

# Huzursuz Bacak Sendromu ve Parkinson Hastalığı ilişkisi / *Restless Leg Syndrome and Its Relationship with Parkinson's Disease*

Derya Kaynak, Gülçin Benbir

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL*

## ABSTRACT

### **Restless Leg Syndrome and Its Relationship with Parkinson's Disease**

**Scientific background:** Restless legs syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD) exhibit striking similarities in impairment of central dopaminergic transmission and response to dopamine replacement strategies. The main question is whether RLS and PD are associated disorders sharing the common pathophysiology and genetic vulnerability or RLS resulted from nighttime motor disability related to disease itself or treatment or only a comorbidity. The links and also similarities and differences between RLS and PD in respect to epidemiology, clinical features, pathophysiology, neuropharmacology, neurophysiology, neuroimaging, iron metabolism and genetics were reported below.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Huzursuz bacak sendromu (HBS) ve Parkinson hastalığı (PH), hem santral dopaminerjik nörotransmisyon ile ilişkilendirilmeleri, hem de dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermeleri nedeniyle ilgi çekici bir benzerlik taşımaktadırlar. HBS ve PH'nın, belirli bir genetik yatkınlık zemininde ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşan birbiri ile ilişkili iki hastalık mı, yoksa HBS'nun PH semptomları veya tedavisinden kaynaklanan motor özürüllüğe bağlı mı oluştuğu, ya da tamamen ayrı iki komorbid durum mu olduğu sorusu henüz yanıtlanmayı beklemektedir. Bu derlemede, HBS ve PH'nın, epidemiyolojik, klinik bulgular, patofizyoloji, nörofarmakoloji, nörofizyoloji, nörogörüntüleme, demir metabolizması ve genetik özellikler açısından benzer ve farklı yönleri ele alınmıştır.

**Key words:** Restless legs syndrome, Parkinson's disease

**Anahtar kelimeler:** Huzursuz bacak sendromu, Parkinson hastalığı

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Doç. Dr. Derya Kaynak  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34303, İstanbul  
Tel: 0212 414 30 00-22151 deryakaynak@uykum.com

Geriye Ulaşma Tarihi/Received: 30.12.2005

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 31.12.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2006

## GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) ve Parkinson hastalığı (PH), hem santral dopaminerjik nörotransmisyon ile ilişkilendirilmeleri, hem de dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermeleri nedeniyle ilgi çekici bir benzerlik taşımaktadırlar. Bu iki hastalığın belirli bir genetik yatkınlık zemininde ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşan birbiri ile ilişkili hastalıklar mı yoksa birbirinden bağımsız iki komorbid hastalık mı sorularının cevabı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, bu birlikteliği farklı yönlerden araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu bağlamda, HBS ve PH, epidemiyolojik, klinik, patofizyolojik, nörofarmakolojik, nörofizyolojik, nörogörüntüleme, demir metabolizması ve genetik özellikleri açısından ele alınmıştır.

## Epidemiyoloji

HBS ve PH arasındaki muhtemel epidemiyolojik ilişkiyi irdeleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Krishnan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBS, PH hastalarının %7.9'unda, kontrol grubunun ise sadece %0.8'inde saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılan kontrollerdeki düşük insidans, özellikle Asyalılarda az görülen bir hastalık olan HBS'nun etnik özelliği ile açık-

lanmıştır.1 Ondo, tedavi altında olan 303 PH hastasının %20.8'inde HBS saptanmıştır. PH bulguları, hastaların %68'inde HBS semptomlarından önce ortaya çıkmıştır. Tüm hastaların sadece %5'i ise daha önceden HBS tanısı almışlardır.2 Kontrol grubunun olmaması kısıtlayıcı bir faktör olsa da, prevalans oranları, PH ve HBS birlikteliğini gösteren diğer Asya serilerinden daha yüksek olarak saptanmıştır.3 Kumar ve ark., HBS'nu tek soru ile irdeledikleri araştırmalarında PH hastalarının %14.1'inde HBS bulunduğunu ve bunun hastalık derecesi, BPHDÖ skorları (Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği), L-dopa dozu, amantadin kullanımı, selejilin kullanımı ve dozu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubundaki HBS prevalansı ise %1 olarak bulunmuştur.4 Bununla birlikte, PH hastalarında HBS prevalansının daha yüksek olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. HBS prevalansı, Asya popülasyonunda sağlıklı bireylerde %0.6 ve hastaneye başvuran hastalar arasında %0.1 iken, tedavi alan PH hastalarının hiçbirisinde saptanmamıştır. Hastaların %15'inde bulunan ve HBS tanı kriterlerini karşılamayan motor huzursuzluk şikayeti ise akatizi şeklinde değerlendirilmiştir. Bir olgu sunumunda, L-dopa kullanımına bağlı ortaya çıkan bacak huzursuzluğu şikayeti bildirilmiştir.5 Bir diğer çalışmada ise, 100 PH hastasının hiçbirinde HBS saptanmamıştır (Tablo 1).6

