

Zespół niespokojnych nóg

Restless legs syndrome

Waldemar Kryszkowski, Antoni Florkowski, Kinga Bobińska,
Piotr Gałeczki

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

Summary

Restless legs syndrome (RLS) is characterised by daily dynamic sensorial and motor syndromes. It is a relatively little known syndrome among neurologists as well as psychiatrists. In spite of a growing number of researches on this issue, the problem seems to be underdiagnosed. Because of a subjective character of the symptoms and also their appearance in the evening hours, they are difficult to observe among outpatients. In the case of diagnosing the restless legs syndrome, therapists pay attention to sleep disorders, which usually remain as the only one being treated and others are omitted. Some are convinced of little harmfulness of this syndrome, however sleep disorders themselves worsen social functioning and those disorders lasting longer, increase the probability of other, not only psychiatric disorders appearing. A separate issue is the not yet established pathogenesis of the restlessness legs syndrome, especially its genetic background. It is important because of the possible ways of treatment. Undoubtedly RLS needs more research and promoting knowledge on this issue not only among doctors but also in the whole society.

Słowa kluczowe: zespół niespokojnych nóg, sen, niepokój

Key words: syndrome restless legs, sleep, anxiety

Wstęp

Zespół niespokojnych nóg (ZNN, zespół Wittmaacka–Ekboma, choroba Ekboma, „restless legs syndrome”) to nieodparta potrzeba poruszania kończynami dolnymi, występująca podczas spoczynku, najczęściej w trakcie snu nocnego. W większości przypadków towarzyszą mu okresowe ruchy kończyn podczas snu (ang. periodic limb movement in sleep – PLMS). Nieprzyjemne doznanie ustępuje po wykonaniu ruchu.

W zależności od populacji, zespół ten występuje u 5–15% osób [1], a wśród ludzi cierpiących na bezsenność stanowi 10–20% przypadków [2]. Dane te, co podkreśla wielu autorów, są niedoszacowane [3]. Potwierdziło to wiele badań mających na celu m.in. określenie rozpoznawalności ZNN [4, 5]. Można wymienić wiele przyczyn takiego stanu rzeczy: brak znajomości kryteriów diagnostycznych, subiektywność

objawów, brak możliwości potwierdzenia podawanych przez pacjenta symptomów poza warunkami hospitalizacji, a także wciąż niejasna patogeneza powyższego zespołu. Z tych powodów warto przedstawić aktualne wiadomości na temat ZNN, szczególnie dotyczące jego patogenety, gdyż na jej podstawie w głównej mierze opiera się leczenie.

Wśród czynników ryzyka wymienia się: dodatni wywiad rodzinny, otyłość, płęć żeńską, nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, picie znacznych ilości kawy, zaburzenie funkcji tarczycy. Jego częstota zwiększa się wraz z wiekiem [6, 7, 8].

Przyczyny pojawienia się tego zespołu są złożone i nie do końca wyjaśnione. Wyróżnia się ZNN pierwotny i wtórny (objawowy).

Rola dopaminy w patogenezie ZNN

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika jednoznacznie, że przyczyną pierwotnego ZNN są zaburzenia w metabolizmie dopaminy. Prace nad rolą tego hormonu rozpoczęły się od momentu uzyskania pozytywnych wyników leczenia ZNN L-Dopą, co świadczyło jednocześnie o roli układu pozapiramidowego w patogenezie ww. zaburzenia [9]. W ramach innego badania wykazano brak wpływu, na stan zdrowia pacjentów ze zdiagnozowanym ZNN, domperidonu (antagonisty receptora dopaminergicznego w małym stopniu przechodzącego przez barierę krew–mózg) i jego pogorszenie się po zastosowaniu substancji o podobnym mechanizmie działania, lecz przenikających wspomnianą barierę [10]. Potwierdzono to, wykonując pozytronową tomografię emisyjną (PET), w której wykazano zaburzenia metabolizmu dopaminy w obrębie skorupy i jądra ogoniastego [11]. Za pomocą SPECT-u dowiedziono zmniejszonej liczby receptorów D2 w tej samej lokalizacji. Struktury te wykazują także nieprawidłowości w chorobie Parkinsona (ChP), co wiąże ZNN z tą chorobą i tłumaczy fakt, iż ZNN może poprzedzać wystąpienie ChP [12]. Jednak nie wszyscy naukowcy są co do tego zgodni, donosząc o nieznacznej statystycznie różnicy w liczbie receptorów D2 między chorującymi na ZNN a zdrową populacją [13] oraz o podobnej zależności między tymi populacjami w wychwycie 18-fluorodopy [14]. Może być to spowodowane przeprowadzeniem tych badań w godzinach popołudniowych, kiedy to aktywność układu dopaminergicznego jest fizjologicznie podwyższona.

