

# Huzursuz Bacak Sendromlu Hastalarda Transkraniyal Ultrasonografinin Tanıdaki Yeri; İlk Sonuçlarımız

Emir Şilit<sup>1</sup>, M. Cem Dönmez<sup>2</sup>

## ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacaklarda anormal duyular olarak tanımlanan kronik bir rahatsızlıktır. Hastalığın, fizyopatolojik mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Bazı araştırmacılar, transkraniyal ultrasonografide (TKUS) beyin sapında bir takım yapısal değişiklikler tanımlamıştır. Biz bu çalışmada, TKUS'de özellikle substantia nigra (SN)'da daha önce de tanımlanmış olan hipoekojenitenin, HBS'lu hastalarda tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak istedik.

Bu amaçla 18 HBS'lu hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubuna TKUS incelemesi yaptık. İncelemede beyin sapında SN lokalizasyonuna uyumlu ekojenik bölge alanını manuel olarak ölçtük. Bilateral ekojenik bölgenin toplam alanı <0.20 cm<sup>2</sup> ve altında ise bu durumu SN hipoekojenitesi olarak tanımladık.

HBS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yaygın olan SN hipoekojenitesinin (sırasıyla, %77 ve %16), duyarlılığını %77,7, özgüllüğünü %83,3, pozitif kestirim değerini % 82,3, doğruluk oranını %80,5 bulduk. Hastalık süreci ve hasta yaşı ile bulgularımız arasında korelasyon saptamadık.

Elbette daha geniş gruplarla ve parametrelerle ileri çalışmalara ihtiyaç var ancak biz bu ön çalışma bulgularımıza göre TKUS'nin HBS tanısında ek tanı kriteri olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** huzursuz bacak sendromu (HBS), transkraniyal ultrasonografi (TKUS), substansia nigra.

## DIAGNOSTIC VALUE OF TRANSCRANIAL SONOGRAPHY IN PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME; PRELIMINARY RESULTS SUMMARY

Restless legs syndrome (RLS) is a chronic disorder characterized by abnormal sensations in the legs. Pathophysiological mechanism of the syndrome has not been explained clearly, yet. Some researchers reported the morphological changes in brainstem of RLS patients, by transcranial ultrasonography (TCS). In this study we aimed to investigate whether TCS findings (specially decreased SN echogenicity) can be used as a diagnostic criteria for RLS.

We studied, 18 RLS patients and 18 healthy controls with TCS. We measured the echogenic areas reflected the SN location at brainstem planimetrically, and used the results for further analyses. If, sum of the echogenic areas on both sides of the brainstem was  $\leq 0.20$  cm<sup>2</sup>, it was defined as SN hypoechogenicity.

We found that, SN hypoechogenicity was more prevalent in RLS patients than in healthy controls (77 % and 16 %, respectively). Results showed good sensitivity (77,7%), specificity (83,3%) and diagnostic accuracy (80,5%). There were no correlation between SN hypoechogenicity and the duration of disease or the age of patients.

Further studies are needed with large patient groups but according to our preliminary results it seems that TCS can be used as an additional diagnostic criteria for RLS patients.

1. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Yozgat.

2. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Yozgat.

**Key words:** Transcranial sonography, restless legs syndrome, substantia nigra

## GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu (HBS), çoğunlukla alt ekstremiteyi ilgilendiren tarif edilmesi zor anormal duyu- larla karakterize yaygın bir nörolojik rahatsızlıktır. Yaş- la birlikte artış gösteren HBS, toplumun % 5-10'unu etkilemektedir. Olguların çoğu idiopatik ve % 25'i ai- lesel özellik göstermektedir (1,2). Semptomların şid- deti ve sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte ana özelliği geceleri ve özellikle uyku esnasında oluşması ve hareketle düzelmesidir (3). HBS tek başına görüle- bildiği gibi, demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği, polinöropati, uyku bozuklukları, kaygı bozukluğu ve depresyon, parkinson gibi birçok hastalıkla birlikte ve gebelikte sekonder olarak görülebilir (1,4,5,6). Fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmadığından ve fi- ziksel bir bozukluk ya da morfolojik belirteçleri olma- dığından genellikle tanıda ve tedavide yetersiz kalınır (4,7,8). Tedavisi mümkün olan HBS şimdiki kadar klin- ik bir tanı olarak kabul edilmiş ve tanısında standart sağlamak amacıyla Uluslararası HBS Çalışma Grubu (IRLS-SG) tarafından hasta öyküsüne dayalı tanı kri- terleri oluşturulmuştur (1,3,7) (Tablo1).

