

Derleme / Review

Parkinson Hastalığında Uyku Bozuklukları

Sleep disturbances in Parkinson's disease

Gülçin BENBİR, Derya KARADENİZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Parkinson hastalarında uyku bozuklukları sıkça görülür ve bu durum uzun zamandır tanımlanmaktadır. Parkinson hastalığının intrinsek patofizyolojisi, uyku bozukluğunun muhtemel ana etmenlerinden biridir. Parkinson hastalığındaki uykusuzluk, sıklıkla uykuya dalmada zorluk olarak kendi gösterir ve depresyon ya da anksiyetesi olan Parkinson hastalarında bu durum daha belirgindir. Ağrı, noktüri, huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ve şiddetli motor parkinsonizm semptomları ile diskineziler de uykusuzluğa neden olabilir. Parkinson hastalarında HBS prevalansı yüksektir. Parkinson hastalarında pallidotomi sonrası HBS semptomlarının kaybolması, bazal gangliyonlardaki duyu-motor devrelerin HBS'nin ortaya çıkmasında rol oynadığını desteklemektedir. Huzursuz bacaklar sendromuna benzer şekilde, uykuda periyodik bacak hareketi bozukluğu da, Parkinson hastalarında oldukça sıktır. Buna karşın, Parkinson hastalığında en sık görülen uyku bozukluğu, Parkinson semptomlarından önce ortaya çıkabilen REM (Rapid-eye-movement) uykusu davranış bozukluğudur. REM uykusu davranış bozukluğu, kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanmasına neden olan şiddet içerikli anormal davranışlarla şekillenir. Bu nedenle, tıbben ve mediko-legal açıdan tedavi edilmesi gerekir. Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları, bu yaş grubundaki erişkin nüfusta yüksek prevalansı nedeniyle muhtemelen Parkinson hastalığına bağlı oluşmamaktadır. Parkinson hastalığında Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları, genellikle rijidite ve tremorun şiddetiyle korelasyon göstermekle birlikte, levodopa tedavisi ile düzelme göstermez. Bununla birlikte, obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde etkin olduğu ve hastalığın hayati komplikasyonlarını ortadan kaldırdığı kesin olarak gösterilmiş birincil ve tek tedavi, invaziv olmayan pozitif havayolu basıncı tedavisidir. Sporadik Parkinson hastalarında, ses tellerinin addüktörler ve tensörlerinin rijiditesinin neden olduğu stridor, özellikle ileri evre Parkinson hastalığında ciddi yutma güçlüğü olanlarda görülür.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı; REM uykusu davranış bozukluğu; huzursuz bacaklar sendromu; uyku bozuklukları.

Sleep disturbances, which have been described for many years, are common in Parkinson's disease (PD) patients. The underlying intrinsic pathophysiology of PD is likely one of the main reasons for sleep disturbances. Insomnia in PD patients usually presents as difficulty in initiating sleep and is more prominent in PD patients with depression or anxiety. Insomnia may also result from several conditions including pain, nocturia, restless legs syndrome (RLS) as well as severe motor symptoms of PD and dyskinesias. In addition, the incidence of RLS is higher in PD patients. The relief of RLS symptoms following pallidotomy in PD patients reinforces the role of sensorimotor circuits of the basal ganglia in the development of RLS. Similar to RLS, periodic leg movements in sleep disorder is also common in PD patients. However, the most common sleep disorder in PD is rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD), which may develop before PD symptoms appear. REM sleep behavior disorder is characterized by violent abnormal motor movements which may hurt either the patients or their bed partners. Therefore, RBD should be also treated to prevent medico-legal issues. Sleep-related breathing disorder (SRBD) is unlikely associated with PD, since the prevalence is higher in the adult population at this age. However, although SRBD often shows a correlation with the severity of rigidity and tremor, it may not be resolved with levodopa treatment. In addition, obstructive sleep apnea syndrome should be treated by non-invasive positive airway pressure therapy, which has been shown as the only treatment proven to eliminate the life-threatening complications of the disease. Rigid vocal cord adductors and tensors leading to stridor in sporadic PD patients are more common particularly in late-stage PD patients with severe swallowing problems.

Key Words: Parkinson's disease; REM sleep behavior disorder; restless legs syndrome; sleep disorders.

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Gülçin Benbir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, Türkiye. Tel: +90 533 - 226 37 97 Faks (Fax): +90 212 - 632 96 96 e-posta (e-mail): drgulcinbenbir@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 9 Ekim 2011 *Kabul tarihi: / Accepted:* 12 Aralık 2011

Parkinson hastalarında uyku bozuklukları sıktır ve uzun zamandır tanımlanmaktadır; polisomnografik çalışmalarda uykunun belirgin bir şekilde kesintiye uğradığı, uyku etkinliğinin azaldığı, REM (Rapid-eye-movement) davranış bozukluğu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu gibi uyku bozukluklarının genel nüfustan daha sık oranda görüldüğü bildirilmiştir.^[1,2]

Parkinson hastalığında görülen intrinsek patoloji muhtemelen uyku bozukluğundaki ana etkenlerden birini oluşturmaktadır.^[1,2] Nitekim, Parkinson hastalarının uykusu hastalığın progresyonu ile kötüleşme göstermektedir; ve genellikle gündüz motor yakınmalarının tedavi edilmesi ile kontrol altına alınması, idiyopatik Parkinson hastalığının patolojik bir belirteci olan nigrostriyatal dopamin kaybı ile patofizyolojik olarak yakın ilişkili oldukları tartışmasını daha fazla desteklemektedir. Parkinson hastalığında bazal gangliyonlardaki nörotransmitter dengesini tekrar kuran cerrahi müdahaleler sonucu görülen klinik parkinsonizm bulgularının düzelmesi de uyku yapısını ve subjektif uyku kalitesini artırmaktadır.^[3,4] Deneysel bulguların çoğu Parkinson hastalığındaki noktürnal motor bozuklukların temelinde serotonerjik, noradrenerjik veya kolinerjik patolojilerin yer almadığını öne sürmektedir. Parkinson hastalığındaki bazı uyku bozuklukları, özellikle motor dalgalanmaları olan Parkinson hastalarında gece içindeki dopaminerjik uyarıların eksikliğiyle ilişkili gözükmektedir, nitekim noktürnal akinezi ve erken sabah distonileri uzun etkili dopaminerjik tedaviler ve sürekli subtalemik uyarım ile ortadan kalkmaktadır. Uzun etkili dopamin agonistlerinin veya subkütan veya transdermal yolla verilen dopamin agonistleri ile sağlanan sürekli dopaminerjik uyarımın da eşit etkinlik sağlaması muhtemeldir.

