

Nyugtalan láb szindróma: a leggyakoribb „ismeretlen” kórkép

Lindner Anett dr.^{1,2} ■ Novák Márta dr.^{1,4} ■ Molnár Miklós Zsolt dr.^{1,3,5}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Magatartás-tudományi Intézet,

Alvásmedicina Munkacsoport, ²Neurológiai Klinika, ³Kórélettani Intézet, Budapest

⁴Department of Psychiatry, University Health Network, University of Toronto, Toronto

⁵Harold Simmons Center for Chronic Disease Research & Epidemiology, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA

Napjainkban az alvászavarokat is a jelentős krónikus betegségek közé sorolhatjuk, tekintettel hosszú távú élettani és pszichoszociális következményeikre, életminőségre gyakorolt hatásukra. A nyugtalan láb szindróma 5–10%-ban fordul elő a felnőtt lakosság körében. Gyakori, mégis aluldiagnosztizált kórkép, amelynek a következményei nem elhanyagolhatóak. A betegek túlnyomó többsége insomniában szenved, amelynek következtében romlik nappali teljesítményük, életminőségük. Bár a nyugtalan láb szindróma az alvászavarok közé tartozik, nem csak az alvás minőségét befolyásolja. A kellemetlen szenzoros tünetek a betegek mindennapi életére is hatással vannak. Az utóbbi időben vált ismertté, hogy a nyugtalan láb szindróma a népegészségügyi szempontból vezető helyen álló cardiovascularis betegségekkel is kapcsolatot mutat. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 259–266.

Kulcsszavak: alvászavar, nyugtalan láb szindróma, életminőség, cardiovascularis betegségek

Restless legs syndrome: the most prevalent “unknown” disorder

Sleep disorders are also considered as significant chronic disorders, as their physiological and psycho-social consequences are well documented. Restless legs syndrome has high prevalence, as it occurs in 5–10 % of the general population. Since clinical presentation is not well appreciated by many of the health care professionals, only a small proportion of the patients with restless legs syndrome is diagnosed and treated. The consequences of disease, however, are not negligible. The majority of the patients suffer from insomnia, impaired daytime functioning and quality of life. Although, restless legs syndrome is frequently characterized as a sleep disorder, it does not only influence sleep but also the daytime functioning of the patients. Additionally, restless legs syndrome causes not only subjective complaints and sleep disruption, but it is also associated with cardiovascular disorders. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 259–266.

Keywords: sleep disorders, restless legs syndrome, quality of life, cardiovascular disorders

(Beérkezett: 2011. január 1.; elfogadva: 2011. január 18.)

A Családorvosi gyakorlat rovatunk gondozójának ajánlása

A háziorvosi rendelőben betegeink gyakran panaszkodnak olyan tüneteket, amelyeket nem tudunk objektíválni, nem tudjuk a jelentkezés idején megvizsgálni, diagnosztizálni és még kevésbé kezelni. Ide tartozik a nyugtalan láb is, amit általában görcsös kellemetlen érzésként írnak le a betegek. Hajlamosak összefüggésbe hozni az előző napi tevékenységgel, érszűkülettel, a takaró súlyával, a hálószoba hőmérsékletével, esetleg a hálótárs alvási szokásaival is. Kezelt diabéteszes, de általában bár-

mely tartós gyógyszeres kezelésben részesülő betegek is gyakran panaszkodják.

Az éjszakai alvás hiánya vagy nem jó minősége nagyon fontos, nemcsak az életminőség, de az aktív korú embereknél a napi munkavégzés, a közérzet szempontjából. Már bizonyítékok vannak arra, hogy metabolikus következményei is vannak, ezt igazolták az elhízottak alvási szokásait vizsgáló tanulmányok.

Hogyan értékelje a háziorvos a nyugtalan láb tüneteit, hogyan objektíválja azokat?

Nyilván nem fog PET vagy MRI vizsgálatot indikálni, hiszen ezt nem teheti, és értelmetlen is lenne. Nehéz a korrekt diagnózis.

A következő cikk leírja, hogy milyen nagyszámú etiológiai tényező lehet felelős a tünetek kialakulásáért.

Nem valószínű, hogy sok beteg emlékszik arra, hogy szülei panaszoltak-e hasonló tüneteket éjszakánként, de arra igen, ahogyan nála kialakultak a tünetek, mikor észlelte először, milyen gyakorisággal ismétlődtek, és ő maga milyen egyéni, laikus kezelési eljárásokat próbált meg alkalmazni.

A cikk leírja azokat az epidemiológiai vizsgálatokat, amelyekben a vasmetabolizmus, a dopamin-, vagy az opiát-anyagcsere-zavar kóroki szerepét vetették fel. Kiemelt etiológiai tényezőként magyarázza a pszichés panaszokat, a nappali nyomasztó problémák éjszakai megálmodását, és a keringési betegségekkel párosuló tüneteket is.

Mit mondjon ilyenkor az orvos, mit kérdezzen? Egy alapos anamnézis, vagy egyáltalán a beteg panaszainak türelmes meghallgatása – amely sajnos kezd kimenni a divatból – elegendő lenne a diagnózishoz.

