

Huzursuz Bacaklar Sendromu Patogenezinde Santral Sinir Sisteminin Rolü

Suat ACAR *, İsmail APAK **, Yusuf TAMAM **, Ahmet Murat GENCER ***

ÖZET

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), dinlenmekle veya uykuyla ortaya çıkan ve bacaklarını hareket ettirmekle hafifleyen, daha çok bacaklarda istemsiz hareketler ve paresteziyle karakterize nörolojik bir bozukluktur. Sendromun etiopatogenezine yönelik çalışmalardan elde edilen bulgular, santral sinir sistemini (SSS) adres göstermektedir. Elektrofizyolojik ve nöroimaj çalışmalarına göre, hareket fizyolojisine katkıda bulunan kortiko-talamo-spinal yollarda, anormallikler tespit edilmiştir. Santral dopaminerjik sistemde disfonksiyon olduğu ve dopaminerjik ilaçlarla semptomların düzeldiği gösterilmiştir. Eldeki kanıtlarla, hastalığıdaki santral sirkadiyen faktörlerin etiopatogenezde önemli rol üstlendiği bilinmesine rağmen, yine de bilinmeyen birçok faktöründe araştırılmasına ihtiyaç vardır. HBS'de oluşan motor ve duysal semptomların organize edildiği santral yapıların, olaya katılan nöron tiplerinin, aracılık yapan nörotransmitterlerin ve denetleyici santral mekanizmaların daha iyi araştırıldıktan sonra, hastalığın karanlıkta kalan yönlerinin aydınlanacağı açıktır.

Anahtar kelimeler: HBS, SSS, dopaminerjik sistem, sirkadiyen faktörler

Düşünen Adam; 2006, 19(2):94-102

ABSTRACT

The Role of Central Nervous System in the Pathogenesis of Restless Legs Syndrome

Restless legs syndrome is a neurological disorder of the legs characterized by spontaneous movements and paresthesia which appear at rest or sleep and are relieved movements. The studies searching for the etiopathogenesis of the syndrome showed the role of the central nervous system. According to electrophysiological and neuroimaging studies, abnormalities involving corticothalamospinal tracts which contribute locomotor system physiology have been determined. Recent studies showed dysfunction of the central dopaminergic system and symptoms could be ameliorated by dopaminergic drugs. Although central circadian factors of the disorder were suspected to be responsible for etiopathogenesis, most factors remain to be elucidated. Uncertain aspects of the disorder may be explained more definitely after the researches focus on sensory-motor symptoms organized in central structures, participating neuron types, mediating neurotransmitters and central control mechanisms.

Key words: Restless Legs Syndrome, central nervous system, dopaminergic system, circadian factors

GİRİŞ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), dinlenmekle veya uykuyla başlayan ve bacaklarını ha-

reket ettirmekle hafifleyen, daha çok bacaklarda görülen, istemsiz hareketler ve parestezinin ön planda olduğu duysal-motor özellikte nörolojik bir bozukluktur.

* Rize Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Dr.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği, Dr.

Hastalığın başlıca özellikleri şunlardır: Motor ve duyuşal semptomlar genelde bacaklarda, istemsiz hareket dürtüsüyle kendini gösterir. Tipik olarak dinlenme veya uykuya semptomlar başlar, bacaklarını sallamakla veya hareket etmekle hafifler (sirkadiyen ritm) (1). Bazen parasteziler ve hareket ettirme ihtiyacı bir bacakta diğerine göre biraz daha belirgin (veya başlangıçta bir bacakta daha ön planda) olabilir, ancak zamanla her iki bacakta (hatta şiddetli olgularda kollarda ve gövdede bile) hissedilir. Hastalığına sirkadiyen ritmden başlıca; striato-nigral dopaminerjik sistem bozukluğu ve beyinde demir metabolizma bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu, dopaminerjik tedaviden ve demir ekleme tedavisinden yarar görmektedir (2,3).

