

A krónikus veseelégtelenség pszichoszociális szempontjai – A nyugtalan láb szindróma és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar

Doktori értekezés

Dr. Lindner Anett Virág

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Molnár Miklós Zsolt, egyetemi tanársegéd, Ph.D.
Hivatalos bírálók: Dr. Köves Péter, főorvos, C.Sc.
Dr. Fekete Andrea, posztdoktor, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Bitter István, egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Magyar Tünde, osztályvezető főorvos, Ph.D.
Dr. Hidasi Zoltán, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

2011
Budapest

TARTALOM

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE	4
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
BEVEZETÉS	7
1. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA	9
1.1. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA LEÍRÁSA	9
1.2. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA PATOFIZIOLÓGIAI HÁTTERE	10
1.2.1. Dopamin anyagcsere zavara.....	10
1.2.2. Opioid metabolizmus	11
1.2.3. Vasm metabolizmus.....	11
1.2.4. Központi idegrendszeri lokalizáció.....	12
1.2.5. A nyugtalan láb szindróma genetikai háttere.....	13
1.3. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA DIAGNÓZISA	14
1.3.1. Diagnosztikai eszközök	15
1.3.2. A nyugtalan láb szindróma súlyosságának mérése	17
1.4. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA EPIDEMIOLÓGIÁJA AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓBAN.....	17
1.4.1. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája.....	17
1.4.2. A nyugtalan láb szindrómával kapcsolatban álló tényezők.....	19
1.5. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA EPIDEMIOLÓGIÁJA VESEBETEGEKBEN	22
1.5.1. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája predializáltak körében.....	22
1.5.2. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája dializáltak körében	22
1.5.3. A nyugtalan láb szindróma vesetranszplantáltak körében	23
1.5.4. A nyugtalan láb szindrómával kapcsolatban álló tényezők vesebetegek körében.....	24
1.6. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA JELENTŐSÉGE AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓBAN ÉS VESEBETEGEKBEN	25
1.6.1. A nyugtalan láb szindróma és az inszomnia kapcsolata	25
1.6.2. Pszichoszociális zavarok.....	26
1.6.3. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolata	27
1.6.4. A nyugtalan láb szindróma és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata	29
1.6.5. A nyugtalan láb szindróma és a mortalitás kapcsolata.....	30
1.7. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA TERÁPIÁJA	31
1.7.1. Nem gyógyszeres kezelés.....	31
1.7.2. Gyógyszeres kezelés	32
1.7.3. A szekunder RLS kezelése	33
2. AZ ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR	34
2.1. A PLMS LEÍRÁSA	34
2.2. A PLMS PATOFIZIOLÓGIAI HÁTTERE.....	35
2.2.1. Központi idegrendszeri lokalizáció.....	35
2.2.2. Dopamin szerepe a patogenezisben	35
2.2.3. A vas szerepe.....	36
2.2.4. Genetikai háttér	36
2.3. A PLMS DIAGNOSZTIKÁJA	36
2.4. A PLMS ELEKTROFIZIOLÓGIÁJA	37
2.5. AZ ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR EPIDEMIOLÓGIÁJA	38
2.5.1. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciája átlagpopulációban és vesebetegekben.....	38
2.5.2. A PLMS-sel kapcsolatban álló tényezők	38
2.6. A PLMS JELENTŐSÉGE	40
2.6.1. PLMS, szubjektív alvásminőség és a nappali tünetek	40
2.6.2. A PLMS és kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata.....	40
2.6.3. A PLMS és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolata.....	42
2.7. A PLMS TERÁPIÁJA	43
2.7.1. Dopaminerg kezelés	43