A terápia egyszerű is lehet. Az alváshigiéné fontosságát már komoly vizsgálatok igazolták. Nagyon fontos, hogy a beteget, akinek alvászavara van, első lépcsőben ne gyógyszerekkel tömjük, addikciót előidézve, a mégoly kevés mellékhatással bíró modern nyugtató, elalvást vagy átalvást segítő gyógyszerekkel. Sokszor elég, ha rákérdezzük az alvási szokásokra, a tv-nézésbe való „bealvásra”, a bőséges étkezést követő lidérces álmokra, a refluxos tünetekre, máris látjuk, milyen betegünk alváshigiénéje, hol lehetne akár csak életmódbeli tanácssal segíteni rajta.

A cikk leírja azokat a biztató terápiás próbálkozásokat, amelyeket az utóbbi időben a nyugtalan láb tünetek kezelésére alkalmaznak. Biztosan ezeknek is lehet helyük, azonban kezdjük az egyszerűbbel, azzal, amit a beteg jól vezetett kérdéseinkre elmond, amire gyakran saját maga is rájön, és gyakran csupán a jó tanács elég. A sikongató hálótárs lábát ijedten masszírozva a tüneteket enyhíthetjük, de nem tudjuk magyarázni. Több okot is felvet a cikk, próbáljunk ezek nyomán eljutni a magyarázathoz, ami a terápiát is megalapozhatja.

Rurik Imre dr.

Rövidítések

CSF = cerebroszpinális folyadék; DA = dopamine; FIT = (Forced Immobilisation Test) felszűrt immobilizációs teszt; IRLSSG = (International RLS Study Group) Nemzetközi RLS Kutatócsoport; PLMS = (periodic limb movement in sleep) alvás alatti periodikus lábmozgás; PSG = polyszomnográfia; REST = (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) RLS-epidemiológia, -tünet, -kezelés; RLS = (restless legs syndrome) nyugtalan láb szindróma; SIT = (Suggested Immobilisation Test) immobilizációs teszt

A nyugtalan láb szindróma vezető tünete az egyik vagy mindkét lábban keletkező kellemetlen érzés, amely

1. táblázat | Az RLS-tünetek összefoglalása (Allen nyomán) [2]

Diagnosztikus kritériumok
1. A láb mozgásának kényszere, amelyet kellemetlen érzés kísér. (A mozgáskészítést nem mindig kíséri kellemetlen érzés, néha a törzsön, arcon vagy karban jelentkeznek a tünetek.)
2. A mozgáskészítés vagy a kellemetlen érzések pihenés közben, illetve nyugalomban jelentkeznek vagy súlyosbodnak.
3. A mozgás kényszere teljesen vagy részlegesen oldódik mozgás hatására, legalább arra az időre, amíg a mozgás tart.
4. A mozgás kényszere vagy a kellemetlen érzések rosszabbak este vagy éjszaka, vagy csak este/éjjel jelentkeznek. (Súlyos tünetek esetén nem mindig észlelhető az éjszakai súlyosbodás, de ebben az esetben is megfigyelhető volt korábban.)
Kiegészítő tünetek
1. Pozitív családi anamnézis: elsőfokú rokonok között 3–5-szörös előfordulás.
2. Periodikus lábmozgás (PLM) jelenléte. RLS fennállása esetén 85%-ban megfigyelhető alvás alatti PLM, különösen idősebb korban.
3. Dopaminergterápiára adott kedvező válasz.
Társult tünetek
1. Természetes lefolyás: típusosan krónikus, progresszív. Fiatalabb korban fokozatos, lassabb progresszió, idősebbeknél hirtelen kezdet, súlyosabb.
2. Fizikális vizsgálat: idiopathiás formában nincs eltérés, szekunder formánál van jelentősége.
3. Alvászavar: leggyakrabban ez a legzavaróbb tünet, amely miatt a betegek orvoshoz fordulnak.

mozgáskészítéshez vezet. Ezek az érzések nyugalomban jelentkeznek, és a végtag mozgására enyhülnek vagy megszűnnek. A tünetek súlyossága cirkadián ingadozást mutat, gyakran csak este, illetve éjszaka jelennek meg, vagy ekkor súlyosbodnak.

A nyugtalan láb szindróma meglehetősen gyakori kórkép [1], amelynek a következményei is jelentősek lehetnek. A betegek túlnyomó többsége insomniában szenved, és ennek következtében romlik nappali teljesítményük, életminőségük [2, 3, 4]. Ennek ellenére a kórképet alig ismerik, és csak töredékét – hozzávetőleg 6%-át – diagnosztizálják, bár az RLS-es betegek ennél jóval nagyobb arányban számolnak be orvosuknak tüneteikről (80%) [1].

Diagnózis

Az RLS diagnosztikája elsősorban a tüneteken alapul, így diagnosztikájának arany standardja a kezelőorvos által végzett vizsgálat és interjú, amely a Nemzetközi RLS Kutatócsoport (International RLS Study Group, IRLSSG) négy diagnosztikus kritériumára épül. Eszerint a kórkép vezető tünete a kellemetlen, akár fájdalmas érzés a lábban (1.), amely mozgáskészítéshez vezet. Ez az érzés nyugalomban jelentkezik vagy rosszabbodik (2.), és mozgásra enyhül vagy megszűnik

(3.). A paresztézia este vagy éjszaka rosszabb, nappal enyhül vagy elmúlik (4.). Mivel a diagnózis a beteg szubjektív beszámolóján alapul, segítséget jelenthet a kiegészítő, illetve a társuló tünetek megállapítása. Kiegészítő tünet a pozitív családi anamnézis, a dopamin-terápiára adott pozitív válasz és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar (periodic limb movement in sleep, PLMS) jelenléte. A PLMS egy alvás alatt jelentkező mozgászavar, amelyet az öregujj vagy a boka 4–90 másodpercenként bekövetkező periodikus, alvás alatti flexiója jellemez. Társult tünetek közé tartozik a betegség progresszív jellege, az alvászavar és szekunder RLS esetén a kiváltó ok jelenléte [5, 6] (1. táblázat).

