

Zespół niespokojnych nóg — epidemiologia, diagnostyka i terapia

Jarosław Szady¹, Jarosław Sławek²

¹Oddział Neurologii Szpitala Miejskiego im. J. Brudzińskiego w Gdyni

²Klinika Neurochirurgii, Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego oraz Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) jest najczęściej występującym zaburzeniem ruchowym oraz istotną przyczyną zaburzeń snu. Występuje u 5–15% populacji kaukaskiej Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych. Rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu chorobowego, przy czym powinny być spełnione 4 podstawowe kryteria: przymus poruszania kończynami spowodowany odczuwaniem nieprzyjemnych sensacji w ich obrębie, pojawianie się objawów jedynie w spoczynku, ich ustępowanie lub złagodzenie pod wpływem ruchu, występowanie objawów wieczorem lub w godzinach nocnych. W 80% przypadków współwystępują okresowe ruchy kończyn podczas snu. U 75% pacjentów RLS jest zaburzeniem pierwotnym, uwarunkowanym rodzinnie. W pozostałych przypadkach jest wtórny do innych schorzeń lub stanów — szczególnie często występuje w mocznicy, anemii spowodowanej niedoborem żelaza, u kobiet w ciąży i w chorobie Parkinsona. Częstość nasilenia objawów jest skorelowana z niskim stężeniem ferrytyny w surowicy. Nie ma testu diagnostycznego potwierdzającego RLS. Wynik badania przedmiotowego jest prawidłowy, o ile z zaburzeniem tym nie współistnieją inne schorzenia. Celem badań pomocniczych jest wykluczenie innych chorób, których symptomatologia może przypominać RLS. W leczeniu stosuje się postępowanie nefarmakologiczne oraz farmakologiczne. Podaje się preparaty L-dopy, agonistów dopaminergicznych, opiaty, niektóre leki przeciwpadaczkowe oraz preparaty żelaza.

Słowa kluczowe: zespół niespokojnych nóg, epidemiologia, diagnostyka, leczenie

Wstęp

Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) jest najczęstszym zaburzeniem ruchowym i jedną z istotnych przyczyn zaburzeń snu. Charakteryzuje się występowaniem w spoczynku — w godzinach wieczornych oraz w nocy — nieprzyjemnych doznań czuciowych, głównie w obrębie kończyn dolnych, wywołujących potrzebę poruszania kończynami. Pierwszy opis objawów występujących w tym schorzeniu pochodzi z XVII wieku — jego autorem jest angielski lekarz i anatom Thomas Willis [1]. Przez kolejne 2 stulecia obowiązywał pogląd o „histerycznym”, „neurastenicznym” podłożu dolegliwości. W latach 20. ubiegłego wieku Oppenheim opisał rodzinne występowanie choroby oraz zaliczył ją do „zaburzeń neurologicznych” [2]. Określenia „zespół niespokojnych nóg” użył po raz pierwszy w 1945 roku szwedzki neurolog Karl A. Ekbom [3]. W swoich pracach obszernie przedstawił symptomatologię RLS oraz powiązał występowanie schorzenia z anemią z niedoboru żelaza.

Epidemiologia

Przyjmuje się, że częstość RLS u osób rasy kaukaskiej, zamieszkującej Europę Zachodnią i Stany Zjednoczone, wynosi 5–15% [4]. Autorzy europejscy zgodnie podają, że kobiety chorują nawet 2-krotnie częściej niż mężczyźni [5–8]. Nie potwierdzono tego faktu w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, gdzie problem ten dotyczy obojga płci w równym stopniu [9, 10]. Chorują przede wszystkim osoby w wieku

Adres do korespondencji: lek. Jarosław Szady
 Oddział Neurologii, Szpital Miejski w Gdyni
 ul. Wójta Radtkego 1, 81-348 Gdynia
 e-mail: schadock@wp.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 4, 193–202
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2006 Via Medica

średnim i starszym, a częstość RLS wzrasta z wiekiem [7, 11]. W badaniu przeprowadzonym w Kentucky Philips i wsp. [9] określili częstość występowania RLS na 10%, natomiast dla poszczególnych grup wiekowych wynosiła: w przedziale 18–29 lat — 3%, 30–79 lat — 10%, a powyżej 79. roku życia — 19%. Nie wszyscy badacze potwierdzają tego rodzaju liniową zależność częstości występowania RLS od wieku [5, 6, 8].

Dolegliwości w przebiegu RLS ujawniają się już w wieku młodzieńczym i dzieciństwie. Montplaisir i wsp. [12] określają średni wiek występowania RLS na 27,2 roku. Podają również, że 38,3% pacjentów zgłasza dolegliwości już poniżej 20. roku życia. Zazwyczaj dolegliwości związane z RLS, występujące w dzieciństwie oraz u młodzieży, mają charakter łagodny i nasilają się z wiekiem [13]. Częstość RLS jest mniejsza w populacji azjatyckiej (Singapur: w populacji > 65. rż. — 1% [14], Turcja: w dorosłej populacji jednej z tureckich prowincji — 3,19% [11]).

Zasady diagnostyki i trudności rozpoznawcze

Mimo szerokiego rozpowszechnienia RLS, schorzenie to jest nadal bardzo rzadko rozpoznawane, szczególnie przez lekarzy rodzinnych. W jednym z badań brytyjskich stwierdzono, że w okresie 5 lat RLS rozpoznano jedynie u 0,25% pacjentów zgłaszających się do lekarzy pierwszego kontaktu [15]. Dane z badania *RLS epidemiology, symptoms, and treatment* (REST) obrazują podobny problem — właściwego rozpoznania dokonano u około 13% pacjentów, którzy zgłaszali dolegliwości w przebiegu RLS co najmniej 2 razy w tygodniu [16]. W tej grupie osób wszyscy podawali negatywny wpływ schorzenia na jakość ich życia, z czego więcej niż 1/3 określiła ten wpływ jako znaczny. W wynikach badania przeprowadzonego w północnych Włoszech podano, że u 66% chorych występowała umiarkowana lub ciężka postać RLS, przy czym żaden z pacjentów nie był leczony zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [5]. Wśród najczęściej zgłaszanych skarg chorzy wymieniają: zaburzenia snu — 43,4%, dyskomfort w kończynach dolnych — 27%, ból — 21,4%, przymus poruszania — 11,8%, ogólny dyskomfort i brak odpoczynku — 11,1%, uczucie zmęczenia — 10,2%, bolesne kurcze mięśni — 9,3%, senność w ciągu dnia — 6% [16]. Wiele z tych dolegliwości nie ma, jak widać, bezpośredniego związku z doznaniem czuciowymi w kończynach dolnych, co dodatkowo może utrudniać rozpoznanie. Jeżeli, zbierając wywiad, poprzestanie się na skargach na zaburzenia snu,