Primer veya idiopatik vakalarda pozitif aile öyküsü % 20-100'ünde belirlenmiş olup, genetik geçişin otozomal dominant olduğu konusunda görüş birliği vardır (4). Prevalansı ortalama % 5-15 arasında bildirilmiştir (5-9). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Yaşla beraber prevalans artmaktadır. Genetik aktarım olan olgularda semptomlar daha erken yaşlarda hatta çocuk yaşta başlayabilmektedir (10). Patofizyolojik açıdan Parkinson hastalığı ile ortak dopaminerjik sistem bozukluğu olmasına rağmen, hastalarda, tipik parkinson bulgularına pek rastlanmaz. Bu, bozukluk görülen dopaminerjik nöron ve reseptör tipinin farklı olmasına ve diğer santral hareket merkezlerinin de olaya katkıda bulunmasına bağlanmaktadır (11).

1995 yılında Walters ve ekibinin, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu adına yaptığı çalışmanın sonucunda, hastalığın tanı kriterleri yayınlanmış ve hastalık şiddeti ölçüğü de uygulanmaya başlanmıştır (12).

Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu (Periodic

Limb Movement in Sleep (PLMS)); HBS hastalarının yaklaşık % 80-90'ında, uykuda periyodik bacak hareketleri görülür. Bu da genelde tüm bacağı yayılır (13). PLMS'de sıklıkla bacakta; istemsiz, tekrarlayıcı, periyodik ve silkinme (jerk) tarzında stereotipik hareketler görülür. Bununla birlikte, bacaklarda fleksiyon, ayak bileğinde dorsifleksiyon, diz ve kalçada fleksiyon da görülebilir. Seyrek de olsa, şiddetli olgularda bu tablo kollarda da görülebilir. Klasik olarak hareketlerin periyodik bacak hareketi olarak kabul edilip skorlanabilmesi için, 5-90 saniye aralıklarla ve en az dört kez ardarda gelmesi gerekir; ortalama olarak da 20-40 saniye aralıklarla ortaya çıkarlar. Son sınıflamaya göre PLMS indeksi (uykuda saat başına düşen hareket sayısı) erişkinde 15'in üstündeyse patolojik kabul edilmektedir (4).

Tanı polisomnografik EMG kayıtlarıyla konur. PLMS'de uykuda, spinal aşırı uyarılmışlığın net açıklaması yapılamasa da en azından spinal veya supraspinal seviyede birkaç faktörün bu olaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Uyku sırasında fleksör refleks yanıtta üst merkezlerin etkisiyle uzama (uykuda spinal disinhibisyon) ile ilişkili olarak HBS'deki tipik uyku hareketlerinin meydana geldiği iddia edilmektedir (14). Steffens'e göre, merkezde kırmızı çekirdekte (red nucleus) oluşan ritmik deşarjlar, spinal aktiviteyle beklenen semptomları oluşturmaktadır (15). Bunun yanında fleksör refleksin bir şekilde uyarılmasının veya spinal nosiseptif ileti artışının da uyarıcı mekanizmaya katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA SANTRAL KANITLAR

HBS patofizyolojisinde santral sinir sisteminin birkaç yapısında değişiklikler gözlenmiştir. Hastalığın esas patolojisinin diensefalospinal

dopaminerjik sistemde gerçekleştiği kabul ediliyorsa da üst ve alt merkezlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (16). HBS'de SSS'nin etyopatogenezde rol oynadığına dair elde çeşitli kanıtlar bulunmaktadır.

Bu kanıtları şu başlıklar altında değerlendirebiliriz:

- I. Striatonigral ve talamokortikal yapıların HBS'deki rolü
- II. Dopaminerjik sistem disfonksiyonu
- III. Santral Sinir Sisteminin görüntüleme çalışmaları
- IV. Medulla spinalisin katkısı
- V. Demir metabolizma disfonksiyonu, noradrenerjik sistem gibi diğer santral kanıtlar.

I. Striatonigral ve talamokortikal yapıların HBS'deki rolü

Talamus spinotalamik duyusal uyarımın, kortekse geçişinde anahtar rol oynar. Dopaminerjik sistemin, striatal-pallidal-talamokortikal dolaşımında bir bozukluk olması durumunda, bozukluğun şekline göre değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Motor, assosiyatif ve limbik yapılar etkilenir. Mezostriatal dopaminerjik nöronlar, talamokortikal sistemde, hem uyanıklıkta hem uykuda önemli bir işlev görmektedirler. Bu bağlantıda bir bozukluk sadece Parkinson ile sonuçlanmaz, aynı zamanda, REM uyku bozuklukları, HBS, PLMS, narkolepsi ve katapleksi ile sonuçlanır. Mesela, ventral mezensefalon lezyonlarında (toksik bir ajan ile), talamik yapılar da etkilendiği için, uyku-uyanıklık sağlayan sistem, bütünlüğünü kaybettiğinden, Parkinson benzeri tablo karşımıza çıkmaktadır. Bir çeşit "Talamo-kortikal disritmi" söz konusudur (17).