**Tablo 1:** HBS tanı kriterleri

1. Parestezi dizestezi duyuvarı ile birlikte bacakları hareket ettirme isteği
2. Hareket ettirme isteğinin yatma oturma gibi istirahat dönemlerinde başlaması ya da artış göstermesi
3. Şikayetlerin hareket halinde iken (yürüme, bükme, ovalama, kasılma vb), aktivite süresince kısmen ya da tamamen azalması
4. Şikayetlerin akşam ve geceleri ortaya çıkması ya da gündüze göre daha da artması

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla merkezi sinir sis- temindeki dopaminerjik, opiat ve demir metabolizmalari- nda defisitler tanımlanmaya başlanmıştır (3,4,9). İlav e olarak, elektrofizyolojik çalışmalar, BOS incelemeleri, PET-SPECT ve MR incelemeleri gibi değişik çalışma- larla da HBS için fonksiyonel ve yapısal tanı kriterleri araştırılmaktadır. Ancak bu çalışmalarda tanımlanan değişiklikler ve bulgular henüz HBS için yeterince tanı- sal değildir (4,5). Daha güncel olarak da, HBS'lu hasta-

larda transkranyal ultrasonografi (TKUS) ile beyin sapı ve substantia nigra (SN) incelemeleri yapılmış ve has- ta grupta substantia nigranın hipoekojenik görüldüğü saptanarak, bu morfolojik değişikliğin HBS'da tanı kri- teri olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (4,9,10,11). Hastalık çok geniş bir yelpazede seyrettiğinden ve ça- lışmalar sınırlı sayıda olduğundan gerçekten de böyle bir morfolojik tanı kriterinin varlığından bahsetmek he- nüz mümkün görünmemektedir. Benzer çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle, biz de çalışma- mızda TKUS çalışmalarını genişleterek tekrarlamak ve TKUS'nin HBS tanısında tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek istedik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

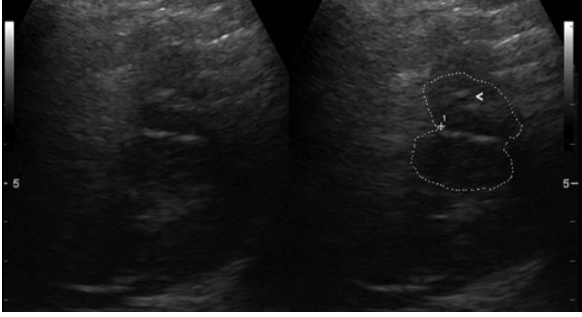
Çalışmamızda, yazılı onayları alınan, yaş ve cinsiyetleri uyumlu, 18 HBS'lu hasta ile 18 sağlıklı kontrol grubu in- celendi. HBS'lu grup IRLS-S'nin kabul ettiği 4 tanı kri- terine göre belirlendi (1,2,7). Her iki grup da fizik ve nö- rolojik muayene ile rutin laboratuvar incelemelere tabi tu- ldu. Daha sonra, tüm olgulara, hastaların tanısı, mu- ayene ve laboratuvar sonuçları bilinmeden TKUS yapıldı. Ultrasonografik incelemede 2 MHz'lik konveks prob (GE Logic P5, US) kullanılarak, transtemporal yaklaşımla beyin sapı aksial planda görünütüldü. Hiçbir hasta ve kontrol olgusunda TKUS incelemede zorlukla karşı- laşılmadı. Önceki çalışmalarda tanımlandığı gibi, her iki temporal kemik tarafından yapılan değerlendirmede hi- poekoik beyin sapı içerisinde SN'ya uyan ekojenik alan manuel olarak çizildi (4,9,11,12). Her iki ekojenik SN alanı hesaplanıp toplamı alınarak değerlendirmelerde kullanıldı (Resim 1). Toplam SN alanı 0.20 cm<sup>2</sup> ve altın- da ise hipoekojenik SN olarak tanımlandı (4,9). İstatist- iksel analizde student-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

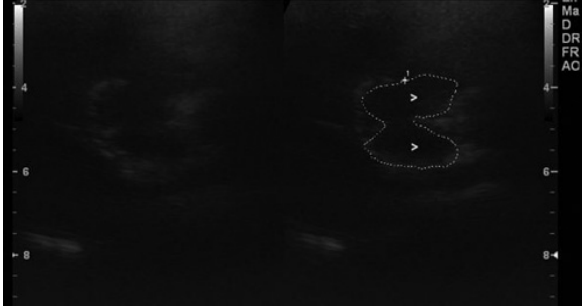
Tüm hasta ve kontrol grubu olgularında TKUS başarı ile gerçekleştirildi, hiçbir olgu çalışma dışı bırakılmadı. HBS'lu hastaların %77'sinde (14/18) ve kontrol gru- bunun %16'sında (3/18) SN hipoekojenitesi tespit edildi (Resim 2).