A kérdőíves módszerek gyors és megbízható eszközök lehetnek az RLS diagnosztikájában. Az IRLSSG-munkacsoport négy kérdésből álló kérdőívet tett közzé, amelyet epidemiológiai felmérésekhez ajánlanak [2]. Az RLS-kérdőív (Restless Legs Syndrome Questionnaire, RLSQ) [7] nagy szenzitivitása (92%) és specificitása révén (95%) jól használható az RLS szűrésére. A kérdőívet magyar populáción is validáltuk (Cronbach alfa = 0,74) [Lindner és munkatársai, kézirat].

Az alvászavarok diagnosztikájában fontos szerepet játszanak az objektív vizsgálómódszerek. A polyszonnográfia (PSG) egyszerre több paraméter detektálására képes az alvás folyamán. Ilyenek az elektrokardiográfia (EKG), elektroencefalográfia (EEG), elektromiográfia (EMG), pulzoximéter, az alvási pozíció, a mellkasi és hasi kitérés, nazális és orális légáramlás, illetve videóval rögzíthetők az alvás alatti éjszakai történések, mozgások (például PLMS). Mivel a PLMS 80%-ban együtt jár az RLS-sel, így felfogható az RLS egyik objektív tüneteinek. Bár a PLMS jelenléte nem specifikus az RLS-re, hiszen más alvászavarokhoz társulva (például REM magatartászavarokban), illetve önálló kórképként is megjelenhet, az emelkedett PLMS-szám alátámasztja az RLS diagnózist [2]. Az alvászavargalattal videófelvétel segítségével figyelemmel kísérhetjük a beteg éjszakáját: elalvás előtt sokan felkelnek, toporognak, masszírozzák vagy ütögetik a lábukat, és ha éjjel felébrednek, nehezen alszanak vissza.

Az immobilizációs tesztek segítségével az RLS tüneteinek előidézhetőek. A SIT (Suggested Immobilisation Test) alkalmával a beteg nyújtott lábakkal, mozdulatlanul ül az ágyában, míg a FIT (Forced Immobilisation Test) alatt a lábukat rögzítik. A teszt 60 perce alatt EMG segítségével detektálják a m. tibialis anterior és a m. quadriceps myoclonusát, mozgását. Az emelkedett mozgásszámok jó szenzitivitással jelzik az RLS fennállását és annak súlyosságát [8].

Az RLS tüneteinek detektálására használható eszköz az aktigráf is, amely a végtag mozgásait regisztrálja. Az eszköz a bokára, illetve csuklóra felerősítve akár egy hétig is viselhető, ezáltal meghatározható a nappali és éjszakai mozgások aránya [9].

Patofiziológiai háttér

Dopamin-anyagcsere zavara

RLS-betegeken és egészséges kontrollokon végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) és SPECT (single photon emission tomography) tanulmányok csökkent D2-receptor-affinitásról számoltak be főként a striatum területén [10, 11], de extrastriális – például thalamus és cinguláris régió – területen is találtak eltérést [12].

A dopaminhiány elméletét alátámasztja az a kezelés szempontjából fontos tény, hogy a dopaminagonisták enyhítik az RLS tüneteit, így első vonalbeli szerként alkalmazzák őket [13, 14].

Opioidmetabolizmus

A dopamin és az opioidrendszer a központi idegrendszer különböző szintjein kapcsolódik egymáshoz [15]. A morfin serkentheti a dopamin metabolizmusát a központi idegrendszerben. Ez lehet a magyarázata annak, hogy az opioidok enyhíthetik a nyugtalan láb szindróma tüneteit, ráadásul a fájdalomközpontokra hatva csökkentik az RLS-re jellemző paresztéziát. Von Spiczak és munkatársai az opioid receptorok ligandkötését az agy különböző részein PET segítségével vizsgálták, és arra a következtetésre jutottak, hogy az RLS-es tünetek és a fájdalom súlyosságának növekedésével csökken az opioid receptor ligandkötése az agy különböző régióiban [16].

Vasmetabolizmus

Több vizsgálat a cerebrospinalis folyadék (CSF) csökkent ferritin- és transzferrinszintjéről számolt be RLS-es betegekben az egészséges kontrollokhöz képest. Ezekben a vizsgálatokban a szérumban ferritin és transzferrin szintben nem volt különbség a két csoport között, feltehetőleg a vér-agy gát hatása miatt [17, 18]. Más vizsgálatok összefüggést találtak az RLS jelenléte és súlyossága, valamint az alacsonyabb szérumban ferritin szint között [19, 20]. RLS-es betegek MRI-je (magnetic resonance imaging) során csökkent vastartalmat mutattak ki, elsősorban a substantia nigra területén [21].

Központi idegrendszeri lokalizáció

Az RLS lokalizációja a subcorticalis dopaminerg régiók rendellenes működéséhez, főként a striatumhoz [10, 11] és a substantia nigrához [21] köthető, valamint a cerebellum, thalamus és a nucleus ruber növekedett aktivitása is szerepet játszhat a patomechanizmusban [22]. A medialis thalamus, az amygdala, a nucleus caudatus, a gyrus cingularis, az insula és orbitofrontalis cortex területén az opioidrendszerben tapasztaltak eltérést [16].

