

# Santral Uyku Apnesi Sendromu ve Diğer Uyku Bozuklukları

## CENTRAL SLEEP APNEA AND THE OTHER SLEEP DISORDER

Dr. İbrahim Hakkı BORA,<sup>a</sup> Dr. Aylin BİCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

### Özet

Santral uyku apne sendromu; Apne-hipopne indeksi (AHI) > 5 ve apne-hipopneilerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu, uyanıklık  $PCO_2 < 45$  mmHg, gün boyu uyku hali ile karakterizedir. Teşhisi tüm gece polisomnografi ile konulur. Tedavisi alta yatan nedene bağlıdır. En iyi tedavi sürekli pozitif hava basıncıdır. Huzursuz bacak sendromu parestezi/disestezilerle birlikte ekstremiteleri hareket ettirme isteği, motor hareketlilik, istirahat sırasında semptomların kötüleşmesi ve geceleri semptomların kötüleşmesi gibi belirtilerle karakterizedir. Hastaların çoğunun idiyopatik olduğu düşünülmektedir. Tam klinik kriterler göre konulur. Farmakolojik tedavide demir replasmanı yanında dopamin agonistleri de kullanılır.

REM davranış bozukluğu (RBD) REM uyku sırasında atoni olmaksızın motor belirtilerin görülmesidir. Prevalansı %0.4-0.5 olarak tahmin edilmektedir. RBD, Parkinson hastalığı, multipl sistem atrofisi, Lewy Body demans gibi nörodegeneratif hastalıklarla birlikteliktir. Tedavide Klonozepam faydalıdır. Narkolepsi gün içerisinde yoğun uyku atakları ile kısa süreli olarak kas tonusu kaybı, uyku paralizisi ve hipnagogik halüsinasyonlar önemli belirtileridir. Prevalansı %0.02-0.05 arasında değişmektedir.

HLA DQB1-602 %85 ve HLA DQA-102 %95 oranında rastlanır. Olguların çoğu idiyopatikdir. Tanısı klinik temel üzerinde konulur. Tamda polisomnografi ve şüphelenilen hastalarda Multiple Sleep Latency Test (MSLT) endikasyonu vardır. Narkolepsinin kesin tedavisi olmayıp, Modafilin, antidepressanların etkili olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Santral uyku apnesi, uyku bozuklukları

**Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(23):15-27**

Uyku sırasında ortaya çıkan solunum hastalıkları anlamlı morbidite ve yoğun mortalite ile birlikte olan oldukça önemli bir sağlık sorunudur.<sup>1,2</sup>

Uykuda görülen solunum hastalıkları kişide uykunun bölünmesine, gündüzleri uyuma ataklarına ya da uyanıklıkta bozulmaya ve kognitif fonksiyonlarda yetersizlere neden olabilmektedir. Uykusuzluk ya da gün içerisinde yoğun uyku

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Aylin BİCAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, BURSA  
aylinbican@mynet.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(23)

### Abstract

Central sleep apnea syndrome, is characterized by apnea-hypopnea index (AHI) > 5 and apnea-hypopnea more than 50% of which are a central type, weakness  $PCO_2 < 45$  mmHg and drowsiness which lasts whole day. Its diagnosis is proven by polysomnography. Its treatment depends on the underlying cause. The best treatment is continuous positive airway pressure. It is characterized by Restless Leg Syndrome and/ or the desire to move extremity together with paresthesia, motor motility, aggravation of symptoms during nights. Most of the patients are thought to be idiopathic. Diagnosis is proven according to clinical criteria. In pharmacologic therapy dopamin agonist are also used in addition to iron replacement.

REM Behavior Disorders (RBD) is the appearance of motor signs without atoni during REM sleep. Its prevalence is estimated to be 0.4-0.5%. It is accompanied by neurodegenerative disease such as Parkinson disease, multi system atrophy, lewy body demantia. clonazepam is usefull in treatment.

Narcolepsy intensive sleep attacks during daytime, muscle tonus loss which lasts shortly, sleep paralysis and hipnagogic halusinations are important symptoms. Its prevalence ranges from 0.02% to 0.05%. HLA DQ B1-602 is seen 85% and HLA DQ A-102 is seen 95%. Most of the cases are idiopathic. Diagnosis is proven clinically. Polysomnography is present in the diagnosis and Multiple Sleep Latency Test indication is present in the suspected patient. No certain treatment is present for Narcolepsy but it has been seen that Modafilin, antidepressant drug are effective.

**Key Words:** Sleep apnea, central, sleep disorders

atakları iş kazaları ya da motorlu araç kazalarına ve sonuçta mortalite ve morbiditede artmaya yol açmaktadır.<sup>3</sup>

AASM (American Academy of Sleep Medicine), uyku ile ilişkili solunum hastalıklarının klasifikasyonu için kriterler yayınlamıştır.<sup>4,5</sup> Bu kriterlere göre apne; en azından 10 saniye solunumun tam olarak kesilmesi, hipopne ise oksijen satürasyonunda > %4 düşme ile birlikte solunumun  $\geq 30$  azalması olarak tanımlanmaktadır.

Santral apne/hipopne üst solunum yollarının açık olması ile birlikte oksijen satürasyonunun düşmesi ve solunum eforunun tam kesilmesi ya da azalması ile karakterize bir solunum olayıdır. Mikst apne ise hem santral hemde obstrüktif apnenin birlikte görülmesidir (Şekil 1).

### Santral Apne ve Hipopne

Primer santral uyku apne sendromu sıklıkla orta yaşlardaki erkeklerde görülen nadir bir hastalıktır ve gece boyunca ya da gün boyu eşlik eden semptomlarla birlikte uykunun her saatinde beş ya da daha fazla sayıda santral apnelerin görülmesi ile karakterize bir tablodur.<sup>6</sup>

Santral uyku apnesi rölatif olarak çok sık olarak görülmeyen uyku ile ilişkili bir solunum bozukluğudur. Solunum eforunun yokluğunda hava akımının tam ya da parsiyel bozukluğu olarak tariflenir.<sup>7</sup> Başka bir deyişle santral uyku apnesi uyku sırasında santral solunum kaslarının fonksiyon bozukluğu ve sonucunda tekrarlayan apne/hipopne epizotları ile karakterizedir. Nedenine bakılmaksızın, santral apne sıklıkla uykudan uyanma reaksiyonuna geçiş ile birlikte ve bu durum uykunun bütünlüğün bozulmasına ve gündüzleri hastanın uyumasına yol açmaktadır.

Obstrüktif uyku apnesinden farklı olarak santral uyku apnesinde bir solunum eforu ve intratorasik basınç değişimi olmaksızın en azından 10 saniyelik bir sürede solunumun olmaması söz konusudur. Bu durum üst hava yollarında bir obstrüksiyonun olmaması ile obstrüktif ya da mikst apne durumundan farklılık gösterir.

Hem oronazal hemde torako-abdominal hareketlerin durması nedeni ile olayı görenler tarafından hasta "sanki ölü gibi" diye ifade edilir.

Esas olarak santral uyku apneli hastalar çoğu uyku laboratuvarı popülasyonunda apneik hastaların %10'dan daha azını oluşturmaktadır. Çalışmalar %5'den daha düşük olduğuna işaret etmektedir.<sup>8,9</sup> Santral apne ile birlikte olan hastalıkların çoğunda prevalans çalışmaları çok azdır. Yine de santral apnenin nadir olduğuna inanılır. Uyku apnesi özellikle santral uyku apnesi prevalansı yaşlılarda dramatik bir şekilde artma göstermektedir.<sup>10</sup> Cheyne stoke solunumu ile birlikte santral uyku apnesi yaşlılarda siktir fakat sıklıkla da kalp yetmezliği, beyin damar hastalığı ya da böbrek yetmezlikleri ile birlikte görülmektedirler.<sup>11</sup> Kalp yetmezliği tedavi edildikten sonra apne sayısında

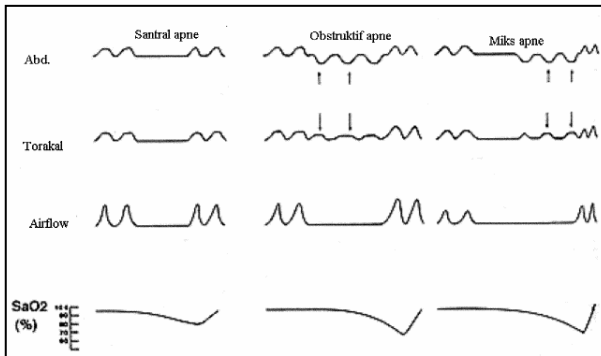
azalma görülmektedir.<sup>12,13</sup> Santral uyku apneli hastalarda altta yatan hastalıklar heterojen bir yapı göstermektedir. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda yüksek prevalans gözlenmektedir ve en sık görülen nedendir. Santral nedenler ise sıklıkla idyopatik, vasküler, dejeneratif, neoplastik ve paraneoplastik olaylara bağlı olarak gelişir.<sup>14,15</sup>

**Patofizyoloji:** Uyku apnesinde uyku sırasında solunum kaslarındaki gevşeme ve hava yollarındaki çökmeye bağlı olarak kişi bir süre nefessiz kalmaktadır. Hava yollarındaki çökmenin nedeni esas olarak kan oksijen düzeyinin düşmesidir ve kişi oksijen düzeyini yükseltmek için sık sık uyanmakta gerekli havayı soluduktan sonra tekrar dalmaktadır. Uykudan uyanmalar çok sık olduğu için o kişi derin uykuya geçememekte, bu uyanmalar kişi tarafından farkedilmese de ertesi gün uykuya eğilimin artması ile kendini göstermektedir.

Santral uyku apnesini anlayabilmek için uyku ve uyanıklık sırasında ventilasyonu kontrol eden normal mekanizmaları ve bu mekanizmalar üzerine patolojik etkileri iyi anlamak gerekir.

