

Syndrom neklidných nohou

Restless Legs Syndrome

Souhrn

Syndrom neklidných nohou (RLS) je časté neurologické onemocnění s prevalencí v evropské populaci 5–10 %. Onemocnění je charakterizované nutkáním pohybovat končetinami spojeným s nepříjemnými pocity v dolních končetinách, typicky se vyskytujícími večer a v noci. RLS může vést k poruše spánku a zhoršuje kvalitu života. Diagnóza je klinická na základě čtyř základních kritérií, která shrnují hlavní charakteristiky tohoto onemocnění. V případě diagnostické nejistoty používáme podpůrná a asociovaná kritéria. Vyskytuje se dvou formách: idiopatický a sekundární RLS. Za jednoznačně prokázanou příčinu sekundárního RLS se považuje nedostatek železa, terminální stadium renálního selhání a těhotenství. Některá neurologická onemocnění jsou asociována s RLS. V patofyziologii choroby hraje důležitou roli dopamin a železo. RLS je komplexní genetické onemocnění, až 60 % pacientů s idiopatickým RLS udává pozitivní rodinnou anamnézu, což ukazuje na důležitou roli genetiky v etiologii této choroby. Kauzální gen prozatím nebyl prokázán. Dopaminergní terapie je nejúčinnější léčba tohoto onemocnění.

Abstract

Restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disorder with a prevalence in Europe ranging from 5% to 10%. The disease is characterized by an imperative urge to move the legs associated with an unpleasant sensation in the lower limbs, typically occurring at rest in the evening and during the night. RLS can lead to disturbances of sleep and an impaired quality of life. It is diagnosed clinically by means of four internationally recognized criteria that summarize the main characteristics of the disorder. The disease exists in forms classified as idiopathic and secondary. Iron deficiency, end-stage renal disease and pregnancy are well established secondary causes of RLS. Several neurological disorders are also associated with RLS. Iron and dopamine play an important role in the pathophysiology of the disease. RLS is a complex genetic disorder, although no disease-causing gene has yet been identified. Dopaminergic therapy is currently the most effective treatment for this disease.

D. Kemlink, J. Vávrová

Neurologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze



MUDr. David Kemlink, Ph.D.

Neurologická klinika

1. LF UK a VFN

Kateřinská 30

120 00 Praha 2

e-mail: dkemi@lf1.cuni.cz

Přijato k recenzi: 10. 1. 2011

Přijato do tisku: 14. 2. 2011

Recenzenti:

prof. MUDr. Karel Šonka, CSc.

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

doc. MUDr. Peter Valkovič, Ph.D.

Klíčová slova

syndrom neklidných nohou – periodické pohyby dolními končetinami ve spánku – dopaminergní léčba

Key words

restless legs syndrome – periodic limb movements during sleeping – dopaminergic therapy

Podpořeno výzkumným záměrem MŠM
0021620849

Úvod

Syndrom neklidných nohou (Restless Legs Syndrome, RLS) je charakterizován nucením pohybovat končetinami (převážně dolními). Tento příznak se objevuje v klidu a je významnější večer a v noci. Ve své rozvinuté formě symptomy onemocnění výrazně ovlivňují život pacientů, zvláště vzhledem k cirkadiánnímu rozložení projevů často způsobují poruchu spánku a v těžších případech až i denní ospalost [1]. Proto mnohdy první stížností pacientů je dlouhá latence usnutí nebo opakované probouzení s následnými opětovnými obtížemi s navozením spánku. I přesto, že onemocnění je již dlouho známé, bývá v klinické praxi často nedostatečně diagnostikováno [2].

Periodické pohyby končetinami (Periodic Limb Movements, PLM) mají mimovolní charakter, většinou postihují dolní končetiny a vyskytují se převážně ve spánku. Ve významném množství jsou přítomny společně s RLS ve více než 80 % případů. V těžších případech se však mohou projevovat i za bdělosti (Periodic Limb Movements in Wakefulness, PLMW). Pacienti je pak popisují jako mimovolní záškuby a pohyby končetin, které na rozdíl od pohybů vyvolaných příznaky RLS sami pacienti nejsou schopni ovlivnit nebo vůlí potlačit. Stejně jako příznaky RLS i periodické pohyby mohou postihovat rovněž horní končetiny.

Periodické pohyby ve spánku jako symptom (PLMS) se vyskytují v kterémkoli spánkovém stadiu a jsou definovány pohyby od extenze palce až po trojflexi. Trvání pohybu se musí pohybovat mezi 0,5 až 10 sekundami, interval mezi jednotlivými pohyby je 4 až 90 sekund. Pro hodnocení musí být přítomny minimálně čtyři pohyby za sebou splňující výše uvedená kritéria [3,4]. Kvantifikovány jsou počtem jednotlivých pohybů v rámci sekvencí za jednu hodinu spánku (PLM index, PLMI). Za významné množství je považováno více než pět pohybů za hodinu (PLMI > 5). Pokud se PLMS vyskytují jako jediná prokazatelná porucha u pacientů s nespavostí, nekvalitním nočním spánkem či naopak i výjimečně nadměrnou denní spavostí, nazýváme stav poruchou s periodickými pohyby dolních končetin (PLMD). Častý je výskyt PLMS i v rámci dalších onemocnění, zvláště při narkolepsii [5], při poruše chování v REM spánku [6] a syndromu spánkové apnoe [7]. Konečně PLMS se

mohou vyskytovat i bez jakýchkoli subjektivních obtíží se spánkem, zvláště u starších lidí [8], avšak zdaleka ne tak často jako u pacientů s RLS. Intenzita vyjádřená pomocí PLMI je prakticky jediným objektivním parametrem, který se používá pro kvantifikaci intenzity této poruchy hybnosti vázané na spánek. Není však zcela specifický a nekoreluje se subjektivně vnímanou intenzitou obtíží a eventuální poruchou spánku.

RLS a PLMD jsou všeobecně považována za extrapyramidové onemocnění, proto je dle MKN-10 zařazováno pod kód G25.8 (Jiná extrapyramidová onemocnění). V Mezinárodní klasifikaci poruch spánku 2 (International Classification of Sleep Disorders, ICSD2 2005) jsou zařazeny do skupiny „sleep related movement disorders“, tedy poruchy hybnosti spojené se spánkem, zvláště vzhledem k výše uvedené typické poruše spánku, kterou i RLS způsobuje.

