

Mariusz Siemiński¹,
Walenty M. Nyka¹,
Anna Nitka-Siemińska²

¹Klinika Neurologii Dorosłych
Akademii Medycznej w Gdańsku
²Klinika Chorób Psychicznych
i Zaburzeń Nerwowych
Akademii Medycznej w Gdańsku

Zespół niespokojnych nóg w praktyce ogólnolekarskiej

STRESZCZENIE

Zespół niespokojnych nóg (RLS) jest częstym zaburzeniem układu ruchu, występującym u około 10% populacji. Do jego głównych objawów należą: uczucie przymusu poruszania nogami, któremu mogą towarzyszyć inne doznania czuciowe w obrębie kończyn dolnych, występowanie objawów wieczorem i w spoczynku, ustępowanie objawów pod wpływem ruchu. Symptomy te mogą prowadzić do istotnego pogorszenia jakości snu i życia chorych. W patomechanizmie RLS odgrywają rolę zaburzenia metabolizmu żelaza oraz neurotransmisji dopaminergicznej. Klinicznie można rozróżnić RLS idiopatyczny i wtórny. Do najczęstszych przyczyn wtórnego RLS należą: ciąża, niedobór żelaza i niewydolność nerek. W terapii stosuje się przede wszystkim agonistów receptora dopaminergicznego oraz leki przeciwpadaczkowe, opioidy i benzodiazepiny.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 2, 132–138

słowa kluczowe: zespół niespokojnych nóg, dopamina, agoniści receptora dopaminergicznego

WSTĘP

Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) jest częstym zaburzeniem układu ruchu. Występuje u około 10% populacji, niejednokrotnie prowadząc do obniżenia jakości życia i snu. Głównym objawem jest pojawiające się najczęściej wieczorem nieprzyjemne uczucie przymusu poruszania kończynami dolnymi, któremu mogą towarzyszyć inne doznania czuciowe. Objawy ustępują pod wpływem poruszania kończynami. Ze względu na periodykę występowania objawów (wieczór i noc, okresy spoczynku) choroba ta utrudnia wypoczynek i sen. Patomechanizm RLS wiąże się praw-

dopodobnie z zaburzeniami transmisji dopaminergicznej, lecz nie został dokładnie opisany. Mimo dużego rozpowszechnienia tej choroby, jest ona zbyt rzadko rozpoznawana i prawidłowo leczona.

EPIDEMIOLOGIA

Ze względu na brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania RLS prowadzenie badań epidemiologicznych przed 2003 rokiem było utrudnione. Dopiero opublikowanie w 2003 roku jednolitych kryteriów diagnostycznych RLS, opracowanych przez Międzynarodową Grupę Badawczą Zespołu Niespokojnych Nóg (IRLSSG, *International Restless Legs Syn-*

Adres do korespondencji:
lek. Mariusz Siemiński
Klinika Neurologii Dorosłych,
Akademia Medyczna w Gdańsku
80–212 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel.: (058) 349–23–00,
faks: (058) 349–23–20
e-mail: msiem@wp.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590

drome Study Group) [1] umożliwiło zaprojektowanie wiarygodnych badań diagnostycznych. W dużym, międzynarodowym badaniu *RLS epidemiology, symptoms and treatment* (REST), prowadzonym w pięciu krajach (Francja, Niemcy, Hiszpania, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone) wzięło udział ponad 15 000 osób. Objawy RLS stwierdzono u 7,2% badanych, natomiast u 2,7% stwierdzono klinicznie istotny (prawdopodobnie wymagający leczenia) RLS [2]. W badaniu niemieckiej populacji ogólnej (liczba uczestników badania — 4310) rozpowszechnienie RLS wynosiło 10,6% [3]. W badaniu populacji ogólnej we Francji (badanie INSTANT, liczba uczestników — 10 263), RLS stwierdzono u 8,5% uczestników [4]. Drugie badanie wchodzące w skład projektu REST dotyczyło oceny występowania zespołu niespokojnych nóg wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki. W tej populacji (liczba uczestników — 23 052) rozpowszechnienie RLS wynosiło 9,6% [5]. We wszystkich powyższych badaniach stwierdzono dwie zależności: rozpowszechnienie RLS było wyższe wśród kobiet i zwiększało się wraz z wiekiem badanych. Co ciekawe, tak wysokie rozpowszechnienie RLS opisywane jest tylko w odniesieniu do populacji krajów zachodnich. W badaniach przeprowadzanych w Azji częstość występowania RLS oscyluje wokół 1–3%.