A hypothalamusban elhelyezkedő dopaminerg A11 sejtek is szerepet játszhatnak az RLS patogenezisében. Ezek kapcsolatban vannak a limbicus, a szerotoninerger raphe magokkal és az agykéreggel, miközben valószínűleg a spinális dorsolaterális kötegen keresztül leszálló pályát bocsátanak a gerincvelő hátsó szarvába, amely a

szomatikus érzőrendszerrel áll kapcsolatban. Állatkísérletben roncsolásuk RLS-hez hasonló tüneteket váltott ki [23].

Genetikai háttér

A betegek többsége beszámol RLS-es tünetekkel bíró személyről az első fokú rokonok között [24, 25], ami felveti a genetikai háttér lehetőségét. Fiatalabb RLS-es betegek esetében jelentősebb a családi halmozódás az idősebb korban megjelenő RLS-hez képest [24].

Az öröklődő és nem öröklődő formák között nemcsak a familiáris anamnézist illetően található különbség, hanem a klinikai megjelenésben is. Az öröklődő formák nagy részében az RLS-es tünetek már fiatalabb életkorban megjelennek, és a kezdetben enyhe tünetek lassan progrediálnak. A nem öröklődő forma idősebb korban kezdődik, és gyors progresszió jellemzi. Utóbbi formánál gyakran áll a háttérben elsődleges betegség, például vashiány vagy veseelégtelenség [25].

Prevalencia

Nagyobb epidemiológiai felméréseket csak az utóbbi húsz évben végeztek. Mivel nem voltak egységes diagnosztikai kritériumok, az RLS-prevalencia-felmérések eredményei nem voltak teljesen megbízhatóak. 2001-ben az IRLSSG (International RLS Study Group) közreadta az egységes IRLSSG-kritériumokat, amelyek a már említett négy vezető tünetre épülnek [2]. A kritériumoknak köszönhetően az eredmények egységesebbé és megbízhatóbbá váltak. Ezek alapján az RLS prevalenciája a lakosság körében 2–10% [1, 26].

A 2005-ben folytatott REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) tanulmányban 15 391 főt vizsgálva [1] az RLS prevalenciáját 7,2%-nak találták. A klinikailag jelentős, súlyos RLS (hetente legalább kétszer jelentkező tünetek) prevalenciája 2,7% volt, tehát a betegség súlyosabb formája ritkábban fordul elő [1, 26].

Az RLS prevalenciájában eltérést találtak nyugati és nem nyugati populációkban. Egy Törökországban végzett felmérés szerint az RLS prevalenciája alacsonyabb, 3,19% volt [27]. Egy IRLSSG-kritériumokat alkalmazó ázsiai vizsgálatban az RLS előfordulását felnőttek között 0,1%-nak, időspopulációban 0,6%-nak találták [28].

A nyugtalan láb szindrómával kapcsolatban álló tényezők

Nagy epidemiológiai vizsgálatok egybehangzóan számolnak be arról, hogy az RLS előfordulása az életkorral növekszik [1, 26]. Míg a 30–40 éves korosztályban a gyakoriság 3–4%, addig az idősebbek között 8–9%-ra tehető az RLS előfordulása.

Jól dokumentált az is, hogy a nyugtalan láb szindróma prevalenciája 1,5–2-szer magasabb nők körében

[1, 26]. Ezzel áll kapcsolatban a szekunder RLS egyik oka, a terhesség. Az RLS prevalenciáját terhes nők körében 11–26%-ra becsülik [29, 30]. Hasonlóan az átlagpopulációhoz, a terhesek között is az RLS enyhébb formája dominál [29, 30]. Az RLS prevalenciája a terhességek számával nő, szülés után pedig gyakran megszűnnek a tünetek [31].

Az RLS gyermekkorban is megjelenhet. Egy nagy populáción folytatott brit felmérés megközelítőleg 2%-ra becsülte az RLS előfordulását 8–17 éves gyermekek körében. A genetikai érintettséget támasztja alá, hogy az RLS-es gyermekek mintegy háromnegyedének szülei is hasonló tünetektől szenvedtek [32]. A gyermekkori RLS-t gyakran növekedési fájdalomként [33] vagy hiperaktivitás-figyelemzavar szindrómaként (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) diagnosztizálják, bár az ADHD gyakran jár együtt RLS-sel [34].

A vas RLS patofiziológiájában játszott fontos szerepéről korábban már volt szó. A legtöbb vizsgálat azt mutatja, hogy a szérum és a CSF vastartalmának csökkenése összefüggést mutat az RLS jelenlétével és annak súlyosságával [17, 18, 19, 20]. A vashiány fontos szerepét bizonyítja, hogy vaspótlással megszüntethető az RLS tünetei [35, 36]. Érdekes, hogy *Earley* randomizált placebokontrollált vizsgálatában bár az RLS tünetei javultak, a PLMS-index nem változott [35].

A perifériás neuropathia RLS-sel való kapcsolata nem egyértelmű, bár irodalmi adatok arra utalnak, hogy gyakrabban fordul elő RLS neuropathiás betegek esetében [37].