Solunumun kontrolü çok sayıda mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Bunlardan birincisi, otomatik ya da metabolik kontrol sistemidir ve bu sistem kemoreseptörler (hipoksi için karotis cisimciği ve hiperkapni için karotis cisimciği ve medüller kemoreseptörler), vagal olarak düzenlenen intrapulmoner reseptörler, ve hem periferik reseptörlerden hemde solunumun kontrol modellerinden bilgi işlemlerini sağlayan çok sayıda beyin sapı mekanizmalarını içerir.<sup>16</sup> Metabolik sistem solunumun düzenli olarak sürdürülmesini sağlar. Uyanıklık sırasında aktiftir. İkinci bir sistem ise davranışsal kontrol sistemi olarak isimlendirilir. Solunumun nöral uyarılarının başlangıcı muhtemelen önbeyindir. Solunum merkezi medulla ve ponsa bulunan nöronlardan oluşur. Bu nöronlar yerleşim yerine göre iki gruptur: Dorsal grup (nukleus traktus solitarius) ve ventrolateral grup (nukleus ambiguus ve nukleus retroambiguus). Uyanıklıkta insanlarda ve hayvanlarda ventilasyon artmaktadır. Ventilasyon üzerine uyanıklığın etki mekanizmaları açık bir şekilde anlaşılamamıştır. Uyanıklıkta solunum hem metabolik hem de davranışsal sistemler tarafından kontrol edilir. Beyin sapında solunum patern jeneratörleri üzerine retiküler aktive edici sistemin etkisiyle ya da solunum kontrol alanlarına görme, duyma gibi solunumsal olmayan duysal mekanizmaların anlık etkileri nedeni ile solunum uyanıklıkta daha yüksek düzeylerde tutulur. Uyanıklık sırasında metabolik mekanizmaların tam olarak yokluğu durumlarında bile solunum sürdürülür.

Uyku sırasında özellikle de NREM uyku sırasında solunumun kontrolü hemen hemen tek başına metabolik kontrol sistemi tarafından kontrol edilir. Solunum, kemoreseptörlerden ve vagal intrapulmoner reseptörlerden gelen afferent uyarılar ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır.



Şekil 1. Santral, obstrüktif ve mikst apnenin polisomnografi şekilleri

Normal fizyolojik şartlarda  $PCO_2$  ve ventilasyon arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Uykunun başlamasıyla birlikte  $CO_2$  kemoreseptörleri uyarılır ve uyanıklık belirtileri azalır.<sup>17</sup> Uyku sırasında baskın olan solunumsal uyarı  $PCO_2$ 'dir ve  $PCO_2$ - solunum ilişkisi lineerdir. Vücutta göreceli olarak geniş  $CO_2$  depoları vardır buna karşın  $PO_2$  depoları ise azdır ve  $PO_2$ -solunumsal ilişki lineer değildir.  $PO_2$ 'nin normal sınırlar içerisindeki dalgalanmaları solunumu düşük oranlarda etkilemektedir. Ancak bu dengeyi bozan durumlarda solunum kontrolü düzensizleşir ve apneye ya da düzensiz solunuma yol açar.

$PCO_2$ 'nin normal değerler üzerine çıkması solunumun artmasına yol açmaktadır.

Hipoksik durumlarda,  $PO_2$  ve solunumsal ilişki bir hiperbolik cevap şeklindedir.  $PO_2$ 'deki geniş değişkenliklere rağmen solunumda çok az değişkenlikler görülür.

Her bireyin bir apne sınır değeri olduğu düşünülmektedir. Uzamış hipokside görülen uyku sırasında periyodik solunumun  $PCO_2$  düzeyi belirlenen apne sınır değerinin üzerine yükseltirse kaybolduğu gösterilmiştir. Böylece hipoksi tek başına olmasa bile hipoksiye sekonder olarak hipokapni periyodik solunumda önem kazanır.

REM uykusu sırasında solunumun kontrolünde metabolik kontrol sistemi yanında davranışsal kontrol sistemi de etkilidir. REM uykusu sırasında üst solunum yolu kaslarının hipotonisi obstruktif tipte apneye zemin hazırlar. Hipoksi ve hiperkapniye ventilatör yanıt REM döneminde azalmıştır. Uykunun başlaması ile üst hava yolu kas aktivitesinin azalması farengal daralmaya yol açar. Üst hava yolu direncinde artış, inspirasyon esnasında subatmosferik intratorasik basıncın üst havayoluna nakledilmesini artırır. Subatmosferik intraluminal basınçtaki artış farengal daralmayı daha da artırır. Artan dirençli yük ve kimyasal stimulusa cevap olarak üst hava yolu kaslarının interkostal kaslarına göre nispeten yetersiz aktivasyonu farengal kapanma ile sonuçlanır. Takip eden apne esnasındaki ilerleyen hiperkapni ve hipoksi, interkostal kasları ve üst havayolu kaslarına motor uyarıyı artırır. Farengal açılma uyanma ve üst hava yolu kas aktivitesinde büyük bir artışla meydana gelir. Hava yolunun yeniden oluşması arteriyel  $PCO_2$ 'yi azaltır, arteriyel  $PO_2$ 'yi artırır. Bu devir uykunun başlaması ile tekrarlar.<sup>18</sup> Apne sonrası, normal solunum kas aktivitesi yeniden başlar. Bu bulgular santral apne sırasında solunum kaslarına nöronal iletinin kesildiğine ve solunumun duraklaması sonunda ise geri döndüğüne işaret eder. Santral apne böylece solunumun geçici kaybı olarak ifade edilir her ne kadar birçok hastada santral apnenin nedeni şüpheli olarak kalırsa da araştırmalar uyku sırasında solunumun kontrolü ve santral apnenin birlikteliğinde bazı hastalıklara işaret etmektedir.

## Sınıflama

Santral uyku apne sendromu; Apne-hipopne indeksi (AHI) > 5 ve apne-hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu, uyanıklık  $PCO_2 < 45$  mmHg., sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle gün boyu uyku hali ile karakterize bir tablodur. Santral uyku apnesi üç tipte sınıflandırılır: Hiperkapnik, normokapnik ve hipokapnik. Hiperkapnik formu uyku hipoventilasyon sendromunun bir bölümünü, normokapnik ve hipokapnik formu ise idiopatik santral uyku apne sendromu, Cheyne-Stokes solunumunu kapsamaktadır (Şekil 2).<sup>4</sup>

## Santral Apneye Eşlik Eden Hastalıklar

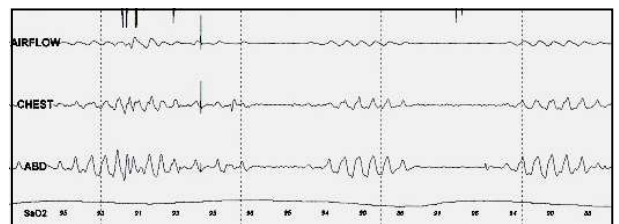
Santral uyku apnesine hem nörolojik hemde nöroloji dışındaki diğer hastalıklar eşlik edebilir (Tablo 1).

Nörolojik nedenler içerisinde santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi, periferik sinir sistemi ile hem santral hemde periferik sinir sisteminin birlikte etkilendiği hastalıklardan söz edilebilir. Nörolojik olmayan nedenler ise konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, üst solunum yolu rezistan sendromu, yüksek basınçta ventilasyon ya da iyatrojenik CPAP titrasyonu sayılabilir.<sup>19</sup>

## Santral apnede periferik sinir sistemi hastalıkları:

Nöromusküler kavşağın, periferik sinirlerin özellikle de diafragmaı innerve eden sinirlerin, interkostal ve solunum ile ilişkili kasların lezyonlarının uyku esnasında çeşitli derecelerde apne ve hipopne ile sonuçlanan solunum bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir.

Myopatili hastalar sıklıkla gün içinde uyuklama, çabuk yorulma, ve aktivitelerinde belirgin biçimde azalmadan şikayet ederler. Proksimal kas gruplarının tutulumu ile giden myopatilerde solunum kaslarındaki fonksiyon bozukluğu başlangıç semptom olabilir. Myotonik distrofilerde uykunun bölünmesi, uykusuzluk ya da gün boyu uyuma gibi uyku ile ilişkili semptomlar görülebilir. Konjenital myopati, distrofilere (Becker, fasiyo-skapulo-humeral, Duchenne tipi), inflamatuvar myopatiler ve rijit spine sendromlu olgularda obstruktif ve santral tipte apne-hipopneler sıklıkla saptanmaktadır ve bu durum tedaviyi gerektirecek boyutta ciddi mortalite ve morbite ile birlikte olabilmektedir.<sup>20</sup> Özellikle NREM döneminde üst solunum



Şekil 2. Polisomnografide santral apne örneği.