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE Z INNYMI CHOROZAMI

Zespół niespokojnych nóg może występować idiopatycznie lub wiązać się z innymi chorobami lub stanami zdrowia. Najwcześniej zauważono pojawianie się RLS u kobiet ciężarnych. W badaniach epidemiologicznych prowadzonych z udziałem tej populacji stwierdzono, że RLS może występować u 19–26% ciężarnych. Nie udało się jak dotąd ustalić czynników wywołujących RLS w tej grupie osób. Po porodzie u większości kobiet objawy ustępują [6].

Inną grupą szczególnie narażoną na występowanie RLS są pacjenci z niewydolnością nerek i będący w trakcie leczenia nerkozastępczego. Rozpowszechnienie RLS w tej grupie pacjentów waha się od 6,6% do 83%. Przyczynami tak znacznych rozbieżności są różnice w kryteriach diagnostycznych, metodach zbierania danych i doborze pacjentów zastosowanych w poszczególnych badaniach. Nie potwierdzono żadnego związku RLS z odchyleniami w badaniach laboratoryjnych lub z metodą dializoterapii. U większości chorych objawy ustępują po przeszczepie nerki [7].

Kolejnym stanem sprzyjającym rozwojowi RLS jest niedobór żelaza. Zauważono, że suplementacja żelazem łagodzi objawy RLS [8]. Ulfberg i Nystrom w badaniu grupy szwedzkich krwiodawców stwierdzili zwiększone rozpowszechnienie RLS (15% wśród mężczyzn i 25% wśród kobiet), a w podgrupie krwiodawców z objawami deficytu żelaza w ocenie morfologii krwi obwodowej odsetek ten wynosił 37,5% [9].

Kwestią dyskusyjną pozostają związki RLS z chorobą Parkinsona, neuropatią i radikulopatią, cukrzycą i chorobami tkanki łącznej.

PATOFIZJOLOGIA ZESPOŁU NIESPOKOJNYCH NÓG

Na rozważania dotyczące mechanizmów patologicznych prowadzących do rozwoju objawów RLS największy wpływ miały dwa odkrycia: skuteczność dopaminy (a dokładniej L-Dopy) w leczeniu RLS oraz związek z zaburzeniami gospodarki żelazem. W badaniach na poziomie komórkowym skupiono się głównie na roli żelaza w transmisji dopaminergicznej oraz na dysfunkcji struktur dopaminergicznych.

W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy pacjentów z RLS. Stwierdzono również, że stężenie ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe, a transfery-



**RLS może występować
u 19–26% ciężarnych**



**Suplementacja żelazem
łagodzi objawy RLS**



**Często stwierdza się
obniżenie stężenia
ferrytyny w surowicy
pacjentów z RLS**



U pacjentów z RLS można podejrzewać zaburzenia metabolizmu żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym, prowadzące do obniżenia zawartości tego pierwiastka w neuronach odpowiedzialnych za produkcję dopaminy

tyny wyższe u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach rezonansu magnetycznego oraz w badaniach sekcyjnych zaobserwowano zmniejszoną zawartość żelaza w obrębie istoty czarnej i skorupy u chorych z RLS. Zmniejszona była również ilość białek odpowiedzialnych za transport żelaza do komórek (receptora transferyny i białka transportującego żelazo). Wynika stąd, że u pacjentów z RLS można podejrzewać zaburzenia metabolizmu żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym, prowadzące do obniżenia zawartości tego pierwiastka w neuronach odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Komórkowy niedobór żelaza może spowalniać działanie hydroksylazy tyrozynowej — kluczowego enzymu w produkcji dopaminy, w ten sposób wywołując zaburzenia transmisji dopaminergicznej.