**Tablo 1.** PH hastalarında HBS prevalansı.

Yıl	Yazar	Ülke	Metod	Hasta sayısı	IHBSSG kriterleri	Prevalans	HBS; PH; Kontroller
2003	Krishnan ve ark.	Hindistan	Vaka-kontrol PH	126 PH 128 K	Evet	% 7.90	% 0.8
2002	Ondo ve ark.	Almanya	Kohort PH	303	Evet	% 20,8	N/A
2002	Tan	Singapur	Kohort PH	125	Evet	% 0	N/A
2002	Kumar ve ark.	Hindistan	Vaka-kontrol PH	149 PH 115 K	Hayır	% 14.1	1%
1987	Lang ve Johnson	Kanada	Kohort PH	100	Hayır	% 0;17 hasta (motor huzursuzluk)	N/A

PH'da HBS prevalansının yanısıra, HBS'nda PH prevalansını inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Popülasyon temelli bir çalışma olmamasına karşın, Walters ve ark., 50 yaş ve üzerinde 85 HBS hastasının %4.7'sinde, takipler sırasında PH geliştiğini bildirmiştir. Bu hastaların ortalama HBS hastalık süresi 8 yıl iken, ortalama PH süresi 3.5 yıldır. Tüm hastaların aile hikayesinde HBS bildirilmiştir.<sup>7</sup> Banno, toplam 218 HBS hastasında erkeklerin %17'inde ve kadınların %23'ünde ekstrapiramidal fonksiyon bozukluğu tanımlamıştır. Kontrol grubunda eşdeğer prevalans ise %0.2 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Fazzini, 29 HBS hastasının 19'unda PH semptomlarının varlığını göstermiştir.<sup>9</sup> Diğer yandan Ekbohm, 175 HBS hastasının hiçbirinde ekstrapiramidal fonksiyon bozukluğu bildirmemiştir (Tablo 2).<sup>10</sup>

**Tablo 2.** HBS hastalarında PH prevalansı.

Yıl	Yazar	Ülke	Method	Hasta sayısı	IHBSSG kriterleri	Prevalans	HBS; PH; Kontroller
2003	Walters ve ark.	ABD	Kohort HBS	85	Evet	%4.7	N/A
2000	Banno ve ark.	Kanada	Vaka-kontrol HBS	218 PH 872 K	Evet	%20.7	0.20
1989	Fazzini ve ark.	ABD	Kohort HBS	29	Hayır	%65	N/A
1960	Ekbohm	İsveç	Kohort HBS	175	Hayır	%0	N/A

Bir çok epidemiyolojik çalışma HBS ve PH'nin birlikteliğini göstermekle birlikte, genel popülasyonda yüksek HBS prevalansı bu birliktelik ile çelişmektedir. HBS hastalarının PH geliştirmeye daha yatkın olup olmadıkları ise ancak, popülasyon temelli, kontrol grubu olan büyük örneklemlerle uzun dönem takip çalışmaları ile doğrulanabilir.