Ostatnie badania wskazują na rolę neuronów dopaminergicznych znajdujących się w podwzgórzu tworzących układ A11. Łączą się one z rogami przednimi rdzenia kręgowego oraz jądrem nadskrzyżowaniowym. Pierwsze połączenie odpowiada za występowanie zaburzeń ruchowych w ZNN, a drugie – za okresowe, tzn. wieczorne, nasilenie się objawów [15]. Wykazano także dobowe wahania stężenia dopaminy korelujące z wrażliwością receptorów dopaminergicznych (wzrost wrażliwości receptorów w nocy) [16].

Metabolizm żelaza

Rola metabolizmu jonów żelaza w patogenezie ZNN wydaje się też istotna. Już w 1960 roku Ekbohm stwierdzał niedobór żelaza u 24% chorych z ZNN. Jednak biorąc

pod uwagę rolę tego pierwiastka w metabolizmie dopaminy, można twierdzić, że jego niedobór doprowadza do zaburzeń w stężeniach neuroprzekaźników w mózgu. Żelazo wpływa na syntezę dopaminy, receptory dopaminergiczne oraz jej wychwyt z synapsy. Ta pierwsza funkcja wiąże się ze spowalnianiem działania hydroksylazy tyrozynowej, która odgrywa zasadniczą rolę w syntezie dopaminy. Znaczenie w ZNN ma niecałkowita zawartość Fe w organizmie, a jej mózgowy metabolizm, wyrażony stężeniem ferrytyny i transferyny w płynie mózgowo-rdzeniowym [17]. Stwierdzono, że u osób z ZNN stężenie ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe, a transferyny wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Mając na uwadze rolę transferyny, dowiedziono korelacji obniżonej ekspresji receptora wiążącego ten związek z występowaniem ZNN [18]. Na rolę Fe w patogenezie ZNN wskazują także pozytywne rezultaty leczenia tego zespołu preparatami zawierającymi żelazo oraz wyniki rezonansu magnetycznego potwierdzające obniżoną ilość Fe w istocie czarnej.