Początkowo podejrzewano, że za objawy RLS odpowiedzialne są struktury prążkowania i istota czarna, podobnie jak w chorobie Parkinsona. Jednak badania neuroobrazujące dawały niejednoznaczne wyniki. Na podstawie badań nad modelami zwierzęcymi zwrócono uwagę na grupę neuronów dopaminergicznych zlokalizowanych w podwzgórze — tak zwany układ A11. Aksony tych neuronów zstępują do rogów przednich rdzenia, komunikując się z obwodowymi neuronami ruchowymi, co tłumaczyłoby występowanie zaburzeń ruchowych w RLS (konieczność wykonywania ruchów, okresowe ruchy kończyn we śnie). Co więcej, układ A11 jest połączony z jądrem nadskrzyżowaniowym — jedną ze struktur odpowiedzialnych za funkcjonowanie zależnego od światła słonecznego „zegara biologicznego”. Te połączenia mogą tłumaczyć okresowe — wieczorne — pojawianie się objawów [10].

Mimo odkrycia opisanych powyżej faktów, pełen mechanizm patologiczny RLS pozostaje nieznan. Ze względu na subiektywny charakter dolegliwości niezwykle trudne jest zbudowanie wiarygodnego mo-

delu zwierzęcego tej choroby, co spowalnia proces poznawania jej patofizjologii.

GENETYKA ZESPOŁU NIESPOKOJNYCH NÓG

Od lat 90. ubiegłego wieku prowadzone są badania nad genetyką RLS. We wszystkich badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na częste występowanie rodzinne tej choroby — objawy występowały u członków rodzin około 65% pacjentów. Jednak analizy materiału genetycznego nie doprowadziły do jednoznacznych wniosków. Sugerowano jednogenny, jak i heterogenny model choroby, z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym, a także dominującym. Możliwe *loci* genu odpowiedzialnego za RLS znaleziono na chromosomach 9p, 12q, 14q — w zależności od miejsca pochodzenia badanych rodzin. Możliwymi produktami genów kandydackich w RLS miałyby być oksydaza monoaminowa A (MAOA, *monoamine oxidase A*) lub neurotensyna (białko modulujące transmisję dopaminergiczną), lecz hipotezy te nie znalazły potwierdzenia [10].

OBRAZ KLINICZNY ZESPOŁU NIESPOKOJNYCH NÓG

Obraz kliniczny RLS został barwnie opisany już przez Thomasa Willisa w XVII wieku. Grupa IRLSSG zdefiniowała cztery podstawowe (klasyczne) kryteria rozpoznania RLS oraz listę objawów dodatkowych i współwystępujących [1].

■ Podstawowe kryteria rozpoznania RLS:

1. **Uczucie przymusu poruszania nogami, na ogół współwystępujące z innymi nieprzyjemnymi doznaniemami czuciowymi w obrębie kończyn dolnych**

Przymus poruszania może być odczuwany w jednej lub w obu kończynach dolnych, u około połowy chorych może także obejmować kończyny górne. Pacjenci na ogół mają trudności z dokładnym opisaniem swoich dolegliwości — mówią

o „uporczywym swędzeniu wewnątrz nóg”, „skręcaniu”, „drętwieniu”, „kłuciu w nogach”. Zawsze na pierwszy plan wysuwa się konieczność wykonywania ruchów kończyną.

2. Objawy ustępują pod wpływem aktywności fizycznej

Ostatecznie pacjenci ulegają przymusowi ruchu, najczęściej zaczynają spacerować. Poruszenie kończyną przynosi natychmiastową ulgę, wszelkie nieprawidłowe doznania czuciowe ustępują. Ta poprawa trwa jednak tylko tak długo, jak długo pacjent porusza się — w momencie, gdy chory usiadzie lub położy się, objawy powracają.

