



Nörodejeneratif Hastalıklar ve Uyku

Dr. Öğr. Üyesi Nevra Öksüz, Prof. Dr. Okan Doğu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar sinir sisteminde nöronal kayıp ve nöronlarda anormal proteinlerin birikmesi (fosforile alfa sinüklein, tau, amiloid beta ve ataksinler gibi) ile karakterize, sinsi başlayan, ilerleyici ve ciddi özür lülüğe yol açan hastalıklardır. Parkinson hastalığı (PH), Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere multisistem atrofi (MSA), spinocerebellar ataksiler (spinocerebellar ataxias, SCA), ilerleyici supranükleer felç (progresive supranuclear palsy, PSP), Huntington hastalığı (HH) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardır. Çoğunun etiolojisi belirsiz olmakla birlikte, bazıları idiopatik, bazıları sporadik, bazıları ise kalıtsal (herediter) olarak ortaya çıkmaktadır. Biyokimyasal düzeyde nörodejeneratif hastalıklar taupatiler, alfa-sinükleopatiler ve diğer hastalıklar olarak da sınıflandırılabilir. (Musiek ve ark., 2015). Bu hastalıklarda kognitif etkilenme, parkinsonizm, güçsüzlük, otonom tutulum, okülomotor anormallikler, kore, bulber tutulum ve ataksi gibi yürüyüş bozuklukları görülmektedir. Ek olarak uyku bozuklukları, bu hastalıklarda sık karşımıza çıkan problemlerden biridir ve uzun zamandır nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Iranzo, 2016; Bhatt ve ark., 2005).

Uyku hayatımızın önemli bir bölümünü oluşturmasına rağmen halen biyolojik fonksiyonları ve biyokimyasal etkileri yeterince anlayamamıştır. Etkili ve verimli uyku birçok sistem, özellikle de beyin için kritik öneme sahiptir ve beynin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için birçok işlev yerine getirmektedir.

Uyku bozuklukları, nörodejeneratif hastalıkların seyri sırasında, bazen de hastalığın ilk semptomu olarak karşımıza çıkabilmekte ve nörodejeneratif sürecin seyrini kötüleştirmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri de olabilmektedir (Bhatt ve ark., 2005; Yakovleva ve ark., 2019). Nörodejeneratif hastalıklarda görülen başlıca uyku bozuklukları; insomni (uykuya dalmakta güçlük, uyku bölünmesi ve erken uyanma ile karakterize), uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (obstrüktif uyku apne sendromu, noktürnal stridor gibi), parasomni (hızlı göz hareketleri [rapid eye movement, REM] uykusu davranış bozukluğu), periyodik ekstremitte hareket bozukluğu, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH) ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarıdır. Bu bozukluklar, yorgunluk, sinirlilik, sabah başağrıları, bozulmuş motor ve bilişsel beceriler, depresyon, gündüz aşırı uykululuk hali gibi semptomlara neden olabilmektedir (Bhatt ve ark., 2005). Tanıda bazen tek başına anamnez yeterli olabilmekte, polisomnografi (PSG) ve çoklu uyku latans testi uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde en önemli iki laboratuvar testidir (Bhatt ve ark., 2005).

Uyku bozuklukları, bazen prodromal evrede, kardinal semptomlar belirmeden yıllar önce ortaya çıkabileceğinden tanımlanması ve uyku konusunda uzmanlaşmış olanların bu konudaki farkındalığı önemlidir. Uyku bozukluklarının zamanında tanımlanabilmesi, hastalığın yönetimi, doğru danışmanlık ve tedavi için imkân sağlamaktadır. Bu da hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Uyku bozukluklarının yönetimi karmaşıktır ve temelde uyku bozukluğunun doğasına göre tedavi düzenlenmektedir. Bu bölümde sıklıkla karşımıza çıkan nörodeje-

neratif hastalıklara eşlik eden uyku bozuklukları, klinik özellikleri, polisomnografi bulguları ve yönetimi anlatılacaktır.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku paternleri yaşam boyunca değişkenlik gösterir. Genel nüfusta uyku bozuklukları yaşlılarda daha yüksek oranda görülür. Yaklaşık %50'sinde uykusuzluk, bölünmüş uyku, uykuya dalmakta güçlük ve sık uyanma görülmektedir (Neikrunga ve ark., 2010). AH'de yaşlı erişkinlere benzer uyku bozuklukları görülmekte ve benzer özellikler sergilemektedir ancak AH'de semptomlar daha yavaş olmaktadır (Sterniczuk ve ark., 2013).

Uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritimdeki bozukluklar AH'nin sık görülen semptomlarıdır ve genellikle nörodejeneratif sürecin geç sonuçları olarak düşünülmektedir. Ancak son kanıtlar, uyku-uyanıklık ve sirkadiyen ritimde bozulmanın sıklıkla hastalığın erken evrelerinde ortaya çıktığını, bilişsel belirtilerden bile önce olabildiğini göstermiştir. Alzheimer hastaları genellikle bozulmuş gece-gündüz aktivite paternleri ile bölünmüş ve yanlış zamanlanmış uyku paternleri sergilemektedir. Gündüz sık uyuklama, gece uykuya dalmada güçlük, noktürnal uyku bölünmesi, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ve erken uyanma AH'de en sık görülen uyku problemleridir. Ayrıca birçok vakada akşam ya da gece olması ile beliren ajitasyon, konfüzyon, sinirlilik gibi semptomların olduğu gün batımı sendromu görülmektedir (Musiek ve ark., 2015; Peter-Derex ve ark., 2015).

AH ve uyku arasındaki ilişki iki yönlüdür. AH patolojisinde temelde sorumlu iki molekül vardır, bunlar amiloid beta (Ab) ve tau'dur ve her ikisi de beyin omurilik sıvısında (BOS) artar. Yapılan çalışmalar, kognitif açıdan normal olan, hızlı göz hareketleri olmayan (non-REM, NREM) uyku bozukluğu olan bireylerde BOS'da Ab seviyelerinin arttığını göstermiştir ki bu da amiloid plaklarının oluşumuna neden olmaktadır. Amiloid plakların birikimi ise yavaş uyku sırasında olan asetilkolin ilişkili salınımı bozmaktadır. Bu bulgular uyku bozukluklarının, beyinde bazı biyokimyasal süreçleri etkilediğini ve AH'nin nöropatolojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde Ab seviyeleri yüksek olan normal sağlıklı bireylerde uyku etkinliğinin azaldığı ve uykuda bölünmenin arttığı gösterilmiştir (Hennawy ve ark., 2019). Lokus seruleusta nörofibriler yumak (NFY) oluşumu da erken AH'de uyku ile ilişkili bulunmuştur. NFY'nin bu bölgeden beyin uykuyu düzenleyen diğer bölgelerine yayılımı uyku-uyanıklık siklusunu bozmakta ve nörodejenerasyona katkıda bulunmaktadır. Ön hipotalamus bu bölgelerden biridir ve burada nöronlarda etkilenme olması uyku bölünmesinde artışa yol açmaktadır (Lim ve ark., 2013). Ön hipotalamus ve suprakiazmatik çekirdek aynı zamanda sirkadiyen ritmin ana düzenleyicilerdir. Sirkadiyen ritimdeki anormallikler AH patolojisinin gelişimi ve ilerlemesinde etkilidir. Amiloid b seviyeleri uyku-uyanıklık siklusu ile yakından ilişkilidir. Uyku deprivasyonu uygulanan sağlıklı bireylerde BOS'da Ab seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Uyku ve Ab seviyeleri arasındaki bu ilişkinin bir açıklaması, nöronal aktivitenin Ab üretimini etkiliyor olmasıdır. NREM uykusunun bir bileşeni olan yavaş dalga aktivitesi nöronal aktivitenin azaldığı bir fazdır. Uykunun özellikle bu fazının bozulması Ab seviyelerini arttırmaktadır. Buradan yola çıkarak uykunun aslında nöronal aktivitenin azaldığı bir faz sağlayarak Ab seviyelerini