

Nyugtalan törzs szindróma — fából vaskarika?

Buda Botond L.¹, Tóth Gábor A.², Gdynia Hans-Jürgen³

¹Ideggyógyászati Magánszakrendelés, Szombathely, ²Nyugat-Magyarországi Egyetem, Savaria Egyetemi Központ, Szombathely, ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Németország

Sindromul trunchiului agitat - roată pătrată?

Autorii prezintă două cazuri în care pacienții aveau senzații pareestetice caracteristice de sindromul piciorului agitat (RLS). Simptomele fiind localizate în centura scapulară, aceste cazuri sunt diferite. În cursul mai multor ani, pacienții au fost tratați cu o gamă întreagă de medicamente antidepressanți și antistres. Autorii, cu aplicarea unui tratament dopamin-agonist (ropinirole, pramipexole), au reușit să-i elibereze pe pacienții de simptome, fapt care aduce aceste cazuri mai aproape de cele descrise ca RLS.

Cuvinte cheie: sindromul trunchiului agitat, tulburări motorii, trunchi agitat, tratament dopamin-agonist

Restless trunk syndrome - squaring the circle?

The authors present the cases of two young male patients suffering from tugging, creepy-crawly sensations, however, quaintly in the pectoral girdle and the truncal area. During the 2-9 years of the patients' medical history a broad spectrum of pharmacological treatment options were tested. Neither antidepressants, nor benzodiazepines or antiepileptics resulted in a complete remission of the symptoms and complaints. Finally, based on the similarity of the symptoms to those observed in restless legs syndrome (RLS), a dopamine agonist treatment was introduced. Both patients have been successfully treated over a long period with pramipexole and ropinirole, respectively. The effectiveness of the dopamine agonist treatment suggests that the underlying pathology is closer to the one responsible for the symptoms of RLS.

Keywords: Restless Legs Syndrome; RLS; movement disorder; restless trunk; dopamine agonist treatment

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (3): 188-191

www.orvtudert.ro

A nyugtalan láb tünetegyüttes (RLS = Restless Legs Syndrome) és a periodikus végtagmozgási zavar (PLMS = Periodic Limb Movement in Sleep) kórképeit évtizedek óta jól ismeri az alvásmedicina, népegészségügyi jelentőségüket azonban csak újabban kezdjük súlyuknak megfelelően értékelni. A két – egymást jelentős gyakorisággal átfedő – mozgászavar együttes előfordulása akár a 20%-ot is megközelítheti. Mindkét megbetegedés idült alvásdeficithez vezet; az RLS például az idült alváshiány harmadik leggyakoribb oka [13].

Nem csoda hát, ha ezek a kórképek – egyebek mellett kóros napközbeni aluszékonyságot (Excessive Daytime Sleepiness = EDS) okozva – az ébrenlétben töltött órák életminőségét már rövid távon is közvetlenül és súlyosan rontják. Régóta ismert, hogy – elsősorban alvásfragmentáló sajátosságuk okán – non-dipper típusú magasvérnyomás-betegséghez, s általában véve is a cardio- és cerebrovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának jelentős emelkedéséhez is vezetnek [28]. Siddiqui és munkacsoportja a közelmúltban azt is igazolta, hogy a periodikus végtagmozgások mind alvás közben, mind ébrenlét során (Periodic Limb Movements in Wakefulness = PLMW) a systolés és diastolés vérnyomás, valamint a szívfrekvencia azonnali megemelkedéséhez vezetnek [22]. Ha azonban a PLMW-ben szenvedő beteg felszólításra tudatosan utánozza a jellegzetes periodikus mozgásokat, ugyanez az autonóm aktiváció elmarad.