Historie

Onemocnění bylo poprvé popsáno anglickým lékařem Thomasem Willisem v 17. století, přestože zmínky nacházíme již v čínské literatuře. Termín syndrom neklidných nohou poprvé použil švédský lékař Karl Ekbom v r. 1945. Dřívější názvy „anxietas tibiaram“ a „leg jitters“ se nepoužívají. Taktéž se prakticky neujal novější eponymický název Ekbomův syndrom.

Přesná diagnostická kritéria byla stanovena mezinárodní skupinou pro studium RLS v r. 1995 a revidována v r. 2003 [9].

Epidemiologie

Jedná se o onemocnění relativně časté s výraznými geoetnickými rozdíly. V Evropě a Severní Americe se udává prevalence od 5 do 10 %, v asijské populaci je prevalence kolem 1 %. Prevalence stoupá s věkem, maximum je kolem 5. decenia. Ženy jsou postiženy 2krát častěji, vyšší prevalence postižení žen závisí na počtu dětí, nulipary mají stejné riziko jako muži [10]. V České republice nebyla provedena epidemiologická studie, ale předpokládá se podobná prevalence jako v Evropě. Na Slovensku byla uskutečněna studie v preselektované populaci neurologických čekáren, která prokazuje dle očekávání prevalenci vyšší – 23,4 % všech dotázaných bez ohledu na frekvenci příznaků [11]. RLS je pravděpodobně nejčastější extrapy-

ramidovou chorobou a nejčastější organickou příčinou nespavosti.

Klasifikace

RLS se dělí na idiopatický (primární) a sekundární. Idiopatický RLS má v polovině případů rodinný výskyt, takové případy nazýváme familiární RLS. Familiární formy mají většinou dřívější začátek a pomalu se rozvíjející průběh, symptomy, ale mohou být velmi variabilní v rámci rodiny. Sekundární RLS jsou podmíněny jiným onemocněním. Za jednoznačně prokázané příčiny RLS se považuje terminální stadium ledvinného selhání, nedostatek železa, roztroušená skleróza a těhotenství. RLS mohou zhoršovat některé skupiny léků.

Patofyziologie

Anatomické a mediátorové systémy v patogenezi RLS a PLMS

Základní příčinou onemocnění je předpokládaná porucha způsobující sníženou inhibici senzomotorických kortikálních i spinálních systémů. Pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) byly vždy prokazovány známky normální funkce motorických kortikospinálních drah, ale některé studie prokázaly známky snížené kortikální inhibice, jako jsou CSP (Cortical Silent Period) a ICI (Intracortical Inhibition). Pomocí funkční magnetické rezonance byly prokázány aktivace oboustranně v mozečku a kontralaterální aktivace v thalamu při senzoričkových projevech RLS, a pokud tyto obtíže byly provázeny i PLM, docházelo navíc i k aktivaci v pontu a ncl. ruber [12]. Pro míšni podíl na patogenezi RLS svědčí i výskyt PLM ve spánku i u pacientů s úplnou míšní lézí, které se rovněž zlepšovaly po dopaminergní léčbě. Na míšni úrovni L-DOPA fyziologicky u pokusných zvířat snižuje některé míšni reflexy, jako jsou flexorové reflexy či nociceptivní reflexy, prodlužuje vícesegmentové zkřížené reflexy a může aktivovat lokomoční pohyby. Zdá se však, že za tyto projevy může odpovídat i účinek noradrenalinu, který vzniká jako další metabolit L-DOPA z dopaminu. Mimo nigrostriálního dopaminergního systému má na míšni úroveň výrazný vliv dopaminergní diencefalo-spinální dráha, jejíž poškození u potkanů vyvolává zvýšení motorické aktivity. Tato dráha má původ v kaudálním diencefalickém jádru A11 a projikuje široce do všech segmentů míchy jak do dorzálních, tak i ventrálních i intermedial-

ních částí míchy, i do okolí canalis centralis, kde se rovněž vyskytují receptory typu D1 a D2, v intumescencích i typu D3. Aktivita tohoto systému má pravděpodobně antinociceptivní účinek, obrát dopaminu v míše je zvýšení při bolestivé stimulaci na úrovni zadních rohů míšních. Pravděpodobně se jedná převážně o účinek zprostředkovaný D2 receptory, protože je blokován selektivními antagonisty. Jádro A11 je rovněž pod významnou aferencí ze suprachiasmatického jádra thalamu, což by mohlo podporovat hypotézu, že aktivita jádra A11 vykazuje cirkadiální rytmicitu. Aktivace D2 receptorů snižuje jak polysynaptické, tak i monosynaptické míšní okruhy [13].

V léčbě RLS jsou efektivní léky působící na GABAergní systém, jako jsou baklofen, klonazepam nebo gabapentin, což jsou léky, které mohou vykazovat inhibiční účinek i na míšní úrovni. Podobný efekt mohou mít i agonisté opioidních receptorů, zvláště pak na κ receptorech, které jsou na míšní úrovni četné. Opioidy jsou substance rovněž účinné v léčbě RLS [10]. Stejně i na míšní úrovni opioidní systém zvyšuje uvolňování dopaminu.

Železo v patogenezi RLS

Souvislost metabolismu železa se syndromem neklidných nohou podporuje i cirkadiální rytmicita koncentrace železa v séru – pokles o 30–50 % v noci [15]. U pacientů trpících RLS byla prokázána nižší hladina feritinu v mozkomíšním moku než u kontrol při stejné hladině feritinu v séru, což naznačuje, že porucha může souviset s transportem železa přes hematoencefalickou bariéru [16]. Pro tento fakt svědčí i nálezy z magnetické rezonance, kdy u pacientů s RLS byl prokázán nižší obsah železa v substantia nigra a putamen než u kontrol, tyto parametry dokonce dobře korelovaly s intenzitou obtíží. Rovněž pomocí transkraniální sonografie bylo prokázáno snížení echogenity v mezecefalu, odpovídající substantia nigra, ve srovnání se zdravými jedinci. Ještě výraznější je rozdíl oproti nálezu u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří naopak mívají zvýšený obsah železa v těchto oblastech [17].