2.7.2. Benzodiazepinek.....	43
3. SAJÁT KUTATÁSOK.....	44
3.1. CÉLKITŰZÉSEK	44
3.1.1. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolatának vizsgálata vesetranszplantált betegek körében	44
3.1.2. A nyugtalan láb szindróma és mortalitás kapcsolatának prospektív vizsgálata	45
3.1.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében	45
3.2. MÓDSZEREK	46
3.2.1. Betegminta a nyugtalan láb szindróma vizsgálatához	46
3.2.2. Követéses szakasz.....	47
3.2.3. Betegminta a poliszomnográfias vizsgálatához	47
3.2.4. Adatgyűjtés.....	48
3.2.5. Társbetegségek mérése	49
3.2.6. A nyugtalan láb szindróma értékelése.....	50
3.2.7. A depresszív tünetek értékelése	50
3.2.8. Az inszomnia értékelése	50
3.2.9. Az életminőség mérése	51
3.2.10. A nappali álmoság mérése.....	52
3.2.11. Az alvási apnoe rizikójának felmérése	52
3.2.12. A poliszomnográfias vizsgálat	52
3.2.13. Transzplantált betegek immunszuppresszív terápia.....	53
3.2.14. A kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris kockázat becslése	53
3.2.15. Statisztikai analízis.....	53
3.3. EREDMÉNYEK	54
3.3.1. A nyugtalan láb szindróma elemzéséhez felhasznált betegminta jellemzői	54
3.3.2. A nyugtalan láb szindróma előfordulása a vesetranszplantált betegek körében.....	56
3.3.3. A nyugtalan láb szindróma korrelátumai a vesetranszplantált betegek között	56
3.3.4. Az RLS és inszomnia összefüggése.....	58
3.3.5. RLS és életminőség összefüggése.....	60
3.3.6. RLS és mortalitás összefüggése.....	64
3.3.7. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében	68
3.4. MEGBESZÉLÉS	79
3.4.1. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolatának megbeszélése	79
3.4.2. A nyugtalan láb szindróma és a mortalitás kapcsolatának megbeszélése.....	81
3.4.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének megbeszélése.....	84
4. KÖVETKEZTETÉSEK.....	89
5. ÖSSZEFOGLALÁS	90
5.1. SUMMARY	91
IRODALOMJEGYZÉK	93
SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	122
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	124
MELLÉKLET	125
A VESEBETEGEK BETEGEK ALVÁSZAVARAIT, ÉLETMINŐSÉGÉT, HANGULATZAVARAIT VIZSGÁLÓ KÉRDŐÍV	125

Táblázatok és ábrák jegyzéke

1. táblázat. Az RLS tünetek összefoglalása	14
2. táblázat. Az RLS prevalenciája átlagpopulációban	19
3. táblázat. Az RLS prevalenciája dializált betegpopulációban	23
4. táblázat. A vesetranszplantált betegcsoport főbb jellemzői	55
5. táblázat. A nyugtalan láb szindrómás és RLS-ben nem szenvedő betegek főbb jellemzői a Tx csoportban	57
6. táblázat. Negatív binomiális modell. Függő változó AIS pontszám	60
7. táblázat. Életminőség alskálakon elért montszámok mediánjai RLS-ben szenvedők és nem szenvedők körében	61
8. táblázat. Ordinális regressziós modell. Függő változók az egyes életminőség alskálák	63
9. táblázat. Univariáns Cox regressziós modell. Függő változó: mortalitás illetve visszatérés dialízisre	66
10. táblázat. Többváltozós Cox regressziós modell. Függő változó: mortalitás illetve visszatérés dialízisre	67
11. táblázat. Poliszomnográfia kiválasztott VL és Tx betegek adatai	68
12. táblázat. A súlyos PLMS-es és nem súlyos PLMS-es Tx betegek jellemzői	71
13. táblázat. A súlyos PLMS-es és nem súlyos PLMS-es HD betegek jellemzői	72
14. táblázat. Bináris logisztikus regressziós modell. A magasabb PLMI prediktorai	74
15. táblázat. Lineáris regressziós modell. Függő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmus (Teljes populáció)	76
16. táblázat. Lineáris regressziós modell. Függő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmus (Várólistás dializáltak)	76
17. táblázat. Lineáris regressziós modell. Függő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmus (Transzplantáltak)	77
18. táblázat. Lineáris regressziós modell. Függő változó: Framingham stroke rizikó skála logaritmus (Teljes populáció)	77

19. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham stroke rizikó skála logaritmus (Várólistás dializáltak)	78
20. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham stroke rizikó skála logaritmus (Transzplantáltak)	78
1. ábra. Betegek beválogatása a poliszomnográfias vizsgálatba	48
2. ábra. Az RLS összefüggése az egyes inszomnia tünetekkel a Tx populációban	59
3. ábra. Az RLS-es és nem RLS-es betegek kumulatív túlélése	65
4. ábra. A PLMS gyakorisága Tx es VL betegek körében	70
5. ábra. A PLMI összefüggése a szív- és agyérrendszeri rizikó skálák logaritmusával (cubic spline)	75