Red Nukleus; Serebellumdan inferior oliveye doğru giden afferent girişte ve spinal kordun simultanöz bypass edilerek çıkışında rol oynayan

integral parçalardan biridir. HBS'deki talamik inhibisyonun nedeni burası olabilir. Red nukleus, demir metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle HBS'de anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir (1). Serebellar bilgiler, red nukleusa iki yoldan ulaşır; Ulaşan uyarılar, burada iki parçaya ayrılır. Magnosellüler red nukleus (RNm) ve parvosellüler red nukleus (RNp). RNp, serebellar dentate nukleustan gelen uyarıları alır. Bunlar da, inferior olivei bypass ederek, kontralateral spinal korda ulaştırılır. Hareket kontrolünde bu rotanın önemli bir rolü vardır (18). RNp, proksimal bacak kaslarının kontrolünden sorumluyken, RNm ise, distal bacak kaslarından sorumludur. RNp'nin, servikal segment ve üstündeki yapılardan, RNm'nin de servikal segmentin altında kalan yapılardan sorumlu olduğu gösterilmiştir. HBS'de bacak distal kaslarında, özellikle anterior tibialis kası ve birçok proksimal bacak kaslarında, polisomnografik kayıtlarla ve nörofizyolojik incelemelerle tutulum olduğu gösterilmiştir (19). RNm'ye serebellumdan gelen (kontralateral interpose nukleustan çıkan) uyanlar, fleksör refleks afferent liflerle (FRA) sinaps yapar. Bedenin iki yarısından gelen nosiseptif afferentlerin bulunduğu bir alandır. RNm'de uyarıların deşarjı fazik ve tonik karakterdedir. Nosiseptif uyanlar ile düşük eşikli afferent uyanlar burada organize edilip bir araya getirilir. Aşırı stimuluslar, RNm hücrelerinin ritmik örüntüsünü etkileyebilir, aşırı deşarjlara yol açabilir ve spinal korda, lokomotor benzeri aktivite olarak yansıyabilir. Bu durumun kastaki yansıması myoklonidir. HBS'de de myokloniye benzer hareketlerin gözlenmesinde bu mekanizma rol oynuyor olabilir. Deriye uygulanan (sıcak ağrı duyusunu uyara-cak kadar sıcak) uyanının etkisiyle, RNm hücrelerinde bu tür deşarjlar oluşturulmuştur (15). Rubrospinal yolağın uyarımı istemli kasılmalar meydana getirmektedir. fMRI ile uyarılan red nukleusun, PLMS'ye yol açtığı gösterilmiştir.

Bu da nosiseptif organizasyonun, spinorubros-pinal yolak aracılığıyla, sensorimotor kontrolde başlıca rol oynadığını göstermektedir (20).

Inferior Olive: HBS patofizyolojisinde rolü vardır. Özellikle dinlenme sırasında oluşan duyuşal girdinin geçiş yolunda "filtre" vazifesi gördüğü iddia edilmektedir. Duyusal afferent uyarım sonucu bacaklarda oluşan hoş olmayan duyuların ve parestetik şikâyetlerin, bacak hareketleriyle azalmasıyla sonuçlanan merkezi ayarlamada, inferior olivin önemli etkisi bulunmaktadır. HBS'nin santral patofizyolojisindeki önemi konusunda daha detaylı araştırmalara gereksinim vardır.