### Klinik özellikler

Düşük serum ferritin düzeyleri, PH'da HBS için öngörücü özelliğe sahip bir bulgudur. PH'daki HBS semptomları idiyopatik HBS için bildirilen olgulara kıyasla daha hafif şiddette olma eğilimindedir. PH/HBS grubu ile saf HBS grubu karşılaştırıldığında, PH/HBS grubunda HBS semptomlarının daha geç başladığı, aile-

de daha az HBS hikayesinin olduğu ve serum ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük ferritin düzeylerinin PH'da HBS gelişimi için risk faktörü olduğunun öne sürülmesinin bir diğer nedeni de, plazma ferritin seviyelerinin PH ve HBS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasıdır.<sup>2</sup> HBS semptomları asimetric PH'da etkilenen tarafta ortaya çıkabilir<sup>9</sup> veya etkilenen taraf ile HBS semptomları arasında ilişki olmayabilir.<sup>1</sup> Demografik faktörler, tedavi, hastalık süresi ve hastalık şiddeti, PH'da görülen HBS ile ilişkili olabilir.<sup>2,11</sup>

PH hastalarında görülen HBS'nun bir diğer klinik özelliği uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ile birliktelik göstermesidir. UPHB, HBS'nun destekleyici polisomnografik bulgusudur. HBS'na benzer şekilde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (%30), PH hastalarında oldukça sık (%80) görülür.<sup>12,13</sup> Bununla

birlikte, PH hastalarında yapılan bir de novo çalışmada UPHB indeksi kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemiştir.<sup>14</sup> Bazı araştırmacılar ise, uyanıklık ve uykuda UPHB'nun, multipl sistem atrofi (MSA) hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla ilaçtan temizlenme dönemindeki PH hastalarında anlamlı şekilde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Bu farklıklar dopaminerjik tedavinin etkileri ile açıklanamamaktadır. UPHB'nun erken PH'na göre ilerlemiş PH'da daha sık olduğu da bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Klinik özellikler açısından bir diğer önemli nokta, PH semptomları ya da tedavisi ile ilişkili komplikasyonların, HBS'nu taklit edebilir veya tetikleyebilir olmasıdır. Motor tutulumun olduğu tarafta görülen ağrı, yanma, uyuşukluk gibi duyuşsal semptomlar PH'da

oldukça sıktır ve HBS ile karışabilir. Eşlik eden HBS durumunda, hastalar HBS semptomlarını PH semptom kompleksinin bir parçası olarak değerlendirebilir. Bu bulguları sübjektif olarak PH'nin diğer duyuşal ve motor bulgularından ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Dahası, HBS semptomları PH'da L-dopaya bağılı bir komplikasyon olan "doz-sonu" fenomeninin bir bulgusu da olabilir. Bazen ağırlı kas kasılmaları, ya da ayak krampları ile ayırıcı tanıda güçlük çekilebilir.<sup>17</sup> PH'nin tersine, uzun dönem dopaminerjik tedavi alan HBS hastalarında hiç motor dalgalanma bildirilmemiştir.

HBS ile PH'da görülen akatizinin tanısıl sınıflandırılmasında da karışıklıklar bulunmaktadır. Akatizi L-dopa tedavisi alan veya tedavi almayan hastalarda görülebilir. Hem HBS hem de akatizide, primer olarak alt ekstremiteleri etkileyen hareket ettirme güdüsü vardır. Akatizideki tipik motor fenomen stereotiptiktir ve tekrarlayıcı bacak bacak üstüne atma, sakin ve hareketsiz duramama şeklindedir. İçsel bir huzursuzluk hissi şeklinde olup belirgin bir sirkadiyen ritim göstermez. Nöroleptiğe bağılı gelişen akatizi ve HBS'nun karşılaştırıldığı bir çalışmada, geniş klinik örtüşmelere karşın, içsel huzursuzluğun ve diürnal varyasyonun bu iki hastalığı birbirinden ayırdedebilen özellikler olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Bununla birlikte sekonder HBS'nda olduğu gibi, akatiziye de düşük demir ve ferritin düzeyleri eşlik edebilir, akatizi semptomları akşamları ve geceleri daha belirgin olabilir<sup>19</sup> ve sadece bacakları ve ayakları etkileyebilir.<sup>20</sup>

