

Je syndrom neklidných nohou samostatné onemocnění nebo symptom jiných chorob?

Willis-Ekbomova choroba jako samostatné onemocnění

MUDr. David Kemlink

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN a Centrum klinických neurověd, Praha

Neurol. praxi 2015; 16(2): 113–114

Dle překladu WHO definice nemoci (Wikiskripta.eu) je následující: „Stav organizmu vznikající působením zevních či vnitřních okolností narušujících jeho správné fungování a rovnováhu. Dochází k poruchám funkce a struktury orgánů vedoucím ke vzniku příznaků nemoci a k dalším důsledkům. Nemoc je souhrn reakcí organismu na poruchu rovnováhy mezi ním a prostředím. Nemoc postihuje i okolí nemocného člověka. Vystává nutnost péče, dochází ke změnám v životním rytmu rodiny, může docházet k ekonomickým problémům. Nemoc je vždy doprovázena subjektivními pocity, individuálními prožitky.“

Syndrom neklidných nohou je diagnostikován na základě anamnézy dle základních kritérií aktualizovaných v květnu 2014 (Allen et al., 2014) (tabulka 1). Nově přidané páté kritérium upozorňuje na tzv. „RLS mimics“, což jsou stavy, jejichž příznaky jsou často zaměňovány za RLS/WED. To se stávalo zvláště v dotazníkových studiích, protože obtíže pacientů splňovaly či velmi připomínaly první 4 kritéria. Seznam uvedený v tabulce obsahuje příklady, které činily významné problémy v epidemiologických studiích i klinické praxi. Je samozřejmě možné, aby pacient trpěl některým z těchto stavů a zároveň i RLS/WED, ale pak musí být příznaky svojí intenzitou a charakterem jednoznačně odlišitelné.

Správné rozpoznání idiopatické formy může být podpořeno i dalšími podpůrnými fakty (tabulka 2), které však nemusí být nutně vyjádřeny. RLS má dvě formy – idiopatickou (Willis-Ekbomova choroba) a sekundární. V celkové prevalenci převažuje WED, sekundární jsou méně časté. Fakt, že stejné příznaky má forma idiopatická i sekundární, je známý i u jiných onemocnění (hypokineticko-rigidní syndrom a Parkinsonova nemoc). Sekundární syndrom neklidných nohou je tedy nepochybně příznakem onemocnění či stavů, jako jsou těhotenství, sideropenie, terminální fáze renálního selhání, roztroušená skleróza, revmatická onemocnění vč. fibromyalgie a některé další. Samozřejmě

je možné vyvolat příznaky RLS podáváním léků (typická neuroleptika a některá antidepresiva) (Kemlink et Vavrova, 2011).

Tento článek se však má zabývat pouze formou idiopatickou (WED). Existuje mnoho pacientů, kteří trpí RLS jako svojí jedinou nemocí, která splňuje popis v prvním odstavci. Není u nich možné pomocí klinických zobrazení či biochemických vyšetření prokázat žádnou jinou patologii.

Prevalence syndromu neklidných nohou je v běžné evropské populaci vysoká – celkově až 10 %, ženy jsou postiženy přibližně dvakrát častěji než muži (Berger et al., 2004; Picchietti et al., 2007). I u dětí školního věku se prevalence odhaduje až na 2 %. V jiných populacích je vyšší (francouzsky mluvící Kanaďané až 16 %), nebo naopak výrazně nižší (Singapur do 1 %) (Facheris et al., 2010), přestože ostatní onemocnění, která RLS vyvolávají, nevykazují takto výraznou genetickou variabilitu.

Etiopatogeneze vzniku příznaků není zatím známa. Přesto jsou postupně odhalovány informace specifické pro WED. Je nepochybné, že v patogenezi hrají důležitou roli dopaminergní transmise a metabolismus železa v mozku. Vlastní cirkadiální kolísání intenzity obtíží koreluje s těmito faktory. Pacienti s příznaky RLS mají snížený obsah železa v neuromelaninových buňkách, mají však zvýšené množství tyrozin-hydroxylázy. V likvoru pacientů je snížená hladina feritinu, ale zvýšená hladina metabolitů dopaminu. Vyšetření PET a SPECT prokazují snížené obsazení D2 receptorů a snížené vychytávání DOPA ve striatu (Facheris et al., 2010).