A diabétesz és az RLS kapcsolatára utal több epidemiológiai tanulmány is, amelyek arról számoltak be, hogy a diabétesz közel kétszer nagyobb arányban fordul elő RLS-es betegek körében [4, 38, 39].

A Parkinson-kór (PD) és az RLS hasonló patofiziológiája (subcorticalis magvak dopaminerg funkciózavara) bár felveti a két betegség összefüggésének lehetőségét, az irodalmi adatok korántsem egyértelműek. *Ondo* tanulmányában 303 PD-beteg között 20,8%-ra becsülte a prevalenciát, de a betegek kétharmadában a PD megelőzte az RLS kialakulásának kezdetét [40]. Más vizsgálatok nem mutattak ki kapcsolatot az RLS és a PD között: PD-betegek esetében jóval kevesebbnek találtak a prevalenciát, mint az átlagpopulációban [41, 42].

A dohányzás, az alkoholfogyasztás és mozgásszegény életmód összefüggést mutat a nyugtalan láb szindrómával [26, 43]. Ezeknek a szereknek az elhagyása, illetve a rendszeres fizikai aktivitás enyhítheti a tüneteket [44, 45].

A krónikus vesebetegség a legjelentősebb és egyben a legtöbbet vizsgált oka a szekunder RLS-nek. Krónikusan dializált betegek körében az RLS különösen gyakori, prevalenciája 6–20%-ra tehető. Munkacsoportunk vizsgálatai szerint vesetranszplantációt követően az RLS gyakorisága csökken [46].

2. táblázat | Az RLS gyógyszeres kezelése súlyosság szerint [64]

Az RLS-tünetek fellépésének gyakorisága	Klinikai jellemzők	Kezelés
Intermittáló	A tünetek alkalmanként, nem rendszeresen, illetve akkor jelentkeznek, ha provokáló tényező van jelen (például hosszabb utazás). Általában este lefekvés után lépnek fel.	Levodopa (karbidopával) Alacsony potenciálú opioidok Benzodiazepinek Dopaminagonisták
Naponta jelentkező	A tünetek minden nap jelen vannak, sokszor korábban, már nappal jelentkeznek.	Dopaminagonisták Antikonvulzívumok Alacsony potenciálú opioidok Benzodiazepinek

Jelentősége

A nyugtalan láb szindróma tünetei nyugalomban, legtöbbször csak este vagy éjszaka jelentkeznek vagy súlyosbodnak, ennek következtében az RLS-es betegek túlnyomó többsége elalvási insomniában szenved. Ez kihat a betegek nappali funkciójára: teljesítményük és koncentrációképességük csökken. Mivel paresztéziáról, olykor kifejezetten fájdalmas érzésekről van szó, a betegek megélik tüneteiket, amelyek jelentősen befolyásolhatják életvitelüket és életminőségüket. Problémát, nehézséget jelenthet számukra minden helyzet, amikor hosszabb időt nyugalomban, mozdulatlanságban kell eltölteniük – például színházi előadás vagy hosszú utazás során.

A nyugtalan láb szindróma és az insomniia kapcsolata

Mivel az RLS cirkadián ritmusa következtében a tünetek este felerősödnek, a betegek nagy része elalvási insomniában szenved. Éjszakai felébredésről, rosszabb alvásminőségről és nappali aluszékonyaságról számolnak be [3].

PSG-vel folytatott alvászvizsgálatok rámutattak arra, hogy az RLS tüneteinek súlyossága szorosan korrelál az alvás hatékonyságával. A gyakori éjszakai felébredés és a nehéz visszaalvás miatt jelentősen romlik az alvásminőség. A betegek jelentős részénél az alvásidő akár 3,5 órára is csökkenhet [2, 47]. Emellett a PLMS jelenléte is hozzájárulhat ahhoz, hogy a beteg nem érzi kielégítőnek az alvás mennyiségét vagy minőségét, és nappali álmoosság, valamint nappali deficittünetek jelentkezhetnek.

Pszichoszociális zavarok

Az RLS-es betegek gyakran panaszkodnak fáradtságra, alvászavarra, pszichomotoros agitációra, csökkent koncentrációképességre, amely lehet akár a depresszió, akár az alvászavar tünete is [4, 48].

Nagy populációt vizsgáló tanulmányok rámutattak az RLS, valamint a szorongásos és hangulatzavarok összefüggésére [43, 49]. Az RLS-ben szenvedő betegeknek közel ötszörös esélye van a major depresszióra, és közel 13-szoros az esélyük a pánikbetegségre [49].

Felmerül annak gondolata, hogy az RLS a depresszió vagy a szorongás egyik tünete, de az eddigi adatok arra utalnak, hogy inkább az RLS jelenléte játszik szerepet ezen kórképek kialakulásában [50].

A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolata

Az alvásproblémák az életminőség minden főbb dimenziójára (mentális, fizikai egészség, társas kapcsolatok stb.) hatással lehetnek. A több mint 15 ezres populációt elemző REST tanulmányban [4] az RLS-es betegek jelentős része szenzoros tünetekre (kellemetlen érzések, fájdalom, mozgáskésztetés), alvásproblémákra (nehéz elalvás és átalvás, elégtelen alvásminőség), csökkent nappali funkcióra (fáradtság, aluszékonyosság, koncentrációképesség zavara) panaszkodott. A betegek több mint egynegyede hajlamos volt a depresszív hangulatra is. A betegek fele érezte úgy, hogy a tünetek negatívan befolyásolják a hangulatát, csökkent energiáról és a nappali aktivitás (például családi életben vagy munkavégzés) zavaráról számoltak be. A betegek megítélése szerint a tünetek zavarják személyes kapcsolataikat, és a munkavégzést is akadályozzák.