## Patofizyoloji

PH'da primer patoloji nigrostriatal sistemde dopaminerjik nörotransmisyonun bozulmasıdır. HBS ve UPHB'nun PH'nin uygun tedavisi ile gerilemesi, bu hastalıklarda da PH'na benzer şekilde nigrostriatal sistemin etkilendiğini düşündürmüştür. Ayrıca PH hastalarında pallidotomi sonrası HBS semptomlarının kaybolması, bazal ganglionlardaki duyuşal-motor döngülerin HBS'nun ortaya çıkmasında rol oynadığını desteklemiş ancak<sup>21</sup> HBS hastalarında substansiya nigra-pars kompakta'nın (SNpc) patolojik incelemesi dopaminerjik hücre kaybını göstermemiştir.<sup>22</sup>

Benzer şekilde, HBS hastalarının beyinlerinin kontrollele karşılaştırıldığı çalışmalarda da, HBS'na özgün bir histopatolojik anomali ortaya konulamamıştır.<sup>23</sup>

## Nörofarmakoloji

HBS tedavisinde L-dopa ve dopamin agonistlerinin tedavi edici etkileri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ek olarak, kan beyin bariyerini geçen bir dopamin antagonisti olan metoklopramid HBS semptomlarını kötüleştirmektedir<sup>24</sup> Öte yandan kan beyin bariyerini geçemeyen bir dopamin agonisti olan domperidon HBS'nda etkili değildir.<sup>25</sup> Bu bulgular, HBS patofizyolojisinde periferik sistemlerden ziyade santral dopaminerjik sistemlerin etkilendiğini göstermektedir.

Literatürde PH hastalarında dopamin içeren nöronların dejenerasyonuna bağılı olarak beyin-omurilik sıvısında (BOS) dopaminin ana metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeylerinin azaldığına dair genel bir görüş bulunmaktadır. Ancak HBS hastalarındaki çalışmalar, BOS HVA düzeylerinin normal olduğunu ortaya koymuştur.<sup>26,27</sup>

PH'da L-dopaya bağılı gelişen diskineziler, kısmen de olsa dopamin reseptör "up-regülasyonuna" bağılı gelişmektedir. HBS'unda bu fenomenin olmaması, HBS hastalarında L-dopamin etkilerinin PH ile aynı yollar ya da reseptörler aracılığı ile olmadığını göstermektedir. Diğer yandan, bir çok HBS hastasında, dopaminerjik tedaviden bir süre sonra, semptomların şiddetlenmesi, günün daha erken saatlerinde ortaya çıkması veya semptomların vücudun diğer bölgelerine de yayılması ile şekillenen "augmentation" görülmektedir. Bu fenomeni açıklamak için öne sürülen teorilerden biri, dopaminin sirkadyen salınımının dopaminerjik tedaviye bağılı olarak değişmesi şeklindedir. Yüksek doz L-dopa, dopaminerjik tonusun sirkadyen ritmini bozmaktadır.<sup>28</sup> Bu fenomenin aynı ilaç ile ve hatta daha yüksek dozlarla tedavi edilen PH hastalarında görülmemesi de PH ve HBS patofizyolojileri arasında farklılıklar olduğunu desteklemektedir. Diğer yandan, hem PH hem de HBS hastaları, L-dopa ve dopamin agonistlerine karşı oldukça iyi yanıt vermekte, ancak sadece HBS hastaları opiyatlardan fayda görmektedir. Ek olarak, HBS'unda ikinci seçenek olarak kullanılan gabapentin, karba-

mazepin, valproik asit ve benzodiyazepinler gibi diğer ilaçlar da PH'da tamamen etkisizdir. Bu nedenle HBS, tek başına saf dopamin eksiklik sendromu gibi değerlendirilmemelidir.

## Nörofizyoloji

Transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmaları PH hastalarında intrakortikal inhibisyonda belirgin azalmanın varlığını göstermiştir.<sup>29</sup> Ayrıca oral tek doz dopamin agonisti sonrasında intrakortikal inhibisyonda artış ve intrakortikal fasilitasyonda azalma da gösterilmiştir. Striatal reseptörlerdeki etkilerinden ötürü dopaminin, intrakortikal uyarılabilirliği kontrol ettiği öne sürülmüştür. HBS hastalarında da ayak ve el kasları için intrakortikal inhibisyonda azalmanın gösterilmesi<sup>30</sup>, motor sistemlerin uyarılabilirliğinde görev alan nigrostriatal dopaminerjik sistemin (A8 ve A9 sistemleri), rolünü düşündürmektedir.