3. Objawy pojawiają się lub nasilają się w spoczynku

Konieczność poruszania kończynami oraz parestezje występują lub dramatycznie nasilają się wówczas, gdy pacjent pozostaje w spoczynku. Unieruchomienie jest dla pacjentów bardzo nieprzyjemne, dużym problemem może być spożycie posiłku przy stole. Świadomość, że w danej sytuacji należy lub wypada siedzieć (na przykład w teatrze lub podczas podróży samolotem), często nasila objawy, co nierzadko stawia chorych w krępującej sytuacji. Dlatego RLS może być powodem ograniczenia funkcjonowania społecznego.

4. Objawy występują wieczorem i w nocy

U większości pacjentów uczucie niespokojnych nóg i towarzyszące mu inne doznania czuciowe pojawiają się wieczorem i we wczesnym okresie snu. Objawy wyraźnie podlegają rytmowi dobowemu. Po przebudzeniu chory nie zgłasza żadnych dolegliwości. Objawy pojawiają się po południu, narastają z czasem, by maksymalne natężenie osiągnąć w porze udawania się na nocny spoczynek. Ta rytmiczność obejmuje także wywoływanie objawów przez spoczynek — chory w godzinach nocnych odczuwa większy

dyskomfort niż ma to miejsce, gdy odpoczywa po południu.

■ Do objawów współwystępujących zalicza się:

1. **Rodzinne występowanie** — jak wspomniano powyżej 40–60% przypadków RLS występuje rodzinie, chorobą są dotknięci krewni pierwszego stopnia pacjenta.
2. **Pozytywna reakcja na leczenie dopaminergicznie** — podanie L-Dopy bądź agonistów receptora dopaminowego (w dawkach wielokrotnie niższych niż w leczeniu choroby Parkinsona) przynosi poprawę stanu chorych. Niestety, nie we wszystkich przypadkach poprawa ta utrzymuje się.
3. **Współwystępowanie tzw. okresowych ruchów kończyn we śnie (PLMS, *periodic limb movements in sleep*)**, stwierdzanych w badaniach polisomnograficznych — są to mimowolne, nagłe ruchy kończyn występujące u około 75–80% pacjentów z RLS.

WPŁYW ZESPOŁU NIESPOKOJNYCH NÓG NA SEN, FUNKCJE POZNAWCZE I JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH

Objawy RLS przede wszystkim uniemożliwiają pacjentom wypoczynek i sen, co negatywnie wpływa na ich jakość życia.

Występujące wieczorem symptomy utrudniają pacjentom zaśnięcie. W okresie snu u chorych pojawiają się okresowe ruchy kończyn we śnie — są one związane z pobudzeniem widocznym na zapisie EEG wykonywanym w trakcie polisomnografii. Prowadzi to do wybudzeń pacjenta lub powstrzymanie go przed przejściem w głębsze fazy snu. Chorzy z RLS zgłaszają kłopoty z inicjacją i utrzymaniem snu oraz zbyt małą ilością snu w ciągu doby.

Przewlekła deprivacja snu prowadzi do senności daytime i problemów z koncentracją i uwagą, w wyniku czego funkcyjono-

”
Objawy RLS przede wszystkim uniemożliwiają pacjentom wypoczynek i sen, co negatywnie wpływa na ich jakość życia



**Zauważono także
częstsze występowanie
depresji i zaburzeń
lękowych w populacji
chorych z RLS**

wanie poznawcze pacjentów z RLS ulega pogorszeniu. Nasilenie zaburzeń poznawczych jest wprost proporcjonalne do ciężkości RLS.

W badaniach, w których porównywano jakość życia chorych z RLS i osób zdrowych, okazało się, że związana ze zdrowiem jakość życia w populacji pacjentów z RLS jest istotnie obniżona w porównaniu z grupą kontrolną, między innymi w wymiarze funkcjonowania czy vitalności. Zauważono także częstsze występowanie depresji i zaburzeń lękowych w populacji chorych z RLS [11].

ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Zespół niespokojnych nóg można rozpoznać po stwierdzeniu występowania 4 podstawowych cech klinicznych tego syndromu. Jeżeli rozpoznanie będzie dodatnie, to należy ustalić, czy u danego pacjenta mamy do czynienia z wtórnym RLS (możliwym u krwiodawców, kobiet w ciąży, pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi lub niedoborami żelaza, chorych długotrwale przyjmujących niektóre leki). W przypadkach idiopatycznego RLS w badaniu przedmiotowym i w badaniach dodatkowych (biochemicznych) nie stwierdza się żadnych odchyleń. Po stwierdzeniu objawów RLS należy przeprowadzić badania dodatkowe w celu wykluczenia ewentualnych przyczyn wtórnego zespołu. Konieczna jest kontrola morfologii krwi obwodowej (z rozmazem), gospodarki żelazem (stężenie żelaza w surowicy, stężenie ferrytyny, całkowita zdolność wiązania żelaza), parametrów nerkowych oraz gospodarki węglowodanowej.

W ostatnich latach podejmowane są próby opracowania obiektywnych metod diagnostycznych w RLS. Najwcześniej wykorzystywano w tym celu polisomnografię. Powinna ona obejmować zapis EEG, EKG, EMG (elektrody umieszczone na podbródku oraz na łydce pacjenta), EOG oraz monitorowanie przepływu powietrza w drogach oddechowych. W wątpliwych przypad-

kach polisomnografię można uzupełnić zapisem wideo. Podstawowym patologicznym zjawiskiem obserwowanym w polisomnografii będą okresowe ruchy kończyn we śnie (PLMS, *periodic limb movements in sleep*). Ruchy te są definiowane jako trwające 5–90 sekund serie (co najmniej czterech) podobnych ruchów kończyny, z których każdy trwa 0,5–5 sekund. W ocenie mikrostruktury snu zaobserwowano współwystępowanie PLMS z tzw. wzbudzeniami — trwającymi powyżej 3 sekund okresami sypnięcia snu oraz z okresami tak zwanego cyklicznego wzorca naprzemiennego (CAP, *cyclic alternating pattern*). Inną metodą diagnostyczną jest tak zwany test sugerowanego unieruchomienia (SIT, *suggested immobilization test*), polegający na ocenie elektrycznej aktywności mięśni w trakcie godzinowego przymusowego spoczynku. W trakcie badania rejestrowana jest czynność elektryczna mięśni podudzi, natomiast pacjent w regularnych odstępach czasu zaznacza na analogowej skali wzrokowej nasilenie objawów RLS. Kolejną metodą rozpoznawania RLS może być zapis aktygraficzny, czyli rejestracja za pomocą niewielkiego akcelerometru wszystkich ruchów kończyny. Metoda ta ma tę zaletę, że pozwala na prowadzenie obserwacji w domu chorego, w jego codziennym otoczeniu, bez konieczności prowadzenia badań w sztucznych warunkach laboratoriów snu [12].

LECZENIE ZESPOŁU NIESPOKOJNYCH NÓG

W 2006 roku opublikowano zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) dotyczące leczenia RLS i PLMS [13]. Zasady ogólne terapii są następujące:

1. Należy wykluczyć lub rozpoznać przyczynę wtórnego RLS (np. niedobór żelaza, niewydolność nerek) i, jeśli jest taka potrzeba, rozpocząć leczenie przyczynowe (np. suplementacją żelaza).

- U części chorych można spróbować prowadzenia terapii behawioralnej: chorzy powinni dbać o higienę snu. Należy unikać forsownego wysiłku fizycznego 4–6 godzin przed snem. Natomiast umiarkowany wysiłek fizyczny bądź umysłowy tuż przed udaniem się na spoczynek może złagodzić objawy. Dobre efekty może mieć także wykonanie wieczorem serii ćwiczeń izometrycznych. Częściową poprawę można uzyskać dzięki masażowi kończyn dolnych połączonemu ze stymulacją ciepłą.
- Lekami pierwszego rzutu są agoniści receptora dopaminowego (w tym preparaty L-Dopy).
- Po niepowodzeniu terapii pierwszym wybranym lekiem dopaminergicznym należy spróbować terapii inną substancją z tej grupy. Dopiero, jeśli szereg takich zmian nie doprowadzi do kontroli objawów, wskazane jest zastosowanie leku z innej grupy.
- Poza lekami dopaminergicznymi w RLS można stosować następujące preparaty: leki przeciwpadaczkowe (np. gabapentynę — szczególnie wska-

zaną w RLS współwystępującym z neuropatią), opioidy i benzodiazepiny (stosowane bardzo ostrożnie, ze względu na działania uboczne i możliwość uzależnienia).