Az RLS idiopathiás formái jellegzetes családi halmazódást mutatnak, ám öröklésmenetük nem egységes [2]. A 14q, 9p, 2q és 20p kromoszómákhoz köthető változatok átöröklése autoszomális domináns, Desautels és munkacsoportja ugyanakkor a 12q kromoszómához kapcsolható recesszív öröklésmentű kórformát írt le [10]. Kemlink és szerzőtársai [12] újabban egy, a 19p13 kromoszómához köthető varianst írtak le. Desai és munkacsoportja

1937 egy- illetve kétpetéjű ikerpár (3874 személy) vizsgálata kapcsán nyugtalan láb tünetegyüttesnél 54 %-nak, periodikus végtagmozgási zavarra vonatkozóan pedig 60%-nak találta az örökletességet [9].

Az elsődleges RLS és PLMD kórerredete az örökletes formákon túltekintve is sokrétűnek, s számos vonatkozásban még ma is ismeretlennek mondható. Vítathatatlanul kulcsfontosságú a diencephalospinalis A11 dopaminerg pályarendszer zavara [29] és a központi idegrendszer vasanyagcsere-zavara [8]. Utalnak megfigyelések a velőshüvely nélküli, vékony, C-típusú idegrostok károsodására [21], de felmerül az agytörzsi formatio reticularis működési rendellenessége [3], s szerepet játszik a dopamin-ópiát rendszer egyensúlyzavara [23, 30], valamint GABA-erg szabályozási zavar is [17]. Az elméletek találkozási pontja minden bizonnyal a dopaminerg rendszerben kereshető, megerősítve azt a tapasztalatot, hogy dopamin illetve dopamin-agonisták alkalmazása e kórképek első vonalbeli gyógykezelését jelenti.

Agyi morfológiai eltéréseket a legutóbbi időkig nemigen írtak le ezekben a mozgászavarokban. Újabban azonban sokasodnak azon képalkotó vizsgálati eredmények, melyek például a köztiagy [11], vagy a nagyagykéreg [25] szürkeállományának bizonyos változásait rendelik hozzá a kórképhez.

Elkülönítő kórismézési megfontolások

A gyakorlatban már a fokozott napközbeni aluszékonyság háttérben álló RLS és/vagy PLMD elkülönítő kórismézése is nehézségeket vethet fel [4]. Fel nem ismerésük gyakorta szorongásos és/vagy hangulati zavar téves kórisméjéhez vezet [7]. Az RLS-ben szenvedő betegeket a családorvosok – helytelenül mérve fel a valóban bizarr érzetek kórerredetét –



különösen gyakran irányítják pszichiátriai szakrendelésre.

A téves kórisme felállításának a klasszikusnak számító alvásfüggő mozgászavarok nappali „pendant”-jai (például a PLMW) esetében sem kisebb az esélye. Ugyanez mondható el azokról az alvásfüggő mozgászavarokról is (mint például a Sleep Related Rhythmic Movement Disorder = SRMD), melyek eleve nagy gyakorisággal jelennek meg ébrenlétben is. Az SRMD-t élesen megkülönböztetik a PLMS-től azok a sajátosságok, hogy

- a test legkülönbözőbb részein – tehát nem csupán a végtagi övezetben – érint izomcsoportokat,
- nem diszruptív jellegű, tehát nem okoz alvásfragmentációt, sőt
- bár az érintett betegeken az alvás közbeni megjelenés obli-gát jellegű – nem ritkán ébrenlétben is jelentkezik [15].

A „klasszikus” szomnológiai kórképekkel ellentétben e napközbeni „alvásfüggő” mozgászavarok nem mindegyikéhez tudunk jelenleg világosan letisztult diagnosztikus kritériumrendszert rendelni, noha önálló klinikai entitás voltukhoz egyre kevesebb kétség fér. Ugyanakkor a kóreredetükről korábban alkotott feltevéseink egy része is megdőlni látszik.