Bazal Ganglionlar: Ekstremitte hareketlerinin koordinasyonunda ve uygulanmasında en önemli işlevi gören odaklardır. Substansiya nigra pars compacta, beyindeki dopamini tanımlayan nöronların uğrak merkezidir. Bu alandaki nöronlar, hareket kontrolünde çok önemli rol oynar. En belirgin örnek, Parkinson hastalığıdır. Striatumda dopamin deplesyonu, motor semptomların ortaya çıkmasına yol açar. Palidotomi uygulanınca HBS ve Parkinson hastalarında semptomlar azalır (21). Strionigral dopaminerjik nöronlar, tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesine göre ayrılıp, immunohistokimyasal ölçüme tabi tutulmuşlar ve sonuçta bazal ganglionlarda dopaminerjik nöronal aktivite ve kantite çalışmaları yapılmıştır. Dopaminerjik nöronlar için nörotoksin özelliği olan MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) verildiğinde, 3-4 dakika içinde beyin her iki hemisferinde yoğun olarak TH pozitif dopaminerjik nöronlarca tutulduğu gösterilmiştir (22). Postmortem çalışmalarda da striatal orta büyüklükte dopaminerjik nöronlar tespit edilmiş ve morfolojik incelemeleri yapılmıştır (23). Şüphesiz striatonigral dopaminerjik nöron disfonksiyonu, hareket bozukluklarının patofizyolojisinde merkezi konumda olup,

kortikal merkezlerden başlayan ve spinal seviyeye kadar uzanan nöronal bağlantıların ve nöromodülasyonun daha derin araştırılmasına gereksinim vardır.

Serebellum: HBS'nin duyuşal semptomlarını, bu duyuşal afferent uyarılar merkeze ulaşmadan, inferior olive aracılığıyla önlenmesinde rol oynar. Afferent duyuların, olive'a ulaşmasında bir geçiş noktasını teşkil etmektedir. Tersine projeksiyonlarla, GABAerjik nükleo-olivar hücreler, periferel stimülasyona bağlı olarak Rostral dorsal aksesuar olive (rDAO) tarafından baskılandığı gösterilmiştir (24). Periferik stimülasyona karşı rDAO inhibisyonun ortadan kalkmasıyla ortaya çıkan herediter ataksi olguları yayınlanmıştır (25).

II. Hastalığın Etiyolojisinde Dopaminin Rolü

Görüntüleme çalışmaları, klinik göstergeler ve hayvan modellerinden elde edilen verilere göre, HBS-PLMS patogenezinde anahtar rolü oynayan sistem, dopaminerjik sistemdir (3,26). Dopamin, SSS'de önemli işlevleri olan bir nörotransmitterdir. Hareket, motivasyon, öğrenme, uyku ve beslenme olaylarında önemli fonksiyonları vardır. SSS'de yüksek oranda bulunan bir katekolamindir. SSS'de en yoğun bulunduğu bölge; % 80'i nigrostriatal ve mezolimbik bölgeleridir. L-tirozin, tirozin hidroksilaz (TH) enzimi aracılığıyla L-Dopa (2,3 Dihidroksi-fenilalanin)'ya çevrilir. TH'nin kofaktörü demirdir. Sirkadiyen olarak, uyanmadan birkaç saat öncesi ile gün ortası saatlerinde zirve oluşturur. Bu durum dopamin sentezinin ve aktivitesinin de bir göstergesidir (27).

L-DOPA, Dopa dekarboksilaz enzimi aracılığıyla, Dopamine dönüştürülür. Beş tip dopamin reseptörü vardır; D1-D5. Beynin öteki merkezlerinde de dopaminle ilgili, uyarıcı etkili, nöro-

nal aktiviteler saptanmıştır. Özellikle, amigdala, hipotalamik öreksin nöronları ve PPN (28). Dopaminerjik lifler, büyük oranda diensefalik A11 hücre grubundan köken alır, bir miktar da A13 grubundan orijin alır. Dopaminerjik A-11 nöronlar, uyku-uyanıklık mekanizmasının yönetildiği "Talamo-kortikal" sistemde rol oynar. A-11 nöron aksonları, intermediolateral yolağı izleyerek spinal kordun dorsal boynuzuna ulaşır. A-11 nöronlarının antinosiseptif etkinliği de mevcuttur. A-11 nöronları uyarılan sıçanlarda analjezi oluşturulmuşken, A-9 nöronlarda analjezi oluşturulamamıştır (29).