HBS'lu hastaların %72 sinde (13/18) ilave hastalık gö- rülmezken, 5 hastanın 2'sinde Parkinson hastalığı ve birer hastada da kronik böbrek hastalığı, polinöropati ve depresyon vardı. Tüm olgulara ait klinik, demografik veriler ve TKUS bulguları Tablo 2'de sunulmuştur.

HBS'lu hastalarda SN hipoekojenitesinin duyarlılığı %77,7, özgüllüğü %83,3, pozitif kestirim değeri % 82,3, doğruluk oranı %80,5 bulunmuştur. SN ekojeni-



**Resim 1:** Sağlıklı kontrol grubu olgusunda, ipsilateral hipokoik beyin sapı (noktalı çizgi 1) içerisinde substantia nigranın normal ekojenik görünümü (ok başı)



**Resim 2:** HBS'lu hastada, bilateral beyin sapında substantia nigra lokalizasyonunda azalmış ekojenite izlenmektedir (ok başları)

tesi HBS'lu hastalarda kontrol grubuna göre belirgin şekilde azalmış bulundu ( $p < 0.001$ ). Hastalık süreci ile SN hipokojenitesi arasında anlamlı fark bulunmazken, erkek hastalarda oran kadınlara göre fazla bulundu.

### TARTIŞMA

Substantia nigra, subtalamik nükleusun hemen altında yer alan ve orta beyin santral bölümünde seyreden, dopaminerjik nöronlar içeren bölgedir. Dopamin hareket sisteminde etkin rolü olan bir nörotransmitter olduğundan metabolizmasındaki aksaklık sonucu başta Parkinson olmak üzere birçok hareket bozukluğu ortaya çıkar. Bu nedenle birçok nörolojik hastalıkta SN'nin morfolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. SN'nin morfolojik değerlendirilmesi amacıyla BT, MR, PET, SPECT ve son yıllarda TKUS kullanılmaktadır (4,5,13). Bu teknikler arasında TKUS, kullanıcı bağımlı olan subjektif bir yöntem olduğundan ölçümleri de daha az güvenilir bulunmaktadır. Bununla birlikte, birçok değişik çalışma grubu TKUS kullanarak beyin parankimini değerlendiren çalışmalar yapmış ve yapmaktadır (4, 9, 10, 11, 12, 14, 15). İlk olarak Becker ve arkadaşları, Parkinson hastalarında SN ekojenitesinde artış saptayarak bu bulgunun tanıda kullanılabileceğini bildirmiştir (14). Sonrasında, TKUS'nun Parkinson hastaları ve benzeri hastalık gruplarında kullanılmasına ilgi giderek artmış ve birçok

**Tablo 2:** Demografik, klinik veriler ve TKUS bulguları

	HBS hastaları (n=18)	Kontrol grubu (n=18)	P
Yaş	29-63 (49±10)	26-60 (44±9)	n.s.
Cinsiyet(E/K)	8/10	9/9	n.s.
Hastalık süreci(ay)	4- 204 (m 88±57)	-	
İlave hastalık varlığı	27% (5/18)	-	
Aile öyküsü varlığı	55,5 % (10/18)	5 % (1/18)	<0.001
SN hipokojenitesi	77,7 % (14/18)	16,6 % (3/18)	<0.001
Cinsiyet dağılımı	(87% E , 70%K)		
SN toplam alanı (cm <sup>2</sup> )	0.19±0.06	0.27±0.05	<0.001