**Tablo 1.** Santral uyku apne sendromuna eşlik eden hastalıklar.

<b>Nörolojik nedenler</b>	<b>Periferik sinir sistemi;</b> Myopatiler, Distrofiler (Duchenne, Becker, Fascioskapula-humeral), Nöromuskuler kavşak hastalığı, Frenik sinir tutulumu ile giden nöropatiler (Charcot-Marie-Tooth, Difteri, Varisella zoster, poliradikülönöropati, Guillian-Barre sendromu), İnflamatuvar myopatiler, Metabolik myopatiler (Asit maltaz eksikliği). <b>Santral sinir sistemi;</b> Servikal kord lezyonları, kordotomi, travma, neoplazm, infeksiyöz ajanlar, Syringomiyeli, Syringobulbi, Arnold-Chiari malformasyonu, Baziler invaginasyon, Platybasia, vasküler lezyonlar (Infarkt, anjioma) Epidural hematoma, subdural hematoma, serebral kontüzyon, intrakranial abse). <b>Periferik ve santral sinir sistemi;</b> ALS, Poliomyelit, Leigh ensefalopatisi. <b>Otonom sinir sistemi;</b> Konjenital santral hipoventilasyon sendromu, Familial disotonomi (Riley-Day), Shy-Drager, Obesite-hipoventilasyon sendromu.
<b>Nöroloji dışı nedenler</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği, Üremi, Hipotiroidi, İlaçlar (Opiadlar, İnfantlarda Fenotiyazinler).

ylunda rezistan artışı, REM döneminde ise solunum kaslarında efor azalmasının eşlik ettiği solunum patolojileri belirginleşmektedir. Asit Maltaz eksikliği ile oluşan metabolik myopatilerde diafragmanın fonksiyon bozukluğu ile uykuda solunum bozuklukları hastalığın klinik tablosuna eşlik edebilir.<sup>21</sup> Tüm myopatili hastalarda torakoabdominal ve solunum ile ilişkili kasların yetersizliği sonucu tidal volümde belirgin azalma gözlenir. En belirgin değişiklik ise hipoventilasyonun eşlik ettiği REM uykusu sırasında sıklıkla epizodlar halinde arterial kan gazındaki değişikliğin periferden ölçülebilen pulse ile oksijen desatürasyonunun kaydedilebilmesidir.<sup>22,23</sup>

Myopatilere ek olarak nöromuskular kavşak hastalıklarında frenik sinir lezyonuna bağlı olarak diafragma yetersizliği ve uykuda solunum bozukluğu ile sonuçlanan klinik tablolar görülebilir. Frenik sinir nöropatisi, difteri ve varicella zoster gibi enfeksiyöz durumlar, Guillian-Barre sendromunda akut solunum problemleri görülebileceği gibi 3-4 haftada başlayan hipoventilasyon ve uyku apnesi eklenebilir.<sup>24</sup>

**Santral apne de santral sinir sistemi hastalıkları:** Serebral korteks, beyin sapı ve spinal kord lezyonları sonucu santral uyku apnesi görülebilir. Böylelikle solunumun kontrol edildiği korteksle ilgili metabolik yol, beyin sapında lokalize olan otonom kontroller ile spinal yolakta bulunan ventrolateral, kortikospinal, retilülöspinal yol hasarları ile uykuda solunum bozuklukları gelişmektedir.

Servikal spinal kordda travma, neoplazm, ya da bilateral ventrolateral yol hasarı, kordotomi sonrası ciddi hipoventilasyon, CO<sub>2</sub> retansiyonu, uyku bölünmeleri, tekrarlayan santral apne hatta uykuda ani ölümlere sebep olabilir. Sirengomyeli, sirengobulbi, Chiari tip I-II malformasyonları, basiler invaginasyon, platibasia durumlarında santral apneyle birlikte obstrüktif apneler ve uzamış hipoksemi eşlik edebilmektedir.<sup>25</sup> Bulber anjiom ya da infarkt gibi vasküler patolojilere bağlı bilateral meduller lezyonlarda santral hipoventilasyon görülebilmektedir.<sup>26</sup> Beyin sapı neoplazmları santral apne ve hipoventilasyon

sendromuyla semptom verebilir.<sup>27,28</sup> Serebeller hematoma, subdural hematoma ve effüzyon gibi posterior fossa lezyonları meduller kompresyon yaparak, epidural hematoma, serebral kontüzyon, intrakranial abse ve neoplazmlar herniasyona sebep olarak uykuda solunum bozukluklarına neden olmaktadır. Ensefalitte gündüz ve uykuda hipoksi, hiperkarbik cevap ve sonunda santral alveolar hipoventilasyonla sonlanan klinik tablo oluşmaktadır.<sup>29</sup>

Beyin damar hastalıklı hastalarda uyku apnesinin değişik formları gözlemlenebilir. En sık görüleni obstrüktif uyku apnesidir ki hastaların %36-70'de görülür. Kullanılan diagnostik kriterlere bağlı olarak santral uyku apnesi hastaların %10-50'de gözlemlenmektedir.<sup>30,31</sup>

**Santral apne de periferik ve santral sinir sistemi hastalıkları:** Mitokondrial hastalıklarda (Leigh hastalığı, NARP (Nöropati, ataksi, retinitis pigmentosa) hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde dejenerasyona bağlı en yaygın olarak santral tipte olmak üzere obstrüktif apne epizodları gözlenmektedir.<sup>32</sup> Poliomyelitte ön boynuz nöronların etkilenmesi, torakoabdominal ve solunum kaslarında atrofi, ayrıca kranial sinirlerden trigeminal, fasial ve hipoglossal sinirlerde fonksiyon bozukluğu ile maksillomandibuler disfonksiyon gelişebilmektedir. NREM ya da REM'in herhangi bir döneminde solunum eforunda azalma, frenik sinir patolojisiyle REM'de belirginleşen apne epizodları görülmektedir.

15 yıldan daha uzun süreli poliomyelitli hastalarda noktürmal santral alveolar hipoventilasyona sık olarak rastlanılmaktadır. Özellikle başlangıçtan itibaren bulbar tutulumlu hastalarda bu durum siktir.

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) yetişkinlerde spinal kord beyin sapı motor korteks ve kortikospinal traktı tutan en yaygın dejeneratif motor nöron hastalığıdır. Motor nöronlarının kaybı sonucu fasikülasyon, disfaji, disartri, zayıflık ve yürüyüş bozukluğuyla karakterizedir.

Bulbar, frenik ve interkostal sinir çekirdeklerinin tutulumuna sekonder üst solunum yolu kasları, diyafram ve interkostal kas güçsüzlüğü nedeniyle, santral respiratuar

nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak uykuda solunum bozukluğu olup klinik olarak, OSAS, hipoventilasyon, REM'de solunum bozukluğu, santral ve mikst apneler şeklinde kendini göstermektedir. Bu hastaların seyiri başlangıç koşullarına ve gelişme paternine bakılmaksızın progresiftir. Haftalar veya aylarca süren periyodlarda hasta semptomlarında ilerleme olmadığını gözleyebilir. Fakat klinik değişiklikler mutlaka saptanır. Hastalarda ortalama yaşam süresi üç yıldır. ALS'deki ana bulgu spinal kordun ön boynuz hücrelerindeki sinir hücrelerinin ve alt beyin sapındaki motor nükleusların kaybıdır. ALS'li hastalarda solunum fonksiyonunun aralıklı değerlendirilmesi önemlidir. Son dönemlerde bimodal pozitif hava yolu basıncının (BIPAP) kullanıma sunulmasıyla birlikte hastalar daha rahat uyur hale gelmiş ve gün boyu süren uykululuk halleri azalmıştır.<sup>33</sup>

#### **Santral apne ve otonom sinir sistemi hastalıkları:**

Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (Konjenital alveolar hipoventilasyon sendromu, Ondine'nin laneti): alveolar hipoventilasyon, tekrarlayan santral apneler ve uyku sırasında CO<sub>2</sub> birikmesi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Alveolar hipoventilasyon CO<sub>2</sub> retansiyonuna ve hiperkapniye yol açar. Hipoksemi hiperkapni nedeni ile ortaya çıkar. Alveol sınırlı bir boşluktur. Alveol içerisinde CO<sub>2</sub> artması ortamda oksijene yer kalmadığı için oksijenin azalmasına yani hipoksemiye neden olur. Genellikle yaşamın ilk birkaç haftasında görülür, nöromusküler, kardiyak ve pulmoner hastalıklardan ayırt edilmelidir. REM uykuda daha az belirgindir. Hipoventilasyon NREM-3-4 uykuda yoğun olarak görülür. Bazen hiperkapni uyanırken görülebilir.

En belirgin polisomnografik bulgu CO<sub>2</sub> düzeylerinde kayda değer bir değişiklik olmaksızın bir iki soluk alma ile tidal volumde azalma görülmesidir. Konjenital alveolar hipoventilasyon sendromu ile ilişkili yapısal bir lezyon saptanamamasına rağmen fonksiyonel MR çalışmaları hiperkapniden sorumlu beyin sapı bölgelerinde aktivasyon olmamasını göstermektedir.<sup>34</sup> Santral alveolar hipoventilasyon sendromunda primer patolojinin santral kemoreseptörlerin bir fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

Periferik kemoreseptörlerden gelen afferent input, solunum merkezi ya da her ikisinden kaynaklanan bir patoloji söz konusu olabilir.

Santral alveolar hipoventilasyonlu hastalarda ganglioblastoma ve Hirschprung hastalığı insidansı yüksek olarak görülmektedir.

Ondine'nin laneti değişik nedenlere bağlı olarak pons ve medulladaki solunum merkezi ve solunum yollarını etkileyen yapısal lezyonlar nedeni ile görülür. Bulber polio, beyin sapı infarktları, tedaviye dirençli ağrı nedeni ile uygulanan servikal kordotomi, beyin sapı lezyonları ile birlikte Leber'in herediter optik nöropatisi gibi nedenlerle retikülospinal yolların hasarlanması gibi nedenlerle ortaya

çıkabilir. Bu durumda santral otonomik solunum kontrolü bozulacak ve medulladaki CO<sub>2</sub> reseptörlerine vagal ve kemotaksik uyarılar kaybolacaktır.

Familiyal disotonomi (Riley-Day sendromu), insülin bağımlı diabetes mellitus, kronik üremi, Alexander hastalığı ve Charcot Marie Tooth hastalığı gibi kronik nöropatiler ve herediter duyuşal aksonal nöropati tip II gibi sendromlar NREM uykuda belirgin olmak üzere santral apne/hipopnelerle familyal ya da sonradan kazanılmış otonomik fonksiyon bozuklukları ile birlikte olmaktadır.

Santral apne ve periodik solunum keza akromegalik hastalarda bildirilmektedir. Büyüme hormonu ve insülin büyüme faktörü-I yüksek serum düzeyleri ile ilişkili olarak hiperkapniye bağlı santral kemosenitivitede artma muhtemelen sorumlu tutulan mekanizmalardır.