Birçok araştırmacıya göre HBS'deki semptomatik sirkadiyen mekanizmadan dopamin disfonksiyonu sorumludur (30-32). Bu araştırmacılara göre dopamin, sirkadiyen ritmi itibarıyla, sabah en yüksek seviyededir. Akşam vakti de en düşük seviyeye inmektedir. Dopamin düzeylerindeki bu değişimlerin, HBS'nin semptomatik karakteriyle sıkı bir ilişkisi olduğu düşünülmekte, hatta bu mekanizmadan tamamıyla dopaminerjik sistem sorumlu tutulmaktadır. Birçok çalışmada, dopaminerjik tedavinin, HBS semptomları üzerinde önemli derecede iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (33-37). Dopamin reseptör blokerlerinin kullanımıyla HBS hastalarında semptomların şiddetlendiği bildirilmiştir (38). Hastalarda "urge to move" (bacaklarını hareket ettirme dürtüsü) dopaminerjik sinir boşalmaları ile olmaktadır. Bundan da, rubrospinal hücreler sorumlu tutulabilir. Periferik sinire veya sırt omurları üzerine elektrik şoku verildiğinde, rubrospinal hücrelerden; uzamış-hiperpolarizasyon-depolarizasyon dalgaları ile beraber sivrileşme yanıtı alınması bunun kanıtı olarak gösterilebilir (39).

III. Santral Görüntüleme Çalışmaları

SPECT: Fluorodopa verilerek çekilen SPECT ile, striatal D2 reseptör bağlayıcı 1231-IBZM

düşük düzeyde saptanmıştır. Bu radyoizotop, postsinaptik striatal D2 reseptör aktivitesini saptamakta kullanılır (40). Staedt ve ark., IBZM-SPECT yöntemiyle santral dopaminerjik aktivite açısından değerlendirdikleri hastalarda, tedavi öncesinde bozukluk (hipoaktivite) belirlemiş ancak belli bir dopaminerjik tedavi sonrası ölçümlerde bunun düzeldiğini bildirmişlerdir (41). SPECT ile yapılan beyin kan akımı ölçümlerine göre; nucleus kaudatta düşük beyin kan akımı (ağrı sırasında) ve anterior kingulat girusta yüksek beyin kan akımı (ağrı arttığı zamanlar) elde edilmiştir (42). 11C raclopride kullanılarak yapılan PET çalışmalarında, bu hastalarda postsinaptik striatal dopaminerjik disfonksiyon saptanmıştır (43). Ayrıca, 18FDOPA PET ile kaudat ve putamende presinaptik 18F-DOPA bağlayıcı oranında anlamlı derecede azalma gösterilmiştir (44).

fMRI: Yüksek rezolüsyonlu fonksiyonel MRI ile yapılan bir çalışmada ilaç tedavisi almayan HBS hastalarının duyuşsal veya motor semptomların yaşandığı anda veya semptomsuz evrelerde; bilateral serebellum ve kontrlateral talamus, red nukleus ve beyin sapları incelenmiştir. Özellikle, duyuşsal semptomların yaşandığı semptomatik evrede, hastaların bilateral serebellum ve kontrlateral talamus aktivasyonunda artma belirlenmiştir. Duyusal semptomlara ek olarak motor semptom olarak periyodik bacak hareketleri olduğu anda hastaların ayrıca red nukleus aktivitesinde de artış kaydedilmiştir (20).

Transkranyal Manyetik Stimulasyon (TMS): Bu yöntemle, hastalığıdaki motor uyarılmışlık ve intrakortikal dolaşım incelenmektedir. TMS çalışmalarına göre, kortikal seviyede, kortikospinal traktta inhibisyonda azalma olduğu gösterilmiştir (45).

Bu sonuçlarla, anormal afferent ve anormal sen-

sorimotor uyarımların, spinal internöronal seviyede integrasyona girdiği veya supraspinal inhibisyonda etkili olduğu kanısına varılmıştır.

