

Neurophysiological And Neuropsychological Assessment Of Cognitive Function In Patients With Restless Legs Syndrome

Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Nörofizyolojik Ve Nöropsikolojik Olarak Değerlendirilmesi

Burcu ERAY¹, Ferah KIZILAY², Nur Ebru BARCIN²

¹ Gönen Public Hospital, Gönen/Balıkesir, Türkiye

²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence

Burcu ERAY

e-mail : burcueray84@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.03.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 03.04.2023

 Burcu ERAY <http://orcid.org/0009-0008-2613-0555> burcueray84@gmail.com

 Ferah KIZILAY <http://orcid.org/0000-0002-0656-6959> ferah@akdeniz.edu.tr

 Nur Ebru BARCIN <http://orcid.org/0000-0003-3611-8580> ebrubarcin@gmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 15- 21 DOI: <https://doi.org/10.58961/hmj.1456243>



Abstract

Introduction

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorymotor neurological disorder shown a negative impact on sleep and quality of life. Recent studies also claim that cognitive dysfunction is accompanied with RLS. The purpose of this study is to evaluate cognitive functions detected by neuropsychological and neurophysiological tests of patients with RLS.

Materials and Methods

Fifteen patients with RLS fulfilled the diagnostic criteria proposed by the International RLS Study Group were enrolled into the study. Fifteen healthy voluntary with similar demographic characteristics were also enrolled into the study as a control group. Seven cognitive tests were used: Mini Mental State Examination, Verbal Fluency Tests (letter and category), Trail Making Test (A and B), Judgement of Line Orientation Test, Digit Span Test, Wisconsin Card Sorting Test and Coloured Progressive Matrices Test. The event related potentials (ERPs) including P300 and Mismatch Negativity were recorded using auditory oddball paradigm.

Results

There were no statistically significant difference between the cognitive test scores and ERPs results of the RLS patients and control group.

Conclusion

Consequently this is the first study evaluating cognitive functions in patients with RLS by using neuropsychological and neurophysiological tests at the same time. We cannot find any evidence suggesting cognitive dysfunction in RLS patients group

Keywords

Restless Legs Syndrome, cognitive function

Özet

Amaç

Huzursuz bacak sendromu (HBS) uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiş ve son çalışmalarda kognitif disfonksiyonu da bünyesinde barındırdığı ileri sürülen sensorimotor nörolojik bir bozukluktur. Bu çalışmanın amacı HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre HBS tanısı konan 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara farklı kognitif alanları değerlendiren mini mental durum testi, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), iz sürme testi A ve B, çizgi yönünü belirleme testi, sayı menzili testi, Wisconsin kart eşleştirme testi ve renkli progresif matrisler testini içeren bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Elektrofizyolojik olarak olaya ilişkin endojen potansiyellerden (OİEP) P300 ve uyumsuzluk negativitesi (MMN) işitsel oddball paradigması kullanılarak kayıtlandı

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu arasında nöropsikolojik test skorları ve OİEP parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma HBS hastalarında kognitif fonksiyonların hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik açıdan birlikte değerlendirildiği ilk araştırma olup hastalarda kognitif disfonksiyon varlığını düşündürdüren bir kanıtı sağlamadı.

Anahtar Kelimeler

Huzursuz Bacak Sendromu, kognitif fonksiyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bacaklarda hoş olmayan ve rahatsız edici bir hisle birlikte bacakları hareket ettirme isteğine sebep olan, bacakları hareket ettirmekle semptomlarda tamamen veya kısmen rahatlama ve istirahatte ve gece semptomlarda kötüleşmeyle karakterize sensorimotor nörolojik bir bozukluktur [1,2]. İlk olarak 1683 yılında Thomas Wills tarafından tanımlanmış [3] ve ilk vaka serisi 1945'te Ekbom tarafından bildirilmiş [4] olsa da, hastalık tanı kriterleri ilk kez 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group-IRLSSG) adına Walter ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda yayınlanmıştır [2].