Obesite-hipoventilasyon sendromu (Picwickian Sendromu): Obezite, hipersomnolans, Pletorik, kırmızı yüzlü, kısa ve kalın boyunlu, siyanoze, dispneik, hiperkapnik solunum yetmezliği ve sağ kalp yüklenmesi belirtileri olan klinik tabloyu tanımlamak amacıyla Pickwick Sendromu ifadesini ilk kez Burwell ve ark. (1956) kullanmışlardır. Morbid obez (body mass index 30 kg/m<sup>2</sup>), diurnal hipoventilasyonu (gündüz hiperkapni, gece hiperkapnide 10 mmHg'lık artış), dispnesi (Pao<sub>2</sub> < 70 mmHg., PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) hipersomnolansı olan hastaları tanımlamaktadır. Genellikle 50 yaş üzerinde ve sıklıkla hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı eşlik etmektedir.<sup>35</sup> Tabloya, siyanoz ve pletorik görünüme neden olan hipoksemi, sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden olan pulmoner hipertansiyon sıklıkla eşlik etmektedir. Obesite Hipoventilasyon Sendromu'nda altta yatan patofizyolojik mekanizmalar hala tam anlaşılmış değildir.

Nörolojik olmayan nedenlerle santral uyku apnesinde ise polisomnografik kayıtlar sırasında en sık karşılaşılan santral uyku apne sendromlarından birisi nazal CPAP kalibrasyonu sırasında görülür. Normalde uyanıklık sırasında normal şahıslarda kemosenitivite çok az role sahiptir. Fakat uykunun başlangıcında solunum kemosenitiviteye bağımlı olur ve bu bağımlılık NREM III-IV de pik yapar. Uyku başlangıcında CO<sub>2</sub> için normal kemosenitivite cevabı 38 torr da gerçekleşir, halbuki uyku sırasında PCO<sub>2</sub> nonspesifik solunum stimuluslarının görülmemesinden dolayı 40 torr'dur. Eğer herhangi bir nedenle uyanıklık reaksiyonu görülürse, solunum oranında artma uyanma reaksiyonu ile ilişkili orta düzeyde hiperventilasyondan dolayı PCO<sub>2</sub>'de düşmeye yol açar. Ancak uyku süratle geriye dönerse solunumun stabilitesi üzerine etki ile bunun önemi azalır. Uykunun başlangıcı ani olarak havayolu rezistansında ve PCO<sub>2</sub>'de artma ile birlikte olur. CO<sub>2</sub> rezervlerinde artma solunum üzerine stabilize edici etkiye sahiptir fakat geçici uyanıklıklar hava yolu rezistansında ani kesilmelere yol açar. Ve PCO<sub>2</sub>'de düşme ile birlikte olur. Bu

durumda solunum instabilitesine yol açar. Bu instabilite iki tür kazaçla sonuçlanacaktır. Kontrollü olanda  $PCO_2$ 'deki değişikliklere solunum cevabının eğilimi olarak tarif edilir. Bu değişiklikler tekrarlayan santral apnelere yol açmaktadır. Bu tür apnelere genel olarak uyku sırasında metabolik kontrol sistemi üzerine ve özellikle de arteriyel  $PCO_2$  üzerine solunumun güçlü birlikteliğinden kaynaklanır. Böylece, uyanıklık-uyku geçişi sırasında görülürler uyanıklıkta  $PCO_2$  uykuya düzeyinin altındadır ve bundan dolayı solunum eforu üzerine stimülasyon olmadığında (uyku başlangıcında apne), solunum kontrol sisteminin kazancı olduğu zaman yüksektir (idyopatik santral uyku apnesi).

Obstrüktif uyku apnesi için trakeostomi sonrası, birçok hastada santral apne gelişir genel olarak aylar süren bir period sonrası düzelir. Bu keza, üst hava yolu obstrüksiyonunu azaltmak için sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) başlandığı zaman da görülür. Ek olarak ya bir solunum stimulanı ile (örn. Asetazolamid) ya da diaframatik uyarı ile santral apnenin tedavisi sırasında da obstrüktif olaylarla sonuçlandığı gözlemlenmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı uyanıklıkta azalmış hava yolu direnç artışı ile giden, uyku ile ilişkili hipoventilasyon potansiyeli olabilen bir klinik durumdur. Santral apne ve hipopnele REM uykusu sırasında belirginleşebilir.<sup>36</sup> REM uykusu sırasında oksijen desatürasyonu belirginleşir ve buna  $PCO_2$ 'deki artış eşlik eder. REM uykusundaki desatürasyonu, diyafram yetersizliği nedeniyle solunumun kötüleştiği hastalarda interkostal kaslar ve yardımcı solunum kaslarının fizyolojik atonisi nedeniyle daha da belirginleşir.<sup>37</sup>

Santral uyku apnesi konjestif kalp yetmezlikli hastaların %40-66'sında görülmektedir.<sup>38</sup> Hastalarda kan dolaşım zamanının uzaması yanı sıra artmış  $PCO_2$  duyarlılıkları da saptanmıştır. Uzamış sirkülasyon, pulmoner konjesyon, sol atrial ve sol ventriküler volüm artışı yüzünden intratorasik kan volümünün artmasıyla sonuçlanmaktadır. Pulmoner ödem, kardiomegali ya da plevral effüzyon fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya neden olmaktadır.<sup>38</sup> Solunum sistemi içerisinde  $CO_2$ 'deki değişikliğin konjestif kalp yetmezlik tablosundan dolayı yeterli düzeyde gerçekleşmemesi uykuda tekrarlayıcı santral apnelere neden olmaktadır.<sup>39</sup>

Üremide, hipotroidide tekrarlayıcı santral apne eşlik etmektedir. Göğüs duvarı deformiteleri, skolyoz, kifoz, torakoplasti operasyonu sonrası, ankiroz spondilit, paraneoplastik sendromlar ve göğüs duvarı hastalıkları santral apne ya da hipopne nedeni olabilen motor komponentli solunum fonksiyon bozukluklarına yol açarlar. Toraks duvarı hastalıklarında hiperkapnik solunum yetersizlikleri oldukça sıktır özellikle restriktif solunum bozukluğu ve göğüs duvarının uyumunun azalması ile birliktedir.

Uyku sırasında santral alveolar hipoventilasyon ani ölümlerin sık görülen bir nedenidir.<sup>40</sup>

### Primer Santral Uyku Apnesi

Primer santral uyku apnesi etyolojisi bilinmeyen (idyopatik) ve polisomnografide solunum eforunun olmadığı apne ile uyku sırasında tekrarlayıcı olarak solunumun kesilmesi ile karakterize bir tablodur. Solunum ve solunum eforunun kesilmesi gece boyunca tekrarlayıcı bir biçimde devam eder. Solunumun tekrarlayıcı kesilmesi ve oksijen tüketiminde bozulma gece boyunca uykunun sık sık bölünmelerine yol açacaktır. Sonuçta ertesi gün hastanın gün boyunca uyumalarına ve gece boyunca da uyanık kalmasına neden olacaktır. Hastalar sıklıkla gün boyu uyku ya da uykusuzluk yakınmaları ile başvuracaktır.

Santral uyku apneli hastalar uyanıklık sırasında < 40 mmHg gibi normalin alt sınırlarında arteriyel  $PaCO_2$  eğilimi göstermektedirler.

Çalışmalar santral uyku apnesinin nadir olduğunu düşündürmektedir. Orta yaşlı ya da yaşlılarda ve erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla görülmektedir. Ancak tüm çalışmalar seks farklılığını desteklememektedir.

Santral uyku apnesinin teşhisi genel olarak tüm gece polisomnografik kayıtları gerektirir. Uyku sırasında geçici olarak solunum eforunun ortadan kalkması ile birlikte torakal ve abdominal solunum kas hareketlerinin olmadığı gösterilmesi ile konular. İdeal olarak özefajial basıncın ölçülmesini de içermelidir. Bununla birlikte, solunum hareketinin bir işareti olarak göğüs-abdomen duvarı hareketleri doğru olmayan tanıya yol açabilir.

Hiperkapnik solunum yetersizliği sıklıkla non invaziv noktürnal ventilasyon gerektirir. Böylece solunum güçlüğüne neden olan primer patolojinin açıklığa kavuşturulması tedavi için esastır.<sup>41</sup> Arteriyel kan gazları çoğunlukla yanıltıcıdır. Santral uyku apneli kişilerde hafif hipokapni, normokapni ve hiperkapni ile birlikte  $PO_2$  normal ya da düşük bulunabilir. Gece uyurken alınan kan gazı değerleri ile uyanıklık değerleri karşılaştırılmalıdır.

Santral uyku apnesinin tedavisi doğrudan altta yatan nedene bağlıdır. İdyopatik santral uyku apnesi sıklıkla oksijen ve asetazolamide cevap verir halbuki Cheyne stokes solunumu sıklıkla konjestif kalp yetmezliği ile birliktedir. En iyi tedavi sürekli pozitif hava basıncıdır ve solunum paternini regüle eder.

### Diğer Uyku Bozuklukları

#### Huzursuz bacak sendromu

Huzursuz bacak terimi ilk kez 1944 yılında Ekblom tarafından kullanılmıştır. 1995 yılında uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu tarafından kriterler saptanmıştır. Huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklıkla parestezi/disestezilerle birlikte ekstremiteleri hareket ettir-

me isteği, motor hareketlilik, istirahat sırasında semptomların kötüleşmesi ve ekstremiteler hareketleri ve yürüme ile geçici olarak düzelme, akşamları ya da geceleri semptomların kötüleşmesi gibi belirtilerle karakterizedir.<sup>42,43</sup>

HBS'da duyuşsal belirtileri tariflemek oldukça güçtür. Kişinin eğitimi ile bağlantılı olarak farklı şekillerde tariflenmektedirler. Duyusal belirtiler her zaman rahatsızlık vericidir ancak ağrılı olması gerekli değildir. Semptomları özellikle uzun bir süre oturulduğu zaman örneğin uçakta ya da uzun seyahatler sırasında belirginleşir. Belirtiler esas olarak bacaklardadır ancak bazı hastalarda kollarda hatta gövde de belirtiler görülebilir.

HBS'lu hastaların yaklaşık %80'inde uykuda periyodik, tekrarlayıcı bacak hareketleri görülür. Bu hareketler 20-120 sn aralarla görülebilen stereotipik hareketlerdir, kol ya da bacakların tekrarlayıcı fleksiyon hareketleri olup hastanın sık sık uyanmasına neden olur. Periyodik bacak hareketlerinin prevalansı yaş ile birlikte artma gösterir ve > 75 yaş kişilerde %50 oranlarına ulaşır.