Tabela 1. Podstawowe kryteria zespołu niespokojnych nóg

1. Przymus poruszania kończynami dolnymi, towarzyszący bądź wywołany przez nieprzyjemne odczucia i dyskomfort w kończynach dolnych (czasami przymusowi poruszania nie towarzyszą nieprzyjemne doznania i niekiedy kończyny górne lub inne części ciała są włączone do aktywności ruchowej, poza kończynami dolnymi)
2. Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia pojawiają się podczas spoczynku lub okresów braku aktywności fizycznej, takich jak leżenie lub siedzenie
3. Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia są łagodzone lub całkowicie ustępują podczas ruchu, przynajmniej na okres aktywności ruchowej
4. Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia są bardziej nasilone wieczorem lub w nocy niż w ciągu dnia albo występują tylko wieczorem lub w nocy (kiedy objawy są bardzo nasilone, pogorszenie w ciągu nocy może być niedostrzegalne, ale wcześniej musi być obecne)

można się nie dowiedzieć, jaka jest ich pierwotna przyczyna, a co za tym idzie — nie zastosuje się u chorego odpowiedniego leczenia.

Obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne RLS sformułowano w 2003 roku [13]. Zostały opracowane przez ekspertów skupionych przy amerykańskim Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) na podstawie kryteriów z 1995 roku Międzynarodowej Grupy do Badań nad Zespołem Niespokojnych Nóg (IRLSSG, *International Restless Legs Syndrome Study Group*) [17]. Kryteria dzielą się na trzy grupy — podstawowe, w których spełnienie wszystkich 4 jest konieczne do postawienia rozpoznania (tab. 1), podtrzymujące oraz związane ze schorzeniem dodatkowe cechy kliniczne (tab. 2). Nie ma żadnego testu diagnostycznego pozwalającego na rozpoznanie. Celem badań dodatkowych jest wykluczenie innych przyczyn dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta, bądź wykazanie niskiego stężenia ferrytyny i, co za tym idzie, włączenie preparatów żelaza.

Kryterium pierwsze charakteryzuje potrzebę ruchu kończynami, szczególnie dolnymi, związaną z odczuwaniem nieprzyjemnych sensacji w ich obrębie. Zgłaszane przez pacjenta doznania określa się jako drętwienie, mrowienie, „chodzenie robaków w nogach”, rozdzieranie, rozpieranie, uczucie prądu w „kończynach”, swędzenie, drapanie lub po prostu jako „niepokój” w nogach. Czasem ich

Tabela 2. Kryteria podtrzymujące i dodatkowe cechy kliniczne zespołu niespokojnych nóg

| Kryteria podtrzymujące | Dodatkowe cechy kliniczne |
|---|---|
| Dodatni wywiad rodzinny | Przebieg schorzenia |
| Występowanie PLMS | Zaburzenia snu |
| Dobra odpowiedź na leczenie preparatami dopaminergicznymi | Prawidłowy wynik badania przedmiotowego |

PLMS (*periodic limb movements in sleep*) — okresowe ruchy kończyn podczas snu

określenie jest niezwykle trudne i opisy chorych mogą być mylące lub sugerować tło czynnościowe (np. „zdenerwowanie nóg”, „coca-cola w żyłach”). Są one jednak odczuwane „głęboko” w kończynach; nie mają „powierzchnowego” charakteru. Objawy najczęściej dotyczą przedniej powierzchni podudzi, ale mogą również być odczuwane w okolicy ud, bioder czy — rzadko — w samych stopach. W zaawansowanych postaciach schorzenia dotyczą również tułowia, kończyn górnych. Najczęściej są obustronne, ale u 47% badanych pacjentów stwierdzano lateralizację, przy czym objawy mogą być wyrażone bardziej w jednej bądź drugiej kończynie na przemian w różnych dniach, a nawet tego samego dnia [12, 17]. Niektórzy pacjenci nie zgłaszają dyskomfortu w kończynach, a jedynie nieodpartą chęć poruszania nimi. Nasilenie ruchów może być różne — od wykonywanych w pozycji leżącej ruchów zgięcia w stawach, pocierania nogi o nogę czy podłoże, do konieczności chodzenia. Jeżeli nieprzyjemnym odczuciom, jakie dotyczą kończyn, nie towarzyszy potrzeba ruchu, należy rozważyć inną przyczynę zgłaszanych objawów, jak RLS. Już Ek-bom [18] zauważył, że pacjent może się również skarżyć na bolesne odczucia. Określał ból jako „tępy”, o nasileniu miernym do średniego; objawy bólowe mogą występować nawet u 50% pacjentów [19]. Do tej pory opisano tylko jeden przypadek RLS o początku w kończynach górnych [20].

Kryterium drugie podkreśla czynnik wywołujący wspomniane doznania czuciowe i potrzebę ruchu — spoczynek. Dolegliwości oraz konieczność poruszania kończynami pojawiają się jedynie w spoczynku. Jest to czynnik prowokujący, wyzwala objawy. Występowanie dolegliwości jedynie w spoczynku — podczas leżenia, siedzenia, kiedy występuje sytuacja ograniczonego ruchu (przebywanie w kinie, teatrze, długa podróż autokarem, samolotem) — pozwala na odróżnienie RLS od wielu innych stanów chorobowych, z którymi zespół ten należy różnicować. Okres odpoczynku, spoczynku wiąże się zarówno z brakiem aktywności fizycznej, jak i ze zmniejszeniem aktywności

umysłowej. Podczas przebywania na przykład w pozycji leżącej lub siedzącej wykonywanie zadań wymagających wysiłku umysłowego łagodzi objawy, a nawet zapobiega ich występowaniu. Dolegliwości pojawiają się z latencją kilku minut do około godziny. Im dłużej trwa okres braku aktywności ruchowej, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów.