HBS çoğu vakada primer (idiopatik) olarak ortaya çıkmakta, ancak birçok medikal duruma bağlı olarak ortaya çıkan sekonder (semptomatik) grup da oldukça sık görülmektedir [5]. Primer HBS'nin sebebi bilinmese de özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda otozomal dominant geçiş söz konusudur [6]. HBS'nin sekonder olarak en sık sebepleri arasında demir eksikliği [7,8], üremi [9], diyabetik polinöropati [10], gebelik [11], antidepresan kullanımı [12] gibi daha birçok durum bulunmaktadır.

Patofizyolojide ise dopamin metabolizmasındaki disfonksiyonun rol aldığı öne sürülmektedir ve tedavide dopaminergik ajanlara olumlu yanıtın olması da bu durumu desteklemektedir [13].

HBS'nin uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir [14,15,16]. Son çalışmalarda HBS hastalarında "kognitif defisit" varlığı da ileri sürülmektedir, ancak bu konuyla ilgili henüz bir görüş birliği yoktur [17,18,19]. Pearson ve arkadaşları HBS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle prefrontal korteks fonksiyonlarının etkilendiği bir kognitif defisit varlığını bildirmişlerdir [17]. HBS hastalarının uyku sınırlı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise hasta grubu prefrontal fonksiyon testlerinde kontrollere göre daha iyi bir performans göstermişlerdir [18].

Bu çalışmanın amacı da HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını ve eğer kognitif disfonksiyon saptanırsa kullanılan nöropsikolojik testlerle elektrofizyolojik testlerin korelasyonunu araştırmaktır.

Uzmanlık tezi olan çalışmamızda nöroloji polikliniğine başvuran ve primer sekonder ayrımı yapılmaksızın HBS tanısı alan hastaların nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 [20,21,22] ve uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity-MMN) [23,24]

kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapılarak bu grup hastalar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş normal kontrollerle karşılaştırılmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili hem nöropsikolojik testler hem de elektrofizyolojik testlerin bir arada kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma bu konudaki literatüre katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya 1(bir) yıllık süre içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine çalışma yürütücüsünün çalıştığı mesai saatleri içerisinde başvuran ve primer veya sekonder HBS tanısı konmuş hastalar dâhil edildi. Hasta grubunun oluşturulmasından sonra kontrol grubu olarak aynı polikliniğe başvuran ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş gönüllüler belirlendi. Seçilmiş olan hasta grubu karşılaşımla sıklığı nadir olan bir popülasyon olduğu için literatürde yer alan benzer çalışmalardaki [17,18] olgu sayısı temel olarak alındı.

Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, nöroloji kliniğinde gerekli tetkikleri tamamlanarak IRLSSG tanı kriterlerine [2] göre huzursuz bacak sendromu tanısı konan ve primer-sekonder ayrımı yapılmış, 18 yaşından büyük tüm hastalar dâhil edildi. Onam formunu dolduran, nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olmayan tüm gönüllüler çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere değerlendirildi.

Hariç tutulma kriterleri

Hasta grubu için şikâyetleri HBS tanımına uysa da IRLSSG tanı kriterlerini [2] karşılamayanlar, 18 yaşından küçükler, diğer önemli uyku ve hareket bozuklukları olanlar, demansı olanlar ve onam formunu imzalamayarak çalışma testlerini tamamlamayanlar ile kontrol grubu için nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olan gönüllüler çalışmaya alınmadı.

Çalışmanın Seyri

Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve onam formunu imzalayan tüm hastaların Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale-JHRLSS) (Çizelge 1) [31] ile hastalık şiddeti belirlendi. HBS'ye yönelik aldıkları bir tedavi varsa kesilmeden

nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 ve MMN kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların demografik özelliklerinin, hastalık şiddetinin, varsa HBS tedavisi için aldıkları ilaçların ve yapılan testlerin sonuçlarının kaydedildiği bir çalışma formu dolduruldu.