IV. Spinal Yapıların HBS'de Rolü

Afferent somatosensör uyarımların ilk durağı spinal dorsal boynuz olup, HBS hastalarında, uykuda sıklıkla PLMS görülmesi olayının ana hatlarının belirlendiği merkez olarak kabul ediliyor. Spinal seviyede HBS etyopatogenezine katkıda bulunan iki yapı bulunmaktadır; Bunların ilki CSPG (Central Spinal Pattern Generator)dir. CSPG, santral dopaminerjik nöronlar tarafından düzenlenen, HBS'nin santral etiyojisinden sorumlu bir merkezdir. Hareket sırasında SSS'ye gönderilen uyarımların spinal seviyedeki denetleme bölgesini teşkil eder (46). Steffens'e göre; en merkezde red nukleusta oluşan ritmik deşarjlar, spinal aktiviteyle beklenen semptomları oluşturmaktadır (15). İkinci yapı ise, Fleksör Refleks Afferentleri (FRA)'dir. L-Dopa ve opioid verildiğinde FRA yanıtı deprese olabilmekte, aynı zamanda fleksör refleks yanıtta rol oynayan nosiseptif uyarımların geçişlerinde depresyon oluşmaktadır (47). FRA nosisepsiyon cevaplarını opioidlerin de baskılaması nedeniyle opioidler de HBS semptomlarında rahatlama yapmaktadır (48).

V. Diğer santral kanıtlar başlığı altında ise, noradrenerjik sistem, demir metabolizma bozukluğu ve kapı-kontrol mekanizmasında bozukluğa yönelik araştırma bulguları ve öneriler sayılabilir.

Noradrenerjik Sistem: Noradrenalin sentezinde dopamin prekürsör olduğundan, HBS etyopatogenezinde noradrenerjik sistemin katkısının olması beklenir. Spinal korda dopamin seviyesi, noradrenalinin onda biri kadardır. L-Dopa'nın, inen retikülospinal yolda, noradrenalin salı-

nım ve döngüsünü artırdığına inanılmaktadır. Lokus sereleus nöronları, uyanıklık veya uyku durumlarında, arka boynuzda ve ara bölgede, alfa-2 adrenerjik reseptörünün uyarılmasıyla anti-nosiseptif etki göstermektedir. Adrenerjik nöronlar ile dopaminerjik nöronlar arasında bazı anatomik yapılarda yakın bir iletişim -anatomik komşuluk- olması bu sistemin HBS'deki olası rolünü desteklemektedir.

Demir metabolizma bozukluğu; Demir, L-DO-PA'yı dopamine dönüştüren tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. HBS hastalarında BOS'de ferritin değerleri düşük, transferin değerleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, düşük beyin demir rezervini veya anormal demir transportunu yansıtmaktadır (49). Serum ferritin seviyesi ile HBS şiddeti arasında ters ilişki mevcuttur. Serum demir düşüklüğünü göstermede, serum demir değerlerinden çok, ferritin depolarının ölçümünün daha anlamlı olduğu iddia edilmiştir (2). Demir serum değerleri ile HBS semptomlarının sirdiyen ritmi arasında paralellik vardır; serum demir değerleri gece vakti en aza inerken, bu anlarda HBS semptomları alevlenmektedir (50). HBS hastalarında, MRI görüntüsüyle; putamen ve substansiya nigra kontrol grubuna göre demir konsantrasyonu düşük saptanmıştır (51).

Kapı-kontrol mekanizmasında bozukluk: Algı bozukluğu, duyuusal semptomların hastadan hastaya değişik şiddette seyretmesiyle sonuçlanabilir. Kapı-kontrol teorisi, SSS'de değişik seviyelerde devrededir. Süregen veya şiddetli bir yaralanmayı takiben, wind-up fenomeni sonucu C-lifleri yanıtında artışa bağlı olarak arka boynuzda yanıtta artış gösterilmiştir. Wind-up, C-liflerinden glutamat salınması ve NMDA kanallarının postsinaptik açılmasıyla meydana gelen bir fenomendir (52). C-liflerine bağlı wind-up fenomeninin, nosisepsiyonda değişik oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Somatosensoryel sistem,

spinal ve serebral birkaç aşamada yerleşiktir. Aktif ayak hareketi sırasında kutanöz refleks yolu kapı-modulasyonu ile devreye girer. Ağrının hissedilmesi olayında NMDA reseptörlerinin yerleşim yerleri de önemli rol oynar. NMDA reseptör aktivitesi, protein tirozin kinaz Src tarafından regüle edilmektedir. Bu ikili arasında ilişki pozitifdir. Protein tirozin kinaz Src ve intrasellüler sodyum artışıyla, spinal kord dorsal boynuzda eksituar geçişin arttığı gösterilmiştir.