Jedním z možných vysvětlení je funkce železa jako kofaktoru tyrosinhydroxylázy (klíčový enzym syntézy dopaminu). Post-mortem studie prokázala snížení obsahu feritinu a zvýšení transferinu, avšak barvení na transferinový receptor (TfR) bylo

snížené [18]. Za fyziologických okolností dochází při nedostatku železa v buňkách k zvýšení exprese TfR, neefektivnějším mechanismem je stabilizace mRNA pro tuto molekulu pomocí posttranskripčních regulátorů (Iron Regulatory Protein, IRP) [19]. Následné vyšetřování neuropatologických vzorků svědčí pro primární poruchu na úrovni právě IRP v neuromelaninových buňkách, která pak vede k poruše jejich funkce, a tedy i poklesu syntézy dopaminu. Naopak aktivita tyrosinhydroxylázy je v sekčním materiálu zvýšená a metabolity dopaminu v likvoru pacientů s RLS mají výraznější cirkadiální rytmicitu a celkově vyšší hladiny, což svědčí pro větší obrát dopaminu v souvislosti s nedostatkem železa [20].

Molekula Thy-1, jež se podílí na uvolňování neurotransmiterů z presynaptických váčků a je přítomna na axonálních spojích mezi substantia nigra a striatem. Její exprese je snížena při nedostatku železa, což bylo potvrzeno u potkanů. Množství Thy-1 bylo významně sníženo v substantia nigra z mozku pacientů s RLS ve srovnání s kontrolami [21].

Recentní studie s léčbou idiopatického RLS prokázala dobrý, byť přechodný efekt nitrožilního podávání železa, přestože studie s orální aplikací nepotvrdily předpokládané účinky. U pacientů byl pozorován vzestup hladiny feritinu v séru a u pacientů, u kterých došlo k relapsu RLS obtíží, byl zjištěn rychlejší pokles hladiny feritinu než u pacientů, kterým efekt přetrvával delší dobu [22].

Genetika

Jedná se o komplexní onemocnění, na jehož rozvoji se podílejí geny a faktory vnějšího prostředí. Pro významnou genetickou komponentu svědčí rodinný výskyt až v 50 % případů a konkordance (shoda pro znak) monozygotických dvojčat 60 % [23].

Rodinné vazebné studie zkoumají segregaci genů u postižených jedinců v rodině pomocí mikrosatelitních markerů, a dosud identifikovaly osm lokusů. Recesivní model přenosu byl identifikován ve vazbě na chromozom 12q u rodiny francouzsko-kanadského původu. Další studie v italské, americké a německých rodinách odhalily vazbu na chromozom 14q (RLS2), 9p (RLS3), 20p (RLS4) a 2q (RLS5) s dominantním přenosem [24]. Další dva lokusy v jedné rodině byly odhaleny na chromo-

zomech 4q a 17q, sugestivní je i lokus na chromozomu 19 [25]. Rodinné studie odhalují geny s velkým efektem na rozvoj onemocnění, ale vzácné v populaci.

Dalším typem studií jsou asociační analýzy založené na principu srovnávání genetických variant u pacientů s onemocněním a zdravých kontrol. Celogenomová asociační analýza (genome-wide study) v několika populacích prokázala souvislost s intronovými nebo intergenovými částmi u genů *MEIS1*, *BTBD9*, *PTPRD* a *MAP5K/LBXCOR*.

MEIS1 na chromozomu 2 je důležitý při vývoji končetin a svalů, zvýšenou expresi nacházíme u leukemie. Jen velmi málo je známo o *BTBD9* na chr. 9, protože geny ze stejné skupiny jsou téměř ve všech buňkách a jsou mimo jiné zodpovědné za ubikvitin-dependentní degradaci proteinů. *PTPRD* na chr. 9 patří do rodiny protein-tyrosinkináz, které jsou důležité pro přenos signálu v buňce a regulaci růstu výběžků neuronů spinálních ganglií. *MAP5K/LBXCOR* na chr. 15 zodpovídá za rozvoj zadních rohů míšních [26–28].

Variety z asociačních studií odhalují variety časté v populaci, ale s malým až středním efektem na rozvoj onemocnění. Z uvedených studií vyplývá genetická heterogenita tohoto onemocnění, na rozvoji se podílí jistě několik genů s různým efektem v interakci s faktory vnějšího prostředí (nedostatek železa, léčba antidepresivy). Kauzální mutace či snížená exprese konkrétního genu nebyla zatím přes intenzivní výzkum prokázána.

Klinický obraz a diagnostika RLS

Při popisu klinického obrazu vycházíme z diagnostických kritérií pro různé skupiny pacientů, které publikovala International Restless legs syndrome study group v r. 2003 [9], shrnutí kritérií je uvedeno v tab. 1.

Podpůrná kritéria v diagnostice RLS

Periodické pohyby končetinami (Periodic Limb Movements, PLM), pozitivní rodinná anamnéza a dobrá odpověď na dopaminergní léčbu. Žádný z těchto příznaků nemusí být u každého pacienta nutně vyjádřen.

Pacienti obvykle dost těžko symptomy popisují a mohou být dosti rozmanité – pálení, šimrání, štípání, bolest, píchání,

Tab. 1. Diagnostická kritéria.

1. Nucení k pohybu dolními končetinami spojené nebo vyvolané nepříjemnými pocity v dolních končetinách. (Občas je nucení pohybovat přítomno bez nepříjemných pocitů a občas jsou postiženy i horní končetiny a jiné části těla.)
2. Nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity začínají nebo se horší během odpočinku nebo nečinnosti, jako jsou ležení nebo sezení.
3. Nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo zcela odstraněny pohybem, jakými jsou chůze nebo protahování přinejmenším po dobu trvání pohybu.
4. Nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou horší večer nebo v noci než ve dne nebo se vyskytují pouze večer a v noci. (U velmi závažných příznaků nemusí být noční zhoršení zaznamenatelné, ale muselo být přítomno dříve.)

Diagnostická kritéria u dětí a dospívajících

Tři úrovně jistoty diagnózy pro omezení jazykových schopností:

A) Určitá

- a) splnění esenciálních kritérií s odpovídajícím popisem nucení k pohybu
- b) při nepřesvědčivém popisu nucení k pohybu splnění 2 ze 3 vedlejších kritérií:
 - porucha spánku
 - příbuzný 1. stupně postižený RLS
 - PLMS, PLMI > 5

B) Pravděpodobná

- a) splnění kritéria 1–3 + příbuzný 1. stupně postižený RLS
- b) chování odpovídající 1. kritériu a splněná kritéria 2–4 + příbuzný 1. stupně postižený RLS (dítě samo nemusí obtíže udávat)

C) Možná – příbuzný 1. stupně postižený RLS + PLMS, PLMI > 5 + porucha spánku. Dítě nemusí splňovat žádná další kritéria ani udávat obtíže.