Bár az RLS az alvászavarok közé tartozik, a betegek nem csupán az alvással kapcsolatos problémákról számolnak be, hanem nappali teljesítményt befolyásoló tünetekről is, a betegség életük szinte minden aspektusát befolyásolja.

A nyugtalan láb szindróma és a cardiovascularis betegségek kapcsolata

Több nagy populáción végzett kérdőíves vizsgálat is beszámolt az RLS és a magas vérnyomás, illetve szív- és érrendszeri betegségek kapcsolatáról [26, 43]. Kimutatták, hogy a cardiovascularis betegségek jelenléte összefüggést mutat az RLS tüneteinek gyakoriságával [51]. Egy közelmúltban lezajlott vizsgálatban arról számoltak be, hogy az RLS jelenléte fontos társváltozókra történt korrekció után is kétszeres esélyt jelent a szív- és érrendszeri betegségekre. Azon betegekben, akik legalább havonta 16 napig szenvedtek tüneteiktől, az összefüggés markánsabb volt [51].

Schlesinger 2009-ben közzétett tanulmányában [52] az RLS jelenléte olyan cardiovascularis kockázatot jelentő tényezőkkel állt összefüggésben, mint az alacsony HDL/LDL koleszterin arány és a dohányzás. A koleszterinszint és az RLS összefüggése új eredmény, maguk a szerzők sem tudták egyelőre magyarázni a kapcsolatot. Bár a magasabb testtömegindex is összefüggésben állt az RLS-sel, a szerzők a nyugtalan láb szindróma és a koleszterin eltéréseinek kapcsolatát testtömegindextől függetlenül kimutatták. Elképzelhető, hogy az RLS-sel szorosan együttjáró PLMS-hez kapcsolódó autonóm aktiváció [53, 54] szerepet játszik a vérzsír-eltérésekben [55, 56, 57].

Az RLS és a halálozás összefüggése

Átlagpopulációban kevés adat áll rendelkezésre az RLS és a mortalitás kapcsolatáról. Egy nemrég megjelent, több mint 3000 fős, lakossági felmérés szerint a nyugtalan láb szindróma és nappali álmoság együttes előfordulása a mortalitás önálló, szignifikáns előrejelzője volt középkorú nők körében, és közel kétszeres kockázatot jelentett a halálra nézve [58], bár megjegyzendő, hogy a mortalitás okait a vizsgálat nem elemezte. A szerzők szerint férfiak esetében több kockázati tényező befolyásolja a halálozást, ezért náluk nehezebb kimutatni az RLS hatását.

Terápia

Az RLS tüneteinek kezelésénél mindig figyelembe kell venni a betegség súlyosságát. Az enyhe vagy intermittáló RLS (amikor a tünetek nem naponta jelentkeznek) esetében a nem gyógyszeres terápia lehet az RLS kezelésének első lépése.

Gyógyszeres terápia jelentős klinikai tünetek, illetve a következményes problémák fennállása esetén javasolandó. Az RLS terápiájában a dopaminerg szerek alapvető szerepet játszanak. Tekintettel arra, hogy az RLS vezető tünete a kellemetlen vagy fájdalmas érzés, fájdalomcsillapító és antikonvulzív szerek is szerephez jutnak. Jelentős alvászavar esetén altatók alkalmazása is megfontolható.

Az RLS kezelésénél gyakran tapasztalható augmentáció: a tünetek egyre korábban jelentkeznek, illetve más testrészen is (például karon) megjelennek. Mindig figyelembe kell venni a szekunder forma fennállásának lehetőségét, amely esetben a kórkép kiváltó tényezőjét (vashiány, urémia) kell kezelni.

Nem gyógyszeres kezelés

Bizonyos gyógyszerek (szerotoninviszavétel-gátló, illetve triciklusos antidepresszánsok, dopaminantagonisták, antiemetikumok, antihisztaminok, lítium) fokozzák

az RLS tüneteinek súlyosságát [59], így ezek elhagyása első lépés lehet a terápia kezdetekor.

Enyhe panaszok esetén a nem gyógyszeres kezelés kerül előtérbe. Ennek részét képezi a megfelelő életmód és alváshigiéne kialakítása. Egyes esetekben az RLS visszavezethető az alvással kapcsolatos viselkedési és kognitív problémákra, valamint mozgásszegény életmódra, amelyek súlyosbíthatják vagy fenntarthatják a tüneteket. A jó alváshigiéne és a kognitív terápia, valamint a rendszeres testmozgás segíthet az RLS tüneteinek enyhítésében [44, 45].

Egyes élvezeti szerek (alkohol, kávé, cigaretta) elhagyása mindenképp javasolt, mivel e szerek fogyasztásakor a tünetek rosszabbodásáról számolnak be [26, 43]. Az alvászavar és a kimerültség szintén ronthatja a tüneteket.

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelést a tünetek súlyosságához kell igazítani. A fent említett provokáló tényezők elhagyása, illetve a megfelelő életmód és alváshigiéne kialakítása az RLS minden súlyossági szintjén ajánlott. A hatékony gyógyszeres kezeléstől az RLS tüneteinek enyhülése, az alvás szubjektív és objektív paramétereinek (alváshatékonyosság növekedése, alvásfragmentáció és PLMS számának csökkenése) javulása várható.