Wtórny (objawowy) zespół niespokojnych nóg

Wtórny ZNN może być następstwem neuropatii, chorób tarczycy lub neurologicznych, wzrastającego BMI (body mass index), a także cukrzycy [19, 20]. Częściej występuje u kobiet w ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze [21], lecz w większości przypadków ustępuje po porodzie [22]. Co do choroby Parkinsona (ChP) zdania są podzielone: jedne badania informują o większej częstości występowania ZNN u chorych na chorobę Parkinsona [23], inne nie wykazują różnicy w porównaniu z populacją ogólną [24]. W tym drugim przypadku stwierdzono łagodniejszy początkowy przebieg ZNN [24]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu, w którym porównywano ChP idiopatyczną z wywołaną mutacją genów, wykazano, iż w drugiej grupie współistnienie ZNN wynosi 45% (w odniesieniu do grupy pacjentów z idiopatyczną postacią ChP) [25]. Również dobra odpowiedź na leczenie dopaminergiczne, zarówno w przypadku ZNN, jak i ChP, świadczy o podobnym patomechanizmie obu chorób. Tak samo niejasny jest związek przewlekłej niewydolności nerek (pnn) z ZNN. Większość badań mówi o zwiększonej częstości występowania ZNN w tej populacji [19], lecz zdaniem niektórych badaczy prawidłowość taka istnieje tylko u ludzi z genetyczną podatnością (u 50% pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ZNN występuje rodzinnie; cecha dziedziczona autosomalnie dominująco). Jednocześnie nie stwierdzono różnicy w występowaniu ZNN pomiędzy hemodializowanymi a dializowanymi otrzewnowo. Spośród chorób tkanki łącznej ZNN najczęściej towarzyszył zespołowi Sjogrena i mieszanej chorobie tkanki łącznej [26]. Niektóre leki (metoklopramid, TLPD, SSRI, sole litu, blokery receptora H₂, antagoniści wapnia: cinnaryzyna, flunaryzyna) jeśli nie wywołują, to z pewnością nasilają przebieg ZNN.

Kryteria diagnostyczne

W 2002 roku National Institutes of Health (NIH) oraz International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) opracowały kryteria diagnostyczne ZNN [1]. Drukiem ukazały się one rok później i od tego czasu są oficjalnymi zasadami

rozpoznawania tego schorzenia. Należą do nich: kryteria podstawowe oraz objawy wspomagające rozpoznanie ww. zespołu.

Podstawowe kryteria diagnostyczne ZNN wg International Restless Legs Syndrome Study Group (do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie wszystkich czterech objawów):

- Przymus poruszania kończynami dolnymi, połączony zazwyczaj z – lub wywołany – dyskomfortem i nieprzyjemnymi odczuciami w kończynach dolnych (przymus poruszania występuje czasami bez powodujących dyskomfort odczuć, a nieraz obejmuje kończyny górne i inne części ciała)
- Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia ujawniają się lub nasilają podczas odpoczynku lub bezczynności (np. leżenie, siedzenie)
- Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia częściowo lub całkowicie ustępują podczas ruchu, np. chodzenia i rozciągania, przynajmniej tak długo, jak długo czynności te są wykonywane
- Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia są bardziej nasilone wieczorem i w nocy niż w dzień lub występują tylko wieczorem lub w nocy (w cięższych przypadkach nasilanie się objawów w nocy może być niezauważalne, ale powinno występować w przeszłości).

Wspomagające objawy kliniczne ZNN wg IRLSSG:

- odpowiedź na leczenie dopaminergiczne
- okresowe ruchy kończyn (w czasie czuwania lub we śnie).

Warto dodać, że określone zostały również kryteria pewnego, prawdopodobnego oraz możliwego stwierdzenia ZNN u dzieci i ludzi starszych.

Genetyka

Na wystąpienie ZNN ma wpływ podatność genetyczna. Badania nad tym problemem trwają na szeroką skalę od lat 90. ubiegłego wieku, jednak pierwszy opis ZNN jako choroby genetycznie uwarunkowanej pochodzi z 1923 r. [27]. Wg większości autorów ZNN jest uwarunkowany genetycznie w 40–60%. Co do typu dziedziczenia (typ dominujący, typ recesywny) badacze nie są zgodni. Pierwsze zlokalizowane locus genu odpowiedzialnego za wystąpienie rodzinnej formy ZNN znajdowało się na chromosomie 12q. Odkryte zostało w 2001 roku, a występowało we francusko-kanadyjskiej rodzinie. Dwa geny zlokalizowane na długim ramieniu 12 chromosomu zwane są *timeless gene* – jeden z nich związany jest z funkcjonowaniem tzw. zegara biologicznego, drugi koduje neurotensynę tridekapeptydową [28]. Drugie locus genowe znajduje się na długim ramieniu chromosomu 14 i zostało odkryte w pewnej włoskiej rodzinie [29]. Kolejne loci to:

- 9p – odkryte w dwóch nie powiązanych ze sobą amerykańskich rodzinach [30],
- 20p – zlokalizowane we francuskojęzycznej rodzinie z Kanady [31],
- 2p – odnalezione w trzech rodzinach [32].

