde oluşan aksamaların rol oynadığı görüşü ağırlık kazanmıştır. Bu görüşün ana kaynağı bugüne kadar saptanan, monojenik kalıtsal tüm PH tiplerinde sorumlu genlerin yıpranmış proteinlerin yıkım sürecinde rol alan molekülleri kodluyor olmasıdır. Bu görüşle uyumlu olan bir başka bulgu da PH'nın patognomonik bulgusu olan Lewy cisimciklerinin içinde çeşitli protein birikintilerinin saptanmasıdır. Bu süreçteki ana mekanizmanın ise, yıpranmış proteinlerin yıkımından sorumlu olan ubiquitin-proteozom yolunun genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğraması olduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalığında bugüne kadar gösterilebilmiş, üzerinde az çok fikir birliğine varılmış biyokimyasal anomalilerden biri mitokondriyal işlev bozukluğudur.(Tan and Jankovich, 2006)

Parkinson hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Aşağıdaki çizelgede (Çizelge 2.3) sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur. (Gelb and Oliver, 1999)

Çizelge 2.3 Parkinson hastalığının histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler (Jankovich, 2008.)

1.Substansiya nigrada önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden Gliozis
2.Substansiya nigra ya da lokus seruleusta en az bir Lewy cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; Progresif supranükleer paralizi, multisistem atrofi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

2.2.2. Parkinson hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonlar (BG), büyük bir çekirdek grubudur. Serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiştir. BG'lerin temel parçalarını kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nukleus ve substantia nigra (SN) (pars kompakta ve pars retikulata), bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler.

Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen BG'lar bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. BG'ların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lara giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'larda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları Globus pallidus internus (GPi) ve substansiya nigra pars retikulata (SNr)'dır. BG'ların efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. (Baysal ve Zileli, 2006)

2.2.3. Parkinson hastalığı Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarda saptanan risk faktörleri; ileri yaş, birinci derecede akrabalarda PH varlığı, özgeçmişte anlamlı kafa travmasının bulunması ve kırsal alanda yaşamadır. Kırsal yaşamın tarımsal ilaçlara maruziyeti arttırdığı, bu ilaçların ise dopaminerjik hücrelerde ölüme yol açtığı düşünülmektedir. (Tan and Jankovich, 2008)

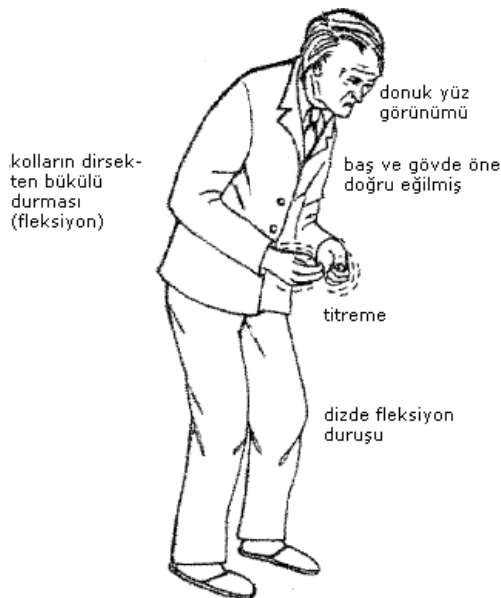
2.2.4. Parkinson hastalığı Klinik Bulguları

PH kardinal klinik belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. Ancak PH teşhisi koymak için bu dört bulgunun da bir arada olması gerekmez, özellikle hastalığın başlangıcında bu bulguların sadece biri ortaya çıkabilir. Hastalık sıklıkla asimmetrik olarak, vücudun bir yarısında başlar. (Jankovich 2003, Jankovich ve Lang, 2004)

İlk belirtiler sıklıkla bir ekstremitede istirahat tremoru, bir elin özellikle ince hareketlerde beceriksizleşmesi, tutuklaşması, yavaşlaması ya da tüm hareketlerin, özellikle yürümenin yavaşlaması, vücudun öne doğru eğilmesi şeklindedir. Bu belirtiler kural olarak sinsi başlayıp yavaş yavaş ilerlerler, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer.(Uitti ve ark., 2005)

Tedavi gören 181 Parkinson hastasının dahil olduğu bir çalışmada Bulpitt ve arkadaşları (1985) hastalığa bağlı olabilecek 45 farklı belirti saptamışlardır. Genel tıp pratiğinden rastgele seçilen kontrol hasta grubuyla karşılaştırıldığında bunlardan dokuzunun Parkinson hastaları tarafından beş katı daha fazla tanımlandığı bildirilmiştir. Daha sık görülen bu belirtiler donma, yüz ifadesinde değişme, kol ve bacaklarda sıçrama, ellerde titreme ve beceriksizlik, tükürük artışı, dikkati yoğunlaştırmada bozukluk, şüphecilik- kuruntu, ve hallüsinasyonları içermektedir.(Fenelon ve ark., 2006)

Hastalar spontan olarak ya da sorulduğunda yazılarının değişip küçüldüğünü, düğme iliklemede ya da açmak gibi ince işlerde zorluk çektiklerini, gece yatakta dönmenin, yerlerinden kalkmanın güçleştiğini, hareketlerinin, yürümelerinin yavaşladığını, ayaklarını sürterek yürüdüklerini, harekete başlamada güçlük çektiklerini buna karşın kaba kas kuvveti gerektiren işlerde güçsüzlük farketmediklerini söylerler. Terleme, salivasyon ve derinin yağlanması artabilir, hastalığın başlangıcında omuz, sırt, ekstremitte ağrıları olabilir. Omuz ağrısı başlangıç bulgusu olarak oldukça sıktır, bu tip hastaların teşhisi ağrıya odaklanıldığı için gecikebilir.(Gonera ve ark., 2004)



Gonera ve arkadaşları (1997) Parkinson hastalarının klasik PH belirtilerinin başlangıcından önceki 4-6 yıl içinde normal kontrol grubunu oluşturan bireylere göre pratisyen hekimlere ve uzmanlara daha sık gittiklerini bildirmişlerdir. Prodromal dönem olarak da nitelenebilecek bu zaman sürecinde Parkinson hastaları normal kontrollere göre daha sık duygudurum bozuklukları, fibromiyalji ve omuz ağrısı tanımlamışlardır.

Şekil 2.1 Parkinson hastasının görüntüsü.

Hasta yakınları yüzün donuklaştığını, sesin hafif çıktığını ve konuşmanın anlaşılmasının güçleştiğini bildirebilirler. Uygun zihinsel testlerle bakıldığında hastaların birçoğunda hafiften ağıra kadar uzanan zihinsel işlev bozuklukları saptanır. (Watts and Coller, 2006) Şekil 2.1’ de klasik Parkinson hastasının görüntüsü yer almaktadır.

2.2.5. Parkinson Hastalığı ve Uyku

Uyku bozuklukları PH’ na %74-98 oranında eşlik etmektedir. PH uyku bozuklukları; hastalığın primer semptomlarının uykuyu bozmasına, hastalığın primer patolojisinin uykuyla ilişkili merkezi yapıları etkilemesine, demans ve duygudurum bozuklukları gibi eşlik eden diğer hastalıkların uykuyu etkilemesine ya da kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. (Arnulf ve ark., 2002) Parkinson hastalarındaki polisomnografi (PSG) çalışmaları, bu hastalarda uykunun belirgin bir şekilde kesintiye uğradığını, uyku süresi ve etkinliğinin azaldığını, REM uykusu ve derin NREM uyku sürelerinin azaldığını, gece içi uyanıklık sürelerinin arttığını göstermiş; bu hastalarda uyku içcikleri ve REM uykusundaki hızlı gözküresi hareketlerinin, kontrollerden daha az olduğunu ortaya koymuştur. (Gagnon ve Fantini, 2002)

PH’ de uyku bozuklukları, uykuya dalmakta ve/veya uykuyu sürdürmekte zorlukla karakterize insomni; uykuda anormal motor aktiviteyle karakterize uykuda hareket bozuklukları veya RDB (REM uykusu Davranış Bozukluğu); uykuda solunum bozuklukları veya gündüz uykululuk ve/veya karşı konulmaz uyku ataklarıyla karakterize hipersomni şeklinde tanımlanabilir.(Gjerstad, 2007)

İnsomni, PH’ na spesifik noktürnal immobilite, diskinezi veya noktürriye bağlı olabileceği gibi, sıklıkla PH’ ye eşlik eden huzursuz bacak sendromu (HBS) veya uykuda solunum bozukluklarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. İnsomni PH’ da ensik görülen uyku bozukluğu olup prevalansı %54-60 oranında saptanmıştır. (Gjerstad, 2007)

2.3.Parkinson Plus Sendromları (PPS)

Bu gruptaki hastalıkların ortak özellikleri PH’ nin klasik bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor, postüral refleks bozuklukları) yanına başka bulgu ve belirtilerin eklenmesidir, Parkinson plus ismi de bu ilave bulgulara atfen konulmuştur ve hastada klasik bulgulara ilave

bulgular olduğunu ifade eder. Bu grupta kimileri oldukça nadir görülen birçok hastalık vardır, tanımlayıcı bir deyim olduğu için de grubun sınırlarını net olarak çizmek mümkün değildir. (Cummings, 2003; Litvan ve ark., 2003) Bu hastalıklardan aşağıda kısaca bahsedilecektir.

2.3.1. Multisistem Atrofisi (MSA)

Bu hastalık parkinson plus sendromları arasında en sık görülenlerden biridir. Prevalansı yüzbinde 4-5' dir. Multisistem atrofisi (MSA) deyimini patolojik anatomik bulguları birbirine benzeyen, klinik bulguları kısmi örtüşme gösteren birkaç klinik tabloyu tanımlamak için kullanılır. (Graham ve Openheimer 1969)

Geçmişte striatonigral dejenerasyon, sporadik olivopontoserebellar atrofi ve Shy-Drager sendromu olarak adlandırılan tablolar bugün tek bir isim altında toplanıp multisistem atrofisi olarak anılmaktadırlar. Buna sebep daha önce de bahsedildiği gibi bu tabloların patolojik özelliklerinin benzerliğidir. Bu hastalarda substantia nigra, striatum, inferior oliva, pons, medulla spinalisin otonom sinir sistemine ait olan intermedyolateral kolonu ve Onuf nukleusunda hastadan hastaya değişen miktarlarda nöron kaybı ve gliosis gözlenir. (Berciano, 1992) (Şekil 2.2.' de MSA' li bir hastaya ait MR görüntüsü gösterilmiştir.) Hangi çekirdeğin ne ölçüde tutulduğuna göre de klinik tablo ekstrapiramidal (parkinsonizm), serebellar (ataksi, dismetri), pontin (piramidal, okülomotor) ve otonomik bulguların (inkontinans, ortostatik hipotansiyon) değişen ölçüde birlikteliği olarak ortaya çıkar. Hastalığın hücresel düzeydeki patolojisi glia hücrelerinde görülen, alfa-sinüklein içeren sitoplazmik bir inklüzyon cisimciğidir. Kesin patolojik teşhis için bu cisimciklerin görülmesi şarttır, ancak bunlar nadiren başka nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilir ve MSA'ya özgün değildir. (Papp ve ark., 1989)

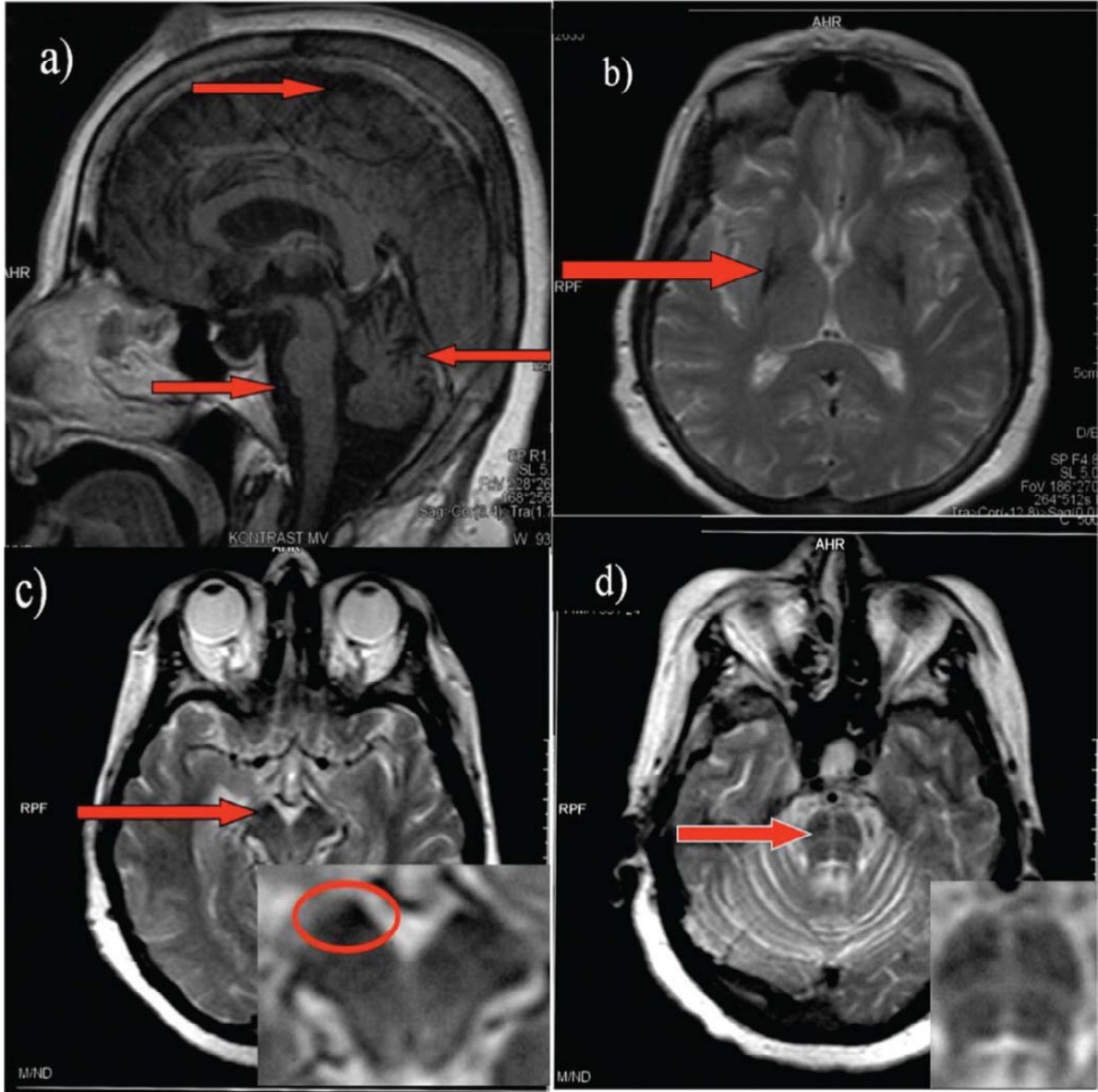
Başlangıçta birbirinden farklı antiteler olarak tarif edilen üç değişik klinik tablo MSA adı altında toplandıktan sonra da bu tablolara MSA'nın üç alt-tipi gözüyle bakılıyordu. Son olarak gelinen nokta MSA'yı MSA-P ve MSA-C olarak ikiye ayırıp orijinal ismi Shy-Drager olan tabloyu ayrı bir antite olarak ayırmamak yönündedir. (Papp ve ark., 1989) Bunun sebebi otonomik bulguların az ya da çok tüm MSA hastalarında bulunması ve böylece ayırt edici bir özellik taşınamamasıdır. MSA-P olarak tanımlanan tablo ön planda parkinsonizmin bulunduğu, otonomik bulguların az ya da çok eşlik ettiği, serebellar ve piramidal bulguların ise ya hiç bulunmadığı ya da geri planda olduğu tablolardır. MSA-C de ise ön planda serebellar ve pontin bulgular olup parkinsonizm bulguları geri plandadır. (Jankovich, 2006)

MSA-P (eski deyimle striatonigral dejenerasyon) orta-ileri yaşlarda bir parkinsonizm tablosu ile başlar ve başlangıçta PH' dan ayırmak çok güç olabilir. Tipik olarak bu hastalar dopaminerjik tedaviye ya hiç cevap vermezler, ya kısmi cevap verirler ya da başlangıçta iyi olan tedavi cevabı bir-iki yıl içinde kaybolur. (Van Leeuwen ve Perguin, 1988) Parkinsonizm tablosunda sıklıkla rastlanan özellikler aksiyal rijidite, postüral bozukluklar ve antekollis olarak adlandırılan başın öne eğilmesidir. Başlangıçtan itibaren ya da zamanla otonomik bulgular tabloya eklenir. Bu bağlamda idrar inkontinansı, erektil impotans, ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları görülebilir. Ortostatik hipotansiyon hastanın ayakta durmasını olanaksız kılacak kadar ağır olabilir, hasta ayağa kalktığında baş dönmesi ve fenalaşma hissi tarif eder. Bazı hastalarda ataksi gibi serebellar bulgular da saptanabilir. MSA-C (eski deyimle sporadik olivopontoserebellar atrofi) de hakim olan bulgular sinsiyel başlayıp yavaş ilerleyen gövde ve yürüme ataksisi, dismetri, göz hareketleri bozuklukları gibi serebellar ve pontin bulgulardır. (Litvan, Booth ve ark., 1998) Otonomik şikayetler, piramidal bulgular ve rijidite, bradikinezi gibi parkinsonizm bulguları tabloya eşlik edebilir. (Tan ve Jankovich, 2006)