UYKUSUZLUK

Uykusuzluk (insomni), uyku için yeterli koşulların bulunmasına rağmen uykuya dalmakta veya sürdürmekte zorluk ya da erken saatte uyanıp uyuyamama olarak tanımlanır. Uykusuzluğun sadece belirti değil de hastalık olarak kabul edilebilmesi için mutlaka bir gündüz belirtisinin bulunması ve bu durumun en az bir ay sürmesi gereklidir. Gündüz belirtileri

içinde yorgunluk, dikkat, konsantrasyon ve hafızada bozulma gibi bilişsel bozukluklar, sosyal veya kişisel performansta bozulma, duygulanım bozukluğu veya sinirlilik, gündüz uykululuk, motivasyon ve enerji azlığı, işte veya araba kullanırken hata/kaza yapma eğilimi, gerginlik, baş ağrısı veya gastrointestinal semptomlar yer alır. Genel nüfusta uykusuzluk yakınması %34.5 sıklığında görülür, tanı kriterlerini karşılayan uykusuzluk insidansı %9.8'dir; yaşlanmayla artış gösterir ve ileri yaşlarda %25 civarında bildirilmiştir.^[5]

Parkinson hastalığında uykuya dalma sorunları çoğunlukla anksiyete veya anksiyetenin eşlik ettiği depresyon ile ilişkilidir. Ağrı, noktürü, huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ve şiddetli motor parkinsonizm bulgularının yanı sıra levodopanin tetiklediği akşam diskinezileri de uykuya dalmama ile şekillenen uykusuzluğa neden olabilir. Levodopa ile tedaviye başlandığında, bazı hastalar tipik olarak zamanla geçen uykuya dalma güçlüğü ile şekillenen uykusuzluk yaşayabilir. Amantadin de, özellikle geç ikinci vakti veya akşamları alındığında, uykusuzluğa neden olabilir. Uykunun kesintiye uğraması da oldukça sıktır ve birincil olarak yatakta dönme güçlüğüne neden olan veya tuvalete kalkma güçlüğü oluşturan rijidite ve bradikineziye bağlı oluşur. L-dopa ile tetiklenen noktürnal akatizi, klozapine yanıt veren uykuya dalma ve sürdürme güçlüğüyle şekillenen uykusuzluğun bir diğer nedeni olabilir.^[6] Sabah erken uyanmalar depresyonun bir bulgusu olabilir veya gün içinde motor dalgalanmaları yaşayan hastalardaki kapalı dönem distonileri ile aynı patofizyolojik mekanizmaları paylaşan erken ağırlı sabah distonisinin bir sonucu olabilir.

Uykusuzluk hastalığı tedavisinin tipi ve süresi ile ilgili olarak net bir görüş birliği yoktur. Hastalığın tipi ve eşlik eden dahili, nörolojik veya psikiyatrik hastalıkların varlığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide psikotrop ilaç kullanımı, psikotik ya da kognitif yıkım ile giden nörolojik hastalıklara eşlik eden uykusuzluk yakınması dışında önerilmemektedir. Uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü bulunan Parkinson hastalığındaki tedavi stratejileri mümkün olduğunca kişiye özel olmalıdır. Bazı kişilerde uyku hijyeni oldukça etkili olabilir.

Uyku hijyeni temel olarak hastanın fizyolojik uyku başlangıç zamanı ve fizyolojik uyku süresine göre, yatış ve kalkış saatlerinin ve uyku süresinin düzenlenmesine ait kuralları içerir. Gün içinde normal fiziksel aktivitenin sağlanmasına, gün içinde kısa ya da uzun uyuklamalardan kaçınılmasına, akşam saatlerinden itibaren kafein gibi uyarılardan, aşırı fiziksel, emosyonel ve kognitif faaliyetlerden uzak durulmasına ve yatak odasının sadece uyumak için kullanılmasına özellikle dikkat edilmelidir. Davranış tedavileri, stimulus kontrolü, gevşeme, uyku süresini kısıtlama tedavisi, kognitif yapılandırma ve kognitif davranış tedavilerini içerir. Ancak ne yazık ki, uyku hijyeni ve davranış tedavileri çoğunlukla tek başına yetersiz kalmakta ve kısa ya da uzun süreli kısa ya da uzun vadede farmakolojik tedaviye gerek duyulmaktadır.

Parkinson hastalarında yatma vaktine yakın, özellikle uzun salınımlı formları olmak üzere, L-dopa ve dopaminerjik agonistlerin eklenmesi parkinsonizmi ve gece süresince görülen kapalı dönem olaylarını düzeltir, böylelikle uykuya dalma güçlüğüyle şekillenen uykusuzluğu ve gece içindeki sık uyanıklıkları düzeltir. Buna karşın, yüksek gece dozu, uyku latansını uzatabilir ve gecenin ilk yarısındaki uykuyu kesintiye uğratabilir. Uykusuzluk ve uykunun kesintiye uğraması yakınması olan hastalarda demans eşlik etmiyorsa triazolam gibi kısa etkili benzodiyazepinler, zolpidem, zopiklon veya klonazepam etkili olabilir. Antidepresanlar, özellikle serotonin geri alım inhibitörleri, eğer hasta depresif değilse kaçınılmalıdır, çünkü REM uykusu davranış bozukluğu veya uykuda periyodik hareket bozukluğu gibi altta yatan uyku hastalıklarını maskeleyebilir veya daha kötü hale getirebilirler. Uykusuzluk tedavisinde melatonin kullanımı artık hastaların rastgele seçildiği plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtı dayalı hale gelmiştir. Melatonin kullanım dozu hakkında henüz görüş birliği olmamakla birlikte 3-21 mg gibi geniş bir doz aralığı bildirilmektedir.^[7] Melatoninin M1/M2 reseptör agonisti olan Ramelton da son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni bir ilaçtır.^[8]

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Huzursuz bacaklar sendromu uyanıklıkta ve özellikle de istirahat sırasında ortaya çıkan,

uzuvlarda anormal duyum ve buna eşlik eden hareket etme gereksinimi nedeniyle yattıktan sonra uykuya dalıncaya kadar geçen sürenin uzamasına veya gece içi uyanıklıklar sırasında da ortaya çıkarak uykunun sürdürülmesinde zorluğa yol açan bir hastalıktır. Huzursuz bacaklar sendromu hastalarının %94'ünde bu iki yakınma birlikte bulunmakla birlikte %85'inde uykuya dalma zorluğu, %86'sında ise uykuyu sürdürme zorluğu vardır.^[9] Prevalansı batı toplumlarında ortalama %10 olarak bildirilmiştir.^[10] Çalışmalar, prevalansın batıdan doğuya gidildikçe azaldığını göstermektedir, ülkemizde %3,^[11] Singapur'da ise %0.06^[12] olarak bildirilmiştir. Kadınlarda çok az da olsa daha sık görülmektedir. Huzursuz bacaklar sendromu, idiyopatik ve semptomatik olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkabilir. Gebelik, üremi, anemi, periferik nöropati, demir eksikliği, spinoserebellar ataksi ve Parkinson hastalığı semptomatik forma neden olan hastalıklar arasındadır.^[13]

Huzursuz bacaklar sendromu ve Parkinson hastalığı arasındaki muhtemel epidemiyolojik ilişkiyi irdeleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Krishnan ve ark.nın^[14] yaptıkları çalışmada HBS, Parkinson hastalarının %7.9'unda, kontrol grubunun ise sadece %0.8'inde saptanmıştır. Ondo ve ark.,^[15] tedavi altında olan 303 Parkinson hastasının %20.8'inde HBS saptanmıştır. Parkinson hastalığı bulguları, hastaların %68'inde HBS semptomlarından önce ortaya çıkmıştır. Tüm hastaların sadece %5'i ise daha önceden HBS tanısı almışlardır. Kumar ve ark.^[16] HBS'yi tek soru ile irdeledikleri araştırmalarında Parkinson hastalarının %14.1'inde HBS bulunduğunu ve bunun hastalık derecesi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) puanları, L-dopa dozu, amantadin veya selejilin kullanımı ve dozu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubundaki HBS prevalansı ise %1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında HBS prevalansının daha yüksek olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Parkinson hastalığında HBS prevalansının yanı sıra, HBS'de Parkinson hastalığı prevalansını inceleyen Walters ve ark.,^[17] 50 yaş ve üzerindeki 85 HBS hastasının %4.7'sinde, takipler sırasında Parkinson hastalığı geliştiğini bildirmişlerdir.