HBS genel popülasyonda oldukça sık görülür ve popülasyonun %1-29'u bu yakınmalara sahip olsalarda sıklıkla yanlış tanı konulur ya da hastalar hekime başvurmazlar. Erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülür, tüm yaşlar etkilenir yinede orta yaşlarda (40-60) daha sıklıkla görülmektedir. Semptomlar zaman içerisinde giderek ilerleme gösterir. Remisyon oranı genel olarak düşüktür (< %20). Hastaların %25-92'de HBS'un aile öyküsü vardır.<sup>44</sup> Pedigri çalışmalarının çoğunda otozomal dominant bir geçiş paterni söz konusudur. Ancak otozomal resesif bir geçişde olasıdır. Kromozom 12q22-23 (otozomal resesif) ve kromozom 14q13-21 (otozomal dominant) muhtemelen genetik lokus olabilir.<sup>45,46</sup>

HBS'lu hastaların çoğunun idyopatik olduğu düşünülmektedir. İdyopatik olguların çoğunluğu olası herediterdir ve otozomal dominant geçişlidir.

HBS'nun en sık görülen sekonder nedenlerinden birisi demir eksikliği anemisisidir. BOS'da ferritin düzeyi düşüktür ve MR çalışmalarında striatum ve red nukleus da demir depolarında azalma görülmektedir.<sup>47</sup> Geç başlangıçlı ailesel özelliği olmayan HBS'lu hastalarda düşük serum ferritin düzeyi ve serum ferritin düzeyi ile klinik tablonun ciddiyeti arasında bir korelasyon saptanırken erken başlangıçlı familial özellikli HBS'da serum ferritin düzeyleri normal bulunmakta ve ferritin düzeyi ile klinik tablo arasında bir korelasyon gözlemlenmemektedir.

Hamilelikte de HBS görülmektedir ve bu durum demir eksikliğine olası folat eksikliğine bağlı olabilir.<sup>48</sup> Hamilelikte görülen HBS genel olarak doğum sonrasında ortadan kalkmaktadır.

Özellikle hemodialize ihtiyaç gösteren renal yetmezlikli hastalarda HBS sık olarak görülür. HBS'lu tüm hastalarda kan üre ve kreatin değerleri gözden geçirilmelidir.

HBS'nun diğer olası sekonder nedenleri myelopati, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, gastrik cerrahi, hipertiroidizm, sigara kullanımı ve fibromyaljidir.

Dopamin antagonistleri (nöroleptikler, metoklopramide), kafein, alkol, trisiklik antidepresanlar, bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri, lityum ve histamin H<sub>2</sub> blokerleri gibi ilaçlar da HBS'na neden olabilirler. İlacın kesilmesi ile bu tablo geriye dönebilir.

HBS'u Parkinsonlu hastalarda sık olarak görülmektedir. Ancak klinik çalışmalar tartışmalıdır ve PET, SPECT çalışmaları da farklı sonuçlar göstermektedir. Parkinsonlu hastalarda HBS görülmesi bilinmektedir ancak Parkinson sendromu ve HBS arasındaki bağlantı açık değildir. Bir olasılık demir, tirozin hidroksilaz için bir kofaktör olarak gereklidir Bu nedenle dopamin mekanizması ve demir arasında bir bağlantı düşünülebilir. Öte yandan dopamin agonistleri her iki hastalığın tedavisinde kullanılırken dopamin antagonistleri her iki hastalığında nedenlerinden birisidir.<sup>49</sup> Esansiyel tremorda da HBS'u görülebilir.

Huzursuz bacak sendromunda etkilendiği düşünülen diğer bir nörotransmitter sistemi de opioid sistemidir. Endojen opioid sistemin bir hipofonksiyonu sözkonusudur ve opioidlerle tedavi oldukça etkindir.

HBS'nun tanısı klinik kriterler göre konulur.

HBS'u düşünülen hastalarda tam kan sayımı, kan üre, kreatin değerleri, AKŞ, tiroid stimulan hormon, ferritin ve folat düzeyleri ölçülmelidir.

Eğer HBS tanısı klinik belirtilerle açık bir şekilde ortaya konuyorsa polisomnografi olguların çoğunda gerekli değildir.

Eğer klinik tablo belirgin değilse, tedavi etkisiz ise polisomnografi uygun bir test olabilir. Polisomnografi var olan uyku bozukluğunun derecesini ve uykuda görülen periodik hareketleri dökümante eder.

### Tedavi

Hastanın serum ferritin konsantrasyonu ölçümü yapılmadan ampirik olarak demir preparatı başlanılmamalıdır. Gastrointestinal kanaması olanlarda, sık kan veren kişilerde, adet kanamaları ağır olanlarda serum ferritin düzeyi ölçülmelidir. Eğer serum ferritin konsantrasyonu <20 mcg/l ise replasman tedavisi uygulanmalıdır. Serum ferritin düzeyinin < 45-50 mcg/l den daha düşük olması HBS'nun kliniği ile uyumludur. 325 mg ferrous sülfat ya da 200 mg ferrous glukonat yemekler arasında günde üç kez verilmelidir. Eğer gastrointestinal yan etki olursa günde iki doza düşülebilir Her doz ile birlikte 200 mg C vitamini eklenmelidir. 3-6 ayda bir ferritin düzeyi yeniden ölçülmelidir. Amaç serum ferritin düzeyinin > 50 mcg/l olmasıdır. IV demir tedavisi oral demir intoleransı olanlarda ve demir malabsorbsiyon durumlarında uygulanabilir.

**Diğer farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ise:**

Eğer mümkün ise antidepresan, nöroleptik ve kalsiyum blokerlerinin kullanılmaması.

Düzenli olarak yürüme, bisiklet kullanımı gibi aşırı olmayan fiziksel aktivite faydalı olabilir. Mental aktiviteyi harekete geçiren durumlar semptomları azaltabilir.

Farmakolojik olarak ise: 1- Dopaminerjik ilaçlardan Levodopa hem HBS'da hemde uykunun periyodik bacak hareketleri üzerine etkilidir. Kullanıldığı ilk gecesinde etki elde edilebilir. Genel olarak önerilen doz kısa sürede serbestleyen karbidopa/levodopa 25 mg/100mg ya da kontrollü salınan karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg.'dır.

Pramipeksol D2 ve D3 reseptör agonistidir. Başlangıçta 0.125 mg semptomların başlamasından iki saat önce tercihen yemek öncesinde verilir gerekli olursa doz artırılır. Başlangıç stabilizasyon sonrası kullanılan doz genel olarak 0.5 mg'dır.

Ropinirol muhtemelen pramiksiol kadar etkilidir. Bu da semptomların başlangıcından iki saat önce 0.25-0.5 mg olarak başlanır. İhtiyaca göre doz artımına gidilir. Hastaların çoğunda 2 mg ya da daha az doz gerekli olur.

Cabergoline yarı ömrü oldukça uzun (65-110 saat) olan bir agonisttir. 0.5 mg/gün olarak başlanır. Günlük ortalama dozu 2 mg'dır. Ergot bileşiklerine ait yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Opioid bileşikler de birçok hastada etkilidir. Ancak yan etkileri yaşamı kısıtlayabilir. Düşük etkili ajanlar propoksifen napsilat (100-200 mg), propoksifen hidroklorid (65-130 mg), kodein (30-60 mg) ya da tramadol (50-100 mg) hafif olgularda kullanılabilir.

Daha etkin ilaçlar, oksikodon (5-15 mg), hidrokodon (5-15 mg) ya da methadon (5-10 mg) dirençli hastalarda diğer ilaçların etkili olmadığı durumlarda seçilebilir.

Benzodiazepinler ve benzodiazepin reseptör agonistleri HBS da etkili olabilirler. Özellikle uykunun periyodik hareketlerine bağlı sık olarak görülen uyanıklık reaksiyonu durumunu azaltırlar.

Gabapentin HBS da etkilidir özellikle semptomlar ağırlı olduğunda tercih nedenidir. 1300-1800 mg dozlar gerekli olabilir.

**REM Uyku ile İlişkili Davranış Bozuklukları**

Parasomniler uyku sırasında ortaya çıkan anormal davranışsal motor fenomenlerdir. Primer uyku parasomnileri uyanma reaksiyonu bozuklukları gibi NREM uyku ile ilişkili olabilir (konfüzyonel uyanma reaksiyonları, uykuda yürüme ya da uyku terörü). Ya da REM uyku sırasında (REM uyku ile ilişkili davranış bozuklukları) görülür veya uyku evreleri ile ilişkili olmaksızın baş sallama, diş gıcırdatma ya da enürezis gibi parasomni örnekleri şeklinde karşımıza çıkabilirler.<sup>50</sup> Uyku sırasında görülen anormal

motor davranışlar spesifik karakteristiklerine göre de sınıflandırılabilir: a- ritmik ve stereotipik motor aktivite (huzursuz bacak sendromu-periyodik bacak hareketleri hastalığı, diş gıcırdatma, baş sallama), b- ritmik olmayan miyoklonik jerkler (hipnik jerkler), c- amaçsız, ritmik olmayan kompleks motor fenomenler (noktürnal epilepsi, noktürnal paroksizmal distoni), d- Ritmik olmayan, amaçlı kompleks motor davranışlar (uykuda yürüme, uykuda konuşma, REM uyku davranış bozukluğu).<sup>51</sup> REM uyku ile ilişkili davranış bozuklukları (RDB) parasomnilerin en sık görülen nedenlerinden birisidir ve tipik olarak uyku evreleri ile ilişkili oldukça şiddetli ve potansiyel olarak hasar oluşturabilen kompleks motor davranışlardır. REM uyku davranış bozukluğu hoş olmayan rüyalar, normal REM uykusu sırasında görülen REM atonisinin kaybı ile bağlantılı olarak bağırma, yataktan düşme, yumruklama ve vurma gibi rüyaların eyleme dönüşmesi davranışları ile karakterize bir parasomnidir.<sup>52</sup> Bu durum yaş ile ilişkili REM motor fonksiyonlarını etkileyen dejeneratif bir durumdur.