Multisistem atrofide görülen parkinsonizm, tedaviye PH'dan daha kötü cevap verir. Levodopa preparatları ve dopamin agonistleri kullanılabilir, ancak yukarıda bahsedildiği gibi cevap sıklıkla kısıtlıdır. Bazen amantadin diğer dopaminerjik ilaçlardan daha etkili olabilir. Ağır ortostatik hipotansiyon olan hastalarda sıkı varis çorapları, ya da vücutta su ve tuz tutulmasını sağlayan fluorokortizon kullanılabilir. MSA'nın prognozu PH'dan daha kötüdür, teşhisten sonra ortalama yaşam süresi sekiz yıl civarındadır. (Wening, Schlomo ve ark., 1994)

2.3.1.1 Multisistem Atrofisi ve Uyku

Multisistem Atrofide uyku bozuklukları PH' na göre daha nadir görülürken, en sık karşılaşılan uyku bozukluğu RDB (%26) olarak gözlenmektedir.(Schenk ve ark., 2006) RDB erkeklerde çok daha sık görülmesine karşın MSA gelişen hastalarda erkek cinsiyeti hakimiyeti daha az belirgindir. (Albin ve ark., 2000) On MSA hastası ile yapılan bir PSG çalışmasında hastaların toplam uyku sürelerinin ve uyku etkinliklerinin normal hastalara oranla azaldığı ve PH'na oranla %20 daha fazla RDB ortaya çıktığı saptanmıştır.(Wetter, Thomas C., 2000). MSA hastaları genellikle aspirasyondan, uyku apnesinden ölürlür. (Ben-Schlomo ve ark., 1997)



Şekil 2.2 Multisistem Atrofi bir hastaya ait Beyin MR görüntüleri: a) Beyin sapı, serebellar atrofi ve serebral atrofi, b) Putaminal demir birikimi, c) Substantia nigrada demir birikimi, d) Beyin sapında aksiyel kesitlerde haç işareti.(Parkinsonism and related disorders, 2011)

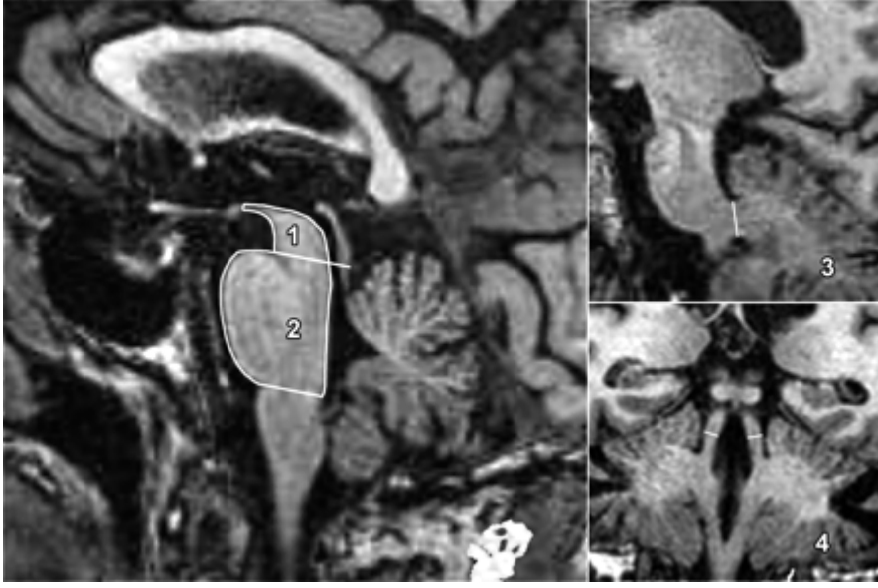
2.3.2. Progresif supranükleer felç (palsy) (PSP)

Prevalansı yüksek olmamakla birlikte (yüzbinde 1.39-6.4) PPS'ları arasında göreceli olarak sık rastlanılanlardan biridir. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. İlk tanımlayan araştırmacıların adına atfen bu hastalık Steele-Richardson-Olszewski hastalığı olarak da adlandırılır. (Golbe, 1993, Collins ve ark., 1995) Patolojisindeki belirleyici özellik beyin sapının santral gri maddesindeki değişik yapılarda, bazal ganglionları oluşturan özellikle

pallidum, subtalamik nukleus, substantia nigra gibi oluşumlarda n6ron kaybı ve gliozis, bu b6lgelerdeki n6ronların içinde de tau proteini içeren n6rofibriler yumakların g6r6lmesidir; bazen patoloji diğer bazal ganglia yapılarını ve hatta bazı kortikal b6lgeleri tutacak şekilde yaygınlaşabilir. (Steele ve ark., 1964) şekil 2.3.'te PSP hastasına ait MR g6r6nt6leri yer almaktadır.

Progressif supran6kleer palsinin klinik tablosu akinetik-rijid bir parkinsonizmle birlikte supran6kleer tipte bakış felci ve subkortikal tipte bir demans olarak 6zetlenebilir. Hastalığın başlangıcında dengesizlik ve sık, sebepsiz d6şmeler oldukça karakteristiktir. Hastalığın başlangıcından itibaren g6r6n6rde bir sebep olmadan ortaya çıkan d6şmeler PSP'yi d6ř6nd6rmelidir. Konuşma erkenden etkilenebilir, ses alçak tonda, konuşma dizartrik ve zor anlaşılır hale gelir. Hastalar g6zlerini oynatamamaktan, g6rme g6l6đ6 veya çift g6rmeden yakınabilirler. Kişilik değişiklikleri, mental yavaşlama, dikkat ve buna bağlı bellek bozuklukları erken ortaya çıkabilir. (Jankovich ve Friedman ve rak., 1990) Muayenede 6zellikle aksiyal tipte, yani boyun ve g6vde kaslarını tutan bir rijidite ya da distoni ve post6ral refleks bozuklukları, ekstremelerde bradikinezi saptanır. Bazı hastaların klinik tabloları hastalığın ilk yıllarında PH'na benzeyebilir (asimetrik başlangıç, istirahat tremorunun varlığı, iyi L-dopa cevabı, yavaş progresyon). Bu hastalarda zamanla klasik PSP bulguları ortaya çıkar. Bazı hastalarda yavaşlamış dil hareketleri, canlı y6z refleksleri, kontrolsuz, duygusal komponenti olmayan ağlama ve g6lme ile karakterize ps6dobulber parezi g6r6lebilir. Bu hastalık için tipik olan g6z hareket bozukluklarıdır. Hastalarda 6zellikle vertikal bakış kısıtlanır, hasta sıklıkla aşağıya, bazen de yukarıya ve hastalık ilerledikçe yanlara istemli olarak bakamaz, bakmak istediğinde g6zler yerine başını t6m olarak o y6ne çevirir. Hastanın başı pasif olarak aşağı ve yukarı oynatıldığında g6zlerin serbestçe aşağı-yukarı hareket ettiği g6zlenir (taş bebek fenomeni), bu da g6z hareketlerinin n6kleer seviyede sağlam olduğunu ancak supran6kleer kontrol6n bozulduğunu g6sterir. N6ropsikolojik incelemede hastaların 6zellikle dikkat, mental hız ve y6r6t6c6 işlevlerde bozulma g6sterdiği g6zlenir. (Jankovich, 2006)

Klasik PSP tablosundaki hastalar dopaminerjik tedaviye ya hiç yanıt vermezler ya da sadece kısmi fayda g6r6rler. Bazı hastalar amantadin veya antikolinerjiklerden kısmen faydalanabilirler. (Litvan ve ark., 1994) S6rekli ve yavaş bir ilerleme g6steren hastalığın prognozu k6t6d6r, başlangıçtan itibaren ortalama yaşam s6resi 5-6 yıl civarındadır. (Tan,2008)



Şekil 2.3 Progresif supranükleer palsi hastasındaki SCP(superior serebellar pedinkül) atrofisini gösteren sagittal ve koronal kesitte Gradient EKO MR görüntüsü. (Parkinsonism and related disorders, 2011)

2.3.2.1 Progresif supranükleer felç ve Uyku

Progresif supranükleer palside uyku bozuklukları açısından yapılan bir çalışmada on PSP hastası ele alınmış ve bu hastalarda ciddi insomnia olduğu, gecede ortalama olarak dört saat uyanık kaldıkları, uyku latansının kısaldığı, toplam uyku süresinin azaldığını ve uyanma sayısının arttığını ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular PSP’deki uyku bozukluklarının hastalığın evresiyle korele olduğunu ortaya koymuştur ve PSP hastalarındaki uyku bozukluğunun PH’deki uyku bozukluklarına nazaran daha kötü görüldüğünü farketmiştir.(Michael ve Aldrich MD., 2004)

2.3.3.Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

Bu hastalık serebral korteks ve bazal ganglionların birlikte tutulumu ile karakterizedir. Nöropatolojik özelliği beynin özellikle frontal ve bazen parietal bölgelerindeki kortikal piramidal nöronların şişmesi, balonlaşması ve akromazisi (soluklaşması) ile karakterize

asimetrik kortikal atrofi, substantia nigra pars compactadaki melanin içeren hücrelerin kaybı ve ilave olarak daha birçok subkortikal, beyinsapı ve bazen serebellar yapılarda hücre kaybı ve gliozis olarak özetlenebilir. (Jankovich, 2006)

Kortikal bölgelerin ve bazal ganglia yapılarının birlikte tutulmasına bağlı olarak bu hastalıkta çeşitli kortikal ve ekstrapiramidal bulgular bir arada görülürler. Bu birlikteliğin yanı sıra en önemli özellik bulguların belirgin ölçüde asimetrik olmasıdır.(Caselli ve ark., 2000) Hastalık orta-ileri yaşlarda kortikal veya ekstrapiramidal bulgularla başlayabilir. Ekstrapiramidal bulgular genellikle asimetrik rijidite, bradikinezi, distoni olarak ortaya çıkan akinetik-rijid bir sendromdur. Rijidite ve distoni hastanın elini kullanmasını çok güçleştirecek ağırlıkta olabilir. Buna sıklıkla postüral instabilite ve dizartri eklenir, bulgular zamanla diğer tarafa da yayılırlar.(Riley ve ark., 1990, Rinne, Lee ve ark., 1994) Kortikal bulguların en sık ve en belirgin olanı apraksidir. Apraksi bazen ağır tutulum gösteren tarafta rijidite ve distoniden dolayı muayene edilemez, daha az tutulan tarafta daha kolay gösterilebilir. Bunun yanında yabancı el (alien hand/limb) olarak adlandırılan, bir ekstremitenin vücuda ait olmadığı hissi ve bu ekstremitenin istemdişi, iradeden bağımsız, bazen amaçlı gibi görünen hareketleri ortaya çıkabilir. Diğer kortikal bulgular miyoklonus ve kortikal tipte duyu kusurunu (elin üzerine yazılan harfleri, içine konulan eşyaları tanıyamama) içerir.(Riley ve ark., 1990) Hastaların birçoğunda diseksekütif sendrom olarak da adlandırılan frontal tipte bir demans oluşur. Bazen supranükleer tipte bir bakış felci gelişebilir ve PSP ile karışabilir. Görülebilecek diğer bulgular canlı yüz refleksleri, yakalama refleksi gibi ilkel refleksler, disfaji bazen de serebellar belirtilerdir. (Vidailhet ve ark., 1994)

Kortikobazal dejenerasyonlu hastalar dopaminerjik tedaviye iyi cevap vermezler. Miyoklonusda klonazepam'dan, distonide baklofen'den faydalanılabilir. Kontraktür gelişmesini önlemek için fizyoterapi ve ergoterapi önemlidir. Hastalık başladıktan sonra sürekli ve yavaş bir şekilde ilerler, prognozu kötüdür, başlangıçtan itibaren yaşam beklentisi 6-8 yıldır. (Jankovich ve Brin, 1991)

2.3.4.Lewy Cisimcikli Demans

Lewy Cisimcikli Demans (LCD) ekstrapiramidal belirtilerle demansın bir arada olduğu hastalıktır. Patolojik özelliği PH'da tarif edilen ve PH'da sadece substantia nigra pars

compacta hücrelerinde görülen hücre kaybı, gliozis ve Lewy cisimciklerinin bazen serebral kortekse, bazen diğer beyinsapı ve limbik bölgelere bazen de bu yapıların tümüne yayılmasıdır. (Tan ve Jannkovich, 2006)

Bu hastalık önce parkinsonizm ile ya da önce demansiyel bulgularla başlayabilir, bu iki grup bulgudan biri bir süre tabloya hakim olabilir, ancak teşhis için hastada her iki sendromun bir arada bulunması gerekir. Parkinsonizm tablosu PH'dakinden farklı değildir, bradikinezi, rijidite, tremor, postüral instabilite görülebilir, düşmeler göreceli olarak daha siktir. Demans diseksekütif tipte, yani frontal loba atfedilen işlevlerin ön planda tutulması şeklindedir; dikkat bozukluğuna ikincil olarak bellek bozukluğu ve sıklıkla görsel-mekansal işlevlerin bozukluğu da görülür. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi klinik tablonun dalgalanmalar göstermesidir, hastalar bazı günler bazen de aynı gün içinde belirgin olarak daha iyi veya daha kötü olurlar. (Ballard ve ark., 2006) Diğer belirtiler arasında dopaminerjik tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar, klasik nöroleptiklere aşırı duyarlılık, senkoplar, ani uyuklamalar sayılabilir. RDB, LCD'li hastalarda erken dönemde görülmeye başlanır. (Boeve ve ark., 1998)

Lewy cisimcikli demanslı hastaların parkinsonizm belirtileri en azından başlangıçta dopaminerjik tedaviden yararlanırlar, zamanla bu cevap azalır kaybolabilir. Demansiyel belirtilerin Alzheimer hastalığında kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörlerinden yararlanabileceği bildirilmiştir. (Boneli ve ark., 2004) Halüsinasyonların ve diğer davranışsal semptomların tedavisinde klasik nöroleptiklerden (haloperidol gibi) kaçınılmalı, gerekirse klozapin veya ketiapin gibi atipik nöroleptikler kullanılmalıdır. (Tan, 2006) Şekil 2.4' te PH' da görülebilecek belirtiler ve ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gereken diğer hastalıklar sunulmuştur.

Çizelge 2.4 Parkinson hastalığı tanısında görülebilecek klinik tablo ve olasılıkları (Bradley, 2008)

BELİRTİ:	OLASILIK:
➤ Erken ve belirgin demans	➤ AH ➤ DLBD ➤ KBD ➤ PSP ➤ FTD
➤ Simetrik bulgular	➤ MSA

➤ Bulber disfonksiyon	➤ PSP
➤ Birinci yıl içinde başlayan düşmeler ve erken yürüme bozukluğu	➤ PSP ➤ Subkortikal vasküler hastalık
➤ 5 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık	➤ PSP ➤ MSA
➤ Erken otonomik yetmezlik	MSA
➤ Uyku apnesi ➤ İspiratuar stridor	MSA
➤ Apraksi ➤ Yabancı el ➤ Kortikal duyu kaybı	KBD

2.4. Uykunun Nörofizyolojisi

Uyku; çevreye yanıt vermekten ve algılamadan giderek uzaklaşmayla karakterize, ancak geri dönüşümlü olan bir davranıştır. Uyanıklık ise beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamokortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal önbeyni fasilite eden nöronlarca sağlanır. (Jones ve Kryger, 2005)

Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal önbeynine uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri tekbaşına uyanıklık veya uykudan sorumlu değildir. Temel olarak uykuyu ve uyanıklığı aktive eden nöronlar; pontis oralis, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamusta ve orta hat beyin sapı, dorsolateral medüller retiküler formasyonda farklı konsantrasyonda ve farklı lokalizasyonlarda yer alır. (Jones, 2005)

Uyku içinde iki farklı durum söz konusudur; Hızlı göz hareketlerinin olmadığı NonREM ve Hızlı göz hareketlerinin olduğu REM dönemi.(Carskadon, 2005)

2.4.1. Non-REM Uykusu

NonREM uykusu devinim gösterebilen bir bedende, henüz düzenleme yapabilen beyin için, görece inaktif bir durumdur.