Bu hastaların ortalama HBS hastalık süresi sekiz yıl iken, ortalama Parkinson hastalığı süresi 3.5 yıldır. Tüm hastaların aile öykülerinde HBS bildirilmiştir.^[17] Banno ve ark.,^[18] toplam 218 HBS hastasında erkeklerin %17'inde ve kadınların %23'ünde ekstrapiramidal işlev bozukluğu tanımlamışlar, kontrol grubunda ise eşdeğer prevalansı %0.2 olarak bildirmişlerdir. Fazzini, 29 HBS hastasının 19'unda Parkinson hastalığı semptomlarının varlığını göstermiştir.^[19] Diğer yandan Ekblom,^[20] 175 HBS hastasının hiçbirinde ekstrapiramidal işlev bozukluğu bildirmemiştir. Birçok epidemiyolojik çalışma HBS ve Parkinson hastalığının birlikteliğini göstermekle birlikte, genel nüfusta yüksek HBS prevalansı bu birliktelikle çelişmektedir. Huzursuz bacaklar sendromu hastalarının Parkinson hastalığı geliştirmeye daha yatkın olup olmadıkları ise ancak, nüfus temelli, kontrol grubu olan büyük örneklemli uzun dönem takip çalışmalarıyla doğrulanabilir.

Parkinson hastalığındaki HBS semptomları idiyopatik HBS için bildirilen olgulara kıyasla daha hafif şiddette olma eğilimindedir. Parkinson hastalığı/HBS grubuyla saf HBS grubu karşılaştırıldığında, Parkinson hastalığı/HBS grubunda HBS semptomlarının daha geç başladığı, ailede daha az HBS öyküsünün olduğu ve serum ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük serum ferritin düzeylerinin, Parkinson hastalığında HBS gelişimi için risk faktörü olduğu öne sürülmüş; nitekim plazma ferritin seviyeleri Parkinson hastaları ve HBS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.^[15] Huzursuz bacaklar sendromu semptomları asimetrik Parkinson hastalığında etkilenen tarafta ortaya çıkabilir.^[19] veya etkilenen taraf ile HBS semptomları arasında ilişki olmayabilir.^[14] Demografik faktörler, tedavi, hastalık süresi ve hastalık şiddeti, Parkinson hastalığında görülen HBS ile ilişkili olabilir.^[15,21] Parkinson hastalarında görülen HBS'nin bir diğer klinik özelliği de HBS'nin destekleyici polisomnografik (PSG) bulgusu olan uykuda periyodik hareket bozukluğu ile birliktelik göstermesidir.

Klinik özellikler açısından bir diğer önemli nokta, Parkinson hastalığı belirtileri ya da tedavisiyle ilişkili komplikasyonların, HBS'yi tak-

lit edebilir veya tetikleyebilir olmasıdır. Motor tutulumun olduğu tarafta görülen ağrı, yanma, uyuşukluk gibi duyuşsal belirtiler Parkinson hastalığında oldukça sıktır ve HBS ile karışabilir. Eşlik eden HBS durumunda, hastalar HBS belirtilerini Parkinson hastalığının belirtiler kompleksinin bir parçası olarak değerlendirebilir. Bu bulguları tarafsız olarak Parkinson hastalığının diğer duyuşsal ve motor bulgularından ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Dahası, HBS semptomları Parkinson hastalığında L-dopaya bağlı bir komplikasyon olan "doz-sonu" fenomeninin bir bulgusu da olabilir. Bazen ağrılı kas kasmaları, ya da ayak krampları ile ayırıcı tanı yapmakta güçlük çekilebilir.^[22] Parkinson hastalarının tersine, uzun süre dopaminerjik tedavi alan HBS hastalarında motor dalgalanma hiç bildirilmemiştir. Huzursuz bacaklar sendromu ile Parkinson hastalığında görülen akatizinin tanısall sınıflandırılmasında da karışıklıklar bulunmaktadır. Akatizi, L-dopa tedavisi alan veya tedavi almayan hastalarda görülebilir. Hem HBS hem de akatizide, primer olarak bacakları 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 ritm göstermez. Nöroleptiklere bağlı gelişen akatizi ve HBS'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, geniş klinik örtüşmelere karşın, içsel huzursuzluğun ve diüurnal varyasyonun bu iki hastalığı birbirinden ayırt ettirici özellikler olduğu gösterilmiştir.^[23] Bununla birlikte sekonder HBS'de olduğu gibi, akatiziye de düşük demir ve ferritin düzeyleri eşlik edebilir, akatizi semptomları akşamları ve geceleri daha belirgin olabilir^[6] ve sadece bacakları ve ayakları etkileyebilir.^[24]

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopaminerjik tedaviler ile HBS semptomlarının gerilemesi, Parkinson hastalığına benzer şekilde nigrostriyatal sistemin etkilendiğini düşündürmüştür. Huzursuz bacaklar sendromunun patofizyolojisinde dopaminin rolü, bu hastalığın semptomlarının L-dopa ile ortadan kalktığı fark edilmesiyle gündeme gelmiştir.^[25] Ayrıca Parkinson hastalarında pallidotomi sonrası HBS semptomlarının kaybolması, bazal gangliyonlardaki duyuşsal-motor döngülerin

HBS'nin ortaya çıkmasında rol oynadığını desteklemiştir.^[4] Ek olarak, kan beyin seddini geçen bir dopamin antagonisti olan metoklopramid HBS semptomlarını kötüleştirir.^[26] Öte yandan kan beyin bariyerini geçemeyen bir dopamin agonisti olan domperidon HBS'de etkili değildir.^[27] Bu bulgular, HBS patofizyolojisinde periferik sistemlerden ziyade santral dopaminerjik sistemlerin etkilendiğini göstermekte; ancak HBS hastalarında substansiya nigra-pars kompaktanın (SNpc) patolojik incelemesi dopaminerjik hücre kaybını gösterememiştir.^[28] Benzer şekilde, HBS hastalarının beyinlerinin kontrolle karşılaştırıldığı çalışmalarda da, HBS'ye özgün bir histopatolojik bozukluk ortaya konulmamıştır.^[29] Literatürde Parkinson hastalarında dopamin içeren nöronların dejenere olmasına bağlı 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.^[30,31]

Huzursuz bacaklar sendromunda alt ekstremitelerin daha belirgin şekilde tutulması ve yüzün korunması, ponsun ya da omuriliğin kaudalinden başlayan mezokortikolimbik dopaminerjik sistem (A10 sistemi) gibi diğer dopaminerjik sistemlerin rolüne işaret etmektedir. Mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol alırlar. Parkinson hastalığında görülen uyku-uyanıklık ve REM uyku bozukluklarından mezokortikolimbik dopamin kaybı sorumlu tutulmaktadır.^[32] Huzursuz bacaklar sendromunun patogeneğinde 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, sirkadiyen ritimleri kontrol eden suprakiazmatik çekirdeklerden geniş girdiler alır ve hücre gövdeleri esas olarak arka boynuzlara ve interomedial traktuslara uzantılar verir.^[33] Tam rolü bilinmemekle birlikte bu sistemin noziseptif kontrolde görev aldığı öne sürülmektedir. Arka boynuzdaki noziseptif nöronların ayrıca fleksör reflekslerde de rol oynadığı kanıtlanmıştır.^[34] L-dopaminin fleksör refleks aferentleri üzerinde inhibitör etkiye sahip

olduğu bilinmektedir. Huzursuz bacaklar sendromunda spinal refleks çalışmaları, bu hastalarda refleks eşiğinin daha düşük olduğunu ve fleksör reflekslerin uykuda daha belirgin olarak geniş bir alana yayıldığını göstermektedir. Bu bulgular HBS'de omuriliğin uyarılabilirliğinin arttığını yansıtmakta ve A11 sisteminin rolünü desteklemektedir.^[35] Oldukça yakın zamanda yapılan bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında ise,^[36] HBS hastalarında striyatumdaki dopamin taşıyıcılarının (DAT) bağlanması kontrolere göre anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiş, ancak yazarlar bunun Parkinson hastalarında görülen toplam hücresel bir azalmadan ziyade sadece hücre zarına bağlı striyatal DAT azalması olduğunu belirtmişlerdir.