Hasta grubuyla benzer olarak kontrol grubundaki denekler için aynı kognitif değerlendirme test sonuçları ve benzer demografik veriler için başka bir form düzenlendi. Hastalar ve kontrol grubu; nöropsikolojik test skorları, P300 amplitüdü ve latansı ve MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü açısından karşılaştırıldı.

Çizelge 1. Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (JHRLSS) [31].

Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (JHRLSS)	
Skor	HBS semptomlarının genellikle gün içindeki başlangıç zamanı
0 (hiç)	Semptom yok
1 (hafif)	Yatarken ve / veya uyku süresi boyunca (yatma saatinden önceki 60 dk içinde ya da yalnızca yatağa giderken ya da yattıktan sonra gece boyunca)
2 (orta)	Akşam (18:00 veya daha geç) Semptomlar 18:00 ile her zamanki yatma saati arasında herhangi bir zamanda başlayabilir
3 (şiddetli)	Öğleden sonra (18:00'den önce) Semptomlar öğleden sonra başlayabilir ya da tüm gün boyunca mevcut olabilir

Veri Toplama Araçları

Nöropsikolojik test bataryası

Farklı kognitif alanları değerlendirmek için tüm hasta ve kontrol grubuna mini mental durum testi (Mini Mental State Examination-MMSE) [25], verbal akıcılık testi (harf ve kategori) [26], iz sürme testi A ve B (İST A ve B) [27] çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT) [28], sayı menzili testi (SMT) [29] Wisconsin kart eşleştirme testi (Wisconsin Card Sorting Test-WCST) (64 kartlık) [28] ve renkli progresif matrisler testini (Coloured Progressive Matrices Test-CPMT) [28,30] içeren bir nöropsikolojik test bataryası; sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada yaklaşık 90-120 dakika süre içinde uygulandı.

Nörofizyolojik testler

Kognitif fonksiyonları elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için tüm deneklere sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada Medelec Synergy EMG-Uyarılmış Potansiyel cihazıyla P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. P300 için Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan traselerde N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 dalgalarından pikten pike kadar olan amplitüdü ölçüldü. [20,21,22] MMN için söylendi. Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan ve aykırı uyarımla elde edilen traseden standart uyarımla elde edilenin çıkarılmasıyla oluşan fark traselerinde MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonrası elde edilen veriler “SPSS (Statistical package for the social sciences) 16.0 for Windows” paket programına girildi. Grupları oluşturan denek sayıları parametrik test kullanımına olanak tanımadığından normal dağılıma uysun uymasın değişkenlerin gruplar arasında fark içerip içermediği Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal değerlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 hasta (10 kadın, 5 erkek) ve 15 kontrol (10 kadın, 5 erkek) değerlendirildi. Hasta grubu için ortalama yaş $48 \pm 10,5$ iken, kontrol grubunda ise $46,9 \pm 8,7$ idi ($p=0,562$). Hasta grubu için ortalama eğitim süresi $8,6 \pm 4,1$ yıl iken, kontrol grubunda ise $9 \pm 4,1$ idi ($p=0,829$). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından anlamlı fark yoktu (Çizelge 2).

Çizelge 2. Deneklerin demografik özellikleri.

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
Yaş	$49 \pm 10,5$	$46,9 \pm 8,7$	0,562
K/E*	10/5	10/5	1,000
Eğitim süresi (yıl)	$8,6 \pm 4,1$	$9 \pm 4,1$	0,829

*K:kadın, E: erkek

Nöropsikolojik test skorları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı, ancak hasta grubunda 1 kişi İST B'yi tamamlayamadığı için değerlendirme bu hastanın sonucu dikkate alınmadan yapıldı.

Tüm nöropsikolojik test sonuçlarının ortanca ve minimum-maksimum değerleri Çizelge 3’de özetlendi.