Különösen az éber tudatállapotban jelentkező tünetek/panaszok esetén a kórismézési kapaszkodók viszonylagos hiánya vezet oda, hogy a betegek többnyire „crux medicorum” gyanánt jelennek meg a házi orvosnál, s – amennyiben egyáltalán eljutnak a szakellátás szintjéig – leggyakrabban elmeszakrendeléseken kötnek ki. Az SRMD-ben szenvedő betegek esetében például a korábbi közlések szinte kötelező jellegűnek tartották a mentális retardáció, autizmus [18], vagy egyéb jelentős pszichés/mentális zavar jelenlétét. Ezt Mayer munkacsoportjának friss közleménye – az International Classification of Sleep Disorders osztályozásának bizonyos elemeivel is szembe menve – frappánsan cáfolja [15]. Ugyanakkor az alvásfüggő mozgászavarok régóta sejtett összefüggését a figyelemhiányos-hiperaktív zavarral [27] és a Tourette-szindrómával újabb adatok [8] igazolni látszanak.

Annak viszont továbbra is nagy az esélye, hogy akár a PLMW-ben, akár az SRMD-ben szenvedő betegre hangulati, szorongásos, vagy – horribile dictu – motoros konverziós zavar címkéjét ragasztja a gyanútlan elmeorvos. Ha az elhibázott kórisméhez kezelési próbálkozás is társul, az gyakran tovább súlyosbítja a helyzetet. A gyógyszerek által kiváltott alvásfüggő mozgászavarok ugyanis sokszorta gyakoribbak, mint azt korábban gondoltuk. A lítium, egyes antipszichotikumok, antidepresszánsok, antiepileptikumok gyakran okoznak alvásfüggő mozgászavart, vagy súlyosbítják a már meglévőt. Kevésbé közismert, hogy a szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók és a korszerű kettős hatású szerek (venlafaxine, mirtazapine, milnacipran) esetén is számolnunk kell ezzel a lehetőséggel [5]. Nofzinger és munkacsoportja 2000-ben arról számolt be, hogy a dopaminerg-noradrenerg rendszeren ható bupropion nem okoz alvásfüggő mozgászavart, hanem ellenkezőleg: az esetlegesen korábban fennálló panaszokat is kedvezően befolyásolja [19]. Saját beteganyagunk elemzése alapján ugyanakkor

eltérő megállapításra jutottunk: a legsúlyosabb iatrogén alvásfüggő mozgászavarokat éppen bupropion beállítása után észleltük [7].

Áldott állapotban lévő nőket – akiknél az „alvásfüggő” mozgászavarok különösen gyakran keserítik meg az ébrenlét óráit is [6] – a nőgyógyász minősít szinte törvényszerűen „neurotikusnak” –, s kezeli őket nem egyszer promethazine-nal, vagy egyéb idejétmúlt – az alvásfüggő mozgászavarokat csak súlyosbító – hatóanyaggal.

Gyógykezelési megfontolások

A „klasszikus” alvásfüggő mozgászavarok vonatkozásában jól ismert, hogy levodopával, újabban pedig dopamin-agonisták adásával a panaszok és tünetek kedvezően befolyásolhatók [14, 26]. Különösen a pramipexole vonatkozásában vannak – a magunk tapasztalataival egybevágó – közlemények arra vonatkozóan, hogy már kezdő, alacsony adag alkalmazása is jelentős javulást eredményez [24]. Saját gyakorlatunkban a pramipexole-t PLMW és SRMD vonatkozásában is első vonalbeli hatóanyagként alkalmazzuk, és – több idevágó közlemény megállapításaival összhangban [16] – hatékonyan tartjuk. Komorbid affektív zavar esetén alkalmazása különösen előnyösnek tűnik, ugyanis bizonyítottan hatékony bipoláris és unipoláris depresszió kezelésére is [1].