Tuberomammiller Nukleus'daki (TMN) nöronların aktivitesinin, uyanıklıkta maksimal düzeye ulaştığı, derin yavaş uykuda azalma gösterdiği ve REM uykusunda minimal düzeye geldiği araştırmalarda gösterilmiştir. Uykuda bu nöronların aktivitesinin azalması ise, TMN bölgesinde GABA miktarının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ventrolateral preoptik (VLPO) alandaki GABA'erjik ve galaninerjik nöronların, TMN'de GABA ve galanin salgılanmasını arttırarak monoaminerjik nöronları inhibe ettiği, bu inhibisyon sonucunda da histamin düzeyinin azaldığı ve uyanıklıktan uykuya geçişin sağlandığı ileri sürülmektedir. (Jones, 1993)

Uykunun başlamasıyla birlikte GABA'nın etkisiyle hücreler hiperpolarize olmaya başlamaktadır. Bu sırada talamusun retiküler nukleusundan çıkan uyku iğleri, talamokortikal hücrelerdeki hiperpolarizasyonun bir göstergesi olup afferent uyarıların kortekse ulaşmasını engellemektedir. Hücrelerdeki hiperpolarizasyon arttıkça uyku, derin yavaş uykuya dönüşüm göstermektedir. Uyanıklıkta bazal ön beyin ve mezopontin tegmentumdan gelen, REM uykusunda ise laterodorsal ve pedinkülopontin tegmentumdan gelen kolinerjik uyarıların bu nöronları yeniden depolarize etmesiyle de yavaş dalga uykusu yerini uyanıklığa ya da REM uykusuna bırakmaktadır. (Jones ve Kryger, 2005)

2.4.2.REM Uykusu

REM uykusu, hızlı göz küresi hareketleri, kas atonisi ve kortikal aktivasyonun göstergesi olan, desenkron EEG aktivitesiyle karakterize bir uyku dönemidir. Sirkadyen etkiler nedeniyle bazal ön beyin mekanizmaları da REM uykusunun organizasyonunda görev almakla birlikte, REM uykusunun olduğu bölge, beyin sapında retiküler formasyonda yer almaktadır. Bu bölgenin kolinerjik agonistler ile aktivasyonunda REM uykusunun ortaya çıkması, kolinerjik aktivasyonun REM uykusunun başlamasında ve sürdürülmesindeki önemini göstermiştir. Kolinerjik uyarıların ise mezopontin bileşkede yer alan laterodorsal ve pedinkülo-pontin tegmental nukleuslardan geldiği, bu nukleuslardan pontin retiküler formasyona uzanan eksitatör projeksiyonların REM uykusunda görülen fizyolojik karakteristik özelliklerin oluşmasını sağladığı saptanmıştır. (Dement ve Kleitman, 1957)

Pontin retiküler formasyondaki nöronların aktif hale geçmesiyle birlikte III. ve VI. kranyal sinirlerin nukleusları uyarılmakta ve REM döneminde görülen vertikal ve horizontal göz küresi hareketleri oluşmaktadır. Ayrıca bu eksitatör uyarıların, asendan retiküler aktivatör sistemde yer alan talamusun nonspesifik nukleuslarına ve bazal ön beyine ulaşması, ardından kortekse yayılmasıyla da kortikal aktivasyon meydana gelmekte, REM döneminde EEG'de gördüğümüz desenkron (düşük voltajlı ve hızlı) aktivite karşımıza çıkmaktadır. Kas atonisinin

ise, lokus seruleusun ventral kısmında yer alan alfa nöronların aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Kolinerjik innervasyona sahip olan bu nöronlar, REM döneminin başlamasıyla birlikte uyarılmakta, buradan medullaya doğru projekte olarak glisinerjik olduğu düşünülen başka bir sisteme bağlanmaktadır. İnhibitör özellikli glisinerjik nöronlar ise spinal kordda alfa motor nöronlar üzerine inhibisyon yapmakta ve kas atonisini oluşturmaktadır. (Baklan, 2011)

REM uykusu sırasında aktif halde bulunan laterodorsal ve pedinkülo-pontin tegmental nukleuslar ile pontin retiküler formasyonda yer alan nöronlara "REM-on" nöronları adı verilmektedir. Bu dönemin başlamasıyla birlikte depolarize olan "REM-on" nöronları, "REM-off" nöronları olarak adlandırılan dorsal rafe nukleusundaki serotoninerjik ve lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların aktivitesinin artmasıyla birlikte hiperpolarize olmaktadır. Hiperpolarizasyonun artmasıyla birlikte REM dönemi sonlanmaktadır. (Baklan, 2011)

2.5. Polisomnografi ve Polisomnografide Uyku Evreleri

Polisomnografi incelemesi; uyku evreleri ve uyanıklığı, solunumu, kardiyak dolaşım işlevlerini, ve vücut hareketlerini, ekstremitelerdeki tonusu değerlendirmeye izin veren çeşitli fizyolojik özelliklerin simultan kayıtlarını içerir. Pletismografi ile periferik arteriyel dolaşım gözlenir. Parmak ucu puls oksimetri sayesinde oksijen saturasyonu takip edilir.

Gecenin her döneminde uykunun özellikleri farklı olduğundan PSG' nin en az altı saat süreyle ve gece yapılması gereklidir. (AASM, 2010)

Uyku evreleme EEG, elektrookülogram ve özellikle çene kası olmak üzere kimi iskelet kaslarının EMG kayıtlarına dayanır. Multiple EEG kanalı ise kayıt, fokal ve diffüz nörolojik lezyonları, nöbet bozukluğu olan hastalardaki epileptiform deşarjların kesin kaynağının lokalizasyonunu ve çeşitli uyku evreleri, uyanmalar ve mikrouyanıklık reaksiyonu epizodlar gibi çeşitli olayları daha kesin saptayabilmek için bir veya iki kanalla yapılan kayıtlara tercih edilir.

Polisomnografideki EMG özellikle REM evresinin tanınmasında önemlidir. Amacı çizgili kas tonusunu belirlemektir. EMG kaydında sadece bir kanal kayıt yeterlidir. (Kryger, 2005) EMG' de kaydedilen en önemli parametreler Periyodik Bacak Hareketleridir (PBH). Uykuda PBH ise PSG' de 4-6 mikrovolt genlikli en az dört hareketin 5-90 sn aralıklarla gerçekleşmesi ve bu hareketin her bir süresinin 0.5-5 sn olmasıdır. Hareketin morfolojisi, çok sayıda tekrar eden harekette, farklı durumlarda ve farklı uyku evrelerinde miyoklonik, polimiyoklonik, ritmik, çoklu ve tonik deşarjlar vb. farklılıklar gösterir.

Uyanıklıkta Periyodik Bacak Hareketi İndeksi(LMAI): yatakta geçirilen uyanıklık süresince ortaya çıkan bacak hareketi sayısı / Bacak hareketi kaydedilen uyanıklık süresi

Yakın zamanda uyku skorlama tekniği AASM Task Force (Iber ve arkadaşları 2007) tarafından tekrar düzenlenmiştir. Takip eden terimler uyku evreleme ve skorlama için gereklidir. (Iber ve arkadaşları 2007)

- Toplam uyku periyodu: Uyku başlangıcından en son uyanmaya kadar geçen süre
- Toplam uyku zamanı: Uyku zamanı içinde uyanık geçirilen süre hariç uyku başlangıcı ile son uyanma arasında harcanan toplam zaman
- Uyku latansı: yatağa uyku amaçlı geçildikten sonra uyku başlangıcına dek geçen zaman
- REM uykusu latansı: Uyku başlangıcından ilk REM uykusunun başlangıcına kadar geçen zaman
- Uyku etkinliği: Toplam uyku zamanının yatakta geçirilen toplam zamana oranı, yüzde olarak ifade edilir.
- Uyku evreleri: NREM uyku evreleri (NREM evre 1,2,3) ve REM uykusu, toplam uyku zamanının süresi olarak ifade edilir.
- Uyku başlangıcından sonra uyanma: Toplam uyku periyodu süresince uyanık geçirilen süre
- Uyku döngüleri: Toplam uyku periyodunda REM döngülerini içeren uyku döngüsü sayısı
- Evre kaymaları: NREM uykuda bir evreden diğerine olan değişim ve NREM'den REM uykuya olan değişim
- Uyanma indexi (ASDA tarafından önerilen rehberine dayanılarak): Uykunun her bir saatinde görülen uyanıklık reaksiyonu sayısı
- Arousal: uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna kısa süreli geçişlerdir.
- WASO (Wake after sleep onset): uykuya geçtikten sonra ilk uyanmaya kadar geçen süre.
- Apne-hipopne indeksi (AHI): Uyku sırasında saat başına düşen apne ve hipopne sayısının uykuda geçen süreye bölünmesiyle elde edilir.

Yüzey elektrotları kullanılarak interkostal kasların EMG kaydı solunum çabasını saptamada yararlı olabilir. PLMS (Periyodik kol bacak hareketleri) tibial kas EMG kayıtları ile saptanır. PLMS indeksi uykunun her bir saati içindeki PLMS sayısı olarak ifade edilir. PLMS indeksinin normal üst sınırı beştir. (Carskadon, 2005)

Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG' de, en az üç sağlı-sollu EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve submental EMG kanalına ihtiyaç vardır. Uyku kaydında EEG sinyali alışıldığı gibi yukarı defleksiyonpozitif değil negatif olarak isimlendirilmektedir.

Frekans terimi ise saniyedeki siklus sayısıdır. Her bir siklus seri tekrarlamadan önceki potansiyel değişikliklerin tümünü içerir. Amplitüd ise 0 noktasından ya da baseline'dan değil de dalganın tabanından tepesine kadar olan alanı ifade etmektedir. Uykunun değişik evrelerinde izlenen dalgaların özellikleri şöyledir. Uyku evreleri skorlanırken kaydın tümü sayfalara bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 sn olarak alınır ve her epok ayrı ayrı skorlanır. (Köktürk, 1999)

Çizelge 2.5 AASM'ye göre uyku evreleri skorlanırken aşağıdaki kurallar geçerlidir. (AASM 2010)

1. Uykunun skorlanması, uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik epoklarla yapılmalıdır.

2. Her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir.

3. Bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epogun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanmalıdır.

2.5.1.Polisomnografide Uyku Evreleri

Uyanıklık (W), nonREM evre 1 (N1), nonREM evre 2 (N2), nonREM evre 3 (N3), REM (R) evreleri [3]. Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2, %20-25'inievre 3, %20-25'ini de REM oluşturur. (AASM, 2005)

2.5.1.1.Uyanıklık

Belirteçler:

Alfa ritmi: Frekansı 8 - 13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Beta aktivitesi: F rekansı 13 Hz'den fazla olan, daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Trankilizan ve barbütat kullananlarda daha fazla görülür. Şekil 2.4. ' te uyanıklık dönemine ait PSG örneği izlenmektedir.

Göz kırpma: Uyanıklıkta, gözler açık ya da kapalıken görülen 0.5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir.

Okuma göz hareketleri: Birbirinin tersi yönüne olan önce yavaş sonra hızlı fazlı göz hareketleridir.

Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements=REM):

Düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı genellikle 500msn.den kısa süren, ani göz hareketleridir. REM uykusunun belirtecidir, ancak, gözlerin açık olduğu uyanıklıkta da kişi çevresini incelerken de görülebilir. (Köktürk, 2007)

Kurallar: (AASM, 2010)

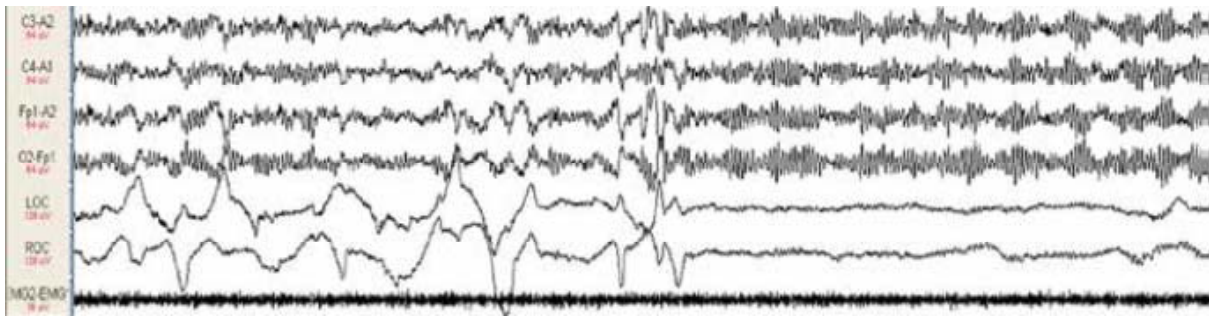
I. Oksipital bölgeden alınan kaydın %50'sinden fazlası alfa ritmi gösteriyorsa, W olarak skorlanır.

II. Alfa ritmi belirgin değilken aşağıdakilerden biri varsa, W olarak skorlanır

1. 0.5-2 Hz'lik göz kırpma

2. Okuma göz hareketi

3. Normal ya da yüksek kas tonüsü ile birlikte düzensiz hızlı göz hareketleri



Şekil 2.4 Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG'si (AASM, 2010)

2.5.1.2. Non-REM Uykusu

2.5.1.2.1. Non-REM Evre 1:

Belirteçler:

Yavaş göz hareketleri (slow eye movements(SEM)): En az 500 msn'lik defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı, sinüzoidal hareketlerdir.

Düşük amplitüdüli karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi): En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): 0.5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalardır ve arka plandaki aktiviteden kolaylıkla ayrılabilir.

Uyku başlangıcı (sleep onset): Uyanıklık dışındaki herhangi bir evrenin başladığı ilk epoktur. GenellikleN1'dir. (Rechtschaffen ve Kales, 1999)

Şekil 2.5' te Non-REM Evre 1'e ait PSG örneği izlenmektedir.

Kurallar: (AASM, 2010)

I. Alfa ritmi olan bir kişide, epogun %50'sinden fazlasında alfa ritminin yerini düşük amplitüdüli, karışık frekanslı aktivite alıyorsa bu epok N1 olarak skorlanır.

II. Alfa ritmi olmayan bir kişide, aşağıdakilerden birinin başlaması durumunda N1 olarak skorlanır.

1. Bazal frekansın uyanıklık evresinden en az 1 Hz daha yüksek olacak şekilde yavaşlaması (yaklaşık4-7Hz)

2. Verteks keskin dalgaları

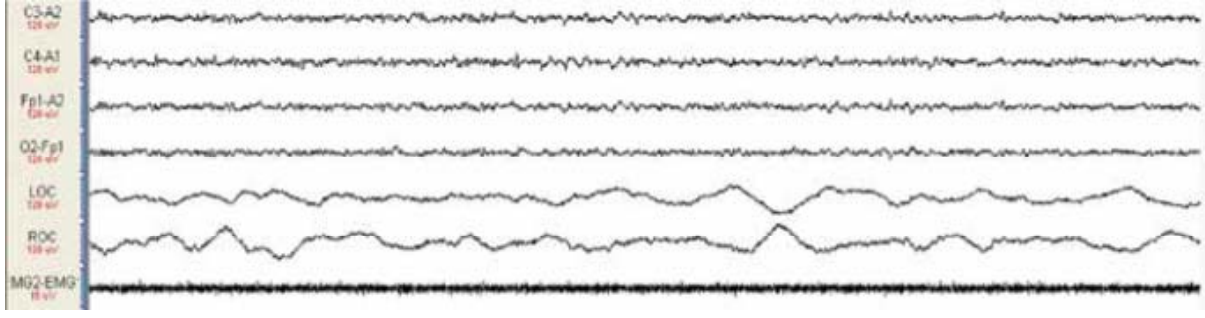
3. Yavaş göz hareketleri

Notlar

1. N1 evresinde verteks keskin dalgaları bulunabilir ama N1 evresini skorlamak için şart değildir.

2. EOG'de, genellikle yavaş göz hareketleri izlenir amaN1 evresini skorlamak için şart değildir.

3. N1 evresi boyunca çene EMG aktivitesi değişkendir ama genellikle amplitüdü uyanıklık evresine göre düşüktür.



Şekil 2.5 Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si (AASM, 2010)

2.5.1.2.2. Non-REM Evre 2:

Belirteçler: (AASM, 2010)

K kompleksi: Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden bir pozitif komponentden oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzundur ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. Bir arousalın K kompleksine eşlik eden arousal kabul edilebilmesi için, arousalın K kompleksinin bitiminden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gereklidir. Şekil 2.6' da Non-REM Evre 2' ye ait PSG örneği verilmiştir.

Uyku içiği (sleep spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz), 0.5 saniye ya da daha uzun süren, en yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peşpeşe küçük dalgalardır.

Kurallar:

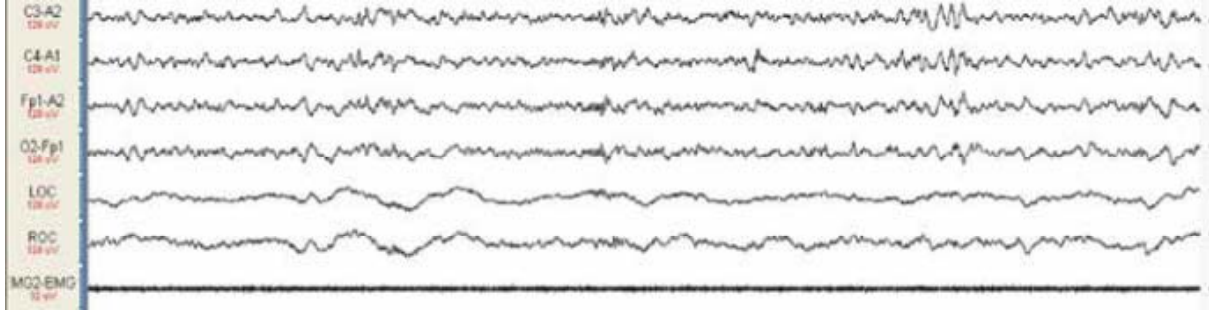
I. Aşağıdaki kurallar N2'nin başlangıcını gösterir:

N2 skorlamaya başlayabilmek için, ya mevcut epöğün ilk yarısında ya da bir önceki epöğün ikinci yarısında aşağıdakilerden az birinin olması

1. Arousal'ın eşlik etmediği bir ya da daha fazla K kompleksi
2. Bir ya da daha fazla uyku içiği

II. N2'nin devamını sağlayan kurallar:

1. K kompleksi veya uyku içiği olmaksızın düşük amplitüdü, karışık frekanslı EEG aktivitesinin N2 olarak skorlanmaya devam edilebilmesi için arousalsız K kompleksi veya uyku içiğinden önce olması gerekir.