W ostatnich latach lokalizowane są kolejne geny związane z ZNN, np. MEIS 1, BTBD 9, MAP 2 K 5 [33]. Niektóre z nich łączone są nie tyle z ZNN, ale z PLMS, np. gen BTBD 9 na krótkim ramieniu 6 chromosomu [34].

ZNN uwarunkowany genetycznie charakteryzuje się nieco odmiennym obrazem klinicznym. Występuje w młodszym wieku, jego przebieg jest zwykle postępujący, a objawy wcześniej osiągają duże nasilenie. Gorzej reaguje na leczenie lub wymaga większych dawek leków. Pogorszenie się lub ujawnienie choroby u kobiet zazwyczaj występuje w ciąży.

Badania morfologiczne OUN

Mimo wielu badań nie udało się dotychczas ustalić pierwotnej struktury mózgowej odpowiedzialnej za wyzwolenie ZNN. Z tego powodu powstało wiele teorii, próbujących tłumaczyć patogenезę tego zespołu morfologicznymi zmianami w OUN.

Udział struktur podkorowych potwierdza większość badań. Dowodem tego jest m.in. stwierdzona hipoechogeniczność istoty czarnej w pierwotnym, a w mniejszym stopniu także we wtórnym ZNN [35].

Inna teoria dotycząca potrzeby poruszania kończynami dolnymi mówi, iż ZNN powstaje na poziomie rdzenia kręgowego, a wynika z patologicznej pobudliwości neuronów czuciowych i nieprawidłowego ich hamowania (bramkowania) przez wyższe ośrodki mózgowe. Do tych ostatnich zalicza się eferentne włókna dopaminergiczne oraz struktury łączące pień mózgu (jądra oliwki, jądra mózdzku) [36].

Wyniki badań dotyczących zmian w innych strukturach mózgowych (korze mózgowej, mózdzku, moście, nerwach obwodowych) są na tyle sprzeczne, że nie pozwalają jednoznacznie wnioskować o roli tych zmian w powstaniu ZNN.

Leczenie

Leczenie ZNN można podzielić na nefarmakologiczne i farmakologiczne. Pierwsze z nich polega na stosowaniu wielu „domowych” metod, polegających m.in. na okładaniu kończyn schładzającymi kompresami, okresowym poruszaniu kończynami, napinaniu mięśni. Metody te nie mają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych, a ich efekt, jeśli w ogóle wystąpi, jest krótkotrwały. Nie należy lekceważyć natomiast, nie docenianej, a wręcz pomijanej sprawy, jaką jest respektowanie zasad określanych mianem higieny snu. W wielu przypadkach, choć nie spowoduje ona cofnięcia objawów, może przyczynić się do polepszenia (ilościowego i jakościowego) snu.

Farmakoterapia ZNN wynika z wiedzy o patogenезie tego zespołu, tzn. ze wspomnianych wcześniej zaburzeń w przekąźnictwie dopaminergicznym oraz niedoborach ilościowych żelaza. Opierając się na zaleceniach przedstawionych przez amerykańskich ekspertów, uwzględniających podział ZNN na postać okresową, codzienną i oporną, należy w pierwszym przypadku podać lewodopę, a w razie jej nieskuteczności kolejno: agonistę dopaminy, opioidy i benzodiazepiny, stosując jednocześnie metody nefarmakologiczne; w przypadku postaci codziennej najpierw podać agonistę dopaminy

(przy braku efektu opioidów zastosować gabapentynę). Leczenie opornego ZNN należy rozpocząć od zmiany agonisty dopaminy na inny lek z tej grupy (ropinirol, pramipeksol, rotigotyna), a w razie nieskuteczności włączyć politerapię (składającą się z wcześniej wymienionych substancji) [3, 37]. Mimo przeprowadzenia wielu badań z udziałem lewodopy, tylko jedno z nich, potwierdzające jej skuteczność, można uznać za przeprowadzone zgodnie ze wszystkimi zasadami (randomizowane) [38].