Bununla birlikte, HBS'nda alt ekstremitelerin daha belirgin şekilde tutulması ve yüzün korunması, ponsun ya da spinal kordun kaudalinde yer alan mezokortikolimbik dopaminerjik sistem (A10 sistemi) gibi diğer dopaminerjik sistemlerin rolüne işaret etmektedir. Mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol alırlar. PH'da görülen uyku-uyanıklık ve REM uyku bozukluklarından mezokortikolimbik dopamin kaybı sorumlu tutulmaktadır.<sup>31</sup> Mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar, HBS'de terapötik etki gösteren opiat agonistlerine de duyarlıdır.<sup>32</sup> Sirkadyen ve homeostatik faktörlerden etkilenen bu sistem, ayrıca, dopa-yanıtlı distoni ve belirgin sirkadiyen özellik gösteren HBS/UPHB gibi dopamine iyi cevap veren hareket bozukluklarında rol alabilir.<sup>33</sup>

HBS'nin patogenezinde yer alan bir diğer dopaminerjik sistem, diensefalik dopaminerjik sistemdir (A11 sistemi). Hipotalamus ve subparafasiküler talamusun dorso-posterior bölümündeki A11 hücre grubu en önemli spinal dopamin kaynağıdır. A11 nöronları, sirkadyen ritimleri kontrol eden suprakiazmatik çekirdeklerden geniş girdiler alır ve hücre gövdeleri esas olarak arka boynuzlara ve interomedial traktuslara uzantılar verir.<sup>34</sup> Tam rolü bilinmemekle birlikte bu sistemin no-

sisseptif kontrolde görev aldığı öne sürülmektedir. D2 reseptör agonistlerinin sistemik uygulanması antinosisseptif etki gösterir. Kemirgenlerde, dopamin agonisti apomorfinin intratekal uygulanması analjeziye neden olmuştur. HBS hastalarının %45'inin ağırlı semptomlardan yakındıkları düşünülürse, bu durum, normalde duyuşal baskılama görevi olan A11 nöronlarının etkilenmesi ile açıklanabilir. Arka boynuzdaki nosisseptif nöronların ayrıca fleksör reflekslerde de rol oynadığı kanıtlanmıştır.<sup>35</sup> L-dopaminin fleksör refleksi afferentleri üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. HBS'nda spinal refleks çalışmaları, bu hastalarda refleks eşliğinin daha düşük olduğunu ve fleksör reflekslerin uykuda daha belirgin olarak geniş bir alana yayıldığını göstermektedir. Bu bulgular HBS'da spinal kordun uyarılabilirliğinin arttığını yansıtmakta ve A11 sisteminin rolünü desteklemektedir.<sup>36</sup> Deneysel bir çalışma da, farelerde dopaminerjik diensefalospinal yol lezyonlarının HBS/UPHB'na yol açtığını göstermiştir (HBS rat modeli).<sup>37</sup>

Hemen hiçbir SN lifinin bacaklara giden spinal nöronlara girdisinin olmaması nedeniyle, PH'da artmış HBS sıklığı A11 nöronlarının etkilenmesi ile açıklanabilir. Yaşlanmaya bağlı selektif spinal dopaminerjik dejenerasyon da PH'dan bağımsız olarak HBS'na neden olabilir. HBS'nda A11 sisteminin rolünü destekleyen bir diğer bulgu da, sirkadyen ritimleri büyük oranda kontrol eden suprakiazmatik çekirdek ile bu bölgenin anatomik bağlantısıdır. Hipotalamus ve A11 grubu nöronları kültürlerde de sirkadyen ritimlerini korurlar. Dopamin salınımında sirkadyen ritimler göz önünde bulundurulduğunda, yüksek bağlanma kapasiteli D2-benzere reseptör fonksiyonunun geceleri baskın hale geldiği ve duyuşal cevaplılığı ve motonöron uyarılabilirliği inhibe ettiği öne sürülmektedir.<sup>38</sup> A11 nöronlarının arka boynuzda ve premotor ve motor nöronlarda sonlanması, bu sistemin etkilenmesi halinde HBS ve UPHB'nda görülen duyuşal huzursuzluk ve uykuda periyodik hareket bozukluğunu açıklayabilir.