Dolegliwości ustępują niemal natychmiast po rozpoczęciu aktywności ruchowej, co zostało podkreślone w **trzecim kryterium**. Nie jest określony czas, jaki musi minąć, by objawy zmniejszyły się. Im cięższa postać RLS, tym większa intensywność ruchów jest wymagana dla złagodzenia nieprzyjemnych doznań. Chory odczuwa poprawę tak długo, jak długo wykonuje ruchy. Po ich zaprzestaniu objawy dyskomfortu wracają. Poza aktywnością ruchową dolegliwości łagodzą masaż, rozcieranie kończyn, stosowanie gorących lub zimnych kąpiele — kąpiele są pomocne nawet u 82% chorych [21]. Wraz z nasileniem RLS pacjent może nie odczuwać żadnej ulgi lub poprawa może być ledwie dostrzegalna podczas nawet intensywnego ruchu. W takich przypadkach zawsze należy uzyskać informacje, czy opisane wyżej działania nie przynosiły pożądanego efektu.

W **kryterium czwartym** określono, że przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia są bardziej nasilone wieczorem lub w nocy w porównaniu do dnia lub występują tylko wieczorem lub w nocy. Wydawać by się mogło, że występowanie dolegliwości wieczorem lub w nocy jest związane z udaniem się na spoczynek, czyli ze zmniejszeniem aktywności ruchowej i umysłowej. Jednak w przeprowadzonych badaniach, dotyczących zarówno występowania objawów RLS, jak i współistniejących u znacznego odsetka chorych okresowych ruchów kończyn podczas snu (PLMS, *periodic limb movements in sleep*), stwierdzono wahania dobowe w nasileniu objawów [22]. Zarówno dolegliwości subiektywne, jak i objawy ruchowe PLMS były najbardziej wyrażone między godziną 23.00 a 4.00, przy czym depriwacja snu zdecydowanie nasilała

objawy. Uzasadnia to wyszczególnienie czwartego kryterium. Pacjenci z ciężką postacią RLS zgłaszają objawy podczas całego dnia. Zanim jednak do tego dojdzie, można prześledzić u nich wahania dobowe nasilenia występujących objawów, kiedy choroba nie była jeszcze zaawansowana.

Poza kryteriami podstawowymi NIH określa również trzy **kryteria podtrzymujące**, ułatwiające rozpoznanie RLS. Są to: dodatni wywiad rodzinny, odpowiedź na terapię lekami dopaminergicznymi, występowanie okresowych ruchów kończyn (PLMS lub okresowe ruchy kończyn podczas okresu czuwania [PLMW, *periodic limb movements while awake*]).

Występowanie RLS wśród bliskich krewnych opisał Ekblom [18]. Montplaisir i wsp. [12] podają, że 63% badanych pacjentów z zespołem niespokojnych nóg ma co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia, u którego można było rozpoznać RLS. Wśród wszystkich krewnych pierwszego stopnia badanych pacjentów odsetek osób z RLS wynosił 39%. Ondo i Jankovic [23] określają występowanie rodzinne na 92% wśród pacjentów z idiopatyczną postacią RLS, natomiast uwarunkowanie rodzinne stwierdzano jedynie u 13% badanych, u których RLS współwystępował z neuropatią obwodową. Jednocześnie autorzy zauważyli późniejsze występowanie objawów RLS i jego szybszy przebieg u chorych z neuropatią. Stwierdzono ponadto częste współwystępowanie RLS u bliźniaków jednojajowych — wśród badanych 12 par rozpoznanie takie postawiono u 10 [24]. Występowanie RLS powiązано, jak dotychczas, z czterema chromosomami: 20p [25], 9p [26], 14q [27] i 12q [28]. Dla pierwszych trzech przyjmuje się sposób dziedziczenia autosomalnie dominujący. Określenie dodatniego wywiadu rodzinnego może ułatwić rozpoznanie, szczególnie w przypadkach niepewnych, i pomóc w postawieniu diagnozy u dzieci lub osób z zespołem otępiennym. **Odpowiedź na terapię lekami dopaminergicznymi** jest bardzo dobra, przynajmniej na początku leczenia, co stało się powodem wyodrębnienia tego kryterium. Obserwuje się zmniejszenie nieprzyjemnych doznań czuciowych, jak i potrzeby ruchu kończynami oraz współwystępujących PLMS [29]. Brak poprawy pod wpływem leków z tej grupy stawia rozpoznanie RLS pod znakiem zapytania. Okresowe ruchy kończyn podczas snu to przede wszystkim ruchy kończyn dolnych, polegające na rytmicznym zgięciu grzbietowym palucha wraz z ruchem zgięcia grzbietowego w stawie skokowym oraz często towarzyszącym zgięciu w stawach kolanowym i biodrowym. Ruchy te mają gwałtowny, rytmiczny charakter, przy-

pominają krótkie szarpnięcia lub kopnięcia, wybudzają pacjenta ze snu i są również istotną przyczyną pogorszenia jakości życia chorego oraz senności w ciągu dnia. Kryteria diagnostyczne PLMS wymagają wystąpienia serii co najmniej 4 następujących po sobie opisanych wyżej ruchów trwających 0,5–5 sekund. Wskaźnik — liczba PLMS występujących w ciągu godziny — większy od 5 uważa się za patologiczny [13, 30]. Okresowe ruchy kończyn podczas snu występują aż u 80% pacjentów z RLS i stwierdzenie tego rodzaju zaburzeń ruchowych w czasie snu znacznie ułatwia postawienie rozpoznania zespołu niespokojnych nóg [13, 31]. Poza PLMS w RLS występują również PLMW.

Wśród **dodatkowych cech klinicznych związanych z RLS** wyróżnia się: naturalny przebieg schorzenia, zaburzenia snu, brak objawów patologicznych w badaniu przedmiotowym.

Zespół niespokojnych nóg może być pierwotnym, samoistnym zaburzeniem, uwarunkowanym rodzinie — skutkiem zaburzeń w układzie dopaminergicznym i w mózgowym metabolizmie żelaza lub wtórnym do innych schorzeń i stanów, na przykład anemii spowodowanej niedoborem żelaza, mocznicy, ciąży [4]. Objawy wtórnego RLS często ustępują wraz z rozwiązaniem problemu leżącego u jego podłoża. Przebieg idiopatycznego RLS jest najczęściej przewlekły, z większym nasileniem objawów w podeszłym wieku. Przebiega bardziej podstępnie w przypadku wystąpienia pierwszych objawów przed 50. rokiem życia. U niektórych pacjentów można stwierdzić przebieg intermitujący, z przerwami, które mogą trwać nawet kilka lat. Nasilenie objawów jest również różne — od występujących kilka razy w ciągu miesiąca, do dolegliwości codziennych, uporczywych, w ciężkich przypadkach trwających przez cały dzień. Wyróżnia się zatem 3 postaci choroby: intermitującą, codzienną i oporną na leczenie.