Syndrom neklidných nohou i z klinického hlediska vykazuje jasnou vlastní genetickou komponentu – pozitivní rodinou anamnézu má 20–60 % pacientů s WED (rovněž v závislosti na etnickém původu). Čím mladší jsou pacienti v době, kdy se u nich poprvé vyskytnou příznaky RLS, tím větší je pravděpodobnost, že stejnou nemocí trpí někdo z jejich nejbližších příbuzných (hlavně u pacientů s nástupem obtíží před 30

rokem života) (Winkelmann et al., 2002). Byly popsány velké rodiny, kde WED trpí velké množství příbuzných a je prokazatelná genetická vazba s různými oblastmi lidského genomu. Ty lze rozdělit do dvou skupin: jednak ty, které způsobují RLS v rámci rodin, tj. vzácné varianty velkého účinku, a jednak ty, které zvyšují populační riziko o 30–50 %, tj. časté varianty středního a malého účinku (Winkelmann, 2002).

Z variant malého účinku byly opakovaně potvrzeny v různých populacích intergenové nebo intronické varianty v genech *MEIS1*, *BTBD9*, *SCOR1/MAP2K5*, *PTPRD* a *TOX3*. Všechny dosud identifikované a ověřené varianty ovlivňující v populaci výskyt RLS mají společnou funkci – jejich produkty regulují mimo jiné vývoj neurálních struktur (Winkelmann et al., 2011). Nejsilnější dosud známou genetickou determinantou RLS/WED je polymorfismus v genu *MEIS1*. Jeho produkt je důležitý pro vývoj mozkových váčků u nižších strunatců, snížení množství produktu tohoto genu vede k poškození vývoje částí nervové soustavy, která odpovídá lidským bazálním gangliím. Naopak geny velkého účinku dosud identifikovány nebyly, pouze některé vzácnější varianty v genu *MEIS1* byly popsány jen v jednotlivých rodinách (Schulte et al., 2011).

Léčba první volby u RLS je rovněž specifická – jsou to dopaminergní preparáty. A podobně jako u Parkinsonovy nemoci, při dlouhodobém užívání vyšší dávky se rozvíjí specifické nežádoucí příznaky – u RLS tzv. augmentace. Při té dochází ke zintenzivnění příznaků, přestože původně měla léčba dobrý efekt – obtíže se objevují dříve během dne (i v dopoledních hodinách), postihují více částí těla (ruce, trup), zvyšují se i mimo-volní pohyby a záškuby (Garcia-Borreguero et al., 2007). Stejným mechanismem se vysvětluje i rozvoj příznaků RLS u významné části pacientů s Parkinsonovou chorobou, které typicky vznikají až po nasazení dopaminergní léčby.

RLS/WED postihuje velmi významné množství pacientů a výrazně ovlivňuje jejich kvalitu života (Allen et al., 2005). Příznaky vedou k ne-

Tabulka 1. Diagnostická kritéria RLS/WED

- Nucení k pohybu dolními končetinami obvykle, ale ne vždy, 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 zároveň s nohama. U dětí je nutné, aby popis těchto pocitů byl vlastními slovy.)
- Nucení k pohybu a nepříjemné pocity začínají nebo se horší během odpočinku nebo nečinnosti, jako je ležení nebo sezení.
- Nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo zcela odstraněny pohybem, jako je chůze nebo protahování minimálně po dobu trvání dané aktivity. (Pokud jsou příznaky velmi intenzivní, nemusí být zlepšení činností již patrné, ale muselo být přítomno v minulosti.)
- Nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou horší večer nebo v noci, nebo se vyskytují pouze večer nebo v noci. (U velmi závažných příznaků nemusí být noční zhoršení zaznamenatelné, ale muselo být přítomno dříve.)
- Výskyt výše uvedených charakteristik není výlučně vysvětlitelný coby příznak jiného zdravotního či behaviorálního stavu (např. myalgie, venostáza, otoky končetin, artritida, křeče v nohou, poziční nepohodlí, habituální poklepávání nohou).