## Nörogörüntüleme

PH'da 18F-dopa tutulumunun ve 123 I-(-)CIT SPECT bağlanması belirgin şekilde azaldığı ve IBZM-SPECT

ve 11 C-rakloprid PET bağlanmasıyla çoğunlukla değişmediği oldukça iyi bilinmektedir.

HBS'nda ise presinaptik terminal fonksiyonu görüntüleme çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. 18F-dopa kullanılarak yapılan çalışmalar nigrostriatal terminal dopamin depolanmasında azalma olduğunu göstermekle birlikte,<sup>39,40</sup> presinaptik dopamin taşıyıcıları (DAT) ölçümü ile yapılan SPECT çalışmaları kontroller ile fark olmadığını ortaya koymuştur.<sup>41,42,43</sup> Ek olarak, HBS hastalarında nigrostriatal presinaptik dopamin fonksiyonunu inceleyen PET çalışmaları da hastalar ve kontrol grubu arasında fark olmadığını göstermiştir.<sup>44</sup> Bununla birlikte, sadece bir çalışmada PH ve UPHB hastalarında striatal DAT'ta azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>45</sup> Diğer yandan, postsinaptik striatal dopamin D2 reseptör bağlama kapasitelerini inceleyen SPECT çalışmaları, kontroller göre UPHB ve/veya HBS hastalarında hafif azalma olduğunu ortaya koymuştur.<sup>46,47</sup>

PH hastalarına kıyasla HBS hastalarındaki SPECT ve PET sonuçlarının değerlendirilmesi daha güçtür. Çelişkili sonuçlar, nispeten normal intrasynaptik dopamin düzeylerine, dopamin döngüsündeki aralıklı azalmaya veya çalışmaların hastaların henüz asemptomatik dönemde oldukları sabah saatlerinde yapılmasına bağlı olabilir. HBS hastalarının MRI'nde hiçbir yapısal ya da dejeneratif değişiklik saptanmamıştır. Ancak fonksiyonel MRI ile, duyuşal semptomlar sırasında bilateral serebellum ve karşı taraf talamusta aktivasyon, duyuşal olaylara hareketin eşlik ettiği dönemlerde ise pons ve kırmızı çekirdekte aktivasyon saptanmıştır.<sup>48</sup>

## Demir metabolizması

PH'da, SN'da toplam demir ve ferritin düzeyleri artmıştır. Bu anormal demir metabolizmasının oksidatif stres ve dopaminerjik dejenerasyona katkıda bulunduğuna dair de kanıtlar bulunmaktadır. Buna karşılık, HBS demir eksikliği ile ilişkilidir. HBS şiddeti, normal sınırlar içinde olsa dahi serum ferritin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir. Kontrol grubuna kıyasla HBS hastalarında BOS ferritin düzeyleri düşük, BOS transferrin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur.<sup>49</sup> Demir metabolizması HBS semptomlarına benzer şekilde sirkadyen

ritim gösterir ve gün ortasında en yüksek, gece yarısında ise en düşük seviyelerine ulaşır.<sup>50</sup>

MRI çalışmalarında HBS hastalarında SN ve putamende kontrol grubuna göre daha düşük demir içeriği saptanmıştır.<sup>51</sup> MRI demir değerleri HBS şiddeti ile anlamlı korelasyon göstermiştir. HBS hastalarındaki nöropatolojik çalışmalar SN'da H-ferritin ve demir boyamasında belirgin azalma olduğunu ortaya koymuştur. Nöromelanin içeren hücrelerde transferrin boyaması artmış olmasına karşın, bu hücrelerdeki transferrin reseptör boyaması azalmıştır. Bu nedenle, HBS'nun bilinen nörodejeneratif süreçlerde saptanan patolojiler ile birliktelik göstermediği, ancak nöromelanin hücrelerinde demir tutma bozukluğu sonucu oluşan fonksiyonel bir bozukluk olduğu öne sürülmektedir. Altta yatan mekanizma transferrin reseptör düzenleyici sistemdeki bir bozukluk olabilir.<sup>23</sup>

Demirin dopamin sentezinde görev alması nedeni ile, demir eksikliği dopaminerjik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Demir eksikliğinin hayvanlardaki deneysel modelleri de dopamin fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmıştır.<sup>52</sup> HBS'nda uzun süreli intravenöz demir tedavisi semptomların uzun süreli gerilemesini sağlamaktadır. Bunun tersine, azalmış dopamin aktivitesi de demir konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir. HBS'nda hem demir hem de dopamin fonksiyon bozukluğuna neden olan ortak bir faktör bulunması olasıdır.