Parkinson hastalığında L-dopaya bağlı gelişen diskineziler, kısmen de olsa dopamin reseptörlerinin artışına bağlı gelişmektedir. Huzursuz bacaklar sendromunda bu fenomenin olmaması, HBS hastalarında L-dopaminin etkilerinin Parkinson hastalığı ile aynı yollar ya da reseptörler aracılığı ile olmadığını göstermektedir. Diğer yandan, birçok HBS hastalarında, dopaminerjik tedaviden bir süre sonra, semptomların şiddetlenmesi, günün daha erken saatlerinde ortaya çıkması veya semptomların vücudun diğer bölgelerine de yayılması ile şekillenen artış ya da "augmentation" görülmektedir. Bu fenomeni açıklamak için öne sürülen teorilerden biri, dopaminin sirkadiyen salınımının dopaminerjik tedaviye bağlı olarak değişmesi şeklindedir. Yüksek doz L-dopa, dopaminerjik tonusun sirkadiyen ritmini bozmaktadır.^[37] Bu fenomenin aynı ilaç ile ve hatta daha yüksek dozlarla tedavi edilen Parkinson hastalarında görülmemesi de Parkinson hastalığı ve HBS patofizyolojileri arasında farklılıklar olduğunu desteklemektedir. Diğer yandan, hem Parkinson hastaları hem de HBS hastaları, L-dopa ve dopamin agonistlerine karşı oldukça iyi yanıt vermekte, ancak sadece HBS hastaları opiyat grubu ilaçlardan fayda görmektedir. Ek olarak, HBS'de ikinci seçenek olarak kullanılan gabapentin, karbamazepin, valproik asit ve benzodiazepinler gibi diğer ilaçlar da Parkinson hastalığında tamamen etkisizdir. Bu nedenle HBS, tek başına saf dopamin eksiklik sendromu gibi değerlendirilmemelidir.

Parkinson hastalarına kıyasla HBS hastalarındaki tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (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. Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde, HBS hastalarında substansiya nigra ve putamende kontrol grubuna göre daha düşük demir içeriği saptanmıştır.^[38] Nöromelanin içeren hücrelerde transferrin boyaması artmış olmasına karşın, bu hücrelerdeki transferrin reseptör boyaması azalmıştır. Bu nedenle, HBS'nin bilinen nörodejeneratif süreçlerde saptanan patolojiler ile birliktelik göstermediği, ancak nöromelanin hücrelerinde demir tutma bozukluğu sonucu oluşan fonksiyonel bir bozukluk olduğu öne sürülmektedir. Demirin dopamin sentezinde görev alması nedeni ile demir eksikliğinin de dopaminerjik işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmüş, deneysel modellerde dopamin fonksiyon bozukluğu da gösterilmiştir.^[39]

Huzursuz bacaklar sendromunun tedavisinde dekarboksilaz inhibitörleri ile kombine levodopa preparatları ilk dozdan itibaren semptomlarda gerilemeye yol açar. Bu tedavinin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla, gerek idiyopatik, gerekse de semptomatik HBS'de kanıtlanmıştır. Bununla birlikte uzun süreli kullanımda etkinliğinin azalması, etki süresinin kısalması veya bazen semptomlarda artışa yol açabiliyor olması nedeniyle levodopa hafif HBS gibi, sürekli tedavinin gerekmediği hastalar dışında ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Bu nedenle dopamin agonistleri hem idiyopatik hem de semptomatik HBS tedavisinde birinci seçeneği oluşturur. Özellikle pramipeksol, ropinirol ve rotigotin gibi D3 agonistlerinin tedavideki etkinlikleri kanıtlanmıştır. Dopaminerjik tedaviye, semptomların başlama zamanına göre düşük dozlarda başlanır ve doz titrasyonu yapılarak etkili doza ulaşılır.

Antiepileptiklerden gabapentinin de HBS'de etkinliği gösterilmiştir. Opioidler-oksikodon, hidrokodon, propoksifen, methadon, kodein ve morfin- aslında çok etkili ajanlar olmakla bir-

likte, bağımlılık riskleri nedeniyle, levodopa ya da dopamin agonistlerinin etkili olmadığı durumlarda, kısa süreli olarak düşünülmelidir. Benzodiazepinler, özellikle klonazepam ikinci seçenek olarak düşünülebilir. Serum ferritin düzeyi 50 ng/ml'nin altında olan hastalarda oral veya intravenöz demir tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır.^[40]

UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞU

Uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB), özellikle bacaklarda ortaya çıkan, zaman zaman kollarda da olabilen, periyodik, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, yorgun uyanma veya gün içinde uykululuk gibi yakınmalarla şekillenen bir hastalıktır. Hareketler; ayak parmaklarının dorsifleksiyonu, ayak bileği dorsifleksiyonu veya diz, bazen de kalça eklemünde kısmi fleksiyonla şekillenir.^[41] Genel nüfustaki prevalansı %3.9 olarak bildirilmiştir. Prevalansı yaşla birlikte arttığı ve uyku yakınmaları olan ileri yaştaki hastaların %80'den fazlasında görüldüğü bildirilmiştir.^[42] Başka bir nedenle açıklanamayan uykusuzluk veya aşırı uykululuk yakınmaları olan hastalarda, polisomnografi incelemeleri ile uykuda ortaya çıkan ve periyodik özellik gösteren sıçrayıcı tarzdaki toplam bacak hareketleri sayısının toplam uyku süresine bölünmesi ile elde edilen UPHB indeksi çocuklarda beş ve üzerinde, erişkinlerde ise 15 ve üzerinde ise UPHB tanısı konulmaktadır.^[43]

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun hem elektroensefalografik (EEG) hem de otonom fonksiyonları düzenleyen santral osilatuar bir mekanizma tarafından yönetildiği düşünülmektedir. Patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rol oynadığı bilinen HBS ile sık birliktelik göstermesi nedeniyle, UPHB'nin de dopaminerjik sistemle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Huzursuz bacaklar sendromunun sıçan modelinde, dopaminerjik hücreler içeren A11 çekirdeğinin lezyonunun UPHB'ye neden olduğu gösterilmiştir.^[44]

Uykuda periyodik hareket bozukluğu, HBS'ye benzer şekilde, kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında (%30), Parkinson hastalarında ise oldukça sık (%80) görülür.^[45,46] Bununla birlikte, PH hastalarında yapılan bir de novo çalışmada UPHB indeksi kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemiştir.^[47] Bazı araştırmacılar ise, uyanıklık ve uykuda UPHB'nin, mutipl sistem atrofi (MSA) hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla ilaçtan temizlenme dönemindeki Parkinson hastalarında anlamlı şekilde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.^[48] Bu farklıklar dopaminerjik tedavinin etkileri ile açıklanamamaktadır. Uykuda periyodik hareket bozukluğunun erken Parkinson hastalığına göre ilerlemiş Parkinson hastalığında daha sık olduğu da bildirilmiştir.^[49] Parkinson hastalarında görülen UPHB'nin klinik önemi bilinmemektedir, nitekim çoğu Parkinson hastasındaki UPHB yakınmaya neden olmaz ve PSG'de uyanıklık reaksiyonu ile birliktelik göstermez. Parkinson hastalığı olmayan UPHB'si olan hastalarda ortaya konulan nörofizyolojik bozuklukların Parkinson hastalarında görülenlere yakın olması nedeniyle ortak bir patofizyolojiden şüphe edilmektedir. Buna karşın, düşük dozdaki dopaminomimetik ilaçların idiyopatik ve ikincil UPHB'si olan hastalardaki UPHB'yi ortadan kaldırdığı gerçeğine karşın neden dopaminomimetik tedavi alan Parkinson hastalarının sıklıkla UPHB'ye sahip oldukları bilinmemektedir. Huzursuz bacaklar sendromu olmayan Parkinson hastalarındaki UPHB striyatal dopamin taşıyıcı bağlanmasındaki azalma ile ilişkilidir.^[50]

Uykuda periyodik hareket bozukluğu için tedavi önerileri çoğunlukla HBS olan hastalarda yapılan çalışmalardan kaynaklanmakta olup, L-dopa ve dopamin agonistleri tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir.^[51] Ancak UPHB hastalarında, L-dopanin hareketler veya diğer uyku yakınmaları üzerindeki etkilerini araştıran kontrollü bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Huzursuz bacaklar sendromu ve UPHB akşam verilen uzun etkili dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilebilir, ancak muhtemel dopaminomimetik ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için, gabapentin (bölünmüş dozlarda yatmadan önce 900-2100 mg) tedavisi önerilebilir. Ancak UPHB'yi artırmaları nedeniyle antidepresanlardan kaçınılmalıdır.