Około 69% chorych skarży się na trudności w zasypianiu trwające dłużej niż 30 minut, 60% budzi się co najmniej 3 razy w ciągu nocy, tyle samo chorych podaje brak energii jako konsekwencję objawów RLS i zgłasza trudności w przyjęciu relaksującej pozycji. W konsekwencji zaburzeń snu 57% pacjentów podaje zaburzenia codziennego funkcjonowania podczas dnia, 54% — tendencję do obniżonego nastroju oraz około 50% — kłopoty z koncentracją podczas dnia [16]. Celem badania podmiotowego i badań dodatkowych jest przede wszystkim wykluczenie chorób mogących stanowić podłoże RLS oraz przeprowadzenie diagnostyki różnicowej ze schorzeniami, których objawy mogą naśladować zgłaszane

przez chorych z RLS. W postaci samoistnej nie stwierdza się odchyleń w badaniu przedmiotowym, w tym w neurologicznym. Wśród badań pomocniczych zaleca się oznaczenie: morfologii krwi, stężenia ferrytyny w surowicy, glikemii, stężeń kreatyniny, witaminy B₁₂, kwasu foliowego i hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating-hormone*). W uzasadnionych przypadkach należy przeprowadzić również badanie elektrofizjologiczne w kierunku neuropatii cienkich włókien.

Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia opracował również kryteria diagnostyczne dla pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz dla dzieci i młodzieży [13] (tab. 3, 4). Konieczność opracowania zmodyfikowanych kryteriów była podyktowana trudnością w określeniu dolegliwości przez pacjentów ze wspomnianych grup.

Różnicowanie

Zespół niespokojnych nóg jest w 25% zaburzeniem wtórnym; może być pierwszym objawem niedoboru żelaza, niezależnie od przyczyny, i występować także u pacjentów, u których nie stwierdza się anemii [32]. Związek niedoboru żelaza z RLS został podkreślony przez Ekboma. U pacjentów, u których stężenie żelaza było niższe niż 60 µg/dl, częstość RLS wynosiła 24% [18]. Sun i wsp. [33] podają dodatnią korelację występowania zespołu niespokojnych nóg, szczególnie nasilenia objawów, ze stężeniem ferrytyny mniejszym od 50 µg/l. Nie można jednak uznać badania stężenia ferrytyny za test przesiewowy w kierunku RLS, ponieważ nawet wśród pacjentów cierpiących z tego powodu stężenie tego transportującego żelazo białka jest zbyt zmienne, a poza tym podobne wartości obserwuje się również u osób zdrowych. W badaniu przeprowadzonym wśród krwiodawców z oznaczeniem parametru morfologii krwi — wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW, *red cell distribution width*), którego wzrost wartości koreluje z niedoborem żelaza (wzrost > 14,5% wykazuje 94% czułości dla niedoboru Fe) — wykazano występowanie zespołu niespokojnych nóg u 24,7% kobiet i u 14,7% mężczyzn [34]. Silber i Richardson [35] określili stężenie ferrytyny u regularnych krwiodawców (oddających krew co najmniej 3 razy w roku przez 3 kolejne lata), cierpiących z powodu RLS, na mniej niż 20 µg/l.

Niedobór żelaza jest jednym z dyskutowanych czynników występowania RLS u pacjentów z mocznicą, wymagających dializy. Zespół niespokojnych nóg występuje u 17–83% chorych na mocznicę [36]. Winkelmann i wsp. [37] nie potwierdzają jednak

Tabela 3. Kryteria rozpoznania prawdopodobnego zespołu niespokojnych nóg dla pacjentów z zaburzeniami poznawczymi

1. Oznaki dyskomfortu w kończynach dolnych
2. Nadmierna aktywność ruchowa w kończynach dolnych
3. Oznaki dyskomfortu w kończynach dolnych obecne lub nasilające się w okresach braku aktywności ruchowej
4. Oznaki dyskomfortu malejące wraz z aktywnością ruchową
5. Objawy 1. i 2. obecne lub narastające tylko w godzinach wieczornych

Tabela 4. Kryteria rozpoznania pewnego zespołu niespokojnych nóg u dzieci

- Spełnione 4 kryteria podstawowe dla dorosłych i:
- dziecko opisuje swoimi słowami uczucie dyskomfortu w kończynach dolnych
- lub
- spełnione są 4 kryteria podstawowe dla dorosłych i
 - spełnione są 2 z 3 dodatkowych kryteriów:
 - obecne zaburzenia snu
 - obecne RLS u rodzica lub rodzeństwa
 - obecne PLMS

RLS (*restless legs syndrome*) — zespół niespokojnych nóg; PLMS (*periodic limb movements in sleep*) — okresowe ruchy kończyn podczas snu

tych przypuszczeń, wskazując na tempo poprawy — ustąpienia objawów RLS — u pacjentów po transplantacji nerek, zbyt szybkie, by doszło do wyrównania stężenia ferrytyny. Co więcej, objawy wracają niemal natychmiast po odrzuceniu przeszczepu i przy konieczności ponownego zastosowania hemodializy. Gigli i wsp. [38] podają odsetek dializowanych pacjentów z mocznicą cierpiących na RLS na 21,5%. W porównywanych przez autorów grupach — pacjentów z RLS i bez tego schorzenia, dostrzeżono jedynie różnicę w czasie stosowania dializy. Pacjenci z RLS byli leczeni hemodializą znacznie dłużej. Nie było natomiast w porównywanych grupach różnic dotyczących między innymi: etiologii niewydolności nerek, wieku, płci, przyjmowanych leków. Mimo że obserwuje się złagodzenie objawów RLS po podaniu erytropoetyny, nie można jednoznacznie ustalić, czy ewentualny niedobór żelaza u pacjentów dializowanych jest przyczyną stwierdzanego u nich RLS. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że u podłoża obserwowanych objawów RLS leży toksyczne działanie związków, które nie są usuwane podczas dia-