Rövidítések jegyzéke

AHI - Apnoe-Hipopnea Index

AIS - Athens Insomnia Scale, Athén Inszomnia Skála

bGFR - becsült glomeruláris filtrációs ráta

BMI - Body Mass Index, testtömegindex

CES-D - Center for Epidemiologic Studies Depression

CSF - cerebro-spinális folyadék

CRP - C-reaktív protein

DA - dopamin

D2R - dopamin-2 receptor

EEG - elektroencefalográfia

EH - esélyhányados

EKG - elektrokardiográfia

EMG - elektromiográfia

FIT - Forsed Immobilisation Test

ICSD - International Classification of Sleep Disorders, Alvászavarok nemzetközi osztályozása

IRLSSG - International RLS Study Group, Nemzetközi RLS Kutatócsoport

IQT - Interquartilis Távolság

JHRLSS - Johns Hopkins RLS Súlyossági Skála (Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale)

KD-QoL - Health Survey Kidney Disease Quality-of-Life

KI - konfidencia intervallum

MAO-A - monoamino-oxidáz A

MRI - mágneses rezonancia képalkotó eljárás (magnetic resonance imaging)

MSLT - többszörös alváslátencia teszt (Multiple Sleep Latency Test)

NS – nem szignifikáns

PD - Parkinson-kór (Parkinson Disease)

PET - pozitron emissziós tomográfia (positron emission tomography)

PLM - periodikus végtagmozgás (periodic limb movements)

PLMI - alvás alatti periodikus lábmozgászavar indexe

PLMD - alvás alatti periodikus lábmozgászavar

PLMS - alvás alatti periodikus lábmozgás (periodic limb movements in sleep)

PSG - poliszomnográfia

REM - Rapid Eye Movement, Gyors szemmozgás

REST - RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment

RLS - nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome)

RLSQ - Restless Legs Syndrome Questionnaire, Nyugtalan Láb Szindróma Kérdőív

SD - standard deviáció

SF-36 - Medical Outcomes Study Short Form-36

SIT - Suggested Immobilisation Test

SPECT - single photon emission tomography

TSAT - transferrin szaturáció

Tx - transzplantált

VL - várólistás dializált

BEVEZETÉS

A nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS) és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) az alvászavarok közé tartozó kórképek, melyek együtt járhatnak mind szenzoros, mind motoros szimptomákkal. A nyugtalan láb szindróma vezető tünete a kellemetlen érzés a lábban, amely mozgáskészítéshez vezet. Ezek az érzések nyugalomban jelentkeznek, és a végtag mozgatására enyhülnek vagy megszűnnek. A tünetek súlyossága cirkadián ingadozást mutat: este illetve éjszaka jelennek meg vagy súlyosbodnak.

A nyugtalan láb szindróma meglehetősen gyakori kórkép: nagy epidemiológiai vizsgálatok szerint 5-10%-ban fordul elő a lakosság körében [1]. Ennek ellenére az orvosok körében alig ismert, csak töredékét diagnosztizálják és kezelik [1]. Ugyanakkor következményei nem elhanyagolhatók: a betegek túlnyomó többsége inszomniában szenved, és ennek következtében romlik nappali teljesítményük, életminőségük [2-4]. Bár az RLS az alvászavarok közé tartozik, nemcsak az alvás minőségét befolyásolja. A betegek átélik a kellemetlen szenzoros tüneteiket, így valószínűleg az alvászavartól független tényezők is közrejátszanak abban, hogy az RLS betegek között gyakrabban fordulnak elő depresszív és szorongásos tünetek, rosszabb életminőség [1, 5-9]. Azonban nemcsak a pszichoszociális következményei vannak. Egyre több adat szól amellett, hogy az RLS kardiovaszkuláris kockázat növekedésével is jár [8, 10].

A szekunder RLS leggyakrabban krónikus veseelégtelenség talaján alakul ki. Dializált betegpopulációban az RLS jelenlétét összefüggésbe hozták az inszomniával, a rosszabb életminőséggel, a depresszív és szorongásos tünetekkel [11-14]. Az RLS-es betegeknek romlik az együttműködési készsége, kevesebb időt töltenek a dialíziskezelésen [11, 15, 16]. Valószínűleg ezzel is összefügghet a dializált RLS-es betegek körében előforduló magasabb halálozás [16, 17]. Transzplantáltak között azonban kevés információnk van az RLS előfordulásáról, a betegség következményei kevésbé ismertek [18, 19].