Çizelge 3. Nöropsikolojik test sonuçları

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
MMSE	28 (27-30)	29 (26-30)	0,631
Verbal akıcılık _{Harf}	29 (14-80)	34 (14-64)	0,724
Verbal akıcılık _{Kategori}	16 (9-25)	17 (11-29)	0,253
İST A (sn)	65 (27-138)	49 (19-91)	0,309
İST B (sn)	94 (50-334)	108 (42-220)	0,727
ÇYBT	21 (1-27)	20 (12-27)	0,492
İleri SMT	6 (4-8)	5 (4-7)	0,309
Geri SMT	4 (2-6)	4 (3-6)	0,677
WCST _{ToplamDoğru}	39 (19-55)	41 (20-58)	0,934
WCST _{TamamlananKategori}	2 (0-5)	2 (0-5)	0,473
WCST _{PerseveratifTepki}	6 (0-25)	8 (0-29)	0,145
WCST _{PerseveratifHata}	2 (0-18)	6 (0-26)	0,118
CPMT	31 (13-35)	27 (8-36)	0,868

Fz, Cz ve Pz elektrodlarından kayıtlamayla elde edilen traselerden ölçülen N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 amplitüdü parametreleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü (Amplitüdü₁) ve pik-“baseline” amplitüdü (Amplitüdü₂) değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen P300 ve MMN için ölçülen değerlerin her gruptaki ortanca ve minimum-maksimum değerleri Çizelge 4 ve 5’de özetlendi.

Çizelge 4. P300 sonuçları

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri	
Fz	Latans (ms)	350 (315-619)	339 (299-375)	0,110
	Amplitüdü (µV)	10 (3,3-20,8)	13,7 (4-34,8)	0,198
Cz	Latans (ms)	350 (314-582)	341 (299-375)	0,272
	Amplitüdü (µV)	14,1 (6,4-23,8)	14,8 (8,2-29,6)	0,263
Pz	Latans (ms)	306 (314-582)	341 (298-375)	0,059
	Amplitüdü (µV)	14,3 (6,8-24)	15,2 (8,8-25)	0,547

Çizelge 5. MMN sonuçları.

	Hasta	Kontrol	<i>P</i> Değeri	
Fz	Başlangıç Latansı (ms)	111 (82-189)	100 (86-143)	0,263
	Pik Latansı (ms)	188 (144-285)	191 (136-247)	0,534
	Süre (ms)	162 (107-252)	180 (108-256)	0,561
	Amplitüdü ₁ (µV)	7,5 (2,1-11,7)	6 (2,6-12,9)	0,177
	Amplitüdü ₂ (µV)	9,0 (3,3-20,8)	7,2 (4,0-19,2)	0,430
	Cz	Başlangıç Latansı (ms)	111 (82-189)	100 (76-151)
Pik Latansı (ms)		188 (144-285)	194 (120-247)	1,000
Süre (ms)		162 (89-252)	180 (108-256)	0,152
Amplitüdü ₁ (µV)		7,7 (4,8-17,5)	8,6 (3,4-12,5)	0,561
Amplitüdü ₂ (µV)		11 (4,0-25,4)	10,2 (5,1-24,2)	0,520
Pz		Başlangıç Latansı (ms)	112 (82-189)	100 (76-155)
	Pik Latansı (ms)	188 (144-285)	192 (119-247)	0,740
	Süre (ms)	148 (89-252)	182 (108-256)	0,068
	Amplitüdü ₁ (µV)	7,1 (3,1-13,3)	6,7 (2,9-15,9)	0,534
	Amplitüdü ₂ (µV)	8,8 (3,7-22,1)	7,3 (5,0-19,6)	0,740

Hasta grubundaki deneklerin 13’ü primer, sadece 2’si sekonder HBS idi. Sekonder olanların birinde altta yatan etyoloji demir eksikliği ve SSRI kullanımı, diğerinde ise diyabetik polinöropatıydı. Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde hafif, orta ve şiddetli HBS olan hasta sayısının 5’er kişi olarak eşit dağıldığı görüldü. Destekleyici klinik özellikler sorgulandığında hastaların 6’sında aile öyküsü, 10’unda dopaminerjik tedaviye yanıt ve 2’sinde periodik bacak hareketi öyküsü olduğu öğrenildi. Dopaminerjik tedavi alan 10 hastanın hepsi pramipeksol kullanıyordu, sadece 1 hasta beraberinde gabapentin de alıyordu. Hasta grubu içinde HBS etyolojisine, şiddetine veya hastanın tedavi alıp almadığına göre yapılan alt gruplardaki vaka sayıları istatistiksel analiz için yetersiz olduğundan