lizy. Częstość RLS u kobiet w ciąży Ekblom [3] określił na 11%. Manconi i wsp. [39] podają, że w badanej przez niego grupie kobiet ciężarnych 27% spełniało kryteria rozpoznania RLS przy częstości objawów co najmniej 2 razy w miesiącu, natomiast 12% zgłaszało objawy co najmniej 3 razy w tygodniu. Dolegliwości były najbardziej nasilone w trzecim trymestrze ciąży [40, 41]. Większość kobiet nie zgłaszała skarg przed zajściem w ciążę, a u ciężarnych z uprzednio rozpoznaniem RLS objawy się nasilały. Objawy ustępowały lub łagodniały do stwierdzanego wcześniej poziomu w okresie połogu. Jednak według Lee i wsp. [40] u 1/7 kobiet objawy utrzymują się również po rozwiązaniu, co sugeruje, że ciąża może być rozpatrywana jako czynnik ryzyka wystąpienia RLS. Podobnie jak w przypadku pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, przyczyna RLS u kobiet w ciąży pozostaje nieznana. Rozważa się niedobór żelaza i kwasu foliowego. W badanej przez Manconiego i wsp. [39] grupie kobiet, w grupie z RLS stężenia żelaza i hemoglobiny w surowicy były umiarkowanie niższe mimo stosowania suplementacji żelaza i kwasu foliowego podczas ciąży. Poza tym rozważa się wpływ podwyższonego stężenia hormonów — prolaktyny, progesteronu i estrogenów w trzecim trymestrze ciąży.

Wśród wielu schorzeń, z którymi należy różnicować RLS (tab. 5), najistotniejszym wydaje się polineuropatia. Zgłaszane objawy czuciowe, szczególnie dotyczące kończyn dolnych, mogą przypominać podawane przez cierpiących z powodu RLS. Nasilenie dolegliwości bólowych, parestezji w polineuropatii, występuje również wieczorem. Poza tym dolegliwości zgłaszają również głównie osoby w starszym i średnim wieku, podobnie jak w przypadku RLS. Jednak w polineuropatii nie stwierdza się zazwyczaj niepokoju ruchowego oraz złagodzenia dolegliwości poprzez ruch. Objawy nie występują tylko w spoczynku, jak się to dzieje w RLS. Jednak różnicowanie tych dwóch stanów w ich bardziej zaawansowanym stadium może sprawić problemy. Poza tym uważa się, że RLS może współistnieć z polineuropatią w znacznym odsetku przypadków. W badanej przez Ondo i Jankovica [23] grupie 54 pacjentów z RLS u 49 osób wykonano badania elektrofizjologiczne (przewodnictwa nerwowego, elektromiograficzne), stwierdzając u 15 z nich cechy polineuropatii (30% badanych). Jedynie u połowy pacjentów w badaniu stwierdzono zniesienie odruchu skokowego oraz zaburzenia czucia wibracji, powierzchniowego i propriorepcji. Iannaccone i wsp. [41] podają inną ciekawą zależność neuropatii

Tabela 5. Różnicowanie zespołu niespokojnych nóg

| |
|--|
| Anemia z niedoboru żelaza |
| Ciąża |
| Mocznica |
| Polineuropatia, radikulopatia |
| Działanie niepożądane neuroleptyków, trój-, czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, SSRI, litu, metoklopramidu, cinnaryzyny, flunaryzyny, leków przeciwhisztaminowych |
| Choroba Parkinsona |
| Akatyzja |
| Kurcze mięśni |
| Niewydolność krążenia tętniczego lub żylnego |
| Reumatoidalne zapalenie stawów |
| Dyskomfort pozycyjny |
| Fibromialgia |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów |
| Padaczka |
| Dystonia |
| Zespół bolesnych nóg i poruszającego się palucha |
| Stwardnienie rozsiane |
| Zespół tików |
| Zespół paraneoplastyczny |
| ADHD |
| Zaburzenia lękowe |
| Zaburzenia snu (RBD, mioklonie przysenne, obturacyjny bezdech senny) |

SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) — inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) — zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi; RBD (*REM-sleep behaviour*) — zaburzenia snu REM

ii i RLS. W wykonanej u 8 pacjentów z RLS biopsji nerwu łydkowego we wszystkich przypadkach stwierdzono cechy neuropatii aksonalnej. U zdecydowanej większości przyczyna polineuropatii pozostaje nieznana. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że i częstość dolegliwości związanych z RLS, i odsetek pacjentów, u których można rozpoznać polineuropatię, wzrasta z wiekiem, wydaje się zasadne wykonywanie badań elektrofizjologicznych u osób, które spełniają podstawowe kryteria rozpoznania zespołu niespokojnych nóg.

Wewnętrzne poczucie niepokoju ruchowego, przymusu poruszania się występuje w akatyzji [42]. W odróżnieniu od RLS, w akatyzji nie stwierdza się obciążenia rodzinnego; potrzeba ruchu dotyczy nie tylko kończyn, dolegliwości nie występują tylko wieczorem, poza tym objawy są najczęściej wtórne do niektórych schorzeń przebiegają-

cych z otępieniem, występują również w chorobie Parkinsona, a przede wszystkim — jako akatyzja wczesna lub późna — jako powikłanie leczenia neuroleptykami. Tę grupę leków, bardzo często stosowaną u osób w podeszłym wieku, nierzadko jako leki „nasenne”, wymienia się jako najczęściej wywołującą lub zaostrzającą objawy RLS. Pozostałe leki, których stosowanie jest przeciwwskazane lub niewskazane w zespole niespokojnych nóg, mogą nasilać lub wywoływać dolegliwości; metoklopramid, trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, blokery receptora H_2 , niektórzy antagoniści wapnia (cinnaryzyna, flunaryzyna).

Zespół niespokojnych nóg nieco częściej (ok. 20%) niż w populacji ogólnej występuje w chorobie Parkinsona, ale dane te pochodzą w zasadzie tylko z jednej pracy [43]. Schorzenia z grupy reumatologicznych, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy fibromialgia, mogą być związane z RLS, a dolegliwości występujące w ich przebiegu wymagają różnicowania z zespołem niespokojnych nóg. Podobnie objawy niewydolności krążenia tętniczego w kończynach dolnych (*arteriosclerosis obliterans*, choroba Buergera), szczególnie w stadium bardziej zaawansowanym, kiedy dolegliwości występują również w spoczynku, mogą naśladować te spotykane w przebiegu RLS [29, 33]. Najczęściej jednak ruch nie przynosi poprawy, tylko pogorszenie.