Pozytywny wpływ żelaza na przebieg ZNN potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Tłumaczy się to jego wpływem na aktywność hydroksylazy tyrozyny (enzymu biorącego udział w syntezie dopaminy) oraz liczbę receptorów dopaminergicznych, przede wszystkim D2 [39]. Stosowanie w monoterapii innych grup leków (przeciwpadaczkowych, opioidowych, benzodiazepin) wynika z ich efektu klinicznego, nie potwierdzonego jednak randomizowanymi badaniami; nie przeprowadzono również badań oceniających skuteczność politerapii.

Powyższe założenia dotyczą pierwotnego ZNN. W przypadku wtórnego zespołu leczenie polega na zdiagnozowaniu, a potem usunięciu pierwotnej przyczyny.

Na koniec warto podkreślić z całą mocą, iż włączenie jakiegokolwiek leczenia nie jest zasadne przed przeanalizowaniem dwóch problemów: 1) znalezieniem i ewentualnie odstawieniem leków potencjalnie nasilających bądź wywołujących objawy, 2) rozważeniem zasadności włączenia leczenia. Drugi punkt wiąże się z oceną nasilenia objawów ZNN, pod względem ilościowym i jakościowym, i zdecydowaniem, czy na tyle zaburzają one codzienne funkcjonowanie pacjenta, aby kwalifikowały się do zastosowania farmakoterapii, która, jak każde leczenie, niesie za sobą wiele objawów ubocznych i szereg interakcji z dotychczas przyjmowanymi substancjami farmakologicznymi.

Zakończenie

Z przedstawionych danych wynika, iż ZNN stanowi poważny, choć niedoceniany problem z pogranicza psychiatrii i neurologii. Nie do końca jeszcze ustalona przyczyna ZNN sprawia trudności diagnostyczne, które przekładają się na błędy w leczeniu. Nie wyjaśniony jest m.in. udział poszczególnych struktur OUN w patogenezie ZNN, szczególnie przy współistnieniu chorób psychicznych. Nie znamy także wielu genów grających dużą rolę w wywoływaniu ww. zespołu. Problemy te uzasadniają podjęcie tego tematu, a także potrzebę prowadzenia dalszych badań klinicznych.

Синдром беспокойных ног

Содержание

Синдром беспокойных ног (СНсН) характеризуется ощутительными и двигательными проявлениями с суточной динамикой. СНсН мало известен, как среди неврологов, так и психиатров. Несмотря на все большее количество исследований на эту тему, а также на факт, что симптомы появляются в послеполуденных и ночных периодах дня суток, что значительно затрудняет их наблюдение в амбулаторной практике. Проблема остается неразгаданной с диагностической точки зрения. В случае появления СНсН терапевты обращают внимание прежде всего на нарушения сна, которые, как правило, подвергаются лечению, но не ликвидируя остальные симптомы. Некоторые врачи считают этот синдром мало существенным. Тем

временем, уже только нарушения сна значительно препятствуют в общественной жизни, если остаются длительное время увеличивают правдоподобность появления иных болезней, не только психических. Отдельным вопросом остается, до сих пор, не установленный однозначно патогенез СНсН а особенно его почва генетического характера. Это является важным вопросом, поскольку на нем опирается лечение. Несомненно, СНсН требует дальнейших исследований, а также пропандирования, до этого времени знаний на эту тему, не только среди врачей, но и среди окружения такого больного.