yapılan test sonuçları hasta grubu içinde birbirleriyle karşılaştırılmadı. Ancak test sonuçları her alt grup için yaşları ve eğitim seviyeleri ile uyumlu bulundu ve tedavi alan ve almayan hastaların nöropsikolojik test skorları ve elektrofizyolojik test sonuçları benzerdi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalara tüm kognitif alanların değerlendirildiği bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen OİEP'den P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. Kognitif test sonuçlarını etkileyen yaş, cinsiyet ve eğitim süresi gibi faktörleri ortadan kaldırmak için hastalarla bu özellikler bakımından eşleştirilmiş kontroller alınarak aynı testler onlara da uygulandı. Yapılan istatistiksel analizler sonucu nöropsikolojik test skorları ve P300 ve MMN parametreleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı, eğer hasta grupta kognitif disfonksiyon gösterilseydi, kullanılan nöropsikolojik testlerle nörofizyolojik testlerin korelasyonu da analiz edilecekti.

Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma 2005 yılında Pearson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [17]. Çalışmada en az iki haftadır ilaç tedavisi almayan ve JHRLSS'ye göre orta derecede semptomatik olan HBS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında uykusuzluğa duyarlı ve prefrontal korteks odaklı olduğu daha önce gösterilen İST B'yi tamamlama süresi anlamlı derecede uzun ve verbal akıcılık-kategori testindeki kelime sayısı anlamlı derecede az saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada total uyku süresi ve uyku etkinliği de değerlendirilmiş ve hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Fulda ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBS hastalarında kognitif bozukluğu araştırmak ve defisit saptanırsa potansiyel belirleyicilerini bulmak amacıyla tedavisiz 23 HBS hastası yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından birebir eşleştirilmiş 23 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve kısa süreli dikkat ve verbal akıcılık performansı hasta grupta daha kötü saptanmıştır [32]. Korelasyon testlerinde ise gösterilen bu kognitif defisit HBS şiddeti, uyku kalitesi ve depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri polisomnografi veya uyku değerlendirme ölçekleri kullanarak deneklerin uyku süresi ve kalitesini değerlendirmemiş olmamızdır. Çünkü bu çalışmalarda gösterildiği üzere uykusuzluğa duyarlı testlerde

düşük performans saptanmasının sebebinin HBS'ye bağlı uyku kalitesi ve süresinin azalmasına bağlı olabileceği öne sürülebilir.

Gamaldo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrol grubu olarak uyku kısıtlı gönüllüler seçilmiş ve tedavi almayan HBS hastaları ile yapılan karşılaştırmada uyku süreleri arasında fark olmasa da hasta grubunda uyku verimliliği anlamlı derecede daha az ve verbal akıcılık harf ve kategori testlerindeki kelime sayısı anlamlı derecede daha çok saptanmıştır [18]. Uyku kısıtlı kontrollerin kullanıldığı bu çalışmada Pearson ve arkadaşlarının çalışmasının aksine HBS hastalarının kronik uykusuzluğa adapte oldukları için uyku kaybına duyarlı testlerde daha iyi bir performans sergiledikleri öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda uyku parametreleri değerlendirilmese de kontrol grubu seçilirken uyku bozukluğu olmayan gönüllüler dahil edilmiştir ve iki grup arasında kognitif açıdan fark saptanmaması HBS hastalarının uyku kaybına karşı kompensatuvar bir uyanıklık geliştirdikleri düşüncesini desteklemektedir.

Bir başka çalışmada ise 26 HBS hastası ile 208 kontrol karşılaştırılmış ve ortalama yaş, eğitim süresi ve kognitif skorlarda iki grup arasında fark saptanmamıştır [19]. HBS hastalarının tedavi alan ve almayan alt gruplarına uygulanan nöropsikometrik değerlendirme testlerinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısı az olsa da çalışmamız bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmadaki kontrol sayısının hasta sayısının nerdeyse 10 katı olması istatistiksel olarak gücünü arttırmıştır.