NOKTÜRNAL BACAK KRAMPLARI

Noktürnal bacak krampları, aniden hastayı uyandıran, özellikle baldır kasında ortaya çıkan, genellikle tek taraflı ani bir kontraksiyon ve şiddetli ağrı ile nitelenir. Kramplar genellikle kısa sürelidir. Sıklığı değişken olup, haftada 1-2'den yılda 3-4'e kadar değişir. Nadiren aynı tipte kramplar gün içinde de ortaya çıkabilir. Noktürnal bacak kramplarının prevalansı sağlıklı erişkinlerde %16 oranında bildirilmekle birlikte, sıklığı yaşla paralel olarak artar.^[52,53]

Tanı için polisomnografik inceleme gerekmez. Öyküde uyku esnasında bacakta veya ayakta ağrılı bir duyumsama, kuvvetli kas kasılmalarını gösteren ani kas sertliği veya gerginliğin olması ve ağrının etkilenen kasları kuvvetlice germe ile kasılmayı düzelterek ortadan kalkması söz konusudur. Kramp sırasında ayağın dorsifleksiyonu, atağın bitmesini çabuklaştırabilir.

Noktürnal bacak krampları distoniden farklı olarak agonist ve antagonist kasların ko-kontraksiyonu şeklinde olmayıp, etkilenen kasın gerilmesiyle ortadan kalkar.^[54] Elektrofizyolojik çalışmalarda, krampın hemen öncesinde ön boynuz hücrelerinin spontan ateşlemesi ve bunu takiben eden 300 Hz'e kadar varan frekansta motor unit potansiyellerin ortaya çıktığı gösterilmiştir.^[53] Patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, kalsiyum metabolizması ile ilişkili olabileceği öne sürülmekte ve kas membran eksitabilitesinin özellikle gece artması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda artmış oranda görülebilmektedir. Sık tekrarlayan kramplarda, karbamazepin, kinin, E vitamini, difenhidramin, verapamil ve prokainamidin etkili olduğunu bildiren olgu bildirimleri vardır.^[55]

REM UYKUSU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU

REM uykusu davranış bozukluğu (RDB), kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanmasına ve uykunun bozulmasına neden olan anormal davranışlarla şekillenen bir uyku hastalığıdır.^[56] Genellikle 50 yaş üstü erkeklerde ortaya çıkar. Nörolojik bozukluklarla ilişkili olan semptomatik RDB de idiyopatik RDB gibi sıklıkla erkeklerde gözlenir. Uykuda rüyayla

ilişkili davranışlar; konuşma, gülme, bağırma, küfredme, amaçsız el kol hareketleri, uzanma, zorla çekiştirme, kol sallama, tokat atma, yumruklama, tekme atma, oturma, yataktan zıplama, yataktan düşme, emekleme ve koşma şeklinde bildirilmiştir. Arzu ve iştah içeren (besin veya cinselliğe yönelik) davranışlar gözlemlenmektedir. RDB atağı sırasında gözler sıklıkla kapalıdır, kişi o sırada içinde bulunduğu çevreye göre değil, rüyasındaki çevreye ve eyleme göre davranır ve bu eylemler de sıklıkla şiddet içerikli olduğundan RDB’de yaralanma oranı yüksektir. Nadir olgular dışında, şiddet içeren nokturnal aktiviteler hastanın kişiliğiyle tamamen uyumsuzdur. Bu durum, RDB’nin duruma-bağımlı, nöro-davranışsal bir sendrom olduğuna desteklemektedir.^[57]

REM uykusu davranış bozukluğu prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte bir çalışmada genel nüfusun %0.38’inde, yaşlı nüfusun ise %0,5’inde bildirilmiştir.^[58] Yeni tanı Parkinson hastalarının üçte birinde, polisomnografik inceleme yapılan Parkinson hastalarının %47’sinde ve multisistem atrofi hastalarının %90’nında RDB bulunmaktadır.^[59] REM uykusu davranış bozukluğu olan hastaların uzun süre izlemeleri, bazılarında zaman içinde nörodejeneratif hastalıkların, özellikle de sinükleinopatilerin (Parkinson hastalığı, striyato-nigral dejenerasyon ve Shy-Drager sendromunu içeren multisistem atrofi, Lewy cisimcikli demans) ortaya çıktığını göstermiştir. Bu hastalıkların ilk bulgusu RDB olabilir ve altta yatan nörodejeneratif hastalığın klasik bulguları en az 10 yıl sonra ortaya çıkabilir.^[60] REM uykusu davranış bozukluğu ile sinükleopatiler olarak adlandırılan Lewy cisimcikli bunama, Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı ile ilişkili bunama, multipl sistem atrofi ve saf otonom bozukluk gibi nörodejeneratif hastalıklar arasındaki bir ilişki olduğu artık kabul edilmektedir.^[60-62] REM uykusu davranış bozukluğunun Lewy cisimcikli bunama ve Parkinson hastalığı ile ilişkili bunama için özgüllüğü ve hassasiyeti henüz bilinmemektedir; ancak detaylı antemortem analizlerde saf Alzheimer hastalığı, Pick hastalığı, frontotemporal bunama, kortikobazal dejenerasyon veya vasküler bunamada patolojik olarak kanıtlanmış RDB’nin gösterilememesi, bunaması olan

çoğu RDB’li hastanın hastalığının altında Lewy cisimcikli bunama olduğuna işaret etmektedir.^[62] Bazı yayınlarda, RDB’nin olası Lewy cisimcikli demans için ana klinik tanı kriterlerinden olabileceği bile önerilmiştir.^[60]

REM uykusu davranış bozukluğunun bildirildiği diğer nörolojik hastalıklar multipl skleroz, beyinsapı tümörleri (pontocerebellar köşe nörinomu, beyin sapı astrositomu gibi), Tourette sendromu, Mobius sendromu, herediter titreyen çene sendromu, inme (pons iskemisi, subaraknoid kanama), Guillain-Barré sendromu, spinocerebellar ataksi tip 3, mitokondriyal ensefalomiyopati, normal basınçlı hidrosefali, grup A kseroderma, otizm, fatal ailevi insomni, Morvan koresi, voltaj bağımlı-potasyum kanal antiko-ruyla ilişkili limbik ensefalit, juvenil başlangıçlı parkinsonizm (Parkin mutasyonu ile birlikte olan) ve beyin sapı ensefalitidir.^[57] Nörolojik hastalıklar dışında RDB, alkol veya sedatif hipnotik ajanların ani kesilmesi, bazı ilaç kullanımları veya ilaç zehirlenmeleri gibi REM uykusu “rebound”unu ortaya çıkaran durumlarda da gözlenebilir. İlaçlardan özellikle venlafaksin, bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri, mirtazapin kullanımı buna neden olabilir. Selejilinin Parkinson hastalarında RDB’yi tetikleyebildiği de bildirilmiştir.^[57]