Schenck ve ark. tarafından ortaya atılan REM uyku davranışı bozuklukları (RDB) tanı kriterleri Uluslararası uyku hastalıkları tarafından yeniden gözden geçirilerek revize edilmiştir ve halen kullanılmaktadır (ICSD-R, American Academy of Sleep Medicine, 2001).<sup>53</sup>

REM uyku davranış bozuklukları tanı kriterleri (ICSD: 780.59-0):

A- Hastanın uyku sırasındaki şiddetli ve zarar verici hareketlerden dolayı yakınması

B- Rüya ile birlikte ekstremiteler ve vücut hareketleri

C- Aşağıdakilerden en az birisinin görülmesi:

Zararlı ya da potansiyel olarak zararlı uyku davranışları

Rüyaların hareketlerle gösterilmesi

Uykudaki davranışlar nedeni ile uyku bütünlüğünün kesilmesi

D- PSG sırasında REM uyku esnasında aşağıdaki elektrofizyolojik ölçümlerden en azından birisinin olması

a- Çene EMG'de yoğun bir şekilde tonus artışı

b- Çene ya da ekstremiteler EMG de yoğun fazık çekilmeler ya da REM uyku sırasında aşağıdaki davranışlardan bir ya da daha fazlası yoğun bir şekilde ekstremiteler ya da vücut hareketleri kompleks vahşi davranışlar hastalıklı birlikte epileptik aktivitenin olmaması

E- Semptomların mental bir hastalıkla birlikte olması fakat nörolojik bir hastalıkla birlikte olabilir

F- Diğer uyku hastalıkları (örn. Uyku terörü, uykuda yürüme) olabilir fakat davranışların nedeni olmamalıdır.

RDB, REM uyku sırasında, uykuya daldıktan sonra en azından 90 dakika sonra görülür ve gecenin ikinci yarısı



sında REM uyku sırasında çok yoğundur. Bu atakların sıklığı yılda bir ya da birkaç ataktan geceleri ataklara kadar değişkenlik gösterebilir.

RDB'un patogenezi halen açık değildir. Esas olarak beyin sapında lokalize olan çok sayıda nöral yapı potansiyel olarak patogeneizde rol oynayabilir. Bu yapılar ventral mezopontin bileşke, laterodorsal ve pedunkülopontin tegmental nukleus, ponsda lokus seruleus ve perilokus seruleus, mediyal medulla da magnosellularis, gigantosellularis ve paramedianus çekirdekleridir.<sup>54</sup> REM atonisinden sorumlu olan supraspinal bölge ponsda perilocus ceruleus-  $\alpha$  nukleusudur. Bu nukleusdaki nöronlar medulladaki nukleus retikularis magnosellularisdeki nöronları uyarır. Buradaki nöronlarda, spinal  $\alpha$ -motor nöronlara giden inhibe edici inen yolları aktive eder.  $\alpha$ -motor nöronların hiperpolarize olması da kas atonisine yol açar. Bu atonide glisin maddesi aracı olabilir. Keza medullar enkefalinergic nöronlarda rol oynayabilir.<sup>55</sup> Sonuçta REM atonisi özel nöronal devrelerin aktif paralizisidir.

Beyin sapını tutabilen çok sayıda nörolojik durum REM uyku ile ilişkili davranış bozuklukları ile sonuçlanabilir. Santral sinir sistemi lezyonu yok ise ve nörolojik bulgu yoksa idiyopatik REM uyku davranış bozukluğu olarak isimlendirilir. Geniş serilerde idiyopatik RDB %60 gibi oranlarda bildirilmektedir.<sup>56</sup> REM uyku davranış bozukluğunun prevalansı bilinmemektedir. Yine de prevalans yüksek gibi görülmektedir. 15-100 yaşları arasındaki bireylerde yapılan bir telefon sürvey çalışmasında genel olarak uykuda kişilerin %2'sinde anormal davranışlar olduğu bunların da ¼'nin RDB dolayı olduğu bildirilmiştir. RDB uzun süreli prevalans %0.4-0.5 olarak tahmin edilmektedir.<sup>57,58</sup> Olguların çoğunda semptomlar 50 yaşından sonra başlar. Hemen hemen olguların %90'ı erkektir.

Uyku periyodu sırasında ortaya çıkan şiddetli, kendini ve yanındakileri de yarayabilecek kompleks davranışlarla karakterizedir. RDB hastalarında REM döneminde rüyalara uygun şekilde hareketler ve şiddetli, zarar verici agresif davranışlar izlenir. Hastalar kendilerini ve sıklıkla yanında yatan partnerlerini yaralarlar. Ponto-genikulo-oksipital dalgalar REM de oksipital korteksde rüyaların görüntülenmesinde rol oynayabilir.

RDB klinikte akut ve kronik formlarda karşımıza çıkar. Akut formu trisiklik antidepressanlar, SSRI ya da MAO inhibitörleri gibi ilaç kullanımlarına bağlı olarak görülebilir ya da uzun süreli olarak kullanılan alkol, barbitürat, meprobromat gibi ilaçların bırakılmasına bağlı olarak görülebilir. Kafein alışkanlığı ya da çikolata kullanımı da böyle bir tablo ortaya çıkarabilir.

Kronik formu ise genel olarak 50 yaş üzerinde %80-90 oranlarında erkeklerde görülür. Prodromal bulguları genel olarak yoktur, hastaların %75'inde yavaş dalga uy-

kuşu artmıştır. Rüyalar şiddet içerir, davranışlar bu nedenle engellenme, şiddet ve agresyon gösterir. İştah ile ilişkili rüyalar görülmez.

Kronik form hastaların 2/3'de nörodejeneratif hastalık semptomları ile birlikte.

RBD, Parkinson hastalığı, multipl sistem atrofisi, Lewy Body demans gibi synükleinopatiler olarak isimlendirilen nörodejeneratif hastalıklarla güçlü bir birliktelik içersindedir.<sup>59-61</sup> Son dönemlerde bir taupati olan progres-sif supranükleer paralizi ile birlikte RDB görüldüğü bildirilmektedir.

Narkolepsili hastalarda da RDB görülebilir. Nörodejeneratif hastalıklı hastalarda REM davranış bozukluğu motor ve kognitif belirtilerin başlangıcından yıllar önce görülebilir.<sup>62,63</sup> Başlangıçta idiyopatik RDB bozukluğu olarak ele alınan hastaların takiplerinde nörodejeneratif hastalıklar görülebilmektedir. Bu nedenle idiyopatik RDB bozukluğu olan hastalarının yakın takibi nörodejeneratif hastalıkların erken tespitine olanak sağlayabilir.<sup>64</sup> Çalışmalar daha önceleri pür parasomni olarak düşünülen idiyopatik RDB'ların değişik nörolojik anormalliklerle birlikte olacağına işaret etmektedir.

RDB'da elektrofizyolojik bulgular:

REM uyku sırasında PSG olarak:

1- Çene EMG de kas tonusunda belirgin artış

2- Çene ve ekstremitelerde de yoğun bir şekilde fazik EMG aktiviteleri

İdiyopatik RBD'lı hastalarda tüm gece uyku yapılması genel olarak normaldir.<sup>65</sup> Bununla birlikte sıklıkla REM uyku yoğunluğunda artma ve yavaş dalga uyku yüzdesinde artma vardır.

#### Ayırıcı Tanı

Konfüzyonel uyanıklık reaksiyonu, uyurgezerlik, gece korkusu, uyku ile ilişkili nöbetler, kabuslar, posttravmatik stres sendromu, noktürnal panik atak, disosiyatif durumlar, OSAS ile ilişkili uyanma reaksiyonları, kardiopulmoner ve gastrointestinal bozukluklardan dolayı uyanma reaksiyonları ile karışabilir. Tedavi: Klonozepam faydalıdır. 0.5-2 mg/gece yeterli olabilir. Yatmadan önce alınması önerilir.<sup>66</sup> Hastaların çoğu tedaviye cevap verirler ancak ilacın kesilmesini takiben relapslar sık olarak görülür. Trisiklik antidepressanlar, karbamazepin, klonidin, karbidopa ya da levodopa, L-triptofan, klozapin, gabapentin, bir D2-D3 dopamin reseptör agonisti pramipeksol yararlı olabilir.<sup>67</sup> Son zamanlarda melatonin 3-12 mg/gece dozlarında tek başına ya da klonozepam ile birlikte kullanıldığında etkili görülmektedir.<sup>68</sup>

#### Narkolepsi

Narkolepsi kronik bir nörolojik hastalıktır ve gün içerisinde yoğun uyku atakları ile karakterizedir. Hastalar

geceleleri normal uykularını almış olsalar bile gündüzleri sık sık uyuma eğilimindedirler.

Narkolepsi tipik örnekleri ile ilk kez 1880 yılında Gelineau tarafından tariflenmiş ve bu terim ilk kez Gelineau tarafından kullanılmıştır.<sup>69</sup> Narkolepsili hastalar gülme, kızma ya da sevinç gibi emosyonel durumlarda sıklıkla kısa süreli olarak iki taraflı kas tonusu kaybı gösterirler. Bu durum ise katapleksi olarak isimlendirilir.<sup>70,71</sup>

Gün boyu yoğun uyku ve katapleksi narkolepsinin en önemli iki semptomudur. Narkolepsili bir şahıs uygun olmayan zamanlarda ve uygun olmayan yerlerde sıklıkla uykuya dalabilmektedir. Ve bu ataklar gün içerisinde sık sık tekrarlama özelliği gösterirler. Uyku paralizi ve hipnagojik halusasyonlar ise diğer görülen önemli belirtilerdir.<sup>72</sup> Gece uykularında bozulma narkolepside görülen bir bulgudur.

Narkolepsili hastaların sadece %20-25'i narkolepsinin tüm semptomlarını gösterirler (gün boyu uyku atakları, katapleksi, uyku paralizi ve hipnagojik halusasyonlar).