2011 yılında yayınlanan ve örneklemin genel popülasyondan seçilerek hasta grubu için 41 HBS pozitif ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 133 HBS negatif katılımcının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kognitif fonksiyon açısından iki grup arasında fark saptanmasa da HBS semptom sıklığı haftada 2'den fazla olan alt grupta kontrol grubuna göre WCST performansında bozulma gösterilmiştir [33]. Yazarlar ilk kez bir popülasyon çalışmasında psikiyatrik bozukluğu olmayan ve psikoaktif ilaç kullanmayan HBS'li olgularda yürütücü işlev bozukluğunun gösterildiğini ve bu kognitif defisit de HBS şiddetiyle bağlantılı olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda semptom sıklığını değil semptomların gün içindeki başlangıç zamanını temel alan bir şiddet ölçeği kullanılmıştır ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği birden fazla test uygulanmış ancak hiçbirinde fark saptanmamıştır. HBS hastalarında kognitif disfonksiyonun elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışma 2011'de Jung ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [34].

Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasındaki elektroensefalografi (EEG) ve OİEP kayıtları karşılaştırılmıştır. EEG’de küme tabanlı nonparametrik istatistiksel analizle HBS grubunda frontal ve santral bölgelerde 26-30 Hz aralığında kontrollerden daha fazla beta aktivitesi gösterilmiştir. OİEP sırasındaki davranışsal özellikler değerlendirildiğinde rahatsız edicilik vizüel analog skala skorlarının hasta grubunda kontrollerden daha yüksek ve hedef uyarana ortalama reaksiyon zamanının kontrol grubunda hastalardan daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda P300 latansı kontrol grubundan daha uzun, frontal ve santral kayıtlardaki P300 amplitüdü de kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak görsel uyaran kullanılmış ayrıca ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bu konuyla ilgili yayınlanan son çalışmada Choi ve arkadaşları, HBS hastalarında kognitif defisit varlığını kabul ederek bu durumu ortaya çıkaran mekanizmayı açıklamak için kognitif bir görev performansı sırasında hasta ve kontroller arasındaki nöral aktiviteyi değerlendirmiştir [35]. Çok kanallı OİEP kayıtlaması sırasında görsel oddball paradigması kullanılmış ve HBS hastalarında normal bireylere göre özellikle frontal bölgede P300 amplitüdünde anlamlı şekilde küçülme ve latansında gecikmeyle birlikte indüklenen gama-bant aktivitesinde anlamlı bir azalma ve gama-bant faz senkronizasyonunda da önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle HBS hastalarındaki kognitif fonksiyon bozukluğunun hem bölgeler arası nöral senkronizasyonla hem de lokal nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda HBS hastalarında bilişsel fonksiyonları hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik testlerde değerlendirdik. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptayamadık. Çalışmamızın eksikliklerinden birincisi hasta ve kontrol sayısının az olması, ikincisi ise HBS grubunu seçerken dopamin agonisti kullanan hastaları da çalışmaya dahil etmemizdi. Olgu sayısının daha fazla olduğu ve dopamin agonisti kullanmayan hasta grubu ile çalışmanın genişletilmesinin daha anlamlı istatistiksel sonuçlar vereceği kanısındayız.

SONUÇ

Çalışmamızda HBS hastalarında önceki çalışmalarda ileri sürülen kognitif defisit varlığını gösterebilmek için elektrofizyolojik ve nöropsikolojik testleri bir arada kullanmak ve eğer bir defisit saptanırsa bu değerlendirme testlerin korelasyonuna bakmak amaçlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda hem nöropsikolojik hem de

elektrofizyolojik testler bir arada kullanılmamıştır ve tez çalışması bu konudaki literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 15 kontrolün farklı kognitif alanları değerlendiren MMSE, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), İST A ve B, ÇYBT, SMT, WCST ve CPMT skorları ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili P300 ve MMN parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın hasta sayısının hastalık şiddeti ve etyolojisine göre alt gruplar açısından yetersiz olması, mevcut tedavisi olanların medikasyonlarının kesilmemesi ve uyku değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaması gibi kısıtlılıkları olduğu düşünülmüştür; bu nedenle eğer benzer bir çalışma planlanacaksa bu hususlara dikkat edilmesi ve istatistiksel değerlendirme için çalışmaya yeterli sayıda katılımcı alınması önerilebilir.