REM uykusu davranış bozukluğunun klinik ve patofizyolojik alt tipleri subklinik RDB’dir (atonisiz REM uykusu). Nörodejeneratif bozuklukların hemen hemen tamamında subklinik RDB bulunmaktadır. Kas seyirmesi, kolbacaklarda sıçrama, konuşma gibi davranışlar olur, ancak hiçbir zaman kompleks davranışlar ortaya çıkmaz. REM uykusunda ortaya çıkan çizgili kaslardaki atoniye ek olarak lokomotor inhibisyonun da ortaya çıkması, uykunun bu döneminde mutlak fiziksel kas inaktivitesini sağlar. Monoaminerjik locus seruleus, ve perilocus seruleus alfa nöronları retiküler magnoselüler çekirdeklerdeki glutamaterjik NMDA-dışı reseptörleri uyarak glisin aracılığıyla spinal motor nöronların hiperpolarizasyonunu sağlar. Bu nöronal devre REM uykusundaki atoniye gerçekleştirir. Bununla birlikte kolinerjik pedüncülopontin ve latero-dorsal tegmental çekirdekler bir yandan talamus, hipotalamus, substansiya

nigra, genikülat çekirdek, bazal önbeyin, frontal kortekse olan projeksiyonlarıyla REM uykusuna ait EEG desenkronizasyonu ve ponto-genikülo-oksipital dikenleri oluştururken diğer yandan glutamaterjik NMDA reseptörleri aracılığıyla, spinal motor nöronlar üzerinden lokomotor inhibisyonu sağlar. Sadece atoniyi sağlayan döngünün etkilenmesi, atonisiz REM uykusuna neden olurken, atoni ve lokomotor inhibisyonun sorumlu her iki döngünün etkilenmesi RDB'ye neden olur.^[63] Nöronal dejenerasyonun ventral mezopontin bileşkeden veya rostroventral mezensefalondan başlayıp, rostral veya kaudale doğru ilerlediği kabul edilir. Lezyon ventral mezopontin bileşkeden başlıyorsa önce RDB, rostroventral mezensefalondan başlarsa önce Parkinson hastalığının gelişeceği öne sürülmektedir.^[64]

REM uykusu davranış bozukluğu tıbben ve mediko-legal açıdan tedavi edilmesi gerekli bir hastalıktır. REM uykusunu baskılayan imipramin, desipramin, nortriptilin gibi ilaçların etkili olmadığı gösterilmiştir. Tedavide etkinliği kanıtlanmış olan ilaç klonazepamdır ve ömür boyu kullanılabilir. Klonazepam tedavisinden sonra REM atonisinin kaybında değişiklik olmadığını gösterilmesi etkisini lokomotor sistem üzerinden yaptığını desteklemektedir. Klonazepamın RDB'deki etkisininin serotoninerjik sistem üzerinden olduğu düşünülmektedir.^[65] Eğer klonazepam etkili olmazsa veya belirgin yan etkiler görülürse melatonin, pramipeksol, levodopa ve kolinesteraz inhibitörlerinin de bazı olgularda etkili olabileceği bildirilmiştir.^[66] REM uykusu davranış bozukluğunu tetikleyebileceği veya kötüleştirilebileceği nedeniyle venlafaksin, mirtazapin gibi antidepresanların ve lipofilik beta adrenerjik blokerlerin kullanımının en aza indirilmesi önerilmektedir. Dirençli olgularda, yere yatak sermek veya odadaki mobilyaları çıkartmak gibi zarar verici durumlardan hastayı koruyucu yöntemlere gereksinim duyulur.

UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUĞU

Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları, normal erişkin nüfustaki yüksek prevalansı göz önüne alındığında, muhtemelen Parkinson

hastalığına bağlı oluşmamaktadır.^[67,68] Santral veya obstrüktif uyku apnesi, hipoventilasyon ve düzensiz solunum şekillerinin, küçük bir Parkinson hasta grubunda, uykunun kesintiye uğramasına katkıda bulunması muhtemeldir. Hastalığın veya kullanılan ilaçların etkisi ile üst solunum yolunda ortaya çıkan tonus artışı veya diskineziler Parkinson hastalarını obstrüktif apnelere yatkın hale getirebilir. Solunum kas aktivasyonundaki koordinasyon bozukluğunun ve solunum uyaranlarındaki bozuklukların da noktürnal solunum sorunlarına katkıda bulunduğu görülmektedir.^[69] Solunum bozukluklarının derecesi eşlik eden otonom işlev bozukluğu olan hastalarda daha fazladır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) gündüze ait en önemli bulgusu artmış uykululuk halidir. Uykululuk, özellikle araba kullananlar için hayati önem taşımaktadır. Diğer bulgular arasında, sabah baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, cinsel isteğin azalması, impotans, hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği ve depresyon yer alır.^[70] Obstrüktif uyku apne sendromu, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, şeker hastalığı, obezite ve serebrovasküler hastalıklar için diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmeye başlamıştır.^[71]

Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisi oldukça komplekstir ve halen tam olarak anlaşılammıştır. Solunumu uyarın mekanizmalardan kimyasal reaktivitenin bozuk olması, inspiratuvar uyarınların ve üst solunum yolundaki koruyucu reflekslerin yetersizliği OUAS'de alta yatan birincil patolojiler olarak düşünülmektedir.^[72] Üst solunum yolunu uyarın beyinsapı rafe çekirdeklerinin motor nöronlarındaki ana eksitatuvar transmitterin serotonin olması, bu molekül üzerine dikkatleri çekse de yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamış ve serotoninin tedavi üzerinde etkisi olduğu da gösterilememiştir.^[73] Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda, özellikle genç hastalarda, OUAS ile apolipoprotein ε4 (APOε4) arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir.^[74]

Parkinson hastalığında solunum bozukluklarının genellikle rijidite ve tremorun şiddetiyle korelasyon gösterdiği düşünülmekle birlikte, solunum bozuklukları tipik olarak L-dopa

verilmesiyle düzelme göstermez.^[67] Bu nedenle, PH ve diğer nörodejeneratif durumlarda uyku apnesinin tedavisi sağlıklı erişkin nüfusta olduğu gibi tedavi edilir. Sadece sırtüstü pozisyonda ortaya çıkan OUAS hastanın sırtüstü pozisyona gelmesinin engellendiği pozisyon tedavisiyle etkin biçimde önlenebilir. Birçok pozisyon tedavi yöntemi uygulanmakla birlikte, uykuda takılan bir sırt çantası içine yerleştirilen tenis topları tekniği muhtemelen en eski ve en basit olanıdır.^[75] Oksenberg ve ark.^[76] tenis topu yöntemiyle tedavi edilen 12 pozisyonel OUAS hastasında anormal solunum olaylarının belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Tedavi uyumu özellikle uzun dönemde büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmakla birlikte, tenis topu tekniği pozisyonel özellik gösteren OUAS için basit, ucuz ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde etkin olduğu ve hastalığın hayati komplikasyonlarını ortadan kaldırdığı kesin olarak gösterilmiş birincil ve tek tedavisi pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisidir. Pozitif havayolu basıncı tedavisinde, sürekli aynı basıncı uygulayan, (Continuous Positive Airway Pressure; CPAP), inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçlar uygulayan (Bilevel Positive Airway Pressure; BPAP) ve basınç ayarını hastanın solunumundan aldığı sinyallere göre ayarlayan pozitif havayolu basıncı (Auto-titrating Positive Airway Pressure; APAP) olmak üzere farklı modlarda tedavi uygulanabilmektedir. Nazal CPAP tedavisi, buruna takılan bir maske yoluyla gece boyunca burundan pozitif basınçlı hava vermekte ve havayolunun açıklığını sağlamaktadır. Nazal CPAP ile tedavi uyum oranı %63-90 arasında bildirilmektedir.^[77]