Tabulka 2. Kritéria podporující diagnózu RLS/WED

- Přítomnost periodických pohybů ve spánku či za bdělosti v intenzitě vyšší než odpovídá věku pacienta a jeho komorbiditám.
- Pozitivní reakce na dopaminergní léčbu, alespoň na začátku onemocnění.
- Pozitivní rodinná anamnéza u příbuzných prvního stupně.
- Nepřítomnost výrazné denní spavosti.

spavosti, poruchám nálady a zhoršení fungování v každodenních aktivitách i práci. K dispozici je účinná léčba pouze symptomatická léčba ně-

kolika terapeutickými režimy (dopaminergní preparáty, opiáty, nitrožilní formy železa a jiné). I v současnosti často trvá stanovení diagnózy dlouhou dobu a pacienti navštěvují velké počty lékařů různých specializací. Proto je důležité zvyšovat povědomí lékařů o RLS. Jednoznačně definované klinické příznaky, unikátní genetické determinanty a účinná specifická terapie činní z idiopatické formy RLS jednoznačně samostatné onemocnění.

Literatura

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zuccconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860–873.
2. 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.
3. 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: 196–202.
4. Facheris MF, Hicks AA, Pramstaller PP, Pichler I. Update on the management of restless legs syndrome: existing and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep* 2010; 2: 199–212.
5. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Hogl B, Kohnen R, Paulus W, Rye D, Winkelman J. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 18): S476–484.
6. Kemlink D, Vavrova J. Syndrom neklidných nohou. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107: 141–149.
7. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents – the Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120: 253–266.

8. Schulte EC, Knauf F, Kemlink D, Schormair B, Lichtner P, Gieger C, Meitinger T, Winkelman J. Variant screening of the coding regions of MEIS1 in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2011; 76: 1106–1108.

9. Winkelman J. The genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002; 3(Suppl): S9–12.

10. Winkelman J, Czamara D, Schormair B, Knauf F, Schulte EC, Trenkwalder C, Dauvilliers Y, Polo O, Hogl B, Berger K, Fuhs A, Gross N, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Xiong L, Montplaisir J, Rouleau GA, Fietze I, Vavrova J, Kemlink D, Sonka K, Nevsimalova S, Lin SC, Wszolek Z, Vilarino-Guell C, Farrer MJ, Gschliesser V, Frauscher B, Falkenstetter T, Poewe W, Allen RP, Earley CJ, Ondo WG, Le WD, Spielner D, Kaffie M, Zimprich A, Kettunen J, Perola M, Silander K, Cournu-Rebeix I, Francavilla M, Fontenille C, Fontaine B, Vondicka P, Prokisch H, Lichtner P, Peppard P, Faraco J, Mignot E, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Muller-Myhsok B, Meitinger T. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002171.

11. Winkelman J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, Strohle A, Eisensehr I, Dichgans M, Gasser T, Trenkwalder C. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; 52: 297–302.

Článek doručen redakci: 16. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2014

MUDr. David Kemlink

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
a Centrum klinických neurověd, Praha
Kateřinská 30, 128 21 Praha
kemlink@volny.cz

Je syndróm nepokojných nôh samostatnou chorobou alebo súborom príznakov podmienených viacerými chorobami?

doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Neurologické oddelenie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda Bratislava

Historické mílniky, atribúty SNN a kontroverzie

SNN predstavuje bezpochyby v medicíne zaujímavý patologický stav a to z viacerých pohľadov. V početnej odbornej literatúre (do začiatku roku 2014 sa iba v databáze Pub Med objavuje 3226x) sa v jeho súhrnnej charakteristike opakuje niekoľko spoločných atribútov, ktoré sa opierajú o výsledky epidemiologických štúdií a štúdií zameraných na jeho etiopatogenezu a terapiu. SNN je tak charakterizovaný ako:

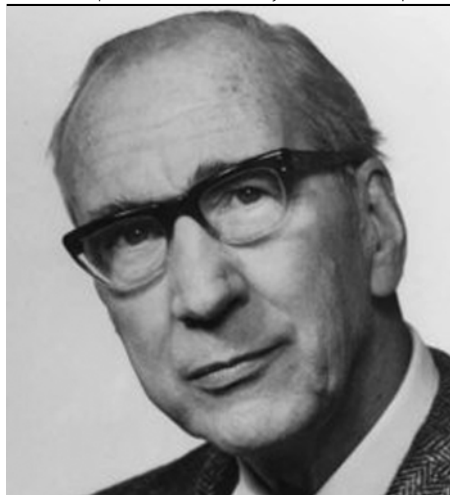
- častý a často nediagnostikovaný
- etiopatogeneticky nejasný
- terapeuticky dobre ovplyvniteľný

Už samotné tieto 3 atribúty sú dostatočnou motiváciou pre akceleráciu klinického a biologického výskumu SNN. Jednoznačný opis príznakov SNN pochádza od anglického lekára Thomasa Willisa z roku 1685. Prelomom je však rok 1945 kedy švédsky neurológ Karl-Axel Ekbom (obrázok 1) na vlastnom súbore 34 pacientov detailne

opísal klinické charakteristiky tohto patologického stavu a pomenoval ho syndrómom nepokojných nôh (Ekbom, 1945). Ďalším prelomovým obdobím bol rok 1995 kedy Walters kreoval medzinárodnú odbornú skupinu pre výskum SNN (International Restless Legs Syndrome Study Group –IRLSSG) ktorá zadefinovala klinické diagnostické kritériá SNN (Walters, 1995), ktoré boli roku 2003 spresnené do formulácie 4 esenciálnych klinických diagnostických kritérií (Allen et al., 2003). Tie boli podrobené revízii v roku 2012

Neurol. praxi 2015; 16(2): 114–116

Obrázok 1. prof. Karl-Axel Ekbom (1907–1977), 1958–1974 pôsobil v Univerzitnej nemocnici v Uppsale



s pridaním ďalšieho esenciálneho kritéria, ktoré by malo vylúčiť príznaky iných chorôb napodobujúce SNN (tabuľka).

Tabuľka 1. Historické mílniky SNN

Willis, 1685	Prvý opis klinických príznakov SNN
Ekbom, 1945	Detailný opis príznakov SNN, termín SNN
Walters, 1995	Zakladateľ IRLSSG, prvé diagnostické kritéria SNN
Allen et al., 2003	4 esenciálne klinické diagnostické kritéria SNN
IRLSSG, 2012	Revízia kritérií SNN, pridanie 5. esenciálneho kritéria SNN

Tieto mílniky viedli spolu s paradoxnými atribútmi SNN i k nevidanej eskalácii vedeckých prác s problematikou SNN. Iba v databáze Pub Med pribudlo od roku 1995 357 záznamov a od roku 2003 dokonca 895 záznamov s použitím vyhľadávania textu SNN. Je zaujímavé, že v literatúre s problematikou SNN sa ako ekvivalentné synonymum používa i termín **Willis–Ekbomova choroba**. Ďalším paradoxom je aj skutočnosť, že v publikácii IRLSSG z roku 2003 sa SNN definuje ako **senzitívne–motorická porucha**, ale už v revízii z roku 2012 sa hovorí o **senzitívne–motorickej chorobe** bez náležitého vysvetlenia (International Restless Legs Syndrome Study Group, 2012). Pri štúdiu tejto rozsiahlej literatúry sa objavuje veľa vedecky dokázaných faktov, ale i veľa dostatočne nepodložených úvah a hypotéz, čo samotné poukazuje na kontroverznosť problematiky SNN. Rovnako sa nedá ubrániť dojmu akejsi autorskej voľnosti v používaní medicínskych termínov porucha, choroba a syndróm. Všetky tieto skutočnosti stoja za úvahu a zamyslenie, tak v rovine obsahovej ako i terminologickej. SNN je pre to vhodným modelom.

Základné pojmy a ich vysvetlenie (porucha, choroba, nozologická jednotka)

Medicínsky pojem porucha, choroba a syndróm sú si významovo blízke, ale nie je možné ich zamieňať. Pod medicínskym pojmom **porucha** rozumieme *fyzický alebo duševný stav, ktorý nie je normálny alebo zdravý*. Pod pojmom **choroba** sa rozumie *stav organizmu alebo jeho časti, ktorý narušuje jeho funkciu a prejavuje sa charakteristickými a odlišiteľnými objektívnymi a subjektívnymi príznakmi*. **Syndróm** označuje skupinu objektívnych a subjektívnych príznakov, ktoré sa vyskytujú spoločne a charakterizujú určitú abnormalitu (Merriam-Webster's Collegiate Dictionary, 2008). Samostatná medicínska vedecká vetva – nozológia – zaoberajúca sa klasifikáciou chorôb sa opiera o pojem **nozologická jednotka (entita)**. Ak chceme klasifikovať chorobu ako nozologickú jednotku, tá musí spĺňať nasledujúce 4 kritériá (The Great Soviet Encyclopedia, 1970–1979):