Etik Kurul Onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.08.2012/231 numarasıyla onay alınmıştır.

Yazar Katkıları: Konsept - FK; Tasarım - FK, NEB; Denetim - FK; Veri Toplama ve/veya İşleme - BE; Analiz ve/veya Yorum - FK, NEB ve BE; Literatür Taraması - BE; Yazma - BE; Eleştirel İnceleme - FK, NEB ve BE tarafından yapıldı.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Hiçbir mali veya kişisel finans desteği yoktur.

References

1. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA. 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.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord* 1995; 10: 634–42.
3. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes. London, Dring, Harper and Leigh 1683.
4. Ekbom KA. Restless legs. *Acta Med Scand* 1945; 158: 1-123.
5. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 305-13.
6. Dhawan V, Ali M, Chaudhuri KR. Genetic aspects of restless legs syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 626-9.
7. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging* 1994; 23: 200-3.
8. Sun ER, Chen CA, Ho G. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7.
9. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-8.
10. O'Hare JA, Abuaisa F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 132–5.
11. Manconi M, Govoni V, De Vito A. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-9.
12. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 70-5.
13. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. *Behav Neurol* 2013; 26: 283-92.
14. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001; 2: 239-42.
15. Abetz L, Vallow SM, Kirsch J. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health* 2005; 8: 157-67.
16. Abetz L, Allen R, Follet A. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004; 26: 925-35.
17. Pearson VE, Allen RP, Dean T. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006; 7: 25-30.
18. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008; 9: 500-5.
19. Driver-Dunckley E, Connor D, Hentz J. No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1840-2.
20. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi* 1994.
21. Ekmekçi B. Parkinson demansında rivastigmin'in kognitif fonksiyonlara etkisinin P300 ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya* 2010.
22. Kara FS. Multipl skleroz ve nöro-behçet hastalıklarında kognitif süreçlerdeki bozuklukların olaya ilişkin beyin potansiyelleriyle incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul* 2006.
23. Eser A. Alzheimer hastalığında tanısıl bir yöntem olarak uyumsuzluk negativitesi. *Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya* 2003.
24. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1883-908.
25. Kalem ŞA, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) Betimsel İstatistik Değerlerinin Bir Normal Erişkin Türk Örnekleminde Saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002; 39: 95-102.
26. Obonsawin MC, Crawford JR, Page J. Performance on tests of frontal lobe function reflect general intellectual ability. *Neuropsychologia* 2002; 40: 970-7.
27. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz sürme testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2007; 10: 73-82.
28. Karakaş S. BİLNÖT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. *Ankara: Dizayn Ofset* 2004.
29. Kurt P. Dikkat süreçlerindeki bozulmanın diğer bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesi: 6 yıllık boylamsal çalışma. *Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir* 2008.
30. Van Herwegen J, Farran E, Annaz D. Item and error analysis on Raven's Coloured Progressive Matrices in Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 93-9.
31. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 687-96.
32. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients. *Mov Disord* 2010; 25: 2641-8.
33. Fulda S, Szesny N, Ising M. Further evidence for executive dysfunction in subjects with RLS from a non-clinical sample. *Sleep Med* 2011; 12: 1003-7.
34. Jung KY, Koo YS, Kim BJ. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? *Sleep Med* 2011; 12: 416-21.
35. Choi JW, Ko D, Lee GT. Reduced neural synchrony in patients with restless legs syndrome during a visual oddball task. *PLoS One* 2012; 7: 1-9.