Cerrahi tedavi seçenekleri OUAS'ye eşlik eden ve üst hava yolunu daraltan komorbid durumların varlığına göre değerlendirilmelidir. Cerrahi tedaviler, PAP tedavisine ek olarak uygulanabilecek ikincil tedavi olarak düşünülmeli ya da PAP tedavisinin yetersiz kalabileceği altta yatan komorbid hastalıkların düzeltilmesi amacıyla uygulanmalıdır.^[78] Cerrahi tedaviler içinde, septoplasti, konka cerrahisi, adenoidektomi gibi nazal cerrahiler, uvulopalatofarengoplasti ve uvulopalatal flep gibi farenks cerrahileri,

genioglossus ve hiyoid kası cerrahileri, maksillomandibuler cerrahi yer alır. Trakeostomi ancak başka bir tedavi seçeneği olmayan ileri yaştaki hastalar için önerilmektedir.^[79]

Stridor, larenks seviyesindeki bir üst solunum yolu tıkanıklığının bir bulgusudur. Sporadik Parkinson hastalarında, ses tellerinin addüktörler ve tensörlerinin rijiditesinin neden olduğu stridor, özellikle hastalığın ileri evre Parkinson hastalığında ağır yutma güçlüğü olan hastalarda görülür.^[80] Juvenil parkinsonizm-distoni sendromu olanlarda uyanıklıkta, tekrarlayıcı, akut, hayatı tehdit eden ve elektif trakeostomi gerektirebilen distonik larengospazm atakları ve stridor ortaya çıkabilir. Uzun dönem takipler yüksek CPAP tedavi uyumu ile birlikte, yan etkinin olmadığını, stridorun tekrar ortaya çıkmadığını ve uyku kalitesinde subjektif iyilik hali olduğunu göstermiştir.

GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK

Parkinson hastalığında uyku bozukluklarının, hastalığın semptomlarının uykuyu bozmasına, hastalığın primer patolojisinin uykuyu uyanıklık ritmini etkilemesine ya da kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.^[21,81-83] Gece uyku bozukluklarına ek olarak, son yıllarda gündüz uykululuk halinin veya karşı konulmaz uyku ataklarının varlığına da özellikle dikkat çekilmektedir. Nispeten sık görülen gündüz aşırı uykululuk hali, narkolepsi benzeri ani uyku atakları şeklinde olabilir; gerek hastalığın kendisi ile gerekse dopaminerjik ilaçlar ile ilişkilendirilmektedir.

Parkinson hastalığındaki dopaminerjik hücre kaybı, talamokortikal uyanıklık evresini bozarak gündüz aşırı uykululuk, istenmeyen uyku atakları ve REM uykusunun gündüz kısa uyku ataklarına girmesi şeklinde kendini belli edebilir.^[68,81,82] Dopamin agonistlerinin ve L-dopanın, sedatif-hipnotiklerin ve diğer potansiyel ilaçların kullanılması, birincil uyku hastalıkları ve depresyon, demans gibi risk faktörü oluşturabilecek eşlik eden hastalıklar gibi birçok durum ile narkolepsi benzeri ani uyku atakları oluşabilir. Bir grup Parkinson hastasında dopaminomimetikler ile ilişkili uykululuk veya "uyku atakları" doz ile ilişkili gibi gözükmektedir, ancak özgül bir grup

ajana bağlı değildir (örneğin; L-dopa, ergo türevi olan veya olmayan D2/D3 reseptör agonistleri). Ani başlangıçlı uyku atakları L-dopa/karbido-pa, bromokriptin, pergolid, ropinirol, pramipexsol ve kabergolin tedavisi alan Parkinson hastalarında da bildirilmiştir.^[81-83] Yazarlarca yapılan bir çalışmada,^[21] tanısı henüz konulmuş ve tedavi başlanmamış 15 Parkinson hastası tedavi öncesi ve minimum altı aylık tedavi sonrasında klinik ve polisomnografik bulgular ile subjektif/objektif gündüz uykululuk hali açısından değerlendirilmiştir. Gündüz uykululuk hali değerlendirildiğinde tedavi sonrasında hem objektif ($t=3.5$, $p<0.005$) hem de subjektif ($z=2.66$, $p<0.05$) olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Gündüz uykululuk halini belirleyen faktörler irdelendiğinde, L-dopa dozunun anlamlı olarak belirleyici rol oynadığı ($\beta=0.01$, $p<0.05$); bununla birlikte diğer klinik ve PSG parametreleri ve dopamin agonistlerinin anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu bulgular, klinik semptomlarda anlamlı düzelme saptanmasına ve gece uykusunda subjektif veya objektif açıdan anlamlı bir kötüleşme görülmemesine karşın, Parkinson hastalarında tedavi sonrasında gündüz uykululuk halinin ortaya çıktığını ve bunda L-dopa dozunun belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

İleri evre hastalık veya daha uzun hastalık süresi de pek çok çalışmada gündüz aşırı uykululuğa neden olabilen faktörler olarak gösterilmiştir.^[68,81-83] Diğer potansiyel risk faktörleri arasında benzodiyazepin kullanımı, erkek cinsiyet, eşlik eden demans/psikoz ve otonom bozukluklar yer alır. Eşlik eden obstrüktif uyku apnesi ve UPHB'de uykululuğa katkıda bulunur, ancak nadiren esas nedendir.

Gündüz aşırı uykululuğun tedavisi ve modafinil gündüz uyanıklığı sağlayan ajanların kullanılması sadece orta düzeyde etkilidir. Parkinson hastalığında aşırı uykululuğun tedavisinde anti-histaminergik tedavinin neden olduğu uykululuğun azaltılması, benzodiyazepin kullanımının en aza indirilmesi, sedasyon yapan antidepresan kullanımının en aza indirilmesi, dopaminergik tedavi dozunun ayarlanması (eğer dozda ki bir artış uykululuğa neden olmuşsa günlük doz azaltılır veya başka bir dopaminergik

ilaca geçilir), kanıtlanmış uyku bozukluğunun veya diğer bozuklukların tedavisi, uyku apnesi için PAP tedavisi, UPHB için gece dopaminomimetik veya gabapentin verilmesi düşünülebilir. Farmakolojik ölçümler olarak bupropion (75-150 mg, günde 2-3 kez), modafinil (100-200 mg sabah ve öğle), dekstroamfetamin sülfat (5-30 mg sabah ve öğle), salınımlı ve sabit dozların birlikte kullanılması önerilebilir.

SİRKADİYEN RİTİM BOZUKLUKLARI

Sirkadiyen ritim bozukluklarının başlıca özelliği, kişinin istediği veya gereksinim duyduğu saatte uyuyamaması ve istenilen saatte uyanamamasıdır. Sirkadiyen ritim bozukluklarında hastanın uyku paterni ile uyumak için günün istenen zamanı arasındaki uyum ortadan kalkmıştır. Uyku saatlerinin uygunsuz zamanlarda olması sonucu uyanma saatleri de uygunsuz saatlerde ve düzensizdir. Hastanın yakınması uykusuzluk veya hipersomniden ya da her ikisinden de olabilir. Gecikmiş uyku fazı sendromunda istenen saatte günlük majör uyku epizodunun başlangıcı gecikir veya daha geç zaman dönemine kayar. Uykuya başlama ve uyanma zamanları inatçı bir şekilde istenenden geç olup istenen saatte uyuma ve uyanma güçlüğü vardır. Biyolojik saat gece-gündüz ritmi ile anormal bir senkronizasyon göstermekte, hormon sekresyonları ve vücut ısısı da uyku saatleri gibi bu ritim gecikmesinden etkilenmektedir. Erken uyku fazı sendromunda uyuma ve uyanma istenenden erken saatte olur ancak 24 saat içindeki toplam uyku süresi değişmemiştir. Özellikle yaşlılarda prevalansının ya da bu hastalığa yakınlığın arttığı gösterilmiştir.^[84] Düzensiz uykuyanklık tipinde sirkadiyen ritim bozukluğu, 24 saat içinde değişik zamanlarda uyuma ve uyanma ile karakterizdir. Normal uzunlukta tek uyku periyodu yoktur ve uyku 24 saat içinde en az üç kez olmak üzere farklı zamanlarda ortaya çıkar. Günlük toplam uyku süresi değişmemiştir. Bu durum yenidoğanın disorganize uykusuna benzer. Parkinson hastalığında ve demans ile seyreden nörodejeneratif hastalıklarda özellikle bu tip sirkadiyen ritim bozukluğu görülür.^[85]