Şekil 2.6 Uyku iğcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği(AASM, 2010.)

2.5.1.2.3. Non-REM Evre 3:

Belirteçler:

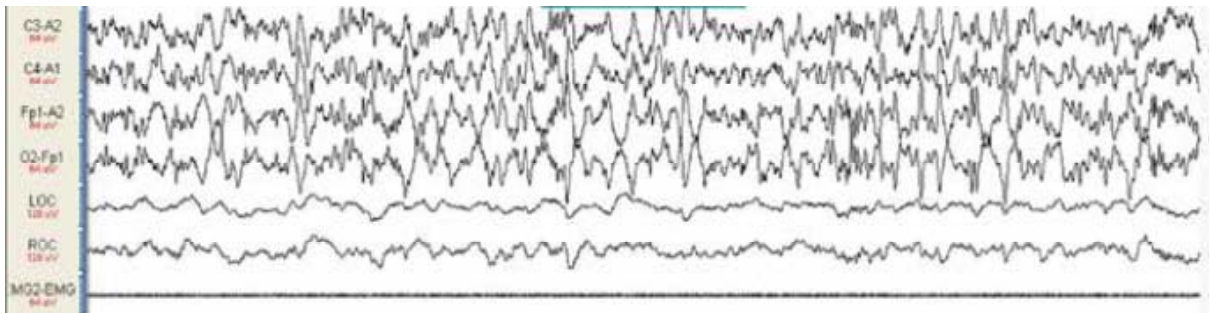
Yavaş dalga aktivitesi: Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 μ V amplitüdü, 0.5-2 Hz frekansında dalgalardır.

Kurallar:

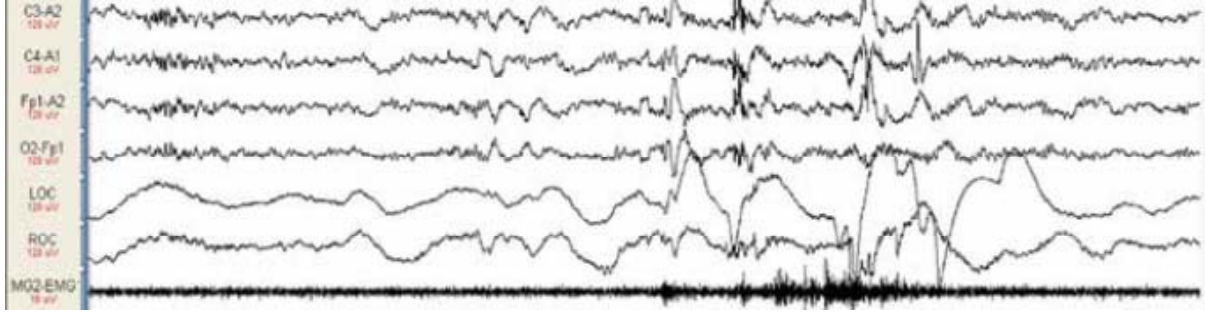
Yaşa bakılmaksızın epöğun %20 veya daha fazlasında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa N3 olarak skorlanır. Şekil 2.7.' de Non-REM Evre 2' ye ait PSG örneği izlenmektedir.

Notlar:

1. N3'de, EEG'de uyku iğcikleri devam edebilir,
2. Göz hareketleri tipik olarak izlenmez,
3. Çene EMG amplitüdü değişkendir, genellikle N2'den daha düşük hatta bazen REM kadar düşük olabilir.(AASM, 2010) (Şekil 2.8.)



Şekil 2.7 Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği(AASM, 2010.)



Şekil 2.8 N2’de EEG’de alfa aruosalla birlikte EMG’de (çene) amplitüd artışı izleniyor. (AASM, 2010.)

2.5.1.3. REM Dönemi

Belirteçler:

Hızlı göz hareketleri (Rapid eye movements=REM): 500 msn’den kısa süren defleksiyonla başlayan, karşılıklı, düzensiz, keskin çıkışlı göz hareketleridir.

Düşük çene EMG tonüsü: EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

Testere dişi dalgalar: En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz’lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalar. Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik ederler.

Geçici kas aktivitesi: Zemindeki düşük EMG tonüsü üzerine süperpoze, genellikle 0.25 sn’den kısa süren, kısa, düzensiz EMG aktivitesi çıkışlarıdır. Çene ve bacakEMG’sinde olduğu kadar EEG ve EOG’de de izlenebilir.

EOG’de izlenmesi, kranial sinir tarafından innerve edilen kasın aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite en çok hızlı göz hareketleri ile beraber görülür. (AASM, 2010) Çizelge 2.6’ da uyku evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri yer almaktadır.

Kurallar: (AASM, 2010)

I. R evresi aşağıdaki parametrelere göre skorlanır:

1. Düşük amplitüdü, karışık frekanslı EEG
2. Düşük çene EMG tonusu
3. Hızlı göz hareketleri

II. R evresinin devam etme kuralları:

R evresini skorlamaya, hızlı göz hareketleri olmasa da, A maddesinde belirtilen özelliklere uyan bir ya da daha fazla epoklu R evresi sonrası devam ediyorsa, EEG’de K kompleksi ya da

uyku iğciği içermeyen karışık frekanslı düşük amplitüdü aktivite devam ediyorsa ve düşük EMG tonüsü söz konusu ise devam edilir

III. R evresini sonlandırma kuralları:

1. Aşağıdakilerden en az biri gerçekleştiğinde R evresi sonlandırılır:

a. Uyanıklık ya da N3'e geçilmesi

b. N1 kriterlerine uyacak şekilde EMG tonusunun R evresine göre artması

c. Arousal oluşması ve bunu düşük amplitüdü, karışık frekanslı EEG ve yavaş göz hareketlerinin takip etmesi (N1 olarak skorlanır ama eğer yavaş göz hareketleri yoksa ve EMG tonüsü düşükse R evresi olarak devam edilir).

d. Büyük vücut hareketi ve bunu takiben yavaş göz hareketleri ve K kompleksi, uyku iğciği içermeyen, düşük amplitüdü karışık frekanslı EEG izleniyorsa, vücut hareketi sonrası N1 olarak skorlanır. Eğer yavaş göz hareketi yoksa ve EMG düşük tonda ise, R evresi olarak skorlamaya devam edilir.

e. Epoğun ilk yarısında bir ya da daha fazla K kompleksi veya uyku iğciği varsa, hızlı göz hareketleri yoksa EMG'de düşük tonus olsa bile, N2 olarak skorlanır.

IV. Aşağıdaki durumlarda epok N2 ile R evresi geçişi olarak skorlanır.

1. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG'sinin R evresindeki kadar düşmesi ile hızlı göz hareketi olmasa da aşağıdaki kriterlere uyuyorsa R olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa

2. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG'sinin R evresindeki kadar düşmesine rağmen aşağıdaki kriterlere uyuyorsa N2 olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi ya da uyku iğciği varsa

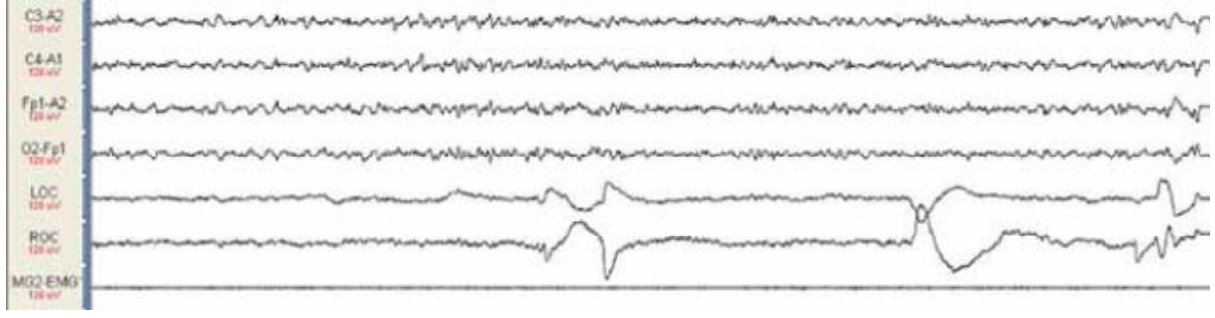
b. Hızlı göz hareketi yoksa

3. Minimal çene EMG tonüsü olan N2 olduğu kesin olan epokla çene EMG tonüsünde daha fazla düşüş olmasa da R evresi olduğu kesin olan epok aşağıdaki kriterlere uyuyorsa hızlı göz hareketleri olmasa da R evresi olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa

Şekil 2.9' da REM dönemine ait PSG örneği izlenmektedir.



Şekil 2.9 Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği (AASM, 2010.)

Çizelge 2.6 Uyku evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri (AASM, 2010.)

UYKU EVRESİ	EEG	EOG	EMG(Çene)
Uyanık W	Gözler kapalı: alfa ritmi (8-13Hz) Gözler açık: Düşük amplitüdü karışık	Yavaş veya hızlı istemli göz hareketleri ya da göz kırpmaları	Nispeten yüksek voltajda aktivite izlenir
NonREM Evre 1 N1	Nispeten düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite Teta aktivitesi Gecenin başlangıcında verteks dalgaları	Yavaş göz hareketleri (SEM) (genellikle gecenin başlangıcında)	Uyanıklığa göre düşük aktivite
NonREM Evre 2 N2	Düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite Uyku içcikleri ve K Kompleksleri	Yer yer EEG dalgalarının yansıması	Kısmen düşük aktivite
NonREM Evre 3 N3	Yüksek (>75 μ V) amplitüdü, düşük frekanslı (0.5-2 Hz) delta dalgaları	Yer yer EEG dalgalarının yansıması	Kısmen düşük aktivite
REM	Düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite 2-6 Hz lik keskin kenarlı testere dişi dalgalar	Hızlı göz hareketleri (REM)	Tüm kaydın en düşük seviyesinde aktivite Geçici kas aktiviteleri

2.5.1.4. Büyük Vücut Hareketi

Belirteçler:

Büyük vücut hareketi: Epoğun yarısından fazlasında EEG'yi karmaşıkleştıran ve uyku evresinin anlaşılmasını engelleyen hareket ya da kas artefaktıdır.

Kurallar:

Aşağıdakilerin varlığı durumunda epok büyük vücut hareketi olarak skorlanır.

1. Epoğun bir kısmında alfa ritmi varsa, bu süre 15sn'den az da olsa epok W olarak skorlanır.
2. Alfa ritmi belirgin olmasa bile büyük vücut hareketi öncesi ya da sonrasındaki epok uyanıklık kriterlerine uyuyorsa W olarak skorlanır.
3. Diğer durumlarda, epok devam eden epokla aynı evre olarak skorlanır. (AASM, 2005)

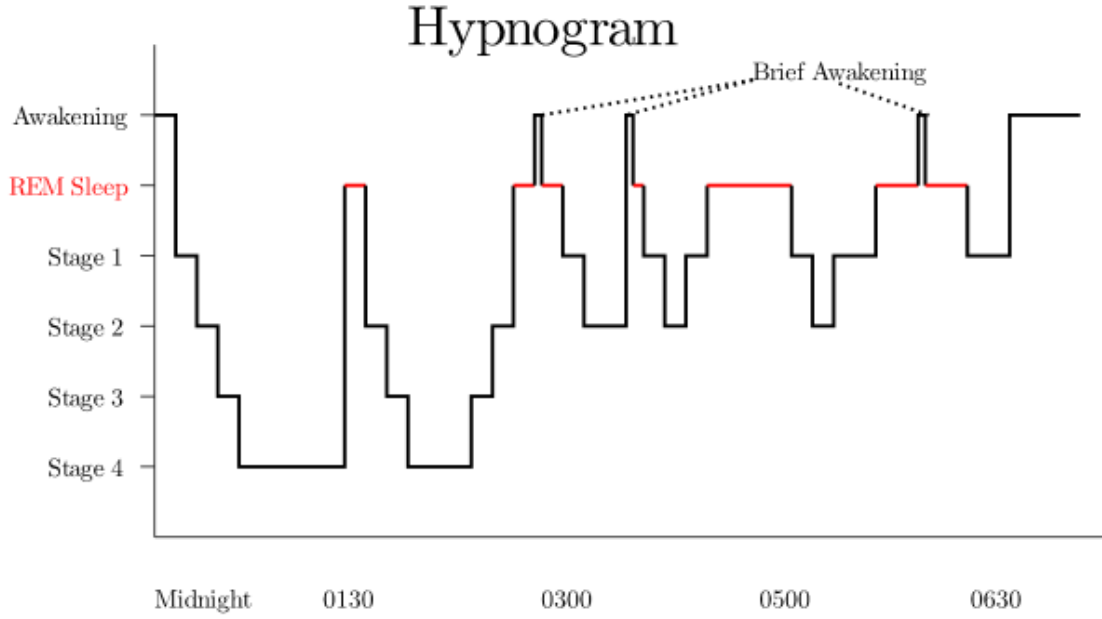
2.5.1.5.Arousal (Uyanıklık Reaksiyonu)

Uyku sırasında, daha yüzeyel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. N1, N2, N3 ya da R'de arousal skorlamak için, EEG frekansında değişiklik, yani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişler olması ve öncesinde en az 10sn'lik stabil uyku olması gereklidir. R evresinde arousal skorlamak için çene EMG'sinde en az 1 sn süren yükselme gereklidir.(AASM, 2010)

Notlar:

1. Arousal hem oksipital hem de santral derivasyonlardan skorlanmalıdır
2. Arousal skorlama için solunumsal olaylar ya da ilave EEG'den yardım alınabilir
3. İkinci bir arousal skorlayabilmek için ilkinden sonra en az 10 saniye geçmiş olmalıdır.
4. NREM'de arousal skorlamak için eşlik eden EMG aktivitesinde artış görülmesi şart değildir.
5. Tek başına EMG aktivitesindeki değişiklikler gözönüne alınarak arousal skorlanamaz.
6. En az bir derivasyonda EEG frekansında çift olmaksızın artefakt, K kompleksi veya delta dalgası arousal olarak skorlanamaz.

Hipnogram; Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı olarak isimlendirilir. Bu da uyku histogramı veya "hipnogram" olarak gösterilir. Şekil 2.10.'da tipik bir hipnogram görülmektedir.



Şekil 2.10 Hipnogram örneği (Oxford Tıp dergisi 2007.)

2.6.Uyku Bozuklukları

2.6.1.Uykusuzluk

Uykusuzluk nüfusu etkileyen en yaygın uyku bozukluğu ve uyku tıbbi pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıktır.(Morin ve Benca 2008). Genel toplumun yaklaşık %35 'inin uykusuzluk şikayeti olduğunu ortaya koymuştur.(Chokroverty, 2006; Leger ve ark.2000: Ohayon ve Guilleminault, 2008). Uykusuzluk gündüz işlevlerinde bozulma ile birlikte 1 aydan fazladır haftada 3-4 gün dinlendirmeyen uyku ve sabah erken uyanmalarını da içeren uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorluk halidir.

2.6.2.Narkolepsi ve Katapleksi

Narkolepsinin belirgin klinik görünümleri uyku atakları(%100), katapleksi(%60-70), uyku paralizisi(%25 ila %50), hipnagogik sanrılar(%20 ila %40), bozulmuş gece uykusu (%70 ila %80) ve otonomik davranışlardır (%20 ila %40).

Narkoleptik uyku atağı: klasik uyku atağı uygun olmayan koşul ve yerlerde (örn; konuşurken, araba sürerken, yerken, oynarken, yürürken, koşarken, oynarken, otururken, ders dinlerken, cinsel ilişki sırasında) dayanılmaz uyku isteğidir. Bu uyku atakları birkaç dakika sürebildiği gibi 20-30 dakikaya dek uzayabilir.