Syndrom der unruhigen Beine

Zusammenfassung

Das Syndrom der unruhigen Beine – Restless legs syndrome (RLS) charakterisiert sich mit Gefühlsstörungen und Bewegungsdrang, die eine Tagesdynamik zeigen. Es ist eine verhältnismäßig wenig bekannte Störung sowohl unter den Neurologen als auch Psychiatern. Trotz der immer großer Zahl der Studien an diesem Thema, scheint das Problem nicht genau diagnostiziert zu sein. Es bilden u.a. die Subjektivität der Symptome und auch die Tatsache, dass die Symptome nachmittags oder abends zum Vorschein kommen, was ihre Beobachtung in der ambulanten Behandlung bedeutend schwer macht. Bei ruhelosen Beinen machen die Therapeuten vor allem auf Schlafstörungen aufmerksam, die üblich als einzige behandelt werden, ohne dass man andere Symptome behandelt. Manche sind außerdem von kleiner Schädlichkeit des Syndroms überzeugt. Dagegen machen selbst die Schlafstörungen die soziale Funktionsweise schwer, und wenn sie lange anhalten – steigern sie die Wahrscheinlichkeit, dass andere Krankheiten erscheinen, nicht nur psychische. Eine getrennte Frage bleibt immer noch nicht eindeutig bestimmte Pathogenese des unruhigen Beinsyndroms, besonders seine genetische Grundlagen. Es ist um so wichtige Frage, dass darauf die Behandlung stützt. Zweifellos sind bei RLS weitere Studien notwendig, auch muss man darüber diskutieren, nicht nur unter den Ärzten sondern auch in der ganzen Gesellschaft.

Le syndrome des jambes sans repos (RLS = Restless legs syndrome)

Résumé

Le RLS se caractérise par les symptômes dynamiques sensoriels et moteurs changeant durant la journée. C'est un trouble peu connu par les neurologues et par les psychiatres et il est rarement diagnostiqué malgré le nombre augmentant d'études. Il est ainsi en autres à cause de la subjectivité des symptômes et aussi à cause du fait que ces symptômes se manifestent l'après midi et le soir et cela rend difficile leur observation. Quand ce syndrome est diagnostiqué les thérapeutes y soulignent avant tout les troubles du sommeil en négligeant les autres symptômes. En plus certains d'eux le considèrent comme peu nuisible. Pourtant les seuls troubles du sommeil rendent difficile le fonctionnement social et leur longue durée augmente la probabilité d'autres maladies, non seulement psychiques. La pathogénie de RLS reste encore non définie et surtout son fondement génétique. Tout cela est important pour sa thérapie. Le syndrome RLS exige encore d'autres recherches dans l'avenir et de la plus grande publicité dans la société, non seulement adressée aux docteurs.

Piśmiennictwo

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep Med. 2003; 4: 101–119.
2. Thorp ML. *Restless legs syndrome*. Int. J. Artif. Org. 2001; 24 (11): 755–756.
3. Sławek J, Bogucki A. *Zespół niespokojnych nóg*. Poznań: Termedia; 2008.