Parkinson hastalığına özgü motor özürllüğünün altta yatan nedeni olduğu düşünülen nigrostriyatal yolların sensörimotor döngüleri

dışında bozulmuş talamokortikal uyanıklık durumu da gündüz aşırı uykululuğun patofizyolojik temellerini işaret etmektedir. “Uykulu” Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında görülen narkolepsi benzeri uyku atakları, birincil narkolepside dejenerasyona uğradığı bilinen lateral hipotalamustaki hipokretin-içeren nöronlara bağlı olabilir.^[86] Yakın zamanda, geç Parkinson hastalığı evresinde olan hastalarda düşük ventriküler BOS hipokretin düzeyine sahip oldukları gösterilmiştir.^[87] Diğer bir olasılık ise, daha ileri araştırmayı beklemektedir ve prefrontal korteks, kolinerjik magnoselüler bazal ön beyin ve orta hat talamik çekirdekler de dahil olmak üzere ventral tegmental alandaki dopaminergik nöronları içermektedir. Alternatif olarak, uykululuk ve SOREM nigral yapıların dışındaki bir bozukluğu yansıtır olabilir; örn., rafe çekirdeği, lokus sereleus ve pedinkülopontin tegmental çekirdek gibi geleneksel asendan retiküler aktivatör sistemi oluşturan çekirdekler.^[88]

Tanı klinik özellikler, hastanın en az bir haftalık uyku-uyanıklık çizelgesi ve aktigrafi ile uyku-uyanıklık periyotlarının saptanmasıyla konulur. Tanının bu yöntemlerle konulamadığı durumlarda, en az 24 saatlik süreyle PSG incelemesi gerekebilir. Tedavisinde, kronoterapi, ışık tedavisi ve melatonin verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019-24.
2. Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:397-406.
3. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005;28:349-54.
4. Rye DB, DeLong MR. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by pallidotomy. *Ann Neurol* 1999;46:800-1.
5. Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med* 2009;10:952-60.
6. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477-81.
7. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010;8:51.
8. Markwald RR, Lee-Chiong TL, Burke TM, Snider JA, Wright KP Jr. Effects of the melatonin MT-1/MT-2 agonist ramelteon on daytime body temperature and sleep. *Sleep* 2010;33:825-31.
9. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
10. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92.
11. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
12. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-9.
13. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
14. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord* 2003;18:181-5.
15. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-4.
16. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775-81.
17. Walters AS, LeBrocq C, Passi V, Patel S, Hanna PA, Cohen B, et al. A preliminary look at the percentage of patients with Restless Legs Syndrome who also have Parkinson Disease, Essential Tremor or Tourette Syndrome in a single practice. *J Sleep Res* 2003;12:343-5.
18. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000;1:221-229.
19. 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.
20. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-73.
21. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12:199-207.
22. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1459-64.
23. 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;14:339-45.

24. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:545-9.
25. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
26. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgänsberger W, Trenkwalder C. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001;2:57-61.
27. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-50.
28. 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.
29. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-9.
30. Earley CJ, Hyland K, Allen RP. CSF dopamine, serotonin, and bipterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2001;16:144-9.
31. Stiasny-Kolster K, Möller JC, Zschocke J, Bandmann O, Cassel W, Oertel WH, et al. Normal dopaminergic and serotonergic metabolites in cerebrospinal fluid and blood of restless legs syndrome patients. *Mov Disord* 2004;19:192-6.
32. Lai YY, Hsieh KC, Nguyen D, Peever J, Siegel JM. Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorders in sleep. *Neuroscience* 2008;154:431-43.
33. Skagerberg G, Lindvall O. Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Res* 1985;342:340-51.
34. 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.
35. 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;54:1609-16.
36. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2011;34:341-7.
37. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
38. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
39. Youdim MB, Ben-Shachar D, Ashkenazi R, Yehuda S. Brain iron and dopamine receptor function. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1983;37:309-21.
40. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 2010;11:807-15.
41. Zuccconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
42. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-54.
43. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
44. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:154-8.
45. Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic disorders. *Neurol Clin* 1996;14:807-26.
46. Aldrich M. Parkinsonism. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 1051-57.
47. 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;16:928-33.
48. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:361-7.
49. Young A, Home M, Churchward T, Freezer N, Holmes P, Ho M. Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease. *Sleep* 2002;25:573-7.
50. 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;250:83-6.
51. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH; Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27:560-83.
52. Leung AK, Wong BE, Chan PY, Cho HY. Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics. *J Natl Med Assoc* 1999;91:329-32.
53. Norris FH Jr, Gasteiger EL, Chatfield PO. An electromyographic study of induced and spontaneous muscle cramps. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957;9:139-47.
54. Weiner IH, Weiner HL. Nocturnal leg muscle cramps. *JAMA* 1980;244:2332-3.
55. Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs vitamin E. *Arch Intern Med* 1992;152:1877-80.
56. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
57. Mahowald MW, Schenck CH. REM Sleep Parasomnias; principles and practice of sleep medicine. In: Kryger

- MH, editor. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 897-916.
58. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997;58:369-76.
 59. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-9.
 60. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-5.
 61. Boeve BF. Update on the Diagnosis and Management of Sleep Disturbances in Dementia. *Sleep Med Clin* 2008;3:347-360.
 62. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
 63. Mahowald MW, Schenck CH. Rem sleep without atonia from cats to humans. *Arch Ital Biol* 2004;142:469-78.
 64. Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol* 2003;27:137-52.
 65. Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): Sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57(Suppl):S9-23.
 66. Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS. Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med* 2006;7:418-23.
 67. Aldrich MS. Parkinsonism. In: Kryger MH, Roth J, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. p. 351-7.
 68. Rye DB, Bliwise DL. Movement disorders specific to sleep and nocturnal manifestation of waking movement disorder. In: Watts RL, Koller WC editors. Movement disorders. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 687-713.
 69. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:280-5.
 70. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-22.
 71. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:164-9.
 72. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325-9.
 73. Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:563-9.
 74. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004;63:664-8.
 75. Kavey NB, Gidro-Frank S, Sewitch DE. The importance of sleeping position and a simple treatment technique. *Sleep Res* 1982;11:152.
 76. Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, Arons E. Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: A 6-month follow-up study. *Laryngoscope* 2006;116:1995-2000.
 77. Grunstein R, Sullivan C. Continuous positive airway pressure for sleep breathing disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 894-912.
 78. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
 79. Verse T. Update on surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *HNO* 2008;56:1098-104. [Abstract]
 80. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, Kawamura R, Hayashida T, Tanabe H. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:399-402.
 81. 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.
 82. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455-63.
 83. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1026-30.
 84. Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:11-8.
 85. Hopkins R, Rindlisbacher P. Fragmentation of activity periods in Alzheimer Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:805-12.
 86. Silber MH, Rye DB. Solving the mysteries of narcolepsy: the hypocretin story. *Neurology* 2001;56:1616-8.
 87. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, Lefaucheur JP, Créange A, Remy P, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 2003;61:540-3.
 88. Jellinger KA. Functional pathophysiology of consciousness. *Neuropsychiatr* 2009;23:115-33. [Abstract]