Esetbemutató

Létezik alvásfüggő „mozgászavar” voltaképpen elmozdulás, mozgás nélkül; ilyen például az RLS. Mint fentebb vázoltuk, találkozhatunk „alvásfüggő” mozgászavarokkal teljes ébrenlétben is. Ilyen a PLMW, az SRMD, s néhány – szerény jelentőségük okán e helyütt nem tárgyalt – kisebb kórkép. Tágabb értelemben azonban az RLS-t sorolhatnánk akár ebbe a kategóriába is. Hiszen az amúgy nem létező mozgással – hangyamászás – kapcsolatos érzetek éppen nem alvás közben kínozzák a beteget, hanem legfeljebb elalvás előtt, még pontosabban azonban – s immár függetlenül az „alvás-tól” – nyugalomban, fizikai aktivitás hiányában, kényszerű mozdulatlanágban – akár egy napközbeni mozielőadáson, vagy éppen interkontinentális repülőúton. *Ha tehát léteznek alvásfüggő mozgászavarok alvás nélkül, léteznek alvásfüggő mozgászavarok voltaképpen mozgás nélkül, akkor vajon nem létezhetnek-e „alvásfüggő mozgászavarok” mind alvás, mind mozgás nélkül?* A szerzők e felvetés alátámasztására két esetüket kívánják röviden ismertetni.

1. beteg. K. F. (♂) panaszai tizenéves korára nyúlnak vissza, de orvoshoz először huszonevesen fordult. Testszerte – korántsem a végtagokra korlátozottan, sőt inkább törzsön, változatos eloszlásban – jelentkeztek furcsa mozgásérzetei, melyek leginkább myokymia, fibrilláció szubjektív megéléshez hasonlíthatók. Az izomrostok tényleges mozgását sem maga a beteg, sem hozzátartozói illetőleg orvosai nem látták egyetlen alkalommal sem, s az izomzat aktivitását elektrofiziológiai módszerekkel sem sikerült tettenérni,

igazolni soha. Panaszai feszítettebb fizikai aktivitást (úszás, kocogás) követő tétlen, pihenő állapotban némileg nagyobb valószínűséggel jelentkeztek, mint egyébként. A betegnél – noha egy megbetegedés diagnosztikus kritériumrendszerét sem lehetett pontosan „ráhúzni” – (félre)kezelésének közel egy évtizede során számos kórkép lehetősége felvetődött. Tartották – s tartottuk magunk is – atípusos fibromialgiának, szorongásos, affektív, konverziós zavarnak egyaránt. Hosszú éveken keresztül részesült kezelésben váltott antidepresszánsokkal. Szorongásoldó gyanánt – ennek járulékos izomlazító hatását kiaknázandó – elsősorban clonazepamumot adtunk. Ebben a döntésben félig tudatosan már évekkel ezelőtt szerepet játszott az, hogy a beteg panaszai – mutatis mutandis – bizonyos tekintetben emlékeztettek az RLS-ben észlelhetőkre, a korabeli – mára persze jórészt már megcáfolt – közlések pedig előnyösnek írták le ezt a nagypotenciálú benzodiazepint az RLS tüneteinek enyhítésére.

Antidepresszáns-anxiolitikus kezelésének hosszú éveit alatt a türelmes beteg állapotának kisebb-nagyobb mértékű javulásáról, a „myokymiform” érzetek ritkulásáról beszámolt ugyan, a panaszok azonban egyetlen hétre sem szűntek meg teljesen. Hosszú évek meglehetősen szerény eredményei után már éppen atípusos antipszichotikum beállítását, illetőleg esetleges pszichoterápiára irányítását mérlegeltük, amikor – utolsó, kétségbeesett gyógykezelési kísérletként – még dopamin-agonista bevetése mellett döntöttünk. A beteg antidepresszáns és szorongásoldó gyógyszereiről fokozatosan és teljesen leállt; panaszai ezt követően inkább kissé sűrűsödtek is még. Ezt követően ropinirole bevezetésére került sor, mely már az első hetekben kifejezetten jó eredményeket hozott. Az is látszott, hogy a hatás határozottan függ az adagtól, így a beteg – saját elhatározásából – elkezdte felfelé titrálni a hatóanyagot, s mintegy három hónap alatt megtalálta azt az adagolási sémát (2×2 mg/die), mely a panaszokat tökéletesen és tartósan megszüntette. A jelenleg 39 éves agrármérnök negyedik éve van ezen a terápián. Teljesen panasz- és tünetmentes, életminősége kifogástalan, a kezelés hatékonyságának csökkenése egyelőre nem érzékelhető.