Katapleksi: Solunum ve göz kasları hariç tüm istemli kaslarda ani tonus kaybı ile karakterizedir. Ataklar %95' ten fazla bir oranda gülme, kızgınlık, öfke gibi emzyonel faktörlerce tetiklenir. Ataklar komplet veya parsiyel ve nadiren unilateraldir. En sık olarak hasta anlık olarak başın öne düşmesi, çenenin sarkması, dizlerin bükülmesi, eldeki cisimleri düşürme, disartri ve ses kaybı yaşar fakat bazen birkaç saniyeliğine yere yığılır ya da öne doğru düşerler. (Aldrich, 2007)

2.6.3.Uyku Apne Sendromu

Uyku apne sendromu patofizyolojik mekanizmalarına göre iki kısma ayrılır; üst solunum yolu OSAS (obstrüktif sleep apne sendromu) ve santral uyku apne sendromu (CSAS). OSAS uyku laboratuvarlarına PSG kaydı için en sık gönderilen uyku bozukluğudur.(Bradley, 2005)

2.6.3.1.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Belirgin morbidite ve mortaliteye neden olur ve çeşitli bozukluklarla sık birliktelik gösterir.(Banno ve Kryger 2007; Robinson ve Guilleminault, 2008)

Obstrüktif Uyku apne Sendromunun ana bulguları yüksek sesle horlama alışkanlığı, uyku sırasında tanık olunmuş apneler ve gündüz hipersomnolans ile aynı zamanda özellikle çocuklarda nokturnal enürezis ve hiperaktivitedir. OSAS, arteriyel oksijen desatürasyonu ve uykudan uyanmaya neden olan üst solunum yollarında uyku sırasında görülen tekrarlayıcı tam (apne) ya da yarım (hipopne) tıkanma dönemlerinin olması ile karakterizedir.(Aloia, 2005)

2.6.3.2.Santral Uyku Apne Sendromu

Santral uyku apne sendromu birincil veya idiyopatik CSA, Cheyne-Stokes solunum nedenli CSA, özellikle beyin sapı işlev bozukluğu olmak üzere santral nörolojik bozukluklara bağlı CSA ve ilaç ya da madde (örn; opioid kullanımı) kötüye kullanımına bağlı CSA' yı içerir.(AASM, 2010).

Birincil CSAS enderdir ve hasta aşırı gündüz uykululuğu ve tekrarlayan santral apne dönemleri ve takip eden uyanıklık reaksiyonları nedeniyle sık uyanma ile klinik görünüm verebilir.

Cheyne-Stokes solunumu konjestif kalp yetmezliği olanlarda (Javaheri, 2006;Jvaheri ve Somers: 2008) ve bazen böbrek yetmezliği olanlarda görülür. Kalp yetmezliğinde Cheyne-Stokes solunumu varlığı mortaliteyi artırır.

2.6.4. Huzursuz Bacak Sendromu

Huzursuz bacak sendromu (HBS) uykuda ensık rastlanan hareket bozukluğudur. HBS için tek bir tanı testi yoktur; bu yüzden tanı klinik özelliklere ve 2003' te küçük bir değişiklik geçiren ilk kez 1995 yılında yayımlanan (Walters,1995) International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) ölçütlerine dayanılarak konur.(Allen ve ark. 2003). Bu ölçüt aşığıdaki tabloda gösterildiğı gibi gerekli, destekleyici ve ilgili özellikleri içerir. Gerekli tanısal ölçütlerin dördü birden HBS tanısı koymak için gereklidir. (Bradley, 2005) Çizelge 2.7' de HBS klinik ayırıcı tanı kriterleri yer almaktadır.

Çizelge 2.7 İdiyopatik Huzursuz Bacak Sendromu Klinik Ayırıcı Tanı Ölçütleri(Bradley, 2008.)

TEMEL ÖLÇÜTLER:

Bacakları hareket ettirmeye zorlanma, bacaklarda huzursuz hisler ile veya Uzanma veya oturma gibi istirahat halinde veya hareketsiz dönemde bacakları hareket ettirmeye zorlanma veya nahoş durumların başlaması ya da kötüleşmesi

En azından hareket sürdüğü sürece yürüme ya da germe gibi hareketler ile bacakları hareket ettirmeye zorlama veya nahoş durumların kısmen veya tamamen geçmesi

Bacakları hareket ettirmeye zorlanma veya nahoş duyuların akşam veya gece gün içinden daha kötü olması ya da bunların akşam ya da gece görülmesi

DESTEKLEYİCİ ÖZELLİKLER:

Dopaminerjik yanıt olması

Uykuda ya da uyanıklıkta periyodik kol bacak hareketlerinin olması

Aile öyküsünün olması

İLGİLİ ÖZELLİKLER:

Genellikle ilerleyici klinik gidiş

İdiyopatik şekilde normal nörolojik muayene bulguları

Uyku rahatsızlığı

2.6.5.Uykuda Periyodik Uzun Hareketleri (PLMS):

En az ardışık dört hareketin görüldüğü baskın olarak NREM uykuda 0,5-5 sn süreli, ortalama 20-4- sn aralıklarla (alt-üst aralık 4-90 sn) gelen özellikle bileklerin dorsifleksiyonu ve bazen dizlerin ve kalça ekleminin fleksiyonu şeklinde periyodik görülen stereotipik kol-bacak hareketleri ile karakterize PSG bulgusudur. (AASM, 2010). PLMS çoğunlukla HBS' da görülür.

Şuan kullanılan ICSD'2 de PLMD uyku bölünmesi ve tekrarlayan uyanmalara neden olan HBS ile birlikte olmayan PLMS' nin PSG bulguları ile karakterize ayrı bir durum olarak yer almıştır. PLMS' nin basitçe PSG gözlemi olduğuna ve birçok HBS hastasında görülmesi dışında herhangi bir klinik önemi olmadığına ilişkin giderek artan kanıt birikimi vardır (Mhowald, 2002; Montplaisir ve ark. 2000).

2.6.6.Parkinson Hastalığı ve REM Uyku Davranış Bozukluğu

REM uyku davranış bozukluğu (RDB), ilk kez Schenck ve arkadaşları tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır. RDB tanım olarak, REM döneminde normal kas atonisinin kaybı ile karakterize, rüyalara eşlik eden kompleks motor aktiviteyi içerir. ICSD (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması) RBD klinik tanı kriterleri çizelge 2.8.' deki gibidir. REM uykusunun ortaya çıktığı aktif süreçlerin beyin sapı tarafından kontrol edildiği kabul edilmekle beraber, RDB'nin altında yatan mekanizmalar henüz tümüyle bilinmemektedir. (Gagnon ve ark., 2002) Yakın zamanlarda ortaya çıkan bir takım veriler ise, RDB'nin substansia nigra disfonksiyonunu düşündüren, azalmış striatal dopaminerjik etkinin bir sonucu olduğu yolundadır. RDB, idyopatik olabileceği gibi nörodejeneratif hastalıklara da eşlik edebilmektedir. Son zamanlarda RDB'nin, özellikle REM uykusunu düzenleyen beyin sapı yapılarını etkileyen İPH, Lewy cisimcikli demans, multi sistem atrofi vb. gibi sinnükleinopatilerle olan yakın birlikteliği ortaya konulmuştur. Schenck ve arkadaşları, prospektif bir çalışmada RDB'li hastaların %38'inin İPH geliştirdiğini bildirmişlerdir. Son zamanlarda RDB'nin İPH'nın başlangıç görünümü, asemptomatik fazı olduğuna ilişkin düşünceler ortaya çıkmıştır.(Rye ve Jankovich, 2002). RDB' nin polisomnografik tanı kriterleri çizelge 2.9.' da belirtilmiştir.

Çizelge 2.8. ICSD REM Uyku Davranış Bozukluğu Klinik Tanı Kriterleri(Bradley, 2008' den alıntıdır.)

- **Rüya durumu ile ilişkili ekstremite veya vücut hareketi**
- **Potansiyel uyku davranışları**
- **Eyleme dönüştürülen rüyalar**
- **Uykuyu sabote eden uyku davranışları**

Parkinson hastalığında da RDB idiyopatik RDB' de olduğu gibi erkek Parkinson hastalarında daha sık görülmektedir. RDB ile uyumlu hikaye, idiyopatik PH'nın yaklaşık 1/6'sından elde edilebilir. PSG analizi, PH'nın %50'sinde subklinik RDB, diğer bir deyişle atoninin eşlik etmediği REM uykusunun varlığını gösterir. PH idiyopatik RDB ile karşılaştırıldığı zaman; daha az erkek oranı, daha az klinik RDB şiddeti ve daha az anormal uyku davranışlarından haberdar olma söz konusudur. (Schenk ve ark., 2002)

RDB' si olan ancak demansı olmayan Parkinson hastalarındaki uyanıklık EEG' si, kontrollerden ve RDB' si olmayan Parkinson hastalarından ayırt edilebilen hafif düzeyde anormal yavaşlama gösterir. (Nomura, 2003)

PH' da RDB özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Hasta kendine ve yatak arkadaşına zarar verebilir. Bu bazen sadece yataktan düşme olarak bildirilebilir.
- 2) Bazı hastalar uykudaki anormal hareketlerinin farkında değildir ve klinik RDB hikayesi sadece yatak arkadaşının tanımına bağlı kalır.
- 3) RDB tanısı için eşzamanlı işitsel-görsel kayıtlama ile PSG yapılması gereklidir.
- 4) RDB hikayesi olmayan bazı hastalarda, PSG' de atoninin olmadığı REM uykusu görülebilir.

REM uyku Davranış Bozukluğu tanısını koyabilmek için, artmış EMG aktivitesini ve REM uykusu sırasındaki anormal davranışları saptamak amacıyla ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu, noktürnal halüsinasyonlar ve konfüzyonel uyanıklıklar gibi PH'da RDB' yi taklit eden ve/veya tetikleyen diğer uyku bozukluklarını dışlamak amacıyla PSG tetkiklerinin yapılması gereklidir.(Olson ve ark., 2000)

Parkinson hastalığında görülen RDB patofizyolojisinin, kesin bilinmemesine karşın pedinkülopontin ve subseruleal bölgeler gibi REM uykusunu düzenleyen beyinsapı yapılarını PH ile ilişkili patolojinin direk veya indirek etkilemesi sonucu olduğu düşünülmektedir.(Iranzo ve ark., 2002)

Çizelge 2.9. REM Uyku Davranış Bozukluğunun Polisomnografik Tanısı (Kaynak, 2009.)

REM uykusu sırasında tonik kas aktivitesi
Fazik çene aktivitesinde artış
REM uykusu sırasındaki davranışlar (Basit/komp.)

Parkinson hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek oranda atonisiz REM uykusu yaşarlar. Pedinkülopontin nukleus fonksiyon bozukluğunun PH' da normal kontrol ve AH'ler ile karşılaştırıldığında %40 oranında azalmıştır. Birtakım araştırmacılar ise supratentorial yapılarda fonksiyon kaybına işaret eden bulgular bulmuşlardır. Sonuç olarak RDB, PH'larında yüksek oranda (PH: %47, MSA: %26, PSP: %2) görülebilmekte, mevcut klinik durumu ağırlaştırmakta, hastalık öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilmektedir. (Overeem ve ark., 2002)

2.6.7. Parasomniler

Parasomniler; genellikle çocukluk yaşlarında başlayan, erişkin yaşlarda azalarak kaybolan, nadiren erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilen; uyku, kısmi uyanıklık ya da uykuya geçiş sırasında yapılan anormal hareket ve davranışlardır.(Kotagal ve ark., 2009) parasomnilerde gözlemlediğimiz anormal hareket ve davranışlar, kortikal yapılar ve beyin sapındaki uykuya ilgili serotonerjik ve glutaminerjik yapılar arasındaki ilişkiyi organize eden, santral patern jeneratörlerin fonksiyonlarındaki bozulmadan kaynaklanabilir.(Czalets, Gezelius ve ark., 2006)

Parasomnilerin bazıları REM veya yüzeysel uyku dönemlerinde, bazıları da derin uyku sırasında ortaya çıkar. Parasomnilerin hangi uyku evresinde olduğu nedenin belirlenmesinde ve tedavide önem kazanır.

2.6.7.1. Primer Parasomniler

Primer parasomniler;

- 1) Arousal bozuklukları
- 2) Uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları
- 3) REM uykusu parasomnileri
- 4) Diğer parasomniler olarak sınıflandırılabilir.

1)Arousal Bozuklukları

Arousal bozuklukları gecenin ilk 1/3 kısmında ve sıklıkla yavaş dalga uykusu sırasında ortaya çıkar. Tipik olarak çocukluk çağında ortaya çıkar ve ergenlik sonrası kaybolur. Sıklıkla selimdir ve ortaya çıkmasında uyku yoksunluğu ya da uyku bölünmesi etken olabilir. (AASM 2010) Arousal bozuklukları şu şekilde sınıflanır;

- a) Konfüzyonel uyanmalar
- b) Uyurgezerlik
- c) Uyku terörü

2) Uyku- Uyanıklık Geçiş Bozuklukları

Bunlar uyanıklıktan uykuya ya da bir uyku döneminden diğeriine geçiş sırasında ortaya çıkar. Uyku sırasındaki sıçramalar, bu uyku geçişleri sırasında ortaya çıkan tek ani motor veya duyuusal fenomenler olarak yaşanır. (AASM 2010) Uyku- Uyanıklık Geçiş Bozuklukları aşağıdaki gibi gruplanır;

- a) Ritmik Hareket Bozukluğu
- b) Uykuda Sıçramalar
- c) Gece Bacak Krampları
- d) Uykuda Sıçramalar
- e) Uykuda Konuşma
- f) Gece Bacak Krampları

3) REM uykusuyla İlişkili Parasomniler

Otonomik belirtiler, olayın hemen sonrasında uyanma eşiğinin düşük olduğu, yaşanılan atağın detaylı hatırlanıp anlatılabildiği parasomnilerdir. (AASM 2010)

- a) RDB
- b) Parasomni overlap bozukluk
- c) Kabuslar
- d) Uyku paralizisi
- e) Uykuda yetersiz penis ereksiyonu
- f) REM uykusunda sinüs aresti

2.6.7.1. Sekonder Parasomniler

Primer parasomnilere benzerlikleri ve onları tetiklemeleri nedeniyle önemlidirler. Tedavi yaklaşımları farklı olduğu için primer parasomnilerden ayırıcı tanılarının yapılması yapılmalıdır. (AASM 2010)

- a) Epileptik nöbetler
- b) Apne atakları

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takip edilen yaş ortalaması $57,54 \pm 7,92$ yıl olan 31 Parkinson hastası (Grup II), yaş ortalamaları $60 \pm 7,62$ yıl olan 6 PPS'lu hasta (Grup III) ve yaş ortalamaları $57,7 \pm 8,62$ yıl olan 30 Parkinson hastalığı olmayan Uyku Apneli ve diğer uyku bozukluğu olan hasta (Grup I) irdelenmiştir. Çalışmamız fakültemiz etik kurulundan 29.11.2011 tarih ve 2011/42 karar sayısı ile onaylandıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, onayları alındı.

Çalışmamıza şikayetleri doğrultusunda uyku apnesi ve uyku bozukluğu ön tanısı ile aldığımız hastaların yapılan PSG tetkikinde normal parametreler elde edilmesi sonucunda bu hasta grubumuzu kontrol grubu olarak ele almış bulunmaktayız.

Çizelge 3.a Parkinson ve Parkinson plus sendromlu hastalar için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	Dışlama kriterleri:
➤ Klinik tanısı Parkinson ve Parkinson Plus olması araştırmaya alınma kriterleridir. (Parkinson plus sendromu için piramidal bulgular, serebellar bulgular, belirgin bakış parezisi, dispraksi, otonomik disfonksiyon çalışmaya alınma kriterleridir.)	➤ Parkinson hastalığı ve PPS'lu incelenen hasta gruplarında ek bir nörolojik hastalık bulunmaması
	➤ Olası iatrojenik neden olmaması
	➤ Psikiyatrik tanı olmaması dışlama kriterleridir.

Çizelge 3.b Uyku bozukluğu ile başvuran hastalar için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	Dışlama kriterleri:
➤ Parkinson ve Parkinson plus sendromu tanısı olmayan herhangi bir uyku şikayeti olan bireyler	➤ Ek bir nörolojik hastalık bulunmaması
	➤ Olası iatrojenik neden olmaması
	➤ Psikiyatrik tanı olmaması dışlama kriterleridir.

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı (çizelge 3.2), klinik ciddiyet derecesi ise Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS: Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği) ile değerlendirildi. PH' ları DOPA kullanan ve kullanmayanlar olarak sınıflandı.

Çizelge 3.2 Hoehn Yahr Skalası hastalığı beş evrede incelemektedir.(Jankovich, 2008.)

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik

Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler

Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre 4: Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

Hastalar ve yakınları tek gecelik PSG hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara S.Ü. Hastanesi Nöroloji servisi PSG Laboratuvarında oniki saatlik PSG çekimi uygulandı. Bir gece uygulanan PSG de kullanılan montaj, sağ ve sol elektroökülogram, submental EMG, her iki anterior tibialis EMG, sentral (C3 – A2) ve oksipital (O2 – A1) EEG kayıtlarını içermekte idi. Hastalar ayrıca video kayıtları ile odiovizüel olarak monitorize edildiler. Hastaların polisomnografi boyunca oksijen saturasyonu parmak ucu probu ile ölçüldü. REM uykusu, sadece EEG ve elektro-ökülogram göz önüne alınarak skorlandı.

Herbir uyku evresi tüm hastalar için zamansal ve toplam uyku süresine oranı şeklinde hesaplandı. Hastaların herbir uyku evresine ve uyku pozisyonuna göre apne ve hipopne sayısı ve apne/hipopne indeksi hesaplandı. Ayrıca ortalama uyku etkinliği yüzdesi ve ortalama uyku verimlilik yüzdesi hesaplandı.