HBS hastalarında, soğuk algısında; kutanöz algı seviyesinde artış olduğu saptanmıştır (53). Bu da bazı hastalarda küçük çaplı sinirlerde izole tutulum olmasına bağlanmıştır. Bu durum daha önceki nörofizyolojik ve morfolojik çalışmalarda idiopatik HBS hastalarında erken-ılımlı periferik küçük çaplı sinir tutulumu ve sıcak-soğuk algı seviyesinde artış olduğu varsayımını desteklemektedir. Bu noktada gabapentinin, HBS'de periferik nöropatiye bağlı semptomlarına etkili olması dikkat çekici bir sonuçtur (54). Polydefkis ve ark. soğuk ve vibrasyon uygulayarak, kantitatif duyu algı değerlendirme yöntemiyle değerlendirdikleri 22 HBS hastasının 3'ünde, izole-küçük çaplı sinir tutulumu (nöropati) tespit etmiştir (55). Duyu değerlendirmesi yapan bir başka çalışmacı Stiasny ve arkadaşları da ağrılı uyaran uyguladıkları HBS hastalarında, kontrol grubuna göre, hiperaljezi tespit etmiştir (56).

Sonuç olarak, HBS'deki motor ve duyu semptomlarının oluşumunda rol oynayan santral yapıların ve semptomatik sirkadiyen ritmi oluşturan mekanizmaların daha yoğun olarak araştırılmasının hastalığın karanlıkta kalan yönlerinin aydınlatılacağına umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Allen RP, Early CJ: Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 18:128-147, 2001.
2. Earley CJ, Connor JR, Beard JL. et al: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 54:1698-1700, 2000.
3. Trenkwalder C, Paulus W: Why do restless legs occur at rest?-pathophysiology of neuronal structures in HBS. *Neurophysiology of RLS (part 2)*. *Clin Neurophysiol* 15:1975-1988, 2004.
4. American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, Second Edition, 2005.
5. Phillips B, Young T, Finn L, et al: Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 160:2137-2141, 2000.
6. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al: Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and morbidity in Augsburg elderly*. *Neurology* 54:1064-1068, 2000.
7. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, et al: Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 16: 159-1163, 2001.
8. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164: 196-202, 2004.
9. Hening W, Walters AS, Allen RP, et al: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (HBS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 5:237-224, 2004.
10. Ondo W, Jankovic J: Restless legs syndrome: Clinicologic correlates. *Neurology* 47:1435-1441, 1996.
11. Rye DB: Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 5:317-328, 2004.
12. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group*. *Mov Disord* 10:634-642, 1995.
13. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12:61-65, 1997.
14. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, et al: Periodic limb movements in sleep-state dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 54:1609-1615, 2000.
15. Steffens H, Rathelot JA, Padel Y. Effects of noxious skin heating on spontaneous cell activity in the magnocellular red nucleus of the cat. *Exp Brain Res* 131:215-224, 2000.
16. Akpınar Ş: The primary restless legs syndrome pathogenesis depends on the dysfunction of EEG a activity. *Medical Hypotheses* 60: 190-198, 2003.
17. Llinaas RR, Ribary U, Jeanmonod D, et al: Thalamic cortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography.