Az RLS-hez szorosan kapcsolódó kórkép az alvás alatti periodikus lábmozgászavar, amely az előbbivel ellentétben csak alvás alatt jelenik meg, és az RLS-sel ellentétben közvetlen hatása talán nincs a beteg mindennapi életére, sőt gyakran a beteg nincs is tudatában az éjszakai lábmozgásoknak. Máiig tisztázatlan, hogy a PLMS

csupán melléklet, vagy klinikai következményekkel jár. Bár a poliszomnográfia általában mutatja az alvás töredezettségének objektív jeleit, ez nem mindig függ össze az alvásminőség romlásának szubjektív érzékelésével, valamint a nappali álmosággal [20-25]. Azonban egyre több vizsgálat számol be arról, hogy a PLMS kardiovaszkuláris hatásai révén klinikai jelentőséggel bírhat [26, 27].

Az alvászavarok gyakoriak a vesebetegek körében [28-32], ugyanakkor nagyon keveset tudunk a vesetranszplantáltak alvászavarairól. Több átlagpopulációs adat szól amellet, hogy az alvás zavara kapcsolatot mutat a kardiovaszkuláris betegségekkel és halálózással [33-35]. Mivel a transzplantáltak körében vezető halálökként a szívérrendszeri betegségek szerepelnek [36], nagy jelentőséggel bírhat az alvászavarok és a kardiovaszkuláris rizikótényezők, illetve a halálózás összefüggéseinek feltárása.

Dolgozatom első részében ismertetem a nyugtalan láb szindróma, második részében pedig a PLMS főbb jellemzőit, epidemiológiáját, patomechanizmusát. Bemutatom a diagnosztikai eszközöket, a diagnózishoz szükséges kritériumokat, a kórképekkel összefüggésbe hozható élettani és pszichoszociális tényezőket, valamint a kórkép kezelésével kapcsolatos tudnivalókat. A harmadik részben tárgyalom kutatómunkámat, melyet transzplantált és várólistás dializált betegek körében végeztem, és melynek során a nyugtalan láb szindróma kapcsolatát vizsgáltam olyan fontos klinikai végpontokkal, mint az életminőség és a halálózás, valamint a periodikus lábmozgászavar előfordulását elemeztem várólistás dializált és transzplantált betegcsoportban, valamint ezekben a populációkban vizsgáltam a PLMS és a szív- és agyérrendszeri kockázat közötti kapcsolatot.

1. A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA

1. 1. A nyugtalan láb szindróma leírása

A nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS) az alvásfüggő mozgászavarok közé sorolt kórkép, és egyik gyakori oka lehet a súlyos, hosszan tartó inszomniának. Vezető tünete a kellemetlen érzés a lábban, ritkábban a karban vagy a törzsön, esetleg az ajkak területén. Ezt az érzést többféleképpen írják le az RLS-es betegek: egyesek hangyamászás-szerű vagy bizsergő, mások áramütés-szerű, égő, esetleg fájdalmas érzésről számolnak be. Ezek az érzések diffúzak, nem lokalizálhatóak ízület környékére, és testhelyzettől függetlenül – akár fekvé, akár ülve - jelentkezhetnek.

A kellemetlen érzések mozgáskészítéshez vezetnek, és mozgás ideje alatt enyhülnek vagy megszűnnek; sohasem mozgáskor, járkáláskor jelennek meg. A tünetek általában pihenés közben, nyugalomban jelentkeznek vagy súlyosbodnak. A tünetek súlyossága cirkadián ingadozást mutat: nappal a tünetek enyhék, vagy egyáltalán nem jelentkeznek, este és hajnalban súlyosbodnak [37, 38]. A kellemetlen érzések és az ellenállhatatlan mozgáskényszer miatt a beteg nem tud pihenni, képtelen elaludni, így érthető, hogy nagy részük szenved elalvási inszomniában. Az immobilizáció provokálja a tünetek megjelenését [39], ezért problémát jelenthet egy hosszabb autó- vagy repülőút, egy színházi előadás végignézése vagy akár egy három-négy órás dialíziskezelés végigülése. A beteg az RLS-es tünetek tudatában van, és naponta átéli mind az alvást, mind az ébrenléte zavaró paresztéziákat.