4. Hening W, Walters AS, Allen RP i in. *Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population*. Sleep Med. 2004; 5: 237–246.
5. Tison F, Crochard A, Leger D i in. *Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study*. Neurol. 2005; 65: 239–246.
6. Ohayon MM, Roth T. *Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population*. J. Psychosom. Res. 2002; 53: 547–554.
7. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V. *Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients*. Sleep 2000; 1: 597–602.
8. Tan EK, Ho SC, Eng P i in. *Restless legs symptoms in thyroid disorders*. Parking. Relat. Disord. 2004; 3: 149–151.
9. Akpınar S. *Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs*. Clin. Neuropharmacol. 1987; 10: 69–79.
10. Montplaisir J, Lorain D, Godbout R. *Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism*. Eur. Neurol. 1991; 31: 41–43.
11. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. *Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies*. Neurol. 1999; 5: 932–937.
12. Chaudhuri KR, Odin P, Olanow CW. *Restless legs syndrome*. London, New York: Taylor & Francis; 2004.
13. Staedt J, Stoppe G., Kogler A i in. *Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1995; 245: 8–10.
14. Routtinen HM, Partinen M, Hublin C i in. *An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome*. Neurol. 2000; 54: 502–504.
15. Winkelmann JW. *Considering the causes of RLS*. Eur. J. Neurol. 2006; 13 (supl. 3): 8–14.
16. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. *Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome*. Sleep 2004; 4: 669–673.
17. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. Neurol. 2000; 8: 1698–1700.
18. Connor JR, Wang XS, Patton SM i in. *Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome*. Neurol. 2004; 9: 1563–1567.
19. Odin P, Mrowka M, Shing M. *Restless legs syndrome*. Eur. J. Neurol. 2002; 9 (supl. 3): 59–67.
20. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. *A cross over study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients*. Am. J. Kidney Dis. 2001; 38 (1): 104–108.
21. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P i in. *Evidence of peripheral polyneuropathy in primary restless legs syndrome*. Mov. Disord. 1995; 10: 2–9.
22. Lee KA, Zaffke ME, Barette-Beebe K. *Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron*. J. Womens Health Gend. Based Med. 2001; 4: 335–341.
23. Phillips B, Young T, Finn L i in. *Epidemiology of restless legs symptoms in adults*. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 2137–2141.
24. Budzianowska A, Gołąb-Janowska M, Honczarenko K. *Zespół niespokojnych nóg w chorobie Parkinsona – doświadczenia własne*. Neurol. Neurochir. Pol. 2008; 42, 1 (supl. 1): 25–30.
25. Limousin N, Konofał E, Karroum E i in. *Restless legs syndrome, rapid eye movement sleep behavior disorder, and hypersomnia in patients with two parkin mutations*. Mov. Disord; 2009.
26. Siemiński M, Wiśniewska M, Czuszyńska Z, Koseda-Dragan M, Nitka-Siemińska A, Nyka W, Siebert J. *Rozpowszechnienie zespołu niespokojnych nóg w populacji pacjentów z chorobami układowymi tkanki łącznej*. Sen 2005; 5, 2: 33–38.

27. Oppenheim H. *Lehrbuch der nervenkrankheiten*. Berlin: Arger; 1923.
28. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J. *Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q*. Am. J. Hum. Genet. 2001; 6: 1266–1270.
29. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. *Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q*. Brain 2003; 126 (6): 1485–1492.
30. Chen S, Ondo WG, 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 (5): 876.
31. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, Rivière JB, Desautels A, Turecki G, Dubé MP, Rouleau GA. *A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13*. Neurol. 2006; 67 (5): 900.
32. Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, De Grandi A, Pramstaller PP. *Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate*. Neurol. 2006; 79 (4): 716–723.
33. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T. *Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions*. Nat. Genet. 2006; 39 (8): 1000–1006.
34. Stefansson H, Rye DB, Hicks A i in. *A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep*. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (7): 639–647.
35. Godau, Schweitzer KJ, Liepelt I i in. *Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome*. Mov. Disord. 2007; 22: 187–192.
36. Schattschneider J, Bode A, Wasner G., Binder A, Deuschl G, Baron R. *Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing*. J. Neurol. 2004; 8: 977–982.
37. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP i in. *An algorithm for the management of restless legs syndrome*. Mayo Clin. Proc. 2004; 79 (7): 916–922.
38. Benes H, Kurella B, Kummer J i in. *Rapidonset of action of lewodopa in restless legs syndrome: adouble-blind, randomised, multi-center, cross-over trial*. Sleep 1999; 22: 1073–1081.
39. Allen RP, Earley CJ. *The role of iron in restless legs syndrome*. Mov. Disord. 2007; 22: 440–448.

Adres: Waldemar Kryszkowski
91-104 Łódź, ul. Plantowa 3, m. 56, bl.61

Otrzymano: 31.07.2009
Zrecenzowano: 26.08.2009
Otrzymano po poprawie: 30.09.2009
Przyjęto do druku: 16.11.2009