Diagnostická kritéria u pacientů s poruchou kognitivních funkcí

Úroveň jistoty diagnózy pouze pravděpodobná – splnění všech následujících kritérií:

1. Znamky neklidu v nohou (jako např. mnutí či hnětení nohou a sténání při držení dolních končetin v jedné poloze).
2. Nadměrná motorická aktivita v dolních končetinách (jako je kopání o matraci, otáčení se v posteli, neschopnost sedět v klidu).
3. Znamky neklidu v nohou jsou přítomny výhradně v klidu nebo se zhoršují během inaktivity.
4. Znamky neklidu v nohou mizí při aktivitě.
5. Kritéria 1 a 2 jsou splněna pouze večer a v noci nebo jsou tou dobou výraznější než přes den.

lechtání, tlačení, zchladnutí, zteplání, elektrické výboje. Příznaky mohou být bilaterální či unilaterální, někdy pozorujeme střídání stran. Příznaky RLS se mohou objevit kdekoli v dolní končetině, vzácněji i na horních končetinách nebo na trupu. Typicky nemocný popisuje, že se příznaky objevují vleže na lůžku, vsedě při sledování televize. Je nutné s pacienty probrat, zda se příznaky objevují v klidových situacích během dne, či jen ve večerních hodinách.

Příznaky podporující diagnózu RLS nejsou pro jejich stanovení nezbytné, ale jejich přítomnost pomáhá vyřešit případné diagnostické nejistoty (tab. 1). Periodické pohyby končetinami (PLM) se vyskytují u 80 % pacientů s RLS.

Průběh nemoci má značnou variabilitu, ale vykazuje některé typické rysy. Začátek před 50 lety věku je spíše plíživý, po 50. roce se symptomy objevují náhle a jsou již od začátku závažnější. Porucha spánku bývá často důvodem návštěvy lékaře. Interference se spánkem vyplývá z cirkadiánního vzorce výskytu příznaků RLS a výskytu během inaktivity a je typická pro nemocné se střední a těžkou intenzitou RLS. Onemocnění je většinou chronické, ale vyskytují se i delší období remise.

Objektivní neurologické vyšetření je u idiopatického RLS normální. Vyšetření je nutné při vyloučení sekundarity, např. polyneuropatie. Důležitá je informace o intenzitě choroby – délce trvání a frekvenci výskytu příznaků, tj. jak dlouho sym-

ptomy RLS trvají (min–hod), a jestli se po vynuceném pohybu vracejí, jak často se objevují (denně, 1× týdně, 1× měsíčně). Ke kvantifikaci příznaků slouží **mezinárodní škála RLS** (International RLS scale), kdy za střední intenzitu považujeme hodnoty nad 15 bodů a za těžkou hodnoty nad 24 bodů [29].

Augmentace

Dalším typickým příznakem, který se u některých pacientů při dopaminergní léčbě může vyskytnout, je augmentace. Poprvé byl tento jev popsán v r. 1996 [30] při podávání L-DOPA, u které se tento fenomén objevuje nejčastěji. Augmentace obecně představuje zhoršování příznaků RLS, které lze připsat specifické dopaminergní intervenci. Po jejím vysazení opět odezní. Hlavním příznakem augmentace je posunutí cirkadiánního rytmu obtíží směrem do poledních a odpoledních hodin. Posun je minimálně **o dvě hodiny** oproti typickému začátku obtíží u daného pacienta před nasazením dopaminergní léčby, za předpokladu, že tato byla alespoň po určité době účinná v redukci intenzity příznaků RLS. Měly by být vyloučeny další psychiatrické, režimové či farmakogenní příčiny, které by samy o sobě vysvětlovaly zhoršení obtíží pacienta. Augmentaci je možné konstatovat, i když časový posun není zjevně prokazatelný a musí být splněny **alespoň dvě z následujících kritérií** [9]:

1. Zhoršení projevů RLS proběhlo v období, kdy se zvyšovala každodenní dávka medikace.
2. Zmírnění příznaků nastalo po snížení dávky každodenní dopaminergní léčby.
3. Latence nástupu obtíží po zaujmutí klidové polohy je kratší, než byla před začátkem léčby nebo po prvních dávkách léku.
4. Nucení k pohybu či nepříjemné pocity se rozšířily i na části těla, které dosud nebyly postiženy.
5. Zkrácení doby trvání účinku jednotlivé dávky léku oproti délce trvání při jeho prvním použití.
6. Začnou se objevovat periodické pohyby končetinami za bdělosti nebo se jejich intenzita zvýší oproti stavu před nasazením léčby či při jejím zahájení.

Tyto příznaky augmentace by měly trvat minimálně jeden týden a během té doby by se měly objevit minimálně pět-

krát. V průměru se augmentace dostavuje do šesti měsíců po nastavení léčby, ale může se vyskytnout kdykoli během onemocnění. V první studii podrobněji se zabývající augmentací byl tento fenomén nalezen u 82 % pacientů užívajících L-DOPA [30]. Pokud je augmentace velmi pokročilá, může překrýt i základní projevy RLS, jako je cirkadiální rytmicitá obtíž. Rovněž reakce na pohyb nemusí být jednoznačně vyjádřena, a tak příznaky RLS postihující celé tělo a vyskytující se trvale přimínají spíše postneuroleptické akatisie.

Laboratorní vyšetření je nutné při podezření na sekundární formy RLS. Z laboratorních vyšetření mají zásadní význam výsledky týkající se metabolismu železa – plazmatická hladina feritinu a krevní obraz v červené řadě. Hladina feritinu pod 50 µg/l (v mezích referenčních hodnot u většiny laboratoří) je indikací k substituci železa. Dále vyšetřujeme ledvinné funkce, glykemii a základní hormony štítné žlázy.

Elektrofyzilogická vyšetření ve spánkové laboratoři

Video-EEG – polysomnografické vyšetření není zdaleka nutné u všech pacientů s RLS, může být výtěžné u pacientů s ostatními spánkovými komorbiditami, největší roli hraje při stanovování RLS u menších dětí (tab. 1). Z hlediska RLS je nejdůležitější záznam pohybů končetinami ke stanovení intenzity PLMS [31]. Alternativním způsobem detekce PLM je aktigrafie, kterou je možné provádět ambulantně, avšak jež pouze kvantifikuje množství pohybů, nedokáže přesně hodnotit spánkovou strukturu [32].