Narkolepsili hastaların tipik olarak uyku atakları kısa sürelidir. Bu süre 10-20 dakika arasındadır genellikle bir saatten daha kısa sürelidir.

Katapleksi örneğin heyecan verici bir emosyonel reaksiyonun sebep olduğu ani olarak ortaya çıkan bilateral kas tonusu kaybı olarak ifade edilir. Sıklıkla da gülme ile tetiklenir. Kızgınlık, öfke atakları sırasında, atletizm gibi fiziksel bir aktivite sırasında katapleksi atakları ortaya çıkabilir. Ani sürprizlerde katapleksi ataklarını başlatabilir. Katapleksi, narkolepsinin en spesifik semptomu olmasına rağmen narkoleptik hastalara için nadiren klinik olarak anlamlı problem ile birlikte olur.<sup>73</sup>

Katapleksi narkolepsili hastaların %60-100 de görülür ve gün içerisinde bir ya da daha fazla epizodlar şeklinde görülür.<sup>74</sup> Katapleksinin şiddeti değişkenlik gösterir. Atakların çoğu bir dakikadan kısadır. Nadiren yarım saate kadar uzayabilen status katapleptikus görülebilir. Atak sırasında hasta kol ve bacaklarını hareket ettiremez.

Narkolepsili hastaların %60'ında uyku paralizleri görülür. Hasta tam olarak uyandırılırsa ya da vücuduna bir stimulus verilir yani dokunulursa paralizi epizodu sonlanır. Tipik olarak birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar uzayabilir.<sup>75</sup> Uyku paralizi stres, uykusuzluk ya da uygun olmayan pozisyonlarda uyuma durumlarında daha sık görülür.

Hipnagojik ve hipnopompik halusasyonlar narkolepsili hastaların yaklaşık 2/3'de bildirilmektedir ve hastaların 1/3'de en azından haftada bir görülür. Halusasyonlar genellikle uykunun başlangıcında görülür. Halusasyonlar sıklıkla görseldir siyah beyaz ya da renkli hareketli cisimler şeklindedir.

Gece boyunca kısa süreli uyanmalar şeklinde gece uykuları narkolepsili hastalarda bozulmaktadır.

Narkolepsi hem erkeklerde hemde kadınlarda doğumdan itibaren herhangi bir yaşta görülebilir

Narkolepsili hastalarda semptomlar tipik olarak yaşamın ikinci dekadında görülmeye başlar. Hastalığın ilk birkaç yılında narkolepsili hastaların semptomları teşhis edilemez. Yaşlılarda beyin damar hastalıkları sonrası narkolepsi semptomları gelişebilir. Erkek ve kadınlar aynı oranlarda etkilenir.

Narkolepsi prevalansı kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde benzer prevalans değerleri göstermekte ve %0.02-0.05 arasında değişmektedir.<sup>76,77</sup> Narkolepsili hastaların değerlendirilmesinde aile öyküsü önemlidir. Genetik testlere başvurmak gerekebilir. Narkolepsili hastaların birinci dereceden yakınlarında risk %1-2 olarak bildirilmektedir. Başlangıç çalışmalarında narkolepsili Japon hastaların çoğunluğunda HLA DR2 antijeninin varlığı gösterilmiştir. Takiben tüm ırklarda sıklıkla DQ1 antijeni bulunmuştur.

Narkolepsili bireylerde HLA DQB1-602 ve HLA DQA-102 %85 ve %95 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır.<sup>78,79</sup>

HLA DQB1-0602 narkolepsili hastalarda en sık bulunan alleldir ve tanı için uygun bir testtir.

Narkolepsi HLA birlikteliğinin gözlenmesi bu hastalıkta otoimmünitenin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Son çalışmalar narkolepsili köpeklerde hipokretin reseptör 2 gen mutasyonunu (HCR2 mutasyonu) düşündürmektedir. Muhtemelen insanlarda da benzer durum söz konusudur. Başlangıç döneminde narkolepsili bazı hastalarda bu gen anormalitesi saptansa da narkolepsili birçok hastada bu durum gözlemlenmemiştir. Diğer bir olasılık ta hipokretin nöropeptid -gen anormalitesidir. Narkolepsili hastaların çoğunda BOS'da hipokretin-1 azalmıştır. Bu durum narkolepside hipokretinin etkilendiğini göstermektedir. Son çalışmalarda narkolepsili hastaların lateral talamuslarında hipokretin hücrelerinde azalma ya da tam kayıp olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen hipokretinler uykuyu düzenleyen esas nörotransmitterlerdir.<sup>80</sup>

### Etyoloji

Narkolepsili olguların çoğu idyopattir. Nadiren beyin sapı ya da diensefalon lezyonları ile birlikte semptomatik vakalar görülebilir. Hernekadar vakaların %99'u sporadik olsada, genetik faktör birinci dereceden yakınlar da önemlidir ve birinci dereceden yakınlar da normal popülasyona göre risk 30-40 kat daha fazladır.<sup>77</sup>

### Narkolepside Tanı

Narkolepsi tanısı klinik temel üzerinde konulur. Katapleksi gün boyu uyku atakları ile aynı anda görülebileceği gibi uyku ataklarından birkaç yıl sonrada ortaya çıkabilir. Katapleksi hastaların 1/3'de görülmeyebilir ya da yaş ilerlemesi ile birlikte azalma eğilimindedir.<sup>81</sup>

Katapleksi atağı sırasında arefleksi diğer geçici kas kuvvetsizliklerinin ayrıntı tanısında önemlidir.<sup>82</sup>

Uyku paralizileri narkolepsi için spesifik değildir. Hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar şizofreni, ilaç kullanımına bağlı olarak, Parkinson ya da metabolik ansefalopatilerde görülebilir.<sup>74</sup>

**Narkolepside Tam Kriterleri:** (Uyku hastalıklarının Uluslar arası sınıflandırması kısmen modifiye)

**Semptomlar:**

- 1- Gün boyu yoğun uyku atakları, katapleksi
  - 2- En azından son üç ayda hemen hergün, gün içerisinde uyku atakları ya da kısa uyku
  - 3- Yoğun emosyonel durumun tetiklediği ani bilateral kas tonusu kaybı (katapleksi)
    - a- Ani, bilateral kas tonusu kaybı
    - b- Güçlü emosyonel bir faktör tarafından provoke edilmiş olması
    - c- Şuur ve hafızanın korunmuş olması
    - d- Kısa süre
    - e- Kataplekside kullanılan ilaçlara yanıt (klomipramin, imipramin gibi)
  - 4- Uyku paralizisi, hipnagogik halüsinasyonlar, otomatik davranışlar
  - 5- Gece uykularında bozulma
    - A- Polisomnogramda:
      - Uyku latansı < 10 dak.
      - REM uyku latansı < 20 dakika
    - B- MSLT ort. Uyku latansı < 5
      - REM başlangıçlı iki ya da daha fazla uyku kaydı
- Diğer kriterler:
- HLA DQB1-0602 ya da DR2 pozitifitesinin gösterilmesi
- BOS'da hipokretin-1 (orexin-A) düzeyinde azalma
- Mental ya da medikal hastalık semptomlarının olmaması
- Polisomnografi gece uykusunu değerlendirmek için multipl sleep latency testi (MSLT) ise gün içindeki kısa uyku ataklarını değerlendirmek için uygundur. Narkolepsi tanısı gece uykusunun kalite ve kantitesini değerlendirmek ve ilk REM epokunun latansına karar vermek için polisomnografik değerlendirmeyi gerektirir. Narkolepsiden şüphelenilen tüm hastalarda tanıyı desteklemek ve uykunun şiddetine karar vermek için ise MSLT endikasyonu vardır. MSLT sırasında katapleksi öyküsü, < 5 dk. Kısa uyku latansı ve ikiden fazla REM uyku başlangıçlı periyot (SOREMP) bu hastalık için tipiktir.<sup>83</sup>

Narkoleptik kişilerde gece boyunca yapılan polisomnografi genellikle kısa uyku latansı, olguların %40-50'de bir sleep-onset REM periyod, sık sık arousal nedeni ile gece uykusunda bölünme ve total uyku zamanında azalma ve NREM ve REM uykuda yoğun hareketler görülür.

MSLT de, hastalara gün içerisinde 4-5 kez 2 saatlik aralarla 20 dakikalık kısa uyku şansı verilir. Uykuya dalıp dalmadığı sorulur. Hastayı stimüle edici durumlar ortadan kaldırılır. EEG kriterlerinden ortalama uyku latansı hesaplanır görülen uyku evreleri not edilir.

Ortalama uyku latansı ≤ 5 dakika ve iki ya da daha fazla sleep onset REM periyot ya da her ikisi narkolepsili hastaların %85'den fazlasında kaydedilir.<sup>84</sup>

**Tedavi**

Narkolepsi yaşam boyu sürececek bir hastalıktır, tedavi stratejisi semptomatik olacaktır. Farmakolojik olmayan tedavi önemlidir ancak tek başına yetersizdir.

1- Yaşam biçiminde değişiklikler; hastanın eğitilmesi çok önemlidir. Uykusuzluktan ve düzensiz uyku durumlarından kaçınılmalıdır.

Farmakoterapinin amacı hastayı uyanık tutmak, katapleksi ataklarını azaltmaktır.

Yoğun gün boyu uyku için psikostimulanlar verilir. metil fenidat, dekstroamfetamin, pemolin ve metamfetamin gibi psikostimulanlar gün boyu uykuyu engellemek için kullanılırlar. Bu ilaçlar katapleksi üzerine sınırlı bir etkiye sahiptir. alışkanlık yapıcı potansiyelleri, semptomimetik yan etkileri, gece uykusu üzerine olan negatif yan etkileri ve bazen görülen psikiatrik komplikasyonları nedeni ile yoğun bir şekilde kullanılamazlar.

Modafinil amfetamin benzeri stimulanlara alternatif olarak sunulan bir ilaçtır ve gün boyu uyku üzerine yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bazı hastalarda etkisi yeterli değildir.