Uyku evreleri süresince evreye göre ortalama oksijen saturasyonu hesaplanan hastaların uyanırken ve tüm uyku süresince olan ekstremite hareket ve tonus özellikleri ve uyku periyoduna göre bacak hareket indeksleri EMG kayıtlaması eşliğinde hesaplandı. Hastaların göz hareketleri yine EMG eşliğinde kaydedildi.

Uyanmalara eşlik eden ve uyku boyunca devam eden horlamalar kaydedildi. Toplam horlama sayısı ve periyodik indeksi hesaplandı.

Uyku evreleri boyunca hastanın kalp hızı takip edilerek minimum, maksimum ve ortalama kalp hızı değerleri elde edildi.

Bu şekilde hazırlanan PSG raporundan elde edilen yaklaşık yirmi parametre eşliğinde altmışbir hasta değerlendirildi. Parkinson hastalarında hastanın Hoehn-yahr evresi ve kullanılan ilaçlar da PSG parametrelerine etkileri açısından gözönünde bulunduruldu.

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 16 programını yardımıyla yapılmış olup, araştırma da kullanılan veri analizi teknikleri aşağıdaki gibidir.

Araştırmada;

- Normal Dağılım yaklaşımı sağlanamayan parametreler için grup karşılaştırmaları, Non-Parametrik Testlerden **Mann-Whitney Test** ve **Kruskal-Wallis H** ile
- Normal Dağılım yaklaşımı sağlanan parametreler için grup karşılaştırmaları ise Parametrik Testlerden **Independent T-Test** ve **One Way Anova** yardımı ile test edilmiştir.
- Ayrıca araştırmada yer alan bir takım tanıtıcı özellikleri ise Tanımlayıcı İstatistik Testler yardımı ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takipli 31 İdiyopatik Parkinson hastası (Grup II), 6 PPS'lu hasta (Grup III) ve 30 kişilik kontrol grubu (Grup I) toplam 67 hasta çalışmaya alındı. (Çizelge 4.1)

Çizelge 4.1 Olgu Grupları

Grup	N	%
Kontrol Grubu	30	45
Parkinson hastası	31	46.1
PPS hastası	6	8.9
Toplam	67	100

Parkinson ve Parkinson Artı Sendromlu Hastaların REM Uyku Periyodundaki Ortalama Oksijen Saturasyonu (AO₂ REM) açısından karşılaştırıldığında;

Çalışmada yer alan Parkinson tanısı konulmuş hastaların AO₂ REM değerleri ortalama 91,67±1,90 olup, PPS'lı hastaların AO₂ REM ortalaması ise 90,20±1,87 olarak belirlenmiştir. PH ve PPS hastalarının AO₂ REM değerleri ortalama olarak birbirlerine benzer nitelikte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık mevcut değildir (p>0,05).

Parkinson ve Parkinson Artı Sendromlu Hastaların NREM Uyku Periyodundaki Apne-Hipopne İndeksi (NRAHI) açısından karşılaştırıldığında;

Parkinson tanısı konulmuş hastaların NRAHI değerleri ortalama 9,53±10,76 olup, PPS'lı hastaların NRAHI ortalaması ise 16,75±28,00 olarak belirlenmiştir. PPS teşhisi konulmuş olan hastaların NRAHI değerleri, Parkinson'lu hastalara kıyasla oldukça yüksek olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanamamıştır (p>0,05).

(Bu durumun istatistiksel olarak en büyük sebebi grupların kendi aralarındaki range aralıklarının fazla olmasıdır.)

Parkinson ve PPS' lu hastaların Uyku Periyodundaki Bacak Hareketleri İndeksi açısından karşılaştırıldığında; Parkinson tanısı konulmuş hastaların Uyanıklık Bacak Hareketi indeksi (LMAI) değerleri ortalama 2,93±4,67 olup, PPS'lı hastaların ise 0,38±0,84 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPS teşhisi konulmuş olan hastaların

LMAI değerleri, Parkinson'lu hastalara kıyasla oldukça düşük olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$).

Parkinson'lu hastaların İzole Bacak Hareketi İndeksi değerleri (LMII) ortalama $3,03\pm 4,77$ olup, PPS' lı hastaların ise $5,23\pm 5,13$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPS teşhisi konulmuş olan hastaların LMII değerleri, Parkinson'lu hastalara kıyasla daha yüksek olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık yoktur. ($p>0,05$).

PH' na sahip kişilerin bacak hareketlerinden; Periyodik Bacak Hareketi İndeksi (LMPI) değerleri ortalama $98,43\pm 162,08$ olup, PPS'lı hastaların ise $37,98\pm 60,66$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPS hastalarının LMPI değerleri, istatistiksel olarak Parkinson'lu hastalara kıyasla anlamlı düzeyde farklı değildir. ($p>0,05$).

Parkinson tanısı konulmuş hastaların Total Bacak Hareketi İndeksi (LMTI) değerleri ortalama $101,38\pm 161,32$ olup, PPS'lı hastaların ise $43,21\pm 63,48$ olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PPS teşhisi konulmuş olan hastaların LMTI değerleri, Parkinson'lu hastalara kıyasla oldukça düşük olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$).

Kontrol Grubuyla, Parkinson ve Parkinson Artı Sendromlu Hastaların Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency: SE) açısından karşılaştırıldığında;

Kontrol grubundaki bireylerin uyku etkinlik değerleri ortalama $77,57\pm 11,51$ olup, PH sahip olanların; $71,81\pm 19,64$ ve PPS'lı hastaların ise $58,40\pm 31,62$ olarak saptanmıştır. PPS hastalarının Uyku etkinliği değerleri, kontrol grubu ve Parkinson'lu hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür. ($p<0,05$).

Çizelge 4.2 Grupların Uyku Etkinliği Açısından Karşılaştırılması

GRUP	Kontrol Grubu (n:30)	PH (n:31)	PPS (n:6)
SE	$77,57 \pm 11,51$	$71,81 \pm 19,64$ ($p=0,061$)	$58,40 \pm 31,62$ ($p=0,042$)

Kontrol Grubu, Parkinson ve Parkinson Artı Sendromlu Hastaların Uyku Devamlılığı (Sleep Maintenance: SM) açısından karşılaştırıldığında;

Kontrol grubundaki bireylerin uyku devamlılığı değerleri ortalama $81,38 \pm 11,74$ olup, PH sahip olanların; $76,89 \pm 18,58$ ve PPS'lı hastaların ise $72,93 \pm 19,61$ olarak tespit edilmiştir. Grupların uyku devamlılığı ortalama değerleri benzer nitelikte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Kontrol Grubu, Parkinson ve Parkinson Artı Sendromlu Hastaların Horlama İndeksleri açısından Karşılaştırıldığında;

Kontrol grubundaki bireylerin Uyanıklık Horlama İndeksi (ASI) değerleri ortalama $1,64 \pm 2,22$ olup, PH sahip olanların; $0,98 \pm 2,11$ ve PPS'lı hastaların ise $1,68 \pm 1,93$ olarak belirlenmiştir. Grupların ASI ortalama değerleri benzer nitelikte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin Periyodik Horlama indeksi (PSI) değerleri ortalama $297,99 \pm 212,06$ olup, PH' na sahip olanların; $214,44 \pm 212,49$ ve PPS'lı hastaların ise $121,9 \pm 159,93$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin PSI değerleri diğer iki gruptan oldukça yüksek olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Hastaların Toplam Horlama İndeksleri (TSI) ise gruplarına göre, kontrol grubundaki bireylerin $300,23 \pm 216,88$ olarak, Parkinson'lu hastaların $219,95 \pm 213,04$ ve PPS'lı hastaların ise $113,48 \pm 153,6$ olarak gözlenmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin TSI değerleri de PSI' de olduğu gibi diğer iki gruptan oldukça farklı ölçüde olduğu belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında TSI parametresi açısından istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık mevcut değildir. ($p > 0,05$).

Parkinson Hastalarında DOPA kullanımının Uyku Etkinliği ve Uyku Devamlılığına Etkisi açısından Karşılaştırıldığında;

Dopa kullanan hastaların uyku etkinliği parametresi ortalama $71,46 \pm 20,31$ olup, Dopa kullanmayan hastalarda ise aynı değer ortalama $73,04 \pm 18,61$ olarak ölçülmüştür. Dopa kullanımı hastalarda SE değerini değiştirmemekte olup aynı zamanda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Dopa kullanan hastaların uyku devamlılığı parametresi ortalama $76,36 \pm 19,11$ olup, Dopa kullanmayan hastalarda ise aynı değer ortalama $78,71 \pm 17,93$ olarak ölçülmüştür. Dopa kullanımı hastalarda SM değerlerini de değiştirmemekte ayrıca yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamaktadır. ($p > 0,05$).

Parkinson Hastalarının Hoehn-Yahr Evresinin Uyku Etkinliği ve Uyku Devamlılığı üzerine etkilerini inceleyecek olursak;

Çalışmada PH' ları Hoehn-Yahr evresine göre değerlendirildi. Buna göre;

Evre 1 hastaların SE ortalaması $69,71 \pm 20,93$ iken, 2. Evrenin ortalaması $71,65 \pm 20,80$, 3. Evrenin SE ortalaması $78,10 \pm 21,13$ ve 4. Evredeki hastaların ise $71,26 \pm 15,26$ olarak belirlenmiştir. SE parametresi hastalık evrelerine göre benzer nitelikte olup gruplar arasında istatistiksel olarak da herhangi bir farklılık ve herhangi bir korelasyon söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Evre 1 hastaların SM ortalaması $76,58 \pm 19,59$ iken, 2. Evrenin ortalaması $76,15 \pm 19,66$, 3. Evrenin SM ortalaması $82,55 \pm 19,68$ ve 4. Evre hastaların ise $73,86 \pm 16,60$ olarak belirlenmiştir. SM parametresi, 4. Evredeki hastalarda diğer evrelere kıyasla daha düşük olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir. ($p > 0,05$).

Kontrol grubu, PH ve PPS' lı Hastaların Uyku Evrelerinin Süreleri açısından karşılaştırıldığında;

Kontrol grubundaki bireylerin uyku sürelerinden; NonREM Evre 1 (N1) değerleri ortalama $6,18 \pm 6,99$ olup, PH' na sahip olanların; $7,54 \pm 10,33$ ve PPS' lı hastaların ise $4,30 \pm 2,26$ olarak saptanmıştır. PPS hastalarının N1 değerleri, Kontrol grubu ve Parkinson' lu hastaların N1 değerlerinden oldukça düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin NonREM Evre 2 (N2) uyku süresi değerleri ortalama $36,89 \pm 13,46$ olup, PH' na sahip olanların; $39,25 \pm 16,02$ ve PPS' lı hastaların ise $40,03 \pm 18,03$ olarak tespit edilmiştir. Grupların N2 ortalama değerleri benzer nitelikte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık söz konusu değildir. ($p > 0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin NonREM Evre 3 (N3) uyku süresi değerleri ortalama $17,39 \pm 10,09$ olup, PH' na sahip olanların; $14,27 \pm 10,35$ ve PPS' lı hastaların ise $19,52 \pm 12,65$

olarak belirlenmiştir. Grupların N3 ortalama değerleri benzer nitelikte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık mevcut değildir. ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin uyku sürelerinden; REM uyku süresi değerleri ortalama $20,50\pm 12,16$ olup, PH'na sahip olanların; $15,83\pm 10,62$ ve PPS'lı hastaların ise $15,75\pm 14,35$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin değerleri, PPS ve Parkinson'lu hastaların değerlerinden daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık yoktur. ($p>0,05$).

Gruplar arasında Uyku Evrelerinde Ortalama Oksijen Saturasyonunu Karşılaştırıldığında;

Kontrol grubundaki bireylerin Oksijen Saturasyon değerlerinden; Uyanıklık ortalama oksijen saturasyonu (AO_2W) değerleri ortalama $89,87\pm 4,77$ olup, PH'na sahip olanların; $92,45\pm 1,73$ ve PPS'lı hastaların ise $90,30\pm 2,46$ olarak saptanmıştır. Parkinson hastalarının AO_2W değerleri, Kontrol grubu ve PPS'lı hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin NREM Evresi ortalama oksijen saturasyonu (AO_2NREM) değerleri $89,21\pm 5,43$ olup, PH'na sahip olanların; $91,68\pm 2,09$ ve PPS'lı hastaların ise $89,53\pm 2,40$ olarak tespit edilmiştir. Parkinson hastalarının AO_2NREM değerleri de, AO_2W değerlerinde olduğu gibi kontrol grubu ve PPS'lı hastaların AO_2NREM değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin REM dönemindeki ortalama oksijen saturasyonu (AO_2REM) değerleri $88,48\pm 7,40$ olup, PH'na sahip olanların; $91,67\pm 1,90$ ve PPS'lı hastaların ise $90,20\pm 1,87$ olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin AO_2REM değerleri, Parkinson ve PPS'lı hastaların AO_2REM değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür ($p<0,05$).

Genel olarak; Oksijen Saturasyonu parametreleri Parkinson grubu hastalarda daha yüksek ve Kontrol grubundaki bireylerin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.3 Gruplar arasında PSG boyunca Ortalama Oksijen Saturasyonunun Karşılaştırılması

GRUP	Kontrol Grubu (n:30)	PH (n:31)		PPS (n:6)	
	Ort. ± S. Sapma	p değeri	Ort. ± S. Sapma	p değeri	Ort ± S. Sapma
AO ₂ WAKE	89,87±4,77	0,017*	92,45±1,73	0,063	90,30±2,46
AO ₂ NREM	89,21±5,43	0,037*	91,68±2,09	0,061	89,53±2,40
AO ₂ REM	88,48±7,40	0,043*	91,67±1,90	0,062	90,20±1,87

Parkinson Hastalarında DOPA kullanımının Uyku Evrelerindeki Ortalama Oksijen Saturasyonu üzerine etkisi incelendiğinde;

Dopa kullanılan hastaların Oksijen Saturasyon değerlerinden Uyanıklık ortalama oksijen saturasyonu (AO₂W) parametresi ortalama 92,46±1,61 olup, Dopa kullanmayan hastalarda ise aynı değer ortalama 92,42±2,26 olarak ölçülmüştür. Dopa kullanımı hastalarda AO₂W değerlerini değiştirmemekte olup aynı zamanda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık söz konusu değildir. (p>0,05).

Dopa kullanan hastaların, NonREM dönemi Ortalama Oksijen saturasyonu (AO₂NREM) parametresi ortalama 91,75±2,02 olup, Dopa kullanmayan hastalarda ise aynı değer ortalama 91,44±2,51 olarak saptanmıştır. Dopa kullanımı hastalarda AO₂NREM değerlerini de değiştirmemekte ayrıca yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamaktadır. (p>0,05).

Dopa kullanan hastaların Oksijen Saturasyon değerlerinden; REM dönemine ait ortalama oksijen saturasyonu (AO₂REM) parametresi ortalama 91,48±2,10 olup, Dopa kullanılmayan hastalarda ise aynı değer ortalama 91,72±1,88 olarak saptanmıştır. Dopa kullanımı hastalarda AO₂REM değerlerini de değiştirmemekte ve gruplar arasında istatistiksel olarak da anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamaktadır. (p>0,05).

Parkinson Hastalarında Hoehn-Yahr Evresinin Uyku Evrelerindeki Ortalama Oksijen Saturasyonu üzerine etkisi incelendiğinde;

Hastalar arasında Hoehn-Yahr Evre 1' dekilerin Uyanıklık ortalama oksijen saturasyonu (AO_2W) ortalaması $92,21\pm1,67$ iken, 2. Evrenin ortalaması $92,82\pm1,91$, 3. Evrenin AO_2W ortalaması $91,67\pm1,93$ ve Evre 4 gruptaki hastaların ise $92,63\pm0,89$ olarak belirlenmiştir. AO_2W parametresi hastalık evrelerine göre benzer nitelikte olup gruplar arasında istatistiksel olarak da herhangi bir farklılık söz konusu değildir. ($p>0,05$).

Evre 1 hastaların AO_2NREM ortalaması $91,17\pm2,37$ iken, 2. Evrenin ortalaması $92,20\pm2,04$, 3. Evrenin AO_2NREM ortalaması $90,87\pm2,22$ ve 4. Evre hastaların ise $92,06\pm1,10$ olarak belirlenmiştir. AO_2NREM , parametresi de hastalık evrelerine göre benzer nitelikte olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir. ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalarının daha önce tanımlar bölümünde yer aldığı üzere kardinal klinik bulgularının yanı sıra özellikle kognitif, nöropsikiyatrik, otonomik tutulum ve uykuya ait bulguları günümüzde daha iyi algılanan “non – motor semptomlar” başlığı altında daha detaylıca incelenmeye çalışılmaktadır. Sadece dopaminerjik yoksunlukla değil de yaygın ve özgün nöronal kayıpların bu tablolarda farklı içerikleri nedeni ile zengin ve karmaşık bulgular barındırdığı gözlenmektedir.