Ważnym zjawiskiem, które może skomplikować proces terapeutyczny, jest tak zwana augmentacja. Występuje ona w trakcie leczenia preparatami dopaminergicznymi, najczęściej przy stosowaniu L-Dopy, i polega na zaostrzeniu objawów choroby i ich wcześniejszym występowaniu w ciągu dnia. Pacjent w fazie augmentacji może zgłaszać większe nasilenie dolegliwości niż w okresie przed leczeniem. Patomechanizm tego powikłania pozostaje nieznany. Jeżeli w trakcie terapii dojdzie do augmentacji, należy odstawić stosowany lek i włączyć inny lek z grupy agonistów receptora dopaminergicznego. Jeżeli nie przyniesie to poprawy, wskazana jest terapia substancjami z innych grup (np. lekami przeciwpadaczkowymi).

W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze leki stosowane w terapii RLS, wraz z ich dawkowaniem i możliwymi działaniami ubocznymi.

Tabela 1

Leki stosowane w terapii zespołu niespokojnych nóg

Nazwa leku	Dawkowanie	Najczęściej występujące objawy uboczne
Agoniści receptora dopaminowego		
Kabergolina	1–4 mg dziennie w jednej dawce wieczornej	Nudności, spadki ciśnienia tętniczego
Pramipeksol	0,125–1,5 mg dziennie	Dyspepsja, nudności, spadki ciśnienia tętniczego, nadmierna senność bądź bezsenność
Ropinirol	0,25–3,0 mg dziennie	Lęk, pobudzenie, bóle głowy, mdłości
Prekursor dopaminy		
L-Dopa połączona z benserazydem	Od 50 mg L-DOPY/12,5 mg benserazydu do 200 mg L-Dopy/50 mg benserazydu w jednej dawce wieczornej	Nudności, wymioty, ból głowy. Czasami przesunięcie występowania objawów na wcześniejszą porę oraz ich nasilenie
Benzodiazepiny		
Klonazepam	0,25–2,0 mg dziennie w jednej dawce wieczornej	Nadmierna senność w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji, ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia
Leki przeciwpadaczkowe		
Gabapentyna	300–3600 mg dziennie	Senność w ciągu dnia, ryzyko rozwoju tolerancji



Lekami pierwszego rzutu są agoniści receptora dopaminowego



Augmentacja występuje w trakcie leczenia preparatami dopaminergicznymi i polega na zaostrzeniu objawów choroby i ich wcześniejszym występowaniu w ciągu dnia

PIŚMIENNICTWO

1. Allen R.P., Henning W.A., Montplaisir J. i wsp. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology: A report from the RLS Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003; 4; 101–119.
2. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. i wsp. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165; (11): 1286–1292.
3. Berger K., Luedemann J., Trenkwalder C. i wsp. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (2): 196–202.
4. Tison F., Crochard A., Leger D. i wsp. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005; 65 (2): 239–246.
5. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. i wsp. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004; 5: 233–237.
6. Manconi M., Govoni V., De Vito A. i wsp. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63 (6): 1065–1069.
7. Gigli G.L., Adorati M., Dolso P. i wsp. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med.* 2004; 5 (3): 309–315.
8. O'Keefe S.T., Galvin K., Lavan J.N. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Aging* 1994; 23: 200–203.
9. Ulfberg J., Nystrom B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med.* 2004; 5 (2): 115–118.
10. Winkelman J.W. Considering the causes of RLS. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (supl. 3): 8–14.
11. Garcia-Borreguero D. Time to REST: epidemiology and burden. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (supl. 3): 15–20.
12. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment and characterization. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115 (9): 1965–1974.
13. Vignatelli L., Billiard M., Clarenbach P. i wsp. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1049–1065.