n.s. istatistiksel olarak anlamlı değil

çalışma yapılmıştır (12,14,15,16). Bazı araştırmacılar da, SN'daki dejeneratif sürecin diğer nörolojik hastalıklarla ilgisi olup olmadığını araştırmış ve bulunan değişikliklerin HBS'lu hastalarda tanı kriteri olup olamayacağını değerlendirmiştir (4,9,10,11). Schmidauer ve ark, ilk kez SN'da demir eksikliğine bağlı ekojenite azalmasından bahsetmişlerdir (10). Godau ve ark ise çalışmaları genişleterek daha büyük hasta grubunda elde ettikleri sonuçlarla, azalmış SN ekojenitesinin HBS tanısı için etkin bir kriter olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da, HBS'lu hastalardaki SN hipoekojenitesi literatüdekine benzer şekilde yüksek duyarlılık (% 77), özgülük (%83) ve doğruluk oranı (0.85) gösterdi. Bazı çalışmalarda HBS'nun kadınlarda daha fazla görüldüğü ve bazı çalışmalarda da yaşa bağlı SN ekojenite değişiklikleri olduğu bildirilmiştir (2,17). Bizim çalışmamızda SN hipoekojenitesi erkeklerde daha fazla oranda bulundu ancak yaşa bağlı farklılık saptanmadı. Hasta sayımız kısıtlı olduğundan erkek/kadın oranının ve yaşa bağlı değişikliklerin daha geniş gruplarda değerlendirilmesini uygun olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, HBS'na eşlik eden hastalık varlığı ve hastalığın süreci konusunda da SN eko-

jenitesi ile korelasyon saptanmadı.

Son çalışmalarında Godau ve ark, SN ekojenitesi ilave olarak raphe, red nukleus ve bazal ganglion ekojenitelerini de değerlendirerek TKUS'nin HBS'lu hastalardaki tanısal etkinliğini artırmayı amaçlamışlardır. Bu çalışma sonucunda raphe hipoekojenitesinin (%70) ve red nukleus hiperekojenitesinin (%60), HBS'lu hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (4). HBS'lu hastalarda beyin sapındaki bu tür eko değişikliklerinin fizyopatolojisi ve klinik olarak önemi henüz yeterince açıklanamamıştır. Ancak bu değişikliklerin doku demir içeriği ile ilgili olabileceği söylenmektedir (2,9). Elbette bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç var ancak biz de bu ön çalışmada sadece SN ekojenitesini değerlendirdik. HBS bu kadar kompleks bir hastalık ve şikayetler çok geniş yelpazede seyrettiğinden daha geniş gruplarla daha farklı parametreler kullanarak çalışmaların sürmesi gerekmektedir. Deneyimimiz ve hasta sayımız arttıkça başka parametreleri de ekleyerek çalışmalarımıza devam edeceğiz, ama bu ön çalışma sonuçlarımıza göre TKUS'nun HBS hastalarında ek tanı kriteri olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. *The restless legs syndrome. Lancet Neurol* 2005; 4(8): 465-75
2. Yüksel G, Varlıbaş F, Karlıkaya G, Tireli H. Huzursuz bacak sendromu: klinik ve demografik değerlendirme. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der* 2006; 9(2): 94-103
3. Chaudhuri KR. *Iron and restless legs syndrome: The story unfolds. Sleep Med* 2006; 7: 395-6
4. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. *Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. Sleep Med* 2008; 9: 782-9
5. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Ilg C, Schröder M, Geisler P, Hajak G, Eisensehr I, Sander D, May A. *Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. NeuroImage* 2005; 24: 1242-7
6. Patrick L. *Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev* 2007; 12(2): 101-12
7. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration, 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
8. Trenkwalder C, Högl B, Winkelmann J. *Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. J Neurol* 2009; 256: 539-53
9. Godau J, Manz A, Wevers AK, Gaenslen A, Berg D. *Sonographic substantia nigra hypoechogenicity in polyneuropathy and restless legs syndrome. Mov Disord* 2009; 24(1): 133-7
10. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biederman B, Brandauer E, Peralta CM, Wenning GK, Poewe W. *Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. Ann Neurol* 2005; 58(4): 630-4
11. Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. *Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. Mov Disord* 2007; 22(2): 187-92
12. Miwa H, Okawa M, Kajimoto Y, Kondo T. *Transcranial sonography of the substantia nigra in patients with Parkinson's disease. J Neurol* 2007; 254(4): 15-20
13. Earley CJ, Barker PB, Horska A, Allen RP. *MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. Sleep Med* 2006; 7: 458-61
14. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. *Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical Parkinsonism: clinical potential and limitations. Inten Med* 2007; 46(18): 1527-31
15. Berg D, Siefker C, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol* 2001; 248: 684-9
16. Spiegel J, Behnke G, Fuss G, Becker G, Dillmann U. *Echogenic substantia nigra in patients with orthostatic tremor. J Neural Transm* 2005; 112: 915-20
17. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. *Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Neurol* 2000; 54(5): 1064-8