James Parkinson 1817 yılında kaleme aldığı meşhur “Shaking Palsy = Titreten Felç” makalesinin orijinal halinde “Sleep becomes much disturbed; the tremulous motions of limbs occur during sleep and augment until they awaken the patient. [In the final stages there is] ... constant sleepiness with slight delirium and other marks of extreme exhaustion.” şeklinde çok şaşırtıcı bir biçimde uyku ve PH arasındaki ilişki tam 196 yıl önce oldukça net ve çarpıcı bir şekilde dile getirmiştir.

Parkinson hastalığında insomnianın potansiyel sebepleri olarak daha çok nokturnal motor semptomlardan bradikinezi, distoni sebep olmaktadır. Ayrıca beyin sapındaki uyku merkezindeki patolojik süreçler de primer uyku bozukluğuna sebep olarak insomnia nedeni olmaktadır.

Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi özünde motor semptomları hedefler. Ancak kaçınılmaz olarak gerileyen motor veriler doğrudan hareketliliği ve uyku etkiler hale gelir. Başlangıçtaki etkin ilaç ilerleyen zamanlarda azalması nedeni ile yerini ağrıya, distoniye ve geceleyin karmaşık semptomları bırakır.(Arnulf ve ark., 2008)

Fragmantasyon, PH’da hastalığın bir parçası gibi durmaktadır. Zira beyin sapı her iki süreçte – Uyku ve PH – kendisi beyin sapı düzeyinde oluşumlardır. Uykuya yönelik medikasyonlar ve PH’nın tedavi yaklaşımları karşılıklı etkileşim oluşturması bu nedenle kaçınılmazdır. (Sleep medicine, 2013)

Nokturi; gece, motor sistemi etkilenmiş bir bireyde banyoya gitmede fiziksel sorunlar nedeni ile spontan uyanıklığı ve olgunun en ihtiyaç duyduğu doğal uykuyu kaçınılmaz bir biçimde etkiler. Detrusitor hiperrefleksiye yönelik verilen antikolinerjik ajanlarda “nokturnal konfüzyon” a eşlik edebilir. (Altena ve ark., 2012)

PH’da bir başka nokturnal semptom ise Huzursuz ekstremiteledir. Bu tablo bir benzer etiyolojik zemin taşıyan Huzursuz bacak sendromu lehine midir yoksa PH’da bir doğal süreç midir sorusu, bu tezin PH ve PPS olgularının özellikle Ekstremitte tonusunun incelenerek aydınlatılmaya çalışılan ana sorulardan birisi olmaktadır. (Sleep medicine, 2013)

Parkinson hastalığında aşırı gündüz uykululuğu % 30 düzeyindedir. Çoğu zaman olgunun kendisi tablonun ayırıcısında olmaz. İlerleyen evrelerde bu tablo “ani dayanılmaz uyku atakları ve Narkolepsi” birlikteliği şeklinde olabilir. Bu kavramların olası mekanizması uyku apnesi, PLMS, Dopamin agonistleri olmak üzere Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Çoğu zaman ilaçların başlangıç döneminde idiosenkrotik bir biçimde uykululuk gözlenir. Ancak bu bozukluk ilerlemiş PH’da sirkadian ritm kaybı ile daha da ön plana çıkar. Ayrıca olguda olası bir OSAS tablosunun birlikteliği göz ardı edilmemelidir. (Sleep medicine, 2013)

Parkinson hastalığında ve özellikle PPS’da parasomniler ve halüsinasyonlar çok önemli bir yere sahiptir. Aşırı ve canlı rüyalar RDB’ nin temelini oluşturur. PH’ın motor semptomlar gelişmeden olguların % 30 gözlenebilir. Canlı rüya ve / veya kabuslar dopaminerjik tedavi ile yakından ilişkilidir. Dozlardaki uygun düzenleme bu ağır ve karmaşık tablonun özellikle uyanma dönemindeki hallüsinasyonların azaltılmasında kilit rol oynar. Bu konunun mekanizmaları Non-REM döneminde inatçı gece tremorları, olguların en az % 30’da canlı ve ajite eden rüyaların varlığı, Ekstra hareketlilik (Diskinezi) özellikle uyku dönemindeki yoğun dopaminerjik etkili ilaçlara bağlı olabilir.

Parkinson plus sendromlarında özellikle MSA daha önce tanımlandığı gibi PH’ın motor semptomları taklit eden ve ilaca yanıtız olan bir tablodur. PH’dan tamamen farklı bir patolojik süreç içermesine rağmen progresif parkinsonizm ve rijiditeyi barındırır. Diğer PPS grupları ise serebellar, otonomik ve bakış sistemlerini tercih eden bulgular içerirler. Bu tablolarda özellikle MSA’da beyin sapında solunum yolakları etkilenir. Vokal kord disfonksiyonu, obstruktif ve santral tip uyku apneleri gözlenir. İspiratuar stridor özellikle PSG’de öncelikle irdelenen bir durum haline gelir. Bu olgularda CPAP cihazından ziyade elektif bir trakeotomi ani ölüm ihtimali ciddi oranda ötelir.

MSA’daki REM dönem bulguları oldukça sıktır ve tanıda öncelikli ve öncül bir yere sahiptir. Buradaki özellikle PH’da erkek lehine tablo MSA’da yoktur. Bu özellikle göze çarpan bir niteliktir. PSP; aksiyal rijidite ve yürüme bozukluğu ile giden bir parkinsonizm tablosudur. Patognomik bakış bulguları içerir. Belli bir uyku bozukluğu paterni içermeden belirgin uyku devamlılığında sıkıntılık mevcuttur. Özellikle PSG’de uyku içcikleri kaybolur, hafif non-REM döneminde bu tablo çok belirgindir. Bu nedenle PSP grubunda REM dönemini ayırtırmak teknik olarak güç olabilir. (Altena ve ark., 2012)

Parkinson hastalığında belirgin uyku bozuklukları olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır. Çalışmaların çoğu gündüz aşırı uykululuk ve karşı konulamayan uyku epizodlarını, uyku ataklarını anti-PH ilaçlarına bağlasa da (Ondu ve ark, 2001) bazı yazarlar bu uyku bozukluklarının PH'nın önemli bir parçası olduğuna ve antidepresan veya benzodiyazepinlerle gece uykusunun artırılmasının gündüz uykululuk halini azaltmayacağına inanmaktadırlar (Arnulf ve ark, 2002).

Polisomnografi incelemesi; uyku evreleri ve uyanıklığı, solunumu, kardiyak dolaşım işlevlerini ve vücut hareketlerini, ekstremitelerdeki tonusu değerlendirmeye izin veren çeşitli fizyolojik özelliklerin simultan kayıtlarını içerir. (AASM, 2010)

Parkinsonizm tablosunda karşımıza çıkan uyku bozukluklarını araştırma amacıyla başlattığımız çalışmamızda 30 kişilik kontrol grubu, 31 PH VE 6 PPS hastası olmak üzere toplam 67 hastaya PSG çekimi uyguladık. Grupların demografik özellikleri homojen olarak oluşturuldu. Çalışmaya dahil olan hastaların PSG rapor parametrelerinden uyku evrelerinin toplam uyku süresine göre yüzdeleri, uyku etkinliği, uyku devamlılığı, Apne/Hipopne indeksi, uyku evreleri boyunca oluşan bacak hareketi indeksleri, yine uyku evreleri boyunca oluşan horlama indeksleri her hasta için ayrı ayrı ele alınarak çalışmamız bu parametrelerden elde edilmiştir.

31 Parkinson hastasından 27' si DOPA kullanırken 4'ü DOPA kullanmıyordu. Bu 31 hastanın Hoehn-Yahr evreleri tetkik edildi. Hoehn-yahr evre 1' de 10 hasta, Evre 2' de 14 hasta, Evre 3' te 4 hasta, Evre 4' te 3 hasta bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki hastaların uyku yapısını genel olarak değerlendirecek olursak literatürle benzeşen tarafları olduğu gibi literatürden farklı tarafları olduğunu da görürüz.

Çalışmamıza aldığımız Parkinson ve PPS'lu hastaların ve kontrol grubunun uyku evrelerindeki ortalama oksijen saturasyonu değerlendirildiğinde PPS'lu hastaların ortalama oksijen saturasyonu tüm uyku evrelerinde PH' na oranla düşük seyretmiştir. Literatürde daha önceden PH ve PPS' lu hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında Ghorayeb ve ark.' nın 2002 yılında yaptığı çalışmada özellikle PPS'lu hastalarda REM dönemindeki kas atonisine sekonder nokturnal stridora bağlı olarak gece uyanmalarının, REM uyku latansının uzadığı ifade edilmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda; PPS'lu hastalarda laringeal kaslardaki fokal distoniye sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülen Apne/Hipopne indeksi PH' ları ile karşılaştırıldığında, PPS'lu hastalarda klinikle uyumlu şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu parametre açısından da literatürde yapılmış çalışmalar incelendiğinde PH ve PPS' lu olguları karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan ileri çalışmalara yol gösterici olabilir.

Naima ve ark. (2012) 45 PH ile yaptığı çalışmada her hastaya PSG uygulamış ve periyodik uzuv hareketleriyle AHI'ni karşılaştırmıştır. PLMS+ olan grupta AHI' ni anlamlı ölçüde yüksek bulmuştur.

Çalışmamızda PPS ve PH'lı olguların periyodik bacak hareketi indeksi değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. PPS'da PH ile karşılaştırıldığında bu indeks daha yüksek elde edilmiştir. Literatürde PBHI daha çok PH' da ele alınmıştır. Yine Naima ve ark. 45 PH ile yaptığı çalışmada PLMS+ olgularda PLMS- olanlara göre toplam uyku süresinin azaldığı, uykuya daldıktan sonraki uyanmaların (WASO) arttığını, uyku etkinliğinin azaldığını, HBS yüzdesinin arttığını, RDB yüzdesinin arttığını tespit etmiştir. Klinikle beklenenin aksine bu çalışmada (Naima., 2012) REM latansı değişmemiş ve NonREM Evre 1 ve 3 süresi değişmezken Evre 2 süresinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışma PPS'lu hasta içermemektedir. Bu açıdan bizim çalışmamızda PPS'lu olgularda PLMS bakılması literatüre ışık tutabilir.

Çalışmamızda hastaların uyku etkinlikleri karşılaştırılmış olup PPS'lu hastaların uyku etkinlikleri literatürdekine benzer şekilde diğer iki hasta grubuna oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bunun sebebi PPS' lu olgularda beyin sapındaki patolojik süreçlerin daha ciddi seyretmesi ve bu sebeple uyku yolaklarının daha yoğun şekilde etkilenmesinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır. Ghorayeb ve Yekhlef'in 2002' de yaptığı bir çalışmada 62 PH ve 57 MSA hastası değerlendirilmiş, uyku problemleri açısından sorgulanmış ve klinik semptomları ortaya konmuştur. MSA'nın altında yatan patolojik süreçlerin ve klinik gidişatın daha ağır olmasından dolayı bu çalışma PPS'lu hastaların PH'lu hastalardan daha fazla uyku bozukluğu gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu uyku bozuklukları daha çok uyku bölünmesi (%52.5), vokalizasyon (%60), RDB (%47.5) ve nokturnal stridorudur. (%19)

Çalışmamızda gruplar uyku devamlılığı (SM) açısından da değerlendirilmiştir. Uyku etkinliği ile benzer şekilde, PPS'da uyku etkinliği diğer gruplara oranla bizim çalışmamızda belirgin şekilde azalmıştır. Uyku devamlılığı açısından Ghorayeb'in çalışmasında PPS'lu hastaların PH'na oranla daha çok uyku bölünmesi yaşadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmamızın literatürle uyumunu göstermektedir.

Hastaların Horlama indeksleri karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda PH'da Toplam Horlama indeksi PPS'na göre daha yüksek gözlenmiştir.

Literatürde PPS ile PH arasında Horlama indeksleri açısından çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalar daha çok PH da Uyku Apne sendromu ve horlama ile ilgili olarak gözlenmiştir. Pedro 'nun 2003 yılında PH' da Horlama ve Aşırı Gündüz Uykululuğu adlı

çalışmasında 86 PH ele almış ve bu hastalara Epworth Uykululuk Ölçeği uygulamıştır. Hastaların 61'inin (%71.8) gece horladığını 29'ununsa (%31.5) Aşırı Gündüz Uykululuğu yaşadığı saptanmıştır. Bu çalışmada horlamanın Aşırı Gündüz Uykululuğunda en önemli risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Çalışmamızda DOPA kullanımıyla uyku etkinliği ve devamlılığı açısından bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde DOPA kullanımı ile daha çok PLMS arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup en son olarak Naima'nin 2012'de yaptığı çalışmada DOPA kullanımının PLMS'yi artırdığı fakat bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) ortaya konmuştur.

2011 yılında Yong tarafından yapılan bir çalışmada 56 PH ve 68 kontrol grubuna PSG uygulanmış ve hastalarda şu bulgulara rastlanmıştır. Tüm PH' da toplam uyku süresi ve uyku etkinliği kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde azalmıştır. Bu durumun kullanılan DOPA dozu arttıkça belirginleştiği ortaya konmuştur.($p:0,032$)

DOPA tedavisi ayrıca PPS'da oromandibuler distoni, laringeal distoni ve sonuçta inspiratuar stridor yaparak uyku kalitesini ve uyku etkinliğini azaltmaktadır.(Merlo ve ark., 2002)

Parkinson hastalarımızda izole olarak yaptığımız çalışmamızda hastalığın evresiyle uyku etkinliğini ve devamlılığını karşılaştırmamız sonucunda literatürdekinin aksine herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak her hastalık evresinde yeterli sayıda hasta bulunmamasından kaynaklandığı gözönüne alınabilir. Naima ve ark. (2012) 'nın yaptığı çalışmada DOPA dozu arttıkça PLMS'nin arttığı dolaylı olarak uyku etkinliğinin azaldığı sonucu elde edilmiştir.

Buna karşın 35 MSA hastasıyla yapılan bir çalışmada hastalığın şiddeti arttıkça otonomik tutulumun artmasına bağlı olarak aspirasyonun, uyku apnesinin arttığı ortaya konulmuştur.(Ben Schlomo ve ark., 1997)

Uyku evre sürelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda NonREM evre 1 PPS'lu hastalarda diğer iki gruba oranla düşük saptanırken diğer NonREM Evreleri ve REM uyku süresi literatürle uyumlu şekilde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Fakat burada da PPS'lu ve PH'nı birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalar daha çok PH üzerine yapılmıştır.

Çalışmamızda DOPA kullanımıyla uyku evrelerindeki ortalama oksijen saturasyonunu karşılaştırdığımızda beklentimiz DOPA kullanımının parkinson hastalarında laringeal patolojileri nispeten baskılayarak stridoru ve horlamayı önlemesiydi. Böylece oksijen saturasyonunu DOPA kullanan hastalarda nispeten yüksek bulmayı bekliyorduk. Fakat

çalışmamızda DOPA kullanımını hastalarda hiçbir uyku evresinde oksijen saturasyonunu değiştirmemiştir. Literatürde direk olarak polisomnografik incelemeyle bu iki parametrenin ilişkisi incelenmemiştir.

Hoehn-Yahr evreleri değerlendirilen PH' da hastalık evresi ilerledikçe otonomik tutuluma ve yine laringeal etkilenmeye bağlı olarak oksijen saturasyonunda düşme beklemiştik. Fakat hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın ortaya çıkmadığı farkedildi. Bunun sebebi olarak yine Hoehn- Yahr evrelerindeki hasta sayısının homojen olmaması şeklinde değerlendirilebilir.

Literatürde daha çok DOPA kullanımının PSG'de uyku evreleri üzerine olan etkisi incelenmiştir. 2013'te Antzack ve ark.'nın 27 PH ile yaptığı çalışmada hastaları Parkinson Hastalığı Uyku Skalasına göre değerlendirmiş ve tüm hastalara nokturnal PSG uygulanmıştır. Hastalar 24 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında uyku etkinliklerinin ve toplam uyku sürelerinin azaldığı, REM uyku latanslarının uzadığı tespit edilmiş. Bu durumun hastalığın evresi ilerledikçe ve DOPA kullanım süresi arttıkça daha belirginleştiği ortaya çıkmıştır.

Parkinson hastalarında uyku bozuklukları yaşam kalitesini azaltan önemli bir faktördür. PH' de uyku bozuklukları, uykuya dalmakta ve/veya uykuyu sürdürmekte zorlukla karakterize insomni; uykuda anormal motor aktiviteyle karakterize uykuda hareket bozuklukları veya RDB (REM uykusu Davranış Bozukluğu); uykuda solunum bozuklukları veya gündüz uykululuk ve/veya karşı konulmaz uyku ataklarıyla karakterize hipersomni şeklinde tanımlanabilir.(Gjerstad, 2007)

Biz çalışmamızda PPS ve PH' nı karşılaştırma imkanı bulduk. Tüm hastalarımıza PSG uyguladık. Hastalığın evresinin ilerlemesiyle ve DOPA kullanım süresiyle orantılı olarak uyku etkinliğinin azaldığını saptadık. PPS'lu olguların kliniğinin daha ciddi olmasından dolayı AHI' nin daha yüksek olduğunu ortaya koyduk.