Diagnóza – shrnutí

U dospělých určuje nebo vylučuje diagnózu podrobná anamnéza, musí být splněna čtyři základní diagnostická kritéria. Ve sporných případech pátráme po příznacích podporujících diagnózu, pacient může být léčen, ale mělo by být uvedeno, že se jedná o atypický RLS.

Diagnostika u dětí je problematická, pokud nejsou schopny příznaky dostatečně popsat. V diferenciální diagnostice přichází v úvahu růstové bolesti a hyperkinetická porucha chování (ADHD).

Diferenciální diagnóza

Některé stavy mohou napodobovat symptomy RLS a mohou být příčinou ne-

správné diagnózy. Zde uvádíme nejčastější stavy zaměňované za RLS. Můžeme je rozdělit do hlavních dvou skupin [33]:

1. Onemocnění, která způsobují nepříjemné pocity v končetinách, dyskomfort či bolest

a) Noční křeče v lýtkách: jedná se o prolongované kontrakce svalů bérce, které se objevují v průběhu NREM spánku. Na rozdíl od RLS není přítomen motorický neklid, senzitivní symptomy ani PLMS, pacienti neodpovídají na dopaminergní terapii. V terapii má dobrý efekt klonazepam.

b) Polyneuropatie: je skupina chorob, která je s RLS nejčastěji zaměňována. Pacienti s polyneuropatií často referují bolestivé senzitivní symptomy bez nutkání pohybovat končetinami, symptomy se mohou zhoršovat v klidu, ale na rozdíl od RLS pohyb nepřináší úlevu a pacienti neodpovídají na dopaminergní terapii. Důležité je neurologické vyšetření.

c) Poziční dyskomfort: přichází po dlouhodobém sezení či ležení. Změna pozice vede k úlevě od obtíží a chybí cirkadiální vzorec obtíží.

d) Myelopatie a radikulopatie, neurogení kladikace: postižení míchy či míšních kořenů se může projevovat dyssesteziemi či paresteziemi dolních končetin, ale bez nutkání pohybovat končetinami. Nutné je pečlivé neurologické vyšetření, distribuce symptomů a objektivizace nálezu. Opět nepozorujeme typický cirkadiální vzorec a dopaminergní odpověď.

e) Meralgia parestetica: je způsobena kompresí n. cutaneus femoris lateralis při dlouhodobém sezení.

f) Žilní insuficience: senzitivní symptomy se objevují v klidu, hlavně po dlouhodobém stání, úlevu přináší pohyb. Není přítomen cirkadiální vzorec obtíží a odpověď na dopaminergní léčbu.

g) Ischemická choroba dolních končetin vyvolává také bolestivé příznaky v dolních končetinách, ale tyto jsou přítomny při chůzi (kladikace) a po zastavení nebo usednutí a ulehnutí mizí.

h) Syndrom bolestivých končetin a pohybujících se prstů dolních končetin (painful leg – moving toes syndrome) je velmi vzácná choroba

projevující se bolestmi různé intenzity v dolních končetinách.

2. Onemocnění charakterizované motorickým neklidem či abnormálními motorickými projevy před usnutím

a) Akatizie indukovaná neuroleptiky: pacienti dlouhodobě léčení neuroleptiky mohou udávat neklid postihující zpravidla celé tělo. Akatizie není spojena se senzitivními symptomy a nevyskytuje typický cirkadiální vzorec.

b) Motorický neklid při úzkostných poruchách/insomni: postihuje především dolní končetiny, rozlišení není složité zvláště při známé anamnéze úzkostné poruchy.

c) Hypnagogické záškuby celého těla při usínání jsou běžným jevem u zcela zdravých osob, nejsou považovány za patologii. Nejsou provázeny senzitivními symptomy.

d) Propriospinální myoklonus se manifestuje axiálními arytmiickými záškuby, které vedou k symetrické flexi šije, trupu, kyčlí a kolen. Není provázen senzitivními symptomy.

e) Periodické pohyby končetin ve spánku: mohou se vyskytovat i bez RLS. Popis viz výše.

f) Neklid dolních končetin při hypotenzii (hypotensive akathisia) je vzácný symptom insuficience autonomního nervového systému. Jedná se o adaptační reakci na pokles krevního tlaku v klidu vsedě.

g) Tourettův syndrom (tiková nemoc): nutkání pohybovat končetinami při Tourettově syndromu nemá na rozdíl od RLS večerní a noční maximum a zahrnuje i jiné části těla než dolní končetiny.

Sekundární formy RLS

Sekundární formy RLS doprovází jiná onemocnění, v literatuře je popsáno asi 20 chorobných stavů dáványch do spojení s vyšším výskytem RLS. Přesné vymezení pojmu sekundární RLS je ovšem problematické, protože patofyziologie primární i sekundární formy není jasná. Základní diagnostická kritéria jsou stejná jako pro primární RLS.

Terminální stadium renálního selhání

Je známo, že dialyzovaní nemocní trpí RLS, prevalence se pohybuje v rozmezí

20–57 %. Patofyziologie u uremie není jasná, ale je dokázáno, že RLS symptomy nesouvisí s dialýzou, ale s ledvinovou nedostatečností. Symptomy RLS jsou u většiny nemocných výrazné, vyvolávají značné poruchy spánku a jsou asociované s vyšší mortalitou. Transplantace ledvin zásadně zlepšuje či potlačuje příznaky RLS [34].

Nedostatek železa

Nízká hladina plazmatického železa u některých pacientů s velmi intenzivními příznaky RLS byla popsána již Ekbomem. Stížnosti na neklid v nohou byly zaznamenány u pacientů s deficitem železa. U pravidelných dárců krve je prevalence RLS rovněž vyšší než v běžné populaci. Studie potvrdily souvislost snížených zásob železa i bez projevů anémie i korelaci intenzity obtíží se sérovou hladinou feritinu i při zachování normálních hodnot ostatních parametrů železa [35]. Až u 83 % pacientů dětského věku trpících RLS byla v americké studii prokázána hladina feritinu v séru nižší než 50 ug/l [36]. Vzhledem k odlišnostem metodik a norem jednotlivých laboratoří je takovéto srovnání absolutních hodnot těžko hodnotitelné a například v naší laboratoři je tato udávaná hladina považována za zcela normální. Konzistentně jsou prokazovány snížené hladiny feritinu a zvýšené hladiny transferinu v mozkomíšním moku, kdy byly hladiny v séru rovněž v normě. I u těchto pacientů hladina parametrů železa v mozkomíšním moku korelovala s intenzitou obtíží. [16]. Prakticky všechny stavy vedoucí k nedostatku železa, jako např. parciální gastrektomie, mohou způsobovat sekundární RLS.