Az RLS gyakran (80 %-ban) együtt jár egy másik alvásfüggő mozgászavarral, az alvás alatti periodikus lábmozgással (PLMS, Periodic Limb Movement in Sleep). A PLMS-ben szenvedő betegnél alvás alatt periodikusan ismétlődve jelentkeznek lábmozgások, amelyek csak bizonyos körülírt izomcsoportokban – leginkább a musculus tibialis anteriorban (ritkábban a karban) – jelennek meg, 0,5-5 másodpercig tartanak. A dorsalflexiók közti intervallumok ideje 5-90 másodperc [40-42]. E mozgások mikroébredéshez vezethetnek. A PLMS-ben szenvedő beteg legtöbbször nincs tudatában a lábmozgásnak, csak a következményes nappali álmoságot illetve a

mentális deficit tüneteit érezheti [43]. Kórkép részletes tárgyalására dolgozatom későbbi fejezeteiben kerül sor.

Az RLS etiológiája szerint megkülönböztetünk primer és szekunder formát. A primer formának valószínűleg genetikai háttere van [1]. A tünetek fiatalabb korban jelentkeznek, kezdetben enyhék, majd lassan progrediálnak, egyre súlyosabbak lesznek. A szekunder RLS mögött felfedezhető egy primer ok, leggyakrabban a veseelégtelenség [17, 44, 45], a terhesség [46-49] és a vashiány [50-53]. A másodlagos formára jellemző a tünetek késői megjelenése, a rapidabb progresszió, és - bár kevésbé erős - de itt is tapasztalható a genetikai háttér.

A másodlagos forma mögöttes okai közül talán a krónikus vesebetegség a leglényegesebb. Dializáltak körében jól ismert az RLS gyakoribb előfordulása és összefüggése a rosszabb alvás- és életminőséggel, illetve szorongásos, depressziós tünetekkel [11, 12, 45]. Vesetranszplantáltak között csak néhány vizsgálat számol be az RLS prevalenciájáról, illetve az előbbi tényezőkkel alkotott összefüggésekről [18, 19, 54].

Összefoglalásul elmondható, hogy a nyugtalan láb szindróma az alvászavarok közé tartozó kórkép, amely a betegnek mind az éjszakai, mind a nappali funkcióját zavarhatja. Bizonyos betegpopulációkban - mint a vesebetegek - gyakoribb az előfordulása, és klinikai jelentősége sem elhanyagolható.

1.2. A nyugtalan láb szindróma patofiziológiai háttere

1.2.1. Dopamin anyagcsere zavara

A dopamin rendszer központi szerepére először a dopamin agonista gyógyszerek hatásossága hívta fel a figyelmet. Megfigyelték ugyanis, hogy a dopaminerg szerek képesek enyhíteni vagy akár megszüntetni az RLS tüneteit, ugyanakkor a dopamin antagonisták hatására általában RLS-es szimptomák jelentek meg. Az előbbi szerek hatékonyságát támasztják alá a levodopával [55, 56], pergoliddal [53, 57, 58], pramipexollal [59] és ropinirollal [60] folytatott placebo kontrollált kettős vak kísérletek.

Képalkotókkal (SPECT (single photon emission tomography) és PET (pozitron emissziós tomográfia)) végzett vizsgálatok eltérést mutattak ki a subcorticalis régió dopaminerg rendszerében. Bár a preszinaptikus dopamin transzporter hipofunkcióját illetően az eredmények nem egyértelműek [61-64], a poszt-szinaptikus D2-receptort vizsgáló tanulmányok egységesebb következtetésekről számolnak be. Több tanulmány is csökkent D2-receptor affinitást mutatott ki főként a striatum területén [62, 64], de extrastriatalis –például talamusz és cinguláris régió- területen is találtak eltérést [65].

1.2.2. Opioid metabolizmus

A dopamin és az opioid rendszer a központi idegrendszer különböző szintjein kapcsolódnak [66]. A morfin serkentheti a dopamin metabolizmusát a központi idegrendszerben. Ez lehet a magyarázata annak, hogy az opioidok enyhíthetik a nyugtalan láb szindróma tüneteit [67], ráadásul a fájdalomközpontokra hatva csökkentik az RLS-re jellemző paresztéziát. Von Spiczak vizsgálta az opioid receptorok ligandkötését az agy különböző részein PET segítségével, és arra a következtetésre jutott, hogy az RLS-es tünetek és a fájdalom súlyosságával csökken az opioid receptor ligandkötése az agy különböző régióiban [68]. Az opioid receptorok szerepének azonban ellentmond Winkelman tanulmánya, ahol opioid antagonistá naloxont adagoltak 6 RLS-es betegnek, akiknek a várakozással ellentétben nem jelentek meg RLS-es tünetek [69].