Z zespołem niespokojnych nóg należy również różnicować zespół bolesnych nóg i poruszającego się palucha (*painful legs and moving toes*). To rzadko występująca przypadłość, najczęściej w przebiegu uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni lędźwiowych lub splotu lędźwiowo-krzyżowego, charakteryzująca się występowaniem nieregularnych ruchów w obrębie palców nogi (obu- lub jednostronnie), z towarzyszącym dyskomfortem, najczęściej bolesnym, w obrębie podudzia lub stopy. Nie stwierdza się w tym przypadku złagodzenia objawów poprzez ruch ani jednoznacznego nasilenia dolegliwości wraz z nadejściem wieczoru [4].

Leczenie

U około połowy pacjentów nasilenie objawów RLS osiąga stopień wymagający leczenia. Terapię RLS można podzielić na objawową i przyczynową. W leczeniu przyczynowym, stosowanym we wtórnych postaciach RLS, należy dążyć do wyleczenia schorzeń leżących u podstawy omawianego zaburzenia. W niedoborach żelaza, z niedokrwistością lub bez, zawsze zaleca się oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy i suplementację prepa-

ratami żelaza (np. w postaci siarczanu 3×325 mg wraz z witaminą C), aż wspomniane stężenie będzie wynosiło co najmniej $50 \mu\text{g/l}$ [44]. Podczas leczenia zaleca się oznaczanie stężenia tego białka co 3 miesiące. Podawanie preparatów żelaza bez pomiaru stężenia ferrytyny grozi powikłaniami w postaci hemochromatozy, poza tym, jeśli stężenie to przekracza $60 \mu\text{g/l}$, wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego jest nie większe niż 2%.

Należy zawsze odstawić leki, które mogą wywoływać lub nasilać objawy RLS.

Leczenie można również podzielić na nefarmakologiczne i farmakologiczne. W postępowaniu nefarmakologicznym zaleca się unikanie czynników nasilających objawy RLS — picia kawy w godzinach wieczornych, palenia tytoniu, spożywania nadmiernej ilości alkoholu, poza tym zaleca się aktywność fizyczną podczas dnia oraz umysłową w czasie dłuższego przebywania w pozycji wymuszonej (np. podróż) [33, 44, 45].

W farmakoterapii RLS stosuje się wiele preparatów. Włączenie odpowiedniego leku jest związane z postacią RLS. Według opublikowanego w 2004 roku algorytmu, w postaci intermitującej zaleca się jako lek pierwszego rzutu preparaty L-dopy w jak najmniejszej dawce, natomiast w postaci codziennej wskazane są leki z grupy agonistów dopaminy [44].

L-dopa

W 1982 roku Akpınar [45] po raz pierwszy opisał skuteczność preparatu L-dopy w leczeniu RLS. Od tamtego czasu preparaty dopaminergiczne są stosowane powszechnie i uważa się je za leki z wyboru [44, 46].

Efekty zastosowania L-dopy są szybkie — pojawiają się już w kilku pierwszych dniach od włączenia leku. Dawkę stopniowo się zwiększa — od 50 mg do najmniejszej, jaka przynosi pożądaný skutek, nie przekraczając 400 mg na dobę. Lek podaje się w jednej dawce, około 30–60 minut przed położeniem się pacjenta do łóżka. Tolerancja leku jest najczęściej dobra. Wpływa on zarówno na objawy subiektywne RLS, jak i na jakość snu, poza tym zaobserwowano skrócenie latencji zasypiania oraz redukcję PLMS.

Podczas tego leczenia należy się liczyć z wystąpieniem trzech rodzajów niekorzystnych zjawisk. Pierwszym z nich jest tak zwane zjawisko **augmentacji** (*augmentation*; wzmocnienie), opisane po raz pierwszy przez Allen i Earley [47] w 1996 roku u 82% pacjentów leczonych preparatami L-dopy, które występuje z częstością 27–82% [13]. Podstawową cechą tego zjawiska jest pojawianie się objawów RLS

wcześniej o co najmniej 2 godziny w stosunku do stanu sprzed leczenia [13]. Należy rozważyć, czy na ten stan nie wpływają inne czynniki — emocjonalne, behawioralne (deprywacja snu, nadużywanie alkoholu) lub przyjmowanie innych leków. Zjawisko wzmocnienia pojawia się najczęściej około pół roku po rozpoczęciu terapii L-dopą lub po zwiększeniu dawki leku, ale może wystąpić w każdym okresie leczenia — również w pierwszym tygodniu. By mówić o wzmocnieniu, objawy muszą występować przynajmniej przez tydzień i pojawiać się co najmniej 5 dni w tygodniu. W przypadku, kiedy nie jest obecna podstawowa cecha wzmocnienia, opisana powyżej, zjawisko można rozpoznać, jeżeli są spełnione minimum 2 z poniższych kryteriów:

- nasilenie objawów RLS występuje wraz ze zwiększeniem dawki leku lub odwrotnie;
- złagodzenie objawów jest związane ze zmniejszeniem dawki leku;
- latencja wystąpienia objawów RLS skraca się w porównaniu do stwierdzanej przed leczeniem lub na początku terapii;
- objawy ruchowe pojawiają się w innych częściach ciała;
- czas trwania efektów leczenia skraca się w porównaniu do czasu z początku terapii;
- pojawiają się lub nasilają PLMW.

Zjawisko wzmocnienia ustępuje wraz z zaprzestaniem leczenia preparatami L-dopy, poza tym objawy są najczęściej łagodne i tolerowane przez pacjentów. Zaobserwowano, że najbezpieczniejszą z tego względu dawką L-dopy jest 200 mg na dobę.

Poza wzmocnieniem może się pojawić tak zwane zjawisko „odbicia” (*rebound*) [13]. Polega ono na pojawieniu się objawów RLS nad ranem i jest uważane za efekt wyczerpywania się działania leku. Ze względu na farmakokinetykę standardowej postaci preparatów L-dopy, efekty jej działania mogą trwać 4–5 godzin. Może dojść do ponownego pojawienia się objawów, nawet w nocy, budzących pacjenta. W takich przypadkach może on przyjąć kolejną dawkę leku, na przykład postać rozpuszczalną lub, by uniknąć tego typu problemów, preparat o przedłużonym uwalnianiu — przed snem.