Těhotenství

Těhotné ženy mají 2–3krát větší riziko výskytu RLS než normální populace. Prevalence v těhotenství se odhaduje na 10–27 %. Ženy postižené RLS již v předchorobí udávají zhoršení symptomů RLS během těhotenství. Těhotenství patří k benigní formě RLS s největší intenzitou ve třetím trimestru a s tendencí k vymizení po porodu [37]. Příčina není plně objasněna, uvažuje se o třech možných faktorech: poruše metabolismu železa a folátu, hormonálních vlivech (progesteron zvyšuje hyperexcitabilitu nervového systému) a psychosomatických změnách v průběhu těhotenství. Léčba je svízelná,

vzhledem ke kontraindikaci většiny doporučených léků.

Neurologická onemocnění asociovaná s RLS

Nedávné studie dokazují vyšší prevalence u pacientů s roztroušenou sklerózou (14–37,5 %), pacienti s RLS mají signifikantně vyšší EDSS skóre, mají delší trvání základní choroby a v této skupině je více zastoupena primárně progresivní forma RS [38].

Vyšší prevalence je uváděna také u neuropatií, míšních lézí, Parkinsonovy choroby, spinocerebelárních ataxií a Huntingtonovy choroby.

Dalšími onemocněními asociovanými s RLS jsou revmatoidní artritida, fibromyalgie, hypotyreóza a akutní intermitentní porfyrie. U těchto onemocnění je vhodné RLS aktivně vyhledávat, neboť pacienti mohou příznaky RLS nesprávně přisuzovat základnímu onemocnění. Léčba RLS i u těchto sekundárních forem zlepšuje celkovou kvalitu spánku a života nemocných.

Syndrom neklidných nohou vyvolaný léky

Symptomy RLS mohou vyvolávat logicky typická antipsychotika, která snižují dopaminergní transmisí. Rovněž terapeutický efekt opiátových agonistů i agonistů dopaminu je reverzibilní po podání klinicky používaných antagonistů. Antagonisté dohnití (typická antipsychotika) dokonce u pacientů s neléčeným syndromem neklidných nohou zhoršují intenzitu obtíží a dokážou vyvolat PLMS [39].

Rovněž existují kontroverzní údaje, že i některá antidepresiva, zvl. mirtazapin, zhoršují či vyvolávají příznaky RLS, recentnější studie s nově nasazenými antidepresivy studii tento fakt potvrzují až v 28 % pacientů [40]. Starší studie však tento fakt nepotvrzovaly [41].

Komorbidity syndromu neklidných nohou

Pacienti trpící syndromem neklidných nohou rovněž častěji vykazují známky dalších onemocnění, která jsou s tímto stavem spojena. Na prvním místě je to depresivní fáze či úzkostná porucha, která se u pacientů s RLS vyskytuje 2–4krát častěji než v běžné populaci. Přetrvává však nejasnost, zda se jedná o přímou souvislost, nebo zda hraje vliv sekundární organická nespavost.

Insomnie jakékoliv etiologie je totiž také významným rizikovým faktorem rozvoje depresivního syndromu. Druhou závažnou komorbiditou je pravděpodobný vzestup kardiovaskulárního rizika u pacientů s RLS. Studie prokazuje 2–2,5násobně vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod a aterosklerózy koronárních tepen. Naopak nebyla prokázána asociace s arteriální hypertenzí. Nejpravděpodobněji je příčinou vaskulární komorbidity jsou pravděpodobně PLMS, které jsou spojeny s probouzeními reakcemi doprovázenou vegetativní aktivací sympatiku. [42]

Léčba RLS

Obecné aspekty léčby RLS

Vysoká prevalence syndromu neznamená, že každý pacient s tímto onemocněním vyžaduje farmakologickou terapii. Ta je vyhrazena pro pacienty se středně těžkou a těžkou intenzitou. Odhaduje se, že léčbu vyžadují 2–3 % pacientů s RLS. Před zahájením farmakologické léčby je vhodné pacienty poučit o základních pravidlech spánkové hygieny a vyloučit sekundární příčinu RLS, především nedostatek železa. U pacientů s RLS a hladinou feritinu pod 50 ug/l je doporučena suplementace železem. Jako nefarmakologická léčba u mírných forem se osvědčilo cvičení, studená sprcha aj.

Při léčbě sekundárních forem je sice nutná kompenzace vyvolávající příčiny, avšak farmakologická opatření účinná u idiopatické formy mají rovněž dobrý symptomatický efekt i u forem sekundárních. Důležité je však brát v úvahu kontraindikace některých preparátů v těhotenství nebo nutnost úprav dávek u pacientů s renálním selháním (ropinirol, gabapentin).

Farmakologická léčba RLS

V léčbě se uplatňují tyto skupiny léků [14]: 1. dopaminergní látky (agonisté dopaminu, L-DOPA); 2. opiáty; 3. gabapentin (antikonvulziva); 4. benzodiazepiny.

1. Dopaminergní látky

Jsou nejpoužívanější skupinou léků při léčbě RLS a jsou také první volbou v terapii. Schéma dávkování je odlišné než u Parkinsonovy choroby. Neusilujeme o stabilní hladinu, ale cílem je naopak dosáhnout maxima v době výskytu příznaků, tj. večerní či noční maximum.

a) L-DOPA: Levodopa je vhodným lékem při intermitentním výskytu, kdy pacienti užívají léčbu ad hoc při výskytu obtíží, např. večer, při letu letadlem, návštěvě kina. Typická dávka je 100 mg na noc, maximální denní dávka u RLS by neměla překročit 800 mg. Pozdní komplikace podávání L-DOPA, jak jsou známé u Parkinsonovy choroby, nebyly u pacientů s RLS popsány. Nejčastější komplikace léčby RLS pomocí L-DOPA je augmentace, která u tohoto preparátu je známa nejdéle a nastupuje u něj nejrychleji. Patofyziologický mechanismus není zcela dobře znám, ale objevuje se u pacientů léčených dávkou 200 mg a vyšší a je důvodem k převedení na terapii agonisty dopaminu.

b) Agonisté dopaminu: Jsou dnes upřednostňovány v léčbě pacientů s RLS vzhledem k menšímu výskytu augmentace. Opatrnosti je třeba u starších pacientů s kognitivním deficitem, u kterých mohou vést k psychotickým projevům. Dáváme jim přednost u pacientů s každodenními obtížemi a výskytem symptomů i přes den. V léčbě RLS jsou nejvíce využívány non-ergolinové preparáty ropinirol a pramipexol, v zahraničí rotigotin. U ropinirolu se dávka pohybuje od 0,5 do 4 mg, u pramipexolu od 0,088 do 0,54 mg.