- Proc Natl Acad Sci USA 96: 15222-15227, 1999.
18. Pong M, Horn KM, Gibson AR: Spinal projections of the cat parvicellular red nucleus. *J Neurophysiol* 87:453-468, 2002.
 19. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, et al: Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 57:300-304, 2001.
 20. Bucher SF, Seelos KC, Oertel W, et al: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 41:639-645, 1997.
 21. Rye DB: Modulation of normal and pathologic motoneuron activity during sleep: insights from the neurology clinic, Parkinson's disease, and comments on parkinsonian-related sleepiness. *Sleep Med* 3:43-49, 2002.
 22. Palfi S, Leventhal L, Chu Y, et al: Lentivirally delivered glial cell line-derived neurotrophic factor increases the number of striatal dopaminergic neurons in primate models of nigrostriatal degeneration. *J Neurosci* 22:4942-4954, 2002.
 23. Cossette M, Lecomte F, Parent A: Morphology and distribution of dopaminergic neurons intrinsic to the human striatum. *J Chem Neuroanatomy* 29:1-11, 2005.
 24. Fredette BJ, Mugnaini E: The GABAergic cerebello-olivary projection in the rat. *Anat Embryol (Berlin)* 184:2225-243, 1991.
 25. van Alfen N, Sinke RJ, Zwarts MJ, et al: Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* 49:805-807, 2001.
 26. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, et al: Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A1 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 15:154-158, 2000.
 27. Whittaker J, Morcol T, Patrickson J: Circadian plasticity in dopaminergic parameters in the rat substantia nigra. *Soc Neurosci Abstr* 2:190, 1997.
 28. Korotkova T, Sergeeva OA, Eriksson KS, et al: Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and non-dopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci* 23:7-11, 2003.
 29. Gao X, Zhang YQ, Zhang LM, et al: Effects of intraplantar injection of carrageenan on central dopamine release. *Brain Res Bull* 54:391-394, 2001.
 30. Doran AR, Labarca R, Wolkowitz OM, et al: Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia. *Arc Gen Psychiatry* 47:558-563, 1990.
 31. Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, et al: Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurement: covariability with dopamine and cortisol in fasting human. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3579-3585, 1999.
 32. Borreguero DG, Larrosa O, Llave Y: Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 3:17-21, 2002.
 33. Early CJ, Allen RP, Beard JL, et al: Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 62:623-628, 2000.
 34. Hening W, Allen RP, Early CJ, et al: The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of sleep medicine review. *Sleep* 22:970-999, 1999.
 35. Chesson Jr AL, Wise M, Davila D, et al: Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of sleep medicine report. Standards of practice Committee of the American Academy of sleep medicine. *Sleep* 22:961-968, 1999.
 36. Akpınar S: Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide (letter). *Arch Neurol* 39:739, 1982.
 37. Akpınar S: Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Neuropharmacol* 10: 69-79, 1987.
 38. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, et al: Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2:57-61, 2001.
 39. Rathelot JA, Padel Y: Ascending spinal influences on rubrospinal cells in the cat. *Exp Brain Res* 116:326-340, 1997.
 40. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, et al: Spect imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic functions in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 23(Suppl. 2):A129, 2000.
 41. Staedt J, Stoppe G, Kögler A, et al: Single photon emission tomography (SPECT) imaging of dopamine D2-receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neural Transm* 99:187-193, 1995.
 42. San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, et al: Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyms. *J Rheumatol* 25:2270-2275, 1998.
 43. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ: Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome-18F-dopa and HC-raclopride PET studies. *Neurology* 52:932-937, 1999.
 44. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin M, et al: A F-DO-PA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 54:502-504, 2000.
 45. Stiasny K, Haeske H, Müller HH, et al: Inhibition of motor circuits is impaired in restless legs syndrome. *Mov Disord* 15(Suppl. 3):80, 2000.
 46. McCrea DA: Spinal circuitry of sensorimotor control of locomotion. *J Physiol* 533:41-50, 2001.
 47. Schomburg ED, Steffens H: Comparative analysis of L-DOPA actions on nociceptive and non-nociceptive spinal reflex pathways in the cat. *Neurosci Res* 31:307-316, 1998.
 48. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al: Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 16:1105-1109, 2001.
 49. Earley CJ, Connors JR, Allen RP: RLS patients have abnormal reduced CSF ferritin compared to normal controls. *Neurology* 52(Suppl. 2):A111-A112, 1999.
 50. Tarquini B: Iron metabolism: clinical chronobiological aspects. *Chronobiologica* 5:315-336, 1978.
 51. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al: MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 56:263-265, 2001.
 52. Solano R, Mazarío J, Orellana J, et al: Male Wistar rats show uniform wind-up responses in carrageenan-induced inflammation but not in the normal situation. *Lab*

- Anim 37:207-214, 2003.
53. Happe S, Zeitlhofer J: Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 250:362-365, 2003.
54. Borreguero DG, Larrosa O, et al: Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Neurology* 59:1573-1579, 2002.
55. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al: Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 55:1115-1121, 2000.
56. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, et al: Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 127:973-982, 2004.

becya