2. beteg. P. L. (♂) 29 éves fiatalember a fent ismertetett betegéhez megszólalásig hasonló panaszokkal – ugyancsak több hangulatjavító, szorongásoldó eredménytelen kipróbálásával a háta mögött – 2007 májusában jelentkezett szakrendelésünkön. Szervi idegrendszeri kórjele nem volt, elektromiográfias, elektroneurográfias eltérések sem igazolódtak. Deluzív parazitózis (Ekbohm-szindróma, Morgellons-betegség) – akárcsak az első betegnél – kizárható volt. Újabb antidepresszáns kipróbálásának nem láttuk értelmét, ezért – a két eset nagyfokú hasonlósága alapján – dopamin-agonista kezelést ajánlottunk fel a betegnek, aki ezt részletes felvilágosítás után elfogadta. Szerettük volna látni, hogy a ropinirole mellett vajon más dopamin-agonistával is sikerülhet-e kedvező eredményeket elérni. Választásunk a pramipexole-ra esett – egyrészt azért, mert ennek terminális fél-életideje 8-12 óra, szemben a ropinirole rövidebb, 6-8 órás felezési idejével, másrészt mert RLS esetén számos köz-

lemény már igen alacsony adagtól gyors és tartós hatást írt le [20]. Mindössze 2×0,088 mg pramipexole mellett a beteg panaszai napokon belül maradéktalanul megszűntek; azóta is panasz- és tünetmentes.

Következtetés

Úgy tűnik – quod erat demonstrandum – léteznek tehát „alvásfüggő mozgászavarok” alvástól és valódi (loco)motoros jelenségektől függetlenül is. Ami a két ismertetett eset háttérében álló kórképet – az RLS-hez való halvány hasonlóságokon kívül – összeköti a klasszikus alvásfüggő mozgászavarokkal, az a *dopaminerg rendszer nehezen megkérdőjelezhető érintettsége*. A dopamin-agonista kezelés eredményessége – szemben a szerotonerg, antiepileptikus, szorongásoldó gyógyszeres kezelési kísérletek kudarcával – azt sugallja, hogy az ismertetett esetekben a szokatlan lokalizáció dacára a kórélettani háttér a nyugtalan láb tünetegyütteséhez áll közel. Ily módon a bemutatott esetek egy eddig még nem definiált, feltételezett mozgászavar óvatos első leírásának tekinthetők. E feltevés megerősítését a jövőben további hasonló kazuisztikai közlések szolgálhatnak.

Irodalom

1. Aiken C. B. – *Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature*, J Clin Psychiatry, 2007 Aug, 68(8):1230–1236.
2. Buda B. – *Rejtőzködő népbetegség: Alvásfüggő mozgászavarok (I)*, Folia Anthropologica, 2003, 1:41–45.
3. Buda B., Tóth G. – *Rejtőzködő népbetegség: Alvásfüggő mozgászavarok (II)*, Folia Anthropologica, 2005; 3:25–26.
4. Buda B. L., Tóth G. A., Buda B. K. I. et al. – *Alvásfüggő mozgászavarok határterületi vonatkozásai*, EME Orvostudományi Értesítő, 2005, 78(2):176–180.
5. Buda B. L., Tóth G. A. – *Нарушения движений, связанные со сном, с точки зрения нейропсихиатрии (Alvásfüggő mozgászavarok neuropszichiátriái szempontból)*, In: Дорохов ВВ, Ковалзон ВМ (eds.). «Сон – окно в мир бодрствования» (Dorohov V.B., Kovalzon V.M.: *Alvás – ablak az ébrenlét világába*), Российская Академия Наук, Ростов на Дону, 2007, 8–9.
6. Buda B. L., Szatmáry P. F., Tóth G. A. – *Prevalence and Management of Restless Legs Syndrome During Pregnancy in Western Hungarian Women*, J Sleep Res, 2006, 15 (s1):89.
7. Buda B. L., Tóth G. A. – *Sleep Related Movement Disorders: Diagnostic Pitfalls on the Edge of the Affective Spectrum*, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2006, 110 (4) Suppl. 1:74–78.
8. Cortese S., Lecendreux M., Bernardina B. D. et al. – *Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: The iron hypothesis*, Med Hypotheses, 2008 (70)6:1128–1132.
9. Desai A. V., Cherkas L. F., Spector T. D. et al. – *Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study*, Twin Res, 2004, 7(6):589–595.
10. Desautels A., Turecki G., Montplaisir J. et al. – *Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity*, Arch Neurol, 2005 Apr, 62(4):591–596.
11. Etgen T., Draganski B., Ilg C. et al. – *Bilateral thalamic*