2. Opiáty

Opiody jsou doporučovány jako metoda 2. volby u pacientů netolerujících dopaminergní terapii či jako doplňková léčba u těžkých forem RLS v kombinaci s dopaminergní terapií. Nejčastěji se využívá tramadol v individuálních dávkách.

3. Gabapentin a ostatní antikonvulziva

Gabapentin má příznivý bezpečnostní profil, proto se podává relativně často. Typická dávka je 300 mg ve večerních hodinách, ale někteří pacienti vyžadují dávku mnohem vyšší, až 1 800 mg. Z další antikonvulziv byl popsán dobrý efekt zvláště na PLMS u valproátu. Nejnověji byl testován pregabalin, který se zdá být účinný v dávkách 150–450 mg za den a snižuje i počet PLMS [43].

4. Benzodiazepiny

Klinicky je nejvíce požíván klonazepam v dávce 0,25–2 mg večer s dobrým efek-

tem zejména na iniciální insomnii, nevhodou jsou však ranní nežádoucí účinky ve smyslu útlumu.

5. Jiné léky používané v léčbě RLS

Dalšími léky, které byly zkoušeny v terapii, ale efekt není podložen většími studiemi, jsou magnezium, klonidin a amantadin. Velmi těžké formy RLS jsou léčeny intravenózním železem, v neurologické praxi v České republice jsou však zkušenosti minimální.

Závěr

Syndrom neklidných nohou je velmi frekventní neurologické onemocnění, ale jen malá část nemocných je diagnostikována, i přestože existuje velmi efektivní a bezpečná léčba tohoto syndromu. Nejedná se o život ohrožující onemocnění, ale v rozvinuté formě může výrazně zhoršovat kvalitu spánku a života nemocného.

Literatura

- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1286–1292.
- Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I. diagnosis, assessment, and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(9): 1965–1974.
- Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C et al (eds). *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley 1982: 265–295.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2007.
- Harsh J, Peszka J, Hartwig G, Mitler M. Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *J Sleep Res* 2000; 9(3): 309–316.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP *Sleep* 2002; 25(2): 120–138.
- Warnes H, Dinner DS, Kotagal P, Burgess RC. Periodic limb movements and sleep apnoea. *J Sleep Res* 1993; 2(1): 38–44.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14(6): 496–500.
- Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. 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(2): 101–119.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome

in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164(2):196–202.

- Valkovič P, Juračičová M, Ramos Rivera GA, Martinková J, Benetin J. Vyhľadanie pacientov so syndrómom nepokojných nôh v čakárni klinickej ambulancie pomocou dotazníkovej metódy. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(3): 250–254.
- Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 639–645.
- Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghoraieb I. The restless legs syndrome. *Progress Neurobiol* 2005; 77(3): 139–165.
- Sonka K. *Syndrom neklidných nohou*. Praha: Maxdorf 2008.
- Scales, WE, Vander, AJ, Brown, MB, Kluger, MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 1988; 65(4): 1840–1846.
- Earley CJ, Connor JR, Beard JL. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54(8): 1698–1700.
- Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogl B, Biedermann B et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 630–634.
- Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62(9): 1563–1567.
- Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 627–662.
- Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med* 2009; 10(1): 123–128.
- Wang X, Wiesinger J, Beard J, Felt B, Menzies S, Earley C et al. Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci* 2004; 220(1–2): 59–66.
- Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004; 5(3): 231–235.
- Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: Clinical correlates. *Neurology* 2000; 55(9): 1404–1407.
- Winkelmann J, Polo O, Provini F, Nevsimalova S, Kemlink D, Sonka K et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 18): S449–S458.
- Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K et al. Suggestive evidence for linkage for Restless Legs Syndrome on Chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008; 9(2): 75–82.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39(8): 1000–1006.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 639–647.
- Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008; 40(8): 946–948.

SYNDROM NEKLIDNÝCH NOHOU

29. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4(2): 121–132.
30. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19(3): 205–213.
31. Šonka K, Nevšimalová S. Abnormální pohyby související se spánkem. In: Nevšimalová S, Šonka K (eds). *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Galén 2007: 243–265.
32. Kemlink D, Pretl M, Šonka K, Nevšimalová S. A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep. *Neurol Res* 2008; 30(3): 234–238.
33. Kemlink D. Periodické pohyby končetinami ve spánku. *Neurol pro praxi* 2008; 9(5): 290–293.
34. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999; 34(6): 1089–1095.
35. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23(3): 200–203.
36. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56(6): 803–807.
37. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63(6): 1065–1069.
38. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008; 31(7): 944–952.
39. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgansberger W, Trenkwalder C. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001; 2(1): 57–61.
40. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43(1): 70–75.
41. Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS. Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. *Sleep Med* 2005; 6(5): 443–450.
42. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 2010; 11(9): 807–815.
43. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11(6): 512–519.



MUDr. David Kemlink, Ph.D. (1977)

David Kemlink studoval v letech 1996–2002 1. LF UK v Praze (obor lékařství). Diplomová práce z oboru genetiky zněla na téma Vyhledávání genů ovlivňujících morfogenezi končetin u laboratorního potkana. V letech 2005 a 2008 složil atestace z neurologie. V letech 2002–2006 absolvoval postgraduální doktorské studium v biomedicině, obor neurovědy (školicitelka prof. Nevšimalová), téma: Genetické a etiopatogenetické aspekty syndromu neklidných nohou. O r. 2002 pracuje jako sekundární lékař na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN, od r. 2008 jako odborný asistent tamtéž. Dr. Kemlink absolvoval pokročilý kurz statistické genetiky (Mnichov 2004) a zahraniční stáž na EFNS Department to department fellowship (GSF Mnichov 2007). Je členem následujících organizací: Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu, Česká neurologická společnost ČLS JEP a The European Restless Legs Syndrome Study Group (EURLSSG). Věnuje se pregraduální výuce neurologie a intenzivní medicíny na 1. LF UK a vedení doktorandů v oboru neurovědy. Dr. Kemlink dosud publikoval 22 odborných článků v časopisech s IF, 15 abstrakt z mezinárodních konferencí indexovaných v ISI WOS.