Intermittáló tünetek (2. táblázat) esetén carbidopával kombinált levodopa az első választandó terápia. A levodopa hatása gyorsan kifejődik [13], így elegendő a tünetek jelentkezésekor bevenni. Gyakori használat esetén (több mint heti háromszor) a betegek többségénél augmentáció tapasztalható [60], így rendszeres szedése gyakori tünetek esetén nem javasolt.

A dopaminagonisták (pramipexol és ropinirol) hatásának kifejődéséhez hosszabb idő szükséges, ezért ezeket másfél-két órával a tünetek jelentkezése előtt kell bevenni. Augmentáció jóval ritkábban fordul elő, mint a levodopa esetében [14]. Az alacsony potenciálú opioidok (propoxifen, kodein, tramadol) intermittáló használatára szintén hatékony lehet. Amennyiben a betegnek intermittáló RLS-tünetek mellett jelentős alvászavarja is van, sor kerülhet benzodiazepinre, illetve benzodiazepinagonisták (például zopiclon, zolpidem) használatára [61].

A naponta jelentkező, súlyos RLS-tünetek általában rendszeres gyógyszerelést igényelnek (2. táblázat). Ez esetben az első választandó szerek a dopaminagonisták. Neuropathiával szövődött fájdalmas RLS-tünetek esetén választhatók antikonvulzívumok, leggyakrabban a gabapentin [62]. Az alacsony potenciálú opioidok alternatívaként szerepelhetnek az RLS terápiájában, azonban hosszú távú kezelés esetén számolni kell mellékhatások (szedáció, vizeletretenció, obstipáció) és respiratorikus problémák kifejődésével [63].

Vaspótlás

Az egyik leggyakoribb háttértényező a vashiány. A szérum ferritin normális tartományba való visszaállítása (>50 µg/l) megszüntetheti vagy enyhítheti az RLS tüneteit [35, 36].

Következtetések

A nyugtalan láb szindróma gyakori és alulkezelt kórkép, amely jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét [1]. A betegek szűrése és az RLS felismerése javulhat, ha a mindennapi gyakorlat során több figyelmet fordítunk betegeink insomniás, illetve típusos RLS-es panaszaira. A kezelés során mind nem gyógyszeres módszerek, mind farmakoterapiás lehetőségek is rendelkezésre állnak, és alapvetően lényeges a potenciális kiváltó okok feltérképezése és kezelése is.

Irodalom

- [1] Allen, R. P., Walters, A. S., Montplaisir, J. és mtsai: Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, 1286–1292.
- [2] Allen, R. P., Picchiatti, D., Hening W. A. és mtsai: 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.
- [3] Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G. és mtsai: 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.
- [4] Garcia-Borreguero, D.: Time to REST: epidemiology and burden. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 15–20.
- [5] Hening, W. A., Allen, R. P.: Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures. *Sleep Med.*, 2003, 4, 95–97.
- [6] Nichols, D. A., Allen, R. P., Grauke, J. H. és mtsai: Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 2323–2329.
- [7] Walters, A. S., LeBrocq, C., Dhar, A. és mtsai: Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2003, 4, 121–132.
- [8] Montplaisir, J., Boucher, S., Nicolas, A. és mtsai: Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov. Disord.*, 1998, 13, 324–329.
- [9] Hening, W. A., Yousef, E. A., Wagner, M. L. és mtsai: The use of actigraphically determined activity ratios to measure the presence of excessive motor activity in Restless Legs Syndrome (abstract). *Sleep*, 2001, 24, A356.
- [10] Michaud, M., Soucy, J. P., Chabli, A. és mtsai: SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J. Neurol.*, 2002, 249, 164–170.
- [11] Turjanski, N., Lees, A. J., Brooks, D. J.: Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology*, 1999, 52, 932–937.
- [12] Cervenka, S., Pahlhagen, S. E., Comley, R. A. és mtsai: Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*, 2006, 129, 2017–2028.
- [13] Benes, H., Kurella, B., Kummer, J. és mtsai: Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep*, 1999, 22, 1073–1081.
- [14] Happe, S., Trenkwalder, C.: Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs*, 2004, 18, 27–36.
- [15] Zucconi, M., Manconi, M., Ferini Strambi, L.: Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurol. Sci.*, 2007, 28, S47–S52.
- [16] Von Spiczak, S., Whone, A. L., Hammers, A. és mtsai: The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain*, 2005, 128, 906–917.
- [17] Earley, C. J., Connor, J. R., Beard, J. L. és mtsai: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 2000, 54, 1698–1700.
- [18] Mizuno, S., Mihara, T., Miyaoka, T. és mtsai: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J. Sleep Res.*, 2005, 14, 43–47.
- [19] O’Keeffe, S. T., Gavin, K., Lavan, J. N.: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*, 1994, 23, 200–203.
- [20] Sun, E. R., Chen, C. A., Ho, G. és mtsai: Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*, 1998, 21, 371–377.
- [21] Earley, C. J., Barker, P. B., Horska, A. és mtsai: MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2006, 7, 458–461.
- [22] Bucher, S. F., Seelos, K. C., Oertel, W. H. és mtsai: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann. Neurol.*, 1997, 41, 639–645.
- [23] Clemens, S., Rye, D., Hochman, S.: Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*, 2006, 67, 125–130.
- [24] Allen, R. P., La Buda, M. C., Becker, P. és mtsai: Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2002, 3, S3–S7.
- [25] Allen, R. P.: Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am. J. Med.*, 2007, 120, S13–S21.
- [26] Ohayon, M. M., Roth, T.: Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J. Psychosom. Res.*, 2002, 53, 547–554.
- [27] Sevim, S., Dogu, G., Camdeviren, H. és mtsai: Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*, 2003, 61, 1562–1569.
- [28] Tan, E. K., Seah, A., See, S. J. és mtsai: Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov. Disord.*, 2001, 16, 577–579.
- [29] Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A. és mtsai: Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, 2004, 63, 1065–1069.
- [30] Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A. és mtsai: Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2004, 5, 305–308.
- [31] Berger, K., Luedemann, J., Trenkwalder, C. és mtsai: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 196–202.
- [32] Picchiatti, D., Allen, R. P., Walters, A. S. és mtsai: Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents – the Peds REST study. *Pediatrics*, 2007, 120, 253–266.
- [33] Köves P.: RLS gyermekkorban. In: A nyugtalan láb szindróma és a periodikus lábmozgás zavar. Szerk.: Köves P. Bookmaker Kiadó, Budapest, 2007, 23.
- [34] Silvestri, R., Gagliano, A., Arico, L. és mtsai: Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med.*, 2009, 10, 1132–1138.
- [35] Earley, C. J., Horska, A., Mohamed, M. A. és mtsai: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2009, 10, 206–211.
- [36] Ondo, W. G.: Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2010, 11, 494–496.