Çalışmamızdaki PPS'lu hasta sayısının kısıtlı olması gruplar arasındaki karşılaştırmayı etkilemiştir. Parkinson hastalarına göre klinik benzerliği ve ek bulguları nedeni ile ön planda irdelenen plus hastalarının özellikle uyku özellikleri, REM uyku dönem bulguları ve tonus özelliklerinin her iki gruba göre farklılıklarının incelendiği bu çalışmada özellikle uyku etkinliğinin farklılığı başta olmak üzere, uyku evrelerindeki O₂ saturasyonu farklılığı en kayda değer bulgular olarak gözlenmiştir. Plus grubu hastalarda özellikle uyku dönemini etkileyen santral oluşumlar kadar periferik tutulumların rolü olduğunu düşünmekteyiz. Burada PPS grubumuz MSA hastası içermeyip PSP hastalarından oluşmaktadır. Bu çalışmada PPS hasta

sayısı ve PPS alt gruplarının tam temsil edilmediği az sayılarda olgu bulunması çalışmada en kısıtlayıcı yön olarak değerlendirilmiştir. Ancak özellikle uyku etkinliği ve uyku evrelerindeki O₂ düzeylerindeki farklılıklar literatüre eklenebilecek önemli bulgular olarak değerlendirilmiştir. Bu kavramları daha geniş hasta topluluklarında çalışmak uygun olacaktır.

İPH ve PPS Hastalarında Uyku Özellikleri

1. Her iki hastalıkta uyku – uyanıklık siklus tablosu major bozulan bir tablo niteliğindedir,
2. İPH’da uykuya dair her türlü Uyku bozukluğu görülebilir. Bu bulgular PH’in motor bulguları artıkça daha da belirginleşir,
3. Artan hastalık evresi ve yaşla birlikte İPH’da uyku fragmantasyonu ve gün içi narkoleptik durum anlamlı şekilde belirginleşir,
4. Dopaminerjik terapiye cevap veren çoğu motor semptomlar İPH’in uyku dönem sorunları ile iç içe geçer,
5. İlerlemiş İPH’daki kognitif tutulum özellikle; nokturnal konfüzyon, halüsinasyon ve ağır uyku bozukluklarını barındırır.
6. Gün içi uyanıklılığın non-farmakolojik olarak sağlanmaya çalışması bu hastalarda yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler. (Sleep medicine, 2013)

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Parkinson hastaları sık olarak uyku bozuklukları ile karşımıza çıkmaktadır. PH' de uyku bozuklukları, uykuya dalmakta ve/veya uykuyu sürdürmekte zorlukla karakterize insomni; uykuda anormal motor aktiviteyle karakterize uykuda hareket bozuklukları veya RDB; uykuda solunum bozuklukları veya gündüz uykululuk ve/veya karşı konulmaz uyku ataklarıyla karakterize hipersomni şeklinde tanımlanabilir.

Çalışmamıza aldığımız Parkinson ve PPS'lu hastaların ve sağlıklı grubun uyku evrelerindeki ortalama oksijen saturasyonu değerlendirildiğinde PPS'lu hastaların ortalama oksijen saturasyonu tüm uyku evrelerinde Parkinson hastalarına oranla düşük seyretmiştir. PH' ları ile karşılaştırıldığında PPS'lu hastalarda AHİ daha yüksek bulunmuştur. PPS'da PH ile karşılaştırıldığında PLMS daha yüksek elde edilmiştir. PPS'lu hastaların uyku etkinlikleri literatürdekine benzer şekilde diğer iki hasta grubuna oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Gruplar uyku devamlılığı (SM) açısından da değerlendirilmiştir. Uyku etkinliği ile benzer şekilde PPS'da uyku devamlılığı diğer gruplara oranla bizim çalışmamızda belirgin şekilde azalmıştır.

Hastaların horlama indeksleri karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda PH'da "Toplam Horlama indeksi" PPS'na göre daha yüksek gözlenmiştir. Çalışmamızda DOPA kullanımıyla uyku etkinliği ve devamlılığı açısından bir korelasyon saptanmamıştır.

Parkinson hastalarımızda izole olarak yaptığımız hastalığın evresiyle uyku etkinliğini ve devamlılığını karşılaştırmamız sonucunda literatürdekinin aksine herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Uyku evre sürelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda DOPA kullanımı hastalarda hiçbir uyku evresinde oksijen saturasyonunu değiştirmemiştir. Hoehn-Yahr evreleri değerlendirilen PH' da hastalık evresi ilerledikçe otonomik tutuluma ve yine laringeal etkilenmeye bağlı olarak oksijen saturasyonunda düşme beklenebilir fakat hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın ortaya çıkmadığı farkedildi. Uyku etkinliği ve uyku evrelerindeki O₂ düzeylerindeki farklılıklar literatüre eklenebilecek önemli bulgular olarak değerlendirilmiştir.

7. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

UYKU BOZUKLUĞU OLAN PARKİNSON HASTALIĞI, PARKİNSON PLUS SENDROMLU HASTALARDA VE PARKİNSON OLMAYAN UYKU APNELİ HASTALARDA UYKU REM PERİYODUNA AİT BOZUKLUKLAR VE ATONİ TABLOSUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Esra KAPLAN REÇBER

Nöroloji A.D.

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya 2013

Parkinson Hastalığında belirgin uyku bozuklukları olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır. Uyku bozuklukları PH' na %74-98 oranında eşlik etmektedir. PH' de uyku bozuklukları, uykuya dalmakta ve/veya uykuyu sürdürmekte zorlukla karakterize insomni; uykuda anormal motor aktiviteyle karakterize uykuda hareket bozuklukları veya RDB (REM uykusu Davranış Bozukluğu); uykuda solunum bozuklukları veya gündüz uykululuk ve/veya karşı konulmaz uyku ataklarıyla karakterize hipersomni şeklinde tanımlanabilir. Uyku bozuklukları tanısında anamnezin önemi yadsınamaz olsa da nokturnal PSG uyku bozukluklarını değerlendirmede altın standart tanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada Parkinson hastaları, Parkinson Plus Sendromlu hastalar ve Parkinson hastalığı olmayan uyku apne ve diğer uyku bozuklukları yakınması ile başvuran hastalarda uyku bozukluklarını klinik ve polisomnografik parametreler ile araştırmayı amaçladık.

31 PH ve 6 PPS tanısı almış ve 30 kişilik kontrol grubu ile yaptığımız çalışmada tüm hastalarımıza PSG uyguladık. Amacımız hastalar arasında klinik evre ve DOPA kullanım süresi açısından polisomnografik parametrelere yansıyan bulguları gözlemleyip literatür eşliğinde değerlendirmektir. Parkinson hastaları DOPA kullanmalarına ve Hoehn-Yahr Evrelerine göre sınıflandı. Polisomnografik parametreler üç hasta grubu arasında karşılaştırıldı. PPS'lu hastaların ortalama oksijen saturasyonu tüm uyku evrelerinde idiopatik parkinsonlulara oranla düşük seyretmiştir. PH' ları ile karşılaştırıldığında PPS'lu hastalarda AHİ daha yüksek bulunmuştur. PPS'da PH ile karşılaştırıldığında PLMS daha yüksek elde edilmiştir. PPS'lu hastaların uyku etkinlikleri literatürdekine benzer şekilde diğer iki hasta grubuna oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Uyku etkinliği ile benzer şekilde PPS'da uyku devamlılığı diğer gruplara oranla bizim çalışmamızda belirgin şekilde azalmıştır. Çalışmamızda PH'da Toplam Horlama indeksi PPS'na göre daha yüksek gözlenmiştir.

Bulgularımız şunu göstermektedir; PPS altta yatan patolojik süreçlerin ciddiyeti nedeniyle uyku rahatsızlıkları ve polisomnografik parametrelerdeki anormallikler açısından daha zengindir ve polisomnografi uyku rahatsızlıkları tanısında altın standart tanı yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı; Parkinson Plus Sendromlar; Uyku; Polisomnografi

8.SUMMARY

THE COMPARISON OF SLEEP REM PERIOD AND ATONY SITUATION IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE AND PARKINSON PLUS SYNDROME AND SLEEP DISORDERS AND PATIENTS WITH SLEEP APNEA

It's a common view that Parkinson's disease had significant sleep disturbances increasingly. Sleep disorders accompanied to PD by 74-98 %. Sleep disturbances in PD are falling asleep, and / or insomnia characterized by difficulty maintaining sleep, sleep movement disorders characterized by abnormal motor activity, or RBD (REM sleep behavior disorder), sleep-disordered breathing or daytime sleepiness and / or characterized by recurrent episodes of hypersomnia sleep in the form of an irresistible defined. While denying the importance of history in the diagnosis of sleep disorders nocturnal PSG is a diagnostic method which is considered to be the gold standard for evaluation of sleep disorders. In this study, we aimed to evaluate the clinical and polysomnographic parameters in Parkinson's patients, Parkinson's Plus Syndrome and the patients without Parkinson disease presenting with sleep apnea and any other sleep disorders.

In our study we performed PSG to 31 PD patients, 6 parkinson plus patient and 30 healty individuals. Our study' s aim was to evaluate the relationship between DOPA use, clinical stage of the patients and polisomnographic parameters with literatures.The patients has been classified according to Hoehn-Yahr scale and DOPA use. Polysomnographic parameters were compared between the three groups of patients. The average oxygen saturation in PPS' s remained in low degrees during all sleep stages than in PD. IPD's AHI was higher in patients compared with . When compaired to PD, PPS had more PLMS. In our study PPS's sleep efficiency and sleep maintenance parameter was manner than other groups as similar to the literature. PD total snore index was higher than observed in PPS' s.

Our data shows the following; due to the seriousness of the underlying pathological processes is very rich of polysomnographic parameter abnormalities and PSG is the gold standart diagnostic method for sleep disturbances.

Key Words: Parkinson disease; Parkinson plus syndrome; Sleep; Polysomnographi

9.KAYNAKLAR

1. A. Culebras, J.T. Moore, Magnetic resonance findings in REM sleep behaviour disorder, *Neurology*, 39 (1989), pp. 1519–1523
2. A. Iranzo, J. Aparicio, A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 10 (2009), pp. 9–12
3. A. Weyer, M. Minnerop, M. Abele *et al.* REM sleep behavioral disorder in pure autonomic failure (PAF) *Neurology*, 28 (2006), pp. 608–609
4. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. *Sleep Med* 2006; 7: 340–349.
5. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder, *Neurology*, 65 (2005), pp. 1010–1015
6. Albin R, Koeppe R, Chervin R. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 1410–1412.
7. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. pp. 148–52.
8. Arnulf, A.M. Bonnet, P. Damier *et al.* Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis, *Neurology*, 55 (2000), pp. 281–288
9. B. Boind, D.W. Dickson, E.J. Olson *et al.* Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*, 8 (2007), pp. 60–64
10. B.F. Boeve, M.H. Silber, T.J. Ferman *et al.* REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, 51 (1998), pp. 363–370
11. Barraud Q, Lambrecq V, Forni C, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model. *Exp Neurol*. 2009;219:574–82.:
12. Bodkin CL, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Women's Health*. 2009;18(12):1955–63.
13. Bodie B, Silber M, Ferman T, Lucas J, Parisi J. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16:622–30.
14. Boeve B, Silber M, Saper C, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(pt 11): 2770–2788.
15. Bohnen NI, Frey KA. Imaging of cholinergic and monoaminergic neurochemical changes in neurodegenerative disorders. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 243–257.
16. C.L. Comella, T.M. Nardine, N.J. Diederich *et al.* Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*, 51 (1998), pp. 526–529

17. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale. *Neurology* 2004; **63**(8 suppl 3): S17–S20.
18. Chronic behavioural disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia, *Sleep*, 9 (1986), pp. 293–308
19. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75(6):494–9
20. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol*. 1993;34:710–4.
21. Dahan L, Astier B, Vautrelle N, Urbain N, Kocsis B, Chouvet . Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1232–41.
22. Dugger BN, Murray ME, Boeve BF, et al. Neuropathological analysis of brainstem cholinergic and catecholaminergic nuclei in relation to REM sleep behaviour disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 Jun 23 [Epub ahead of print].
23. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci*. 2006;26:10577–89.
24. E. Sforza, J. Krieger, C. Petiau REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev*, 1 (1997), pp. 57–69
25. E.M. Gatto, C. Uribe Roca, O. Martinez. Subclinical REM sleep behavior disorder (RBD) in two patients with corticobasal degeneration (CBD. *Movement Disord*, 20 (2005), p. S107
26. F. Laffont, J.M. Leger, A. Penicaud *et al.* Sleep abnormalities and evoked potentials (VEP-BAER-SEP) in progressive supranuclear palsy. *Neurophysiol Clin*, 18 (1988), pp. 255–269
27. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003;61:1418–20.
28. Ferini-Strambi L, Zucconi M. REM sleep behavior disorder. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:S136–40.
29. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, et al. REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Med*. 2010;11(2):167–71.
30. Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol* 2011; **519**: 933–956.
31. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59:585–9.
32. Garcia-Borreguero D, Caminero AB, De La Llave Y, et al. Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naive Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord*. 2002;17:934–41.
33. Gilman S, Koeppe R, Chervin R, et al. REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology* 2003; **8**: 29–34.

34. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007; **22**: 41–47.
35. Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; **22**: 1912–1916.
36. I. Arnulf, M. Merino-Andreu, F. Bloch *et al.* REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*, 28 (2005), pp. 349–354
37. I. Eisensehr, R. Linke, S. Noachtar *et al.* Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 123 (2000), pp. 1155–1160
38. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic & coding manual. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005.
39. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1070–1077
40. J.F. Gagnon, M.A. Be'dard, D. Petit *et al.* REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59 (2002), pp. 585–589
41. J.F. Gagnon, R.B. Postuma, S. Mazza *et al.* Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases, *Lancet Neurol*, 5 (2006), pp. 424–432
42. K. Kimura, N. Tachibana, T. Aso *et al.* Subclinical REM sleep behaviour disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep*, 20 (1997), pp. 891–894
43. Kim YK, Yoon IY, Kim JM, et al. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 487–492.
44. Koeppe RA, Frey KA, Kume A, et al. Equilibrium versus compartmental analysis for assessment of the vesicular monoamine transporter using (+)-alpha-[11C]dihydrotrabenazine (DTBZ) and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; **17**: 919–931.
45. L. Hanoglu, F. Ozer, H. Meral *et al.* Brainstem (1)H-MR spectroscopy in patients with Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder and IPD patients without dream enactment behavior. *Clin Neurol Neurosurg*, 108 (2006), pp. 129–134
46. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*. 1992;42:1371–4.
47. M. Uchiyama, K. Isse, K. Tanaka *et al.* Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder, *Neurology*, 45 (1995), pp. 709–712
48. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kyeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principle and practice of sleep medicine*, IV ed. Elsevier Saunders; 2005.
Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*. 2009;72:S21–6.
49. Mayer G, Kesper K, Ploch T, et al. Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25:48–55.

50. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord: Off J Mov Disord Soc.* 2010;25(13):2044–51
- Motor control in sleep, *Handb Clin Neurol*, 99 (2011), pp. 835–849
51. Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; **250**: 39–44. .
52. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med.* 2002;3:147–9.
53. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain: J Neurol.* 2000;123(Pt 2):331–9.
54. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:1392–6.
55. P.R. De Brito-Marques, R.V. de Mello, L. Montenegro. Nightmares without atonia as an early symptom of diffuse Lewy bodies disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 61 (2003), pp. 936–941
56. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; **72**: 1296–1300.
57. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72(15):1296–1300.
58. R.L. Albin, R.A. Koeppe, R.D. Chervin *et al.* Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder *Neurology*, 55 (2000), pp. 1410–1412
59. R.S. Turner Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatr Neurol*, 15 (2002), pp. 195–199
60. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000; **55**: 870–871.
61. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology.* 1996;46:388–93.
62. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord.* 2009;24(Suppl 2):S665–70.
63. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005;128:126–37.
64. T. Zambelis, T. Paparrigopoulos, C.R. Soldatos. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 72 (2002), pp. 821–822
65. T.C. Wetter, H. Brunner, V. Collado-Seidel *et al.* Sleep and periodic limb movements in corticobasal degeneration, *Sleep Med*, 3 (2002), pp. 33–36
66. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:895–9.

67. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behaviour disorder in neurodegenerative diseases, *Sleep Med Rev*, 13 (2009), pp. 385–401
68. Tolosa E, Poewe W. Premotor Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72:S1.
69. V.C. De Cock, A. Lannuzel, S. Verhaeghe *et al.* REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy. *Sleep*, 30 (8) (2007), pp. 1026–1032
70. Van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol*. 1994;51:922–8.
71. Yi PL, Tsai CH, Lu MK, Liu HJ, Chen YC, Chang FC. Interleukin-1beta mediates sleep alteration in rats with rotenone-induced parkinsonism. *Sleep*. 2007;30:413–25.

10. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Adana’ da doğdu. İlkokulu Hatay’ da, ortaokul ve liseyi Malatya’ da tamamladı. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2009 yılından bu yana Selçuk Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta.