



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Zespół niespokojnych nóg: dowody na nocną aktywację układu podwzgórze-przysadka-nadnercza

Claudia Schilling, MD, Michael Schredl, PhD, Philipp Strobl, Michael Deuschle, MD

Sleep Laboratory, Department of
Psychiatry and Psychotherapy,
Central Institute of Mental Health,
Mannheim, Niemcy

Adres do korespondencji:
Claudia Schilling
Central Institute of Mental
Health, Sleep Laboratory, J 5,
Mannheim 68159, Germany

e-mail: claudia.schilling@
zi-mannheim.de

Movement Disorders 2010,
25 (8): 1047–1052

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (5): 63-69

STRESZCZENIE: Badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na związek między zespołem niespokojnych nóg (restless legs syndrome, RLS) a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego związku pozostaje jednak niejasny. Wykazano, że aktywacja układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal system, HPA) przyczynia się do powstawania zespołu metabolicznego i podwyższania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W pracy oceniano zmiany stężenia kortyzolu jako wskaźnika aktywności układu HPA w RLS w godzinach nocnych, gdy objawy RLS są najbardziej nasilone. Nocne wydalanie kortyzolu z moczem było oceniane u 73 pacjentów z RLS i u 34 zdrowych z grupy kontrolnej, odpowiednio dobranych pod względem wieku i płci. Poza pobieraniem próbek moczu prowadzono równocześnie zapis polisomnograficzny. U osób z RLS stwierdzono znacznie większe wydalanie kortyzolu, co wskazuje na nocną nadreaktywność układu HPA w RLS. Nadreaktywność układu HPA jest potencjalnym mechanizmem zwiększania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z RLS. Nocne uwalnianie kortyzolu wykazywało także słabą korelację z polisomnograficznymi parametrami zaburzeń snu, co dowodzi, że w aktywacji HPA możliwy jest także udział zaburzeń snu wywołanych RLS.

SŁOWA KLUCZOWE: kortyzol, zespół niespokojnych nóg, układ HPA, układ krążenia, polisomnografia

Wprowadzenie

Zespół niespokojnych nóg jest czuciowo-ruchowym zaburzeniem,¹ charakteryzującym się przymusem poruszania nogami, któremu zwykle towarzyszą nieprzyjemne wrażenia czuciowe w ich obrębie, a wykonywanie przymusowych ruchów kończynami dolnymi przynosi ulgę. Objawy występują głównie podczas odpoczynku, w pozycji siedzącej lub leżącej, a największe nasilenie osiągają w godzinach wieczornych lub w nocy. Objawy te stanowią podstawowe kryteria klinicznego rozpoznania RLS zgodnie z wytycznymi International RLS Study Group.²

Badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na związek między RLS i chorobami układu sercowo-naczyniowego.³⁻⁷ Sugeruje się, że u podstaw tego związku leży kilka mechanizmów:⁸

1. Zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego może być związane z nadaktywnością układu autonomicznego/współczulnego spowodowaną przez okresowe ruchy kończyn podczas snu (periodic limb movements in sleep, PLMS), z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez niego odgrywającym rolę czynnika pośredniczącego.⁹⁻¹¹
2. Zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych może być spowodowane deprivacją snu.¹²⁻¹⁵
3. Zarówno choroby układu sercowo-naczyniowego, jak i RLS mają wspólne czynniki ryzyka.^{7,16}
4. Choroby towarzyszące, związane z RLS, takie jak cukrzyca, predysponują do chorób układu sercowo-naczyniowego.^{4,5,7}

W niniejszej pracy badano inny mechanizm, który prawdopodobnie przyczynia się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego w RLS, czyli nocną aktywację układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). Aktywacja układu HPA przyczynia się do podwyższenia ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego^{17,18} i chorób układu sercowo-naczyniowego.^{19,20} Aktywację układu HPA, objawiającą się zwiększeniem nocnego wydzielania kortyzolu, wielokrotnie obserwowano u osób cierpiących na bezsenność.^{21,22} Pobudzenie układu HPA może być również spowodowane zaburzeniami snu będącymi skutkiem objawów RLS. W dwóch wcześniejszych badaniach z udziałem małych grup pacjentów, badano profil wydzielania kortyzolu i nie stwierdzono różnic między pacjentami z RLS a osobami z grupy kontrolnej.^{23,24} W niniejszej pracy postawiono hipotezę, że RLS wią-

że się z nasileniem nocnego wydzielania kortyzolu. Ponadto, za pomocą analizy eksploracyjnej badano, czy nocne wydzielanie kortyzolu może być związane z polisomnograficznymi parametrami zaburzeń snu.

Osoby badane i metody

PACJENCI I OSOBY Z GRUPY KONTROLNEJ

Do badania włączono 73 pacjentów z RLS (27 mężczyzn, 46 kobiet, średni wiek 54,8±13,2) z pracowni badania snu Centralnego Instytutu Zdrowia Psychicznego w Mannheim. Wszystkie osoby były kierowane przez lekarza do poradni zaburzeń snu, z której rekrutowano je do badania. Pacjenci byli diagnozowani na podstawie obszernego wywiadu dotyczącego zaburzeń snu, prowadzonego przez neurologa doświadczanego w rozpoznawaniu zaburzeń snu i RLS (C.S.). U badanych pacjentów rozpoznawano RLS, gdy spełniali kryteria określone przez International RLS Study Group.² Występowanie towarzyszących zaburzeń psychicznych wykluczano na podstawie badania psychiatrycznego. Zwracano szczególną uwagę, aby żadna z osób nie spełniała kryteriów dla jakiegokolwiek typu zaburzeń afektywnych według DSM-IV. Pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek leki psychotropowe lub środki stosowane w RLS (nasenne, przeciwdepresyjne, dopaminergiczne, opioidy lub przeciwpadaczkowe) zostali wyłączeni z badania. Spośród 73 zakwalifikowanych pacjentów, 62 nigdy nie otrzymywało leków w związku z RLS. Jedynie 11 pacjentów z RLS było wcześniej leczonych, jednak w ciągu co najmniej dwóch tygodni przed rozpoczęciem badania nie otrzymywali żadnych leków dopaminergicznych i nasennych. Średni wiek wystąpienia objawów RLS wynosił 45,5 roku.

TABELA 1. PARAMETRY SNU U PACJENTÓW Z RLS I U OSÓB Z GRUPY KONTROLNEJ, CZĘŚCIOWA ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY PARAMETRAMI SNU W RLS I NOCNYM WYDZIELANIEM KORTYZONU

	Parametry snu (średnia ± SD)		Zależność ze stężeniem kortyzolu u pacjentów z RLS	
	Pacjenci z RLS (n=72) ^a	Osoby z grupy kontrolnej (n=34)	R	P
Efektywność snu (%)	69,9±16,5	80,9±9,5	-0,133	0,136
Latencja snu (min)	29,9±32,7	19,5±14,3	0,063	0,302
Przebudzenia (n)	36,3±19,4	32,3±16,2	0,031	0,400
Całkowity czas snu (min)	327,2±76,1	363,5±43,6	-0,139	0,126
Czas czuwania (%SPT)	24,3±15,7	13,4±8,2	0,096	0,215
Faza 1 snu (%SPT)	15,1±9,5	12,8±6,6	0,219*	0,035
Faza 2 snu (%SPT)	42,2±13,6	56,3±9,9	-0,243*	0,021
SWS (%SPT)	3,9±6,5	3,5±5,0	-0,041	0,370
REM (%SPT)	14,4±5,7	14,1±5,3	0,021	0,430
Wskaźnik wybudzeń	10,1±8,7	8,6±5,0	-0,100	0,215
Wskaźnik PLMS	28,1±31,9	2,4±3,6	-0,154	0,102

RLS – zespół niespokojnych nóg, SPT – okres snu, SWS – sen wolnofalowy (fazy 3 i 4 snu), wskaźnik wybudzeń – liczba wybudzeń na godzinę snu, wskaźnik PLMS – liczba okresowych ruchów kończyn na godzinę snu.

^aU jednego pacjenta nie uzyskano zapisu polisomnograficznego z powodu błędu technicznego.

**p* < 0,05, analiza korelacji Pearsona (z rozdzieleniem efektu wieku i płci).

Średni czas trwania choroby u pacjentów z RLS wynosił $9,3 \pm 9,2$ roku. Występowanie chorób sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych ustalono na podstawie wywiadu od pacjenta o wcześniejszym rozpoznaniu przez lekarza dławicy piersiowej, zawału serca, przeprowadzeniu rewaskularyzacji wieńcowej, niewydolności serca lub udaru mózgu, jak również na podstawie objawów choroby niedokrwiennej serca lub niewydolność serca stwierdzanych w badaniu lekarskim.

Do badania włączono 34 zdrowe osoby do grupy kontrolnej (11 mężczyzn, 23 kobiety, średni wiek $49,7 \pm 8,3$ roku). Osoby te zgłosiły się w odpowiedzi na ogłoszenie w prasie. Zakwalifikowane osoby nie przyjmowały żadnych środków neurofarmakologicznych przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem, w wywiadzie nie zgłaszały zaburzeń snu, zaburzeń neurologicznych lub psychicznych oraz uzależnień. Nie występowały u ich także żadne dolegliwości wymagające interwencji farmakologicznej, w tym choroby układu krążenia i naczyń mózgowych.

Zaburzenia oddychania podczas snu zostały wykluczone w badaniu polisomnograficznym zarówno w grupie leczonej, jak i u osób z grupy kontrolnej. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną komisję etyczną. Przed badaniem od wszystkich pacjentów i osób z grupy kontrolnej uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

POLISOMNOGRAFIA

U wszystkich pacjentów podczas kolejnych nocy wykonano dwie rejestracje polisomnograficzne w pracowni badania snu. Pierwsza noc została uznana za adaptacyjną i tylko wyniki z drugiej rejestracji zostały użyte do analizy. Badanie polisomnograficzne wykonano za pomocą polisomnografu Nihon Kohden 4421 G, zastosowano standardowe odprowadzenia polisomnograficzne, w tym dwa odprowadzenia elektroencefalograficzne (C4-A1 i C3-A2), lewe i prawe odprowadzenia elektrookulograficzne, odprowadzenia elektromiograficzne z podbródka, powierzchniowe odprowadzenia elektromiograficzne z obu mięśni piszczelowych przednich, zapis EKG i rejestrację zmiennych związanych z oddychaniem (ustno-nosowy przepływ powietrza, wysiłek oddechowy piersiowy i brzuszny oraz saturację). Fazy snu i okresowe ruchy kończyn podczas snu (PLMS) były rejestrowane i oceniane zgodnie z typowymi procedurami.²⁵⁻²⁷ Ocena fazy snu, zliczanie przebudzeń i PLMS było prowadzone wizualnie przez doświadczoną technikę, który nie znał przydziału pacjenta do grupy, i nadzorowane przez jednego z autorów (M.S.). Lista ocenianych parametrów zawarta jest w tabeli 1.

OCENA STĘŻENIA KORTYZOLU W MOCZU W NOCY

W celu zintegrowanej oceny uwalniania kortyzolu dokonano zbiórki moczu między 22.00 a 7.00 z 10 ml 1M HCl w celu oszacowania całkowitego (wolnego i sprzężonego) stężenia kortyzolu ($\text{pH} \leq 3$). Diureza była rejestrowana, a 10 ml próbki natychmiast zamrażano w temperaturze -20°C do późniejszej analizy. Stężenie kortyzolu w moczu oznaczano metodą radioimmunologiczną (Immunotech, zmienność wewnątrz-

pomiarowa i międzypomiarowa odpowiednio: 5,9 i 8,0%). Wydzielanie kortyzolu wyliczano, mnożąc nocną objętość moczu i stężenie kortyzolu.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Średnie nocne dziewięciogodzinne wydzielanie kortyzolu w moczu pacjentów z RLS i osób z grupy kontrolnej porównywano za pomocą ANCOVA z czynnikami grupy (pacjenci vs osoby z grupy kontrolnej), płcią oraz wiekiem jako zmienną towarzyszącą. Procedurę tę zastosowano w celu kontroli wpływu płci i wieku na różnice stężeń kortyzolu między pacjentami a osobami z grupy kontrolnej. Ponadto, w analizie eksploracyjnej korelowano nocne wydzielanie kortyzolu w moczu u pacjentów z RLS z parametrami snu, przy wykorzystaniu analizy korelacji Pearsona. Wiek i płeć zostały rozdzielone w celu kontroli ich ewentualnego wpływu na związek między parametrami snu i stężeniem kortyzolu. Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter analizy, nie uwzględniono zagadnienia porównań wielokrotnych. Istotność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$. Wszystkie wyniki zostały podane jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD).

Wyniki

Po uwzględnieniu wpływu wieku i płci na różnice w stężeniu kortyzolu nocne wydzielanie kortyzolu było znacznie większe u pacjentów z RLS w porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenie kortyzolu w obu grupach było większe u mężczyzn niż u kobiet. Nie stwierdzono istotnej interakcji między badaną grupą a płcią. Nie stwierdzono także istotnego wpływu wieku na stężenie kortyzolu (tab. 2). Po wykluczeniu z analizy 11 pacjentów z RLS i chorobami układu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgowymi różnica stężeń kortyzolu u pacjentów z RLS ($38,3 \pm 22,3 \mu\text{g}$) i osób zdrowych ($27,9 \pm 17,5 \mu\text{g}$) utrzymała się na wysokim poziomie ($F=6,6, p=0,0118$).

TABELA 2. RÓŻNICE W STĘŻENIU KORTYZOLU MIĘDZY PACJENTAMI Z RLS I OSOBAMI GRUPY KONTROLNEJ ORAZ WPŁYW PŁCI I WIEKU

	Zespół niespokojnych nóg (n=73)	Grupa kontrolna (n=34)
Kortyzol (cała grupa, $\mu\text{g}/9 \text{ h}$)	$40,8 \pm 25,0$	$27,9 \pm 17,5$
Kortyzol (mężczyźni, $\mu\text{g}/9 \text{ h}$)	$53,0 \pm 31,8$	$33,9 \pm 20,8$
Kortyzol (kobiety, $\mu\text{g}/9 \text{ h}$)	$33,7 \pm 16,5$	$25,0 \pm 15,3$
Płeć (M/K)	27/46	11/23
Wiek (lata)	$54,8 \pm 13,2$	$49,7 \pm 8,3$
Pacjenci vs grupa kontrolna	$F=7,9^{**}, p=0,0059$	
Płeć (ANCOVA)	$F=8,5^{**}, p=0,0043$	
Grupa x płeć	$F=1,3, p=0,2813$	
Wiek	$F=0,1, p=0,8092$	

** $p < 0,01$, ANCOVA: czynniki grupy (pacjenci vs grupa kontrolna), płeć, wiek jako kowariancja.

TABELA 3. WYDZIELANIE KORTYZOLU U PACJENTÓW Z RLS Z CHOROBA NACZYNIOWĄ I BEZ NIEJ

	RLS z chorobą naczyniową (n=11)	RLS bez choroby naczyniowej (n=62)
Kortyzol (µg/9 h)	55,1±34,4	38,3±22,3
Płeć (M/K)	7/4	20/42
Wiek (lata)	62,2±12,0	53,5±13,0
Pacjenci z RLS z chorobą sercowo-naczyniową i bez niej	F=1,6, p=0,2082	
Płeć (ANCOVA)	F=7,2**, p=0,0094	
Grupa x płeć	F=0,6, p=0,4601	
Wiek	F=0,0, p=0,9903	

**p <0,01, ANCOVA: czynniki grupy (pacjenci RLS z chorobą naczyniową vs pacjenci z RLS bez choroby naczyniowej), płeć, wiek jako kowariancja.

Wyniki badania polisomnograficznego były zgodne z typowym zapisem dla RLS: pacjenci z RLS prezentowali ograniczoną efektywność snu, wydłużenie latencji snu, zwiększenie częstości wybudzeń i przebudzeń, wydłużenie fazy 1 snu i zwiększenie wskaźnika PLMS (tab. 1). Nocne wydzielanie kortyzolu pozostawało w słabej zależności z niektórymi parametrami zaburzeń snu (tab. 1).

U jedenastu z 73 pacjentów z RLS stwierdzono dowody na występującą obecnie lub w przeszłości chorobę układu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgową (możliwe występowanie kilku chorób u jednego pacjenta): choroba wieńcowa (n=7), dławica piersiowa (n=5), zawał serca (n=1), rewaskularyzacja wieńcowa (n=2), niewydolność serca (n=2), udar mózgu (n=4). Analiza eksploracyjna różnic stężenia kortyzolu u pacjentów z RLS i bez choroby naczyniowej nie wykazała znaczących różnic. Różnice w stężeniu kortyzolu były spowodowane różnym rozkładem płci w obu grupach, z przewagą płci męskiej w grupie z RLS i chorobą naczyń oraz przewagą kobiet w grupie z RLS bez choroby naczyniowej, ponieważ płeć męska wpływa znacząco na stężenie kortyzolu (tab. 3).

Omówienie

Podstawowym wnioskiem jest, że u pacjentów z RLS w nocy, czyli w czasie, kiedy objawy RLS osiągają największe nasilenie, a fizjologiczne stężenie kortyzolu jest najmniejsze, stwierdza się zwiększoną aktywność układu HPA.

Implikacją tego faktu jest to, że pacjenci z RLS mogą być narażeni na zwiększone ryzyko pojawienia się chorób wynikających z przewlekłej nadreaktywności układu HPA, takich jak zespół metaboliczny,^{17,18} choroby układu krążenia^{19,20} i depresja.²⁸ Na podstawie badań epidemiologicznych zgromadzono dowody na związek RLS z różnymi składowymi zespołami metabolicznymi,^{3-5,7,16,29,30} chorobami układu krążenia i depresją.³¹ Mechanizmy łączące u podstaw tych związków

nadal jednak pozostają niejasne i mogą być liczne.⁸ Można do nich zaliczyć nadmierną aktywność układu współczulnego spowodowaną PLMS, deprywację snu, a także obecność wspólnych czynników ryzyka dla RLS i chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazana w niniejszej pracy nadreaktywność układu HPA stanowi jeden z możliwych mechanizmów niekorzystnego wpływu RLS na metabolizm, układ sercowo-naczyniowy i nastrój. Ponadto aktywacja układu HPA może, poprzez jej pobudzający wpływ,^{32,33} przyczyniać się do pojawiania się zaburzeń snu w RLS.

Dwa wcześniejsze badania oceniające profile wydzielania kortyzolu u pacjentów z RLS nie wykazały istotnych różnic między pacjentami a osobami z grupy kontrolnej.^{23,24} Negatywne wyniki mogły wynikać z kilku powodów: po pierwsze, w obu badaniach liczba pacjentów była znacznie mniejsza niż w bieżącym badaniu (n=10 i n=12 vs n=74). Po drugie, w badaniu przeprowadzonym przez Wettera i wsp. pobieranie próbek krwi co 20 minut przez 24 godziny mogło być źródłem stresu, zarówno dla pacjentów, jak i osób z grupy kontrolnej. Zakłócenia wywołane stosowaną metodą mogły maskować różnice w stężeniu kortyzolu między pacjentami a osobami z grupy kontrolnej,^{34,35} natomiast zastosowana przez autorów niniejszej pracy metoda nocnej zbiórki moczu nie indukuje aktywacji układu odpowiedzi na stres. W badaniu przeprowadzonym przez Garcia-Borreguero i wsp. stężenie kortyzolu było badane jedynie w dwóch punktach czasowych: o godzinie 11.00 i 23.00, nie pozwalając tym samym na ocenę nocnych zmian w stężeniu kortyzolu. Po trzecie, w badaniu przeprowadzonym przez Wettera i wsp. u pacjentów z RLS objawy mogły być mniej nasilone, ponieważ u wszystkich stwierdzano RLS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i według ocenianych parametrów snu ich sen był znacznie mniej zakłócony niż w badanej w bieżącej pracy grupie pacjentów (efektywność snu 81,3±3,1% vs 69,9±16,5%).

Współistniejący epizod dużej depresji również może być źródłem aktywacji osi HPA,²⁸ a objawy depresji często pojawiają się w następstwie RLS.³¹ Ponieważ jednak z badania wykluczono pacjentów z depresją, nie mogła ona mieć wpływu na nasilenie uwalniania kortyzolu.

Także częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowych u pacjentów z RLS w porównaniu z grupą kontrolną nie może być przyczyną większego stężenia kortyzolu u pacjentów z RLS, ponieważ wyniki pozostały istotne po wyłączeniu wszystkich pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowymi.

Analiza eksploracyjna związku między nocnym uwalnianiem kortyzolu i jakością snu wykazała słabą korelację między nasilonym uwalnianiem kortyzolu, a niektórymi parametrami zaburzeń snu u pacjentów z RLS. To sprawia, że możliwy jest niewielki udział zaburzeń snu wywołanych przez RLS w aktywacji układu HPA.^{36,37} W celu dalszego zbadania tej zależności, konieczne jest jednak zwiększenie liczby badanych osób i przeprowadzenie wielu porównań. Odpowiedź stresowa na subiektywne objawy RLS może być alternatyw-

nym powodem aktywacji układu HPA. Ponadto, nadreaktywność układu HPA w nocy może również być pierwotnym zjawiskiem związanym z RLS. Rozregulowanie dobowej aktywności układu HPA w RLS również nie jest wykluczone, ponieważ istnieją dowody, że RLS jest chorobą związaną z rytmem dobowym.³⁸ Projekt tego badania nie pozwala na wyjaśnienie przyczyn leżących u podstaw nadreaktywności HPA. Badania aktywności HPA u zdrowych członków rodziny pacjentów z idiopatycznym RLS, czyli u osób z podwyższonym genetycznym ryzykiem RLS, może pomóc w ocenie, czy nocna nadreaktywność układu HPA w RLS jest zjawiskiem pierwotnym czy wtórnym.

Silną stroną bieżącej pracy jest liczebność badanej próby, staranna charakterystyka badanych osób, dokładne badanie kliniczne z uwzględnieniem stanu psychicznego oraz dodatkowe badanie polisomnograficzne przeprowadzone zarówno u pacjentów, jak i osób z grupy kontrolnej. Pozwoliło to na wykluczenie innych zaburzeń nasilających uwalnianie kortyzolu, takich jak duża depresja²⁸ i zaburzenia oddychania podczas snu.³⁹

Do ograniczeń badania można natomiast zaliczyć to, że wykrycie potencjalnej nadreaktywności układu HPA u pacjentów z RLS oraz chorobami układu krążenia i naczyń mózgowych wymaga potwierdzenia u większej liczby chorych, ponieważ choroby naczyniowe są zależne od innych istotnych czynników ryzyka poza aktywacją układu HPA. Przyszłe badania powinny ustalić, czy nadmierna aktywność układu HPA zmniejsza się u właściwie leczonych pacjentów z RLS i wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Podsumowując, aktywacja układu HPA w RLS jest możliwym mechanizmem zwiększającym ryzyko wystąpienia u pacjentów z RLS zarówno depresji, jak i chorób somatycznych, takich jak zespół metaboliczny i choroby układu krążenia. RLS jest powszechnym, ale nadal rzadko rozpoznawanym przewlekłym schorzeniem.^{40,41} Jego wczesne rozpoznanie i leczenie jest ważne nie tylko w celu poprawy jakości życia pacjenta,⁴¹ ale także w celu zapobieżenia zwiększeniu ryzyka chorób psychicznych i somatycznych.

Podziękowania

Autorzy dziękują wszystkim osobom, które uczestniczyły w badaniu oraz paniom Yvonne Heilmann-Etzbach i Birgit Schutz za ich pomoc techniczną w pracowni badania snu.

Rola autorów

Claudia Schilling była zaangażowana w opracowywanie projektu badania (koncepcję, organizację i realizację), analizę statystyczną (projekt, ocenę i krytykę) i powstawanie pracy (napisanie pierwszego projektu pracy, ocenę i krytykę). Michael Schredl był zaangażowany w projekt badawczy (wykonanie), analizę statystyczną (projekt, wykonanie, ocenę i krytykę) i powstawanie pracy (ocena i krytyka). Philipp Strobl był

zaangażowany w projekt badawczy (realizację) i powstawanie pracy (ocena i krytyka). Michael Deuschle był zaangażowany w projekt badawczy (koncepcję i organizację), analizę statystyczną (projektowanie, ocenę i krytykę) i powstawanie pracy (ocenę i krytykę).

Konflikt interesów

Claudia Schilling: brak. Michael Schredl: otrzymał wsparcie dla III fazy badań nad bezsennością od INC research, Düsseldorf, Niemcy. Philipp Strobl: brak. Michael Deuschle: konsultował Evotec, jest doradcą Bristol-Myers Squibb i Otsuka, otrzymywał honoraria za wykłady od Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Otsuka, Pfizer i Servier, a także nieograniczone wsparcie dla badań od Pfizer i Merz Pharmaceuticals.

Copyright 2010 Movement Disorder Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

1. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634–642.
2. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, 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.
3. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159–1163.
4. 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.
5. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome. *Chest* 2006; 129: 76–80.
6. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006; 7: 545–552.
7. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Associations of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70: 35–42.
8. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589–597.
9. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999; 22: 575–580.
10. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999; 52: 786–791.
11. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1213–1218.
12. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 489–494.
13. Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, Blazer D. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999; 47: 313–333.
14. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 205–209.
15. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002; 251: 207–216.
16. Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1587–1592.
17. Björntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 297–307.

18. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: S50-S55.
19. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-592.
20. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosomatic Med* 2004; 66: 315-325.
21. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctothermal activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787-3794.
22. Rodenbeck A, Huether G, Rüther E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett* 2002; 324: 159-163.
23. Wetter TC, Collado-Seidel V, Oertel H, Uhr M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2002; 249: 146-151.
24. 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; 27: 669-673.
25. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA; 1968.
26. The ASDA Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 174-184.
27. The ASDA Atlas Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16: 749-759.
28. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 234-238.
29. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-2141.
30. Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology* 2009; 72: 1255-1261.
31. Piccietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005; 28: 891-898.
32. Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 1988; 48: 32-38.
33. Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, et al. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1489-1495.
34. Jarrett DB, Greenhouse JB, Thompson SB, McEachran A, Coble P, Kupfer DJ. Effect of nocturnal intravenous cannulation upon sleep-EEG measures. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1537-1550.
35. Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE, Borson S, Schwartz RS, Prinz PN. Objective sleep quality of healthy older men and women is differentially disrupted by nighttime periodic blood sampling via indwelling catheter. *Sleep* 1996; 19: 304-311.
36. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 575-584.
37. Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1170-1173.
38. Högl B. Circadian rhythms in RLS. *Sleep Med* 2006; 7: 209-210.
39. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleepapnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4199-4207.
40. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-246.
41. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286-1292.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
 Klinika Neurologii i Epileptologii
 Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Zespół niespokojnych nóg (restless legs syndrome, RLS) to jedna z najbardziej kontrowersyjnych chorób neurologicznych. Pierwsze opisy przypadków powstały pod koniec XVII wieku (Thomas Willis). Nazwa oficjalna – zespół Ekboma – pochodzi od Karla A. Ekboma, autora monografii poświęconej RLS opublikowanej w 1945 r. Częstość występowania tej choroby jest różna (2-15%) i może ona przebiegać łagodnie lub objawy mogą być bardzo nasilone. Cechą charakterystyczną RLS jest przymus poruszania kończynami dolnymi, któremu towarzyszy zazwyczaj niepokój w kończynach górnych. Objawy poja-

wiają się w spoczynku, nasilają się w godzinach wieczornych i nocnych, a zmniejszają się pod wpływem ruchu. RLS może być pierwotny i wtórny. U 60% chorych z pierwotną postacią RLS stwierdzono dodatni wywiad rodzinny. Badania genetyczne pozwoliły zidentyfikować dotychczas 5 genów oraz 10 różnych alleli ryzyka RLS. Uważa się, że patomechanizm RLS związany jest z zaburzeniami w układzie dopaminergicznym oraz nieprawidłową gospodarką żelaza.¹

Autorzy komentowanej pracy badali grupę 73 osób z RLS oraz 34 zdrowe osoby (grupa kontrolna) i wykryli zwiększone wydalanie kortyzolu u osób z RLS w nocy, co wskazuje na aktywację układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego. Pracę przeprowadzono starannie, a metodologia była prawidłowa. Autorzy komentowanej pracy wykorzystywali kryteria diagnostyczne RLS opracowane przez International Restless Legs Syndrome Study Group z 2003 r., nie wymieniają ich jednak w artykule. Dlatego pozwolę sobie przypomnieć kryteria obowiązkowe rozpoznania RLS.²

1. Przymus poruszania kończynami dolnymi towarzyszący bądź wywołany przez nieprzyjemne odczucia i dyskomfort w tych kończynach.

2. Przymus poruszania bądź nieprzyjemne odczucia w kończynach dolnych, które pojawiają się lub nasilają podczas odpoczynku (siedzenie, leżenie).

3. Przymus poruszania lub nieprzyjemne odczucia w kończynach dolnych, które całkowicie bądź częściowo ustępują przy poruszaniu się (chodzenie, rozciąganie, przynajmniej w okresie wykonywania tych czynności).

4. Przymus poruszania się lub nieprzyjemne odczucia w kończynach dolnych są bardziej nasilone wieczorem lub w nocy aniżeli w trakcie dnia lub występują tylko wieczorem albo w nocy.

Cechy pomocnicze w rozpoznaniu RLS to: dobra odpowiedź na leki dopaminergiczne, okresowe ruchy kończyn dolnych w czasie snu lub czuwania oraz rodzinne występowanie zespołu.

W różnicowaniu RLS należy wziąć pod uwagę: kurcze łydek, polineuropatie (wrodzone, nabyte), żylaki kończyn dolnych, tzw. zespół bolesnych nóg i ruchów palców (painful legs and moving toes syndrome), chromanie przestankowe, dyskomfort pozycyjny (positional discomfort), polekowe akatyzyje, zespoły korzeniowe, chorobę tików. Wiadomo również, że wtórny zespół RLS występuje w niedokrwistości z niedoboru żelaza, niedoborze kwasu foliowego lub magnezu, w polineuropatiach (w przebiegu uzależnienia od alkoholu, cukrzycy, niedoborów witaminy B₁₂), a także w ciąży, w końcowym stadium niewydolności nerek, chorobie Parkinsona, nowotworach, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mielopatii, nadczynności lub niedoczynności tarczycy, porfirii oraz innych. Dlatego przed rozpoznaniem RLS należy wykonać badania laboratoryjne pomocne w diagnostyce wymienionych chorób.

Obecnie prowadzone są badania dotyczące związku chorób naczyniowych z RLS. Ukazało się wiele prac dotyczących tego zagadnienia,³ w których wykazano ścisłą zależność między RLS a nadciśnieniem oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego i naczyniowymi mózgu.³

Zwiększona aktywność układu autonomicznego jest łączona z RLS, co przejawia się przyspieszeniem tętna i wzrostem ciśnienia krwi podczas okresowych ruchów kończyn w czasie snu. Badane są mechanizmy, za pomocą których RLS prowadzi do nadciśnienia, choroby serca oraz udaru mózgu. Zwiększona aktywność układu autonomicznego związana z RLS może prowadzić do nadciśnienia podczas dnia, które z kolei prowadzi do choroby serca lub udaru mózgu. Przy braku nadciśnienia podczas dnia może predestynować do choroby serca i udaru mózgu bezpośrednio albo pośrednio przez tworzenie się blaszek miażdżycowych i uszkodzenia naczyń krwionośnych. Co więcej, rokowanie pacjentów z udarem i RLS oceniane po 3 i 12 miesiącach po incydencie naczyniowym jest gorsze.⁴ Jedną z teoretycznych przyczyn zwiększonej aktywności układu autonomicznego jest niedostateczne hamowanie przez układ dopaminergiczny komórek przedzwojowych układu autonomicznego.

Warto zapamiętać wniosek z komentowanej pracy: wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie RLS jest ważne nie tylko dla poprawy jakości życia pacjenta, ale także w zapobieganiu chorobom psychicznym (depresja) i somatycznym (zespół metaboliczny, choroby naczyniowe serca i mózgu). Część badaczy uważa, że RLS zbyt rzadko rozpoznawany i leczony.

Gorąco polecam Państwu przeczytanie tego interesującego artykułu.

PIŚMIENNICTWO

1. Salas RE, Gamaldo ChE, Allen RP: Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:401-406.
2. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, et al.: EFNS guidelines on restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006; 13:1049-1065.
3. Walters AS, Rye DB: Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32 (5):589-597.
4. Medeiros CAM, de Bruin PFC, Paiva TR, et al.: Clinical outcome after acute ischaemic stroke: the influence of restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2010; May 26.