Kolejnym problemem spotykanym w przebiegu leczenia jest zjawisko **tolerancji**, charakteryzujące się zwiększeniem zapotrzebowania na lek w stosunku do początku terapii oraz skróceniem czasu działania leku [13]. Jeżeli pacjent nie zgłasza skarg na wcześniej występujący początek objawów niż poprzednio, przed leczeniem, zjawisko tolerancji jest trudne do odróżnienia od wzmocnienia i roz-

dzielanie tych dwóch powikłań leczenia nie wydaje się szczególnie zasadne.

Zaletą stosowania L-dopy jest niższa niż w przypadku agonistów dopaminy cena leku, chociaż, biorąc pod uwagę stosunkowo małe dawki agonistów, koszt leczenia w RLS jest zdecydowanie niższy niż w chorobie Parkinsona.

Agoniści receptorów dopaminergicznych

W leczeniu RLS stosuje się preparaty będące agonistami receptorów dopaminergicznych — zarówno ergotaminowe, jak i nowsze, nieergotaminowe [4, 13, 29, 48, 49]. Leki z tej grupy znajdują szczególnie zastosowanie w codziennej postaci RLS. W porównaniu do L-dopy okres miareczkowania dawki do uznanej za skuteczną jest dłuższy, częściej też występują objawy niepożądane, takie jak nudności i niedociśnienie. Skuteczność terapii ocenia się wysoko. W porównaniu do preparatów L-dopy, agoniści w mniejszym stopniu powodują występowanie zjawiska wzmocnienia — w przypadku pergolidu — u 0–27% pacjentów, pramipeksolu — u 0–39% [13]. Podkreśla się, że w przypadku wystąpienia zjawiska wzmocnienia podczas leczenia L-dopą włączenie agonisty, po uprzednim odstawieniu L-dopy, pozwala na uzyskanie poprawy — odsetek pacjentów z powikłaniem w postaci wzmocnienia znacznie się zmniejsza.

Dawki poszczególnych agonistów, stosowane w terapii RLS, to: dla bromokryptyny — średnio 7,5 mg, dla pergolidu — 0,1–0,75 mg, dla pramipeksolu — 0,375–0,75 mg, dla ropinirolu — 0,5–4 mg, natomiast dla kabergoliny — 1–4 mg. Dotychczas nie opisano zjawiska wzmocnienia po zastosowaniu tego ostatniego leku. Lekami o najbardziej udowodnionej skuteczności są ropinirol i pramipeksol.

Opiaty

O skuteczności zastosowanego przez siebie *Laudanum* wspominał już Willis [1]. Do opiatów z rezerwą podchodził Ekblom — ze względu na możliwość uzależnienia pacjenta, nie negując jednocześnie ich skuteczności i rezerwując tę grupę leków dla przypadków z dużym nasileniem objawów. Mechanizm działania opiatów w RLS nie jest poznany. Przypuszcza się, że leki z tej grupy znoszą dolegliwości przez wpływ na układ dopaminergiczny. Opiaty powodują złagodzenie objawów RLS, poza tym poprawiają jakość snu (zmniejszają latencję zasypiania, wydłużają fazę 3 i 4 oraz REM, długość snu) oraz zmniejszają liczbę PLMS. Wal-

ters i wsp. [50] podają, że w długofalowej obserwacji 36 pacjentów otrzymujących opiaty w monoterapii tylko u jednego wystąpiło uzależnienie. Autorzy zwracają też uwagę na zagrożenie bezdechami sennymi u dłużej leczonych, co potwierdzono u 3 z 7 pacjentów ze wspomnianej grupy, u których wykonano badanie polisomnograficzne.

Opiaty najczęściej stosuje się w jednej dawce, wieczorem: tilidina (25 mg), dihydrokodeina (60 mg), oksykodon (5 mg), kodeina (30 mg), propoxyfen (65 mg), metadon (10 mg), tramadol (50–100 mg). Z tej grupy leków w Polsce są zarejestrowane kodeina, metadon i tramadol.

Benzodiazepiny

W leczeniu RLS stosuje się klonazepam w dawkach 0,5–4 mg, a poza tym temazepam w dawkach 15–30 mg [44]. Ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo uzależnienia oraz nie do końca jasny wpływ na łagodzenie objawów RLS i PLM, leki te są uważane za leki drugiego rzutu.

Leki przeciwpadaczkowe

W leczeniu RLS stosuje się karbamazepinę [51]. Zalecane dawki to 100–300 mg. Poza tym dobre efekty uzyskuje się po zastosowaniu gabapentyny w dawce 300–2000 mg [52].

Inne leki

Klonidyna w dawce 0,1–0,9 mg na dobę wpływa na objawy RLS, natomiast nie wpływa na jakość snu [4]. Baklofen (20–80 mg) zmniejsza u niektórych pacjentów objawy, ale zauważono jego niekorzystny wpływ na występowanie PLMS [4]. Terapię preparatami żelaza stosuje się u pacjentów wymagających suplementacji — szczególnie u kobiet w ciąży, u których ten rodzaj terapii jest jedynym dostępnym [4].

W zaleceniach wspomnianego powyżej algorytmu z 2004 roku w każdej postaci zaleca się terapię nefarmakologiczną. Jeżeli nie obserwuje się efektów, to należy stosować leki: w postaci intermitującej RLS — preparaty L-dopy, w przypadku rozwinięcia zjawiska augmentacji lub ich nieskuteczności należy włączyć preparaty agonistów dopaminergicznych, następnie opiaty (kodeina, tramadol), a wreszcie — benzodiazepiny. Leki należy stosować w momencie pojawienia się objawów, doraźnie. W postaci codziennej zaleca się stosowanie kolejno: agonistów dopaminergicznych, gabapentyny, opiatów. W postaci odpornej na leczenie stosuje się zmiany leków lub terapię skojarzoną

lekami wymienionymi uprzednio (poza L-dopą), a także leki przeciwpadaczkowe.