- [37] *Hattan, E., Chalk, C., Postuma, R. B.*: Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*, 2009, 72, 955–960.
- [38] *Lopes, L. A., Lins Cde, M., Adeodato, V. G. és mtsai*: Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2633–2636.
- [39] *Phillips, B., Young, T., Finn, L. és mtsai*: Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2137–2141.
- [40] *Ondo, W. G., Vuong, K. D., Jankovic, J.*: Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, 421–424.
- [41] *Tan, E. K., Lum, S. Y., Wong, M. C.*: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2002, 196, 33–36.
- [42] *Krishnan, P. R., Bhatia, M., Behari, M.*: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 181–185.
- [43] *Phillips, B., Hening, W., Britz, P. és mtsai*: Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*, 2006, 129, 76–80.
- [44] *Pigeon, W. R., Yurcheshen, M.*: Behavioral sleep medicine interventions for restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med. Clin.*, 2009, 4, 487–494.
- [45] *Aukerman, M. M., Aukerman, D., Bayard, M. és mtsai*: Exercise and restless legs syndrome: A randomized controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2006, 19, 487–493.
- [46] *Molnar, M. Z., Novak, M., Ambrus, C. és mtsai*: Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, 45, 388–396.
- [47] *Allen, R. P., Earley, C. J.*: Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.*, 2000, 1, 11–19.
- [48] *Hornyak, M., Kopasz, M., Berger, M. és mtsai*: Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66, 1139–1145.
- [49] *Lee, H. B., Hening, W. A., Allen, R. P. és mtsai*: Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2008, 20, 101–105.
- [50] *Winkelmann, J., Prager, M., Lieb, R. és mtsai*: „Anxietas tibi-arum”. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J. Neurol.*, 2005, 252, 67–71.
- [51] *Winkelman, J. W., Shabar, E., Sharief, L. és mtsai*: Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*, 2008, 70, 35–42.
- [52] *Schlesinger, I., Erikh, L., Avizohar, O. és mtsai*: Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1587–1592.
- [53] *Guggisberg, A. G., Hess, C. W., Mathis, J.*: The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep*, 2007, 30, 755–766.
- [54] *Pennestri, M. H., Montplaisir, J., Colombo, R. és mtsai*: Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 2007, 68, 1213–1218.
- [55] *Palatini, P., Longo, D., Zaetta, V. és mtsai*: Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J. Hypertens.*, 2006, 24, 1375–1381.
- [56] *Arner, P., Wahrenberg, H., Lonnqvist, F. és mtsai*: Adipocyte beta-adrenoceptor sensitivity influences plasma lipid levels. *Arterioscler. Thromb.*, 1993, 13, 967–772.
- [57] *Nakao, M., Nomura, K., Karita, K. és mtsai*: Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens. Res.*, 2004, 27, 925–931.
- [58] *Mallon, L., Broman, J. E., Hetta, J.*: Restless legs symptoms with sleepiness in relation to mortality: 20-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2008, 62, 457–463.
- [59] *Hoque, R., Chesson, S. L. Jr.*: Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2010, 6, 79–83.
- [60] *Allen, R. P., Earley, C. J.*: Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*, 1996, 19, 205–213.
- [61] *Saletu, M., Anderer, P., Saletu-Zyblar, G. és mtsai*: Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2001, 11, 153–161.
- [62] *Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y. és mtsai*: Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*, 2002, 59, 1573–1579.
- [63] *Walters, A. S., Winkelmann, J., Trenkwalder, C. és mtsai*: Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov. Disord.*, 2001, 16, 1105–1109.
- [64] *Hening, W. A.*: Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am. J. Med.*, 2007, 120, S22–S27.

(Molnár Miklós Zsolt dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: molnar@medformol.hu)

Az Orvosi Hetilap 2011, 152, 40. oldalán (1. szám) megjelent OH-KVÍZ-re két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: *Dr. Bíró László* (Budapest) és *Dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc).
A nyerteseknek szívből gratulálunk.

Nyereményüket postán küldjük el.