

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

JASMINA S. JOVIĆ

PREVALENCIJA I KLINIČKE
KARAKTERISTIKE SINDROMA NEMIRNIH
NOGU U POPULACIJI GRADA SOMBORA

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

JASMINA S. JOVIĆ

PREVALENCE AND CLINICAL
CHARACTERISTICS OF RESTLESS LEGS
SYNDROME IN POPULATION OF SOMBOR

DOCTORAL DISSERTATION

BELGRADE, 2014

MENTOR:

Prof. dr Marina Svetel, vanredni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Vladimir S. Kostić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Doc. dr Nataša Dragašević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Gordana Očić, profesor u penziji, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Zahvaljujem se

Prof. Dr Marini Svetel, na svesrdnoj pomoći pri izradi doktorske disertacije. Njen entuzijazam, upornost i vera da ćemo stići do željenog cilja, čak i kada se meni činilo drugačije, bili su dragocen podsticaj da istrajem u svom radu

Prof. dr Tatjani Pekmezović, na sugestijama i njoj svojstvenom optimizmu, koji me je pratio kroz celo istraživanje

Roditeljima, na nesebičnoj podršci i pomoći

Porodici, na inspiraciji, razumevanju i strpljenju

Nataliji, Milanu i Dušanu

PREVALENCIJA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE SINDROMA NEMIRNIH NOGU U POPULACIJI GRADA SOMBORA

Jasmina S. Jović

REZIME

Cilj: Sindrom nemirnih nogu je hronična neurološka bolest i jasno patološko stanje koje karakteriše potreba za pokretanjem nogu, uobičajeno praćena neprijatnim i nekomfortnim senzacijama u nogama. Tegobe počinju ili se pogoršavaju u periodu mirovanja ili neaktivnosti, i mogu biti delimično ili potpuno ublažene pokretom. Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija se pogoršava u večernjim satima ili noću, ili je prisutna samo tada. Prevalencija sindroma nemirnih nogu u opštoj populaciji europoida kreće se od 3,2-23,5%. Cilj studije bio je utvrđivanje učestalosti sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora, otkrivanje kliničkih specifičnosti pacijenata sa primarnim sindromom nemirnih nogu, procena težine simptoma, utvrđivanje prisustva komorbiditetnih stanja, otkrivanje učestalosti porodičnih formi bolesti i procena kvaliteta života pacijenata sa sindromom nemirnih nogu.

Metodologija: Istraživanje je rađeno kao studija preseka u uzorku opšte populacije grada Sombora, starijih od 18 godina. Veličina uzorka je izračunata na osnovu prevalencije SNN u evropskim zemljama (5%), uz alfa grešku od 5% i snagu studije (1-beta greška) od 80%. Ispitanici su identifikovani metodom slučajnog izbora iz biračkih spiskova. Dizajn studije podrazumevao je obilazak i intervjuisanje ispitanika po metodi „od vrata do vrata“. Svi ispitanici su popunili upitnik koji sadrži podatke o polu i godinama života i uključuje pitanja koja se odnose na četiri esencijalna dijagnostička kriterijuma i tri podržavajuća kriterijuma za SNN, prema revidiranim kriterijumima IRLSG iz 2003. godine. Ispitanici koji su zadovoljili predviđene esencijalne kriterijume bili su pregledani u cilju isključivanja simptomatskog SNN u Opštoj bolnici u Somboru i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Ispitanici su popunili opšti upitnik, koji određuje osnovne kliničke i demografske specifičnosti bolesnika, kao i za bolest specifične upitnike: skalu za ocenjivanje sindroma nemirnih nogu (International rating RLS scale), Augmentation Severity Rating Scale, Hamiltonovu skalu za procenu depresivnosti i anksioznosti, Epworth Sleepness scale. Kvalitet života procenjen je upitnikom SF 36.

Rezultati: Prevalencija sindroma nemirnih nogu u našoj populaciji je 5,1% (95%CI 4,2-6,2), sa statistički značajno većom učestalošću kod žena (6,9%, 95%CI 5,4-8,8) u odnosu na muškarce (3,1%, 95%CI 2,1-4,4) ($p=0,001$). Prevalencija se povećava sa starenjem- postoji statistički značajna razlika u učestalosti RLS u oba pola u kategorijama 55-64 godine (7,1%) i 65-74 (6,8%) ($p=0,004$). Prema IRLSS skali za procenu težine simptoma 9,6% je imalo blagi poremećaj, 48,9% umereni i 41,5% težak i veoma težak SNN. Pacijenti sa najviše izraženim tegobama bili su oni sa najvećom učestalošću simptoma ($p=0,001$). Pacijenti sa većom učestalošću simptoma imali su značajno češće poremećaje spavanja ($p=0,016$), značajno češću pospanost i umor u toku dana ($p=0,001$), te razvoj depresivnosti ($p=0,001$) i anksioznosti ($p=0,002$). Pacijenti su pored sindroma nemirnih nogu najčešće imali kardiovaskularne tegobe, reumatske tegobe, radikulopatiju, šećernu bolest i psihijatrijske bolesti. Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 48,6% pacijenata. Pozitivna porodična anamneza korelirala je sa ranijim početkom tegoba ($p=0,015$) i većom učestalošću. Analiza je pokazala da učestalost simptoma, kao prediktor težine kliničke slike, statistički značajno utiče na emocionalno funkcionisanje

($p=0,022$), osećaj energije ($p=0,017$), vitalnost ($0,002$), socijalno funkcionisanje ($p=0,002$), opšte zdravlje ($p=0,001$), kompozitni skor mentalnog zdravlja ($p=0,001$), kompozitni skor fizičkog zdravlja ($p=0,022$). Učestalost simptoma statistički značajno utiče na kvalitet života pacijenata ($p=0,002$). Pol nije imao uticaj na kvalitet života obolelih, dok je zaposlenje značajno uticalo na ograničeno ispunjavanje obaveza zbog fizičke disfunkcije ($p=0,014$), opšte zdravlje ($p=0,003$), kompozitni skor fizičkog zdravlja ($p=0,002$) i ukupan kvalitet života ($p=0,014$). Pozitivna porodična anamneza uticala je na osećaj energije ($p=0,028$), a adekvatan san na obavljanje svakodnevnih aktivnosti u zavisnosti od fizičkog ($p=0,059$) i emotivnog ($p=0,033$) funkcionisanja. Primena terapije uticala je na vitalnost ($p=0,035$). Početak tegoba i širenje na gornje ekstremitete nisu imali uticaj na kvalitet života.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da je sindrom nemirnih nogu u našoj populaciji učestao, ali nedovoljno prepoznat problem. Učestalost simptoma značajno utiče na težinu kliničke slike, poremećaje spavanja, te razvoj anksioznosti i depresivnosti. Pojavljuje se udruženo sa drugim hroničnim oboljenjima, što dodatno pogoršava tegobe. Sindrom nemirnih nogu značajno remeti kvalitet života pacijenata, te je veoma važno njegovo adekvatno dijagnostikovanje i lečenje.

KLJUČNE REČI: sindrom nemirnih nogu, prevalencija, kliničke karakteristike, kvalitet života

PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF RESTLESS LEGS SYNDROME IN SOMBOR

Jasmina S. Jović

ABSTRACT

Aim: Restless legs syndrome (RLS) is a chronic neurological disorder characterized by the urge to move that is usually associated with unpleasant and uncomfortable sensations in legs. Symptoms begin or worsen during periods of rest or inactivity, and they are partially or totally relieved by movement. The urge to move or unpleasant sensations are worse in the evening or night, or only occur in the evening or night. Prevalence of RLS in general population is 3,2-23,5% in Caucasians. The aim of the study was to estimate restless leg syndrome prevalence in population of Sombor, to evaluate clinical characteristics of RLS in patients with primary syndrome and severity of RLS. Our purpose was also to detect co-morbidities in RLS patients, familial aggregation and to identify quality of life (QoL) in our patients.

Material and methods: The door-to-door survey was carried out in adult population of Sombor. The sample size calculation was based on accepted RLS prevalence of 5% (according to literature), minimum difference detected as significant of 0.04, probability of type I error (alpha) of 0.05 and power of the study of 0.80. Participants were randomly selected. The study participants answered 4 specific questions, essential criteria for RLS, and 3 additional questions, supportive criteria, according to the IRLSSG criteria updated in 2003. We also collected demographic data (age and gender). Positive RLS subjects from previous study phase were invited to General hospital in Sombor and Clinic of neurology Belgrade in order to detect false positive individuals. All patients completed questionnaire with clinically relevant data, International rating RLS scale, Augmentation Severity Rating Scale, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Epworth Sleepiness scale and SF36 questionnaire for QoL.

Results: The prevalence of RLS was 5.1% (95%CI 4.2-6.2), with significantly higher value in women (6.9%, 95%CI 5.4-8.8) than in men (3.1%, 95%CI 2.1-4.4) ($p=0.001$). The proportion of RLS-positive subjects varied significantly in both gender in age groups 55-64 (7,1%) and 65-74 (6,8%) ($p=0.004$). According to IRLSSG rating scale 9.6% had mild, 48.9% moderate and 41.5% severe and very severe symptoms. The most severely affected subjects were those with significantly more frequent symptoms ($p=0.001$). Sleep disturbances, tiredness or sleepiness during the day due to RLS were also significantly more common among RLS sufferers with frequent symptoms ($p=0.016$ and $p=0.001$), as well as significantly higher HDRS ($p=0.001$) and HARS ($p=0.002$) scores. RLS patients in our study also had cardiovascular diseases, rheumatic diseases, radiculopathy, diabetes and psychiatric diseases. Positive family history for RLS was reported by 48.6% patients. Patients who reported a family history of RLS were significantly younger at time of symptoms onset than those without this variable ($p=0.015$) and had more frequent symptoms. According to our findings frequency of symptoms statistically significant influences emotional wellbeing ($p=0,022$), energy ($p=0,017$), vitality ($p=0,002$), social functioning ($p=0,002$), general health ($p=0,001$), physical ($p=0,022$) and mental ($p=0,001$) component summary scores. Frequency of symptoms statistically significant influences quality of life ($p=0,002$). Gender of patients with RLS does not influence quality of life of our patients. Employment influences quality of life: role physical (0,014), general health (0,003), physical

component summary scores (0,002) and total score (0,014). Family history influences energy (0,028), while role physical (0,059) and role emotional (0,033) by adequate sleep. Treatment influences emotional wellbeing (0,035). Presence of symptoms on hand and time at onset does not influence quality of life.

Conclusion: Restless legs syndrome in our population is frequent but inadequately recognized problem. Frequency of symptoms significantly influences severity of RLS, sleep disturbance, depression and anxiety. Restless legs syndrome is commonly associated with other chronic conditions, which worsen its severity. Restless legs syndrome significantly influences quality of life so it is very important to diagnose and treat it adequately.

KEY WORDS: restless legs syndrome, prevalence, clinical characteristics, quality of life

Sadržaj

I UVOD	1
1. Istorijat.....	1
2. Definicija.....	3
3. Epidemiologija sindroma nemirnih nogu.....	4
4. Klinička slika.....	8
5. Klasifikacija.....	15
6. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza.....	18
7. Patofiziologija.....	22
8. Genetika.....	34
9. Terapija.....	36
II RADNA HIPOTEZA	42
III CILJEVI RADA	42
IV BOLESNICI I METODI	43
V REZULTATI	45
1. Prevalencija sindroma nemirnih nogu.....	45
2. Kliničke karakteristike.....	47
3. Poremećaji spavanja i psihički poremećaji.....	52
4. Komorbiditet.....	54
5. Kvalitet života pacijenata.....	55
VI DISKUSIJA	58
1. Epidemiologija sindroma nemirnih nogu.....	58
a) Prevalencija u opštoj populaciji.....	58
b) Prevalencija u odnosu na pol.....	66
c) Prevalencija u odnosu na životnu dob.....	69
d) Prediktori nastanka sindroma nemirnih nogu u opštoj populaciji.....	70
e) Faktori nasleđa.....	71
2. Kliničke karakteristike sindroma nemirnih nogu.....	72
a) Početak i tok bolesti.....	72
b) Opis simptomatologije.....	73
c) Propagacija tegoba.....	73
d) Bolne senzacije.....	74
e) Učestalost tegoba.....	76
f) Poremećaji spavanja.....	77
g) Komorbiditet.....	85
3. Kvalitet života.....	89
VIII ZAKLJUČCI	93
VIII LITERATURA	95
IX PRILOZI	119

I UVOD

1. Istorijat

Prvi opis pacijenta sa simptomima koji odgovaraju današnjim dijagnostičkim kriterijumima sindroma nemirnih nogu (SNN), ili Restless Legs Syndrome (RLS), nalazimo u knjizi tradicionalne kineske medicine „Neike Zhaiyao“ (Internal Summary) iz 1529. godine. Autor je naveo tri, od danas postojeća četiri, dijagnostička kriterijuma, uz opise tradicionalnog načina lečenja tegoba (1). Nakon skoro sto pedeset godina čuveni engleski lekar Thomas Willis (1621.-1675. god.) uočava poremećaj spavanja i pokrete ekstremiteta pojedinih pacijenata. Svoja zapažanja prezentovao je stručnoj javnosti u tekstu „De Anima Brutorum“, objavljenom na latinskom jeziku 1672. godine. Tekst je preveden na engleski jezik 1685. godine i objavljen u časopisu „London Practice of Physick“ pod nazivom „Instructions for curing the Watching evil“. Tomas Vilis u tekstu navodi:

„Wherefore to some, when being abed they betake themselves to sleep, presently in the arms and legs, leapings and contractions on the tendons, and so great a restlessness and tossings of other members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a place of the greatest torture”.

Njegova vešta zapažanja obuhvatila su opise većine danas prihvaćenih dijagnostičkih kriterijuma sindroma nemirnih nogu. Vilis je smatrao da bolest nastaje usled iritacije na nivou kičmene moždine, te je kao lekove izbora koristio opijate. Sindrom nemirnih nogu je samo jedno od otkrića za koje možemo zahvaliti ovom izuzetnom naučniku i začetniku kliničke neuronauke (2). Nakon Vilisa sporadične opise pacijenata sa sličnim tegobama dali su i: Francois Boissier de Sauvages (1763), Magnus Huss (1849), i Theodur Eittmaack (1861). George Miller Beard u članku „Neurasthenia, or nervous exhaustion“, objavljenom u „The Boston Medical Journal“ 1869. god., opisuje bolest uz zaključak, saglasan sa Vilisovim, da je poremećaj na nivou kičmene moždine mogući uzrok bolesti (3). Herman Oppenheim 1923. godine uvrštava SNN u nasledna neurološka oboljenja i u svom delu „Lehrbuch der Nervenkrankheiten“ navodi: “Nemir u nogama je poseban oblik subjektivne paralgezije. On postaje agonizirajuća tortura, traje godinama ili dekadama i može proći, ili se pojaviti kod drugih članova porodice“ (4).

Interesantne opise bolesti daju i Mussio-Fournier i Rawak (1940), te Frederick Gerard Alison (1943).

Prisustvo sindroma nemirnih nogu u literaturi zasnivalo se na pojedinačnim slučajevima sve do četrdesetih godina XX veka kada se Karl-Axel Ekbom (1907.-1977.), specijalizant odeljenja neurologije Serafimer bolnice u Stokholmu, zainteresovao za pacijente koji su imali čudne i mučne parestezije i bolove u donjim ekstremitetima. Neprijatne senzacije su se pojavljivale kada pacijent miruje, većinom uveče ili noću, a značajno se smanjivale u toku kretanja. Neurološki nalaz je bio uredan, a mnogi pacijenti su patili od ozbiljne nesanice. Ekbom je uspeo da sakupi trideset četiri slučaja sa izraženim tegobama, sto dvadeset pacijenata sa umerenim i petnaest sa bolnim smetnjama, koje je prezentovao 1945. godine u svojoj doktorskoj disertaciji „Restless legs: clinical study of hitherto overlooked disease“. U toku dvadesetogodišnjeg praćenja dijagnostikovao je dvesto trideset sedam pacijenata, opisao esencijalne simptome, diferencijalnu dijagnozu, zapazio prevalencu od oko 5% u opštoj populaciji, a pojavu bolesti povezo sa trudnoćom, deficitom gvožđa, davaocima krvi i obolelima od krvarećeg peptičkog ulkusa. Uveo je termin „restless legs“, koji i danas definiše ovaj sindrom (5). Ulogu gvožđa u nastanku tegoba posebno je proučavao Nils Brage Nordlander, koji je objavio prvu studiju o parenteralnoj upotrebi velikih doza gvožđa (1953. godine), čak i kod pacijenata koji nisu imali manifestnu anemiju. U studiji koja je uključila dvadeset dva pacijenta, dvadeset jedan je imao značajno povlačenja tegoba (6). Iste godine Symonds opisuje nevoljne pokrete u snu, nazivajući ih nokturalnim mioklonusom (7), a periodične nevoljne pokrete u snu prvi je poligrafski zabeležio italijanski lekar Lugaresi sa saradnicima 1965. god. (8). Sledećih dvadesetak godina sindrom nemirnih nogu nije pobuđivao veću pažnju istraživača, sve do radova Coleman-a (1982. god.). On, umesto naziva nokturalni mioklonus, uvodi termin „periodični pokreti ekstremiteta u spavanju“ (periodic leg movements in sleep-PLMS) i daje detaljne opise povezanosti nevoljnih pokreta i poremećaja spavanja (9). Moguću ulogu dopaminergičkog sistema u nastanku sindroma otkrio je švedski lekar Christian von Scheele (1986. godine), koristeći levodopu u terapiji, čime je načinjen značajan korak u medikamentoznom tretmanu pacijenata (10). Osamdesetih godina XX veka svoja istraživanja počinju i Arthur S. Walters i Wayne A. Hening, vraćajući u žižu interesovanja pomalo zaboravljene radove Karla Ekboma. Njihova posvećenost sindromu nemirnih nogu dovela je do osnivanja International Restless Legs Study Group (IRLSG) i konsenzusa o dijagnostičkim kriterijumima koji su postavljeni 1995. godine (11), a revidirani

2003. godine (12). Od tada do danas, objavljen je veliki broj studija koje su pokušale da otkriju prediktore nastanka sindroma, njegove patofiziološke mehanizme, da definišu njegove epidemiološke karakteristike, ispituju uticaj na svakodnevno funkcionisanje, i omoguće bolje prihvatanje i prepoznavanje bolesti.

2. Definicija

Sindrom nemirnih nogu je hronična neurološka bolest i jasno patološko stanje koje karakterišu četiri neophodna i dovoljna klinička simptoma, koji su istovremeno i esencijalni dijagnostički kriterijumi:

1. potreba za pokretanjem nogu koja je uobičajeno praćena neprijatnim i nekomfortnim senzacijama u nogama;
2. potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija, počinje ili se pogoršava u periodu mirovanja ili neaktivnosti, kao što su ležanje ili sedenje;
3. potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija može biti delimično, ili potpuno ublažena pokretom, bar toliko koliko traje pokret;
4. potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija se pogoršava u večernjim satima ili noću, ili je prisutna samo tada.

Pored esencijalnih, definisani su i suportativni kriterijumi:

1. pozitivna porodična anamneza
2. dobar odgovor na dopaminergičku terapiju
3. pojava periodičnih pokreta nogu u snu ili budnosti (12).

3. Epidemiologija sindroma nemirnih nogu

Uvođenje dijagnostičkih kriterijuma široko je otvorilo vrata epidemiološkim studijama u opštoj populaciji, primarnoj zdravstvenog zaštiti i specifičnim kategorijama stanovništva. Do postavljanja ovih kriterijuma ispitivanja prevalencije bazirala su se na upitnicima koje su definisali sami istraživači. Prvu epidemiološku studiju SNN izveli su Lavigne i Montplaisir 1994. godine, u adultnoj populaciji Kanade. Ona je obuhvatila 2019 ispitanika i definisala SNN sa dva pitanja: 1. U toku večeri, da li nemir u Vašim nogama veoma često, često, povremeno ili nikad, remeti Vaše usnivanje? 2. Kada se probudite u toku noći, da li veoma često, često, povremeno ili nikad, osećate neprijatne senzacije u mišićima nogu, koje zahtevaju da pomerate noge ili hodate da bi se smanjile tegobe? Prevalencija je bila 15% nakon prvog, i 10% nakon postavljenog drugog pitanja (13). Od 2000. godine do danas objavljeno je više studija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (tabela 1.) i oko pedeset studija u opštoj populaciji, od kojih su neke prikazane u sledećim tabelama (tabela 2.):

Tabela 1. Studije prevalencije radene u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

<i>Autor</i>	<i>Zemlja</i>	<i>Br.ispitanika</i>	<i>Dob</i>	<i>Kriterijumi</i>	<i>Prevalencija(%)</i>
Tan i sar, 2001 (14)	Singapur	1000	≥21	IRLSSG	0,1
Nichols i sar, 2003 (15)	SAD	2099	≥18	IRLSSG	24,0
Hening i sar, 2004 (16)	SAD, Evropa	23052		IRLSSG	11,1
Alattar i sar, 2007 (17)	SAD	1934	≥18	ne	25,0
O Keefe i sar, 2007 (18)	Irska	2628	≥18	IRLSSG	23,5
Perez-Romero,2007(19)	Španija	283	≥50	IRLSSG	11,6
Baos Vicente, 2009(20)	Španija	2047	≥18	IRLSSG	19,7
Allen i sar, 2010 (21)	Evropa	10564	≥18	IRLSSG	7,6
Moller i sar, 2010 (22)	Nemačka	16531	≥18	IRLSSG	10,6

IRLSSG- International Restless Legs Syndrome Study Group

Tabela 2. Studije prevalencije rađene u opštoj populaciji

<i>Autor</i>	<i>Zemlja</i>	<i>Broj</i>	<i>dob</i>	<i>Kriterij.</i>	<i>Studija</i>	<i>Prevalencija (%)</i>
Lavigne, Montplaisir, 1994(13)	Kanada	2019	≥18	ne	LI	15, 10
Phillips i sar, 2000 (23)	Kentaki	1803	≥18	ne	TI	9,4
Kageyama i sar, 2000 (24)	Japan	4612	≥20	ne	U	ž 3-7, m 4-10
Rothdach i sar 2000 (25),	Nemačka	369	65-83	IRLSSG	LI	9,8
Ulfberg i sar, 2001 (26)	Švedska	2608 m	18-64	IRLSSG	PU	5,8
Ulfberg i sar, 2001 (27)	Švedska	140 ž	18-64	IRLSSG	PU	11,4
Ohayon i Roth, 2002 (28)	Evropa	18980	15-100	ICSD	TI	5,5
Sevim i sar, 2003-4 (29)	Turska	3234	≥18	IRLSSG	LI	3,2
Berger i sar, 2004 (30)	Nemačka	4310	20-79	IRLSSG	LI	10,6
Rijsman i sar, 2004 (31)	Holandija	1437	50-109	ne	PU	7,1
Allen i sar, 2005(32)	SAD, Evro.	15391	≥18	IRLSSG	LI	7,2; 2,7 teške f.
Bjorvatn i sar, 2005 (33)	Danska, Norveška	1005, 1000	≥18	IRLSSG	TI	8,8 14,3
Hogl i sar, 2005 (34)	italija	701	50-89	IRLSSG	LI	10,6
Kim i sar, 2005 (35)	J. Koreja	9939	40-69	ne	LI	12,1
Mizuno i sar, 2005 (36)	japan	3287	≥ 65	IRLSSG	PU,LI	1,06; idiop. 0,85
Tison i sar, 2005 (37)	Francuska	10263	≥18	IRLSSG	LI	8,5
Castillo i sar, 2006 (38)	Ekvador	500	25-85	IRLSSG	TI	3,2 i 0,8
Elwood i sar, 2006 (49)	Britanija	1986 m	55-69	ne	U	23
Lee i sar, 2006, 2008 (40)	SAD	1028	58±12	IRLSSG	LI	4,2
Phillips i sar, 2006 (41)	SAD	1506	≥18	ne	TI	9,7
Vogl i sar, 2006(42)	J. Tiroi	530	≥18	IRLSSG	LI	8,9
Hadjigeorgiou i sar, 2007 (43)	Grčka	3033	≥20	IRLSSG	LI	3,9
Picchietti i sar, 2007 (44)	SAD, UK	10523	8-17	NIH	LI	1,9, 2,0
Rangarajan i sar, 2007 (45)	Indija	1266	18-90	IRLSSG	LI	2,1
Ulfberg i sar, 2007 (46)	Švedska	1000	18-90	IRLSSG	TI	5,0 ž, 3,5 m
Broman i sar, 2008 (47)	Švedska	1335	20-59	IRLSSG	PU	18,8; 5,8 teške f
Cho i sar, 2008 (48)	J. Koreja	5000	20-69	IRLSSG	TI	7,4
Froese i sar, 2008 (49)	Kanada	430	≥18	IRLSSG	DD	17,7
Happe i sar, 2008 (50)	Nemačka	1312	25-75	IRLSSG	LI	8,8
Nomura i sar, 2008 (51)	Japan	2812	≥20	IRLSSG	TI	15,7
Wesstrom i sar, 2008 (52)	Švedska	3516 ž	18-64	IRLSSG	U	15,7
Winkelman i sar, 2008 (53)	SAD	3254	44-98	IRLSSG	U	5,2-6,8 ž; 3,3 m
Yokoyama i sar, 2008 (54)	Japan	1769	≥70	ne	LI	11,4
Cho i sar, 2009 (55)	J Koreja	6509	18-64	IRLSSG	LI	0,9
Erer i sar, 2009 (56)	Turska	1124	40-95	IRLSSG	LI	9,7
Gao i sar, 2009 (57)	SAD	65554ž 23119m	38-55 ≥56	IRLSSG	U	6,4 ž 4,1% m
Tsuboi i sar, 2009 (58)	Japan	1251	≥65	IRLSSG	U	0,96
Benediktsdottir i sar, 2010 (59)	Island, Švedska	769 601	≥40	IRLSSG	LI	18,3 11,5
Celle i sar, 2010 (60)	Francuska	667	68,6	IRLSSG	U	26
Chen i sar, 2010 (61)	Tajvan	4011	15-70	IRLSSG	TI	1,57
Juuti i sar, 2010 (62)	Finska	995	57	ne	PU	18,0
Kim i sar, 2010 (63)	J. Koreja	714	≥65	IRLSSG	LI	8,4
Park i sar, 2010 (64)	J. Koreja	1000 ž	40-69	IRLSSG	U	6,5
Ram i sar, 2010 (65)	SAD	6139	≥ 16	lekar	LI	0,4
Winkler i sar, 2010 (66)	Tanzanija	7654	14-110	IRLSSG	LI	0,013
Yilmaz i sar, 2011 (67)	Turska	3304	15-18	IRLSSG	U	3,6

IRLSSG- International Restless Legs Syndrome Study Group; LI-lični intervju; TI- telefonski intervju; PU-poštom poslati upitnici; U- upitnici popunjeni od strane samih pacijenata u bolnici; DD- „door-to-door“ studija; m-muškaraca; ž-žena; teške f.- teške forme

Studije u opštoj populaciji koristile su različite kriterijume: devet studija je koristilo samo jedno pitanje kao dijagnostički kriterijum, dok su se ostale bazirale na dijagnostičkim kriterijumima iz 1995. godine, revidiranim kriterijumima iz 2003. godine, ili ICSD kriterijumima. Neki autori su se bavili i diferencijalnom dijagnozom sindroma nemirnih nogu. Studije su bile različito dizajnirane: podaci su prikupljeni direktnim i telefonskim intervjuom, pojedini istraživači su upitnike slali poštom, ili su ih ispitanici popunjavali sami u bolnicama. Pojedine studije su rađene metodom slučajnog uzorka, od vrata do vrata („door-to-door“).

U studijama opšte populacije koje su obuhvatile ispitanike starosti preko osamnaest godina prevalencija se kretala od 1,8% (51) do 17,7% (50). Najnižu prevalenciju u opštoj populaciji imale su studije rađene u Japanu, 1,06% (0,85% za idiopatski SNN) kod starijih od šesdeset pet godina (36), odnosno 1,8% u populaciji starijih od dvadeset godina(52). Najveću prevalenciju u opštoj populaciji imala je studija u adultnoj populaciji Kanade - 17,7% (49). Istraživanja rađena na pacijentima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uz primenu IRLSSG kriterijuma, imala su učestalosti od 0,1% (14) do 24,0% (15).

Kod osoba mlađih od osamnaest godina prevalencija je značajno manja, o čemu svedoče studije Picchietti i saradnika na 10523 dece uzrasta 8-17 godina u populaciji Velike Britanije i SAD, i Yilmaza i saradnika (3304 dece uzrasta 15-18 godina u populaciji Turske). Prva studija pokazala je učestalost 1,9% u uzrastu 8-11 godine, odnosno 2,0% 12-17 godina, a na osnovu pedijatrijskih NIH kriterijuma (44). Druga studija je koristila IRLSSG kriterijume iz 2003. godine i pokazala prevalenciju 3,6% (67).

U skoro svim studijama učestalost je značajno veća kod ženskog pola. U većini istraživanja prevalencija se povećava u starijem životnom dobu, mada su neka najveću učestalost imala u četvrtoj deceniji života, ili nisu pokazala značajne starosne razlike. Studija Allena i saradnika u opštoj populaciji Sjedinjenih Američkih Država (SAD) otkrila je različitu prevalenciju u različitim uzrasnim kategorijama- najmanja je bila u uzrastu 20-29 godina (1,4%), najveća u uzrastu 60-69 godina (3,3%), potom se u najstarijem životnom dobu smanjivala na 1,7% (69). Slične rezultate imala je i REST studija, sa porastom prevalencije do 70-79 godine, a potom

njenim smanjenjem (70). Sindrom nemirnih nogu može početi u svakom uzrastu, mada najčešće posle 40. godine. Idiopatski SNN se javlja nešto ranije-oko 35. godine (42, 64).

Epidemiološke studije su zaključile da se prevalencija kod belaca kreće oko 10%, dok je u azijskim zemljama značajno niža (do 3,6%) (68). Uticajem rase na učestalost SNN bavile su se dve studije: prva nije pokazala značajnu razliku kod Afro-Amerikanaca (4,7%) u odnosu na Europoide (3,8%) (40), dok je druga, nasuprot, pokazala veću učestalost u grupi europoida (6,65% kod žena i 4,2% kod muškaraca) u odnosu na druge rase (3,8% kod žena i 2,4% kod muškaraca) (57). Slične zaključke imalo je istraživanje sprovedeno u Ekvadoru u dva grada, od kojih je jedan većim delom naseljen doseljenicima iz Evrope, dok u drugom živi domorodačko stanovništvo. Prevalencija je veća kod evropljana 3,2% vs 0,8% (38). Razlike postoje i u odnosu na geografski položaj evropskih zemalja: veća je u severnoj Evropi (7-11%) u odnosu na zemlje u južnom delu kontinenta (oko 3,5%).

Za razliku od velikog broja studija koje su se bavile prevalencijom, veoma malo se bavilo incidencijom SNN. Dve kohortne studije su rađene u Nemačkoj: jedna je obuhvatila populaciju grada Dortmunda, sa 1291 ispitanika, koji su praćeni $2,2 \pm 0,2$ godine, a druga oblast Zapadnu Pomeraniju, sa 4274 ispitanika, koji su praćeni $5,2 \pm 0,6$ godina. Dijagnoza se postavljala u direktnom intervjuu, na osnovu kriterijuma IRLSSG. Incidencija je izračunata prema broju ispitanika koji na početku studije nisu ispunjavali ni jedan kriterijum za RLS, dok su na kraju studije ispunjavali sva četiri kriterijuma. U populaciji Pomeranije incidencija je bila 9/1000 pacijenata godišnje, dok je u Dortmundu bila značajno veća 22/1000. Kumulativna incidencija je bila 9,1% u Dortmundu, odnosno 7,0% u Pomeraniji. Incidencija je bila veća kod žena u obe oblasti (17 vs 27/1000 u Pomeraniji $p=0,28$, i 7 vs 12/1000 u Dortmundu, $p<0,001$), i rasla je sa starošću (71). Druga kohortna studija rađena u Taksonu, SAD, obuhvatila je 535 ispitanika, starijih od 40 godina, koji su učestvovali u ispitivanju 2002., a potom i 2006. godine, sa incidencijom 4,7% (72). Studija Garcia-Borreguera pokazala je incidenciju od 40 novih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje (73), dok je Kagimura u Japanu imao incidenciju 0,8% (74).

Diskrepanca rezultata epidemioloških studija može se objasniti različitim dijagnostičkim kriterijumima koji su korišteni, od studija koje ih nisu koristile, preko onih koje su koristile pojedinačno pitanje, do studija koje su se bazirale na kriterijumima IRLSSG iz 1995. i 2003. godine. Uvođenjem većeg broja kriterijuma i diferencijalne dijagnoze prevalencija se smanjivala

do 1,9-4,6% u opštoj populaciji Evrope i Severne Amerike. Ipak, zajednički zaključak svih studija može biti da je sindrom nemirnih nogu značajno češći u populaciji evropejaca, kod kojih prevalencija raste sa godinama života, te da je u ženskom polu značajno češći u svim uzrasnim kategorijama i rasama.

4. Klinička slika

Kliničku sliku sindroma nemirnih nogu najbolje definišu postojeći dijagnostički kriterijumi, koji se zasnivaju na opisima tegoba pacijenata.

(a) Prvi dijagnostički kriterijum je nezadrživa potreba za pomeranjem nogu koja je praćena, ili uzrokovana, neudobnim i neprijatnim senzacijama u nogama.

Kod većine pacijenata tegobe se manifestuju neprijatnim senzacijama i potrebom za pomeranjem nogu (88%) (REST studija). Ipak, neki opisuju samo potrebu za pomeranjem, bez prisustva senzornih simptoma, dok drugi ne mogu da ih razgraniče, niti da vremenski odvoje njihovo pojavljivanje. Teškoće u opisivanju tegoba proizilaze iz neobičnih senzornih simptoma, koji se razlikuju od ranijih iskustava, o čemu svedoči studija Kerr i saradnika koja je pretraživanjem literature definisala 113 različitih reči i 31 frazu kojima su pacijenti opisivali svoje tegobe (75). U literaturi možemo naći opise kao što su: jeza, žmarci, toplota, vrućina, bockanje, mravinjanje, žarenje, nervoza, povlačenje, kretanje glista, mehurići u venama, električna struja, osećaj cepanja, osećaj teskobe, svrab u kostima, osećaj vrpoljenja, potreba za pokretima, bol, (12). Najčešće pacijenti navode: nemir (88%), neudobnost (78%), neprijatnost (59%), iritirajuće osećaje (56%), bolnost, osećaj puzanja (17%), peckanja, trzanja (63%), grčeva (46%) i drugo (75). Za razliku od ranijih stavova, da prisustvo bola isključuje dijagnozu SNN, današnje studije bolnost opisuju u 21-50% slučajeva (16,76). Bol se često javlja u situacijama u kojima je pokret suprimiran, kao što su: let avionom, pozorišna predstava, i sl. Veoma često pacijenti ne umeju da opišu svoje tegobe, što se navodi i u radovima Ekboma, nego ih definišu kao „neobične senzacije“, zbog čega postavljanje dijagnoze zahteva posebno strpljenje i veštinu lekara. Senzorni simptomi se u najvećem broju slučajeva osećaju u donjim ekstremitetima - duboko unutar mišića i oko kostiju. Međutim, u nekim slučajevima tegobe se javljaju kao senzacije na površini kože. Istraživanje Karrouma i saradnika pokazalo je pojavu tegoba duboko

u mišićima kod 70% ispitanika, 14% je imalo senzacije samo superficijalno, dok je 16% imalo i površno i duboko lokalizovane tegobe. Površinske senzacije zahvatale su veće površine ekstremiteta, javljale su se u središnjim (potkolenice, nadkolenice, podlaktice i nadlaktice), a ređe u distalnim (stopala, šake) i proksimalnim (kuk, rame) delovima ekstremiteta, bez drugih razlika u kliničkim karakteristikama u odnosu na one ih koji nisu imali (77).

Prisustvo tegoba u donjim ekstremitetima ključni je simptom SNN. U najvećem broju slučajeva su zahvaćene potkolenice (89%), potom butine (73%), kolena (68%), gležnjevi (66%), stopala (43%), a najmanje kukovi i glutealna regija (11%) (77). Iako dijagnoza RLS podrazumeva pojavu tegoba u donjim ekstremitetima, u određenom broju slučajeva su zahvaćeni i gornji ekstremiteti, ili drugi delovi tela. Zahvaćenost samo ruku, bez simptoma u nogama, u dužem vremenskom periodu, smatra se znakom pogrešne dijagnoze SNN. Tegobe se obično primarno javljaju u donjim ekstremitetima, čak i nekoliko godina pre pojave u drugim delovima tela. Stepem težine bolesti procenjuje se povećanjem intenziteta i frekvencije pojavljivanja simptoma, kao i progresijom ka drugim regionima. Tegobe u rukama ima 22-57% pacijenata (77,78,79), od kojih skoro 2/3 ima težak oblik RLS, za razliku od značajno manje progresije ka gornjim ekstremitetima u blagim ili umerenim formama (79). Najčešće su zahvaćene nadlaktice (39%), podlaktice (36%), a potom laktovi (32%), ručja (27%), šake (23%) i ramena (11%). Takođe, u oko 9% slučajeva tegobe mogu zahvatiti trup (abdomen, grudi i leđa) ili se proširiti na predeo glave i vrata (5%) (77). Nije utvrđen vremensko-prostorni obrazac progresije simptoma, ali je pokazano da se širenje odvija uglavnom u okviru zahvaćenog ekstremiteta, veoma retko preskačući delove tela (u nekoliko slučajeva zabeležena je progresija sa potkolenice direktno na abdomen, ili sa stopala na leđa) (77). Simptomi su bilateralni, mada se mogu javiti i unilateralno (41%), pri čemu lateralizacija nije određena dominantnom polovinom tela (77). Smatra se da su unilateralni simptomi deo blažih oblika bolesti, ili označavaju početak bolesti koja će kasnije postati obostrana. U literaturi se mogu naći slučajevi neobične prezentacije SNN sa zahvatanjem mišića abdomena, koji odgovaraju dijagnostičkim kriterijumima SNN (80). Simptomi u predelu lica najčešće se opisuju kao golicanje, peckanje, zatezanje, osećaj puzanja i povlačenja, i sl. „Burning mouth syndrom“ ili stomatodinija može biti oralna manifestacija SNN, o čemu svedoče opisi slučajeva ovog sindroma sa veoma dobrim odgovorom na levodopu. Pacijenti su navodili da se smetnje pogoršavaju kasno popodne ili u toku večeri, praćene su potrebom za pomeranjem, guranjem, grickanjem jezika, sisanjem ili

trljanjem zuba i usana. Tegobe se smanjuju u toku jela i pri pokretima jezika (81,82). Slični simptomi lokalizovani u predelu vagine, vulvodinija, možda mogu biti deo ove palete (83).

Potrebu da pomeraju ekstremitete pacijenti najčešće opisuju sledećim frazama „noge moraju da se opruže“ (76%), „nagon da se noge pokrenu“ (73%), „noge hoće da se kreću same od sebe“ (66%), „potreba da se nogama šutira“ (59%), „potreba da se hoda“ (59%), „anksioznost u nogama“ (49%), „osećaj kao da noge hoće da odskoče od tela“ (34%), „noge imaju previše energije“ (34%), „nervozne noge“ (32%) (75). Potreba za pomeranjem ekstremiteta karakteriše se narastajućim nagonom čija neprijatnost može dostići nepodnošljivo, ukoliko pokret ne dovede do smanjenja simptoma. Ovaj nesavladiv osećaj prethodi potrebi za voljnim pomeranjem ekstremiteta koja početno, u kratkom vremenskom periodu, može biti svesno suprimirana. Ukoliko se pokret ne izvede, može doći do pojave nevoljnih grčevitih pokreta koji se mogu pojaviti periodično u vidu periodičnih pokreta nogu u budnom stanju (periodic limb movements in wakefulness-PLMW). (84).

(b) Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija počinje ili se pogoršava u periodu mirovanja ili neaktivnosti, kao što su ležanje ili sedenje.

Iako su ležanje i sedenje, karakteristični položaji tela u mirovanju, deo dijagnostičkih kriterijuma, istraživanja su pokazala da za nastanak tegoba nije odgovoran određeni položaj tela-SNN može se javiti u bilo kom položaju, ukoliko je mirovanje dovoljno dugo. Takođe, pored fizičke neaktivnosti značajnu ulogu ima i smanjena aktivnost centralnog nervnog sistema (CNS), odnosno smanjena budnost. U prilog tome govore i činjenice da do smanjenja simptoma može dovesti povećan stepen mentalne aktivnosti (igranje igrica na kompjuteru, intenzivna konverzacija, igranje karata i sl.), bez promene položaja tela. Uticaj mirovanja na pojavu simptoma ispituje se Suggested Immobilisation Test-om (SIT). Test se zasniva na praćenju pojave senzornih simptoma, koje signalizira sam pacijent, i periodičnih pokreta nogu u budnosti, koji se registruju elektromiografski (EMG) sa m. tibialis anterior obostrano. Pored toga registruje se elektroencefalogram (EEG), submentalni elektromiogram i bilateralni elektrookulogram. Test traje 60 minuta, a pacijent miruje sedeći na krevetu sa ispruženim nogama. U početnim fazama simptomi su obično odsutni, dok se intenzitet senzornih simptoma i frekvencija PLMW povećava sa trajanjem mirovanja (12). Zbog ovakvih manifestacija pacijenti izbegavaju socijalna dešavanja koja su vezana za duže mirovanje (posete pozorištu ili bioskopu, različitim svečanostima, duža putovanja automobilom, autobusom, avionom, i slično).

(c) Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija može biti delimično ili potpuno ublažena pokretom, bar toliko koliko pokret traje.

Smanjenje tegoba se javlja odmah ili veoma brzo nakon pokretanja ekstremiteta, i traje sve vreme tokom aktivnosti. Može biti potpuno ili delimično, što najčešće zavisi od stepena težine bolesti. Često pacijenti imaju neprijatan osećaj strepnje zbog mogućeg recidiva, ne bez razloga, jer nakon kretanja može doći do pojave tegoba sa različitom latencom, koja je prediktor težine bolesti. Naime, što je latenca kraća, bolest je teža. Nekada pacijenti smatraju da nema oporavka tokom aktivnosti, najčešće u uznapredovalim slučajevima, zato uvek pri ispitivanju treba insistirati na podacima sa početka bolesti. Važni parametri su brzina smanjenja tegoba i perzistiranje smanjenog intenziteta smetnji u toku kretanja. Ukoliko se utvrdi da kretanje uopšte nije dovelo do promene intenziteta tegoba, potrebno je preispitati dijagnozu sindroma nemirnih nogu. (12). Da bi osetili olakšanje pacijenti šetaju, savijaju i ispružaju noge, trljaju noge jednu o drugu, masiraju, ili tuširaju naizmenično toplom i hladnom vodom. Pošto se tegobe javljaju uglavnom u večernjim i noćnim satima, ovaj sindrom naziva se i „sindrom noćnih šetača“ (85).

(d) Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija se pogoršava u večernjim satima ili noću, ili je prisutna samo tada.

Sindrom nemirnih nogu ima jasan cirkadijalni ritam sa maksimalnim ispoljavanjem u večernjim satima (između 23-03 č) i minimalnim tegobama u jutarnjim časovima (6-10 č). Tegobe se pojačavaju u toku dana, sa brzim pogoršanjem u vreme usnivanja, nakon čega, tokom noći do jutarnjih časova, dolazi do njihovog smanjenja. Sa progresijom bolesti smanjuju se dnevne varijacije - pacijenti gube utisak da se simptomi pogoršavaju u večernjim i noćnim satima, odnosno mogu imati smetnje i 24 sata dnevno. Takođe, osobe koje imaju veoma blage forme bolesti, samo pri dužem mirovanju, nemaju utisak dnevnih fluktuacija, mada obično daju podatak o većem intenzitetu tegoba pri mirovanju u popodnevnom i večernim časovima (86). Tegobe se teže podnose tokom noćnog odmora, nego za vreme dnevnog mirovanja.

Sindrom nemirnih nogu je bolest koja se može javiti u različitim formama, od veoma blagih do veoma intenzivnih. Ponekada se javlja samo u određenim situacijama, tokom prolongiranog mirovanja ili u vreme usnivanja. S druge strane, postoje i veoma teške forme bolesti sa prisustvom simptoma 24 časa. Frekvencija javljanja tegoba varira od nekoliko puta godišnje do svakodnevnog i celodnevnog ispoljavanja. Početak bolesti može biti postepen, sa veoma blagim smetnjama, ali i iznenađan i silovit sa veoma izraženim tegobama (87). U nekim slučajevima

tegobe ne menjaju svoje karakteristike tokom godina, a ponekad dolazi do progresije u vidu povećanja intenziteta ili frekvencije tegoba, širenja na druge regione tela, smanjenja dnevnih fluktuacija, smanjenja uticaja kretanja na intenzitet tegoba, skraćanja latence pojave tegoba nakon ponovnog mirovanja, i dr. Takođe, moguća je i paroksizmalna pojava izraženih simptoma, kod inače blagih formi, koja će dovesti do urgentne hospitalizacije pacijenta (88). Težina bolesti procenjuje se na osnovu učestalosti, intenziteta tegoba i zastupljenosti u toku dana. Za kliničku procenu težine bolesti koristi se skala International Restless Legs Study Group - IRLSG Restless Legs Syndrome Rating Scale for Severity (IRLSSGRS), sa 10 pitanja koja se kvantifikuju ocenom 0-4. Skor se kreće od 0-40. Rezultat 1-10 poena ukazuje na blag poremećaj, od 11-20 poena na umeren, 21-30 na težak, a 31-40 poena na veoma težak sindrom nemirnih nogu. Promena od 10 poena na skali smatra se klinički signifikantnom pri praćenju bolesti i efekta terapije. Pored toga, u upotrebi je i John-Hopkins Restless Legs Severity scale (JHRLSSS) sa jednim pitanjem koje se odnosi na vreme u toku dana kada simptomi počinju, kao i RLS-6 koja procenjuje težinu simptoma u različitim dobima dana i noći pomoću skale sa 11 bodova (0-10) (89).

Značajan deo kliničke slike, i jedan od suportativnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze, jesu **periodični pokreti ekstremiteta u spavanju** (periodic limb movements in sleep-PLMS) i **budnom stanju** (periodic limb movement wake-PLMW). Ove pokrete je prvi zabeležio Lugaressi sa saradnicima 1965. godine (8), a danas predstavljaju jedan od najznačajnijih nalaza u polisomnografskim studijama RLS. U toku sna naše telo ne miruje, iako postoji redukovana tonička aktivnost skeletnih mišića. U toku noći napravimo prosečno oko 40-50 pokreta, kojima pokušavamo da obezbedimo što udobniji položaj i bolji kvalitet sna. Pokrete vrše velike mišićne grupe, ali i distalni mišići prstiju i lica. Ukoliko model, amplituda, frekvencija, intenzitet ili druge karakteristike pokreta počnu da se razlikuju od fizioloških, nastaju poremećaji motorike u spavanju, kao što je slučaj u SNN. Periodični pokreti ekstremiteta u spavanju jesu repetitivni, stereotipni, neepileptiformni pokreti donjih ili ređe gornjih ekstremiteta. Svaki pokret traje 0,5-5 s i ponavlja se kvaziperiodično u intervalima 5-90 sekundi (1 na 20-40 s). Pokret čini dorzifleksija palca, stopala, kolena i kuka na jednoj ili obema nogama. Ukoliko postoji bar 4 ovakva pokreta u toku sata spavanja (PLMS index=broj PLMS/č) govorimo o PLMS, a kada ih je više od 5 govorimo o bolesti periodičnih pokreta nogu (periodic limb movement disease=PLMD) (12). Studije su pokazale da ih ima oko 30-80% pacijenata sa SNN, mada nisu

specifični za ovaj sindrom. Naime, PLMS se javljaju kod 5% zdravih osoba uzrasta 30-49 godina, a potom njihova učestalost raste na 30% kod starijih od 50 godina (90), odnosno 50-60% starijih od 60 godina (91). Periodični pokreti nogu u budnom stanju su obično slične distribucije i pojavljivanja kao u spavanju, ali uglavnom veće brzine i intenziteta (92). Istraživanja su pokazala da PLMS u SNN nastaju uglavnom u prvoj polovini spavanja, između 23-03 časa, a da periodični pokreti ekstremiteta u budnom stanju svoj maksimum dostižu nakon 35-40 minuta mirovanja, ne menjajući dalje svoje karakteristike (93). Periodični pokreti u budnom stanju registruju se SIT testom. PLMS se registruju polisomnografski, pri čemu je važna karakteristika koja ih definiše amplituda pokreta- 25% amplitude dobijene kalibracijom u budnom stanju, odnosno porast EMNG amplitude $>8\mu\text{V}$ iznad bazičnog nivoa u spavanju (94). Pacijenti sa SNN imaju povećan PLMS index, ali i povećan broj pokreta ekstremiteta koji nisu periodični. Takođe, povećan je index PLMW. Zapaženo je i da postoji značajna korelacija između PLMW i PLMS indexa, ali ne dovoljna da bi se periodični pokreti nogu u budnom stanju mogli smatrati dobrim prediktorima za pojavu periodičnih pokreta u spavanju (95). Takođe, ne postoji značajna korelacija između pojave PLMW i težine kliničke slike procenjene IRLSSGS. Primena dopaminergičkih agonista dovodi do smanjenja indexa PLMS i PLMW. Sem u ekstremitetima, periodični pokreti mogu biti pelvični ili zahvatiti druge delove tela (96). Bez obzira na lokalizaciju, ova kontinuirana motorna aktivnost izaziva poremećaj spavanja, iscrpljenost, kao i probleme u partnerskim odnosima. Ona je uzrok povećane dnevne pospanosti, umora i gubitka energije, otežanog svakodnevnog funkcionisanja i smanjene produktivnosti, te često razvoja depresivnosti. Iako nisu esencijalni dijagnostički kriterijum, pojavljivanje periodičnih pokreta ekstremiteta je veoma značajno za potvrdu dijagnoze, naročito u mlađem životnom dobu. Njihovo nepojavljivanje sugerise reviziju dijagnoze kod starijih pacijenata (86).

Poremećaji spavanja postoje kod oko 90% pacijenata, dok čak 20% bolesnika sa insomnijom ima kao uzrok tegoba SNN (86). Postojanje dnevne pospanosti jedna je od očekivanih posledica deprivacije sna, mada postoje kontradiktorni rezultati istraživanja u ovoj oblasti. Poremećaj spavanja može uticati i na kognitivno funkcionisanje, sa poremećajima kratkoročne pažnje, verbalne fluentnosti i egzekutivnih funkcija (97,98), kao i na pojavu anksioznosti, depresivnosti (68), kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja (99). Svi navedeni simptomi dovode do značajnog smanjenja fizičkog i mentalnog zdravlja odnosno kvaliteta života.

Sindrom nemirnih nogu se značajno češće javlja udružen sa određenim oboljenjima što navodi istraživače na dalje ispitivanje njihove međusobne povezanosti i otkrivanje zajedničkih etioloških faktora. Studije su pokazale posebnu povezanost SNN i Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, migrenske glavobolje, esencijalnog tremora, poremećaja funkcije štitne žlezde, depresije, oboljenja kardiovaskularnog sistema, moždanih udara, oboljenja vena, bolesti pluća, spinocerebelarnih ataksija, drugih bolesti nevoljnih pokreta (Tourettov sindrom, Huntingtonova horea) i drugo (tabela 3.).

Tabela 3. Udruženost RLS sa drugim oboljenjima (100)

Neurološke bolesti			
Parkinsonova b.	Multipla skleroza	Esencijalni tremor	ADHD
Migrena	Narkolepsija	Moždani udar	SCA
CIDP	Lezija k. moždine	ALS	Post-polio sindrom
Mb Alzheimer	Tourettov sindrom	Friedrichova ataks.	Lumbarna radikulop
Gastrointestinalne bolesti			
Sin. iritabilne bešike	Celijakija	Kronova bolest	Hronična bol. jetre
Resekcija želuca			
Reumatološka oboljenja			
Reumatoidni artritis	Fibromialija	Sjogrenov sindrom	SLE
Bruksizam	Sklerodermija		
Metabolički poremećaji			
Bubrežne bolesti	Dijabetes	Trudnoća	Hipotireoidizam
Gojaznost	Akromegalija		
Plućne bolesti			
Sleep apnea sind.	Sarkoidoza	HOBP	Transplantacija pluć
Drugo			
Anemija	Depresija	Hron. bolest vena	Erektilna disf.
Post-infektivni sind	Jatrogeno		

HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća; SLE-sistemska lupus eritematodes; CIDP-hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija; ALS- amiotrofična lateralna skleroza; SCA-spinocerebelarna ataksija; ADHD-bolest deficita pažnje i hiperaktivnosti

5. Klasifikacija

Sindrom nemirnih nogu može biti *primarni (idiopatski)* ili *sekundarni (simptomatski)*, u sklopu drugih poremećaja i oboljenja. Primarnu formu bolesti ima 40,9-92% ispitanika, sa 3-5 puta češćim pojavljivanjem kod srodnika prvog stepena (101). Najveći broj studija pokazuje pozitivnu porodičnu anamnezu u oko 60% pacijenata, pri čemu je nasledljivost veća ukoliko je bolest ranog početka (pre 45 godine). Ukoliko tegobe počnu pre 45. godine rođaci prvog stepena imaju 6,7 puta veću mogućnost da razviju SNN, u odnosu na kasni početak, kada je to 2,9 puta više u odnosu na zdravu populaciju (12). Kod monozigotnih i dizigotnih blizanaca konkordantnost je 61%, odnosno 45%, respektivno, sa nasledljivošću oko 54%. Neke studije su pokazale i fenomen anticipacije, te se smatra da je bolest nasledna autozomno-dominantno sa visokom penetracijom. Varijacije u penetraciji i anticipaciji sugerišu gensku heterogenost (85). Pretpostavlja se i da je primarni sindrom nemirnih nogu poligenski poremećaj, u kome broj varijanti doprinosi fenotipu. Klinička slika se ne razlikuje značajno u zavisnosti od etiologije, mada idiopatske forme karakteriše raniji početak i sporija progresija.

Sekundarni sindrom nemirnih nogu najčešće se sreće u: uremiji i terminalnim fazama bubrežne insuficijencije, anemiji uzrokovanoj deficitom gvožđa, u toku trudnoće, kod pacijenata sa perifernom neuropatijom i radikulopatijom, Parkinsonovom bolešću, multiplom sklerozom, šećernom bolešću, reumatoidnim artritismom, fibromialgijom, Sjogrenovim sindromom, deficitom vitamina B 12 ili folne kiseline, kod pacijenata sa spinocerebelarnim ataksijama, Charcot-Marie-Tooth-ovom bolešću tip II, nakon moždanog udara, i dr. Primećena je veća učestalost kod pacijenata na terapiji: dopaminskim antagonistima, tipičnim i atipičnim neurolepticima, metoklopramidom, olanzapinom, estrogenima, kod uzimanja kontraceptiva i hormonskih preparata, tricikličnih i tetracikličnih antidepresiva, inhibitora preuzimanja serotonina i litijuma (102).

Jedan od najčešćih uzroka sekundarnog sindroma nemirnih nogu jeste *uremija*. Pacijenti na dugotrajnoj dijalizi u oko 80% slučajeva imaju poremećaje spavanja, od kojih su najviše zastupljeni SNN i periodični pokreti ekstremiteta. Studije koje su koristile definisane kriterijume za postavljanje dijagnoze SNN, pokazale su poremećaj u 6,6-62% slučajeva (101). Poređenjem idiopatskih i uremijskih formi došlo se do zaključka da su uremijske forme pre tretmana praćene većim poremećajima spavanja, težom kliničkom slikom i bržom progresijom, te da su potrebne

veće terapijske doze lekova za smanjenje simptoma, a da je trajanje poremećaja znatno kraće (103). Nezavisni faktori rizika za pojavu SNN jesu ženski pol, duže trajanje hemodijalize i veća telesna težina, a prevalencija se povećava ukoliko je limitirana efikasnost terapijske intervencije (104). Studija koja je rađena u našoj zemlji pokazala je prevalenciju od 22,96% kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije na hroničnom programu dijalize (105). Primećeno je da su pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom i sindromom nemirnih nogu započeli hemodijalizu u mlađem životnom dobu u odnosu na one bez ovog poremećaja, te da su imali više koncentracije kalcijuma (106). Nakon transplatacije bubrega dolazi do značajnog smanjenja tegoba kod 43% pacijenata, mada ovi pacijenti i dalje češće boluju od insomnije i imaju signifikantno povišenu stopu mortaliteta (107).

Drugi značajan uzrok nastanka tegoba jeste *deficit gvožđa*, čest u toku trudnoće, u starijem životnom dobu ili u sklopu nekih oboljenja. Najveći broj studija potvrdio je postojanje SNN kod oko 26-30% pacijentkinja u drugom stanju (108). Skoro 2/3 pacijentkinja ranije nije imalo tegobe, a rizik za pojavu simptoma je 2-3 puta veći u trudnoći u odnosu na opštu populaciju (109). Kod žena koje su imale sindrom nemirnih nogu pre trudnoće, dolazi do pogoršanja tegoba nakon početka graviditeta. Prevalencija raste sa dužinom trudnoće- u prvom trimestru ona se kreće od 5,3-15%, dok u poslednjem trimestru dostiže 15,2-23%. Sa dužinom trudnoće menja se i težina simptoma – težak ili veoma težak poremećaj ima 41,9% žena u drugom, odnosno 63,9% u trećem trimestru (110). Studije su pokazale da je maksimalno ispoljavanje tegoba u 7-8 mesecu, nakon čega dolazi do stabilizacije ili čak blagog poboljšanja (108). Posle porođaja kod 2/3 žena (64,8%) nestaje sindrom nemirnih nogu, a čak kod polovine njih u prve 2 nedelje puerperijuma (111). Ipak, praćenje u dužem vremenskom periodu pokazalo je da je rizik od ponovne pojave simptoma 4 puta veći ukoliko je žena imala tranzitorne simptome u prvoj trudnoći, oko 60% žena imaće simptome i u sledećim trudnoćama, za razliku od svega 3% onih koje ih do tada nisu imale (112). Rizik se povećava sa brojem trudnoća i možda može objasniti veću učestalost SNN kod ženskog pola (113). Takođe, studije su pokazale da je učestalost sindroma nemirnih nogu kod nulipara približan učestalosti kod muškaraca u svim uzrasnim grupama do 64 godine (108). Adekvatna primena suplemenata gvožđa u trudnoći praćena je smanjenjem tegoba.

Anemija uzrokovana deficitom gvožđa uzrok je teških oblika SNN kod 23,9% pacijenata, čak 9 puta više nego u opštoj populaciji. Ispitivanja su pokazala da pacijenti sa anemijom i SNN imaju

kraće vreme spavanja, smanjen kvalitet sna, povećan umor i gubitak energije u odnosu na anemiju bez SNN (114). Početak tegoba posle 65 godine često je povezan sa deficitom gvožđa u sklopu oboljenja gastrointestinalnog trakta (erozivni gastritis, ventrikularni i duodealni ulkus, ezofagitis, polipoza ili karcinom kolona, karcinom ezofagusa, karcinom mokraćne bešike), zapaljenskih bolesti (reumatoidni artritis), ili posebnih terapijskih procedura kao što su venepunkcija u lečenju policitemije vere ili LDL-afereza. Takođe, česti su deficiti vitamina B 12 ili folne kiseline (115,85). Nivo feritina u krvi značajno opada sa starenjem, a nivo feritina manji od 20 ng/ml (kao siguran znak deficita gvožđa čak i kod pacijenata sa normalnim nivom hemoglobina i MCV) povezan je sa većom učestalošću SNN i težim ispoljavanjem tegoba (115). Deficit gvožđa uzrok je pojave RLS i kod dobrovoljnih davalaca krvi (14,7% muškaraca i 24,7% žena) (85). Ponavljane donacije indukuju ili održavaju simptome SNN, što korelira sa nivoima feritina. Zato se nakon davanja krvi preporučuje provera nivoa feritina i, ukoliko je potrebno, korekcija depoa gvožđa (116).

Povezanost periferne *polineuropatije* i sindroma nemirnih nogu primetio je i Karl Ekbom u svojim prvim radovima, kada je opisao RLS u porodici sa familijarnom amiloidnom polineuropatijom (5). Sindrom nemirnih nogu može sa javiti kod različitih tipova polineuropatija- metaboličkih (šećerna bolest, deficit vitamina B 12, hipotireoidizam, renalna insuficijencija), u sklopu imunoloških poremećaja (IgM anti MAG, monoklonska gamopatija nejasnog uzroka, Wandenstromova makroglobulinemija, multifokalna motorna neuropatija, Sjogrenov sindrom, periarteritis nodosa), infektivnih (hepatitis C, HIV), toksičnih (amjodaron, alkohol), i idiopatskih. Takođe, SNN se javlja kod pacijenata sa aksonalnom formom Charcot-Marie-Tooth-ove (CMT) bolesti, kao i u krioglobulinemijskim neuropatijama. Većina studija potvrdila je da se radi o neuropatijama velikih vlakana aksonalnog tipa. (117). S druge strane, postoje studije koje nisu pokazale veću učestalost u stečenim neuropatijama, ali jesu u neuropatijama hereditarnog tipa (118). Prisustvo sindroma nemirnih nogu zabeleženo je i kod pacijenata sa neuropatijom malih vlakana, a sličnost tegoba otežava diferencijalnu dijagnozu kod ovih pacijenata. Pacijenti sa primarnim RLS imaju hiperalgeziju za tup pritisak i oštar bol, kao i vibraturnu hiperesteziiju. Za razliku od primarnih formi, sekundarni SNN u neuropatiji malih vlakana pokazuje i termalnu hipoesteziiju (119). Sindrom nemirnih nogu javlja se kod bolesnika sa radikulopatijom, gde dobro reaguje na farmakološke i hirurške procedure. Povećan rizik za

nastanak tegoba imaju pacijenti koji kombinuju terapiju antidepresivima i ne-opioidnim analgeticima, uz povećan unos kofeina (120).

Sechi i saradnici su 2008. godine opisali pacijenta sa moždanim udarom u desnom lentikulostrijatnom regionu koji je nakon toga razvio RLS (121). Postoje i opisi pacijenata sa razvojem tegoba nakon transverzalnog mijelitisa ili nakon spinalne anestezije, tranzitornog trajanja 1-2 meseca (122,123).

6. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Postavljanje dijagnoze sindroma nemirnih nogu predstavlja značajan problem pre svega zbog nedovoljne obaveštenosti lekara, a potom i zbog oboljenja koja mogu imitirati simptome ili se javiti udruženo sa sindromom nemirnih nogu. Ponekad i sami pacijenti teško mogu da objasne svoje smetnje. REST studija je pokazala prevalenciju od 7,2% u opštoj populaciji, odnosno 2,7% za pacijente koji imaju izražene tegobe. Čak 81% razgovaralo je sa svojim lekarom o ovim tegobama, ali je svega 6,2% dobilo adekvatnu dijagnozu. U uzorku pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite 64,8% onih sa izraženim tegobama konsultovalo je svog lekara, a svega 12,9% dobilo je pravu dijagnozu. Često se smatra da ovi bolesnici imaju lošu cirkulaciju, artritis, lumbalni sindrom, varikozitete vena donjih ekstremiteta, depresiju ili anksioznost. Pogrešna dijagnoza ima za posledicu niz nepotrebnih dijagnostičkih procedura, kao i neadekvatnu terapiju, koja može pogoršati primarnu bolest (70). Zbog toga je važno razlikovati oboljenja i stanja koja mogu biti praćena osećajem nemira ili neprijatnim senzacijama u donjim ekstremitetima.

Bolest periodičnih pokreta ekstremiteta je poremećaj spavanja čija se dijagnoza postavlja polisomnografskim ispitivanjem. Zajedničko sa RLS je povećan PLM indeks, pojava u toku noći praćena poremećajima spavanja, posledičnim umorom i dnevnom pospanošću. Simptomi dobro reaguju na dopaminergičku terapiju. S druge strane, ne postoji potreba za pomeranjem ekstremiteta, nema senzornih simptoma, niti se tegobe mogu javiti u budnom stanju i mirovanju. Osećaj nemira u nogama može pratiti ortostatsku hipotenziju, što se naziva hipotenzivna ***akatizija***. Karakteriše je osećaj nemira i neprijatnih senzacija u nogama kada pacijent sedi i miruje, ali ne i pri ležanju, i nema pogoršanja u večernjim časovima. Može se smanjiti pokretom. Akatizija može biti indukovana i upotrebom neuroleptika kada osećaj unutrašnjeg nemira i

potrebe za kretanjem zahvata celo telo, bez cirkadijalnog obrasca pojavljivanja, i bez smanjenja tegoba kretanjem. Neprijatne senzacije ne prethode motornom nemiru, a pojava tegoba je povezana isključivo sa uzimanjem neuroleptika, uz česte tardivne diskinezije. Sindrom nemirnih nogu potrebno je razlikovati od **voljnog pomeranja ekstremiteta**, tapkanja ili mrdanja nogu, koje je loša navika u situacijama kada je osobi dosadno ili je anksiozna. Ovi pokreti nisu praćeni neprijatnim senzacijama, potrebom za pomeranjem ekstremiteta, niti imaju cirkadijalni ritam pojavljivanja. Nevoljni pokreti su deo prezentacije sindroma „**bolnih nogu i pokreta palca**“ koji se manifestuje izraženim bolom u jednom ili oba stopala, udruženim sa osećajem žarenja i repetitivnim pokretima palca koji mogu nestati u toku sna. Tegobe se ne smanjuju pokretima, niti se pogoršavaju u toku noći (84)

Veliki je broj oboljenja praćenih neprijatnim senzacijama u donjim ekstremitetima koji mogu imitirati simptome nemirnih nogu, na prvom mestu bolne **periferne neuropatije** sa osećajem žarenja, trnjenja u toku dana, manje u večernjim časovima. Senzacije se mogu pogoršavati mirovanjem, ali ne postoji značajno smanjenje tegoba kretanjem, niti unutrašnja potreba za pomeranjem ekstremiteta. Periferne neuropatije nisu udružene sa periodičnim pokretima ekstremiteta, niti dovode do značajnih poremećaja spavanja. Slične neprijatne senzacije su deo kliničke slike **radikulopatija**, kada su većinom jednostrane, praćene promenom tetivnih refleksa i povremeno hipotrofijom miškulature. Tegobe se češće javljaju kada pacijent sedi ili leži, smanjuju se kretanjem, ali ne postoji urgencija pokreta karakteristična za SNN. Naravno, tegobe se ne smanjuju primenom dopaminergičke terapije. **Suženje spinalnog kanala** praćeno je bolovima u leđima pri ležanju, povremeno sa propagacijom duž donjih ekstremiteta, bez drugih simptoma RLS. Osećaj neudobnosti pri dužem sedenju ili ležanju u istom položaju lako se rešava pomeranjem ekstremiteta, bez drugih karakteristika koje imitiraju RLS. Takođe, ležanje u toku noći može uzrokovati bolne kratkotrajne grčeve mišića potkolenica, sa palpabilnim kontrakcijama koje se smanjuju pokretom ili masažom ekstremiteta. **Artritis** je još jedno bolno stanje koje je potrebno diferencirati, a u kome je bolnost vezana za zglobove, pogoršava se u toku pokreta, bez cirkadijalnog obrasca i reakcije na dopaminergike. **Bolesti krvnih sudova donjih ekstremiteta** praćene su dizestezijama i bolovima koji se pojačavaju kretanjem, a smanjuju mirovanjem, bez drugih sličnih simptoma. Obično su udružene sa edemima ili promenama kože potkolenica, ili postoje vidljivi varikoziteti vena. Kod pacijenata sa **kongestivnom srčanom slabošću** može doći do pojave bolova u toku noći sa propagacijom ka

lumbosakralnom delu kičme, što će dovesti do poremećaja spavanja, bez urgencije pokreta. Ovi pacijenti razvijaju i neprijatne senzacije u donjim ekstremitetima, uz fascikulacije paraspinalne i muskulature nogu, koje se mogu registrovati elektromioneurografskim snimanjem (EMNG). Poremećaj može biti uzrok nastanka sindroma nemirnih nogu, što dodatno otežava postavljanje prave dijagnoze. Često se primenjuje L-dopa test za diferencijaciju ovih oboljenja. Diferencijalno dijagnostički potrebno je razmotriti i postojanje mioklonusa u usnivanju i tokom noći.

Postavljanje dijagnoze sindroma nemirnih nogu dodatno komplikuju oboljenja koja mogu uzrokovati simptomatske forme ili biti trigger za pojavu tegoba, a čiji simptomi se često međusobno preklapaju. Na primer, teško je razlikovati periferne neuropatije i sindrom nemirnih nogu, jer se često javljaju udruženo, kao i bolne lumbalne sindrome sa radikulopatijama, koji takođe mogu biti prisutni kod istog pacijenta (84,124)

Postavljanje adekvatne dijagnoze zasniva se pre svega na poštovanju ustanovljenih esencijalnih dijagnostičkih kriterijuma, uz otkrivanje uzroka simptomatskih formi i korišćenje suportativnih kriterijuma za potvrđivanje dijagnoze primarnog sindroma nemirnih nogu. Međutim, lažno pozitivna dijagnoza moguća je kod više od 10% pacijenata, pogotovo ukoliko je lekar nedovoljno iskusan, ne razume u potpunosti dijagnostičke kriterijume ili nije adekvatno postavio ključna pitanja (84). Ukoliko pacijent ispunjava esencijalne dijagnostičke kriterijume za SNN, nepohodno je isključiti simptomatske forme bolesti. Neurološki pregled kod idiopatskih formi je uredan, bez neurološkog deficita. Ukoliko postoje znaci polineuropatije, radikulopatije, ili drugih komorbidnih neuroloških oboljenja, potrebno je uraditi dodatno ispitivanje - EMNG donjih ekstremiteta, ili neuroimidžing (kompjuterizovana tomografija (KT) ili nuklearna magnetna rezonanca (NMR)) ukoliko se sumnja na multiplu sklerozu, moždani udar, i dr. Neophodne su laboratorijske analize kojima će se isključiti ili potvrditi šećerna bolest, anemija uzrokovana deficitom gvožđa, oboljenja bubrega, jetre, štitne žlezde, deficit folata i vitamina B12, hiperlipidemija Takođe, u nekim slučajevima potrebno je ispitati nivoe feritina u serumu i likvoru (84,124).

Kod pacijenata sa izraženim poremećajima spavanja neophodno je polisomnografsko registrovanje (elektroencefalogram, elektrookulogram u REM fazi spavanja i elektromiogram), kojim se detektuju periodični pokreti ekstremiteta u spavanju i promene u vidu mikroausala u EEG-u. Microausali traju vrlo kratko, obično su u progresiji tokom 3-6 sekundi, a prema

nekim ispitivanjima oko 60% PLMS je praćeno ovim promenama u EEG-u, uz veću učestalost u stadijumima spavanja 1 i 2. Pokreti bez microaurosala se obično javljaju u sporotalasnom spavanju (125). U nekim kliničkim studijama koristi se i videopolisomnografsko ispitivanje tokom cele noći. Kvantifikacija periodičnih pokreta nogu u budnom stanju i mirovanju vrši se SIT testom. Pacijent je budan, leži nepomično u postelji tokom 60 minuta pri čemu se registruju neprijatne senzacije i periodični pokreti ekstremiteta u budnom stanju (PLMW) (126). Može se primeniti više puta u toku dana, te se na taj način prati cirkadijalna pojava tegoba (127). Uz SIT test se svakih 5 minuta popunjava skala osećaja nelagodnosti za evaluaciju senzorne komponente RLS. Pošto može postojati značajno intertestovno individualno variranje motorne aktivnosti, preporučuje se izvođenje više SIT testova kod istog pacijenta (128). Polisomnografsko ispitivanje i SIT test detektuju indeks periodičnih pokreta u spavanju, sa i bez microaurosala, indeks periodičnih pokreta u budnom stanju, SIT-PLM indeks, kao i prosečni skor subjektivne nelagodnosti u nogama (SIT-MDS indeks). Najznačajnije determinante u diskriminaciji pacijenata i zdravih osoba su PLMW indeks i SIT-MDS indeks (129). Obe metode su značajna podrška kliničkoj dijagnozi RLS. U ambulantnim uslovima, tokom svakodnevnih aktivnosti pacijenta, pokreti ekstremiteta se mogu registrovati aktigrafijom, korišćenjem merača pokreta PAM-RL, koji se pričvrste na ekstremitete i registruju svaki pokret tokom određenog vremenskog perioda. Automatska detekcija periodičnih pokreta ekstremiteta aktigrafijom je visoko pouzdana u komparaciji sa polisomnografijom (130).

Dobar terapijski odgovor na dopaminergičku terapiju, kao suportativni kriterijum, može se testirati L-dopa testom. Ovaj test predstavlja unošenje per os jedne doze 100/25 mg levodopa/benzerazid preparata u kućnim uslovima, uz detekciju promene težine simptoma i urgencije pokreta. Tegobe se detektuju 15 minuta pre uzimanja leka, a potom u petnaestominutnim intervalima sledeća 2 sata nakon uzimanja leka, korišćenjem 100-mm vizuelne analogne skale. Pozitivan rezultat je poboljšanje od 50%. Senzitivnost testa je 88% za težinu simptoma i 80% za urgenciju pokreta, a specifičnost 100% za oba test-ajtema. Test se može koristiti u slučajevima sa nejasnom dijagnozom (131)

Na kraju, u postavljanju dijagnoze veoma je važno korišćenje validnih upitnika, koji obezbeđuju visok stepen senzitivnosti. Pored standardnog upitnika IRLSSG čija je senzitivnost 82-97%, predloženo je korišćenje „RLS dijagnostičkog indeksa“ ili „Johns Hopkins telefonskog dijagnostičkog intervjua za sindrom nemirnih nogu“ (89). Njihov značaj je ne samo u

dijagnostikovanju pojedinačnih slučajeva, nego i u različitim naučnim istraživanjima, u kojima omogućavaju dobijanje preciznijih rezultata i njihovu adekvatnu komparaciju.

7. Patofiziologija

Komplikovane i do sada nedovoljno razjašnjene patofiziološke mehanizme sindroma nemirnih nogu možda najbolje opisuje Anna Scalise u editorijalu posvećenom ovom problemu, objavljenom 2009. godine u časopisu „Sleep Medicine“, rečima: “Svaka hipoteza čini se kao esencijalni deo veoma kompleksne nedovršene slagalice. Konture deluju poznato, ali nam nedostaje poslednji deo da završimo sliku i rešimo slagalicu. Ponekad izgleda da postoji isuviše mnogo delova slagalice, u kojima neki izgledaju kao da ne pripadaju našoj slici, dok se drugi lako uklapaju. Postoje i delovi koji nisu savršeni, pa postaje prilično teško predvideti celu sliku. Možemo samo da se nadamo da će jednog dana neko razumeti kako da složi ovu tešku slagalicu“ (132)

Osnovne patofiziološke mehanizme pretpostavili su pioniri ove oblasti- Karl Ekbom, svojim zapažanjem da je deficit gvožđa prisutan kod velikog broja pacijenata sa SNN (5), i von Scheele, upotrebom levodope u terapiji (10). Od tada do danas, brojne studije su pokušale da otkriju način na koji deficit gvožđa i promene dopaminergičkog sistema dovode do RLS, za sada bez definitivnog zaključka.

Ispitivanje uloge *dopamina* u sindromu nemirnih nogu počelo je od studija koje su pokazale značajan efekat dopaminskih agonista i levodope u terapiji (133,134), te suprotni efekat delovanja antagonista (135). Dopaminergički sistem kod pacijenata sa RLS ispitan je endokrinološkim i specijalnim neuroimidžing studijama nigrostrijatnog sistema. Korišćena je funkcionalna NMR (fNMR), „single photon“ emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) za merenje presinaptičkog i postsinaptičkog vezivanja za dopaminske receptore, kao i pozitrona emisiona tomografija (PET), za ispitivanje dopaminergičkog i opioidnog sistema.

Prve SPECT studije koje su se bavile statusom *transportera dopamina (DAT)* nisu pokazale značajne promene na presinaptičkom nivou (136, 137, 138). Međutim, dopaminski transporter (DAT) ima brz turnover sa potentnom internalizacijom vezanog liganda, zbog čega su SPECT studije reprezentovale totalni fond DAT-a, bez podataka o membranskom vezivanju u datom

trenutku. Iz tog razloga su Earley i saradnici koristili PET tehniku, prateći diurnalne varijacije simptoma. Rezultati su pokazali da postoji statistički signifikantno smanjeno vezivanje za DAT u regionu strijatuma, i u jutarnjim i u večernjim časovima, pri čemu nije bilo razlike u odnosu na pol, godine života, niti u zavisnosti od ranijeg uzimanja lekova. Naime, i kod pacijenata koji do tada nisu lečeni, potencijal vezivanja (biding potential-BP) za DAT je bio značajno manji. Analiza po pojedinim subregionima pokazala je da se ovo smanjenje odnosi na anteriorni i posteriori putamen, kao i anteriorni i posteriori nc caudatus, dok u ventralnom strijatumu nije bilo bitne razlike. Smanjeno vezivanje liganda može se tumačiti kompeticijom sa endogenim dopaminom koji ima veći afinitet za DAT, što navodi na pomisao o povećanoj koncentraciji sinaptičkog dopamina (139). Međutim, studija Kim i saradnika (2012) je pokazala povećan denzitet DAT-a u kaudatusu, posteriornom putamenu i strijatumu kod starijih pacijenata sa umerenim i umereno teškim oblicima bolesti. Ovo može biti posledica up-regulacije usled povećanog presinaptičkog oslobađanja dopamina, ali isto tako povećan denzitet DAT-a može uzrokovati povećan klirens dopamina iz sinaptičke pukotine (140). S druge strane, ne može se isključiti uticaj drugih neurotransmiterskih sistema - up-regulaciju DAT-a u strijatumu pokreću i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)(141).

Drugi važan faktor u dopaminergičkim projekcijama jeste status *D2 receptora*. Pojedina istraživanja pokazala su smanjeno vezivanje za D2 receptore na nivou strijatuma, smanjen unos [¹⁸F]dope u putamenu, kao i smanjeno vezivanje DA u putamenu i nc caudatusu, bez promene nakon tretmana L-dopom (142, 143). Druge studije nisu pokazale razliku u transportu dopamina, niti u postsinaptičkom vezivanju za D2 receptore, ali su imale smanjeno presinaptičko vezivanje u odnosu na zdrave kontrole. Tada je pretpostavljeno da je smanjeno presinaptičko vezivanje pre posledica smanjenog broja D2 receptora, ili smanjenog afiniteta za ligand, nego down-regulacije kao posledice povećane koncentracije dopamina u sinapsi (137). Međutim, postojale su i PET studije bez značajne razlike u vezivanju dopamina (144), što je sugerisalo da je nivo dekarboksilacije fenilalanina u dopamin neizmenjen ili blago snižen, iako postoji redukovano vezivanje liganda za D2 receptor (137). Mogući uzrok nedovoljno izražene disfunkcije dopaminergičkog sistema u PET i SPECT studijama je činjenica da su rađene preko dana, kada pacijenti nisu imali tegobe. Zbog toga je ispitivana dostupnost D2 receptora u strijatumu i ekstrastrijatalnim regionima mozga u vreme izraženih tegoba (145). Rezultati su bili u suprotnosti sa ranijim i pokazali povećano vezivanje liganda [¹¹C]rakloprida za postsinaptičke

D2 receptore u svim regionima strijatuma, kao i u ekstrastrijatalnim regionima (liganda [¹¹C]FLB 457), posebno u predelu medijalnog talamusa, rostralnog prednjeg cingulatnog korteksa i insule. Ovi regioni su deo medijalnog nociceptivnog sistema i učestvuju u afektivno-motivacionoj regulaciji bola, koju karakteriše želja da se isključi ili redukuje neprijatna senzacija, slično kao i u samom SNN (145). Nije postojala razlika u vezivanju u zavisnosti od doba dana. Povećano vezivanje za D2 receptore može se tumačiti povećanom gustinom D2 receptora ili povećanim afinitetom liganda, kao posledicom smanjene dopaminergičke neurotransmisije u SNN. Nasuprot, studije koje su pokazale smanjeno vezivanje za D2 receptore mogle su pretpostaviti povećanu sinaptičku koncentraciju endogenog dopamina, koji se sa većim afinitetom vezuje za receptor, smanjujući vezivanje liganda. Studija Oboshi i saradnika imala je redukciju BP D2/3 receptora na nivou mezolimbokortikalnih projekcija (nc accumbens i kaudatus), ali ne i u nigrostijatnim projekcijama (ventralni i dorzalni putamen) (146). Moguće da je nc accumbens najosetljivija struktura u iRLS, sa posledičnim poremećajem u emotivnim i motivacionim mehanizmima, što dovodi do osećaja unutrašnjeg nemira. Studija je istakla značaj D3 receptora, koji se nalaze u velikim koncentracijama u nc accumbensu i ventralnom strijatumu, čija uloga je potvrđena u gvožđe-deficijentnim miševima koji su razvijali simptome slične RLS. Postojala je značajna negativna korelacija sa težinom kliničke slike, poremećajima spavanja, te povećano vezivanje nakon terapije pramipeksolom. Istraživači su sugerisali da BP nc accumbensa može biti prediktor težine kliničke slike i pozitivnog terapijskog odgovora na agoniste D2/3 receptora (147). Nc accumbens ima dopaminergičke projekcije ka regionu A11 u posteriornom hipotalamusu, jednom od ključnih regiona u patofiziologiji RLS.

Autopsijske studije su pokušale da objasne hipofunkciju dopaminergičkog sistema neurodegenerativnim promenama i gubitkom neuromelaninskih ćelija supstantiae nigre, bez uspeha (148, 149). Pojedina istraživanja bila su usmerena i na nivoe dopamina, serotoninina i tetrahidrobiopterina (BH4), odnosno njihovih metabolita u cerebrospinalnom likvoru (150, 151), bez signifikantnih razlika. Tek studija Allena i saradnika objavljena 2009. godine pokazala je povećanu koncentraciju 3-orto-metildope (3-OMD) i homovanilične kiseline (HVA) u likvoru. Zaključeno je da postoji povećana aktivnost tirozin-hidroksilaze (TH), sa povećanom produkcijom L-dope i povećanom produkcijom dopamina i posledičnom povećanom koncentracijom 3-OMD i HVA u centralnom nervnom sistemu pacijenata sa RLS. Visok nivo 3-OMD korelirao je sa niskim nivoima feritina u likvoru, većim PLMS indeksom (statistički

značajno) i većom težinom tegoba (bez statističke značajnosti). Za razliku od pacijenta sa teškim oblikom SNN, oni sa blagim simptomima nisu imali porast 3-OMD u likvoru, imali su smanjenu koncentraciju HVA, što može ukazivati na bifazični obrazac u zavisnosti od oblika sindroma - kod pacijenata sa većim deficitom gvožđa, težom kliničkom slikom i većim brojem PLM postojeće povećana produkcija dopamina, a moguće smanjena kod onih sa blažim formama bolesti (152). Ova studija je potvrdila mišljenje da u sindromu nemirnih nogu ne postoji jednostavna up- ili down-regulacija dopaminergičkih projekcije, već disregulacija u kojoj smanjena dopaminergička transmisija uzrokuje blage i umerne forme bolesti, dok povećana izaziva izražene tegobe. U saglasnosti sa ovim stavom je i augmentacija nakon korišćenja dopa agonista, koja dovodi do pogoršanja bolesti usled povećanja koncentracije dopamina u CNS-u.

Za razliku od studija koje su se bavile isključivo dopaminergičkom osnovom SNN, bez definitivnog zaključka, one koje su svoju pažnju usmerile na *nivo gvožđa u CNS* imale su konzistentne rezultate o insuficijenciji gvožđa u SNN i smanjenoj koncentraciji u neuromelaninskim ćelijama substantiae nigrae. U centralnom nervnom sistemu gvožđe se u najvećoj koncentraciji nalazi u neuromelaninskim ćelijama substantiae nigrae, nc. ruber-u, strijatumu i dubokim jedrima cerebeluma - regionima povezanim sa motornom funkcijom. Gvožđe utiče na sintezu dopamina, kao jedan od esencijalnih kofaktora tirozin-hidroksilaze, pri čemu deficit gvožđa može uticati na smanjenu aktivnost ovog enzima (153). Takođe, učestvuje u regulaciji ekspresije ćelijskog adhezionog molekula Thy-1. Thy-1 reguliše oslobađanje neurotransmitera iz vezikula u CNS-u, kao i na nivou aksonalnih konekcija između SN i strijatuma. Studija Wang i saradnika pokazala je značajno smanjenu koncentraciju Thy-1 u SN kod idiopatskih formi RLS (149). Povezanost gvožđa i sindroma nemirnih nogu istaknuta je u radovima Ekboma i Nordlandera sredinom prošlog veka, a potvrđena pojavom simptomatskog sindroma u bolestima i stanjima sa deficitom gvožđa. Ipak, studije u opštoj populaciji nisu pokazale značajnu razliku u nivou hemoglobina, serumskog gvožđa, transferina u plazmi, koncentracije serumskog feritina, vitamina B12 i folne kiseline, ali su pokazale porast solubilnog transferinskog receptora. Solubilni transferinski receptor je potentni marker deficita gvožđa, čiji skok predstavlja inicijalnu reakciju organizma na hipoferemiju (154). U likvoru su detektovane snižene koncentracije gvožđa i feritina, te povišene koncentracije transferina, što je sugerisalo deficit u CNS (155). Primećeno je da rani početak tegoba (pre 45. godine) značajno korelira sa nižim vrednostima feritina u likvoru (156). Deficit gvožđa u centralnom nervnom sistemu

potvrđen je i ispitivanjem proteina koji su značajni za njegov metabolizam u neuromelaninskim ćelijama SN: feritina, feroportina (transmembranski protein koji transportuje Fe iz ćelija), transferinskih receptora, transferina i divalentnih metala transportnog proteina 1 (DMT-1). Istraživanja su pokazala signifikantno smanjenje većine proteina kod obolelih osoba (čak i transferinskog receptora, što se nije uklapalo u očekivano povećanje u deficitu gvožđa), uz značajno povećanje transferina. Postoji i snižena aktivnost gvožđe-regulatornih proteina (iron regulatory protein-IRP), odnosno snižena koncentracija i aktivnost IRP-1, uz očuvane nivoe IRP2. IRP regulišu ekspresiju mRNA transferinskog receptora i feritina, povećavajući i smanjujući stvaranje ovih proteina u zavisnosti od nivoa gvožđa u organizmu. Pretpostavljeno je da smanjena aktivnost IRP1 dovodi do destabilizacije transferin receptorske mRNA, smanjuje ekspresiju transferinskog receptora na površini ćelije, i na taj način smanjuje unos Fe u ćeliju (157). Obolele osobe imaju i izmenjene vrednosti hepcidina, peptidnog hormona koji vezivanjem za feroportin inhibira oslobađanje gvožđa u ćelijama, u likvoru i neuromelaninskim ćelijama. Naime, pokazana je značajno niža koncentracija pro-hepcidina (pro-hormona) u likvoru kod osoba sa ranim početkom tegoba, ali ne i kod kasnog početka tegoba. Takođe, dokazana je signifikantno veća koncentracija pro-hepcidina u neuromelaninskim ćelijama. Hepcidin reguliše oslobađanje gvožđa delovanjem na feroportin eksprimiran na epitelijalnim ćelijama horoidnog pleksusa i endodimalnim ćelijama ventrikula (158), te reguliše apsorpciju gvožđa u intestinalnoj sluznici. U horoidnom pleksusu primećeno je smanjenje koncentracije gvožđa i H-feritina, uz porast mitohondrijalnog feritina, transferina, transferinskog receptora i DMT1. Takođe, u endotelnim ćelijama krvno-moždane barijere smanjena je koncentracija H feritina, transferina i transferinskog receptora, dok su koncentracije DMT1, feroportina, pro-hepcidina i L-feritina nepromenjene u odnosu na zdrave osobe. Ovo sugerise da endotelne ćelije nemaju samo jednostavnu transportnu ulogu, već da, naprotiv, aktivno učestvuju u regulaciji Fe u CNS-u. Moguće da njihovi ograničeni kapaciteti deponovanja gvožđa ne mogu adekvatno da reaguju na diurnalne varijacije gvožđa, kao ni na stanja povećanih potreba (trudnoća), što izaziva simptome SNN (159).

NMR studije otkrile su značajan pad koncentracije gvožđa u SN, putamenu, ne ruberu i palidumu pacijenata sa SNN (160,161), što je potvrđeno i autopsijskim studijama (153). *Transkranijalna sonografija* pokazala je značajnu hipoehogenost SN koja je specifična i senzitivna za idiopatski RLS i korelira sa depozitima gvožđa u ovoj strukturi (162), ali su promene

viđene i u *nc ruberu* i *nc raphes* (163). Povezanost deficita gvođđa i funkcionisanja dopaminergičkog sistema ispitivana je na eksperimentalnim pacovima sa deficijencijom gvođđa pri čemu je pokazano da postoji značajan porast koncentracije fosforilisanog TH (pTH) u putamenu, uz porast i TH i pTH u SN, te smanjen nivo D2 receptora u homogenizatu putamena koji je korelirao sa težinom kliničke slike. Ovo bi moglo da znači da su deficit gvođđa i RLS primarno povezani sa povećanom presinaptičkom dopaminergičkom aktivnošću, a da stepen težine bolesti utiče na denzitet D2 receptora tako da osobe sa težim oblicima bolesti imaju smanjen denzitet i obrnuto, što objašnjava razliku autopsijskih i imidžing studija (164). Deficit gvođđa, moguće, povećava aktivnost tirozin hidroksilaze i koncentraciju ekstracelularnog dopamina sa posledičnim smanjenjem DAT na površini ćelijske membrane, a u uznapredovalim slučajevima smanjuje broj D2 receptora (165). Promene postoje i na nivou ćelijskih organela. U ćelijama SN obolelih osoba postoji povećan broj mitohondrija, sa povećanim nivoom mitohondrijalnog feritina, i posledičnim smanjenjem gvođđa u citosolu (166). Na kraju, sva patološka stanja koja kompromituju raspoloživost gvođđa u CNS-u povećavaju rizik od ispoljavanja simptoma RLS-a. Ipak, deficit gvođđa nije neophodan, niti dovoljan, da izazove sindrom nemirnih nogu. Mnogi pacijenti nemaju deficijenciju, ili se ne može detektovati raspoloživim tehikama, dok svega 30% pacijenata sa potvrđenim deficitom razvije simptome (167).

Nedovoljno jasni zaključci istraživanja baziranih prvenstveno na područje strijatuma, kao i priroda sindroma sa ispoljenim senzornim i motornim simptomima, ukazali su na moguću zahvaćenost **drugih struktura CNS**: korteksa, ekstrastrijatnih subkortikalnih struktura, kičmene moždine, kao i perifernog nervnog sistema. Istraživanja strukturnih promena mozga pacijenata sofisticiranim neuroimidžing metodama- **voxel-base morfometrijom (VBM)** i „**diffusion tensor imaging**“ (**DTI**), varirala su u rezultatima od smanjenja (168, 169), do povećanja (170) pojedinih moždanih struktura, a preko studija koje nisu pokazale nikakve promene (171, 172, 173). Smanjenje je viđeno u predelu levog hipokampusa, srednjeg orbitofrontalnog girusa (168), a potom i primarnog somatosenzornog korteksa obostrano i levostranog primarnog motornog korteksa (što je koreliralo sa težinom i dužinom trajanja tegoba) (169). Povećanje je otkriveno u nivou sive mase pulvinara bilateralno (170). Istraživanja bele mase sa proračunom regionalne frakcionalne anizotropije, kao kvantitativnog markera integriteta, pokazala su redukciju u multiplim subkortikalnim zonama u blizini primarnog i asocijativnog motornog i senzornog

korteksa, motornim projekcionim vlaknima, desnom talamusu (ne posterior ventro-lateralis koje ima aferentne projekcije ka motornom korteksu) i levom prednjem cingulumu (174). Mijelin proizvode oligodendrociti, ćelije sa najvećim deponiranjem gvožđa u CNS. Ove ćelije jedine, sem horoidnog pleksusa, proizvode transferin, mada ga ne sekretuju. One su bogate enzimima koji zahtevaju gvožđe za svoju bioaktivnost. Pokazano je da u SNN postoji smanjenje svih proteina mijelina, kao i transferina i H-ferritina. VBM je imala smanjenje bele mase u blizini precentralnog girusa (Brodmannova area 9), dorzalnog medijalnog korpusa kalozuma (povezuje primarna motorna i somatosenzorna polja) i prednjem cingulumu (175). S obzirom na studije koje su utvrdile kontinuirani razvoj mijelina i u adultnom dobu (176), potreba za gvožđem je konstantna, te deficit gvožđa, evidentan u RLS, može uzrokovati promene bele mase (što je moguće objašnjenje udruženosti multiple skleroze i SNN), i uticati na ispoljavanje simptoma. Primena *transkranijalne magnetne stimulacije (TMS)* kod obolelih osoba pokazala je očuvanu funkciju kortikospinalnog trakta, uz smanjenje intrakortikalne inhibicije, odnosno povećanje facilitacije, što se manifestovalo skraćivanjem perioda tišine nakon stimulacije (177,178). Primena TMS kod zdravih osoba izaziva porast amplitude motornih evociranih potencijala (MEP) odmah nakon kratkog perioda motorne aktivnosti (post-exercise facilitation), kao i nakon perioda mirovanja oko 15 minuta (delayed facilitation), što se tumači prolaznom ekscitacijom motornog korteksa, odnosno intrakortikalnom sinaptičkom reorganizacijom nakon ponavljane određene motorne aktivnosti. Odložena facilitacija može biti deo procesa motornog učenja. Ispitivanje ovih parametara kod pacijenata sa SNN pokazalo je odsustvo facilitacije nakon aktivnosti, kao i odsustvo odložene facilitacije, što može sugerisati smanjen ili izmenjen plasticitet korteksa. Nakon primene dopagonista došlo je do uspostavljanja odložene facilitacije, sa tendencijom porasta amplitude MEP neposredno nakon aktivnosti, ali bez statističke značajnosti. Može se zaključiti da dopamin ima važnu ulogu u ponovnom uspostavljanju kortikalnog plasticiteta i centralne motorne inhibicije obolelih osoba (179), te da disfunkcija subkortikalnih dopaminergičkih struktura leži u osnovi izmenjene kortikalne ekscitabilnosti. Pojedine studije nisu našle značajne funkcionalne promene nakon TMS (180). Elektroencefalografske studije su proučavale desinhronizaciju mu i beta talasa vezanu za određenu motornu aktivnost (PLMS, PLMW, voljnu aktivnost), kao i beta sinhronizaciju nakon aktivnosti. Nije postojala desinhronizacija pre PLMS, dok je prethodila PLMW i voljnoj aktivnosti. Amplituda talasa pri desinhronizaciji bila je signifikantno veća kod pacijenata u večernjim časovima u odnosu na

kontrolnu grupu. Nasuprot, sinhronizacija beta talasa usledila je uvek nakon PLMS (u frontocentralnim i centralnim područjima), kod većine pacijenata nakon PLMW (centralnim, fronto- i parijetocentralnim regionima) i voljne aktivnosti (u centralnim područjima). Ova studija potvrdila je zaključke prethodnih, koje su pokazale odsustvo Bereitschaftspotential-a pre PLMS i PLMW (181), da korteks nije uključen u generisanje PLMS, već subkortikalne strukture, koje utiču na ekscitabilnost kičmene moždine. Pretpostavlja se da korteks normalno periodično prima informacije (većinom somestetičke) koje dovode do programiranja pokreta, te da usled smanjene kortikalne inhibicije u SNN ima preteranu reakciju na senzorne informacije koje prethode PLMW, što u ovom slučaju rezultira nevoljnim pokretima (182). Još jednu potvrdu da PLMS nisu vezani za aktivaciju korteksa dala je studija Manconia i saradnika koji su pokazali da, iako se PLMS javljaju često vezani za aurosal-e i cyclic alternating pattern (CAP) promene na EEG-u, oni nisu uzrok, niti posledica, ovih kortikalnih dešavanja. Ipak, mogu uticati na njih pozitivnim feedback-om i doprineti poremećajima spavanja i autonomnoj disfunkciji. Ovo objašnjava činjenicu da će terapija dopaagonistima uticati na smanjenje PLMS, verovatno delovanjem na D2/3 receptore dorzalnih rogova kičmene moždine, sa veoma blagim efektom na kortikalne promene, dok će terapija klonazepamom smanjiti nestabilnost EEG-a, bez efekta na PLMS. Klonazepam, kao GABA agonista, deluje na talamokortikalne projekcije smanjujući kortikalnu ekscitabilnost, povećanu u RLS, kao i abnormalne senzorne inpute (183). Moguće je da se ovi fenomeni nalaze pod uticajem jednog generatora, koji možda pripada simpatičkim granama autonomnog nervnog sistema. Tako, oboljenja koja dovode do autonomne nestabilnosti (narkolepsija, sleep apnea i REM sleep behavior disorder) mogu biti udružena sa PLMS, kod pacijenata sa genetskom predispozicijom (184). Ovo otvara pitanja o terapiji SNN i mogućim kombinacijama lekova, koje, uz dopaagoniste, mogu uključujući i opijate, antiepileptike i dr.

Uloga opijata u sindromu nemirnih nogu potvrđena je PET studijama, koje su dokazale povećano vezivanje liganda za opijatne receptore u talamusu, što je negativno koreliralo sa težinom simptoma (185). Brza opijatna detoksikacija može izazvati simptome slične SNN (186), dok primena opijata u terapiji RLS ima pozitivne efekte, koji se mogu blokirati opijatnim antagonistima, ali i antagonistima dopamina. Ovo je potvrdilo povezanost opijatnog i dopaminergičkog sistema, što je pokazano u in vitro studijama sa gvožđe deficijentnim ćelijama. Naime, deprivacija gvožđa dovodi do smrti ćelija substantiae nigrae, zavisno od doze i dužine trajanja deficita. Međutim, čak i kratko trajanje deficita gvožđa (24-48 h) dovodi do odložene

ćelijske smrti. Dodavanje agonista opijatnih delta receptora deluje neuroprotektivno i smanjuje propadanje kulture ćelija SN, kao i odloženu ćelijsku smrt (187). Studije su pokazale da deficit gvožđa u kulturi ćelija SN dovodi do aktivacije gena p53, koji izaziva DNA oštećenje i apoptozu, što može biti suprimirano delovanjem delta agonista (188). Autopsijske studije otkrile su značajno sniženje beta-endorfina i met-enkefalina u ćelijama talamusa, bez promene u SN pacijenata sa SNN (189). Ovo znači da su endogeni opioidi smanjeni u senzornim, ali ne i u motornim putevima obolelih osoba. Takođe, to ukazuje na moguću veću ulogu μ -receptora u SNN, te objašnjava dobru reakciju nakon primene μ -receptor agonista. Moguće je da deficit opioidnih receptora u talamusu uzrokuje izmenjen prenos bolnog stimulusa preko talamokortikalnih projekcija, što izaziva urgentnost pokreta. Deficit gvožđa, moguće, uzrokuje talamičku opioidnu hipofunkciju, ili su senzorni inputi na nivou talamusa izmenjeni zbog hipofunkcije A11 projekcija. Ovo može biti uzrok poremećaja prenosa na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine preko tr. spinothalamicus-a, kao i promene simpatičkih impulsa ka mišićima i posledično ka dorzalnim rogovima (190).

Proučavanja *subkortikalnih struktura* pokazala su da je moguća izvesna uloga nc. rubera, nc. olivaris inferiora i cerebeluma u nastanku simptoma. Nc. olivaris inferior i nc. olivaris accesorius kontrolišu aferentne impulse koji dolaze iz kičmene moždine preko tr. spinoolivaris i prosleđuju ih ka cerebelumu tr. olivocerebellarisom. Smatra se da ove strukture redukuju upliv senzornih aferentnih informacija u toku pokreta, što može objasniti smanjenje senzornih simptoma kretanjem i pojavu tegoba u mirovanju (191). Gabaerگیčke projekcije iz cerebeluma završavaju se u donjem olivarnom kompleksu, inhibirajući odgovor na perifernu stimulaciju (192). Disfunkcija ovih struktura može objasniti povezanost sa određenim spinocerebellarnim ataksijama- SCA1, 2, i 3 u kojima na pojavu RLS utiče vreme aktivacije CAG ponovaka, a ne njihova dužina. Takođe, nije primećena promena u perifernim nervima, što znači da u nastanku RLS u SCA ulogu imaju centralni mehanizmi (moguće degeneracija strijatuma i SN viđena u ovim SCA mutacijama) (193). Važnu ulogu u ovom sistemu ima i nc. ruber čija 2 dela, magnocelularni i parvocelularni, primaju aferentne impulse iz cerebeluma. Jedro ima fazička izbijanja akcionih potencijala, sa malom toničkom komponentom, a štetni aferentni stimulusi mogu izazvati ritmičku aktivnost koja korelira sa mišićnom aktivnošću u SNN (191).

Posebnu ulogu u ispitivanju patofiziologije SNN ima *kičmena moždina*. Pojava simptoma kod pacijenata sa kompletnom lezijom kičmene moždine, spinalnom ishemijom (194,195), ili nakon

spinalne anestezije (196) govori o posebnim mehanizmima nezavisnim od uticaja supraspinalnih struktura. Kod eksperimentalnih životinja dokazano je postojanje centralnog generatora pokreta (197), što sugerise da bi disfunkcija supraspinalnih inhibitornih mehanizama mogla dovesti do hiperekscitacije kičmene moždine, sniženja praga izbijanja akcionih potencijala i većeg prostornog širenja fleksornog refleksa kod pacijenata sa RLS, naročito u toku spavanja (198). Takođe, ovo bi mogao biti uzrok generisanja ritmičke koordinisane aktivnosti (101). Pojava PLM na rukama i nogama mogla bi se objasniti postojanjem 2 centra, cervikalnog i lumbalnog, pri čemu bi poremećaj senzomotorne integracije na bilo kom nivou KM mogao amplificirati senzorne impulse i izazvati potencijale u oba generatora (199). Funkcionisanje spinalnih neurona menja se u toku spavanja pod uticajem pontine inhibitorne aree, koja vrši supresiju ascendentnih senzornih informacija i aktivnosti motoneurona u REM fazi. Zbog ovoga u REM fazi izostaju PLMS (101). Aktivnost neurona zavisi od lokomotorne aktivnosti - u toku kretanja pojačava se presinaptička kontrola aferentnih impulsa na nivou dorzalnih rogova, koja traje nekoliko minuta duže od kretanja (200), što može doprineti tranzitornom smanjenju tegoba kod obolelih osoba.

Senzorimotorna integracija na nivou kičmene moždine nalazi se pod uticajem više neurotransmiterskih sistema. Dopaminergički neuroni se ne nalaze u kičmenoj moždini, već projekcije potiču iz A11 diencefaličke grupe, sa malim brojem vlakana iz pars compacta SN (201). Projekcije se završavaju u dorzalnim, ventralim rogovima, intermediolateralnim kolumnama i oko centralnog kanala, na svim nivoima kičmene moždine. D1 i D2 receptori se nalaze u svim strukturama, dok su D3 receptori u dorzalnim rogovima i pericentralno (202). Disfunkcija diencefaličkih dopaminergičkih projekcija mogla bi izazvati spinalnu hiperekscitabilnost i SNN (198), čiji cirkadijalni ritam može biti objašnjen inputima iz nc suprachiasmatisa ka A11 neuronima (203, 204). Funkcija DA neurona nalazi se i pod uticajem NMDA receptora čija aktivacija izaziva izbijanje potencijala DA neurona, a neka istraživanja pokazala su pozitivan efekat nakon primene NMDA antagonista-ketamina (205) i amantadina (206), te nakon intravenske primene magnezijuma (inaktivira NMDA receptore). Da spinalni mehanizmi RLS nisu samo dopaminergički, pokazuje i administracija L-DOPA kod eksperimentalnih životinja, koja je aktivirala i noradrenegričke neurone, a čiji efekti su bili blokirani i DA-antagonistima i antagonistima $\alpha 1$ i $\alpha 2$ receptora. Noradrenalin na nivou KM potiče iz A5, A6 (locus ceruleus) i A7 regiona, čije projekcije se prostiru u svim delovima KM. Preko $\alpha 1$ receptora noradrenalin ostvaruje pro-nociceptivni efekta, dok preko $\alpha 2$ receptora deluje

antinociceptivno, što objašnjava efekat klonidina, α 2-antagoniste, na smanjenje simptoma RLS (207). Takođe, slično NMDA receptorima, noradrenalin može izazvati aktivaciju DA neurona, što može biti drugo objašnjenje za efekat klonidina (207). Čelije locusa coeruleusa primaju dopaminergičke projekcije iz A11 regiona i nalaze se pod velikim uticajem opioidnih neurona. Disfunkcija opijatno-dopaminergičkih konekcija može generisati senzorne simptome na nivou dorzalnih rogova, kao i repetitivnu motornu aktivnost preko spinalnih generatora (101). Inhibitorni mehanizmi na nivou KM posredovani su i GABA-om, koja efekat ostvaruje presinaptičkom, postsinaptičkom inhibicijom i preko interneurona koji oslobađaju ovaj neurotransmiter. Ovo objašnjava efekat klonidina, gabapentina i baklofena na smanjenje simptoma SNN (101). Izmenjeno funkcionisanje navedenih neurotransmiterskih sistema uzrokuje poremećaj kontrole aferentnih impulsa i centralnu senzitivaciju, što može biti uzrok hiperalgezije za oštar bol izazvan ubodom iglom, koji je posredovan A δ vlaknima (208), i potvrđen i u idiopatskim i simptomatskim formama RLS (209). Smanjen perceptivni prag za pritisak i vibracije, takođe detektovan u primarnom RLS (209), može se objasniti porastom ekscitabilnosti proprioceptora ili relejnih neurona KM, odnosno poremećajem inhibitornih mehanizama. U sekundarnim formama primećena je hipestezija za toplotne draži i hladnoću koja govori o postojanju neuropatije tankih vlakana i porastu praga izbijanja za ove senzacije, koja možda može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi od primarnih formi (209,210,211).

Proučavanje sekundarnih formi sindroma nemirnih nogu, komorbiditetnih oboljenja, kao i porast prevalencije kod osoba zaraženim humanim imunodeficientnim virusom, streptokokusom, mikoplazmom, borelijom, i dr, te značajna povezanost sa sistemskim lupusom eritematodesom, sindromom iritabilne bešike i „small intestinal bacterial overgrowth“ (SIBO)(definiše se kao porast preko 10^5 kolonija funkcionalnih jedinica koje u nivou distalnog ileuma dovode do malapsorpcije vitamina, malnutricije), sugerise moguću ulogu **inflammatory i imunoloških mehanizama**. Pregledom literature ustanovljeno je da je veliki broj oboljenja u kojima može doći do ispoljavanja RLS povezan sa inflamacijom i aktivacijom imunog odgovora, kao i sa SIBO, uz porast proinflammatory interleukina (IL 6,1,2,4,12,17,18), tumor nekroze faktora- α (TNF- α) i dr. Ipak, studije nisu potvrdile promenu u serumskim citokinima, komponentama komplementa, IL 6, TNF- α , a pokazale su porast C-reaktivnog proteina kod obolelih osoba, uz korelaciju sa porastom PLMS indeksa (212;100). Potvrđeno je da inflamatorni i imunološki mehanizmi mogu izazvati deficijenciju gvožđa, pre svega stimulacijom produkcije

hepcidina. Povećani nivoi hepcidina dokazani su u sekundarnim SNN: reumatoidnom artritisu, trudnoći, anemiji sa deficitom gvožđa, gojaznosti, terminalnim fazama bubreže insuficijencije, SIBO, hroničnim bakterijskim infekcijama, i dr. Drugi potencijalni mehanizam jeste molekularna mimikrija koje je primećena u infekciji Mycoplasma-om, na ćelije *M. caudatus* i *M. putamena* (213), kao i u drugim infekcijama (HIV, hepatitis C, borelija, streptokokus, citomegalo virus i dr.) (214,215). Ovo je jedno od mogućih objašnjenja za povezanost sa multiplom sklerozom, te pojedinim perifernim neuropatijama. Pored navedenog, inflamatorno-imunološki mehanizmi mogu delovati preko ekspresije gena uključenih u patogenezu RLS (100), kao i povećanjem aktivnosti azot-oksida (NO) sintetaze. Povećana ekspresija gena za azot-oksida sintetazu i njena povećana aktivnost potvrđene su kod pacijenata sa RLS (216). Takođe, primećeno je da povećana aktivnost azot-oksida sintetaze uzrokuje porast NO, hipoksija-inducibilnog faktora 1 (HIF 1), porast nitracije proteina i nitrotirozina u ćelijama SN u normoksijskim uslovima, kao i HIF-2 α i vaskularnog endotelnog faktora rasta u endotelu mikrovaskulature mozga. Porast HIF 1 dovodi do povećanja tirozin-hidroksilaze, kao i pTH, dok NO smanjuje aktivnost IRP1 i povećava aktivnost IRP2, što je viđeno u drugim studijama. Sam NO smanjuje intracelularno gvožđe vezivanjem za gvožđe-nitrozil komplekse. Ovo može objasniti povećanu aktivnost TH i pTH u uslovima deficita gvožđa (217). U drugim istraživanjima, praćenjem NO (kao antioksidanta i markera funkcije endotela) i drugih markera oksidativnog stresa (advanced oxidation protein products, molekula tiol grupe - kao markera oksidativnog oštećenja proteina; malondialdehida kao markera lipidne peroksidacije), primećeno je suprotno - smanjenje NO i tiola, a porast produkata oksidacije proteina i malondialdehida. Time je smanjena endotelna uloga NO, što može biti razlog povećane udruženosti sa kardiovaskularnim oboljenjima, i izmenjenog uticaja na dopaminergičku transmisiju. Povećanje lipidne peroksidacije odnosno malondialdehida, te produkata oksidacije proteina, znak je povećanog oksidativnog stresa u sindromu nemirnih nogu, što rezultira povećanom antioksidativnom aktivnošću tj. povećanom potrošnjom tiola i NO u antioksidativnim procesima. Smanjenje oksidativnog stresa jedna je od mogućih novih terapijskih strategija SNN (218). Povezanost sa kardiovaskularnim, cerebrovaskularnim bolestima, metaboličkim sindromom i depresijom može se objasniti ne samo već navedenim mehanizmima, nego i povećanom aktivnošću hipotalamo-pituitarno-adrenalnog sistema, detektovanom kod pacijenata sa RLS, koja je praćena povećanom produkcijom kortizola u toku noći, kada se očekuje fiziološki pad njegove koncentracije (219).

Na osnovu dosadašnjih studija može se zaključiti da u osnovi sindroma nemirnih nogu ne leže strukturne ili mikrostrukturne promene, već funkcionalni i metabolički poremećaji, koji nisu vezani za jedan moždani region, niti jedan funkcionalni sistem CNS-a. PET i SPECT studije su pokazale disfunkciju dopaminergičkog nigrostrijatnog i mezolimbičkog puta, sa hiperfunkcijom u jednom, a hipofunkcijom u drugim istraživanjima. Funkcionalne NMR studije stavile su akcenat na procese u različitim cerebralnim areama koje pripadaju sensorimotornom i limbičkom sistemu. Limbički sistem može biti uključen u nastanak urgencije pokreta, modifikaciju nociceptivnih impulsa, kao i afektivno-motivacione sensorimotorne procese. Takođe, učestvuje u razvoju depresivnosti, anksioznosti, kognitivnih poremećaja i simpatičke disfunkcije. Na kraju, moguće je da deficit gvožđa pokreće disfunkciju dopaminergičkog i drugih neurotransmiterskih sistema, dovodi do disregulacije limbičkih projekcija, poremećaja sensorimotornih procesa i nastanka SNN. Nadamo se da će buduće studije uspeti da definišu patofiziološke mehanizme ovog veoma interesantnog sindroma.

8. Genetika

Pored dopaminergičke disfunkcije i deficita gvožđa, siguran uticaj na pojavu sindroma nemirnih nogu ima nasleđivanje. Studije genoma mapirale su nekoliko lokusa na sledećim hromozomima: *12q12-q21 (RLS 1) (220)*, *14q13-q31 (RLS 2) (221)*, *9p24-p22 (RLS 3) (222)*, *2q33 (RLS 4)*, *20p13 (RLS 5) (223)*, *6p21 (RLS 6)*, *2p*, *16q (224)*, *13 q (225)*, *19p (RLS 7) (226, 227)*, *4q*, *17p (228)*, *16p (229)*. Svi lokusi su povezani sa autozomno-dominantnim tipom nasleđivanja, sem lokusa na 12q koji je nasledljiv autozomno-recesivno, što je potvrđeno u nekoliko studija (226). Ispitivan je putativni funkcionalni polimorfizam pojedinačnih nukleotida (single nucleotide polymorphisms=SNPs) gena koji su u blizini mapiranih lokusa ili onih koji su na neki način povezani sa patofiziologijom bolesti. Tako su praćeni SNPs u genima za dopaminske receptore D1-5, DAT, TH i dopamin beta-hidroksilazu, te GABA A receptor i alfa 1 subjedinicu glicinskog receptora, bez uspeha (230, 231). Potvrđen je polimorfizam gena za monoaminooksidazu A (MAO A) kod žena, bez razlike u polimorfizmu MAO B, što nije potvrđeno u muškom polu (232). Studije su pokazale povezanost sa genom za neuralnu azot-

oksid sintetazu (NOS1) na lokusu RLS 1 (233). Studija Winkelman i saradnika iz 2007 godine na nemačkoj i kanadskoj populaciji, detektovala je 3 značajna regiona u genima za **MEIS 1 (2p14)**, **BTBD9 (6p21.2)**, te u genima za **MAP2K5/SKOR1 (15q23)** i **LBXCOR1 (15q23)** (234). Promene su viđene u intronima, na osnovu čega je zaključeno da postoji izmenjena ekspresija ili izmenjeno povezivanje gena. Nosioци jednog rizičnog alela imali su 50% veći rizik za nastanak bolesti, a teoretski rizik za nosioce sva 3 rizična alela bio je 20 puta veći. Ovo je potvrđeno i u kasnijim studijama (234, 235, 237). Povezanost sa RLS dokazana je i za gen **PTPRD (9p24.1-p23)** (238, 239). Međutim, i dalje nedostaje njihova jasna patofiziološka uloga. Sekvencioniranje egzona i egzon-intron prelaza u **MEIS 1** nisu pokazala mutacije, dok su promene viđene u intron sekvencama praćene značajno smanjenom ekspresijom MEIS 1 u moždanom tkivu homozigotnih nosilaca (240). MEIS 1 je deo transkripcione regulatorne mreže koja određuje identitet i povezanost spinalnih motornih neurona (241) i učestvuje u razvoju neuralne kreste (242). Gen sadrži homeobox domene koji su bitni u razvoju ekstremiteta, što može definisati sindrom nemirnih nogu kao potencijalno razvojni poremećaj. Takođe, snižena ekspresija MEIS 1 dovodi do povećane ekspresije feritina, DMT1 i, moguće, transferina u CNS-u (243), te može biti odgovor organizma na pad gvožđa u CNS-u. **BTBD9** gen kodira BTB/POZ domen-sadržeci-protein (244) i povezan je sa nivoima gvožđa u ventralnom delu mezencefalona eksperimentalnih miševa (245). Ustanovljeno je značajno sniženje (13%) nivoa serumskog feritina kod nosioca SNP rs3923809 alela u ovom genu (246). Takođe, povezan je sa razvojem ekstremiteta kod *Drosophila*-e, kao i sa nastankom PLMS, pri čemu neki istraživači smatraju da je veća njegova povezanost sa nastankom PLMS nego sindroma nemirnih nogu (247). **MAP2K5** i **LBXCOR 1** su članovi porodice mitogen-aktivirajućih protein kinaza i sadrže homeobox domene uključene u razvoj senzornih puteva dorzalnih rogova kičmene moždine (LBXCOR 1), kao i diferencijaciju mišićnih ćelija i neuroprotekciju dopaminskih neurona (MAP2K5) (167). **PTPRD** gen kodira za protein-tirozin-fosfataza receptor tip delta, što ga povezuje sa dopaminergičkim procesima.

Različita zastupljenost pojedinih alela u različitim etničkim grupama možda može objasniti razlike u prevalenciji koje su detektovane epidemiološkim studijama. Naime, u evropskoj populaciji postoji 55% homozigota za rizične alele BTBD9 gena, a svega 19% u populaciji Japana. Takođe, kod Evropejaca postoji 5% homozigota za kritične alele u MEIS 1 genu, a svega 2,3% kod Japanaca. Frekvencija homozigota za razične alele u MAP2K5/LBXCOR1 regionu je 45% kod evropejaca i svega 7% kod Japanaca (167). Prisustvo rizičnih alela može biti značajno i

kod simptomatskih formi bolesti što su pokazale studije genoma kod pacijenata sa SNN u terminalnim fazama bubrežne insuficijencije, gde je postojala značajna povezanost sa navedenim genskim lokusima, posebno BTBD9 (248). Sekvencioniranje egzona NGS metodom identifikovalo je variranja u 4 gena koja mogu uzrokovati RLS: *FAT2* (receptor za signalne puteve koji regulišu rast, ekspresiju gena, polaritet ćelija), *ATRN* (serumski glikoprotein ekspimiran na aktiviranim T ćelijama, kao i u ne ventrolateralis hypothalami gde učestvuje u regulaciji apetita i telesne težine), *WWC2* (nejasna funkcija), *PCDHA3* (pripada protocadherin familiji gena koji su ekspimirani na nivou sinaptičke pukotine i učestvuju u međućelijskim interakcijama, razvoju i povezivanju neurona) (249).

Fenotipska varijabilnost unutar porodica, inkompletna penetracija, genska heterogenost, fenokopije, kao i teškoće u dijagnostikovanju samog sindroma nemirnih nogu, za sada otežavaju donošenje definitivnih zaključaka o genetskoj osnovi ove bolesti. Pitanje je da li genska variranja imaju ulogu u ranom embrionalnom razvoju ili u starijem životnom dobu, i da li su neophodni određeni triger faktori koji će izazvati tegobe kod osoba sa genetskom predispozicijom. Odgovore će pružiti dalja ispitivanja.

9. Terapija

Terapijski principi u lečenju sindroma nemirnih nogu proizilaze iz pretpostavljene patofiziološke osnove i empirijskih saznanja koja su stečena u brojnim studijama. Odluka o uvođenju terapije najviše zavisi od učestalosti simptoma i težine kliničke slike. Pre uvođenja medikamentozne terapije, prvenstveno kod blagih do umerenih oblika, potrebno je pokušati sa *nefarmakološkim merama* i uspostavljanjem posebnih životnih navika. Pre svega, potrebno je obratiti pažnju na diurnalne varijacije i maksimalno ispoljavanje tegoba u prvim fazama sna (oko 24 č), i ukoliko je moguće pomeriti vreme usnivanja, kao i vreme ustajanja (na primer, spavati od 2-3 do 9-10 č). Pre usnivanja neophodno je sprovoditi aktivnosti koje održavaju budnost, a samo usnivanje treba da bude što je brže moguće. Treba izbegavati fizičku aktivnost 4-6 sati pre odlaska u postelju, dok ritam spavanja treba da se odvija po ustaljenoj satnici. Takođe, prostorija u kojoj se spava mora biti tiha i provetrena, a krevet adekvatan. Pre usnivanja mogu se sprovoditi vežbe relaksacije ili slušati opuštajuća muzika. Ne treba uzimati veću količinu hrane pre

usnivanja, ali ne treba ni legati gladan u postelju, te se preporučuju mali, laki obroci. Izbegavati konzumiranje kafe, čaja ili kafetinskih napitaka nakon 16 časova, kao i smanjiti upotrebu alkohola i nikotina uveče. Ukoliko je moguće, izbegavati upotrebu antidepresiva, antipsihotika i antihistaminika, naročito kod mlađih pacijenata sa blagim do umerenim tegobama. (250, 251). Potrebno je izbegavati spavanje u toku dana, sem kratkog odmora u trajanju 15-20 minuta nakon ručka. Ukoliko pacijent ne uspe da zaspi nakon 30 minuta mirovanja u postelji, preporučuje se da napusti spavaću sobu i bavi se relaksirajućim aktivnostima (gledanje opuštajućeg TV programa, slušanje tihe muzike, rešavanje ukrštenica), sve dok ponovo ne oseti pospanost. U situacijama produženog mirovanja, kao što su sastanci, letenje avionom i sl., preporučuju se aktivnosti kao što su igranje kompjuterskih igrica, ručni rad, čitanje interesantnog štiva.... Ove mere mogu dovesti do kratkotrajnog poboljšanja, ali je kod većine pacijenata ipak potrebno uvesti adekvatne medikamente.

Najveći broj dosadašnjih istraživanja potvrdio je značajan efekat **dopaminergičkih lekova** i označio ih terapijom izbora u započinjanju lečenja. Prve studije vezane za ovu grupu lekova bazirane su na upotrebi levodope. Pokazano je da **levodopa**, u kombinaciji sa benzerazidom ili karbidopom, data u dozi od 125-250 mg 1 sat pre usnivanja (i po potrebi još jednom 3 sata nakon leganja), smanjuje motorne i senzorne simptome, težinu tegoba, kao i PLMS indeks i PLMS aurosal indeks. Takođe, popravljaja kvalitet sna, dužinu spavanja, kao i latencu usnivanja, što dovodi do povećanja zadovoljstva pacijenata (252). Neželjeni efekti levodope su slični ostalim lekovima ove grupe i obuhvataju mučninu, gastrointestinalne simptome, suvoću usta i vrtoglavicu, što predstavlja prihvatljiv rizik i ne zahteva poseban monitoring. Njenu upotrebu limitira augmentacija, koja nastaje na terapiji većim dozama, a može imati i rebound efekat, sa povećanjem PLMSI i simptoma u drugoj polovini noći ili rano ujutru (253).

Augmentacija je pogoršanje simptoma koje se manifestuje ranijim početkom tegoba u toku dana i bržim početkom u mirovanju, progresijom bolesti sa zahvatanjem ekstremiteta, te kraćim trajanjem efekta leka. Ona se javlja kod upotrebe svih dopaminergičkih lekova, i predstavlja jedan od ključnih neželjenih efekta ove terapije (254). Videopolisomnografske i farmakokinetičke studije pokazale su značajnu motornu hiperaktivnost tokom augmentacije, sa anarhičnim pražnjenjima potencijala motornih jedinica, grupisanim toničkim pražnjenjem i fleksornim spazmima koji su praćeni bolnim dizestezijama (255). Augmentaciju karakteriše porast koncentracije dopamina, te prekomerna stimulacija D1 receptora, što generiše periodične

pokrete ekstremiteta i bolnost. Studije su pokazale da glavni predisponirajući faktor može biti deficit gvožđa. Dijagnostički kriterijumi augmentacije su: uobičajeno vreme početka tegoba tokom dana, broj zahvaćenih delova tela, trajanje latence do početka tegoba u mirovanju, težina simptoma i terapijski efekat dopaminergičkih medikamenata (MPI dijagnostički kriterijumi za augmentaciju) (256). „European RLS Study Group“ razvila je novu skalu za procenu težine augmentacije- „Augmentation Severity Rating Scale“-ASRS koja predstavlja pouzdano i validno sredstvo za kvantifikovanje težine augmentacije i monitoring u kliničkim studijama (257).

Pored levodope u terapiji se koriste i **dopaminski agonisti**, a studije su ispitivale efikasnost i ergolinskih i neergolinskih agonista. Od ergolinskih agonista ispitivani su bromokriptin, pergolid i karbegolin, ali se njihova primena uglavnom ne preporučuje zbog neželjenih efekata (258). Evropska federacija neuroloških društava (EFNS) u svom vodiču iz 2012. godine preporučila je kratkotrajnu upotrebu pergolida, u dozi 0,4-0,55 mg/dan (nivo preporuke A), i u dužem vremenskom periodu (nivo preporuke C), ali je on zbog svojih neželjenih dejstava povučen sa tržišta u nekim evropskim zemljama. Slični su stavovi za upotrebu karbegolina, dok primena bromokriptina u dozi od 7,5 mg ima stepen preporuke B (259).

Najviše korišćeni lekovi jesu **ne-ergolinski dopaminski agonisti**, ropinirol i pramipeksol. **Ropinirol** je isključivi agonista D2-like receptora, dominantno D2 i D3. Studije su pokazale da je ropinirol efikasan u terapiji umerenih i teških oblika SNN, te da ne zahteva poseban monitoring. Od neželjenih efekata najčešće se javljaju mučnina, pospanost, glavobolja i vrtoglavica, bez pojave diskinezija ili dnevne pospanosti. Efikasan je u dozi od 2 mg pre spavanja, ali se može dati i u dozi od 4 mg. Studije su pokazale da značajno smanjuje PLMSI, povećava efikasnost spavanja (260), smanjuje dnevnu pospanost i povećava kvalitet života (261), te smanjuje anksioznost (262). Njegova upotreba zahteva posebno upozorenje pacijentima na mogućnost ekscesivne pospanosti i oprez u toku vožnje. Studije su pokazale i mogućnost augmentacije od 4%, 3% (klinički značajno), koja se obično ne javlja u prva 2 meseca terapije (263). **Pramipeksol** je takođe agonista D2 grupe receptora, dominantno D3 receptora. Studije su pokazale njegovu efikasnost u smanjenju PLMSI, PLMWI (264), smanjenju IRLS skora, te poboljšanju u Clinical Global Impression skali (CGI) (265). Takođe, pramipeksol signifikantno popravlja kvalitet života (266) i smanjuje latencu uspavlivanja. Najčešća neželjena dejstva leka su mučnina, glavobolja, nesаница i vrtoglavica. Preporučene dnevne doze su 0,25-1 mg u večernjim satima. Studija Hogl i saradnika pokazala je augmentaciju kod 9,2% pacijenata. Primena leka ne zahteva poseban

monitoring.(267). **Rotigotin** je sledeći D3/D2/D1 agonista, u vidu transdermalnih flastera koji se primenjuju jednom dnevno. Efikasan je u smanjenju IRLS skora, kao i poboljšanju prema CGI skali u svim dozama od 1-3 mg, uz dozno zavisno poboljšanje kvaliteta života (268). Neželjeni efekti leka su promene na mestu plasiranja flastera i mučnina. Sumanolol, D2 agonist, nije bio efikasan u kliničkim studijama, te se njegova primena ne preporučuje (stepen preporuke A) (269).

Dopaminergički lekovi koji se preporučuju u terapiji sindroma nemirnih nogu u terapijskom vodiču EFNS jesu rotigotin (stepen preporuke A) za kratkoročnu i dugoročnu terapiju, ropinirol u dozi 2,1-3,1 mg/dan (stepen A) za kratkoročnu i verovatno dugoročnu terapiju, i pramipeksol u dozi 0.25-0,75 mg/dan za kratkoročnu (stepen A) i dugoročnu (stepen preporuke B) terapiju (259).

Druga grupa lekova koja se primenjuje jesu **antiepileptici**. Studije su ispitivale efikasnost pregabalina, gabapentina, gabapentin enkarbila, okskarbazepina, lamotrigina i levetiracetama. **Gabapentin** je efikasan u terapiji simptomatskih (270) i idiopatskih formi (271), i značajno smanjuje IRLS skor, menja CGI skor, PGI skor, PSQI i PLM indeks. Naročito je efikasan kod pacijenata sa bolnim simptomima, i ima male neželjene efekte - periferne edeme, vrtoglavicu i pospanost (271). Njegova primena u kratkoročnoj terapiji ima stepen preporuke A u EFNS vodiču iz 2012. godine, dok je verovatno efikasan i u sekundarnim formama kod pacijenata na hemodijalizi (stepen preporuke B) (259). **Gabapentin enkarbil** takođe je efikasan u terapiji i posebno smanjuje broj noćnih buđenja, povećava 3. i 4. fazu sna, a skraćuje prvu fazu (272). Efikasan je u kratkoročnoj i dugoročnoj terapiji, u dozama 600 i 1200 mg/dan (stepen preporuke A) (EFNS 2012). **Pregabalin** u dozama 150-450 mg/dan značajno poboljšava IRLS skor, MOS skalu, adekvatnost i kvantitet sna, kao i PLMI, PLMAI i PLMW, SF-36 i CGI-I skor i njegova primena u kratkoročnoj terapiji ima stepen preporuke A (273, 274). Takođe, može biti efikasan u sekundarnim formama kod pacijenata sa polineuropatijom (275). Primena **okskarbazepina** u dozi 600 mg/dan može dovesti do potpunog polačenja tegoba u primarnim formama (276), dok **karbamazepin** zahteva dalja ispitivanja, a njegova primena je ograničena neželjenim dejstvima (277). **Valproati** se mogu primeniti u terapiji, ali uz poseban monitoring (278), dok **topiramidat** zahteva dalje ispitivanje. **Lamotrigin** se pokazao efikasnim u dozi od 360mg/dan (nivo dokaza IV) (279), kao i **levetiracetam** u dozi 1000 mg/dan (nivo dokaza IV) (280).

Opijati su našli svoje mesto u terapiji RLS, prvenstveno zbog njihove uloge u patofiziologiji bolesti. *Oksikodon* je efikasan u smanjivanju senzornih i motornih simptoma, te dnevne pospanosti. Utiče i na smanjenje aurosa i povećava efikasnost spavanja (281). Preporučuje se u lečenju primarnog SNN u prosečnoj dozi od 11,4 mg (stepen preporuke B) (259). *Metadon* je ispitivan u terapiji refrakternih formi i može se primenjivati u ovakvim slučajevima (282), dok je *tramadol* razvijao augmentaciju (283). *Opijati* razvijaju neželjene efekte u vidu vrtoglavice, mučnine, povraćanja, urinarne retencije, konstipacije, respiratorne insuficijencije, što ograničava njihovu terapijsku upotrebu. *Klonazepam* nije efikasan (284, 285) ili je njegova efikasnost manjeg stepena (stepen dokaza III) (286). Upotreba *zolpidema* i *amantadina* zahteva dalje ispitivanje, mada su neke studije pokazale njihovu efikasnost (287, 288). *Klonidin* efikasno smanjuje senzorne i motorne simptome RLS, naročito poboljšavajući započinjanje spavanja, te se njegova primena preporučuje (stepen preporuke B) (289).

Iako deficit gvožđa ima nesumljivo važnu ulogu u nastanku SNN, novije studije nisu potvrdile efikasnost parenteralne primene *gvožđa* u smanjenju simptoma. Naime, intravenska primena gvožđe sukroze nije imala uticaj na stepen težine simptoma procenjen IRLSSG skalom, niti na poboljšanje parametara sna u poređenju sa placebo (290, 291). Peroralna primena gvožđe-sulfata značajno poboljšava IRLS skor, ali ne utiče na poboljšanje kvaliteta života (292), dok intravenska primena gvožđe karboksimaltoze (500 mg podeljeno u 2 doze sa razmakom od 5 dana) poboljšava skor na skalama IRLS, CGI-I i QoL, a efekat traje oko 24 nedelje nakon inicijalnog tretmana (293).

Pored ovih medikamenata, koji su u brojnim studijama definisali svoje mesto u lečenju primarnih i sekundarnih formi bolesti, postoji veliki broj različitih lekova i nefarmakoloških procedura čija primena se i dalje ispituje kao što su: botulinski toksin (klasa III dokaza za smanjenje tegoba u prve 4 nedelje tretmana) (294), bupropion (klasa I dokaza da nije efikasan u terapiji) (295), infracrveno svetlo (klasa III dokaza da 30-to minutni tretman donjih ekstremiteta poboljšava IRLS skor) (296), folna kiselina i vitamin B 12 (nema dovoljno dokaza o njihovoj efikasnosti), magnezijum (klasa IV dokaza da magnezijum smanjuje simptome u sekundarnim oblicima u toku trudnoće (297), ali nije efikasan u idiopatskim formama (298), niti u renalnoj insuficijenciji), vitamin E (nedovoljni dokazi), fizioterapija (nedovoljni dokazi), aerobik (klasa III dokaza o efikasnosti u blagim primarnim oblicima, kao i u kod pacijenata na hemodijalizi)

(299, 300), hidrokortizon (utiče na smanjenje senzornih simptoma, nedovoljni dokazi) (301), ketamin (doprinosi redukciji tegoba, nedovoljni dokazi) (302), i dr.

Nedovoljna terapijska efikasnost, neželjeni efekti, augmentacija, nedostatak komparativnih studija, nedovoljno dugo praćenje pozitivnih efekata terapije, i druge manjkavosti dosadašnjih studija, obavezuju istraživače na dalja ispitivanja i pronalaženje najboljih terapijskih opcija u lečenju sindroma nemirnih nogu. Zbog uticaja na kvalitet života, socijalne kontakte, radnu sposobnost i drugo, sindrom nemirnih nogu nije samo problem pojedinca, već porodice, radne sredine, i društva u celini. Zato ovaj poremećaj zaslužuje veliku pažnju i posvećenost svih karika u lancu koji povezuje pacijenta, izabrane lekare u svim nivoima zdravstvene zaštite i istraživače koje neumorno tragaju za rešenjem ove zagonetke.

II RADNA HIPOTEZA

Očekuje se da prevalencija SNN u ispitivanoj populaciji ne prelazi 5-7%. Osim toga, pretpostavka je da prisustvo SNN utiče na pojavu depresivnosti, anksioznosti, poremećaje spavanja i, posledično, na kvalitet života obolelih.

III CILJEVI RADA

1. Utvrđivanje učestalosti sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora
2. Otkrivanje kliničkih specifičnosti pacijenata sa primarnim sindromom nemirnih nogu
3. Procena težine simptoma
4. Utvrđivanje prisustva komorbiditetnih stanja
5. Otkrivanje učestalosti porodičnih formi bolesti
6. Procena kvaliteta života pacijenata sa sindromom nemirnih nogu

IV BOLESNICI I METODI

Istraživanje je rađeno kao studija preseka u uzorku opšte populacije grada Sombora, u periodu od 1.09.2011-29.02.2012. godine, na reprezentativnom uzorku od 2112 stanovnika grada Sombora starijih od 18 godina. Veličina uzorka je izračunata na osnovu prevalencije SNN u evropskim zemljama (5%), uz alfa grešku od 5% i snagu studije (1-beta greška) od 80%. Ispitanici su identifikovani metodom slučajnog izbora iz biračkih spiskova. Dizajn studije podrazumevao je obilazak i intervjuisanje ispitanika po metodi „od vrata do vrata“. Prvi intervju obavili su edukovani medicinski tehničari sa visokom stručnom spremom. Svi ispitanici su popunili upitnik koji sadrži podatke o polu i godinama života i uključuje pitanja koja se odnose na četiri esencijalna dijagnostička kriterijuma i tri podržavajuća kriterijuma za SNN prema revidiranim kriterijumima IRLSG iz 2003 godine (12) (prilog A). Ispitanici koji su zadovoljili predviđene esencijalne kriterijume bili su testirani u cilju isključivanja simptomatskog SNN u Opštoj bolnici u Somboru i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Urađene su laboratorijske analize kojima su isključene bolesti bubrega, jetre, anemija, deficit gvožđa, bolesti štitne žlezde, šećerna bolest, deficit vitamina B12. Kod pacijenata suspektnih na postojanje polneuropatije urađen je EMNG. Isključeni su pacijenti kod kojih je poremećaj suspektno jatrogeni, kao i pacijenti sa drugim neurološkim oboljenjima u okviru kojih može postojati udruženost sa sindromom nemirnih nogu. Kod pacijenata kod kojih je poremećaj primarni, obavljeno je dalje ispitivanje.

Ispitanici sa primarnim SNN ispunili su sledeće upitnike:

- a. Opšti upitnik - koji određuje osnovne kliničke i demografske specifičnosti bolesnika (pol, uzrast, edukacija, bračno stanje, zanimanje, telesna visina, telesna težina, starost na početku bolesti, dužina trajanja bolesti, zahvaćenost delova tela, podaci o dosadašnjem lečenju, podaci o postojanju oboljenja koja mogu izazvati sekundarni SNN, postojanje komorbiditetnih stanja i analiza učestalosti istih oboljenja kod bračnog partnera, konzumiranje kafe, alkohola ili cigareta, izloženost stresnim situacijama, podaci o kvalitetu spavanja, procena dnevnog funkcionisanja) (prilog B)
- b. Za bolest specifične upitnike: Skala za ocenjivanje sindroma nemirnih nogu (International rating RLS scale) (12), Augmentation Severity Rating Scale (ASRS) (303),

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (304) (prilog C) i anksioznosti (305) (prilog D), Epworth Sleepness scale (306) (prilog E). Ovim skalama se procenjuje težina kliničke slike, prisustvo depresivnosti i anksioznosti i poremećaja spavanja. Skala za ocenjivanje sindroma nemirnih nogu ima 10 pitanja sa 5 ponuđenih odgovora koji mogu dati 0-40 poena. Rezultat 1-10 poena ukazuje na blag poremećaj, od 11-20 poena na umeren, 21-30 na težak, a 31-40 poena na veoma težak sindrom nemirnih nogu. Predviđena je prethodna validacija i kulturološka adaptacija pomenute skale i procena njenih metričkih karakteristika. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti ima 21 pitanje sa 5 ponuđenih odgovora, skor manji od 8 isključuje depresiju, između 17-24 označava minor, a više od 24 major depresiju. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti ima 14 pitanja koji pokrivaju somatske i psihičke simptome anksioznosti. Epworth skala pospanosti ima 8 pitanja koji mogu dati 0-24 poena. Rezultat 0-6 poena pokazuje da osoba nije pospana, 7-8 da postoji umerena pospanost, a 9 i više zahteva lekarsku pomoć.

- c. Standardni upitnik za procenu kvaliteta života SF-36 (validirana verzija za srpsko govorno područje) (307) (prilog F).

Statistička analiza

Statistička analiza prikupljenih podataka obuhvatila je izračunavanje vrednosti prevalencije SNN sa korespondirajućim 95% intervalima poverenja, kako za ukupnu populaciju, tako i specifičnu po polu i uzrastu. Svi upitnici i skale su skorovani prema odgovarajućim uputstvima. Za procenu povezanosti skorova i relevantnih kliničkih varijabli koristila se korelaciona i linearna regresiona analiza.

V REZULTATI

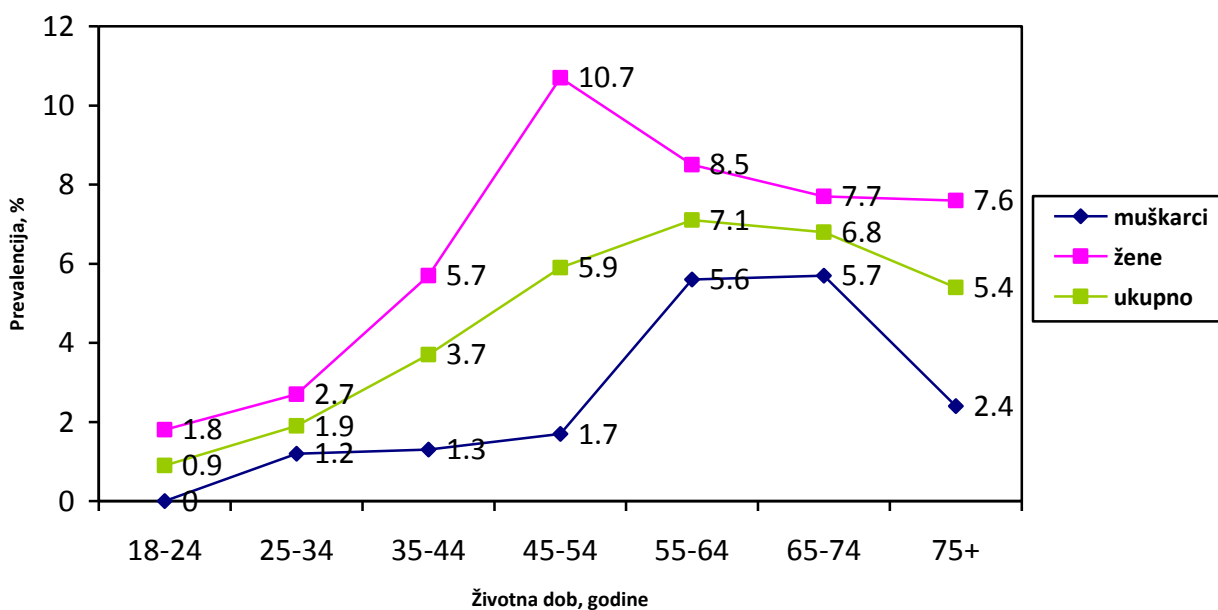
1. Prevalencija sindroma nemirnih nogu

Istraživanje je obuhvatilo 2290 ispitanika, od kojih 101 nije nađeno na navedenoj adresi, a 77 je odbilo da učestvuje u studiji, te je ukupan broj ispitanika koji su učestvovali u studiji 2112 (stepen odziva 92,2%). Studija je obuhvatila 1025 (48,5%) muškaraca i 1087 (51,5%) žena, što odgovara polnoj distribuciji u opštoj populaciji grada Sombora (35922 (47,2%) muškaraca i 40174 (52,8%) žena). Uzrasna distribucija ispitanika se statistički značajno razlikovala u odnosu na opštu populaciju Sombora ($p < 0,001$). Najmanji broj ispitanika bio je u kategoriji 18-24 godina (110 ili 5,2%), u grupi 25-34 godina je bilo 319 (15,1%), 35-44 godina 326 (15,4%), 45-54 godina 337 (16,0%), 55-64 godina 478 (22,6%), 65-74 godina 339 (16,1%) i preko 75 godina 203 (9,6%) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribucija ispitanika po polu i uzrastu i komparacija sa opštom populacijom grada Sombora

<i>Varijable</i>	<i>Ispitanici, broj (%)</i>	<i>Opšta populacija, broj (%)</i>	<i>p</i>
<i>Pol</i>			
-muški	1025 (48,5%)	35922 (47,2%)	0,229
-ženski	1087 (51,5%)	40174 (52,8%)	
<i>Uzrast</i>			0,001
- 18-24	110 (5,2%)	6634 (8,7%)	
- 25-34	319 (15,1%)	12361 (16,2%)	
- 35-44	326 (15,4%)	13463 (17,7%)	
- 45-54	337 (16,0%)	15570 (20,5%)	
- 55-64	478 (22,6%)	11488 (15,1%)	
- 65-74	339 (16,1%)	11191 (14,7%)	
- 75+	203 (9,6%)	5389 (7,1%)	
<i>Ukupno</i>	2112 (100,0%)	76096 (100,0%)	

Sva četiri esencijalna dijagnostička kriterijuma IRLSSG zadovoljilo je 107 od 2112 ispitanika. Od 107 pacijenata sa SNN bilo je 75 žena i 32 muškarca, te je prevalencija sindroma nemirnih nogu 5,1% (95%CI 4,2-6,2), sa statistički značajno većom učestalošću kod žena (6,9%, 95%CI 5,4-8,8) u odnosu na muškarce (3,1%, 95%CI 2,1-4,4) ($p=0,001$). Prevalencija je nešto niža nakon korekcije prema standardizovanoj evropskoj populaciji: 4,4% (95%CI 3,6-5,4), kod žena 6,2% (95%CI 5,1-7,6), a kod muškaraca 2,6% (95%CI 2,1-3,2). Prema uzrasnim grupama, postoji statistički značajna razlika u učestalosti RLS u oba pola u kategorijama 55-64 godine (7,1%) i 65-74 (6,8%) ($p=0,004$) u odnosu na ostale uzrasne grupe, dok je u svim kategorijama značajno veća učestalost kod ženskog pola. Učestalost je blago progredirala do 64. godine, nakon čega dolazi do smanjenja prevalencije (grafikon 1.).



Grafikon 1. Prevalencija SNN po uzrasnim kategorijama

Prosečna starost ispitanika sa sindromom nemirnih nogu bila je $57,6 \pm 13,4$ godine, što se značajno razlikuje od prosečne starosti ispitanika bez tegoba- $51,6 \pm 17,1$ godina ($p=0,001$).

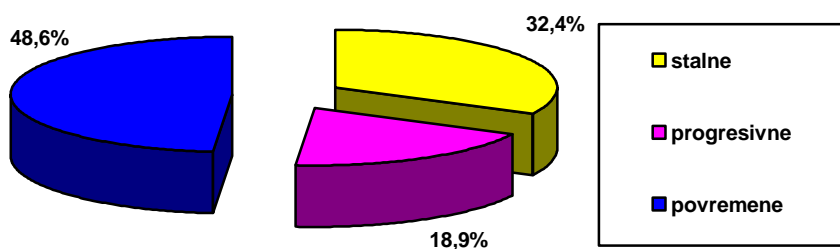
Od 107 pacijenata sa SNN klinički je ispitano 94 pacijenta dok je 13 odbilo dalje ispitivanje. Najveći broj pacijenata je bio nižeg obrazovnog profila sa završenom osnovnom (44,7%) ili srednjom školom (43,6%), koji su po zanimanju bili zemljoradnici (8,5%), radnici (47,9%),

domaćice (18,1%) i službenici (13,8%), a najmanji broj je bio fakultetski obrazovanih pacijenata (11,7%). Rad u smeni imalo je 5/94 ispitanika.

Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 45 pacijenata (48,6%). Pacijenti sa većom učestalošću tegoba, najmanje jednom nedeljno, imali su češće pozitivnu porodičnu anamnezu (53,3%, n=32) u odnosu na pacijente sa ređim tegobama (38,2%, n=13) (p=0,159). Takođe, pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom imali su raniji početak tegoba ($40,6 \pm 13,1$ godina vs $47,7 \pm 14,5$ god) (p=0,015). U nekim porodicama postojala je pozitivna porodična anamneza za druge bolesti nevoljnih pokreta kao što su Parkinsonova bolest, parkinsonizam, esencijalni tremor (8/94), ili psihijatrijska oboljenja (anksioznost, depresivnost, obsesivnost,..) (6/94).

2. Kliničke karakteristike

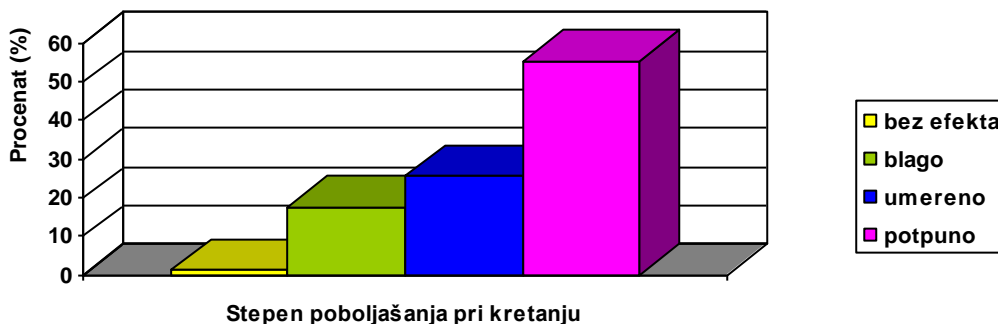
Pacijenti su svoje tegobe najčešće opisivali kao nemir u nogama uz prisutno trnjenje, mravinjanje, bockanje, žarenje, gmizanje, strujanje kroz noge, žmarce, strujanje kroz vene ili kroz kosti, osećaj vrućine u potkolenicama, stezanje oko skočnih zglobova sa propagacijom ka potkolenicama, osećaj „kao da ključa voda u nogama“, „burgijanje kroz noge“, i dr. Neki pacijenti su imali osećaj tupih bolova ili bolnih grčeva uz nemir (9/94), dok je 3/94 pacijenata imalo samo nemir u nogama bez senzitivnih smetnji. Kod pacijenata sa idiopatskom formom tegobe su bile stalne (32,4%), progresivne (18,9%) ili povremene (48,6%) (grafikon 2.).



Grafikon 2. Učestalost tegoba pacijenata

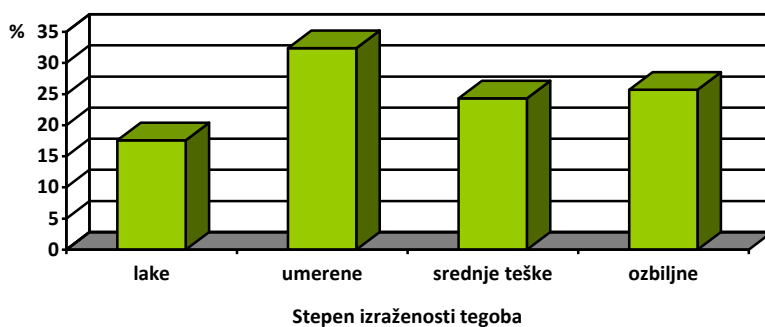
Od 94 pacijenta 63,8% (60 pacijenata) je imalo tegobe više od jednom nedeljno, dok je 34 (36,2%) tegobe imalo ređe (2-4 puta mesečno, jednom mesečno ili ređe). Pomeranje ekstremiteta nije imalo efekta na smanjenje tegoba kod 1,4% ispitanika, 17,6% je imalo blago poboljšanje,

25,7% umereno, a potpuno poboljšanje u toku kretanja postojalo je kod 55,4% pacijenata (grafikon 3.).



Grafikon 3. Efekat kretanja na ispoljavanje tegoba.

Pacijenti sa većom učestalošću tegoba imali su i simptome u gornjim ekstremitetima (ukupno 9 pacijenata), dok oni sa manjom učestalošću tegoba nisu imali propagaciju simptoma na druge delove tela ($p=0,018$). U najvećem broju slučajeva tegobe su postojale na obe noge (93,2%), jedna noga je bila zahvaćena kod 1,4% ispitanika, obe noge i jedna ruka kod 1,4%, a obe noge i obe ruke kod 4,1% ispitanika. Pacijenti su smatrali su svoje tegobe lakim (17,6%), umerenim (32,4%), srednje teškim (24,3%) i ozbiljnim (25,7%) (grafikon 4.).

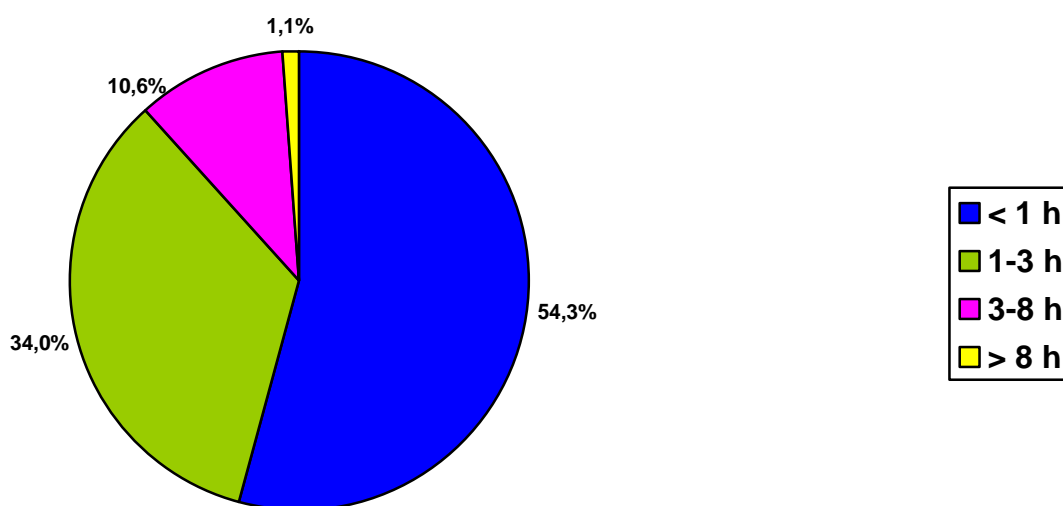


Grafikon 4. Stepem izraženosti tegoba

Prosečna starost pacijenata na početku tegoba bila je $44,3 \pm 14,2$ godina (od 15-80 godina) i nije se značajno razlikovala u odnosu na učestalost simptoma- kod pacijenata sa manjom učestalošću tegobe su počinjale sa $44,7 \pm 17,1$ godina (od 16-80 godina), a u grupi sa većom učestalošću

tegoba prosečno sa $44,1 \pm 12,4$ godina ($p=0,823$). Prosečno vreme trajanja bolesti u momentu ispitivanja bilo je $14,3 \pm 11,8$ godina (raspon od 1-60 godina), bez značajne razlike u odnosu na učestalost simptoma.

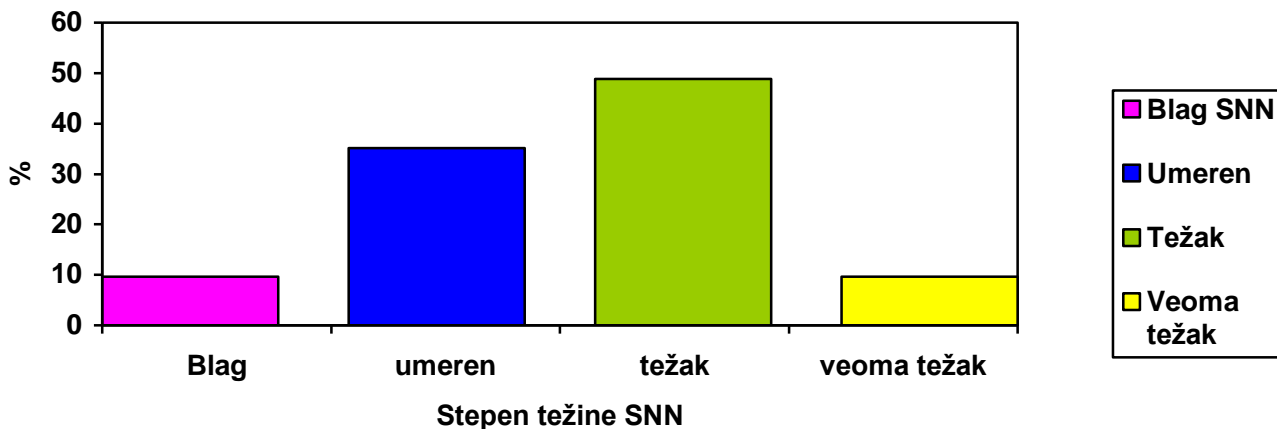
Tegobe su najčešće počinjale u vreme usnivanja odnosno između 22-24 časa (78,7%), dok su kod manjeg broja pacijenata počinjale oko 18 časova (12,8%) ili pre toga (8,5%). Kod jednog broja pacijenata tegobe su počinjale u toku noći, budeći ih iz sna oko 2 časa ujutru. Tegobe su najčešće trajale manje od sat vremena (51/94) ili 1-3 sata (32/94), dok je manji broj ispitanika imao tegobe koje se trajale 3-8 sati (10/94) ili preko 8 sati u toku noći (1/94) (grafikon 5.).



Grafikon 5. Dužina trajanja tegoba u toku dana

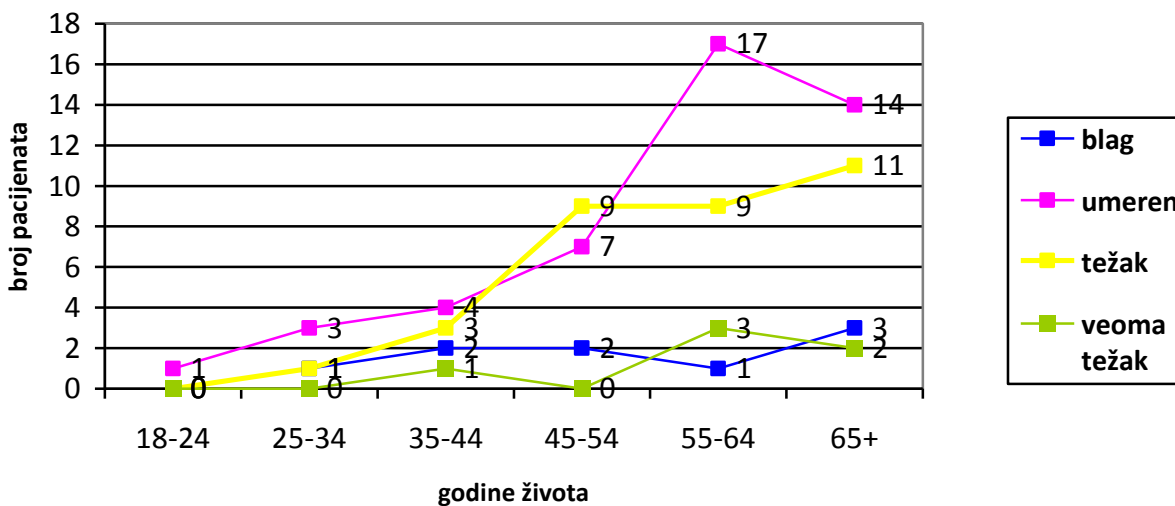
Pacijenti sa idiopatskim tegobama takođe su najčešće imali tegobe manje od 1 sata dnevno (54,1%), 1-3 h (35,1%), i 3-8 h (10,8%). Od 94 ispitanika 66 je moglo da definiše postojanje periodičnih pokreta nogu u snu- 28 njih je imalo ovaj poremećaj (42,4%), dok je 38 negiralo njegovo postojanje. Ostali pacijenti nisu mogli da se izjasne. Ispitivanje pacijenata o životnim navikama pokazalo je da većina (78/94) svakodnevno konzumira prosečno 2 šoljice kafe, prosečno oko 27 godina unazad, puši 29/94 prosečno 17 cigareta na dan poslednjih 31 godinu, alkohol konzumira 17, umereno. Svega šestoro ima običaj da se bavi fizičkom aktivnošću pre spavanja.

Prema IRLSS skali za procenu težine simptoma 9,6% je imalo blagi poremećaj, 48,9% umereni i 41,5% težak i veoma težak SNN. Pacijenti sa najviše izraženim tegobama bili su oni sa najvećom učestalošću simptoma ($p=0,001$) (grafikon 6.).



Grafikon 6. Težina simptoma prema IRLSSG skali

Ukoliko posmatramo težinu kliničke slike u odnosu na životnu dob, možemo zaključiti da je do uzrasta 45 godina najveći broj ispitanika imao blagi ili umeren poremećaj, dok se sa starenjem komplikovala klinička slika- u uzrastu 55-64 godine veći broj ispitanika imao je težak ili veoma težak poremećaj, dok je kod starijih od 65 godina broj onih sa blagim i umerenim vs izraženim poremećajima bio podjednak (grafikon 7.).

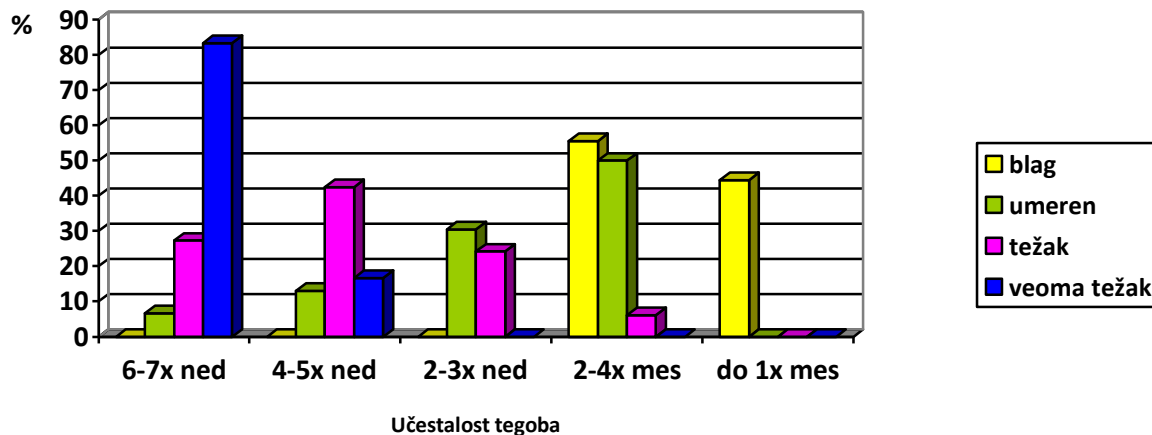


Grafikon 7. Težina simptoma u odnosu na životnu dob

Urađena je analiza povezanosti težine kliničke slike sa uzrastom, polom, učestalošću tegoba i vremenom početka tegoba čiji su rezultati prikazani u tabeli 6. Možemo zaključiti da je težina kliničke slike u direktnoj korelaciji sa učestalošću tegoba, odnosno pacijenti sa čestim tegobama, imali su statistički značajno veću težinu SNN prema IRLSSG skali ($p < 0,001$) (tabela 5., grafikon 8.)

Tabela 5. Težina kliničke slike prema IRLSSG skali i korelacija sa uzrastom, polom, učestalošću simptoma i vremenom početka simptoma

	Blag (0-10) n=9	Umeren (11-20) n=46	Težak (21-30) n=33	Veoma težak (34-40) n=6	p
Godine života					
- 18-24	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,877
- 25-34	1 (11,1%)	3 (6,5%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
- 35-44	2 (22,2%)	4 (8,7%)	3 (9,1%)	1 (16,7%)	
- 45-54	2 (22,2%)	7 (15,2%)	9 (27,3%)	0 (0,0%)	
- 55-64	1 (11,1%)	17 (37,0%)	9 (27,3%)	3 (49,9%)	
- 65+	3 (33,3%)	14 (30,4%)	11 (33,3%)	2 (33,4%)	
Pol					
- muški	4 (44,4%)	14 (30,4%)	7 (21,2%)	2 (33,3%)	0,547
- ženski	5 (55,6%)	32 (69,6%)	26 (78,8%)	4 (66,7%)	
Učestalost simpt.					
- 6-7 puta nedeljno	0 (0,0%)	3 (6,6%)	9 (27,3%)	5 (83,3%)	0,001
- 4-5 puta	0 (0,0%)	6 (13,0%)	14 (42,4%)	1 (16,7%)	
- 2-3 puta	0 (0,0%)	14 (30,4%)	8 (24,2%)	0 (0,0%)	
- 2-4 puta mesečno	5 (55,6%)	23 (50,0%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)	
- 1x mesečno i ređe	4 (44,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Vreme početka simp.					
- vreme usnivanja	4 (44,4%)	39 (84,8%)	27 (81,8%)	4 (66,6%)	0,103
- u ili nakon 18 č	4 (44,4%)	4 (8,7%)	3 (9,1%)	1 (16,7%)	
- pre 18 č	1 (11,2%)	3 (6,5%)	3 (9,1%)	1 (16,7%)	



Grafikon 8. Korelacija težine i učestalosti tegoba

3. Poremećaji spavanja i psihički poremećaji

Loš san prijavilo je 79,7% ispitanika sa idiopatskim sindromom nemirnih nogu. Nervoza i napetost je bila prisutna kod 85,1% pacijenata, 33,0% je od ranije imalo dijagnozu anksioznosti, od čega je preko 90% bilo na terapiji lekovima iz grupe benzodijazepina. Oko 15% je od ranije imalo dijagnozu depresivnosti, od kojih je većina bila na terapiji antidepresivima. Pacijenti su se žalili na umor, dnevnu pospanost i teškoće u koncentrisanju u poslepodnevnim časovima (54,3%). Nisu povezivali pojavu tegoba sa stresnim situacijama u svakodnevnom životu. Samo jedna četvrtina pacijenata (22/94) smatrala je svoje tegobe bolešću, dok se većina nije obraćala lekaru zbog svojih smetnji. Oko 16% je imalo dijagnozu za svoje smetnje, koja je u 85,7% slučajeva bila tačna. Učestalost simptoma značajno je uticala na poremećaje spavanja, umor i pospanost u toku dana, razvoj depresivnosti i anksioznosti. Naime, pacijenti sa većom učestalošću simptoma imali su značajno češće poremećaje spavanja ($p=0,016$), značajno češću pospanost i umor u toku dana ($p=0,001$), te razvoj depresivnosti ($p=0,001$) i anksioznosti ($p=0,002$) (tabela 6.).

Prosečna dužina spavanja bila je 6,7 sati, više od polovine ispitanika (55,3%) nije imalo kontinuitet spavanja, a prosečno su se budili 2 puta u toku noći (neki su tegobe imali pre usnivanja, te se nisu budili u toku noći, dok su se drugi budili i po 4-5 puta). Prosečna dužina usnivanja bila je 57,7 minuta. Prema Epworth-ovoj skali pospanosti 64,9% pacijenata nije bilo

pospano u toku dana (skor 0-6), 12,8% imalo je umerenu pospanost (skor 7-8), a 22,3% je imalo izraženu pospanost koja je zahtevala dalje praćenje od strane lekara (skor preko 9).

Tabela 6. Korelacija učestalosti tegoba, poremećaja spavanja i raspoloženja

	Ukupno (n=94)	Učestalost tegoba		<i>p</i>
		< jednom ned. (n=34)	≥ jednom ned. (n=60)	
<i>Poremećaj spavanja prema IRLSSG skali:</i>				0,016
- nema	17 (18,1%)	11 (32,4%)	6 (10,0%)	
- blagi	14 (14,9%)	7 (20,6%)	7 (11,7%)	
- umereni	18 (19,1%)	4 (11,8%)	14 (23,3%)	
- teški	30 (31,9%)	10 (29,4%)	20 (33,3%)	
- veoma teški	15 (16,0%)	2 (5,9%)	13 (21,7%)	
<i>Dnevni umor i pospanost prema IRLSSG skali:</i>				0,001
- nema	32 (34,0%)	18 (52,9%)	14 (23,3%)	
- blagi	25 (26,6%)	11 (32,4%)	14 (23,3%)	
- umereni	25 (26,6%)	5 (14,7%)	20 (33,3%)	
- teški	12 (12,8%)	0 (0,0%)	12 (20,0%)	
- veoma teški	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>HDRS</i>	9,5±6,5 (0-26)	6,7±5,0 (0-20)	11,1±6,7 (0-26)	0,001
<i>HARS</i>	9,6±6,3 (0-28)	7,0±5,3 (1-19)	11,1±6,4 (0-28)	0,002

HDRS- Hamilton Depression Rating Scale; HARS- Hamilton Anxiety Rating Scale

Prosečan skor na Epworth-ovoj skali pospanosti bio je 5,12±4,08 (od 0-17). Težina kliničke slike procenjena IRLSSG skalom pozitivno korelira sa skorom Epworthove skale pospanosti ($p=0,005$), odnosno pacijenti sa težom kliničkom slikom imali su veći stepen pospanosti, i obrnuto. Na pospanost nije uticala dužina trajanja tegoba.

Pozitivna korelacija postoji u rezultatima Hamiltonove skale za procenu depresivnosti i učestalosti simptoma ($p=0,357$, $p=0,001$), skora IRLSSGS ($p=0,509$, $p=0,001$) i ženskog pola ($p=0,296$, $p=0,004$). Takođe pozitivna korelacija postoji i u odnosu skora Hamiltonove skale za procenu anksioznosti i učestalosti simptoma ($p=0,386$, $p=0,001$), skora IRLSSGS ($p=0,535$, $p=0,001$) i ženskog pola ($p=0,296$, $p=0,004$).

4. Komorbiditet

Pacijenti su pored sindroma nemirnih nogu najčešće imali kardiovaskularne tegobe, reumatske tegobe, radikulopatiju, šećernu bolest, psihijatrijske bolesti, polineuropatiju, bolesti bubrega i jetre (Tabela 7.).

Tabela 7. Bolesti udružene sa sindromom nemirnih nogu

<i>Bolest</i>	<i>Broj</i>	<i>Procenat</i>
Kardiovaskularne bolesti	51	54,3
Bolesti kostiju i zglobova	50	53,2
Radikulopatije	14	14,9
Šećerna bolest	10	10,6
Psihijatrijske bolesti	7	7,4
Polineuropatija	4	4,3
Bolesti bubrega	4	4,3
Bolesti jetre	1	1,1
Trudnoća	0	0,0

Jedan pacijent je imao dijagnozu hipotireoze, pacijenti nisu bolovali od anemije, nije bilo hipovitaminoze vit B12, nisu imali Sjogrenov sindrom, nije bilo obolelih od epilepsije, sleep apnee, bolesti REM spavanja, narkolepsije i malignih bolesti. Od 10 pacijenata sa simptomatskim formama bolesti, 6 je imalo šećernu bolest, a 3 dokazanu dijabetičnu polineuropatiju. Četvoro je imalo dokazanu radikulopatsku leziju na donjim ekstremitetima uz koštano-zglobne probleme, a 3/10 psihijatrijsko oboljenje. Migrenu je imalo 28 pacijenata sa SNN.

5. Kvalitet života pacijenata

Kvalitet života procenjen je upitnikom SF-36. Prosečene vrednosti skorova u različitim domenima upitnika prikazane su u sledećoj tabeli (Tabela 8.):

Tabela 8. Vrednosti skorova upitnika SF-36

OBLAST	VREDNOST
Fizičko funkcionisanje	76,55±20,82
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	50,00±47,18
Emocionalno funkcionisanje	80,63±38,23
Energija	51,49±25,68
Vitalnost	66,76±20,76
Socijalno funkcionisanje	79,39±27,79
Bol	64,43±30,57
Opšte zdravlje	52,63±23,32
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	60,90±22,68
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	69,48 ±23,09
UKUPNI SKOR KVALITETA ŽIVOTA	65,19±21,30

Analiza je pokazala da učestalost simptoma, kao prediktor težine kliničke slike, statistički značajno utiče na emocionalno funkcionisanje ($p=0,022$), osećaj energije ($0,017$), vitalnost ($0,002$), socijalno funkcionisanje ($p=0,002$), opšte zdravlje ($p=0,001$), kompozitni skor mentalnog zdravlja ($p=0,001$), kompozitni skor fizičkog zdravlja ($0,022$), te ukupan kvalitet života ($p=0,002$) (Tabela 9).

Tabela 9. Uticaj učestalosti simptoma na skorove upitnika SF 36

<i>Učestalost tegoba</i>	<i>6-7x nedeljno</i>	<i>4-5x nedeljno</i>	<i>2-3x nedeljno</i>	<i>2-4x mesečno</i>	<i>≤1x mesečno</i>	<i>UKUPNO</i>	<i>p</i>
<i>Fizičko funk.</i>	75.00±20.56	66.56±22.93	83.42±12.25	76.25±23.51	95.00±8.66	76.55±20.82	.081
<i>Fizička uloga</i>	37.50±48.26	40.62±45.53	52.63±44.01	54.17±50.90	100.00±0.00	50.00±47.18	.281
<i>Emoc. uloga</i>	55.55±49.92	68.75±47.87	85.96±32.04	94.44±21.23	100.00±0.00	80.63±38.23	.022
<i>Energija</i>	43.33±28.63	36.25±23.13	62.63±25.73	54.17±22.10	65.00±13.23	51.15±25.68	.017
<i>Vitalnost</i>	57.66±19.56	52.75±23.47	73.05±21.78	74.33±12.86	77.33±4.62	66.76±20.76	.002
<i>Društveno funk.</i>	69.79±30.37	59.37±31.12	89.47±20.10	86.98±23.16	100.00±0.00	79.39±27.79	.002
<i>Bol</i>	57.29±27.48	59.84±30.76	57.63±32.48	72.81±29.95	93.33±5.77	64.43±30.57	.167
<i>Opšte zdravlje</i>	38.75±14.9	38.12±26.51	58.95±19.26	62.08±21.36	70.00±5.00	52.63±23.32	.001
<i>Fizičko zdravlje</i>	52.13±20.26	51.29±23.41	63.16±19.68	66.33±22.98	89.58±2.60	60.90±22.68	.022
<i>Mentalno zdravlje</i>	56.59±27.31	54.28±22.85	77.78±21.43	77.48±15.15	85.58±3.84	69.48±23.09	.001
<i>UKUPNO</i>	54.36±20.66	52.78±22.36	70.47±18.83	71.90±18.10	87.58±3.21	65.19±21.30	.002

Pol nije imao uticaj na kvalitet života obolelih, dok je zaposlenje značajno uticalo na ograničeno ispunjavanje obaveza zbog fizičke disfunkcije ($p=0,014$), opšte zdravlje ($p=0,003$), ukupno fizičko zdravlje ($p=0,002$) i ukupan kvalitet života ($p=0,014$). Pozitivna porodična anamneza uticala je na osećaj energije ($p=0,028$), a adekvatan san na obavljanje svakodnevnih aktivnosti u zavisnosti od fizičkog ($p=0,059$) i emotivnog ($p=0,033$) funkcionisanja. Primena terapije uticala je na vitalnost ($p=0,035$). Početak tegoba i širenje na gornje ekstremitete nisu imali uticaj na kvalitet života.

Korelaciona analiza pokazala je da je depresivnost statistički značajno povezana sa svim domenima kvaliteta života, uključujući i kompozitne skorove i ukupni skor kvaliteta života. Slične korelacije zapažene su i za anksioznost, koja takođe korelira sa svim domenima izuzev bola. Težina bolesti takođe negativno korelira sa svim domenima izuzev bola i fizičkog funkcionisanja (tabela 10.)

Tabela 10. Prikaz korelacione analize

		Fizička aktivnost	Fizičko funkci.l	Emotivno funk.	Energija	Vitalnost	Socijalno funk.	Bol	Opšte zdravlje	PHC	MHC	TOTAL
Životna dob	r	.232(*)	-.550(**)	-.361(**)	-.029	-.224	-.159	-.152	.028	-.334(**)	-.391(**)	-.156
	p	.025	.000	.002	.809	.055	.175	.195	.815	.004	.001	.185
Početak bolesti	r	-.467(**)	-.232(*)	-.229(*)	.060	-.131	-.100	.052	.085	-.246(*)	-.207	-.018
	p	.000	.046	.050	.609	.266	.397	.660	.474	.035	.077	.878
HDSR	r	-.432(**)	-.587(**)	-.526(**)	.664(**)	-.662(**)	-.662(**)	.267(*)	.540(**)	.633(**)	.750(**)	.744(**)
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.022	.000	.000	.000	.000
IRLS	r	-.187	-.338(**)	-.462(**)	.310(**)	-.356(**)	-.277(*)	-.213	.424(**)	.399(**)	.441(**)	.451(**)
	p	.111	.003	.000	.007	.002	.017	.069	.000	.000	.000	.000
Trajanje bolesti	r	-.353(**)	-.149	-.104	-.100	-.058	-.215	-.071	-.102	-.209	-.148	-.192
	p	.002	.206	.377	.397	.626	.066	.546	.385	.074	.207	.102
HARS	r	-.387(**)	-.623(**)	-.600(**)	.598(**)	-.612(**)	-.618(**)	-.198	.591(**)	.632(**)	.738(**)	.736(**)
	p	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.090	.000	.000	.000	.000

VI DISKUSIJA

Sindrom nemirnih nogu je u medicinskoj literaturi prisutan od polovine XVI veka. Iako danas jasno definisan, još uvek je nedovoljno istražen poremećaj. Od radova Karla Ekboma (1945. godine) SNN je prešao put od nepoznatog, do poremećaja koji zaokuplja sve veću pažnju stručne javnosti. Svakako zaslužen, s obzirom na učestalost, težinu kliničke slike, udružene tegobe, te uticaj na kvalitet života obolelih. Međutim, često ostaje neprepoznat u opštoj populaciji, ali i ambulantama svih nivoa zdravstvene zaštite. Devedesetih godina XX veka International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) definisala je dijagnostičke kriterijume, što je podstaklo brojna istraživanja u ovoj oblasti. Ipak, za skretanje pažnje javnosti na ovaj problem nisu zaslužni samo naučnici, već i jedan novinar, Robert Yoakum. Nakon otkrića da ima sindrom nemirnih nogu, napisao je članak u časopisu “Modern Maturity” u kome je opisao svoje simptome. Magazin je primio oko 41000 pisama čitalaca koji su pronašli olakšanje u saznanju da nisu usamljeni u svojim tegobama i da se njihov problem može lečiti. To nedvosmisleno govori koliko je ovaj problem zanemaren, a sveprisutan. Robertu Yoakumu možemo da zahvalimo i za toliko korišćenu frazu “najčešća bolest za koju nikada niste čuli”, koja možda, čak i danas, najbolje opisuje status sindroma nemirnih nogu. Ova studija je jedna od onih koje to pokušavaju da promene.

1. Epidemiologija sindroma nemirnih nogu

a) Prevalencija u opštoj populaciji

Epidemiološka istraživanja sindroma nemirnih nogu počela su devedesetih godina XX veka studijom Lavigne i Montplaisira (1994. godine) u adultnoj populaciji Kanade (13). Studija je obuhvatila 2019 ispitanika i nije koristila današnje dijagnostičke kriterijume SNN. Ispitivači su se opredelili za sledeća dva pitanja: 1. U toku večeri da li nemir u Vašim nogama veoma često, često, povremeno ili nikad remeti Vaše usnivanje? 2. Kada se probudite u toku noći da li veoma često, često, povremeno ili nikad osećate neprijatne senzacije u mišićima nogu, koje zahtevaju da

pomerate noge ili hodate da bi se smanjile tegobe? Prevalencija je bila 15% nakon prvog, i 10% nakon postavljenog drugog pitanja. Od 2000.-2013. godine objavljeno je preko pedeset epidemioloških studija u opštoj populaciji i primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Naša studija obuhvatila je 2290 ispitanika, od kojih 101 nije nađeno na navedenoj adresi, 77 je odbilo da učestvuje u studiji, te je ukupan broj ispitanika 2112 sa odzivom od 92,2%. Pregledom literature može se primetiti da odziv u do sada objavljenim epidemiološkim studijama varira od 23% (41) do 100% (58), a da mali broj studija ima odziv preko 90%. To su većinom studije koje su, kao i ova, prikupljale podatke direktnim intervjuom. Najmanji odziv bio je u istraživanjima koja su se bazirala na telefonskom intervjuu (38,41,61) ili su upitnici distribuirani poštom (38). Ovo govori u prilog važnosti dobrog dizajniranja studije. Jedan od razloga za veliki odziv ispitanika u našoj studiji može biti prethodno obaveštavanje javnosti u gradu Somboru i pripadajućim selima o njenom izvođenju. U nekoliko navrata objavljene su informacije o istraživanju koje se sprovodi, načinu i razlozima prikupljanja podataka, u lokalnim „Somborskim novinama“, na internet portalu www.soinfo.org, te preko lokalnih televizijskih stanica (TV Spektar, TV Sreća). Predstavljeni su anketari koji su u toku prikupljanja podataka sa sobom nosili identifikacione kartice. Na taj način otklonjena je sumnja ispitanika u validnost istraživanja.

Sva četiri esencijalna dijagnostička kriterijuma IRLSSG zadovoljilo je 107 od 2112 ispitanika, te je prevalencija sindroma nemirnih nogu 5,1% (95%CI 4,2-6,2). Prevalencija je nešto niža nakon korekcije prema standardizovanoj evropskoj populaciji- 4,4% (95%CI 3,6-5,4).

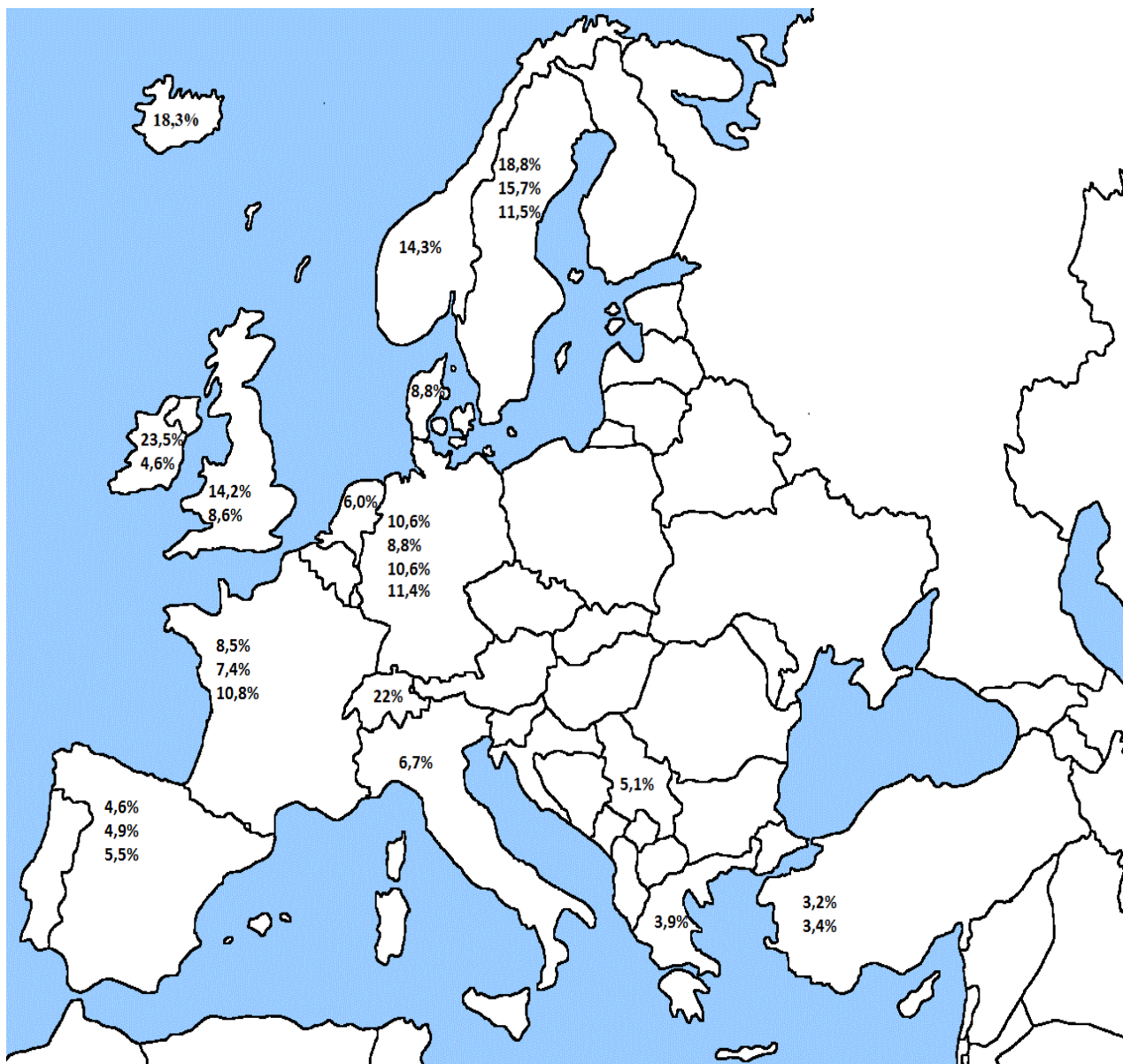
Od dosada objavljenih istraživanja, najnižu prevalenciju (0,1%) imala je studija Tana i saradnika rađena u Singapuru, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, na 1000 ispitanika starijih od 21 godine (14), a sličan trend niske prevalencije pokazale su i druge studije rađene u azijskim zemljama. Studija Rangajarana i saradnika obuhvatila je 1266 ispitanika u opštoj populaciji (699 muškaraca i 597 žena) u Indiji, starosti 18-90 godina, koji su u direktnom intervjuu ispunili kriterijume IRLSG i odgovorili pozitivno na sva 4 pitanja, a potom popunili upitnik IRLSSG o težini simptoma. Prevalencija je bila 2,1% (27/1266), odnosno 2% kod muškaraca i 2,3% kod žena (45). Nisku prevalenciju (1,57%) imalo je i istraživanje Chena i saradnika u opštoj populaciji Tajvana, na 4011 ispitanika starosti 15-70 godina, koji su u telefonskom intervjuu ispitivali postojanje SNN, a na osnovu validnih dijagnostičkih kriterijuma (61). U Japanu su rađene 2 studije na populaciji starijih od 65 godina sa prevalencijom 0,96% (58), odnosno 1,06%

(idiopatske forme 0,85%)(36), te studija Nomure i saradnika na populaciji starijih od 20 godina, sa prevalencijom 1,8% (51). Studije su koristile IRLSSG kriterijume. U prvoj su pacijenti popunjavali sami upitnik, u drugoj su ispitivani u direktnom razgovoru, dok je u trećoj korišćen telefonski intervju. Veliki uticaj na rezultate ima primena dijagnostičkih kriterijuma IRLSSG. Ovo potvrđuje i studija Kageyama i saradnika rađena u Japanu na uzorku od 4612 ispitanika uzrasta preko 20 godina, koja je pokazala prevalenciju 3-7% u ženskom polu, odnosno 4-10% u muškom polu, što je značajno iznad prethodno navedenih rezultata. Naime, ova studija nije koristila dijagnostičke kriterijume, nego su pacijenti sami popunjavali upitnik koji je imao samo jedno pitanje: “Da li ste ikada imali poremećaj spavanja uzrokovan neprijatnim senzacijama ili žarenjem u nogama?” i tri ponuđena odgovora- da, ne i ponekad (24). Takođe, istraživanje Kima i saradnika 2005. godine u opštoj populaciji Južne Koreje starosti 40-69 godina, koje se zasnivalo na jednom postavljenom pitanju, bez korišćenja danas prihvaćenih kriterijuma, pokazalo je učestalost 12,1% (35), za razliku od dve studije Cho i saradnika rađene 2008. i 2009. godine u populaciji Južne Koreje, koje su imale drugačije rezultate, uz validne dijagnostičke kriterijume. Prva studija obuhvatila je 5000 ispitanika uzrasta 20-69 godina uz korišćenje Johns Hopkins telefonskog dijagnostičkog intervju- odziv ispitanika bio 54,5%, sa prevalencijom 7,5% (3,9% definitivni i 3,6% verovatni sindrom nemirnih nogu) (48). Druga studija uključila je 6509 ispitanika istog uzrasta koji su u direktnom intervjuu potvrdili postojanje 4 esencijalna dijagnostička kriterijuma IRLSSG, sa odzivom 81,7% i prevalencijom 0,9%- daleko nižom od prethodne (55). Ova dva istraživanja nam kazuju da prevalencija može varirati u istoj populaciji i u zavisnosti od načina ispitivanja. Velika je prednost direktnog intervju- u epidemiološkim studijama, što smo i mi primenili u svom istraživanju.

Niska prevalencija sindroma nemirnih nogu primećena je u zemljama južne Evrope. Dve studije rađene u Turskoj (29,308) na populaciji starijih od 18 godina, direktnim intervjuom, prema IRLSSG kriterijumima, pokazale su prevalenciju 3,2% i 3,4%, respektivno. Takođe, studija Hadjigeorgioua i saradnika rađena u Grčkoj na populaciji starijih od 20 godina, direktnim intervjuom, uz primenu validnih kriterijuma imala je prevalenciju 3,9% (43). Španija je učestvovala u nekoliko multicentričnih studija u kojima su prevalencije bile oko 5%, odnosno 5,5% (16), 4,9% (32), 4,6% (21). U multicentričnoj studiji Allena i saradnika, 2005 godine, prevalencija SNN u Italiji bila je 6,7% (21). Sve multicentrične studije koristile su IRLSSG kriterijume.

Veću prevalenciju pokazale su studije rađene u severnim krajevima- Nemačkoj, Danskoj, Norveškoj, Francuskoj, Holandiji i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Prva takva studija rađena je u oblasti Pomeranija u Nemačkoj (30) na 4310 ispitanika selektovanih metodom slučajnog uzorka, starosti 20-79 godina, direktnim intervjuom, prema savremenim kriterijumima IRLSSG. Prevalencija je bila 10,6%. Bjorvatn i saradnici su sprovedi ispitavanje na 2005 ispitanika starijih od 18 godina, 1005 iz Danske i 1000 iz Norveške, koje je pokazalo prevalenciju 8,8% u Danskoj, te 14,3 % u Norveškoj, ukupno 11,5% (33). REST studija obuhvatila je 15391 ispitanika iz SAD i 5 evropskih zemalja (Francuska, Nemačka, Italija, Španija i Velika Britanija). Učestalost je bila 7,2%, sa variranjem od 4,1% u Nemačkoj do 10,8% u Francuskoj. Tegobe je više od jednom nedeljno imalo 5% ispitanika, više od dva puta nedeljno 4,1%, a izražene tegobe opisalo je 2,7% ispitanika. U svim navedenim kategorijama je prevalencija bila najmanja u Nemačkoj, a najveća u Francuskoj (32). INSTANT studija rađena na randomizovanom uzorku od 10263 odrasle osobe u Francuskoj pokazala je učestalost od 8,5%, više kod žena (10,8%) u odnosu na muškarce (5,8%), sa povećanjem do 64. godine starosti (37). Dve studije su rađene u opštoj populaciji Švedske: prva Ulfberga i saradnika na 1000 ispitanika starijih od 18 godina, telefonskim intervjuom, sa prosečnom prevalencijom od 5% (5,7% kod žena i 3,5% kod muškaraca) (46) i druga Bromana i saradnika 2008. godine sa prevalencijom 18,8%, značajno iznad prethodne (47). Najveću prevalenciju u Evropi imala je studija rađena na adultnoj populaciji Irske (18) – 23,5%.

Naša studija pokazala je prevalenciju blisku južnoevropskim zemljama. Pošto ni jedna studija nije rađena u susednim zemljama, niti u zemljama bivše SFRJ, koje su nam bliske po geografskom položaju i sastavu stanovništva, možemo zaključiti da prevalencija sindroma u Srbiji odgovara njenom položaju u centralnom delu jugoistočne Evrope, odnosno nalazi se između vrednosti dobijenih u zemljama Južne i Severne Evrope. Razlike u prevalenciji SNN u odnosu na geografski položaj država prikazane su na slici 1.



Slika 1. Prevalencija SNN u zemljama Evrope

U Sjedinjenim Američkim Državama rezultati populacionih studija koje su koristile IRLSSG kriterijume široko su varirali od 7,6% (32) do 24% (populacija belaca u Ajdahu) (15). Studije koje su se bazirale na manje definisanim dijagnostičkim kriterijumima imale su, očekivano, veću prevalenciju koja se kretala od 15,9-29,3% (309,310). Učestalost SNN u SAD približna je zemljama Severne Evrope, a značajno veća u odnosu na zemlje Južne Evrope i azijskog kontinenta.

Interesantno je da su pojedina istraživanja pokazala razliku u prevalenciji u zavisnosti od nadmorske visine na kojoj su ispitanici živeli. Studija Sevima i saradnika (2003. godine) koja je rađena u gradu Mersina u Turskoj imala je veću učestalost SNN kod onih koji žive na većim nadmorskim visinama (29). Razliku u učestalosti SNN u zavisnosti od nadmorske visine prebivališta pokazala je i studija rađena u Južnoj Americi koja je obuhvatila 500 odraslih osoba- 250 iz planinskih oblasti (nadmorska visina 2816 m) i 250 iz priobalnog područja (nadmorska visina do 4 m). Prevalencija u planinskim predelima je 3,2%, dok je u priobalnim područjima 0,8% (38).

Uticaj rase na ispoljavanje tegoba potvrđen je u velikom broju studija koje su zaključile da se prevalencija kod belaca kreće oko 10%, dok je azijskim zemljama značajno niža (do 3,6%) (68). U SAD ispitivanja nisu imala uniformne rezultate. U jednoj studiji postojala je dominacija prevalencije kod Afro-Amerikanaca (4,7%) u odnosu na Europoide (3,8%) (40), dok je druga, nasuprot, pokazala veću učestalost u grupi europoida (6,65% kod žena i 4,2% kod muškaraca) u odnosu na druge rase (3,8% kod žena i 2,4% kod muškaraca) (57). Slične zaključke imalo je istraživanje sprovedeno u Ekvadoru u 2 grada od kojih je jedan većim delom naseljen doseljenicima iz Evrope (3,2%), dok u drugom živi domorodačko stanovništvo (0,8%). U istoj studiji ispitivan je i uticaj nadmorske visine na pojavu simptoma (38). Studija Alattara i saradnika imala je odnos prevalencija latino:belci=0,46 (17). U Africi je rađena samo jedna studija u opštoj populaciji koja je pokazala veoma nisku prevalenciju- 0,01% (66). Pregledom literature može se zaključiti da postoji velika diskrepanca u prevalenciji u zavisnosti od geografskog položaja, rasne i nacionalne pripadnosti. Prevalencija se u opštoj populaciji kreće od 0,01% u Africi, 0,7-12,5% u Aziji, 2,0-18,9% u Americi, do 3,2-18,3% u Evropi (311). Takođe, ona se povećava sa povećanjem severne geografske širine, sa pozitivnom korelacijom od 0,62. Kada se odvojeno posmatraju kontinenti stepen korelacije se povećava na 0,77 u Severnoj Americi, odnosno 0,74 u Evropi (311). Povećanje učestalosti sa porastom severne geografske širine nije do sada objašnjeno, ali je moguća povezanost sa delovanjem ultravioletnih (UV) zraka. UV zraci utiču na stvaranje reaktivnih oblika kiseonika (ROK) u koži, u čemu kao katalizator učestvuje slobodno gvožđe, kao i na oslobađanje katalitičkog gvožđa iz feritina. Ukoliko postoje niski nivoi feritina, što je potvrđeno kod osoba sa SNN, dolazi do povećanja ROK koji direktno ili indirektno mogu uticati na pojavu RLS (311). UV zraci smanjuju sekreciju melatonina u pinealnoj žlezdi, koji je jedan od mogućih faktora u patogenezi SNN. Istraživanja su pokazala da davanje egzogenog

melatonina izaziva pogoršanje motornih simptoma u toku noći, a izlaganje ispitanika svetlosti, što smanjuje nivoe endogenog melatonina, smanjuje senzorne simptome (312). Melatonin utiče na smanjenje sekrecije dopamina, što može objasniti njegovu povezanost sa SNN. U toku noći, kada postoji maksimalno ispoljavanje simptoma, pinealna žlezda je dezinhbirana, te su nivoi melatonina u svom dnevnom piku. U toku godine, najmanje oslobađanje melatonina je leti i u jesen, kada su dani najduži, a UV zračenje najveće. U skladu sa ovim može se zaključiti da je sekrecija melatonina najmanja u krajevima bližim ekvatoru (313), gde je i najmanja prevalencija SNN. UV zraci povećavaju serumske nivoe neuropeptida α -melanocitnog stimulirajućeg hormona, koji smanjuje produkciju ROS i povećava nivo feritina u citosolu (314), a koji može izazvati simptome slične RLS kod eksperimentalnih životinja i ljudi (315,316). UV zraci povećavaju nivo α -melanocitnog stimulirajućeg hormona u većoj meri kod ljudi svetle puti (veća severna geografska širina), nego kod ljudi tamnije puti (317). Moguće je da čak i manja količina UV zraka (na severnijim geografskim širinama) može značajnije povećati nivoe ovog hormona i tako izazvati simptome SNN, nego veće UV zračenje kod ljudi tamnije puti (manji stepen geografske širine). Ovo su samo neka od potencijalnih objašnjenja geografskih razlika u prevalenciji ovog poremećaja.

Iako je nedvosmisleno pokazano variranje prevalencije u različitim državama, na rezultate studija je značajno uticao i njihov dizajn, što onemogućava adekvatno poređenje rezultata. Pregledom literature može se primetiti da postoje razlike u korišćenju dijagnostičkih kriterijuma, od IRLSSG iz 1995. godine, preko revidiranih kriterijuma iz 2003. godine, do korišćenja upitnika sa pojedinim, ali ne svim kriterijumima, upitnika sa pojedinačnim pitanjem, ili nespecifičnih kriterijuma koje mogu odgovarati i drugim, sličnim poremećajima, na primer bolesti periodičnih pokreta nogu. Uvođenjem većeg broja kriterijuma smanjivala se prevalencija, a uvođenjem diferencijalne dijagnoze prevalencija je smanjena na 1,9-4,6% u opštoj populaciji Evrope i Severne Amerike. Ovo još jednom potvrđuje važnost upotrebe danas prihvaćenih kriterijuma IRLSSG, radi što preciznijeg određivanja prevalencije i mogućeg poređenja sa istraživanjima drugih autora. Samo na ovaj način možemo da pratimo variranja u odnosu na geografski položaj, rasnu ili nacionalnu pripadnost, uzrasne ili polne kategorije, što može doprineti saznanjima o patofiziologiji i genetici ovog interesantnog poremećaja.

Podaci o učestalosti i težini simptoma mogu doprineti validnosti rezultata, jer minimalni RLS kriterijumi mogu dati lažno pozitivne rezultate u oko 50% slučajeva (68). Korišćenje 4

esencijalna kriterijuma u opštoj populaciji značajno je za određivanje ispitanika sa verovatnim SNN. Ipak, za potvrđivanje dijagnoze neophodan je pregled edukovanog lekara i specijaliste iz oblasti bolesti nevoljnih pokreta, što je primenjeno i u našoj studiji. Naime, popunjavanjem osnovnog upitnika sa 4 esencijalna kriterijuma detektovani su ispitanici sa mogućim sindromom nemirnih nogu nakon čega su svi ispitani u direktnom intervjuu od strane specijaliste neurologije. Nakon detaljnog pregleda izdvojeno je 107 ispitanika sa ovim poremećajem.

Razlike u prevalenciji mogu nastati i zbog toga što pojedine studije beleže pojavu poremećaja u trenutku ispitivanja, dok druge obrađuju određeni period: od godinu dana (41,53), pojavu simptoma bilo kada u životu, ili nemaju definisan vremenski okvir (većina navedenih studija). Naša studija bavila se životnom prevalencijom, odnosno pojavom tegoba bilo kada u toku života. Razlike su postojale i zbog činjenice da su se pojedina istraživanja bazirala na učestalosti simptoma, smatrajući relevantnim samo podatke o pojavi tegoba češće od 1x nedeljno. Način prikupljanja podataka, kao što je već navedeno, može uticati na njihovu validnost i odziv ispitanika, pri čemu se prednost daje direktnom intervjuu u odnosu na telefonski intervju, slanje upitnika poštom, ili samostalno popunjavanje upitnika bez prisustva ispitivača.

Razlike u prevalenciji postoje između studija u opštoj populaciji i primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ), gde su vrednosti značajno veće, prvenstveno zbog starijeg životnog doba pacijenata koji dolaze u ambulante PZZ, a potom i zbog komorbiditeta koji postoje u ovim uzrasnim kategorijama. Zbog toga se teško mogu porediti rezultati iz ove dve grupe studija.

Možemo zaključiti da je u budućim epidemiološkim istraživanjima neophodno jasno definisanje dijagnostičkih kriterijuma, određivanje vremenskog intervala ispitivanja, definisanje uniformnog načina prikupljanja podataka, uz superviziju specijalista koji se bave ovom problematikom. Direktni intervju i ispitivanje od strane edukovanih ispitivača sigurno je najsenzitivniji i najspecifičniji način.

b) Prevalencija u odnosu na pol

Naše istraživanje imalo je statistički značajno veću učestalost tegoba kod žena (6,9%)(95%CI 5,4-8,8) u odnosu na muškarce (3,1%)(95%CI 2,1-4,4) (p=0,001). Prevalencija je nešto niža nakon korekcije prema standardizovanoj evropskoj populaciji: kod žena 6,2% (95%CI 5,1-7,6), a kod muškaraca 2,6% (95%CI 2,1-3,2). Dominacija ženskog pola postoji u svim posmatranim uzrasnim kategorijama. Ovo istraživanje je u potpunoj saglasnosti sa studijama drugih autora. Veću prevalenciju SNN kod žena prvi je detektovao Karl Ekblom u svojim istraživanjima, što je potvrđeno u najvećem broju do sada objavljenih studija (tabela 11.):

Tabela 11. Prevalencija SNN u ženskom i muškom polu

<i>Autor</i>	<i>Zemlja</i>	<i>dob</i>	<i>Kriterijumi</i>	<i>Žene (%)</i>	<i>Muškarci (%)</i>
Kushida, 2000 (310)	SAD	≥18	Sleep q	31,3	27,1
Nichols, 2003 (15)	SAD	≥18	IRLSSG	27,6	20,2
Kageyama i sar, 2000 (24)	Japan	≥20	ne	3-7	4-10
Phillips i sar, 2006 (41)	SAD	≥18	IRLSSG	11,9	8,0
Ulfberg i sar, 2001 (26,27)	Švedska	18-64	IRLSSG	11,4	5,8
Schwegler i sar,2006(318)	Švajcarska	≥18	SDQ	25	16
Bjorvatn i sar, 2005 (33)	Danska,Norveška	≥18	IRLSSG	13,4	9,4
Hogl i sar, 2005 (34)	Italija	50-89	IRLSSG	14,2	6,6
Juuti i sar, 2010 (62)	Finska	57	ne	28,0	23,0
Berger i sar, 2004 (30)	Nemačka	20-79	IRLSSG	13,4	7,6
Tison i sar, 2005 (37)	Francuska	≥18	IRLSSG	10,8	5,8
Happe i sar, 2008 (50)	Nemačka	25-75	IRLSSG	10,2	7,1
Ulfberg i sar, 2007 (46)	Švedska	18-90	IRLSSG	5,0	3,5
Hadjigeorgiou i sar, 2007 (43)	Grčka	≥20	IRLSSG	5,2	2,3
Egan i sar, 2003 (319)	Irska	≥18	ne	15,0	10,6
Moller i sar, 2010 (22)	Nemačka	≥18	IRLSSG	11,9	9,0
Rangarajan i sar, 2007 (45)	Indija	18-90	IRLSSG	2,3	2,0
Celle i sar, 2010 (60)	Francuska	68,6	IRLSSG	29,9	21,0
Cho i sar, 2009 (55)	J Koreja	18-64	IRLSSG	1,3	0,6
Gao i sar, 2009 (57)	SAD	≥38	IRLSSG	6,4	4,1
Winkelman i sar, 2008 (53)	SAD	44-98	IRLSSG	6,8	3,3
Rothdach i sar, 2000 (25)	Nemačka	≥65	ne	13,9	6,1
Jovic J	Srbija	≥18	IRLSSG	6,2	2,6

Prosečan odnos prevalencije ženskog i muškog pola iznosi 1,61±0,35, a u najvećem broju studija prevalencija u ženskom polu je za oko trećinu (35%) veća. U pojedinim studijama žene obolevaju čak 2 puta češće nego muškarci (25,28,40), dok se taj odnos povećava i na 2,5 puta u nekim subkategorijama (32,40,60).

Posebnu vulnerabilnost žena potvrđuju i istraživanja povezanosti sindroma nemirnih nogu i trudnoće. Jasan je porast prevalencije u toku trudnoće (26-30%) (320,321), ili pogoršanje simptoma kod žena koje su prethodno već imale tegobe (108). U našoj studiji nije bilo žena koje su bile trudne u momentu ispitivanja, ali je jedna ispitanica (N.HP.) ostala u drugom stanju nakon ispitivanja. Naknadnim popunjavanjem IRLSSG upitnika o težini simptoma i poređenjem sa prethodno ispunjenim upitnikom, zaključili smo da je došlo do pogoršanja simptoma za oko 30%, pre svega povećanja učestalosti i dužine trajanja tegoba. Tegobe su se menjale u toku trudnoće, sa maksimalnim ispoljavanjem u 8. mesecu, ali se pogoršanje nastavilo čak i nakon porođaja. Sličnu tendenciju imaju i druge studije u kojima je detektovano pogoršanje simptoma u 7. ili 8. mesecu trudnoće, sa stabilizacijom ili blagim poboljšanjem tegoba pred porođaj i u toku puerperijuma (108,320). Ipak, pojava SNN u trudnoći znači četiri puta veći rizik za hronični idiopatski SNN, te povećava mogućnost pojave tranzitornih smetnji u sledećim trudnoćama (112). Nezavisni prediktorni faktori su pozitivna porodična anamneza i veći broj trudnoća (108,320). Ovo potvrđuje studija Bergera i saradnika iz 2004. godine sa dva puta većom učestalošću SNN kod žena, sem kod nerotkinja čija je prevalencija bila slična kao kod muškog pola. Rizik za pojavu simptoma se povećavao sa brojem rođene dece (30).

Fenomen moguće nastaje pod uticajem dve vrste faktora- onih koji su vezani za trudnoću, i genetski determinisanih. U prvoj grupi nalaze se pražnjenje depoa gvožđa, porast specifičnih polnih hormona, kompresija lumbalnih radiksa od strane ploda, fiziološke promene i poremećaji spavanja karakteristični za poslednji trimestar trudnoće. Studije su pokazale da kod trudnica sa SNN ne mora nužno postojati deficit gvožđa, ali su nivoi u krvi, iako u referentnim granicama, ipak niži neposredno pre i na kraju trudnoće nego kod žena koje nisu ispoljile ovaj poremećaj (321). Da ovo nije definitivan zaključak govori činjenica da žene koje su primale suplemente gvožđa i folata u toku trudnoće imaju istu šansu da razviju SNN kao i one koje to nisu. Pored toga, nema objašnjenja za smanjenje tegoba neposredno pre i nakon porođaja- sam porođaj dovodi do gubitka gvožđa u organizmu za čiju ponovnu stabilizaciju je potrebno čak nekoliko meseci. (108). Moguće objašnjenje je da se potrebe ploda za gvožđem smanjuju neposredno pred porođaj, što ima pozitivan efekat na ispoljavanje tegoba. (108). Studije koje su se bavile nivoima serumskog feritina u opštoj populaciji, koji je najbolji pokazatelj statusa perifernog gvožđa, zaključile su da do 15. godine ne postoje značajne razlike u odnosu na pol, da bi kasnije (15.-49. godine) nivoi feritina bili značajno veći kod muškaraca, a potom ponovo slični, mada nešto niži

kod žena. (32). Činjenica da se simptomi SNN pojavljuju uglavnom nakon 30. godine života, čak 15 godina nakon pojave razlike u nivoima serumskog feritina u odnosu na pol, nam govori da to nije dovoljan trigger za nastanak simptoma. Tegobe se, u stvari, javljaju u vanrednim situacijama koje deluju na rezerve gvožđa, pogotovo kod osoba sa prethodno niskim serumskim vrednostima, kao što su mlade žene (108). Smatra se i da određenu ulogu ima i genetska predispozicija, što zahteva dalja istraživanja.

Povećanje učestalosti simptoma kod multipara može biti povezano i sa životnom dobi pacijentkinja, koja je nesumnjivo veća sa svakom sledećom trudnoćom, s obzirom da starenje predstavlja nezavisni faktor koji dovodi po povećanja tegoba. Ponavljane trudnoće uzrokuju i dugoročne hormonalne promene (108). Međutim, ukoliko su za nastanak tegoba kod žena odgovorne varijacije polnih hormona, kako objasniti povećano ispoljavanje tegoba u periodu menopauze, kada bismo očekivali njihovo smanjenje, na koje ne utiče uzimanje hormonskih suplemenata? Nekoliko populacionih studija pokušalo je da nađe povezanost hormonske terapije sa pojavom RLS kod menopauzalnih žena, bez uspeha (322,323,324,325,326,327). Studija Fulda i saradnika iz 2007 godine na transseksualnim pacijentima pokazala je povećanu učestalost sindoma nemirnih nogu (20%) kod transseksualaca koji su primali testosteron za promenu pola od ženskog ka muškom, u odnosu na drugu grupu (9,3%) koja je primala estrogen, progesteron i anti-androgene radi promene pola od muškog ka ženskom. Razlika nije bila statistički značajna (328). Za sada ne postoji jasan zaključak o ulozi polnih hormona u nastanku SNN, što zahteva dalja istraživanja. Na kraju, veliki problem predstavlja terapija u toku trudnoće, zbog efekta dopaminergičkih agonista na sekreciju prolaktina i laktogenezu, te teratogenog efekta ostalih medikamenata. Zbog toga je veoma važan adekvatan pristup lekara uz informacije o prolaznosti tegoba i savete o promenama životnih navika (pušenja, konzumiranja kofeninskih napitaka, fizičke aktivnosti,...).

c) Prevalencija u odnosu na životnu dob

Epidemiološke studije su proučavale kretanje prevalencije u zavisnosti od životnog doba. U našoj studiji postoji jasan trend porasta prevalencije u starijem životnom dobu, kako u opštoj populaciji, tako i posebno u ženskom i muškom polu. U opštoj populaciji najveća prevalencija bila je u uzrastu 55-64 godina (7,1%), a nešto niža u dobu 65-74 (6,8%) i 45-54 (5,9%) godina. Muški pol je pratio trend opšte populacije, dok je u ženskom polu pik bio u uzrastu 45-54 godine (10,7%), sa nešto nižim, ali i dalje visokim prevalencijama u kasnijem životnom dobu. Rezultati nekih studija koje su posmatrale prevalenciju u određenim uzrasnim grupama prikazani u sledećoj tabeli (tabela 12.):

Tabela 12. Prevalencija SNN u odnosu na životnu dob

	PREVALENCIJA						
Životna dob	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Nichols i sar, 2003 (15)	16,1	28,2	25,8	32,4	27,4	23,4	14,8
Ohayon i sar, 2002 (28)	3,7	3,5	4,7	7,2	8,3	8,7	8,2
Alattar i sar, 2007 (17)	≤65: 28,2				≥65: 28,9		
Bjorvatn, 2005 (33)	6,3	30-44 god: 12,6		45-59: 14,2	≥60: 11,9		
Rothdach, 2000 (25)	65-69: 12,8		70-74: 9,9		≥75: 7,4		
Phillips i sar, 2000 (23)	3	30-79: 10					19
	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	≥75
Jović J	0,9	1,9	3,7	5,9	7,1	6,8	5,4
Ulfberg, 2001, M (26)	1,2	4,0	6,2	8,0	10,5		
Wesstrom, 2008, Ž (52)		11,0	11,7	18,1	20,9		
Hadjigeorgijou (43)	1,2	2,9	3,1	5,2	5,0	6,0	3,8

Studija Rothdach i saradnika (2000. god), na 369 ispitanika starosti 65-83 godine, pokazala je prevalenciju 9,8% (25). Sličnu prevalenciju (10,6%) imala je i studija Hogg i saradnika na 701 ispitaniku starosti 50-89 godina, sa ponovo većom učestalošću kod ženskog pola (14,2%) u odnosu na muški (6,6%) (34). Elwood i saradnici su zabeležili prevalenciju 23% u populaciji Južnog Velsa uzrasta 55-69 godina (39), a Celle i saradnici 26% na populaciji stanovnika $68,6 \pm 0,8$ godina u Francuskoj (60).

Većina do sada objavljenih studija, kao i naša, pokazala je porast prevalencije u starijem životnom dobu, sa maksimalnim ispoljavanjem u 6. i 7. deceniji života. Prevalencija se u mlađem životnom dobu kretala od 1,2 (43)-16,1% (15) (srednja vrednost= $7,5 \pm 4,8\%$), a u starijem 5,0 (43)-32,4% (15) (srednja vrednost= $17,8 \pm 7,2\%$). U populaciji Severne Amerike i Evrope, zabeleženo je da se prevalencija duplira svakih 20 godina, sa maksimumom oko 65 godine, nezavisno od pola, za razliku od azijskih zemalja u kojima nije primećen ovakav trend ni u jednom polu (68). Ovo još jednom govori o različitostima vezanim za rasnu pripadnost, koje su verovatno genetski determinisane.

d) Prediktori nastanka sindroma nemirnih nogu u opštoj populaciji

Velika učestalost u opštoj populaciji motivisala je istraživače na otkrivanje potencijalnih prediktornih faktora za nastanak sindroma nemirnih nogu. Istraživanja su pokazala da su najvažniji prediktori nastanka sindroma nemirnih nogu: godine života (20-29 i 60-69), ženski pol (2 puta veća učestalost), šećerna bolest, povećan indeks telesne mase (BMI), dislipidemija, smanjena fizička aktivnost, dok konzumiranje alkohola, kafe ili cigareta, kao i povišen krvni pritisak, zahtevaju dalje ispitivanje (23,329). U drugim studijama glavni prediktori težine kliničke slike bili su nesanica i pojava periodičnih pokreta ekstremiteta u spavanju (PLMS) (34). Istraživanje Rangajarana i saradnika pokazalo je statistički značajno veću učestalost SNN kod ispitanika koji su u toku života imali hronična produžena krvarenja (metroragija ili gastrointestinalna krvarenja) i onih sa nižim obrazovnim nivoom, dok ostali faktori nisu bili značajni (45). Suprotno, studija rađena u Grčkoj (43) nije pokazala povezanost sa obrazovnim nivoom, pušenjem, konzumiranjem kafe i alkohola, izloženošću pesticidima i smenskim radom.

Studija Sevima i saradnika (2003. godine) istakla je ženski pol, pušenje i život na većim nadmorskim visinama kao značajne prediktore za nastanak SNN (29).

Naša studija pokazala je da je najveći broj pacijenata bio nižeg obrazovnog profila sa završenom osnovnom (44,7%) ili srednjom školom (43,6%), i značajno manje fakultetski obrazovanih (11,7%). Rad u smeni imalo je 5/94 ispitanika. Većina (78/94) svakodnevno konzumira prosečno 2 šoljice kafe, prosečno oko 27 godina unazad, puši 29/94 prosečno 17 cigareta na dan poslednjih 31 godinu, alkohol konzumira 17, umereno. Svega šestoro ima običaj da se bavi fizičkom aktivnošću pre spavanja. Možemo reći da naši pacijenti sa SNN većinom konzumiraju kafu, ne bave se fizičkom aktivnošću, ne konzumiraju alkohol, većinom nisu pušači, imaju manji stepen edukacije, nemaju smenski rad, što su bili prediktori nastanka SNN i u drugim studijama. Postoji jasna povezanost sa ženskim polom i starosnom dobi 55-74 godine. Prediktori težine kliničke slike bili su učestalost tegoba, pospanost, depresivnost i anksioznost. Naši rezultati slični su rezultatima prethodno navedenih studija koje su se bavile ovakvim istraživanjima.

e) Faktori nasleđa

Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 45 pacijenata (48,6%). Pacijenti sa većom učestalošću tegoba, najmanje jednom nedeljno, imali su češće pozitivnu porodičnu anamnezu (53,3%, n=32) u odnosu na pacijente sa manje učestalim tegobama (38,2%, n=13) ($p=0,159$). Slično je pokazala studija Tissona i saradnika u kojoj je postojala korelacija pozitivne porodične anamneza i veće težine kliničke slike (37). Takođe, pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom imali su raniji početak tegoba ($40,6 \pm 13,1$ godina vs $47,7 \pm 14,5$ god) ($p=0,015$). Naši rezultati su u potpunoj saglasnosti sa rezultatima drugih studija u kojima je pozitivnu porodičnu anamnezu imalo 40-60% ispitanika. Naša studija je potvrdila zaključak da se u ovim slučajevima tegobe javljaju ranije (11,86,330,331,332). U nekim porodicama postojala je pozitivna porodična anamneza za druge bolesti nevoljnih pokreta kao što su Parkinsonova bolest, parkinsonizam, esencijalni tremor (8/94), ili psihijatrijska oboljenja (anksioznost, depresivnost, obsesivnost,..) (6/94), što potvrđuje njihovu povezanost sa sindromom nemirnih nogu.

2. Kliničke karakteristike sindroma nemirnih nogu

a) *Početak i tok bolesti*

Sindrom nemirnih nogu je hronični poremećaj koji može početi u svim uzrasnim dobima, od detinjstva do starosti. Pacijenti sa ranim početkom bolesti imaju češće idiopatsku formu sa pozitivnom porodičnom anamnezom, dok u kasnijem životnom dobu najčešće počinju simptomatski poremećaji. Progresija bolesti je sporija kod ranog početka, kada simptomi dugo ostaju neprepoznati zbog veoma blage kliničke slike, te je teško tačno odrediti vreme nastanka tegoba. Često ovi pacijenti neće razviti značajnije simptome do uzrasta od 40-60 godina. Zato u najvećem broju studija pacijenti daju podatak o vremenu početka oko 40. godine života, sa nešto ranijim početkom kod idiopatskih formi (33.-35. godine) u odnosu na simptomatske (47,4 godine). Oko 70% pacijenta ima početak bolesti pre 45. godine, bez obzira na etiologiju. Prema pojedinim istraživanjima oko 12% pacijenata ima početak bolesti pre 10. godine života (86), a 45% idiopatskih formi počinje pre 20. godine (333). Neke studije su pokazale bimodalnu distribuciju početka tegoba sa dva pika-oko dvadesete godine i u srednjim četrdesetim godinama (334). Ukoliko bolest počne u starijem životnom dobu, njen tok karakterišu brža pogoršanja i izraženiji simptomi (12,68)

U našoj studiji prosečna starost pacijenata na početku tegoba bila je $44,3 \pm 14,2$ godina (od 15-80 godina) i nije se značajno razlikovala u odnosu na učestalost simptoma- kod pacijenata sa manjom učestalošću tegobe su počinjale sa $44,7 \pm 17,1$ godina (od 16-80 godina), a u grupi sa većom učestalošću tegoba prosečno sa $44,1 \pm 12,4$ godina ($p=0,823$). Prosečno vreme trajanja bolesti u momentu ispitivanja bilo je $14,3 \pm 11,8$ godina (raspon od 1-60 godina), bez značajne razlike u odnosu na učestalost simptoma. Pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom imali su raniji početak tegoba ($40,6 \pm 13,1$ godina vs $47,7 \pm 14,5$ god) ($p=0,015$). Naši rezultati su u potpunoj saglasnosti sa studijama drugih autora.

Tok bolesti je nepredvidljiv sa čestim periodima remisije, posebno kod blagih formi, ili sa epizodama javljanja samo u određenom periodu u životu (12). I kod naših pacijenata postojale su razlike u javljanju tegoba koje su bile stalne (32,4%), progresivne (18,9%) ili povremene (48,6%).

b) Opis simptomatologije

Široka paleta reči i fraza kojima su pacijenti u našoj studiji opisivali svoje tegobe, potpuno se uklapa u one koje su prikazane u drugim studijama (75). Pacijenti su svoje tegobe najčešće opisivali kao nemir u nogama uz prisutno trnjenje, mravinjanje, bockanje, žarenje, gmizanje, strujanje kroz noge, žmarce, strujanje kroz vene ili kroz kosti, osećaj vrućine u potkolenicama, stezanje oko skočnih zglobova sa propagacijom ka potkolenicama, osećaj „kao da ključa voda u nogama“, „burgijanje kroz noge“, i drugo. Veći broj pacijenata nije odmah umeo da opiše svoje tegobe, a problem u definisanju smetnji imali su i drugi ispitivači. Studija Kerr i saradnika pokazala je da pacijenti koriste veoma oskudan broj reči kada se od njih traži da sami opišu tegobe, ali ukoliko im se ponudi spisak različitih simptoma, opisi su značajno bogatiji. Mali broj pacijenata spontano koristi reč „nemir“ pri opisu tegoba (10%), dok je to najčešća tegoba koju pacijenti izdvajaju iz ponuđenih reči (88%). Reči „nekomforno“ i „neprijatno“, koje su deo dijagnostičkih kriterijuma, koristi svega 56,1% ispitanika u ponuđenim odgovorima, odnosno 15% spontano (75). Ovo ukazuje na diskrepancu u opisu tegoba koje pacijenti sami daju i prihvaćenih dijagnostičkih kriterijuma. Moguće je da reči „nekomforno“ i „neprijatno“ potiču od prvobitnih stavova koji su SNN definisali kao parestezije ili dizestezije, a koji su danas odbačeni. Ovo ukazuje na potrebu jasnog definisanja deskriptora koji bi se koristili u opisu tegoba, a čije postojanje bi omogućilo i kliničarima i istraživačima lakše postavljenje dijagnoze, precizniju diferencijalnu dijagnozu, te tačnije rezultate različitih naučnih istraživanja. Najčešće korišćena fraza u spontanim i ponuđenim odgovorima je „potreba za pomeranjem“, koja jeste deo dijagnostičkih kriterijuma, i smatra se validnijom od senzornih simptoma. Potreba za pomeranjem mora postojati kod pacijenata i može, a ne mora, biti praćena neprijatnim senzacijama. U našoj studiji 3/94 pacijenata imalo je samo nemir u nogama bez senzitivnih smetnji.

c) Propagacija tegoba

U najvećem broju slučajeva tegobe su postojale na obe noge (93,2%), jedna noga je bila zahvaćena kod 1,4% ispitanika, obe noge i jedna ruka kod 1,4%, a obe noge i obe ruke kod 4,1% ispitanika. Unilateralni simptomi mogu se pojaviti u početnim fazama bolesti (335,336), kod

pacijenata sa blagim formama (5,331), ali uglavnom u daljem toku bolesti dolazi do propagacije simptoma i na drugi ekstremitet. Lateralizacija simptoma ne zavisi od dominantne strane tela (77). Valko i saradnici su prikazali tri pacijenta sa unilateralnim simptomima u dužem vremenskom periodu, kod kojih su postojali i ipsilateralni periodični pokreti ekstremiteta u spavanju (336). Može se pretpostaviti da u osnovi jednostranosti leži parcijalna unilateralna disfunkcija ili lezija dopaminergičkih diencefalospinalnih projekcija (A11), što zahteva dalja ispitivanja (77).

Tegobe se mogu širiti na druge delove tela. U našoj studiji 9,6% pacijenata imalo je propagaciju tegoba na gornje ekstremiteta, što je značajno manje od rezultata drugih studija u kojima je oko 50% pacijenata imalo ove simptome (79). Pojava tegoba u rukama u našoj studiji bila je povezana sa težinom kliničke slike- pacijenti sa većom učestalošću tegoba imali su i simptome u gornjim ekstremitetima (ukupno devet pacijenata), dok oni sa manjom učestalošću tegoba nisu imali propagaciju simptoma na druge delove tela ($p=0,018$). Slično je pokazala studija Michauda i saradnika, te se pojava nemira u rukama može smatrati potencijalnim markerom težine kliničke slike (79). Činjenica da tegobe kod velikog broja pacijenata nisu lokalizovane samo u donjim ekstremitetima mogla bi dovesti do promene naziva sindroma u „sindrom nemirnih ekstremiteta“. Takođe, ovo isključuje mogućnost da je poremećaj generisan u lumbosakralnom delu kičmene moždine, nego jasno određuje lezije ili disfunkciju struktura u rostralnim delovima centralnog nervnog sistema.

d) Bolne senzacije

U sklopu kliničke slike SNN mogu se javiti i druge senzacije kao što su bol ili bolni grčevi udruženi sa nemirom. Za razliku od ranijih stavova da prisustvo bola isključuje dijagnozu SNN, današnje studije bolnost opisuju u 21-50% slučajeva (16,76). Naši pacijenti su imali osećaj tupih bolova ili bolnih grčeva uz nemir u 9,6% slučajeva (9/94), što je manje od do sada objavljenih studija. Moguće je da je ova razlika nastala zbog različite terminologije korišćene u ispitivanjima, i činjenice da su ispitivači u našoj studiji insistirali na jasnom ispoljavanju bolnosti, isključujući druge neprijatne senzacije. Odnos bola i sindroma nemirnih nogu pokušali su da objasne i drugi autori. Korišćenjem Mc Gill-ovog upitnika za bol ustanovljeno je da su pacijenti navodili termine kao što su peckanje, tup, bol, dosadan, zamoran, i druge, ali da

intenzitet bolnosti nije bio u skladu sa težinom kliničke slike merene IRLSSG skalom (337,338). Ovo može nastati zbog grešaka u klasifikaciji bolnosti i pogrešnog tumačenja prema intenzitetu, a ne prema neprijatnosti koju senzacija izaziva. Neprijatne senzacije mogu biti bol, neprijatna senzorna iskustva povezana sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjima tkiva i dizestezije, neprijatne abnormalne senzacije koje mogu biti i bolne (339). Ukoliko bi se senzacije u sindromu nemirnih nogu preciznije kvalifikovale, a njihov intenzitet i neprijatnost posmatrali odvojeno, kao i kada bi se razlikovale dizestezije od bola, to bi dovelo do tačnijih podataka o senzornim simptomima ovog sindroma. Ono što ipak povezuje bol sa SNN jeste disfunkcija u senzornoj modulaciji. Ispitivanja su pokazala da pacijenti imaju veći bol provociran ubodom igle (statička mehanička hiperalgezija), ali ne i alodiniju (dinamička mehanička hiperalgezija), u poređenju sa zdravim osobama (208). Takođe u primarnom SNN postoji vibratorna hiperestezija i hiperalgezija na duboki pritisak, a u sekundarnom i termalna hipoestezija (209). Nedavne studije su pokazale značajan porast praga za toplotne draži u šakama i stopalima, kao i za hladne draži u stopalima obolelih, u odnosu na zdrave kontrole (340). Nije bilo razlike u sudomotornom aksonalnom refleksnom testu. Ovo je potvrdilo, kao i prethodne studije, da problem nije u perifernim nervima nego u centralnom somatosenzornom procesiranju. Moguća je centralna senzitivacija aferentnih A-delta vlakana, koja vode od mehanoreceptora, ili izmenjena descendna inhibicija (340). U prilog ovoj hipotezi govori i efekat dugotrajne terapije dopa-agonistima koji smanjuje statičku mehaničku hiperalgeziyu (208), kao i izmenjena ekscitabilnost kičmene moždine u primarnom RLS (198). Povezanost puteva bola i SNN ogleda se i u promenama opioidnog sistema. Raspoloživost opioidnih receptora u medijalnim areama inverzno korelira sa težinom kliničke slike kvantifikovane IRLSSG skalom, a raspoloživost u orbitofrontalnom korteksu i prednjem cingulatnom girusu na isti način sa afektivnom skorovima MPQ (341). Endogeni opiodi mogu biti povećani kao odgovor na neprijatne senzacije (341), dok je smanjenje β -endorfina i met enkefalina primećeno u senzornim putevima na nivou talamusa, ali ne i motornim putevima (342).

e) Učestalost tegoba

U našoj studiji pacijenti su najčešće imali tegobe 2-4 puta mesečno (32,0%), potom 2-3 puta nedeljno (23,4%), 4-5 puta nedeljno (22,3%), 6-7 puta nedeljno (18,1%) i ređe od jedan put mesečno (4,2%). Više od dva puta nedeljno tegobe je imalo 63,8% ispitanika, odnosno 2,02% opšte populacije. Sličnu prevalenciju pokazala su i druga istraživanja: Lee i saradnika - 1,8% (141), multinacionalna studija Heninga i saradnika u Francuskoj (2,1%) i Španiji (1,9%) (16), studija Allena i saradnika u Nemačkoj (2,4%) (32), Happea i saradnika u Nemačkoj (1,6%) (50), ... Rezultati studija su generalno pokazali širok raspon učestalosti tegoba. Prema IRLSSG skali za procenu težine simptoma, u našoj studiji je 9,6% ispitanika imalo blagi poremećaj, 48,9% umereni i 41,5% težak i veoma težak SNN. Pacijenti sa najviše izraženim tegobama bili su oni sa najvećom učestalošću simptoma ($p=0,001$). Prema IRLSSG skali blag poremećaj je imalo 0,4% osoba u opštoj populaciji, umeren 2,1%, težak 1,6% i veoma težak 0,3%. Sličnu učestalost imaju i druge studije (tabela 13.):

Tabela 13. Težina simptoma prema IRLSSG skali u opštoj populaciji

<i>Autor</i>	<i>Blag</i>	<i>Umeren</i>	<i>Težak</i>	<i>Veoma težak</i>
Bjorvarn i sar, 2005 (33)	5,2	3,9	1,3	0,4
Ulfberg i sar, 2007 (46)	0,5	1,3	1,8	1,4
Hogl i sar, 2005 (34)	3,6	4,7	2,3	
Tisson i sar, 2005 (37)	3,7	3,0	1,4	0,4
Hadjigeogriou, 2007 (43)	1,7	1,3	0,8	0,1
Jović J	0,4	2,1	1,6	0,3

Ukoliko posmatramo težinu kliničke slike u odnosu na životnu dob, možemo zaključiti da je do uzrasta 45 godina najveći broj ispitanika imao blag ili umeren poremećaj, dok se sa starenjem komplikovala klinička slika- u uzrastu 55-64 godine najveći broj ispitanika imao je težak ili veoma težak poremećaj, dok je kod starijih od 65 godina broj onih sa blagim i umerenim vs izraženim poremećajima bio podjednak. Pacijenti sa teškim i veoma teškim poremećajem češće su bili ženskog pola. Pogoršanje kliničke slike sa starenjem pokazale su i druge studije (56).

Pacijenti sa blagim tegobama svoje smetnje nisu smatrali bolešću, kao ni većina pacijenata sa umerenim tegobama (78,3%), dok su pacijenti sa težim oblicima u većem broju smatrali da postoji određeno oboljenje (64,1%).

f) Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja su jedan od glavnih simptoma sindroma nemirnih nogu koji se javlja kod oko 90% pacijenata. Takođe, kod oko 20% pacijenata sa insomnijom tegobe su posledica SNN (86).

Kod naših pacijenata tegobe su najčešće počinjale u vreme usnivanja odnosno između 22-24 časa (78,7%), dok su kod manjeg broja pacijenata počinjale oko 18 časova (12,8%), ili pre toga (8,5%). Kod jednog broja pacijenata tegobe su počinjale u toku noći, budeći ih iz sna oko 2 časa ujutru. Tegobe su najčešće trajale manje od sat vremena (51/94) ili 1-3 sata (32/94), dok je manji broj ispitanika imao tegobe koje se trajale 3-8 sati (10/94) ili preko 8 sati u toku noći (1/94). Prosečna dužina spavanja bila je 6,7 sati, više od polovine ispitanika (55,3%) nije imalo kontinuitet spavanja, a prosečno su se budili 2 puta u toku noći (neki su tegobe imali pre usnivanja, te se nisu budili u toku noći, dok su se drugi budili i po 4-5 puta). Prosečna dužina usnivanja bila je 57,7 minuta. Prema Epworth-ovoj skali pospanosti 64,9% pacijenata nije bilo pospano u toku dana (skor 0-6), 12,8% imalo je umerenu pospanost (skor 7-8), a 22,3% je imalo izraženu pospanost koja je zahtevala dalje praćenje od strane lekara (skor preko 9). Prosečan skor na Epworth-ovoj skali pospanosti bio je $5,12 \pm 4,08$ (od 0-17). Postoji statistički značajna povezanost težine kliničke slike prema IRLSSG skali i pospanosti procenjene Epworth-ovom skalom- pacijenti sa težom kliničkom slikom imali su veći stepen pospanosti ($p=0,005$). Na pospanost nije uticala dužina trajanja tegoba.

Učestalost simptoma značajno je uticala na poremećaje spavanja, umor i pospanost u toku dana, razvoj depresivnosti i anksioznosti. Naime, pacijenti sa većom učestalošću simptoma imali su značajno češće poremećaje spavanja ($p=0,016$), značajno češću pospanost i umor u toku dana ($p=0,001$), te razvoj depresivnosti ($p=0,001$) i anksioznosti ($p=0,002$). Slične rezultate su imale i studije drugih istraživača.

REST studija je pokazala da se pacijenti najčešće žale na nemogućnost usnivanja (48%), nemogućnost održavanja sna (39%), poremećen ili isprekidan san (61%) ili nedovoljno trajanje

sna (40%). Kod oko 2/3 pacijenata period usnivanja je duži od 30 minuta, a pacijenti se bude 3 ili više puta u toku noći (343). Slične rezultate imale su i polisomnografske studije- tipičan obrazac spavanja pokazuje porast latence usnivanja, učestala noćna buđenja i povećanje budnosti, redukovanu efikasnost spavanja, redukovano ukupno vreme spavanja, značajno smanjeno duboko spavanje (N2) i REM spavanje (84), te povećan broj periodičnih pokreta ekstremiteta u toku noći i u buđenju (89). U poređenju sa zdravim ljudima, poremećaji spavanja su u populaciji obolelih od SNN dva do tri puta češći (68). Težina kliničke slike korelira sa poremećajima spavanja, pa pacijenti sa umerenim i teškim formama najčešće spavaju manje od pet sati u toku noći (50%), ili čak manje od tri sata (14%) (REST), a san je manje efikasan (32). Pacijenti mogu imati kratku latencu usnivanja, pogotovo kod blažih formi bolesti, kada lako tonu u san, ali se bude nakon 1-2 sata sa ponovnom pojavom simptoma. U ovim slučajevima blagi simptomi mogu postojati u toku usnivanja, ali se redukuju malim pokretima ekstremiteta i prestaju započinjenjem spavanja. Ukoliko je vreme usnivanja kratko, obično neće doći do pojave simptoma (12).

Osobe sa SNN najčešće mogu da spavaju od 2-3 časa ujutru do 10 časova pre podne, te, ukoliko su u mogućnosti, uglavnom odlažu svoje jutarnje aktivnosti. Međutim, kod osoba čije profesionalne ili druge aktivnosti zahtevaju redovno ustajanje u ranim jutarnjim časovima, dolazi do značajnih poremećaja radnog i psihosocijalnog funkcionisanja. Kao posledica hroničnog poremećaja spavanja mogu se pojaviti iritabilnost, nedostatak inicijative, poremećaji pamćenja i koncentracije, depresija, anksioznost (87), zatim pojava glavobolje nakon buđenja ili u toku dana, itd. Ovo dovodi do socijalne izolacije, te problema u svakodnevnom funkcionisanju (347). Takođe, primećeno je da ovi pacijenti imaju češće epizode noćnog pušenja i uzimanja hrane u toku noći u odnosu na zdravu populaciju (348).

Postojanje dnevne pospanosti jedna je od očekivanih posledica deprivacije sna, mada postoje kontradiktorni rezultati istraživanja u ovoj oblasti. Pojedine studije pokazale su povećanje dnevne pospanosti kod 20-25% nelečenih idiopatskih formi RLS (349), uz ekscesivnu pospanost kod 32-42% pacijenata (68). Ekscesivna pospanost je 2-3 puta češća u odnosu na zdrave ljude (68). Dnevna pospanost može povećati učestalost padova i fraktura kod starijih osoba, kao i saobraćajnih nezgoda. S druge strane, nekoliko studija nije pokazalo povećanje dnevne pospanosti. Moguće da ove razlike proizilaze iz dizajna studija, što je ukazalo na potrebu stvaranja jedinstvenog upitnika za procenu uticaja poremećaja spavanja na funkcionisanje pacijenata u toku sledećeg dana (RLS-NDI=RLS-next day impact) koji u 14 ajtema procenjuje

nedostatak energije, pospanost, emotivni uticaj, kognitivni uticaj, uticaj na fizičko stanje, svakodnevne aktivnosti i socijalno funkcionisanje (347). Neki od poremećaja primećeni u drugim studijama prikazani su u tabeli 14:

Tabela 14. Poremećaji spavanja u studijama drugih autora

<i>Autor</i>	<i>Rezultati</i>
Montplaisir i sar, 1997 (331)	Poremećaj usnivanja 84,7%, održavanja sna 86%, vreme usnivanja 20,5 min
Bassetti i sar, 2001 (76)	nesanica 55-67% (zavisi od godina)
Hening i sar, 2004 (16)	Nesanica 88%, latencija usnivanja ≥ 30 min:68,6%, buđenje $\geq 3x$:60,1%, poremećaji sna najveći problem:43,4%
Allen i sar, 2010 (21)	Poremećaj sna ≥ 4 noći nedeljno:58,1%
Bjorvatn i sar,2005 (33)	RLS udružen sa insomnijom uvek OR 2,75; ponekad OR 1,71
Ulfberg i sar, 2007 (46)	Nesanica 51% RLS, 24,3% kontrola, $p < 0,001$
Phillips i sar, 2006 (41)	Pacijenti sa RLS spavaju $< 6h$, usnivanje traje > 30 min, imaju nesanicu ($p < 0,05$)
Broman i sar, 2008 (47)	RLS udružen sa insomnijom OR 3.5, problemima usnivanja OR 1.99, noćnim buđenjem OR 2.84
Allen i sar, 2004, polisomnografija (260)	Latenca usnivanja 16,7 vs 8,9 min (kontrole), efikasnost spavanja 81,2% vs 81,9%
Saletu i sar, 2002, polisomnografija (344)	Dužina spavanja 326,3 min vs 383,3 (kontrole), efikasnost spavanja 73,2 vs 86,6%;
Hornyak i sar, 2007, polisomnografija (345)	Efikasnost spavanja 80% vs 87,6%
Winkelman i sar, 2009 (346)	Latenca usnivanja 32,6 min, efikasnost spavanja 77,2%

Od 94 naša ispitanika, 66 je moglo da definiše postojanje periodičnih pokreta nogu u snu- 28 njih je imalo ovaj poremećaj (42,4%), dok je 38 negiralo njegovo postojanje. Periodični pokreti nogu u spavanju nisu specifični za sindrom nemirnih nogu, mada studije pokazuju da su prisutni u čak 80% pacijenata. Njihovo pojavljivanje je naročito značajano za potvrdu dijagnoze kod mlađih pacijenata. U starijem dobu mogu se javiti u oko 60% zdravih osoba (86), te u ovoj populaciji nisu validan suportativni kriterijum. Mogu postojati i u drugim bolestima kao što su Parkinsonova bolest, dopa-responsive distonija, uremija, multipla skleroza, radikulopatija, transekcija kičmene moždine, REM sleep behavior disorder, narkolepsija, sleep apnea sindrom,... Njihovu pojavu mogu izazvati i parcijalni antagonisti dopamina, tipični i atipični neuroleptici, metoklopramid, triciklični i tetraciklični antidepresivi, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, i dr. (92). Ukoliko posmatramo sve okolnosti u kojima se javljaju PLMS, tada pacijenti sa SNN predstavljaju samo mali deo ove populacije (12). Ranije se smatralo da su PLMS direktno povezani sa kortikalnim aurosalima, te da na taj način doprinose poremećajima spavanja. Međutim, studije su pokazale da se verovatno radi o odvojenim procesima, pri čemu smanjenje PLMS korišćenjem dopaminergičkih agonista neće uticati na smanjenje dnevne pospanosti. S druge strane, PLMS sigurno povećavaju incidenciju neželjenih kardiovaskularnih događaja aktivacijom autonomnog nervnog sistema (95). Naša studija nije pokazala povezanost PLMS sa kardiovaskularnim oboljenjima, imali smo podjednak broj pacijenata sa PLMS i KVB (16), sa PLMS bez kardiovaskularnih bolesti (12), sa kardiovaskularnim bolestima bez PLMS (19), i bez PLMS i bez kardiovaskularnih bolesti (19). Definitivni značaj PLMS u kliničkoj slici SNN, njihov uticaj na poremećaje spavanja, komorbiditet, kvalitet života itd., potvrdiće dalja istraživanja. Pored periodičnih pokreta ekstremiteta u spavanju u literaturi se mogu naći i neki drugi vidovi ekscesivne motorne aktivnosti u sklopu SNN kao što su hipnički fragmentarni mioklonus, propriospinalni mioklonus, ritmični pokreti stopala i karlice, vrpoljenje, repetitivno šutiranje, bacanje i okretanje u krevetu, pokreti vožnje biciklom, repetitivno tapkanje stopalima, trljanje nogu jedne o drugu, i slično. (350).

Jasnu povezanost sa sindromom nemirnih nogu pokazuju depresija i anksioznost, koje su najmanje dva puta češće u odnosu na zdravu populaciju (68). REST studija pokazala je poremećaje raspoloženja kod 26,2% pacijenata sa SNN. Pacijenti imaju povećanu depresivnost, osećaj krivice, suicidalne tendencije, gubitak interesovanja, hipohondrijazu, uz povećanu anksioznost koja može biti praćena kardiovaskularnim, respiratornom, genitourinarnim,

somatskim ili autonomnim disfunkcijama (351). Depresivnost može biti posledica poremećaja spavanja, ali može proizilaziti i iz drugih faktora koji remete kvalitet života. Ona može biti posledica socijalne izolacije, kao i same hronične progresivne prirode oboljenja. U starijem životnom dobu depresivnost može biti manje izražena zbog adaptiranja pacijenta na postojanje simptoma, kao i mogućnosti da svoje dnevne aktivnosti prilagode cirkadijalnom ritmu tegoba (352). Studije koje su se bavile tipom depresivnog poremećaja ustanovile su povećanu učestalost major depresije, generalizovanog anksioznog poremećaja, kao i paničnih ataka (353,354). Rezultati nekih studija prikazani su u sledećoj tabeli (tabela 15):

Tabela 15. Istraživanja anksioznosti i depresivnosti u SNN

<i>Autor</i>	<i>Rezultati</i>
Mosko i sar, 1989 (355)	Povećana depresivnost
Banno i sar, 2000 (356)	71% sa major depresijom
Rothdach i sar, 2000 (357)	Niži skorovi za mentalno zdravlje, veći rizik depresivnosti kod muškog pola
Basetti i sar, 2001 (76)	Trećina sa depresijom
Ulfberg i sar, 2001 (26)	Veći rizik za depresiju OR 2.6 i smanjen libido OR 2.2
Saletu i sar, 2002 (343)	Statistički značajno veća depresivnost i anksioznost
Vandeputte i sar, 2003 (358)	BDI skor 11.88
Sukegawa i sar, 2003 (359)	Veći rizik za depresiju kod mladih muškaraca OR 4.9
Sevim i sar, 2004 (351)	Povećana anksioznost i depresivnost, pozitivna korelacija sa težinom kliničke slike
Winkelmann i sar, 2005 (353)	Povećan rizik za anksioznost i depresivnost
Lee i sar, 2008 (354)	Povećan rizik za anksioznost i depresivnost

OR-odds ratio; BDI- Beck Depression Inventory

Povezanost depresije i sindroma nemirnih nogu još uvek nije razjašnjena. Moguće je da ova dva poremećaja povezuje dopaminergička hipofunkcija- dopaminergički mezolimbčki i mezokortikalni sistem uključeni su u nastanak anhedonije i gubitka motivacije, značajnih simptoma depresije, a depresivnost se javlja ne samo kod SNN, nego i u drugoj bolesti sa značajnom dopaminergičkom hipofunkcijom- Parkinsonovoj bolesti (360). Moguće je i da u osnovi leži zajedniči genetski poremećaj čemu u prilog govori studija Puschmanna i saradnika na pet generacija jedne porodice čija su 43 člana imala Parkinsonovu bolest, esencijalni tremor, sindrom nemirnih nogu, ili depresiju, ili udruženo više ovih oboljenja (361). Udruženost i SNN i depresije sa vaskularnim bolestima i faktorima rizika, naročito u starijoj populaciji, može biti razlog njihove povezanosti (53,362,363). Na kraju, SNN kao hronični poremećaj utiče na pojavu zamora, poremećaja spavanja i koncentracije, psihomotorne agitacije, i dr., što može dovesti do pojave depresivnih simptoma ili kliničke depresije (360) Nesanica je nezavisni faktor rizika za nastanak depresije (364), što znači da sami poremećaji spavanja SNN utiču na njeno ispoljavanje. Specifičan odnos ova dva poremećaja potvrđuje i činjenica da su sindrom nemirnih nogu javlja sa većom učestalošću kod osoba koje imaju depresiju- oko 30% depresivnih razviće i SNN (365,366). Nije primećena razlika u pojavi depresivnosti u odnosu na pol, primarnu nesanicu, životnu dob, dužinu trajanja simptoma, niti pravilo u međusobnom odnosu početaka depresije i SNN (365). U depresiji sindrom nemirnih nogu može biti provociran stresnim situacijama, kao i upotrebom antidepresiva (367,368): mianserina (369,370), mirtazapina (371,372), selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin) (373,374,375,376), venlafaksina (377) i drugih. S druge strane, poboljšanje simptoma depresije u SNN nastaje upotrebom dopa agonista (378). Stoga se preporučuje prvo upotreba dopa agonista, koji mogu smanjiti depresivnost poboljšanjem simptoma RLS, a ukoliko i dalje postoje depresivni simptomi, mogu se primeniti i antidepresivi.

Naša studija je pokazala pozitivnu korelaciju u rezultatima Hamiltonove skale za procenu depresivnosti i učestalosti simptoma ($p=0,357$, $p=0,001$), skora IRLSSGS ($p=0,509$, $p=0,001$) i ženskog pola ($p=0,296$, $p=0,004$). Takođe pozitivna korelacija postoji i u odnosu skora Hamiltonove skale za procenu anksioznosti i učestalosti simptoma ($p=0,386$, $p=0,001$), skora IRLSGRS ($p=0,535$, $p=0,001$) i ženskog pola ($p=0,296$, $p=0,004$). Sličnu povezanost sa učestalošću tegoba i težinom kliničke slike imale su i druge studije (351,353), dok su neke pokazale veći rizik za nastanak depresije u muškom polu (357,359).

Poremećaj spavanja može uticati i na kognitivno funkcionisanje, sa poremećajima kratkoročne pažnje, verbalne fluentnosti i egzekutivnih funkcija (97,98). Egzekutivna disfunkcija može imati za posledicu izmenjeno planiranje i organizovanje dnevnih aktivnosti, što takođe utiče na kvalitet života obolelih. Poremećaji spavanja utiču na funkcionisanje prefrontalnih regiona (379), a egzekutivna disfunkcija može biti i posledica dopaminergičke disfunkcije (380). Poremećaj kognitivnih funkcija je u korelaciji sa težinom kliničke slike, mada neke studije pokazuju i sposobnost adaptacije pacijenata na hronično stanje, sa boljim kognitivnim funkcionisanjem nego kod zdravih subjekata nakon deprivacije sna (381). Ovo može značiti da pacijenti sa SNN imaju kompenzatorno povećan stepen budnosti, koji može redukovati kognitivni deficit u stanjima hronične deprivacije sna, kao i fiziološku pospanost u neprikladnim situacijama (vožnja kola, sastanak, ...) (381). Još jednu potvrdu dopaminergičke disfunkcije dala su istraživanja poremećaja sistema donošenja odluka- postoji izmenjeno donošenje odluka sa nepoznatim posledicama, dok je donošenje odluka sa poznatim posledicama isto kao kod zdravih subjekata. To znači da u SNN postoje poremećaji većeg broja puteva koji su uključeni u ovaj proces, prvenstveno orbitofrontalnog i ventromedijalnog prefrontalnog korteksa i njihovih veza sa ventralnim strijatumom (382). Izmenjeno donošenje odluka nije pokazalo korelaciju sa deprivacijom sna, niti depresivnošću, te se smatra da je ono posledica dopaminergičke disfunkcije (383). Ovo je potvrđeno i fNMR studijama kod pacijenata sa RLS u toku kockanja, koji nisu ranije ispoljavali patološko kockanje, gde je pokazana dopaminergička aktivacija ventralnog strijata (384). Može se pretpostaviti da stimulacija mezolimbickih dopaminskih receptora dovodi do poremećaja u toku izvođenja ovih zadataka. Još jednu potvrdu nalazimo u činjenici da i kod ovih pacijenata postoje bolesti poremećaja impulsa, slično kao kod obolelih od Parkinsonove bolesti, čije pojavljivanje zavisi i od uzimanja medikamenata- javlja se kod 8% pacijenata bez terapije i 17% onih na terapiji dopa agonistima (385). Konačno objašnjenje očekujemo od budućih studija.

Sindrom nemirnih nogu i poremećaji spavanja mogu imati za posledicu promene u funkcionisanju kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog sistema. Studije su pokazale da je pojava periodičnih pokreta ekstremiteta u toku noći povezana sa porastom krvnog pritiska i pulsa (99), te da postoji značajna povezanost težine bolesti sa pojavom srčanih i cerebrovaskularnih oboljenja, šećerne bolesti i drugih metaboličkih poremećaja. Istraživanja Winkelmana i saradnika, pokazala su da ukoliko pacijent ima simptome manje od 16 dana mesečno, ili boluje

od blagog oblika SNN, neće imati povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja i bolesti koronarnih arterija, i suprotno (53). Hipertenzija takođe može biti posledica SNN.

Nekoliko je mogućih objašnjenja za povezanost ovih oboljenja. Prva mogućnost je da sindrom nemirnih nogu povećava rizik za nastanak ovih oboljenja preko poremećaja autonomnog nervnog sistema, hronične aktivacije simpatičkog sistema i hipotalmo-pituitarno-adrenalne (HPA) osovine (386). Istraživanja su pokazala da pre pojave PLMS dolazi do skoka krvnog pritiska i pulsa, te pojave kortikalnih arosala, što može značiti da aktivacija simpatičkog sistema uzrokuje pojavu ovih pokreta (387). Ipak, povećano oslobađanje kortizola u toku noći kod obolelih, nije uticalo na učestalost PLMS (388). Takođe, lekovi koji smanjuju aktivaciju simpatičkog sistema (alfa i beta-blokatori- propranolol, klonidin) mogu smanjiti simptome SNN (277). Fizička aktivnost, kojoj pribegavaju pacijenti da bi smanjili svoje tegobe, sama po sebi dovodi do povećane aktivacije simpatičkog sistema i, moguće, provocira dalje tegobe. Simpatička hiperaktivnost, hronična aktivacija HPA osovine i redukovan tonus parasimpatikusa dalje kod pacijenata sa SNN mogu da dovedu do metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije i cerebrovaskularnih bolesti, izazivaju intoleranciju glukoze, insulinsku rezistenciju, dislipidemiju, visceralnu gojaznost, pokreću aterosklerozu i dr. (386). Disfunkcija autonomnog nervnog sistema nastaje i zbog poremećaja spavanja i raspoloženja. Ovo u dužem vremenskom periodu dovodi do hroničnog stresa i takođe utiče na nastanak navedenih metaboličkih poremećaja (386). S druge strane, hronična oboljenja utiču na poremećaje spavanja i raspoloženja i autonomnu disfunkciju, te njihova recipročna povezanost stvara začarani krug iz kojeg, za sada, nema adekvatnog izlaza. To nas dovodi do drugog mogućeg scenarija u kome cerebrovaskularne, kardiovaskularne i metaboličke bolesti mogu inflamatornim, neuroendokrinim i metaboličkim poremećajima uticati na motornu ekscitabilnost, neuroendokrinu regulaciju, regulaciju bola, poremećaje spavanja i raspoloženja, te doprineti nastanku ili pogoršanju SNN (389,92). Na kraju, sindrom nemirnih nogu i vaskularne i metaboličke bolesti imaju zajedničke faktore rizika (pušenje, smanjena fizička aktivnost, ...), ili se javljaju udruženi sa drugim oboljenjima, kao što su hronični bolni sindromi (migrena, fibromialgija, artritis, ...), što može objasniti njihovu međusobnu povezanost (386).

Glavobolja je još jedna od tegoba udružena sa sindromom nemirnih nogu. Može početi u jutarnjim časovima, biti kratkotrajna ili trajati ceo dan, a poremećaj spavanje jeste mogući uzrok ovih tegoba (85). U starijem životnom dobu postoji češća pojava erektilne disfunkcije koja je u

korelaciji sa težinom kliničke slike (390). Studija Ulfberga i saradnika pokazala je da su muškarci sa SNN su 3-5 puta češće imali glavobolje, razvijali depresivno raspoloženje i žalili se na smanjen libido (26). Glavobolja je bila pet puta češća i kod žena sa RLS uz otežano obavljanje radnih obaveza zbog povećane dnevne pospanosti (27).

Poremećaji spavanja mogu uzrokovati niz oboljenja sa dalekosežnim posledicama i uticajem na kvalitet života, što ih čini ključnim simptomima sindroma nemirnih nogu. Stoga, rešavanje ovog problema mora biti imperativ budućim studijama.

g) Komorbiditet

Sindrom nemirnih nogu se značajno češće javlja udružen sa određenim oboljenjima. Studije su pokazale posebnu povezanost SNN i Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, migrenske glavobolje, esencijalnog tremora, poremećaja funkcije štitne žlezde, depresije, oboljenja kardiovaskularnog sistema, moždanih udara, oboljenja vena, bolesti pluća, spinocerebelarnih ataksija, drugih bolesti nevoljnih pokreta (Tourettov sindrom, Huntingtonova horea) i drugo.

Naši pacijenti su pored sindroma nemirnih nogu najčešće imali kardiovaskularne tegobe (54,3%), reumatske tegobe (53,2%), radikulopatiju (14,9%), šećernu bolest (10,6%), psihijatrijske bolesti (7,4%), polineuropatiju (4,3%), bolesti bubrega (4,3%) i jetre (1,1%). Migrenu je imalo 29,8% ispitanika.

Iako u našoj studiji to nije bio slučaj, povezanost Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu potvrdila su brojna istraživanja, pokazujući značajno veću učestalost u odnosu na opštu populaciju (0,98-50%) (391,392). Prevalencija SNN u Parkinsonovoj bolesti pratila je prevalenciju u opštoj populaciji- najniža je bila u azijskim zemljama (0,98-16%), potom nešto veća u evropskim (5,5-27%), a najveća u zemljama Severne i Južne Amerike (18,8-50,0%) (393). Neke studije imale su veću učestalost ženskog pola, dok u većini ova razlika nije primećena. Takođe, postoji povezanost SNN sa nemotornim simptomima PB kao što su kognitivni poremećaji, depresivnost, dnevna pospanost, autonomna disfunkcija, psihotična ispoljavanja. Težina SNN korelirala je sa težinom Parkinsonove bolesti, fluktuacijama motornih simptoma i značajnim sniženjem kvaliteta spavanja. SNN je povezan sa dužinom trajanja PB, te dužinom lečenja (394,395). U odnosu na idiopatske forme, ovi pacijenti su stariji na početku

pojave SNN, ređe imaju pozitivnu porodičnu anamnezu, i imaju manju učestalost periodičnih pokreta ekstremiteta u spavanju (396). RLS se može pojaviti i kao komplikacija duboke moždane stimulacije subtalamičnog jedra u terapiji PB (397). Simptomi mogu prethoditi početku PB, ali se mogu razviti i nekoliko godina kasnije, te se pojava SNN ne može smatrati prediktorom njenog nastanka. Način na koji su povezani sindrom nemirnih nogu i Parkinsonova bolest, još uvek nije jasan. Činjenica da SNN kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom prethodi pojavi PB, i obrnuto, sugerise da je ovaj poremećaj u PB simptomatski i da se razlikuje od idiopatskih formi (395). Pošto se poremećaj javlja češće kod pacijenata koje su na dugotrajnoj dopaminergičkoj terapiji i zavisi od primenjene doze lekova (395), moguće je da ima isti patofiziološki mehanizam kao augmentacija. Dugotrajna primena dopaminergičke terapije dovodi do stimulacije prvenstveno postsinaptičkih D1 receptora na nivou kičmene moždine, koji su pod uticajem projekcija iz A11 grupe. Disfunkcija A11, u sklopu neurodegenerativnih procesa Parkinsonove bolesti (398), možda je osnov za pojavu SNN. Ovo potkrepljuju studije koje su pokazale sličnu prevalenciju SNN kod nelečenih pacijenata sa PB u poređenju sa opštom populacijom (395). Ipak, čak 70% pacijenata na terapiji levo-dopom nakon 10 godina lečenja neće razviti SNN (395), što baca senku na prethodne zaključke i zahteva dalje ispitivanje. Takođe, smatra se da primena terapije dovodi do smanjenog ispoljavanja simptoma, na šta ukazuje manja težina kliničke slike kod ovih bolesnika u odnosu na idiopatske forme, što može biti uzrok diskrepance u rezultatima različitih epidemioloških studija (394). S druge strane, povezanost SNN i nemotornih simptoma PB ukazuje na moguću ulogu nedopaminergičkih sistema, prvenstveno adrenergičkog, u njihovom zajedničkom ispoljavanju.

Sindrom nemirnih nogu povezan je i sa drugim bolestima nevoljnih pokreta. Trećina pacijenat sa esencijalnim tremorom može razviti simptome SNN, ali je primećena značajno veća učestalost porodičnih formi, što može sugerisati eventualnu genetsku predispoziciju u osnovi ovog komorbiditeta (399). Slično pokazuju i ispitivanja u Tourette-ovom sindromu gde oko 10% pacijenata i 23% roditelja ima SNN, pri čemu je značajna povezanost maternalnog nasleđivanja (400). Povezanost ovih oboljenja je očekivana, s obzirom da disfunkcija dopaminergičkog sistema čini patofiziološku osnovu bolesti nevoljnih pokreta (Parkinsonova bolest, Hantingtonova horea, Vilsonova bolest, Turetov sindrom i dr), dok sam dopamin ima značajnu ulogu u regulaciji senzornih i motornih funkcija, sna, raspoloženja i emocija, i dr. U centralnom nervnom sistemu postoje brojni dopaminergički putevi, od kojih su najznačajniji nigrostrijatalni (A9, učestvuje u

generisanju voljnih pokreta), mezolimbicki (A10, kognitivne funkcije, mehanizam nagrade), mezokortikalni (učenje i pamćenje), tuberoinfundibularni (inhibicija sekrecije prolaktina), i projekcija iz dorzoposteriornog hipotalamusa ka kičmenoj moždini (A11) (135). U žiži interesovanja decenijama unazad nalaze se projekcije koje vode ka stijatumu i mezokortikalnom sistemu, kao i indirektna uloga dopamina u multiplim segregacionim krugovima koji uključuju, ili ne, bazalne ganglije. Složena struktura dopaminergičkih projekcija ogleda se u putevima koji vode ka strukturama „basal forebrain“-a, talamusa, noradrenergičkih i serotoninergičkih jedara moždanog stabla, kao i inputima ka dopaminergičkim neuronima od bad nucleus, stria terminalis ili amigdala. Njihova povezanost sa nc. tractus solitarii omogućava signalima sa periferije da utiču na funkciju dopaminskih neurona. Takođe, projekcije sa oreksinskih neurona (koji reaguju na nivo insulina, tireoidnih hormona, glikemije...), holinergičkih i glutaminergičkih struktura, hipoksija, hipovolemija (preko baroreceptora), bol, procesi spavanja i dr., utiču na oslobađanje dopamina (401). Dopamin ostvaruje funkciju preko svojih receptora D1, D2, D3, D4 i D5 koji su podeljeni u 2 grupe: D1-like (D1, D5) i D2-like (D2,3,4). Efekat dopamina na motornu aktivnost ispoljava se aktivacijom D1, 2 i 3 receptora. Aktivacija presinaptičkih D2 autoreceptora smanjuje oslobađanje DA i smanjuje lokomotornu aktivnost, dok aktivacija postsinaptičkih D2 receptora ima suprotan učinak. Konkomitantna stimulacija D1 receptora je esencijalna za maksimalnu lokomotornu stimulaciju delovanjem D2 agonista. D3 receptori smešteni postsinaptički, uglavnom u nc accumbens-u, inhibiraju motornu aktivnost. D1 i D2 receptori imaju značajnu ulogu i u mezolimbokortikalnim projekcijama, gde njihova aktivacija stimuliše mehanizme nagrade i kazne. Pored toga, pokazano je da aktivacija D1 i D2 receptora u hipokampusu poboljšava sticanje i održavanje zadataka radne memorije kod eksperimentalnih pacova. D5 receptori su veoma zastupljeni u predelu hipokampusa, kao i D3 i D4 receptori, koji su uključeni u kontrolu kognicije i emocija (402). Studije su pokazale da D3 receptori deluju sinergistički sa D1 receptorima, povećavajući njihov afinitet i funkciju (403). Ovo bogatstvo projekcija i uloga dopamina u različitim sistemima CNS-a možda daje opravdanje istraživačima koji se bave enigmom sindroma nemirnih nogu za još uvek nedefinisane mehanizme njegovog nastanka.

Pacijenti sa multiplom sklerozom češće razviju sindrom nemirnih nogu u odnosu na opštu populaciju (19-37,5%). Rizik za pojavu sindroma kod njih je 5,4 puta veći. Većina će simptome razviti uporedo ili kasnije u odnosu na početak MS, a samo petina će prvo primetiti nemir u nogama. Pacijenti će razviti SNN u starijem životnom dobu, a imaće i veće poremećaje spavanja

(insomniju, duže vreme uspavljivanja, kraće vreme spavanja, hrkanje, PLMW, dnevnu pospanost) uz češće uzimanje hipnotika, antidepresiva i baklofena. Prevalencija RLS povezana je sa primarno progresivnim formama bolesti, te većim stepenom onesposobljenosti (EDSS skorovi povećani naročito u piramidnom i senzitivnom funkcionalnom sistemu). Značajan faktor rizika su i lezije u cervikalnom delu kičmene moždine (404,405). Moguće je da demijelinizacija diencefalospinalnih puteva sa ishodištem u A11 uzrokuje pojavu SNN (406), dok je demijelinizacija kortikospinalnog trakta možda odgovorna za nastanak PLMS (407)

RLS se značajno češće javlja kod osoba koje pate od migrenskih glavobolja (11,4%-25%). Primećeno je da ovi pacijenti imaju duže trajanje glavobolje, češće ispoljavanje foto, fonofobije, vertiga, tinitusa, bola u vratnom delu kičme, te češću egzacerbaciju simptoma nakon fizičke aktivnosti (408). Kod pacijenata koji razvijaju dopaminergičke premotorne simptome kao što su zevanje, protezanje, mučnina, pospanost ili žudnja za hranom, pet puta je veći rizik nastanka RLS, pogotovo kod migrene bez aure (409). Ukoliko se obe bolesti jave zajedno, mogu biti praćene većim stepenom depresivnosti, mada učestalost depresije nije značajno veća (410). Takođe, migrena se značajno češće javlja kod pacijenata sa SNN u odnosu na opštu populaciju (44,4%), i druge primarne glavobolje (7,1%) (411). Disfunkcija dopaminergičkog sistema postoji i kod migrenskih glavobolja, što je moguća zajednička patofiziološka osnova ovih poremećaja, koju potvrđuje činjenica da dopa agonisti, ali i dopa antagonisti smanjuju migrenske bolove (412,413). Ovo zahteva dalje studije na molekularnom nivou. Poremećaji spavanja, kao i depresivnost pacijenata sa SNN, mogu biti triger za pojavu migrenskih glavobolja (414). Sindrom nemirnih nogu se može javiti kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom (43,6%) (415), oboljenima jetre (62%) (416) i štitne žlezde, mada ova povezanost zahteva dalje ispitivanje (417,418). Hronično vensko oboljenje, naročito kod žena starijih od 40 godina, često je povezano sa pojavom nemira u nogama (36%) (419). Utvrđena je i češća pojava sindroma kod signifikantne apnee u spavanju (8,3%), te se preporučuje kod svakog pacijenta i skrining na RLS (420). Povezanost apnee i RLS primećena je i kod obolelih od sarkoidoze-skoro polovina pacijenata sa sarkoidozom i poremećajima spavanja imaće i RLS (421). Takođe, pacijenti sa SNN češće će imati opstruktivnu apneju u spavanju (27,6%) (422). Povećan rizik postoji kod osoba sa Arnold Chiari malformacijom tip I, moguće zbog kompresije moždanog stabla, kao i kod hereditarne spastične parapareze. Takođe pacijenti sa spinocerebelarnom ataksijom tipa 1, 2 i 3 su u povećanom riziku od razvoja SNN (423). Sindrom nemirnih nogu se sa većom

učestalosti javlja kod pacijenta sa fibromialgijom (20-65,7%), pri čemu je prevalencija oko deset puta veća nego u opštoj populaciji, a pacijenti imaju teži stepen poremećaja spavanja u odnosu na one bez SNN (424).

3. Kvalitet života

Značajan uticaj sindroma nemirnih nogu na kvalitet života pokazale su sve studije koje su pokušale da ga kvantifikuju koristeći za bolest specifične (RLS Quality of Life Instrument, RLS-QLI) ili opšte upitnike (SF 36). U tabeli su prikazane neke od studija koje su, kao i naša, koristile SF 36 upitnik (tabela 16):

Tabela 16. Kvalitet života pacijenata sa SNN kvantifikovano SF-36 upitnikom

<i>Autor</i>	<i>Rezultati</i>
Abetz i sar, 2004 (425)	Niži skorovi u svih 8 oblasti, slično kao u osteoartritisu, hroničnoj srčanoj insuficijenciji, depresiji
Allen i sar, 2005 (32)	Niži skorovi u svih 8 oblasti, slično kao u osteoartritisu, dijabetesu i depresiji
Allen i sar, 2010 (21)	Niži SF36 i MOS skorovi utiču na kvalitet života
Berger i sar, 2004 (30)	Niži skorovi SF 12 u mentalnom i fizičkom zdravlju
Kushida i sar, 2007 (426)	Niži skorovi u svih 8 oblasti, slično kao u osteoartritisu, dijabetesu i depresiji
Baggen i sar, 2007 (427)	Značajno snižen kvalitet života
O keeffe i sar, 2007 (18)	Težina kliničke slike utiče na bolnost, vitalnost i fizičku disfunkciju
Mc Crink i sar, 2007 (428)	Prediktori smanjenog QOL su učestalost tegoba, stariji uzrast i uzimanje lekova
Rothdach i sar, 2000 (25)	Značajno sniženi skorovi mentalnog i opšteg zdravlja

Naša studija takođe je pokazala niže skorove u svim oblastima. Analiza je pokazala da učestalost simptoma, kao prediktor težine kliničke slike, statistički značajno utiče na

emocionalno funkcionisanje ($p=0,022$), osećaj energije ($0,017$), vitalnost ($0,002$), socijalno funkcionisanje ($p=0,002$), opšte zdravlje ($p=0,001$), kompozitni skor mentalnog zdravlja ($p=0,001$), kompozitni skor fizičkog zdravlja ($0,022$), te ukupan kvalitet života ($p=0,002$). Uticaj težine kliničke slike pokazale su i druge studije (352). Pol nije imao uticaj na kvalitet života obolelih, dok je zaposlenje značajno uticalo na ograničeno ispunjavanje obaveza zbog fizičke disfunkcije ($p=0,014$), opšte zdravlje ($p=0,003$), kompozitni skor fizičkog zdravlja ($p=0,002$) i ukupan kvalitet života ($p=0,014$). Pozitivna porodična anamneza uticala je na osećaj energije ($p=0,028$), a adekvatan san na obavljanje svakodnevnih aktivnosti u zavisnosti od fizičkog ($p=0,059$) i emotivnog ($p=0,033$) funkcionisanja. Primena terapije uticala je na vitalnost ($p=0,035$). Početak tegoba i širenje na gornje ekstremitete nisu imali uticaj na kvalitet života. U studiji Mc Crinka i saradnika pacijenti koji su imali utisak veće težine tegoba imali su značajno smanjene kompozitne skorove fizičkog i mentalnog zdravlja, učestalost tegoba uticala je na fizičko zdravlje, kao i ne uzimanje terapije. U starijem životnom dobu postojali su niži kompozitni skorovi fizičkog i viši kompozitni skorovi mentalnog zdravlja (428).

Na osnovu dosadašnjih istraživanja može se zaključiti da sindrom nemirnih nogu značajno utiče na fizičko i mentalno zdravlje. Ovome doprinose i poremećaji spavanja koji, udruženi sa psihološkim i emotivnim problemima, izazivaju poremećaj u svakodnevnom funkcionisanju, te vode smanjenom osećaju dobrog zdravlja. Osobe koje imaju izmenjen osećaj mentalnog ili fizičkog dobrostanja, često prenaplaćavaju somatske probleme. To bi značilo da SNN vodi poremećaju fizičkog i mentalnog zdravlja, koji potom doprinose somatizaciji i prenaplaćenosti tegoba u sklopu SNN (23). Smanjen kvalitet život je u korelaciji sa težinom kliničke slike i stepenom poremećaja spavanja, mada čak i pacijenti sa blagim formama imaju izmenjen kvalitet života (99). Upotreba medikamenata, prvenstveno dopa-agonista, pozitivno utiče na poboljšanje kvaliteta života (429).

Prema nekim studijama oko 60% pacijenata smatra da ima narušeno zdravstveno stanje, čak 2,4 puta više od zdravih osoba. Takođe, skoro polovina (40%) ima utisak narušenog mentalnog zdravlja (23). Značajan je i pad produktivnosti od oko 30%, a pacijenti sa SNN gube oko 6,3 radnih sati nedeljno, zbog čega je indirektno koštanje njihove bolesti oko 1642 evra godišnje (430). Indirektni troškovi nastaju i zbog ranijeg penzionisanja ovih pacijenata (431). Svaki deseti pacijent (11,4%) smatra da je SNN uzrok gubitka posla, a čak 15% ga smatra odgovornim za nenapredovanje u poslu (432). Direktni troškovi u studiji Reese i saradnika rađenoj na populaciji

Nemačke kreću se oko 700 evra i odnose se na medikamente, rehabilitaciju, hospitalizacije, ambulantne preglede i fizikalnu terapiju (431). Istraživanja su pokazala da pacijenti sa SNN posete izabranog lekara prosečno 11,6 puta godišnje, za razliku od 4,3 puta u kontrolnoj grupi, izda im se 46,8 vs 16,5 recepata, a godišnji troškovi su dva puta veći u odnosu na kontrolnu grupu koju čine prosečni ambulantni pacijenti (433). REST studija pokazala je da čak 81% osoba sa SNN konsultuje izabranog lekara, a oko 50% specijalistu uključujući neurologa, kardiologa, reumatologa, vaskularnog hirurga, flebologa, psihijatra, endokrinologa, gerijatra ili lekara koji se bavi poremećajima spavanja. Ovi pacijenti su najčešće dobili dijagnozu poremećaja cirkulacije, artritisa, oboljenja kičmenog stuba, varikoziteta vena, depresije, anksioznosti ili kompresije nerva. Svega 6,2% dobilo je dijagnozu SNN (70). Slični su bili i rezultati INSTANT studije rađene na randomizovanom uzorku od 10263 odrasle osobe u Francuskoj - 5,3% ispitanika koji su se zbog ovih tegoba obraćali lekaru je imalo dijagnozu SNN, a samo 3,4 % je adekvatno lečeno (38). U našoj studiji 16% ispitanika imalo je dijagnozu za svoje smetnje, a 12,7% je imalo dijagnozu SNN. Jedan broj pacijenata sa ispravnom dijagnozom je saznao moguću dijagnozu iz sredstava javnog informisanja i sa tom informacijom se javio izabranom lekaru nakon čega je uključena adekvatna terapija. Trećina pacijenata (33,0%) je od ranije imala dijagnozu anksioznosti, od čega je preko 90% bilo na terapiji lekovima iz grupe benzodijazepina. Oko 15% je od ranije imalo dijagnozu depresivnosti, od kojih je većina bila na terapiji antidepresivima. Samo jedna četvrtina pacijenata (22/94) smatrala je svoje tegobe bolešću, dok se većina nije obraćala lekaru zbog svojih smetnji. Naša studija je, slično drugima, pokazala da pacijenti najčešće ostaju uskraćeni za adekvatno objašnjenje tegoba, postavljanje dijagnoze i ordiniranje adekvatne terapije.

Sindrom nemirnih nogu je, iako prisutan u savremenoj neurologiji poslednjih 7 decenija, i dalje enigma: od klasifikacije, patofiziologije, povezanosti sa drugim oboljenjima, do dijagnostike, epidemiologije i terapijskih mogućnosti. Različiti istraživači ga svrstavaju u različite grupe oboljenja: bolesti nevoljnih pokreta, bolesti spavanja, bolesti nevoljnih pokreta povezane sa spavanjem ili senzomotorne bolesti. Patofiziološki koncept, usmeren prvenstveno na dopaminergički sistem, u dosadašnjim istraživanjima nije uspeo da dobije svoje jasne odrednice. Luta se u pokušajima da se definiše osnova ovog poremećaja u procesu neurodegeneracije, nekom drugom patološkom procesu, ili disfunkciji različitih funkcionalnih sistema CNS-a. Još uvek ne postoje odgovori na pitanja šta povezuje SNN sa velikim brojem oboljenja u čijoj osnovi leže inflamatorni, infektivni, vaskularni ili autoimuni mehanizmi. I pored jasno definisanih kriterijuma IRLSSG, koji su revidirani 2003. godine, epidemiološke studije pokazuju veliku diskrepancu u rezultatima, na koju utiče tip studije, način prikupljanja podataka, kao i deskriptori koji se koriste u definisanju tegoba u validnim upitnicima. Na kraju, dopaminergički agonisti, koju su lekovi prvog izbora, u dužem vremenskom periodu dovode do augmentacije i pogoršanja tegoba, što ih ne čini idealnom terapijom za ove pacijente i baca senku na prvobitno oduševljenje njihovim efektom.

Da se sa problemima ne sreću samo istraživači, koji pokušavaju da proniknu u tajne ovog sindroma, i kliničari, koji pokušavaju da ga leče, najbolje govore podaci o niskom stepenu njegovog prepoznavanja u opštoj populaciji i zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa. Veoma nizak stepen obaveštenosti opšte populacije o ovom problemu sputava ih u obraćanju lekaru, ali i partneru ili članovima porodice, uglavnom zbog pretpostavke da su tegobe psihičke prirode i mogućeg podsmeha sredine. Pacijenti ostaju prepušteni sami sebi pokušavajući da na različite, većinom neadekvatne, načine reše svoj problem. Često su suočeni sa nerazumevanjem okoline, što zajedno sa poremećajima sna i svakodnevnog funkcionisanja, koje sa sobom nosi sindrom nemirnih nogu, dovodi do razvoja anksioznosti i depresivnosti. Dugoročno, ovo oboljenje dovodi do smanjenja kvaliteta života, slično drugim hroničnim bolestima. Oni koji se obrate lekaru, zbog male pažnje koja se poklanja edukaciji u ovoj oblasti i posledičnog neznanja, uglavnom su pogrešno dijagnostikovani i lečeni. Sve ovo govori o važnosti problema kojim se bavi naša studija. Ukoliko i mali deo stručne javnosti, nakon prezentovanja rezultata našeg istraživanja, u praksi prepozna sindrom nemirnih nogu, ono je postiglo svoj cilj.

VII ZAKLJUČCI

- Prevalencija sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora je 5,1% (95%CI 4,2-6,2), odnosno 4,4% (95%CI 3,6-5,4) nakon korekcije prema standardizovanoj evropskoj populaciji
- Sindrom je statistički značajano češći kod žena- 6,2% (95%CI 5,1-7,6), nego kod muškaraca- 2,6% (95%CI 2,1-3,2)
- Prevalencija se povećava sa starenjem- postoji statistički značajna razlika u učestalosti RLS u oba pola u kategorijama 55-64 godine (7,1%) i 65-74 (6,8%) (p=0,004)
- Prema IRLSS skali za procenu težine simptoma 9,6% je imalo blagi poremećaj, 48,9% umereni i 41,5% težak i veoma težak SNN. Pacijenti sa najviše izraženim tegobama bili su oni sa najvećom učestalošću simptoma (p=0,001)
- Pacijenti sa većom učestalošću simptoma imali su značajno češće poremećaje spavanja (p=0,016), značajno češću pospanost i umor u toku dana (p=0,001), te razvoj depresivnosti (p=0,001) i anksioznosti (p=0,002)
- Pacijenti su pored sindroma nemirnih nogu najčešće imali kardiovaskularne tegobe, reumatske tegobe, radikulopatiju, šećernu bolest i psihijatrijske bolesti
- Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 48,6% pacijenata. Pozitivna porodična anamneza korelirala je sa ranijim početkom tegoba (p=0,015) i većom učestalošću
- Učestalost simptoma statistički značajno utiče na kvalitet života pacijenata (p=0,002)
- Učestalost simptoma statistički značajno utiče na emocionalno funkcionisanje (p=0,022), osećaj energije (0,017), vitalnost (0,002), socijalno funkcionisanje (p=0,002), opšte zdravlje (p=0,001), kompozitni skor mentalnog zdravlja (p=0,001), kompozitni skor fizičkog zdravlja (0,022)
- Pol ne utiče na kvalitet života obolelih
- Zaposlenje značajno utiče na ograničeno ispunjavanje obaveza zbog fizičke disfunkcije (p=0,014), opšte zdravlje (p=0,003), kompozitni skor fizičkog zdravlja (p=0,002) i ukupan kvalitet života (p=0,014)

- Pozitivna porodična anamneza utiče na osećaj energije ($p=0,028$), a adekvatan san na obavljanje svakodnevnih aktivnosti u zavisnosti od fizičkog ($p=0,059$) i emotivnog ($p=0,033$) funkcionisanja
- Primena terapije utiče na vitalnost ($p=0,035$)

VIII LITERATURA

1. Xue Yan, Wei-Dong Wang, Arthur S. Walters, Qi Wang et al. Traditional Chinese medicine herbal preparations in restless legs syndrome (RLS) treatment: A review and probable first description of RLS in 1529. *Sleep Medicine Reviews* 2012;16(6):509-518.
2. Willis T. *The London Practice of Physick*. London: Basset & Crooke, 1685
3. Beard GM. Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med J* 1869;80:217-221.
4. Oppenheim H. *Lehrbruch der Nervenkrankheiten*, 7 th edn. Berlin: karger, 1923:1774.
5. Ekblom KA. Restless Legs. *Acta Med Scand. Suppl* 1945.
6. Norlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;143:453-457.
7. Symonds CE. Nocturnal myoclonus. *J Neurochem* 1953;16:166-171.
8. Lugaresi E, Coccagna G, Taassinari CA, Ambrosetto C. Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome. *Riv Neurol* 1965;35(6):550-561.
9. Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In Guilleminault C, ed *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley, 1982:265-295.
10. Von Scheele C. Levodopa in restless legs. *Lancet* 1986;2(8504):426-427.
11. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
12. Allen RP, Picchiotti 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 Institute of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
13. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17(8):739-743.
14. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-579.
15. Nichols DA, Allen RP, Gauke Jh, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2323-2329.
16. 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.
17. Alattar M, Harrington JJ, Mitchell CM, Sloane P. Sleep problems in primary care: a North Carolina Family Practice Research Network (NC-FP-RN) study. *J Am Board Fam Med* 2007;20:365-374.
18. O Keeffe ST, Egan D, Myers A, Redmond S. The frequency and impact of restless legs syndrome in primary care. *Ir Med J* 2007;100(7):539-542.
19. Pérez-Romero T, Comas-Fuentes A, Debán-Fernández M, González-Nuevo Quiñones JP, Maujo-Fernández J. Prevalencia del síndrome de piernas inquietas en las consultas de atención primaria. *Rev Neurol* 2007;44:647-651.
20. Baos Vicente V, Grandas Pérez F, Kulisevsky Bojarski J, Lahuerta Dal-Ré J, Luquin Piudo R, Cummings Donadio P, et al. El síndrome de piernas inquietas: detección, diagnóstico,

- consecuencias sobre la salud y utilización de recursos sanitarios. *Rev Clin Esp* 2009;209:371-381.
21. Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in Western Europe: prevalence and characteristics. *Sleep Med* 2010;11:31–37.
 22. Möller C, Wetter TC, Köster J, Stiasny-Kolster K. Differential diagnosis of unpleasant sensations in the legs: Prevalence of restless legs syndrome in a primary care population. *Sleep Med* 2010;11(2):161–166.
 23. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2137-2141.
 24. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, Kurokawa Y, Taira K, Suzuki S, Takemoto T. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(3):296-298.
 25. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. *Neurology* 2000;54:1064-1068.
 26. Ulfberg J, Nyström 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(6):1159-1163.
 27. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001;46(1):17-19.
 28. 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.
 29. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvaci I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin. *Neurology* 2003;61(11):1562-1569.
 30. 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.
 31. Rijsman R, Neven AK, Graffelman W, Kemp B, de Weerd A. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. *Eur J Neurol* 2004;11:607-611.
 32. 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(11):1286-1292.
 33. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med.* 2005 Jul;6(4):307-312.
 34. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64(11):1920-1914.
 35. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: the Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-353.
 36. Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59(4):461-465.

37. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65(2):239-246.
38. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, Fredrickson PA, Mahowald MW. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1345-1347.
39. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:69-73.
40. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Eaton WW, Lyketsos CG. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore. *Sleep Med* 2006;7(8):642-645.
41. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 2006;129(1):76-80
42. Vogl FD, Pichler I, Adel S, Pinggera GK, Bracco S, De Grandi A, et al. Restless legs syndrome: epidemiological and clinicogenetic study in a South Tyrolean population isolate. *Mov Disord* 2006;21:1189-1195.
43. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggellakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, Konitsiotis S, Paterakis K, Poultzidi A, Tsimourtou V, Ralli S, Gourgoulisanis K, Zintzaras E. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol.* 2007;14(11):1275-1280.
44. Picchiatti 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.
45. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* 2007;9(1):88-93.
46. Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Polo O, Partinen M; Nordic RLS Study Group. Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults. *Sleep Med* 2007;8(7-8):768-772.
47. Broman J, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:472-475.
48. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-223.
49. Froese CL, Butt A, Mulgrew A, Cheema R, Speirs MA, Gosnell C, et al. Depression and sleep-related symptoms in an adult, indigenous, North American population. *J Clin Sleep Med* 2008;4:356-361.
50. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K. Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 2008;255:1365-1371.
51. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 2008;23(16):2363-2369.
52. Wesstrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11(5):422-428.
53. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2008;70(1):35-42.

54. Yokoyama E, Saito Y, Kaneita Y, Ohida T, Harano S, Tamaki T, et al. Association between subjective well-being and sleep among the elderly in Japan. *Sleep Med* 2008;9:157-164.
55. Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep* 2009;32:1069-1076.
56. Erer S, Karli N, Zarifoglu M, Ozcakir A, Yildiz D. The prevalence and clinical features of restless legs syndrome: a door to door population study in Orhangazi, Bursa in Turkey. *Neurol India* 2009;57(6):729-733.
57. Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology* 2009;72(14):1255-1261.
58. Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M, Nakano S, Shirakawa S, Yamada T. Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:598-601.
59. Benediktsson B, Janson C, Lindberg E, Arnardóttir ES, Olafsson I, Cook E, Thorarinsdóttir EH, Gislason T. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med* 2010;11(10):1043-1048.
60. Celle S, Roche F, Kerleroux J, Thomas-Anterion C, Laurent B, Rouch I, et al. Prevalence and clinical correlates of restless legs syndrome in an elderly French population: the synapse study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:167-173
61. Chen NH, Chuang LP, Yang CT, Kushida CA, Hsu SC, Wang PC, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:170-178.
62. Juuti AK, Laar E, Rajala U et al. Prevalence and associated factors of restless legs in 57-year-old population in northern Finland. *Acta Neurol Scand* 2010;122(1):63-69.
63. Kim KW, Yoon IY, Chung S, Shin YK, Lee SB, Choi EA, et al. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population e results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res.* 2010;19(1):87-92.
64. Park YM, Lee HJ, Kang SG, Choi HS, Choi JE, Cho JH, Kim L. Prevalence of idiopathic and secondary restless legs syndrome in Korean Women. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(2):164-168.
65. Ram S, Seirawan H, Kumar SK, Clark GT. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath* 2010;14: 63-70.
66. Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J (2010) Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a community-based study. *Mov Disord* 25:596–601.
67. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(1):40-47.
68. Ohayon M, O'Hara R, Vitiello M. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Medicine Reviews* 2012;16:283-295.
69. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and Disease Burden of Primary Restless Legs Syndrome: Results of a General Population Survey in the United States. *Mov Disord* 2011;26(1):114-120.
70. Hening W, Walters A, Allen R, 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.

71. Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Incidence of restless legs syndrome in two population-based cohort studies in Germany. *Sleep Med* 2011;12(9):815-820.
72. Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, Quan SF. Incidence of Restless Legs Syndrome and Its Correlates. *J Clin Sleep Med* 2012;8(2): 119–124.
73. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: The current status. *Sleep med Rev* 2006;10:153-167.
74. Kagimura T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Inoue Y. Prospective survey on the natural course of restless legs syndrome over two years in a closed cohort. *Sleep Med* 2011;12:821-826.
75. Kerr S, McKinon W, Bentley A. Descriptors of restless legs syndrome sensations. *Sleep Med* 2012;13(4):409-413.
76. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45(2):67-74.
77. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320:26–31.
78. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23(5):597–602.
79. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(2):289–293.
80. Pérez-Díaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaría J. Restless abdomen: a phenotypic variant of restless legs syndrome. *Neurology* 2011;77(13):1283-1286.
81. Prakash S, Ahuja S, Rathod C. Dopa responsive burning mouth syndrome: Restless mouth syndrome or oral variant of restless legs syndrome? *Journal of the Neurological Sciences* 2012;320:156–160.
82. Buchfuhrer M. Restless legs syndrome (RLS) with expansion of symptoms to the face. *Sleep Med* 2008;9:188-190.
83. Petruzzi M, De Benedittis M, Pastore L, Serpico R. Vulvostomatodynia. *Maturitas* 2007;58(1):102–106.
84. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohonen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 2007;22 (18):401-408.
85. Ekbom K, Ulfberg J: Restless legs syndrome. *J Inter med* 2009;266:419-431.
86. Mathis J. Update od restless legs. *Swiss med wkly* 2005;135.687-696.
87. Allen RP, Montplaisir J, Ulfberg J. Restless legs-new insights. *Rafael bokforlag* 2003
88. Mehta SH, Dees DD, Morgan JC, Sethi KD. Severe exacerbation of undiagnosed restless legs syndrome presenting as a movement disorder emergency. *Europ J Neurol* 2013;20-35.
89. Kohonen R, Allen RP, Benes H, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Stiasny-Kolster K, Zucconi M. Assessment of restless legs syndrome--methodological approaches for use in practice and clinical trials. 2007;22(18):485-494.
90. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.

91. Bliwise D, Petta D, Seidel W, Dement W. periodic 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.
92. Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Fogel W, Greulich W, Hahne M, Lachenmayer L, Oechsner M, WH Oertel. restless legs syndrome-new insights into clinical characteristics, pathophysiology, and treatment options. *J neurol* 2004;251(6):39-43.
93. Birinyi P, Allen R, Lesage S, Dean T, Earley C. Investigation Into the Correlation Between Sensation and Leg Movement in Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 2005;20(9):1097–1103.
94. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. Standards for recording and scoring periodic limb movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-183.
95. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Cosentino F, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Leg movements during wakefulness in restless legs syndrome: Time structure and relationships with periodic leg movements during sleep. *Sleep Med* 2008;13:529–535.
96. Hogl B, Zucconi M, Provini F. RLS, PLM, and Their Differential Diagnosis- A Video Guide. *Mov Disord* 2007;22(18):414-419.
97. Fulda S, Beitinger M, Reppermund S, Winkelmann J, Wetter TC. Short-Term Attention and Verbal Fluency is Decreased in Restless Legs Syndrome Patients. *Mov Disord* 2010; 25(15):2641–2648
98. Fulda S, Szesny N, Ising M, Heck A, Grübl A, Lieb R, Reppermund S. Further evidence for executive dysfunction in subjects with RLS from a non-clinical sample. *Sleep Med* 2011;12:1003–1007.
99. Earley C, Silber M. Restless legs syndrome: Understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 2010;(11):807–815.
100. Weinstock L, Walters A, Pauksakon P. Restless legs syndrome- Theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012;16:341-354
101. Barriere G, Cazalets JR, Bioulac B, Tisona F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005;77:139-165.
102. Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev* 2002;6(4):253-265.
103. Enomoto M, Inoue Y, Namba K et al. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 2008;23(6):811-816.
104. Siddiqui F, Kavanagh D, Traynor J et al. Risk factors for restless leg syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin pract* 2005;101(3):155-160.
105. Nikić PM, Andrić BR, Stojanović-stanojević M i sar. Restless legs syndrome prevalence in patients on chronic hemodialysis in central Serbia. *Vojnosanit Preg* 2007;64(2):129-134.
106. Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin nephrol* 2006;66(6):440-446.
107. Azar SA, Hatefi R, Talebi M. Evaluation of effect of renal transplantation in treatment of restless legs syndrome. *Transplant Proc* 2007;39(4):1132-1133.
108. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, Allen RP, Pollmächer T. When gender matters: Restless legs syndrome. Report of the “RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev* 2012;(16): 297-307.

109. Stamenović J. Sindrom „nemirnih“ nogu= Restless legs syndrome. Niš Galeb 2010
110. Alves DA, Carvalho LB, Morais JF, Prado GF. Restless legs syndrome during pregnancy in Brazilian women. *Sleep Med* 2010;11(10):1049-1054.
111. Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, Meurice JC, Paquereau J, Ingrand P. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol* 2010;64(6):361-366.
112. Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, Manconi M. transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 2010;75(23):2117-2120.
113. 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
114. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hemat* 2013;88(4):261–264.
115. Keffe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age and ageing* 2005;34:349-352.
116. Silber MH et Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin proc* 2003;78(1):52-54.
117. Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, Nordine Z, Lefaucheur JP, Creange A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur J Neurol* 2007;14:788-792.
118. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009;72(11):955-960.
119. Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain* 2010;133:762-770.
120. Leugteb U, Maetus P. Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J med Res* 2002;7(8):368-378.
121. Sechi G, Agnetti V, Galistu P et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region. *Parkinsonism relat Disord* 2008;14(2):157-160.
122. Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movement of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep* 2000;23(5):591-594.
123. Hogl B, Frauscher B, Seppi K et al. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology* 2002;59(11):1705-1707.
124. Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: Differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep med* 2007;8:3-6.
125. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Time course of arousal response during periodic leg movements in patients with periodic leg movements and restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003;114(6):883-891.
126. Aksu M, demirci S, Bara-Jimenez W. Correlation between putative indicators of primary restless legs syndrome severity. *Sleep med* 2007;8(1):84-89.

127. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A et al. Immobilisation tests and periodic leg movements in sleep for diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13(2):324-329.
128. Haba-Rubio J, Sforza E. Test-to test variability in motor activity during the suggested immobilisation test in restless legs patients. *Sleep med* 2006;7(7):561-566.
129. Michaud M, Paquet J, Lavigne G et al. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48(2):108-113.
130. Sforza E, Johannes M, Claudio B. The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med* 2005;6(5):407-413.
131. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller J, Trenkwalder C, Oertel W. Validation of the „L-DOPA Test“ for Diagnosis of Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 2006;9:1333-1339.
132. Scalise A. Patho-physiology of restless legs syndrome: A very tedious puzzle! *Sleep Medicine* 2009;10:1073–1074.
133. Earley CJ. Clinical practice: restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(21):2103–2109.
134. 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(3):237–246.
135. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Euro J Neur* 2006;13(3):8-14.
136. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001;57:1307-1309.
137. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-170.
138. Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:401-406.
139. Earley C, Kuwabara H, Wong D, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, Ravert H, Dannals R, Allen R. The Dopamine transporter is Decreased in the Striatum of Subjects with Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2011;34(3):341-347.
140. Kim KW, Jhoo JH, Lee SB, Lee SD, Kim TH, Kim SE, Kim YK, Yoon IY. Increased striatal dopamine transporter density in moderately severe old restless legs syndrome patients. *Eur J neurol* 2012;19:1213-1218.
141. Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, van Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with 123I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med* 2007; 48: 359–366.
142. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932–937.
143. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:502–504.
144. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, Eidelberg D. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:141–145.
145. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129 (8):2017-2018.

- 146.Oboshi Y, Ouchi Y, Yagi S, Kono S, Nakai N, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Terada T, Kim K, Harada K. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical response in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2012;32:654-662.
- 147.Dowling P, Klinker F, Stadelmann K, Hasan H, Paulus W, Liebetanz D. Dopamine D3 Receptor Specifically Modulates Motor and Sensory Symptoms in Iron-Deficient Mice. *The Journal of Neuroscience* 2011;31(1):70-77.
- 148.Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:409-418.
- 149.Wanga X, Wiesinger J, Beard J, Felton B, Menzies S, Earley C, Allen R, Connor J. Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in Restless Legs Syndrome. *J Neuro Sci* 2004;220:59-66.
- 150.Earley C.J., Hyland K., Allen R.P. CSF dopamine, serotonin, and biopterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 2001;16:144-149.
- 151.Stiasny-Kolster K, Moller J.C., Zschocke J., Bandmann O., Cassel W., Oertel W.H., Hoffmann G.F. Normal dopaminergic and serotonergic metabolites in cerebrospinal fluid and blood of restless legs syndrome patients. *Mov. Disord* 2004;19:192-196.
- 152.Allen R, Connor J, Earley C. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyldopa (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.
- 153.Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309.
- 154.Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Muller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64:1920-1924.
- 155.Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentration of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-1700.
- 156.Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 2005;28(9):1069-1075.
- 157.Connor JR, Wang XS, Patton SM et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62(9):1563-1567.
- 158.Clardy SL, Wang X, Boyer Pj et al. Is ferroportin-hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *J Neurol Sci* 2006;247(2):173-179.
- 159.Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134:959-968.
- 160.Haba-Rubio J, Staner L, Petiau C, Erb G, Schunck T, Macher JP. Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1009-1010.
- 161.Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-265.
- 162.Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:187-192.
- 163.Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:782-789.

164. Connor J, Wang XS, Allen RP, Beard J, Wiesinger J, Felt B, Earley C. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009;132:2403-2412.
165. Salas R, Gamaldo C, Allen R. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:401-406.
166. Snyder AM, Wang X, Patton SM i sar. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *J neuropahol Exp neurol* 2009;68(11):1193-1199.
167. Trotti LM, Bhadriraju S, Rye D. An Update on the Pathophysiology and genetics of Restless Legs syndrome. *Curr Neuro Neurosci Rep* 2008;8:281-287.
168. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, et al. Voxelbased morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;9:22–26.
169. Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: an optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2007;22:1751–1756.
170. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroöder M, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005;24:1242–1247.
171. Celle S, Roche F, Peyron R, et al. Lack of specific gray matter alterations in restless legs syndrome in elderly subjects. *J Neurol* 2010;257:344–348.
172. Comley RA, Cervenka S, Palhagen SE, et al. A Comparison of Gray Matter Density in Restless Legs Syndrome Patients and Matched Controls Using Voxel-Based Morphometry. *J Neuroimaging* doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00536.x. [Epub ahead of print]
173. Rizzo G, Manners D, Vetrugno R, Tonon C, Malucelli E, Plazzi G, Marconi S, Pizza F, Testa C, Provini F, Montagna P, Lodi R. Combined brain voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in idiopathic Restless Legs Syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011;19:1045-1049.
174. Unrath A, Muller HP, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 2008;23:1250–1255.
175. Connor JR, Ponnuru P, Lee BY, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12: 614–619.
176. Bartzokis G. Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:672–683.
177. Scalise A, Cadore IP, Gigli GL. Motore cortex excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:393-396.
178. Stiasny-Kolster K, Haeske H, Tergau F, Muller HH, braune HJ, Oertel WH. Cortical silent period is shortened in restless legs syndrome independently from circadian rhythm. *Clin Neurophysiol suppl* 2003;56:381-389.
179. Scalise A, Cadore IT, janes F, marinig R, Gigli GL. Changes of cortical excitability after dopaminergic treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:75-81.
180. Gunduz A, Adatepe NU, Kiziltan M, Karadeniz D, Uysal O. Circadian changes in cortical excitability in restelss legs syndrome. *J neurol Sci* 2012;316:122-125.
181. Provini AF, vertugno R, meletti S et al. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 2001;57:300-304.
182. Tyvaert L, Houdayer E, Devanne JL, Bourriez JL, Derambure P, Monaca C. Cortical involment in the sensory and motor symptoms of primary restless legs syndrome. *Sleep med* 2009;10:1090-1096.

183. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti C, Fulda S, Aric D, Ferini-Strambi L. Dissociation of Periodic Leg Movements from Arousals in Restless Legs Syndrome. *Ann Neurol* 2012;71:834–844.
184. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639–647.
185. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [¹¹C]diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906–917.
186. Freye E, Levy JV, Partecke L. Use of gabapentin for attenuation of symptoms following rapid opiate detoxification (ROD) — correlation with neurophysiological parameters. *Neurophysiol Clin* 2004;34:81–89.
187. Sun YM, Hoang T, Neubauer JA, Walters AS. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: A mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 304:93–101.
188. Sun Y, Hoang T, Neubauer JA, Walters AS. Apoptotic genes involved in iron deprivation induced substantia nigra cell degeneration and opiate stabilization of the gene expression: further studies on an in vitro model of restless legs syndrome (RLS). *Sleep* 2006;29:292–293
189. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the restless legs syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci* 2009;279:62–65.
190. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125–130
191. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?—pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clinical Neurophysiology* 2004;115:1975-1988.
192. Horn KM, Van Kan PL, Gibson AR. Reduction of rostral dorsal accessory olive responses during reaching. *J Neurophysiol* 1996;76:4140–4151.
193. Abele M, Burk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001;248: 311–314.
194. de Mello, M.T., Lauro, F.A., Silva, A.C., Tufik, S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996; 34: 294–296.
195. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;66:688–689.
196. Hogl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology* 2002;59:1705–1707.
197. Bussel, B., Roby-Brami, A., Neris, O.R., Yakovlev, A. Evidence for a spinal stepping generator in man. *Electrophysiological study. Acta Neurobiol. Exp. (Warsz)* 1996;56:465–468.
198. Bara-Jimenez, W., Aksu, M., Graham, B., Sato, S., Hallett, M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609–1616.
199. Juvin L, Simmers J, Morin D. Propriospinal circuitry underlying interlimb coordination in mammalian quadrupedal locomotion. *J. Neurosci* 2005;25:6025–6035.
200. Gosgnach S, Quevedo J, Fedirchuk B, McCrea DA. Depression of group Ia monosynaptic EPSPs in cat hindlimb motoneurons during fictive locomotion. *J. Physiol* 2000;526 (Pt 3):639–652.

201. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol* 2002;66:355–474.
202. Levant B, McCarson KE. D(3) dopamine receptors in rat spinal cord: implications for sensory and motor function. *Neurosci. Lett* 2001;303:9–12.
203. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain* 2001; 916:172–191.
204. Reuss S. Components and connections of the circadian timing system in mammals. *Cell. Tissue Res* 1996;285:353–378.
205. Fawcett WJ. Ketamine for restless legs syndrome (author reply 1238–9). *Anesth Analg* 2003;96:1238.
206. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:324–327.
207. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52–58.
208. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 2004;127:973–982.
209. Bachmann C, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain* 2010;133:762-770.
210. Happe S, Zeitlhofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2003;250:362–365.
211. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2–9.
212. Trotti LM, Rye DR. Elevated C-reactive protein (CRP) but not interleukin (IL-6) or tumor necrosis factor alpha (TNF- α), is associated with periodic limb movements. *Sleep* 2011, Abstracts
213. Matsuo M, Tsuchiya K, Hamasaki Y, Singer HS. Restless legs syndrome: association with streptococcal or mycoplasma infection. *Pediatr Neurol* 2004;31:119-121.
214. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1410-1414.
215. Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist* 2008;14:151-156.
216. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny-Kolster K, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23:350–358.
217. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Euro J Neurol* 2011;18:1329-1335
218. Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, Caniklioglu A, Kocyigit M, Aksu M. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:414–418.
219. Schilling C, Schredl M, Strobl P, Deuschle M. Restless legs Syndrome: Evidence for Nocturnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal system Activation. *Mov Disord* 2010;25(8):1047-1052.

220. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau G Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266–1270.
221. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485–1492
222. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876–885.
223. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, Riviere JB, Desautels A, Turecki G, Dube MP, Rouleau GA. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900–901.
224. Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, Knauf F, Schulte EC, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Restless Legs Syndrome Susceptibility Loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet* 2011;7(7): e1002171.
225. Balaban H, Bayrakli F, Kartal U, Pinarbasi E, Topaktas S, Kars HZ. A novel locus for restless legs syndrome on chromosome 13q. *Eur Neurol* 2012;68(2):111–116.
226. Skehan EB, Abdulrahim MM, Parfrey NA, Hand CK. A novel locus for restless legs syndrome maps to chromosome 19p in an Irish pedigree. *Neurogenetics* 2012;13(2):125–132.
227. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Nevsimalova S, Sonka K, Hogg B, Frauscher B, Hadjigeorgiou GM, Pramstaller PP, Lichtner P, Meitinger T, Muller-Myshok B, Winkelmann J, Montagna P Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;9:75–82.
228. Winkelmann J, Lichtner P, Kemlink D, Polo O, Montagna P, Hogg B, Stiasny-Kolster K, Hadjigeorgiou GM, Pütz B, Trenkwalder C, Meitinger T, Muller-Myshok B. New loci for restless legs syndrome map to chromosome 4q and 17p. *Mov Disord* 2006;21:304.
229. Levchenko A, Montplaisir J-Y, Asselin G, Provost S, Girard SL, Xiong L, Lemyre E, St-Onge J, Thibodeau P, Desautels A, Turecki G, Gaspar C, Dubé M-P, Rouleau GA. Autosomal-dominant locus for restless legs syndrome in French-Canadians on chromosome 16p12.1. *Mov Disord* 2009;24:40–50.
230. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Martínez C, Zurdo M, Turpín-Fenoll L, et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) gene rs6280 variant and risk for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2013;14:380–386.
231. Ferini-Strambi L, Bonati MT, Oldani A, Aridon P, Zucconi M, Casari G. Genetics in restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2004;5:301–304.
232. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al.: Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002, 59:215–219.
233. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, et al.: Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008, 23:350–358.
234. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al.: Genomewide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007, 39:1000–1006.
235. Yang Q, Li L, Yang R, et al. Family-Based and Population-Based Association Studies Validate PTPRD as a Risk Factor for Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 2011;26:516–9.
236. Vilariño-Güell C, Farrer MJ, Lin SC. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2008;358(4):425–427.