## Genetik

D1-5 reseptörleri dopamin taşıyıcı genleri, tirozin hidroksilaz geni ya da dopamin-<sub>2</sub>- hidroksilaz genlerinin genotipik ve allelik dağılımlarının ve seçilen lokusların HBS'na yakınlık üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>53</sup> Diğer yandan, artmış monoamino oksidaz-A (MAO-A) aktivitesinin ve MAO-A geninin yüksek aktiviteli allellerinin fazlalığının kadınlarda HBS yakınlığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Artmış MAO-A aktivitesi dopamin katabolizmasını arttıracak, ve bunun sonucunda bu nörotransmitterin sinaptik düzeyleri azalacaktır. Nispeten düşük kuvvetli bulunan bu birliktelik MAO-A lokusunun HBS etiolojisinde az da olsa bir katkısı olduğunu düşündürmektedir.<sup>54</sup>

Özetle, hem HBS hem de PH santral dopaminerjik sistemler ile ilişkili hastalıklardır. PH beyin dopamin hücre kaybı ile giden hastalıkların prototipidir. HBS ise dopamin fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan bir hastalıktır. HBS'ndaki dopaminerjik sistem değişiklikleri PH'dan nispeten farklıdır ve bu hastalıkta nigrostriatal dopaminerjik sistem dışındaki diğer dopaminerjik sistemler anahtar rol oynuyor görünmektedir. HBS yapısal bir etkilenme olmaksızın, ana nöral sistemlerdeki fonksiyonel aktivitelerin uyku-uyanıklık durumuna bağlı bir şekilde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. PH hastalarında ki HBS semptomlarının, PH olmayan HBS hastalarına göre farklı bir patofizyolojiye bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. HBS patofizyolojisinin PH ile ilişkisi göz önünde bulundurularak açıklığa kavuşması için daha geniş sayıda, nörofizyolojik, nörofarmakolojik, nöropatolojik ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case controlled study. *Mov. Disord.* 2003; 18: 181-185.
2. Ondo WG, Voong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome: *Arch Neurol* 2002; 59:421-424.
3. Rothdach A. J, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalance and risk factors of HBS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000; 54:1064-1068.
4. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2002;17;4:775-781.
5. Tan EK, Lum SY, Wong MC: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002;196:33-36.
6. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:477-481.
7. Walters AS. A preliminary look at the percentage of patients with Restless Legs Syndrome who also have Parkinson's disease, essential tremor or Tourette syndrome in a single practice. *J Sleep Res* 2003;12:343-345.
8. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med.*2000;1:221-229.
9. Fazzini E, Diaz R, Fahn S. Restless legs syndrome in Parkinson's disease- clinical evidence for underactivity of catecholamine neurotransmission. *Ann Neurol* 1989;26: 142. Abstract.
10. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-873.
11. Kaynak D, Kızıltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal Ö. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *European Journal of Neurology*, 2005;12: 199-207.
12. Chokroverty S. Sleep and degenerative neurological disorders. *Neurologic clinics* 1996;14:807-826.
13. Aldrich M. Parkinsonism. In Kryger M, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine.* 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders, 2000:1051-57.
14. Wetter TC, Brunner H, Högl B., Yassouridis A, Trenkwalder C., Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease: *Mov Disord* 2001;16:928-933.
15. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T., A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000; 23:361-367.
16. Young A, Home M, Churchward, Freezer N, Holmes P, Ho M. Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease. *Sleep* 2002; 25:573-577.
17. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease *Neurology* 1993;43: 1459-1464.
18. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991; 14:339-345.
19. Lang AE, Johnson K Akathisia in idiopathic Parkinson's disease: *Neurology* 1987; 37:477-481.
20. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:545-549.
21. Rye D, Delong M. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by pallidotomy. *Ann Neurol.*1999; 46(5):800-801.
22. Boyer P, Ondo W, Allen R. Neuropathological evaluation of the central nervous system in restless legs syndrome: case report and review of the literature. *Soc Neurosci* 2000; 2:2060 Abstract.
23. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Early CJ. Neuropathological examination suggest impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309.
24. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglaensberger W, Trenkwalder C: Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001; 2:57-61.
25. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome: *Neurology* 1999; 52:944-950.
26. Early CJ, Hyland K, Allen RP. CSF dopamine, serotonin, and bipterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord.* , 2001; 16:144-149.
27. Stiasny-Kolster K, Möller JC, Zschocke J, Bandmann O, Cassel W, Oertel WH, Hoffman GF.. Normal dopaminergic and serotonergic metabolites in cerebrospinal fluid and blood of restless legs syndrome patients. *Mov Disord* 2004; 19(2):192-196.
28. Allen RP, Early CJ. Augmentation of restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
29. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in the excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995b; 37: 181-188.
30. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:1060-1063.
31. Lai Y et al. Altered sleep-wake pattern produced by neurotoxic lesions of the ventral portion of the mesopontine reticular formation. *Sleep Res.* Abstr 1995;24:10.
32. Rye DB, Bliwise DL. Movement disorders specific to sleep and nocturnal manifestation of waking movement disorder. In: Watts RL, Koller Wc eds,. *Movement disorders.* New York: McGraw-Hill;1997:687-713.
33. Khaldy H Leon J, Escames G, Bikjdaouene L, Garcia JJ, Acuna-Castroviejo D. Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl

- acetic acid in the mouse striatum: effects of pnealectomy and of melatonin treatment. *Neuroendocrinology*; 2002;75 (3):201-208.
34. Skagerberg G, Lindwall O. Organization of diencephalic neurons projecting to spinal cord in the rat. *Brain Res.* 1985;342:340-351.
35. Ellrich J, Treede RD. Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta Physiol Scand* 1998; 163:391-401.
36. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep :state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54:1609-1616.
37. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2000;15(1):154-8.
38. Abe M, et al. Circadian rhythms in isolated brain regions. *J Neurosci* 2002;22(1):350-356.
39. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. 18F-Dopa and 11 C -racloprid PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937.
40. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. A FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;59:421-424.
41. Eiseensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, Lindeiner H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001;57:1307-1309.
42. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-170.
43. Linke R, Eiseensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Pöpperl G, Trenkwalder C, Noachtar S, Tatsch K. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: Are there common features with early Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2004;19(10):1156-1162.
44. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, Eidelberg D. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1999; 14: 141-145.
45. Happe S, Pirker W, Klösch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol.* 2003;250:83-86.
46. Staedt J, Stoppe G, Kögler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, Rütther E. Dopamine (D2) receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neurol Transm* 1993;93:71-74.
47. Staedt J, Stoppe G, Kögler A, Riemann H, Hajak G, Munz D, Emrich D, Rütther E. Single photon emission tomography (SPET) imaging of dopamine D2-receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neurol Transm* 1995;99:187-193.
48. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-645.
49. Sun Er, Chen CA, Ho G, Early CJ, Allen RP. Iron and restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-377.
50. Scales WE, Vander Aj, Brown MB, Kluger MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol.* 1988; 65:1840-1846.
51. Allen RP, Early CJ. Restless leg syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18:128-147.
52. Yodanis M, Ben-Shachar D, Ashkenazi R et al. Brain iron and dopamine receptor function. In: Mandel P, De Feudis F, eds. *CNS receptors-from molecular pharmacology to behaviour.* New York:Raven Press,1983;309-321.
53. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard V.A, Rouleau G.A. Dopaminergic transmission and restless legs syndrome: A genetic association analysis. *Neurology* 2001;57: 1304-1306.
54. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Sequeira A, Adam B, Rouleau G.A. Dopaminergic transmission and restless legs syndrome: A genetic association analysis. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59: 215-219.