- gray matter changes in patients with restless legs syndrome*, Neuroimage, 2005, 24(4):1242–1247.
12. Kemlink D., Plazzi G., Vetrugno R. et al. – *Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13*. Neurogenetics, 2008, (9)2:75–82..
 13. Köves P. (szerk). – *A nyugtalan láb szindróma és a periodikus lábmozgás zavar*, Bookmaker Kiadó, Budapest, 2007.
 14. Kuran W. – *Dopamine agonists – clinical applications beyond Parkinson's disease*, Neurol Neurochir Pol, 2007, 41(2 Suppl 1):54–58.
 15. Mayer G., Wilde-Frenz J., Kurella B. – *Sleep related rhythmic movement disorder revisited*, J Sleep Res, 2007, 16:110–116.
 16. Montplaisir J., Nicolas A., Denesle R. et al. – *Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial*, Neurology, 1999 Mar 23, 52(5):938–943.
 17. Müller C. E., Ferré S. – *Blocking striatal adenosine A2A receptors: a new strategy for basal ganglia disorders*, Recent Patents CNS Drugs Discov, 2007, 2(1):1–21.
 18. Newell K. M., Incedon T., Bodfish J.W. et al. – *Variability of stereotypic body-rocking in adults with mental retardation*, Am J Ment Retard, 1999, 104:279–288.
 19. Nofzinger E. A., Fasiczka A., Berman S. et al. – *Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder*, J Clin Psychiatry, 2000, 61(11):858–862.
 20. Oertel W. H., Stiasny-Kolster K. – *Early and persistent effect of pramipexole in RLS patients already with the starting dose*, Movement Disorders, 2005, 20 (Suppl 10):58.
 21. Polydefkis M., Allen R. P., Hauer P. et al. – *Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome*, Neurology, 2000, 55:1115–1121.
 22. Siddiqui F., Strus J., Ming X. et al. – *Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness*, Clin Neurophysiol, 2007 Sep, 118 (9):1923–1930.
 23. Spiczak S., Whone A. L., Hammers A. et al. – *The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study*, Brain, 2005, 128(4):906–917.
 24. Stiasny-Kolster K. – *Low-Dose Pramipexole in the Management of restless legs Syndrome*, Neuropsychobiology, 2004, 65–70.
 25. Unrath A., Jüngling F. D., Schork M. et al. – *Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study*, Mov Disord, 2007, 22(12):1751–1756.
 26. Vida Zs., Szakács Z. – *A nyugtalan láb szindróma pramipexolkezelésének tapasztalatai*, Ideggyógyászati Szemle, 2007, 60(1-2):15–22.
 27. Whyte J., Kavey N. B., Gidro-Frank S. et al. – *A self-destructive variant of jactatio capitis nocturna*. Abstract. APSS Congress, Minneapolis, MN, USA, 1992: 179.
 28. Winkelman J. W., 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.
 29. Zhao H., Zhu W., Pan T. et al. – *Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation*, J Neurosci Res, 2007, 85(5):1065–76.
 30. Zucconi M., Manconi M., Ferini-Strambi L. – *Aetiopathogenesis of restless legs syndrome*, Neurol Sci, 2007, 28 (Suppl 1):S47–52.