Podsumowanie

Zespół niespokojnych nóg jest schorzeniem częstym, ciągle zbyt rzadko rozpoznawanym, w 3/4 przypadków uwarunkowanym genetycznie, objawiającym się przede wszystkim zaburzeniami snu w wyniku dolegliwości sensomotorycznych. Rozpoznanie RLS jest oparte na 4 podstawowych kryteriach diagnostycznych, najczęściej sprowadza się do zadania pacjentowi kilku ukierunkowanych pytań. W większości przypadków podstawą leczenia jest stosowanie preparatów dopaminergicznych, które są skuteczne w stosunkowo niewielkich dawkach. Jednak warunkiem skutecznej terapii jest właściwe rozpoznanie.

PIŚMIENNICTWO

- Willis T. The London practice of physick. Basset and Crooke, London 1685; 404.
- Winkelmann J. Restless legs syndrome. Arch. Neurol. 1999; 56: 1526.
- Ekbohm K.A. Restless legs. Acta Med. Scand. 1945; 158: 1–122.
- Odin P., Mrowka M., Shing M. Restless legs syndrome. Eur. J. Neurol. 2002; 9 (supl. 3): 59–67.
- Hoegl B., Kiechl S., Willeit J. i wsp. Restless legs syndrome. A community-based study of prevalence, severity, and risk factors. Neurology 2005; 64: 1920–1924.
- Rothdach A.J., Trenkwalder C., Haberkstock J., Keil U., Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. The MEMO study. Neurology 2000; 54: 1064–1068.
- Rijsman R., Neven A.K., Graffelman W., Kemp B., de Weerd A. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. Eur. J. Neurol. 2004; 11: 607–611.
- Tison F., Crochard A., Leger D., Bouee S., Lainey E., El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey: The INSTANT Study. Neurology 2005; 65: 239–246.
- Phillips B., Young T., Finn L., Asher K., Hening W., Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 2137–2141.
- Lavigne G.J., Montplaisir J.Y. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. Sleep 1994; 17: 739–743.
- Sevim S., Dogu O., Camdeviren H. i wsp. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003; 61: 1562–1569.
- Montplaisir J., Boucher S., Poirier G., Lavigne G., Lapierre O., Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov. Disord. 1997; 12: 61–65.
- Allen R.P., Picchiotti D., Hening W., Trenkwalder C., Walters A., Montplaisir J. 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: 101–119.
- Tan E.K., Seah A., See S.J., Lim E., Wong M.C. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. Mov. Disord. 2001; 16: 577–578.
- van de Vijver D., Walley T., Petri H. Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care. Sleep Med. 2004; 5: 435–440.
- Hening W., Walters A.S., Allen R.P. i wsp. Impact, diagnosis, and treatment of restless legs syndrome in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004; 5: 237–246.
- Walters A.S. The International Restless Legs Syndrome Study Group: Toward a better definition of the restless legs syndrome. Mov. Disord. 1995; 10: 634–642.
- Ekbohm K.A. Restless legs syndrome. Neurology 1960; 10: 868–873.
- Bassetti C.L., Mauerhofer D., Gugger M. i wsp. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. Eur. Neurol. 2001; 45: 67–74.

20. Freedom T., Merchut M.P. Arm restlessness as the initial symptom in restless legs syndrome. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1013–1015.
21. Winkelmann J., Wetter T.C., Collado-Seidel V. i wsp. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23: 597–602.
22. Trenkwalder C., Hering W., Walters A., Campbell S., Rahman K., Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 1999; 14: 102–110.
23. Ondo W., Jancovic J. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435–1441.
24. Ondo W., Dat Vuong K., Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: Clinical correlates. *Neurology* 2000; 55: 1404–1406.
25. Levchenko A., Provost S., Montplaisir J. i wsp. A novel autosomal dominant testless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006; 67: 900–901.
26. Chan S., Ondo W., Rao S., Li L., Chen Q., Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 876–885.
27. Bonati M.T., Ferini-Strambi L., Aridon P., Oldani A., Zucconi M., Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126: 1485–1492.
28. Desautels A., Turecki G., Montplaisir J., Sequeira A., Verner A., Rouleau G.A. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 1266–1270.
29. Garcia-Borrequero D., Odin P., Schwarz C. Restless legs syndrome: an overview of the current understanding and management. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109: 303–317.
30. An American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 406–422.
31. Hening W. Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2004; 5: 285–292.
32. Allen R.P., Earley C. Restless legs syndrome. A review of clinical and pathophysiologic features. *J. Clin. Neurophysiol.* 2001; 18 (2): 128–147.
33. Sun E.R., Chen C., Ho G., Earley C., Allen R.P. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371–377.
34. Ulfberg J., Nystroem B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med.* 2004; 5: 115–118.
35. Silber M.H., Richardson J.W. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 52–54.
36. Gigli G., Adorati M., Dolso P. i wsp. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med.* 2004; 5: 309–315.
37. Winkelmann J., Stautner A., Samtleben W., Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov. Disord.* 2002; 17 (2): 1072–1076.
38. Manconi M., Govoni V., De Vito A. i wsp. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2004; 5: 305–308.
39. Manconi M., Govoni V., De Vito A. i wsp. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065–1069.
40. Lee K.A., Zaffke M.E., Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J. Women's Health Gen. Med.* 2001; 10: 335–341.
41. Iannaccone S., Zucconi M., Marchettini P. i wsp. Evidence of peripheral neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 1995; 10: 2–9.
42. Sachdev P. The development of the concept of akathisia: a historical overview. *Schisophr. Res.* 1995; 16: 33–45.
43. Ondo W., Dat Vuong K., Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 421–424.
44. Silber M., Ehrenberg B., Allen R.P. i wsp. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 916–922.
45. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benzeraside [letter]. *Arch. Neurol.* 1982; 39 (11): 739.
46. Montplaisir J., Godbout R., Poirier G., Bedard M.A. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol.* 1986; 9 (5): 456–463.
47. Allen R.P., Earley C. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205–213.
48. Ondo W., Romanyshyn J., Dat Vuong K., Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1393–1397.
49. Winkelmann J.W., Sethi K.D., Kushida C.A. i wsp. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67: 1034–1039.
50. Walters A., Winkelmann J., Trenkwalder C. i wsp. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov. Disord.* 2001; 16 (6): 1105–1109.
51. Telstad W., Sorensen O., Larsen S., Lillevold P., Stensrud P., Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *BMJ* 1984; 288: 444–446.
52. Happe S., Kloesch G., Saletu B., Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome with gabapentin. *Neurology* 2001; 57: 1717–1719.