- prítomnosť charakteristických a nezameniteľných príznakov
- presná a známa príčina
- jasná a známa patogenéza
- špecifické štrukturálne a/alebo funkčné poruchy v orgánových systémoch a tkanivách

Z tejto definície vyplýva, že **nozologickou jednotkou nemôže byť porucha, ale vždy iba choroba** v zmysle jej definície a **nozologickou jednotkou možno označiť iba chorobu**, ktorá spĺňa podmienky známej etiológie, patogenézy a preukázateľnej štrukturálnej a/alebo funkčnej poruchy orgánového systému a tkaniva.

Prečo nie je SNN chorobou a samostatnou nozologickou jednotkou?

Príznaky SNN sa javia nie dostatočne charakteristické a nezameniteľné pre SNN

Diagnostika SNN sa podľa odporúčenia IRLSSG opiera o 4 esenciálne kritéria prítomnosti senzitívnych a motorických príznakov, ktorých hodnotenie je výhradne subjektívne. Využitím validizovaných dotazníkov sa však jednoznačne nepreukázala vysoká senzitivita diagnostických kritérií IRLSSG. Až v 16% imitovali príznaky SNN iné patologické stavy ako boli krampy, radikulopatia, artritída a iné (Hening et al., 2009) Tieto zistenia viedli IRLSSG v roku 2012 k doplneniu 5. esenciálneho kritéria, ktoré by malo vylúčiť motorické a senzitívne príznaky podmienené inými chorobami. Prekvapivým bolo i zistenie, že validizovaná IRLSSG škála závažnosti SNN, ktorá vychádza z postulovaných diagnostických

kritérií SNN signifikantne koreluje s McGillovým dotazníkom bolesti a kvalitu senzitívnych príznakov je možné rovnako zachytiť i dotazníkom bolesti, čo viedlo k úvahe, že nebolestivé príznaky SNN, často bizarného charakteru (Elvisove nohy, bublanie koly a pod.), sú iba subklinické formy bolesti (Bentley et al., 2007).

Nie je známa jednoznačná príčina, patogenéza SNN a nie sú jednoznačne preukázateľné štrukturálne a/alebo funkčné zmeny v nervovom systéme

Z hľadiska aktuálneho stavu poznania je všeobecne akceptovanou skutočnosťou, že etiológia a patogenéza SNN nie je plne objasnená a je plná kontroverzných pozorovaní. Z hľadiska príčiny vzniku sa SNN vymedzuje na častejšie sa vyskytujúce **idiopatické formy**, u ktorých nie je známa komorbidita alebo fyziologické súvislosti, ktoré by vysvetlili príznaky syndrómu, a **sekundárne formy** asociované so známou komorbiditou alebo inou známou príčinou. Zo sekundárnych foriem SNN bola (popri renálnej insuficiencii v terminálnom štádiu a tehotenstve) preukázaná najužšia väzba výskytu SNN pri **deficite železa**. U idiopatických foriem SNN je vysoký výskyt **familiárnych foriem** a príznaky SNN sú ovplyvniteľné **dopaminergnou liečbou**. Tieto 3 kľúčové poznatky nasmerovali i výskum etiológie a patofyziológie SNN do troch línií:

- výskum centrálnej dopaminergnej dysfunkcie a štrukturálnych zmien dopaminergného systému
- výskum deficitu železa a jeho transportných mechanizmov a jeho funkcie v nervovom systéme
- genetické štúdie

Tieto výskumné línie sa uberali relatívne nezávisle a priniesli veľa nových čiastkových, pozoruhodných i rozporných výsledkov. Použitím zobrazovacích a funkčných metód ako MR, fMR, SPECT, PET sa u SNN nepodarilo jednoznačne preukázať štrukturálnu léziu nervového systému. Genetické štúdie neodhalili izolovanú genetickú poruchu charakteristickú pre SNN. (Barriere et al., 2005). S množstvom poznatkov v jednotlivých výskumných líniách sa však objavil i trend hľadania vzájomných súvislostí opisovaných príčin a patomechanizmov SNN. Ako príklad je možné uviesť niektoré zistenia, ktoré odrádzajú tento trend. Železo je kofaktorom enzýmu tyroxín-hydroxylázy meniaceho levodopu na dopamín. Preto nedostatok železa v mozgu môže ovplyvniť nedostupnosť dopamínu v nervovom systéme (Nagandla a De, 2013). Genómové asociačné