1.2.3. Vasmetabolizmus

A szekunder RLS legfontosabb oka – a terhesség és a veseelégtelenség mellett – a vashiány [70, 71]. Mind a terhességre, mind a veseelégtelenségre jellemző lehet a vashiányos állapot. Gyakori vérértéknél illetve gyomorműtéten átesett betegek körében szintén gyakrabban fordul elő RLS [70, 71]. Ezekben az esetekben is feltételezhető a vashiány szerepe, hiszen mindkét állapot hajlamosít vashiány kialakulására.

A vas RLS patogenezisében játszott szerepét a dopamin anyagcserével való kapcsolata is alátámasztja. Az agyi dopamin szint egyik meghatározója a tirozin hidroxiláz enzim, illetve fontos szerepe van a dopamin transzporternek és a dopamin receptor expressziójának, melyek működését a cerebrális vasszint befolyásolja [72-74].

A szervezet illetve az agy vasszintjének meghatározására többféle mérési módszert is alkalmaztak. Az RLS kialakulásának szempontjából releváns agyi vasszint meghatározására a cerebro-spinális folyadék (CSF) ferritin és transferrin szintjének mérése a legpontosabb módszer, de noninvazív mágneses rezonancia vizsgálattal (Magnetic Resonance Imaging, MRI) is lehet rá következtetni. A vérből meghatározható faktorok közül a ferritin mérésével lehet legpontosabban megbecsülni a szervezet vasstátuszát, azonban megbízhatóságát korlátozza alacsony specificitása: akut fázis fehérje lévén megemelkedhet a szintje különböző gyulladós betegségekben.

RLS-es betegekben a CSF ferritin-és transferrin szintjének csökkenéséről számol be több vizsgálat, azonban a szérum ferritin és transferrin szint ezekben nem különbözött az egészséges kontrolloktól [50, 51]. Ellenben más vizsgálatok összefüggést találtak az RLS jelenléte és súlyossága, valamint az alacsonyabb szérum ferritinszint között [52, 53]. Általánosságban a szérum ferritin szint mérése vált elfogadottá ahhoz, hogy képet kapjunk az RLS betegek esetleges vashiányáról [75].

MRI-vel végzett tanulmányok és boncolást végző neuropatológiai vizsgálatok is alátámasztották a csökkent cerebrális vasszint elméletét. Csökkent vastartalmat találtak a substantia nigra területén [76-78], azonban neurodegeneratív betegségekre jellemző strukturális elváltozások nem voltak jelen. Ez arra utalhat, hogy az RLS hátterében nem sejtpusztulás, hanem funkcionális eltérés van [79].

1.2.4. Központi idegrendszeri lokalizáció

Az RLS lokalizációja a szubkortikális dopaminerg régiók rendellenes működéséhez főként a striatumhoz [63, 64, 80, 81] és a substantia nigrához [77, 78, 82] köthető. Valószínűleg e régiók gátló mechanizmusának csökkenése okozza a kortikális aktivitás növekedését [83], valamint a cerebellum, talamusz és a nucleus ruber növekedett aktivitása is bevonódhat a patomechanizmusba [84]. A mediális talamusz, az amygdala, a nucleus caudatus, a gyrus cingularis, az insula és orbitofrontális kortex területén az opioid rendszerben tapasztaltak eltérést [68].

A hipotalamuszban elhelyezkedő dopaminerg A11 sejtek is szerepet játszhatnak az RLS patogenezisében. Ezek kapcsolatban vannak a limbikus, a szerotoninerp raphe magvakkal és az agykéreggel, miközben valószínűleg a spinalis dorsolaterális kötegen keresztül leszálló pályát bocsátanak a gerincvelő hátsó szarvába, amely a szomatikus

érző pályák működését befolyásolja. Állatkísérletben roncsolásuk RLS-hez hasonló tüneteket váltott ki [85].