Klinik çalışmalarda modafinilin hastaların uyku ataklarını %71 gibi yüksek oranlarda azalttığı gösterilmiştir.<sup>85</sup>

Amfetamin benzeri stimulanlar ve modafinilin santral sinir sisteminde presinaptik olarak dopaminerjik transmisyonu stimüle ederek etki ettiğine inanılmaktadır.

Antidepresanlar, REM uyku üzerine süprese edici etkilerinden dolayı katapleksi, uyku paralizisi ve hipnagogik halüsinasyonları tedavi etmek için kullanılırlar.

Selegilin irreversible MAO-B inhibitörüdür 20 mg/gün dozlara kadar çıkılabilir.

Gece uykularını düzenlemek için hipnotikler ve sodyum oxybate kullanılabilir.

Katapleksi tedavisi için trisiklik antidepresanlar, SSRI grubu antidepresanlar, sodyum oxybate (gama hidroksi butirat) ve norepinefrin geri alımını inhibitörleri (NERİ) kullanılabilir.

Sodyum oxybate GABA'nın bir endojen metabolitidir. GABA, dopamin, serotonin ve endojen opioidleri üzerine nöromodülatör etkiye sahiptir. Özellikle katapleksi üzerine etkilidir.

Sodyum oxybate yavaş uykuyu stabilize eder, katapleksi azaltır keza uyku paralizi ve hipnagogik halusasyonlar gibi REM fenomenlerini azaltır ve gün boyu uykuyu düzenler.

#### KAYNAKLAR

1. Vanderveken OM, Oostveen E, Boudewyns AN, Verbraecken JA, Van de Heyning PH, De Backer WA. Quantification of pharyngeal patency in patients with sleep-disordered breathing. *QJ Med* 2005;67:168-79.
2. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration* 2003;70:320-7.
3. Hoffstein V. Apnea and snoring: State of the art and future directions. *Acta Otorhinolaryngeal Belg* 2002;56:205-36.
4. Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep Related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
5. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Clinical practice review committee: Hypopnea in sleep disordered breathing in adults. *Sleep* 2001;24:469-70.
6. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, ed 2: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy Sleep Medicine; 2005.
7. Shochat T, Pillar G. Sleep apnea in the older adult: pathophysiology, epidemiology, consequences and management. *Drugs Aging* 2003;20:551-60.
8. Roehrs T, Conway W, Wittig R, et al. Sleep-wake complaints in patients with sleep related respiratory disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:520-3.
9. Aldrich MS. Sleep medicine. Oxford University Press, New York 1999.
10. Launois SH, Pepin JL, Levy P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity? *Sleep Med Rev* 2007;11:87-97.
11. De Backer WA. Central sleep apnoea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective. *Eur Respir J* 1995;8:1372-83.
12. Ancoli I, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen M et al. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea and mortality in older man. *Chest*, 2003;124:1400-5.
13. Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, Limacher MC, Mills RM Jr, Block AJ. Effect of cardiac transplantation on Cheyne stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol* 1995;76:632-4.
14. Perren A, Fischler M, Maggiorini M. A case of central alveolar hypoventilation in medullary thyroid cancer. *Swiss Med Wkly* 2004;134:110-1.
15. Ball JA, Warner T, Reid P, Howard RS, Gregson NA, Rosson MN. Central alveolar hypoventilation associated with paraneoplastic brain stem encephalitis and anti Hu antibodies. *J Neurol* 1994;241:561-6.
16. Sullivan C. Breathing in sleep. In: J Orem, C Barnes, eds. *Physiology in sleep*. Academic Press, New York, p.214-72.
17. Dempsey J, Skatrud J. A sleep induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Resp Dis* 1986;133:1163-70.
18. Kuna S, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991;266:1384-9.

19. Abad VC, Guilleminault C. Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders; Central Sleep Apnea 2005. p.207-22.
20. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement primary muscle disorders: assesment and management. *Q J Med* 1993;86:175-89.
21. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57:1290-5.
22. Smith P, Calverly P, Edwards R. Hypoxemia in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:884-8.
23. Krachmann S, Criner G. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med*. 1998;19:139-55.
24. Chokroverty S. Physiologic changes in sleep. In: S Chokroverty (Ed) *Sleep Medicine. Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*. Butterworth Heinemann, Boston, MA, pp.95-126.
25. Devereaux MW, Keane JR, Davis RL. Automatic respiratory failure associated with infarction of the medulla. Report of two cases with pathologic study of one. *Arch Neurol* 1973;29:46-52.
26. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G, Partinen M. Central sleep apnea and partial obstruction of the upper airway. *Ann Neurol* 1987;21:465-9.
27. Hui SH, Wing YK, Poon W, Chan YL, Buckley TA. Alveolar hypoventilation syndrome in brain stem glioma with improvement after surgical resection. *Chest* 2000;118:266-8.
28. Ios C, Estournet-Mathiaud B, Pinard JM, Cheliout Heraut F. Sleep disorders caused by brainstem tumor case report. *J Child Neurol* 2001;16:767-70.
29. Kemp AM, Stoodley N, Copley C, Coles L, Kemp KW. Apnoea and brain selling in non-accidental head injury. *Arch Dis Child* 2003;88:472-6.
30. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep disordered breathing in patients with acute supra and infratentorial stroke. *Stroke* 1997;28:1765-1772. Wesswendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep disordered breathing among patients with first ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-7.
31. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:820-1.
32. Clay A, Behnia M, Brown K. Mitochondrial disease: a pulmonary and critical-care medicine perspective. *Chest* 2001;120:634-48.
33. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849-56.
34. Saeed MM, Spriggs D, Alger JR, et al. Functional magnetic resonance imaging of the brain in response to hypercapnia in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A45.
35. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. *Rev Pneumol Clin* 2002;58:83-90.
36. Jonczac L, Sliwinski P, Cieslicki J. Ten years experience of the sleep laboratory at the institute of tuberculosis and lung disease in Warsaw. *Pneumonol Alergol Pol* 2001;69:538-44.
37. Fleetham JA. Is chronic obstructive pulmonary disease related to sleep apnea-hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:3-4.
38. Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003;24:207-22.
39. Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, Berthon-Jones M, Kelly DT, Sullivan CE. The role of central chemosensitivity in central apnea of heart failure. *Sleep* 1993;16:37-8.
40. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173-80.

41. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes in: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 1997. p.1633.
42. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
43. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrom. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Movement Disorders* 1995;10:634-42.
44. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41.
45. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59:215-9.
46. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-92.
47. Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Early CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.
48. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:1563-7.
49. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-4.
50. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep behavior disorder. In: Guilleminault C, ed. *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier B.V. 2005.
51. Montplaisir J. Abnormal motor behaviour during sleep. *Sleep medicine*, 2004;5(Suppl.1):31-4.
52. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep* 2002;25:120-38.
53. Schenck CH, Bundlie SR, Hinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioural disorders in human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
54. Lai YY, Siegel J. Muscle atonia in REM sleep. In: Mallick BN, Inoue S, eds. *Rapid eye movement sleep*. Narosa Publishing House, New Delhi. 1999.p.69-90.
55. Fort P, Rampon C, Gervasoni D, Peyron C, Luppi PH. Anatomical demonstration of a medullary enkephalinergic pathway potentially implicated in the oro-facial muscle atonia of paradoxical sleep in cat. *Sleep Res Online* 1998;1:102-8.
56. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory finding in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-9.
57. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behaviour disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev* 1997;1:57-69.
58. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin. Psychiatry* 1997;58:369-76.
59. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al. Sleep-related injury in the elderly-an epidemiologic study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513-7.
60. Comella CL, Nardine TM, Diedrich NJ, Stebbins GT. Sleep related violence, injury and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-9.
61. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, et al. REM sleep behaviour disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, 1998;51:363-70.
62. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, et al. REM sleep behaviour disorders in multipl system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-7.
63. Schenck ve Mahowald sleep 2002, Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder:demographic, clinical and laboratory finding in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-9.
64. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behaviour disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-52.
65. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, et al. Nörodegeneratif hastalıklar için erken bir işaret olarak hızlı göz hareketleri (REM) uykusu davranış bozukluğu:tanımlayıcı bir çalışma. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
66. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, revised (ICSD-R). Diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Academy of Sleep Medicine 2001. p.141-214.
67. Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by co-morbid disease. *Neurology*, 2000;54(Suppl 1):8-15.
68. Fantini M, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2003;61:1418-20.
69. Gelineau J. De la narcolepsie Gaz Hop (Paris) 1880;53:626-8.
70. Aldrich MS. The neurobiology of narcolepsy-cataplexy. *Prog Neurobiol*, 1993;41:533-41.
71. Honda Y. Clinical features of narcolepsy. In: Honda Y, Juji T, ed. *HLA in narcolepsy*. Berlin:Springer-Verlag, 1988:24-57.
72. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy MJ CASDA. *ICSD-International classification of sleep disorders. Diagnosticcoding manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1990.
73. Aldrich MS lit, Honda Y Lit, Nishino S, Mignot E. Pharmacologic aspect of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27-78.
74. Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurol Clin* 1996;14:545-71.
75. Aldrich MS. Narcolepsy. *N Engl J Med* 1990;323:389-94.
76. National Institutes of Health. National Heart L, and Blood Institute. *Narcolepsy*. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; NIH Publication 1996;96-3649.
77. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:16-22.
78. Kadatoni H, Faraco J, Mignot E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. *Genome Res* 1998;8:427-34.
79. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1-602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012-20.
80. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot F. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
81. Khatami R, Bassetti CL. Narcolepsy. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:339-48.
82. Krahn LE, Boeve BF, Olson EJ, Herold DL, Silber MH. A standardized test for cataplexy. *Sleep Med* 2000;1:125-30.
83. Guilleminault C. Cataplexy in narcolepsy. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, editors. *Proceedings of the First International Symposium on Narcolepsy*. Montpeiller: Spectrum Publications, Inc 1976:125-43.
84. American Sleep Disorders Association. *International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual*. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association; 1997.
85. Billiard M, Besset A, Montplaisir J, et al. Modafinil: a double blind multicentric study. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):107-12.