štúdie na populácii severnej Európy odhalili 6 rôznych génov asociovaných s vysokým rizikom vzniku SNN, pričom dva z nich (BTBD9 a MEIS1) preukázali v experimentálnych podmienkach vplyv na dostupnosť dopamínu a železa v nervovom systéme (Freeman a Rye, 2013). SNN sa považuje za patologický stav „lokalizovaný“ výlučne v CNS. Dopaminergná teória predpokladá, že na vzniku senzitivných a motorických príznakov SNN sa v rozhodujúcej miere podieľa dysfunkcia centrálne nervového descendného dopaminergného kontrolného systému. Existuje však i koncepcia, že príznaky SNN môžu byť primárne generované na úrovni PNS. Táto predstava sa opiera o častú asociáciu SNN s neuropatiou tenkých A-delta a C vlákien nervu. Deafferentácia týchto vlákien opisovaná pri neuropatii tenkých vlákien vedie k remodulácii nociceptívneho systému ako i remodulácii motorických vzorcov na úrovni miechy, ktorá je zodpovedná za objavenie sa senzitivných i motorických príznakov SNN. Podľa týchto predstáv môže byť príčina SNN „lokalizovaná“ v PNS (Gemignani et al., 2009).

Záver

Pojmy porucha, choroba a syndróm sú v medicíne presne vymedzené a nemali by sa za-

mieňať. V medicíne máme oveľa viac syndrómov ako chorôb a ešte menej striktnie definovaných nozologických jednotiek. Opis klinického syndrómu zákonite vedie k snahe o zistenie jeho príčiny, patogenézy a štrukturálnej alebo funkčnej poruchy a definovanie choroby ako nozologickej jednotky. Tento proces umožňuje zjednotiť diagnostický a terapeutický postup u konkrétnej choroby, ako i jej exaktnejšiu klasifikáciu. Nie vždy je aj jednoduchý a krátkodobý. Tak je to i v prípade SNN, kde tento proces pokračuje a je podľa poznania literatúry aktuálne zameraný hlavne na genetiku syndrómu. Zo súčasného pohľadu však naďalej ostáva iba v rovine syndrómu. Či v budúcnosti splní kritéria choroby, alebo zostane iba syndrómom, ukážu ďalšie výsledky úspešne napredujúceho výskumu.

Literatúra

1. Ekbom KA. Restless legs. a clinical study. Acta Med Scand 1945; 158: 1–123.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995; 10(5): 634–642.
3. 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.
4. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary (p. 532, 11th ed.). Springfield, MA: Encyclopedia Britannica, 2008.
5. International Restless Legs Syndrome Study Group, 2012 revised diagnostic criteria for RLS. Available at: <http://irl-ssg.org/diagnostic-criteria/> (Accessed on October 01, 2012).
6. The Great Soviet Encyclopedia, 3rd Edition (1970–1979). © 2010 The Gale Group, Inc.
7. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). Sleep Med. 2009 Oct; 10(9): 976–981.
8. Bentley AJ, Rosman KD, Mitchell D. Can the sensory symptoms of restless legs syndrome be assessed using a qualitative pain questionnaire? Clin J Pain. 2007; 23(1): 62–66.
9. Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. Prog Neurobiol. 2005; 77(3): 139–165.
10. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. Postgrad Med J. 2013 Jul; 89(1053): 402–410.
11. Freeman AA, Rye DB. The molecular basis of restless legs syndrome. Curr Opin Neurobiol. 2013 Oct; 23 (5): 895–900.
12. Gemignani F1, Brindani F, Vitetta F, Marbini A. Restless legs syndrome and painful neuropathy-retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? Pain Med. 2009 Nov; 10(8): 1481–1486.

Článek doručen redakci: 9. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2014

doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Neurologické oddelenie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda Bratislava Antolská 11, 851 07 Bratislava-Petržalka kucera@pe.unb.sk