Vědomostní test

- Mezi příčiny sekundárního syndromu neklidných nohou nepatří:**
 - roztřesená skleróza
 - dětská mozková obrna
 - těhotenství
 - terminální stadium ledvinového selhání
- Vyberte nesprávné tvrzení o genetických aspektech RLS:**
 - RLS je komplexní onemocnění.
 - konkordance RLS u dvojčat je 10 %
 - žádná kauzální mutace není známa
 - asociační studie u RLS poskytují nejkonzistentnější informace
- V léčbě RLS jsou léky první volby:**
 - opiáty
 - L-DOPA
 - valproát
 - gabapentin
 - ropinirol
- Pro stanovení diagnózy RLS je nezbytné:**
 - vyšetření parametrů železa
 - polysomnografické vyšetření
 - splnění čtyř základních diagnostických kritérií
 - aktigrafické vyšetření
- U dětí, které nedokážou popsat své obtíže, diagnostika RLS:**
 - není možná
 - kritéria jsou doplněna o rodinnou anamnézu
 - kritéria jsou doplněna o polysomnografické vyšetření
 - kritéria jsou doplněna o laboratorní vyšetření hladiny feritinu
- V patofyziologii RLS hrají roli:**
 - kortikospinální (pyramidová dráha)
 - zadní rohy míšni
 - nigrostriální a hypothalamické dopaminergní systémy
 - neurodegenerace v oblasti předních rohů míšních
- Která tvrzení o významu železa u RLS jsou správná:**
 - obsah železa v nigrostriálním systému je zvýšený, podobně jako u Parkinsonovy nemoci
 - obsah železa v nigrostriálním systému je snížený, narozdíl od Parkinsonovy nemoci
 - doporučené hladiny feritinu v séru pacientů jsou totožné s referenčními hodnotami laboratoří
 - je poškozen transport železa přes hemoencefalickou bariéru a do neuromelaninových buněk
- Dopaminergní léčba u RLS:**
 - je léčba kauzální
 - je léčba symptomatická
 - může vést k změně charakteru obtíží – tzv. augmentaci
 - efekt nastupuje s několikadenním zpožděním, a nelze ji tedy používat ad hoc
- K augmentaci dochází:**
 - při léčbě pomocí L-DOPA
 - při léčbě pomocí ropinirolu
 - při léčbě pomocí klonazepamu
 - při léčbě pomocí gabapentinu
- U sekundárních forem RLS:**
 - je nutné léčit vyvolávající příčinu
 - dopaminergní preparáty většinou nemají žádný efekt
 - dávkování všech preparátů je identické jako u idiopatické formy
 - dopaminergní preparáty lze použít k symptomatické léčbě
- Augmentace při léčbě RLS je charakterizována:**
 - časnějším nástupem obtíží v rámci cirkadiálního rytmu symptomů než tomu bylo před zahájením terapie
 - dopaminergní léčba u daného pacienta neměla ani z počátku žádný efekt
 - jsou postiženy jiné části těla než před začátkem léčby (např. horní končetiny)
 - je nejčastěji pozorována při každodenní léčbě pomocí L-DOPA
- Průběh syndromu neklidných nohou charakterizuje:**
 - obtížemi každý den u všech pacientů
 - chronicky, s kolísáním intenzity obtíží
 - většinou akutní, typicky vzniká u pacientů před 30. rokem věku
 - po potlačení symptomů léčbou většinou spontánně obtíže odezní
- Periodické pohyby dolními končetinami ve spánku:**
 - jsou součástí diagnostických kritérií RLS u všech pacientů
 - mohou být symptomem jiných primárních poruch spánku, např. narkolepsie
 - vyskytují se u 80 % pacientů s RLS
 - mohou se vykytovat jako izolovaná příčina nekvalitního nočního spánku
- Polysomnografické vyšetření u syndromu neklidných nohou:**
 - slouží k průkazu mimovolních pohybů za bdělosti
 - je nutné ke stanovení diagnózy RLS u všech pacientů
 - kvantifikuje množství periodických pohybů dolními končetinami (PLM)
 - je snadno dostupné ambulantní vyšetření
- Aktigrafické vyšetření u syndromu neklidných nohou:**
 - slouží k průkazu mimovolních pohybů za bdělosti
 - je nutné ke stanovení diagnózy RLS u všech pacientů
 - kvantifikuje množství periodických pohybů dolními končetinami (PLM)
 - je nezatěžující ambulantní vyšetření
- Hypnagogické záškuby na rozdíl od RLS:**
 - jsou normálními projevy při usínání
 - jsou spojeny jen s usínáním, nikoliv s jinými klidovými situacemi, jako např. sezení v kině či letadle
 - mají výraznější senzitivní složku
 - jsou často spojeny s periodickými s PLMS
- O sekundárním RLS u roztřesené sklerózy platí:**
 - vyskytuje se na začátku onemocnění
 - prevalence je 20–35 % ze všech pacientů s RS
 - pacienti s touto sekundární formou bývají starší a mají pokročilejší formu onemocnění
 - symptomy RLS nezhoršují kvalitu života a spánku pacientů s RS
- Sekundární RLS u těhotných žen:**
 - má prevalenci do 10 % všech těhotných žen
 - vždy vyžaduje léčbu
 - maximum symptomů je ve 2. trimestru
 - po porodu u většiny žen obtíže i na několik let vymizí
- Sekundární RLS u pacientů s renálním selháním:**
 - k léčbě používáme vysoké dávky gabapentinu
 - pramipexol lze podávat v běžném dávkovacím schématu
 - ropinirol lze podávat v běžném dávkovacím schématu
 - po úspěšné transplantaci ledviny obtíže většinou odeznívají
- O prevalenci RLS v běžné populaci platí:**
 - u věkové skupiny 50–60 let dosahuje v evropské populaci 10–12 %
 - ženy bývají 2krát častěji postiženy než muži
 - s věkem nad 30 let má tendenci klesat méně než 10 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu stran RLS

Správně je jedna nebo více odpovědí.

Za správné vyřešení testu získá řešitel 5 kreditů ČLK. Test můžete vyplnit na:

WWW.CSNN.EU