237. Kemlink D, Polo O, Frauscher B, et al. Replication of restless legs syndrome loci in three European populations. *J Med Genet* 2009;46:315–318.
238. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008;40:946–948.
239. Yang Q, Li L, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, QK Wang. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep med* 2011;12:800-804.
240. Xiong L, Catoire H, Dion P, et al. MEIS1 intronic risk haplotype associated with restless legs syndrome affects its mRNA and protein expression levels. *Hum Mol Genet* 2009;18:1065–1074.
241. Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM: A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity. *Cell* 2005, 123:477–491.
242. Maeda R, Mood K, Jones TL, et al.: Xmeis1, a protooncogene involved in specifying neural crest cell fate in *Xenopus* embryos. *Oncogene* 2001, 20:1329–1342.
243. Catoire H, Dion P, Xiong L, Amari M, Gaudet R, Girard S, Noreau A, Gaspar C, Turecki G, Montplaisir J, Parker JA, Rouleau GA. Restless Legs syndrome-Associated MEIS1 Risk variant Influences Iron Homeostasis. *Ann Neurol* 2011;70:170-175.
244. Stogios PJ, Downs GS, Jauhal JJ, Nandra SK, Privé GG. Sequence and structural analysis of BTB domain proteins. *Genome Biol* 2005;6:82.
245. Jones BC, Reed CL, Hitzemann R, et al. Quantitative genetic analysis of ventral midbrain and liver iron in BXD recombinant inbred mice. *Nutr Neurosci* 2003;6:369–377.
246. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639–647.
247. Winkelman J. Genetics of Restless Legs Syndrome. *Curr Neur Neurosci Rep* 2008;8:211-216.
248. Schormair B, Plag J, Kaffe M et al. MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease. *J Med Genet* 2011;48:462-466.
249. Weissbach A, Siegesmung K, Bruggemann N, et al. Exome Sequencing in a Family With Restless Legs Syndrome. *Mov Disor* 2012;27(13):1686-1689.
250. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):916-922.
251. Hogl B, Paulus W, Clarenbach P, Trenkwalder C. Restless legs syndrome: diagnostic assessment and the advantages and risk of dopaminergic treatment. *J Neurol* 2006;253 Suppl 4:22-28.
252. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 12:1845–1848.
253. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285–290.
254. Garcia-Borugero D, Allen RP, benes H et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord* 2007;22(18):476-484.
255. Vetrugno R, Contin M, baruzzi A et al. Polysomnographic and pharmacokinetic findings in levodopa-induced augmentation of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21(2):254-258.
256. Garcia-Borugero D, Allen RP, Kohnen R et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine

- International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep med* 2007;8(5):520-530.
257. Garcia-Borugero D, Kohnen R, Hogl B et al. Validation of the Augmentation Severity rating Scale (ASRS). A multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep med* 2007;8(5):455-463.
258. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004;62:1391–1397.
259. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by European federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-1396.
260. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907–914.
261. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from a 12-week, randomised, placebo-controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92–97.
262. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 17–27.
263. Garcia-Borreguero D, Högl B, Ferini Strambi L, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in Restless Legs Syndrome: results from a prospective, multicenter study over sixty-six weeks. *Mov Disord* 2012; 27: 277–283.
264. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938–943.
265. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008; 9: 537–541.
266. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67: 1034–1039.
267. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011; 12: 351–360.
268. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 595–604.
269. Garcia-Borreguero D, Winkelman J, Adams A, et al. Efficacy and tolerability of sumanirole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Sleep Med* 2007; 8: 119–127.
270. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):104–108.
271. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology.* 2002; 59(10):1573–1579.
272. Inoue Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N. Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 251–257.

273. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin. A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1897–1904.
274. Allen R, Chen C, Soaita A, et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 512–519.
275. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 347–350.
276. Jimenez-Trevino L. Oxcarbazepine treatment of restless legs syndrome: three case reports. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 169–170.
277. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23(16):2267-2302.
278. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579–583.
279. Youssef EA, Wagner ML, Martinez JO, Hening W. Pilot trial of lamotrigine in the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005; 6: 89.
280. Della Marca G, Vollono C, Mariotti P, et al. Levetiracetam can be effective in the treatment of restless legs syndrome with periodic limb movements in sleep: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 566–567.
281. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327–332.
282. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005;20:345–348.
283. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:241–244.
284. Bogen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13:245–247.
285. Montagna P, de Bianchi LS, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless leg syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69:428–430.
286. Shinno H, Oka Y, Otsuki M, et al. Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 522–526.
287. Bezerra ML, Martinez JV. Zolpidem in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:180–181.
288. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:324–327.
289. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52–58.
290. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 206–211.

291. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1445–1452.
292. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009; 10: 973–975.
293. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011; 12: 906–913.
294. Agarwal P, Sia C, Vaish N, Roy-Faderman I. Pilot trial of onabotulinumtoxin (Botox) in moderate to severe restless legs syndrome. *Int J Neurosci* 2011; 121: 622–625.
295. Bayard M, Bailey B, Acharya D, et al. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 422–428.
296. Mitchell UH, Johnson AW, Myrer B. Comparison of two infrared devices in their effectiveness in reducing symptoms associated with RLS. *Physiother Theory Pract* 2011; 27: 352–359.
297. Bartell S, Zallek S. Intravenous magnesium sulfate may relieve restless legs syndrome in pregnancy. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 187–188.
298. Walters AS, Elin RJ, Cohen B, Moller JC, Oertel W, Stiasny-Kolster K. Magnesium not likely to play a major role in the pathogenesis of Restless Legs Syndrome: serum and cerebrospinal fluid studies. *Sleep Med* 2007; 8: 186–187.
299. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 487–493.
300. Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, et al. Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO J* 2008; 54: 185–190.
301. Hornyak M, Rupp A, Riemann D et al. Low-dose hydrocortisone in the evening modulates symptom severity in restless legs syndrome. *Neurology*, 2008;70(18):1620-1622.
302. Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002;94(6):1558-1559.
303. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Hogg B et al. Validation of the Augmentation Severity rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep med.* 2007;8(5):455-63.
304. Hamilton M. Development of a rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
305. Hamilton M. A diagnosis and rating of anxiety. *Br Psychiatry, special publication* 1969;3:76-79.
306. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–45.
307. Ware JR. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Medical outcomes trust, Boston, 1993.
308. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü UT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: a door-to-door study in a rural area. *Sleep Med* 2010;11:82–86.

309. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7(7):545-552.
310. Kushida CA, Nichols DA, Simon RD, et al. Symptom-based prevalence of sleep disorders in an adult primary care population. *Sleep Breath* 2000;4(1):9-14.
311. Koo B. Restless legs syndrome: relationship between prevalence and latitude. *Sleep Breath* 2012;16:1237-1245.
312. Whittom S, Dumont M, Petit D, Desautels A, Adam B, Lavigne G, Montplaisir J. Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Med* 2010;11:351-355.
313. Wetterberg L, Bratlid T, von Knorring L, Eberhard G, Yuwiler A. A multinational study of the relationships between nighttime urinary melatonin production, age, gender, body size, and latitude. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:256-262.
314. Song X, Mosby N, Yang J, Xu A, Abdel-Malek Z, Kadarko AL. Alpha-MSH activates immediate defense responses to UV induced oxidative stress in human melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22(6):809-818.
315. Koo BB, Feng P, Dostal J, Strohl KP. Alpha-melanocyte stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone: an alternative approach when thinking about restless legs syndrome? *Mov Disord* 2008;23(9):1234-1242.
316. Kastin AJ, Kullander S, Borglin NE, Dahlberg B, Dyster-Aas K, Krakau CE, Ingvar DH, Miller MC 3rd, Bowers CY, Schally AV. Extrapigmentary effects of melanocyte-stimulating hormone in amenorrhoeic women. *Lancet* 1968;1(7550):1007-1010.
317. Bartelt RN, Altmeyer P, Stöhr L, Chilf GN, Holzmann H. Effect of ultraviolet rays on alpha-MSH plasma concentration. *Z Hautkr* 1984;59(16):1053-1055.
318. Schwegler K, Klaghofer R, Nirrko AC, Mathis J, Hersberger KE, Bloch KE. Sleep and wakefulness disturbances in Swiss pharmacy customers. *Swiss Med Wkly* 2006;136(9-10):149-154.
319. Egan D, O Dubhghaill C, McNamee S, Mulkerrin E, O Keeffe ST. A community study of the prevalence of restless legs. *Ir Med J* 2003;96(5):153-154.
320. Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from Pakistan. *Sleep Med* 2009;10(6):676-678.
321. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(4):335-341.
322. Westrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11(5):422-428.
323. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000;54(5):1064-1068.
324. 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.
325. Polo-Kantola P, Rauhala E, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Estrogen replacement therapy and nocturnal periodic limb movements: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):548-554.
326. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001;8(1):10-6.

327. Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103(3):207-212.
328. Fulda S, Stalla GK, Wetter TC. Prevalence of the restless legs syndrome in transsexual patients: the hormonal hypothesis revisited. *J Neurol* 2007;254(12):1748-1749.
329. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology-frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007 (on line)
330. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
331. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
332. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
333. Schapira AHV. RLS patients: who are they? *Europ J Neur* 2006;13(3):2-7.
334. Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri MH i sar. Age-at-onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. *Sleep med* 2007;9(1):54-59.
335. Holmes R, Tluk S, Metta V, Patel P, Rao R, Williams A, et al. Nature and variants of idiopathic restless legs syndrome: observations from 152 patients referred to secondary care in the UK. *J Neural Transm* 2007;114(7):929-934.
336. Valko PO, Siccoli MM, Bassetti CL. Unilateral RLS with predominantly ipsilateral PLMS and variable response to dopaminergic drugs: a variant of idiopathic RLS? *Eur J Neurol* 2009;16(3):430-432.
337. 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;23:62-66.
338. Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Barrett RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-446.
339. Merskey H, Bogduk N. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage. Classification of chronic pain IASP task force ontaxonomy. Seattle (WA): IASP Press; 1994.
340. Lim YM, Chang SE, Chung S, Kang BH, Kim KK. Small fiber function in drug naive patients with idiopathic restless legs syndrome. *J Clin Neurosci* 2012;19:702-705.
341. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C] diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906-917.
342. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the restless legs syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci* 2009;279:62-65.
343. Garcia-Borreguero D. Time to REST: epidemiology and burden. *Eur J Neurol* 2006;13(3):15-20.
344. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med* 2002;3:35-42.

345. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philippsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep* 2007;30:861–865.
346. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gotlib DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the sleep heart health study. *Sleep* 2009;32:772–778.
347. Lasch KE, Abraham L, Patrick J, Piau EC, Tully SE, Treglia M. Development of a next day functioning measure to assess the impact of sleep disturbance due to restless legs syndrome: The restless legs syndrome-next day impact questionnaire. *Sleep Med* 2011;12:754–761.
348. Provini F, Antelmi E, Vignatelli L, Zaniboni A, Naldi G, Calandra-Buonaura G, Vetrugno R, Plazzi G, Pizza F, Montagna P. Increased prevalence of nocturnal smoking in restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2010;(11): 218–220.
349. Fulda S, Wetter T. Is Daytime Sleepiness a Neglected Problem in Patients with Restless Legs Syndrome? *Movement Disorders* 2007;22(18):409–413.
350. Vetrugno R, Provini F, Plazzi G et al. Propriospinal myoclonus: a motor phenomenon found in restless legs syndrome different from periodic limb movements during sleep. *Mov Disord* 2005;20(10):1323-1329.
351. Sevim S, Dogu O, Kalegasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:226-230.
352. Cuellar N, Strumpf N, Ratcliffe S. Symptoms of restless legs Syndrome in Older Adults: Outcome on Sleep Quality, Sleepiness, Fatigue, Depression, and Quality of Life. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1387-1392.
353. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, et al. “Anxietas tibiarum”. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005;252:67–71.
354. Lee HB, Hening WA, Allen RP, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:101–105.
355. Mosko S, Zetin M, Glen S, et al. Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol* 1989;45:51–60.
356. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000;1:221–230.
357. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000;54(5):1064-1068.
358. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med* 2003;4:343–345.
359. Sukegawa T, Itoga M, Seno H, et al. Sleep disturbances and depression in the elderly in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:265–270.
360. Li Y, Mirzaei F, O’Reilly E, Winkelman J, Malhotra A, Okereke OI, Ascherio A, Gao X. Prospective Study of Restless Legs Syndrome and Risk of Depression in Women. *Am J Epidemiol* 2012;176(4):279–288.
361. Puschmann A, Pfeiffer RF, Stoessl AJ, et al. A family with Parkinsonism, essential tremor, restless legs syndrome, and depression. *Neurology*. 2011;76(19):1623–1630.
362. 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.

363. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1304–1305.
364. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011;34(8):1103–1110.
365. Gupta R, Lahan V, Goel D. Prevalence of restless leg syndrome in subjects with depressive disorder. *Indian J Psychiatry*. 2013 Jan-Mar; 55(1): 70–73.
366. Leutgeb U, Martus P. Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J Med Res* 2002;7:368-378.
367. Hornyak M. Depressive disorders in restless legs syndrome: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2010;24:89-98.
368. 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;43:70-75.
369. Markkula J, Lauerma H. Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 53-58.
370. Paik IH, Lee C, Choi BM, et al. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989;155: 415-417.
371. Agargun MY, Kara H, Ozbek H, et al. Restless legs syndrome induced by mirtazapine [letter]. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 1179.
372. Chang CC, Shiah IS, Chang HA, et al. Does domperidone potentiate mirtazapine-associated restless legs syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:316-318.
373. Perroud N, Lazignac C, Baleyrier B, et al. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:72-74.
374. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996;142(1-2):151-152.
375. Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:482-484.
376. Hargrave R, Beckley DJ. Restless leg syndrome exacerbated by sertraline. *Psychosomatics* 1998;39:177-178.
377. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997;58:348-350.
378. Benes H, Mattern W, Peglau I, Dreykluft T, Bergmann L, Hansen C, Kohlen R, Banik N, SW Schoen, Hornyak M. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2011;258:1046–1054.
379. Jones K, Harrison Y. Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Med Rev* 2001;5:463–475.
380. Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology* 2006;188:567–585.
381. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008;9:500–505
382. Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 2006;19:1266–1276.
383. Bayard S, Huan Y, Langenier MC, Carlander B, Dauvilliers Y. Decision Making in Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 2010;25(15):2634-2640.

384. Abler B, Hahlbrock R, Unrath A, Groß G, Kassubek J. At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 2009;132:2396–2402.
385. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010;33:81–87.
386. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2012;(16):309-339.
387. Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol* Feb 2007;118(2):438-448.
388. Schilling C, Schredl M, Strobl P, Deuschle M. Restless legs syndrome: evidence for nocturnal hypothalamic-pituitary-adrenal system activation. *Mov Disord* 2010;25(8):1047-1052.
389. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* Dec 2001;13(12):1009-1023.
390. Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless Legs Syndrome and Erectile Dysfunction. *Sleep* 2010; 33(1):75–79.
391. Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Apr;19:426–430.
392. Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli MF, de Bruin PF, de Bruin VM. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004 Jan 15;217:41–5.
393. Rijsman RM, Schoonderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Park Rel Disor* 2014; 20(1):5-9
394. Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 15;25:2142–2147.
395. Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH. Factors Contributing to the Development of Restless Legs Syndrome in Patients with Parkinson Disease. *Mov Disord* 2009; 24(4): 579–582.
396. Nomura T, inoue Y, nakashima K. Clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with Parkinsons disease. *J Neurol Sci* 2006;250:39-44.
397. Kedia S, Moro E, Tagliati M, Lang AE, Kumar R. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:2410–2412.
398. Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:208–211.
399. Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord* 2006;21(4):515-518.
400. Lesperance P, Djerroud N, Diaz Anzaldúa A et al. Restless legs in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004;19(9):1084-1087.
401. Rye DB. Dopamine in Sleep and Restless Legs Syndrome. 6 th International forum on Parkinson disease and Restless Legs Syndrome, Vienna, 2007
402. Missale C, Nash RS, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamin Receptors: From Structure to Function. *J Recept Signal Transduct Res* 2010;30(5):347-354.
403. Fiorentini C, Busi C, Spano P, Missale C. Dimerization of dopamine D1 and D3 receptors in the regulation of striatal function. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(1):87-92

404. The Italian REMS Study Group. Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: the REMS Study. *Sleep* 2008;31(7):944-952.
405. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler* 2008;14(1):86-93.
406. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:688-689.
407. Smith RC. Confirmation of Babinski-like response in periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *Biol Psychiatry* 1987;22:1271-1273.
408. Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:524-528.
409. Cologno D, Cicarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of Dopaminergic Premonitory Symptoms in migraine patients with Restless Legs Syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci* 2008;29(1):166-168.
410. Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome--a case-control study. *Cephalalgia* 2007;27:1255-1260.
411. Gupta R, Lahan V, Goel D. Primary headaches in restless legs syndrome patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(1):104-108.
412. Fanciullacci M, Alessandri M, Del Rosso A. Dopamine involvement in the migraine attack. *Funct Neurol* 2000;15(Suppl 3):171-181.
413. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: What's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010;23:275-281.
414. Cannon PR, Lerner AJ. Migraine and restless leg syndrome: Is there an association? *J Headache Pain*. 2011;12:405-409.
415. Minai OA, malik N, Foldvary N et al. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome in patients with pulmonary hypertension. *J Hearth Lung Transplant* 2008;27(3):335-340.
416. Franco RA, Ashwathnarazan R, Deshpandee A et al. The high prevalence of restless legs syndrome symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):45-49.
417. Tan EK, Ho SC, koh L et al. An urge to move with L-thyroxine: clinical, biochemical, and polysomnographic correlation. *Mov Disord* 2004;19(11):1365-1367.
418. Tan EK, Ho SC, Eng P et al. Restless legs symptom in thyroid disorders. *Parkinsonism relat Disord* 2004;10(3):149-151.
419. Mc Donagh B, King T, Gupta RC. Restless legs syndrome in patients with chronic venous disorders: an untold story. *Phlebology* 2007;22(4):156-163.
420. Lakshminarayanan S, Paramasivan KD, Walters AS et al. Clinically significant but unsuspected restless legs syndrome in patients with sleep apnea. *Mov Disord* 2005;20(4):501-503.
421. Verbraecken J, Hoisma E, van der Griten CP et al. Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21(2):137-146.
422. Cosentino FII, Arico D, Lanuzza B, Raggi A, Sciortino G, Tripodi M, Bella R, Zucconi M, Ferri R. Absence of cardiovascular disease risk factors in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2012;125:319-325.

- 423.Reimols M, Globas C, Gleichmann M et al. Spinocerebellae ataxia type 1, 2, and 3 and restless legs syndrome:striatal dopamine D2 receptor status investigated by (11C)raclopride positron emission tomography. *Mov Disord* 2006;21(10):1667-1673.
- 424.Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High Prevalence of Restless Legs Syndrome among Patients with Fibromyalgia: A Controlled Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(5) 423–427.
- 425.Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26:925–935.
- 426.Kushida C, Martin M, Nikam P, et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res* 2007;16:617–624.
- 427.Baggen M, Timmermans M, Moes K, et al. Prevalence and impact of restless legs syndrome (RLS) in primary care. *Huisarts Wet* 2007; 50 (4):134-139.
- 428.McCrink L, Allen RP, Wolowacz S, et al. Predictors of health-related quality of life in sufferers with restless legs syndrome: a multi-national study. *Sleep Med* 2007;8(1):73-83.
- 429.Cho YW, Hong SB, Kim DH, Lee HW, Joo EY, Kim JH, Shin WC, Park KH, Han SJ, Lee HW. The effect of Ropinirole on the Quality of Life Patients with Restless Legs Syndrome in Korea:An 8-Week, Multicenter, Prospective Study. *J Clin neurol* 2013;9(1):51-58.
- 430.Reinhold T,Muller-Riemenschneider F, Willich S, Bruggenjürgen B. Economic and Human Costs of Restless Legs Syndrome. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (4): 267-279.
- 431.Reese JP, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, et al. Healthrelated quality of life and economic burden in patients with restless legs syndrome. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007; 7(5):503-521.
- 432.Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP, Giani G, Geraedts M, Trenkwalder C, Oertel WH, Stiasny-Kolster K.Health Economic Burden of Patients with Restless Legs Syndrome in a German Ambulatory Setting. *Pharmacoeconomics* 2010;28(5):381-393.
- 433.Maurel F, Girard B, Crochard A, et al. Profile of patients suffering from restless legs syndrome and estimation of their annual cost in an ambulatory care setting in France. *Value Health* 2004;7:790-791.

IX PRILOZI

Prilog A

UPITNIK (RESTLESS LEG SINDROM)

UPITNIK ZA STARIJE OD 18 GODINA

Redni broj _____

Datum registrovanja _____

Ime I prezime _____

Adresa I telefon _____

Godina rođenja _____

Pol

M Ž

Imam potrebu da pomeram noge zbog stalnog bockanja, vučenja I osećaja neprijatnosti, napetosti u njima

DA NE

Pomeram noge, ili ruke, da bih okretanjem, pomeranjem, savijanjem ili istežanjem nogu, smanjio neprijatnost koju osećam dok ležim u krevetu?

DA NE

Problem sa nogama mi se posebno pogoršava u toku noći ili dok sedim, ili ležim

DA NE

Smetnje mi se poboljšavaju dok hodam

DA NE

KRITERIJUMI ZA DIJAGNOZU BOLESTI

- 1. Potreba za pokretanjem nogu, uobičajeno praćena ili uzrokovana neprijatnim i nekomfortnim senzacijama u nogama**
- 2. Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija počinje ili se pogoršava u periodu mirovanja ili neaktivnosti kao što je ležanje ili sedenje**
- 3. Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija može biti delimično ili potpuno ublažena pokretom kao što je hod ili rastezanje, makar toliko koliko traje pokret**
- 4. Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija se pogoršava u večernjim satima ili noću nego u toku dana ili je prisutna samo tada**

1+2+3+4, neophodni za dijagnozu

Ispitivač _____

Ispitivanje trajalo _____

Prilog B

UPITNIK (RESTLESS LEG SINDROM)

UPITNIK ZA STARIJE OD 18 GODINA

Redni broj _____

Datum registrovanja _____

Ime I prezime _____

Adresa I telefon _____

Godina rođenja _____

Pol

M Ž

Imam potrebu da pomeram noge zbog stalnog bockanja, vučenja I osećaja neprijatnosti, napetosti u njima

DA NE

Pomeram noge, ili ruke, da bih okretanjem, pomeranjem, savijanjem ili istežanjem nogu, smanjio neprijatnost koju osećam dok ležim u krevetu?

DA NE

Problem sa nogama mi se posebno pogoršava u toku noći ili dok sedim, ili ležim

DA NE

Smetnje mi se poboljšavaju dok hodam

DA NE

KRITERIJUMI ZA DIJAGNOZU BOLESTI

5. *Potreba za pokretanjem nogu, uobičajeno praćena ili uzrokovana neprijatnim i nekomfortnim senzacijama u nogama*
6. *Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija počinje ili se pogoršava u periodu mirovanja ili neaktivnosti kao što je ležanje ili sedenje*
7. *Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija može biti delimično ili potpuno ublažena pokretom kao što je hod ili rastezanje, makar toliko koliko traje pokret*
8. *Potreba za kretanjem ili neprijatna senzacija se pogoršava u večernjim satima ili noću nego u toku dana ili je prisutna samo tada*

1+2+3+4, neophodni za dijagnozu

PODRŽAVAJUĆI KRITERIJUMI:

1. Pozitivna porodična anamneza (da li neko od srodnika prvog stepena ima RLS)
2. Pozitivan odgovor na dopaminergičku terapiju (da li je lečen i da li je postojao odgovor na terapiju)
3. Prisustvo periodičnih pokreta nogu (da li u toku noći postoje periodični pokreti nogu)

1. ŠTA SU PERIODIČNI POKRETI NOGU

- *repetitivni, stereotipni, neepileptiformni pokreti donjih, veoma retko gornjih ekstremiteta*
- *svaki pokret traje od 0.5-5s i ponavlja se u intervalima od 5-90 sekundi (1 na 20-40 sekundi)*
- *pokreti se uobičajeno sastoje od dorzifleksije palca, stopala, kuka i lakta na jednoj ili na obema nogama.*

DIJAGNOZA PERIODIČNIH POKRETA NOGU

- *uočiti barem 4 opisana pokreta*
- *kada ih je više od 5/sat spavanja (PLMS indeks) onda govorimo i bolesti periodičnih pokreta PLM (PLM disorder).*

2. DA LI JE RADJEN L-DOPA TEST

- *Pojedinačna doza levodope 125 mg i observacija sledeća 2 sata*
- *Pre i posle davanja leka bolesnik u 15-to minutnim intervalima popunjava VAS*
- *50% poboljšanja je pozitivan odgovor*
 - Kako su teški simptomi ovog momenta*
 - Kako je naporna potreba za pomeranjem nogu-analogna skala*

3. DA LI NEKO OD SRODNIKA PRVOG STEPENA IMA SLIČNE SMETNJE

(nacrtati porodično stablo)

Ako je pozitivna porodična anamneza da li postoji fenomen anticipacije u srodnika, kada se kod od srodnika razboleo

Ispitivač _____

Ispitivanje trajalo _____

UPITNIK
(RESTLESS LEG SINDROM)

Redni broj: _____

Datum registovanja: _____

Ime I prezime: _____

Adresa: _____

Godina rođenja: _____

Pol: M Ž

Bračno stanje (oženjen/udata) DA NE

Zanimanje: kategorija (1-zemljoradnik, 2-radnik, 3-domaćica, 4-službenik, 5- stručnjak),
opis _____

Da li radi po smenama DA NE

Telesna visina (cm) _____

Telesna težina (kg) _____

Bolesnik zadovoljava kriterijume za dijagnozu RLS sindroma DA NE

Opišite svoje tegobe (bockanje, vučenje, stezanje, bol, grčevi...)

.....
.....

Koliko je imao godina, kada je primetio probleme sa nemirnim nogama _____

Koliko dugo ima smetnje (godine): _____

Koliko često ima nemir u nogama:

1. Vrlo često (6-7 puta dnevno)
2. Često (4-5 dana nedeljno)
3. Ponekad (2-3 dana nedeljno)
4. Ponekad (jednom nedeljno)
5. Nikad

Da li pomeranje nogu dovodi do poboljšanja

1. nema olakšanje
2. blago poboljšanje
3. umereno poboljšanje
4. gotovo potpuni nestanak smetnji

Šta je zahvaćeno: 1. leva noga

2. desna noga

3. leva ruka

4. desna ruka

Da li zbog problema sa nogama lošije spava DA NE

Da li su zahvaćene ruke DA NE

Da li može da popunjava dnevnik noćnog spavanja I budjenja u toku 3-4 dana?

Da li noću hrče? DA NE

Da li su mu problemi sa nogama:

1. stalni
2. Progresivni
3. Remitentni

Kako bi definisao svoje smetnje:

1. Lake
2. Umerene
3. Srednje teške
4. Ozbiljne

Koliko sati one traju u toku noći

1. 8 sati
2. 3-8 sati
3. 1-3 sata
4. Manje od sata

Da li ga opisane tegobe čine nervoznim DA NE

Dosadašnja terapija

- 1- opioidi (koji _____)
- 2- Levodopa
- 3- Dopaagonisti
- 4- Klonidin
- 5- Klonazepam
- 6- Drugo

Da li svoje tegobe smatra bolešću DA NE

Da li je do sada imao neku dijagnozu za svoje smetnje sa nogama DA NE

Ako DA, koju _____

Da li bolesnik ima dijabetes DA NE

Da li ima dokazanu dijabetičnu polineuropatiju DA NE

Da li bolesnik ima srčane bolesti? DA NE

Ako DA, koje _____

Da li bolesnik ima koštano zglobove probleme DA NE

Da li bolesnik ima dokazanu radikulopatsku leziju na nogama DA NE

Da li ima dokazanu psihijatrijsku bolest DA NE

Ako DA, koju _____

Da li postoje bilo kakve psihičke smetnje DA NE

Ako DA, koje _____

Da li uzima neke lekove duže od godinu dana bez prekida (blok. dopaminskih receptora: atipične i tipične, triciklični antidepresivi, SSRI, litijum, antidepresivi, metoklopramid, diazepinske preparate DA NE

Ako DA, koje lekove _____

Trudnoća (sada) DA NE

Da li bolesnik ima probleme sa bubrezima DA NE
Da li bolesnik ima probleme sa jetrom DA NE

Da li bolesnik ima nizak serumski feritin (<10 ng/mL), nizak hemoglobin, izmenjen TSH/tiroksin (<0.4-5.5 mU/L), da li je normalan nivo vitamina B12, Sjogren bolest (šta?.....) DA NE

Da li ima poremećaji ponašanja u REM-u, narkolepsiju, sleep apnea ili epilepsiju DA NE

Da li bolesnik ima mikrocitnu anemiju DA NE
Da li ima polineuropatiju u okviru uremije DA NE
Da li je na programu hemodijalize DA NE
Da li je na peritonealnoj dijalizi DA NE

Dinamika sa kojom obavlja dijalize (nedeljno) _____

Koliko dugi traje bubrežna insuficijencija _____

Dinamika kojom se obavljaju dijalize (nedeljno) _____

Da li je na programu za transplantaciju bubrega DA NE

Da li postoje klinički znaci maligne bolesti DA NE

Da li je u pitanju smenski radnik koji ne može da održava regularan ciklus budnost-spavanje DA NE

Da li pije kafu DA NE

Koliko popije kafa u toku dana DA NE

Koliko dugo pije kafu (godine) _____

Da li pije alkoholna pića DA NE

Ako DA, navesti vrste alkoholnih pića koja konzumira u toku jedne nedelje _____

Ako DA navesti količine _____

Da li puši DA NE

Ako DA, koliko cigareta popuši dnevno _____

Ako DA, dužina pušačkog staža (godine) _____

Da li uobičajava da se bavi fizičkom aktivnošću pred spavanje (treninzi, samostalne fizičke vežbe) DA NE

Da li je poslednjih mesec dana imao neke stresne situacije (problemi u porodici ili na radnom mestu, gubici...) DA NE

Da li je poslednjih godinu dana imao neke stresne situacije (problemi u porodici ili na radnom mestu, gubici...) DA NE

Da li je neko imao slične smetnje u porodici DA NE

Ako DA, navesti srodstvo sa bolesnikom _____

Da li je u porodici bilo drugih neuroloških bolesti (parkinsonizam, poremećaji pokreta...) DA NE

Ako DA, navesti srodstvo sa bolesnikom _____

Da li neko u porodici patio od obsesivnosti, anksioznosti, deopresivnosti DA NE

Ako DA, navesti oboljenja I srodstvo _____

Socioepidemiološke karakteristike (podvući i opisati)

Edukacija.....

Rasa.....
BMI.....
Waist-hip ratio....
Fertilna, perimenopauzalna, menopauzalna...
Primena estrogena.....
Suplementacija vitamina i gvoždja.....

SPAVANJE:

vreme uspavljanja.....
učestalost budjenja.....
ukupna dužina spavanja....
kontinuitet spavanja.....
broj budjenja.....

DNEVNO FUNKCIONISANJE:

Umor
dnevna pospanost
teškoće u koncentraciji u poslepodnevnim satima

AUGMENTATION SEVERITY RATING SCALE (ASRS)

- 1. U toku protekle nedelje u koje vreme su Vaši RLS uobičajeno počinjali?*
- 2. U toku prošle nedelje kakva je bila uobičajena težina Vaših tegoba?*
- 3a. U poslednje vreme dok ste mirovali ispred TV-a, u avionu, pozorištu, posle koliko vremena ste započeli da osećate neprijatnosti?*
- 3b. U poslednje nedelje posle koliko vremena ste uobičajeno razvijali Vaše tegobe? (opišite kakva je situacija u svakom od delova dana)*

Da li bolesnik ima RLS (inkluzioni kriterijumi)

Ne
Da, ako da: da li je simptomatski ili idiopatski

Ako je idiopatski: kliničko-demografski podaci, procena težine bolesti, kvalitet života, depresivnost, ansioznost, porodična anamneza

Ako je simptomatski šta ga je izazvalo

Ako je pozitivna porodična anamneza telefonski razgovor sa članovima porodice prvog stepena zbog kasnije segregacione analize

Ako je prisutan iRLS onda u tih obolelih analizirati učestalost depresije, ansioznosti, migrene, ... i uporediti sa učestalošću istih poremećaja kod bračnih partnera (migrena, MP, ET, depresija, demencija, distonija)

Migrena: učestalost za mesec dana, trajanje migrenskog napada, dužina migrene kao bolesti, broj rodjaka prvog stepena koji imaju migrenu, broj dana u nedelji u toku kojih se uzima lek

Prilog C

HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI					
1. DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE, tuga beznađe, bezvrednost, bespomoćnost	0	1	2	3	4
2. OSEĆAJ KRIVICE-samooptuživanje, ideje krivice, sumanutost krivice	0	1	2	3	4
3. SUICID-doživljaj bezvrednosti života, suicidalne ideje/ pokušaji	0	1	2	3	4
4. RANA INSOMNIJA-teškoće usnivanja	0	1	2		
5. TEŠKOĆE PROSNIVANJA-iscrpljujuće spavanje, buđenje tokom noći	0	1	2		
6. KASNA INSOMNIJA-rano buđenje	0	1	2		
7. RAD I AKTIVNOST-osećanje nesposobnosti, zamora, gubitak interesovanja, redukcija aktivnosti	0	1	2	3	4
8. RETARDACIJA-usporenost mišljenja I govora, poremećaj koncentracije, snižena motorna aktivnost	0	1	2	3	4
9. AGITACIJA-“zanima se” rukama, krši prste	0	1	2	3	4
10. ANKSIOZNOST-napetost, iritabilnost, zabrinutost, uplašeno iščekivanje I strahovi	0	1	2	3	4
11. TELESNA ANKSIOZNOST-fiziološki korelati-gastrointestinalni, kardiovaskularni, respiratorno, urinarni, znojenje	0	1	2	3	4
12. TELESNI GASTROINTENSTINALNI SIMPTOMI-gubitak apetita	0	1	2		
13. OPŠTI TELESNI SIMPTOMI-osećaj težine, bolovi, gubitak energije, laka zamorljivost	0	1	2		
14. GENITALNI SIMPTOMI-gubitak libida, poremećaj menstrualnog ciklusa	0	1	2		
15. HIPOHONDRIJAZA-preokupacija zdravljem, zahtevi za pomoć	0	1	2	3	4
16. GUBITAK TELESNE TEŽINE-anamnestički ili merenjem	0	1	2		
17. UVID U BOLEST- prihvata da je depresivan/bolestan ili poriče isto	0	1	2		
18. DNEVNA VARIJACIJA RASPOLOŽENJA-tegobe najizraženije ujutru/uveče	0	1	2		
19. DEPERSONALIZACIJA I DEREALIZACIJA-osećaj nestvarnosti, nihilističke ideje	0	1	2	3	4
20. PARANOIDNOST-sumnjičavost, sumanutost proganjanja, ideje odnosa	0	1	2	3	4
21. OPSESIVNO-KOMPULSIVNA SIMPTOMATOLOGIJA	0	1	2		

Prilog D

HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU ANKSIOZNOSTI					
NAZIV	NE POSTOJI	SLABO	UMERENO	OZBILJNO	IZRAŽENO
1. ANKSIOZNO RASPOLOŽENJE					
2. NAPETOST					
3. STRAHOVI					
4. NESANICA					
5. INTELEKTUALNE POTEŠKOĆE					
6. DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE					
7. SOMATSKI (mišićni) simp.					
8. SOMATSKI (senzorni) simp					
9. KARDIOVASKULAR NI SIMPTOMI					
10. RESPIRATORNI SIMPTOMI					
11. GASTROINTESTINA LNI SIMPTOMI					
12. GENITOURINARNI SIMPTOMI					
13. NEUROVEGETATIVNI SIMPTOMI					
14. PONAŠANJE PACIJENTA TOKOM INTERVJUA					

Prilog E

EPWORTH SKALA POSPANOSTI

Ime _____

Kolika je verovatnoća da ćete u sledećim situacijama zaspati, nasuprot tome da ćete se osećati samo umorno? Ovo obuhvata naš život i navike u poslednje vreme. Čak i ako se niste našli u jednoj od ovih situacija u posledenj vreme, pokušajte da zamislite kako bi ona delovala na Vas. Upotrebite ponuđenu skalu i izaberite broj koji najviše odgovara Vašim tegobama u datoj situaciji:

0= nikada se nije dogodilo

1=mala mogućnost da se dogodi

2=umerena mogućnost da se dogodi

3= velika mogućnost da se dogodi

Situacija

Situacija	0	1	2	3
Sedi i čita	0	1	2	3
Gleda TV	0	1	2	3
Sedi mirno na javnom mestu (pozorište, sastanak)	0	1	2	3
Kao putnik u automobilu sat vremena vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku	0	1	2	3
Sedite i razgovarate sa nekim	0	1	2	3
Sedite nakon obroka a niste pili alkohol	0	1	2	3
U kolima, kada se zaustavi nekoliko minuta u saobraćaju	0	1	2	3

Hvala na saradnji!

Prilog F

SF-36 UPITNIK O VAŠEM ZDRAVLJU

1. Generalno, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Pristojno	Loše
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. U porođenju sa godinu dana ranije, kako biste ocenili svoje globalno zdravlje sada?

Mnogo bolje nego pre godinu dana	Nešto bolje nego pre godinu dana	Otrprike isto kao pre godinu dana	Nešto gore nego pre godinu dana	Mnogo gore nego pre godinu dana
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste verovatno imali tokom uobičajenog dana. Da li Vas zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
a) Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju , kao trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Umerene aktivnosti , kao što je pomeranje stola, usisavanje, kupanje ili mini-golf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
+c) Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Penjanje uz više nizova stepenica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) Penjanje uz jedan niz stepenica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) Klečanje, savijanje ili naginjanje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) Hodanje više od 1,5 km	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Hodanje nekoliko stotina metara	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) Hodanje sto metara	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) Samostalno kupanje ili	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

oblačenje oblačenje

4. Tokom **poslednje četiri nedelje**, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim dnevnim aktivnostima **kao posledicu Vašeg fizičkog zdravlja?**

	DA	NE
a) Smanjenje količine vremena koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Postižete manje nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ograničenje u vrsti posla ili drugih aktivnosti (npr. , koje zahtevaju poseban napor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Imate teškoće u obavljanju posla ili drugih aktivnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Tokom poslednje četiri nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim aktivnostima **kao posledicu Vaših emocionalnih problema (kao što je osećanje potištenosti ili napetosti) ?**

	DA	NE
a) Smanjenje dužine vremena koje ste mogli da provodite u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Postizali manje nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Bavili ste se poslom ili drugim aktivnostima manje pažljivo nego obično	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Tokom **poslednje četiri nedelje**, u kojoj su meri Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi, uticali na Vaše normalne društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, susedima?

Uopšte ne	Blago	Umereno	Dobrim delom	Vrlo mnogo
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Koliko ste tokom **poslednje četiri nedelje** imali telesne bolove?

Nimalo	Vrlo blage	Blage	Umerene	Ozbiljne	Vrlo ozbiljne
o	o	o	o	o	o

8. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko je bol uticao na Vaš normalan posao (uključujući i posao van kuće i kućne poslove)?

Uopšte ne	Sasvim malo	Umereno	Dobrim delom	Vrlo mnogo
o	o	o	o	o

9. Ova pitanja se odnose na to kako se se osećali tokom **poslednje četiri nedelje**. Za svako pitanje izaberite odgovor koji je najbliži tome kako ste se osećali. Koliko ste (se) vremena tokom **poslednje četiri nedelje**

	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
a) osećali puni života?	o	o	o	o	o	o
b) bili vrlo nerovozni?	o	o	o	o	o	o
c) Bili toliko nerasploženi da ništa nije moglo da Vas orasploži?	o	o	o	o	o	o
d) Osećali mirno i opuštano?	o	o	o	o	o	o
e) Imali mnogo energije?	o	o	o	o	o	o
f) Osećali deprimirano i depresivno?	o	o	o	o	o	o
g) Osećali istrošeno?	o	o	o	o	o	o

- h) Bili srećni?
- i) Osećali umorno?

10. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko su vremena Vaše **fizičko zdravlje ili emocionalni problemi** uticali na Vaše društvene aktivnosti (kao posete prijatelja, rođaka, itd.)?

Sve vreme Većinu vremena Neko vreme Malo vremena Nimalo vremena

11. Koliko je **svaka** od sledećih tvrdnji za Vas **TAČNA ili NETAČNA**?

- | | Sasvim tačna | Ugalvnom tačna | Ne znam | Uglavnom netačna | Potpuno netačna |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| a) Izgleda da se razboljevam nešto lakše od drugih ljudi | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| b) Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| c) Očekujem da se moje zdravlje pogorša | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| d) Moje zdravlje je odlično | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

HVALA ZA POPUNJAVANJE OVOG UPITNIKA!

BIOGRAFIJA

dr Jasmina Jović rođena je 1973. godine u Somboru. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1991. godine, a završila 1998. godine, u apsolventskom roku, sa prosečnom ocenom 9,50. Od druge godine do završetka fakulteta bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Republike Srbije. Od 1999. godine zaposlena je na odeljenju neurologije Opšte bolnice „Dr Radivoj Simonović“ u Somboru. Magistarsku tezu “Kliničko-genetička studija idiopatske torzione distonije” pod mentorstvom Akademika Prof. dr Vladimira S. Kostića odbranila je februara 2002. godine. Specijalistički ispit iz neurologije položila je 2005 godine. Od 2009. godine vodi Odsek za neurodegenerativne bolesti odeljenja neurologije OB Sombor. Rukovodilac je Ambulante za demencije. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Društva neurologa Srbije i Evropskog udruženja neurologa.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jasmina Jović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Prevalencija i kliničke karakteristike sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, januar 2014

Jasmina Jović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jasmina Jović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Prevalencija i kliničke karakteristike sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora“

Mentor Prof. dr Marina Svetel

Potpisani Jasmina Jović

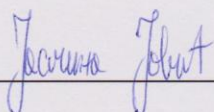
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, januar 2014



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Prevalencija i kliničke karakteristike sindroma nemirnih nogu u populaciji grada Sombora“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ januar 2014.