1.2.5. A nyugtalan láb szindróma genetikai háttere

Hozzávetőleg a betegek kétharmada számol be RLS-es tünetekkel bíró személyről az első fokú rokonok között [86], ami felveti a genetikai háttér lehetőségét. Több vizsgálat is különbséget talált a korai és a későn fellépő forma között az öröklődést illetően. Allen vizsgálatában beszámolt arról, hogy fiatalabb RLS betegek esetében az első fokú rokonok között hétszeres eséllyel lehet hasonló betegségben szenvedőt találni az átlagpopulációhoz képest. Az idősebb csoportban ugyanezt az esélyt háromszorosra becsülte [86].

Teljes genomra kiterjedő vizsgálatok több RLS-sel összefüggő génlókuszt is azonosítottak, így a MEIS1, BTBD9 és a MAP2K5/LBXCOR1 [87, 88]. A MEIS1 gén (2p kromoszómán) által kódolt fehérje a gerincvelői motoneuronok konnektivitását szabályozó transzkripciós regulátor rendszer részét képezi, és nagy mennyiségben termelődik a substantia nigra dopaminerg neuronjaiban. A MAP2K5 (15q kromoszómán) által szabályozott szignálfolyamatoknak a dopaminerg neuronok védelmében van szerepe [89]. Az LBX1 (15q kromoszómán) pedig fontos szerepet tulajdonítanak a gerincvelői fájdalom és érintési ingert szállító pályák fejlődésében. A BTBD9 (6p kromoszómán) az RLS-sel együttesen előforduló PLMS-sel mutatott kapcsolatot. A 9p kromoszómán elhelyezkedő PTPRD gén [90] a IIa típusú tirozinfoszfataz receptor családba tartozó protein, amely az agyszövetben termelődik. Szerepe feltehetőleg a motoneuron axonok kialakulásában játszik közre az embrionális fejlődés során [91]. Ezévből megjelent új eredmény, hogy végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek körében is azonosították a MEIS1 és BTBD9 géneket az RLS hátterében [92].

Az öröklődő és nem öröklődő formák között nemcsak a familiáris anamnézist illetően található különbség, hanem a klinikumban is. Az öröklődő formák nagy részében az RLS-es tünetek már fiatalabb életkorban megjelennek, és a kezdetben enyhe tünetek lassan progrediálnak, míg a nem öröklődő forma esetében idősebb életkorban lépnek fel, és gyors progresszió jellemző. Utóbbi formánál gyakran áll a háttérben egy elsődleges betegség – például vashiány vagy veseelégtelenség [93].

1.3. A nyugtalan láb szindróma diagnózisa

Az RLS gyakori megbetegedés, mégis az eseteknek csak töredékét - hozzávetőleg mindössze 6%-át - diagnosztizálják, bár az RLS-es betegek ennél jóval nagyobb arányban számolnak be orvosuknak tüneteikről (80%) [1].

Az RLS diagnosztikája elsősorban a tüneteken alapszik. Az Nemzetközi RLS Kutatócsoport (International RLS Study Group, IRLSSG) 2001-ben közreadta négy diagnosztikus kritériumát. Eszerint a kórkép vezető tünetei a kellemetlen, akár fájdalmas érzések a lábban (1), amelyek mozgáskészítéshez vezetnek. Ez az érzés nyugalomban kezdődik vagy rosszabbodik, és mozgásra enyhül vagy megszűnik (3). A paresztézia este vagy éjszaka rosszabb, nappal nincs jelen vagy enyhébb (4). E négy tünetre épül az RLS diagnózisa [94]. Mivel a diagnózis a beteg szubjektív élményein alapul, segítséget jelenthet a kiegészítő tünetek megállapítása. Az RLS diagnózisát alátámaszthatja a pozitív családi anamnézis, a PLMS jelenléte, a dopamin terápiára adott pozitív válasz és az RLS-hez kapcsolódó betegségek jelenléte [95, 96]. Az RLS-hez hasonló állapotok (pl. görcs, perifériás neuropathia, arthritis, pozíciófüggő diszkomfort) differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek, ezek kizárása tehát fontos szerepet játszik [96, 97]. A diagnosztikus kritériumokat és a diagnosztist segítő tényezőket az alábbi táblázat foglalja össze (1. táblázat).

1. táblázat. Az RLS tünetek összefoglalása

Diagnosztikus kritériumok
1. A láb mozgásának kényszere, amelyet kellemetlen érzés kísér. (A mozgáskészítést nem mindig kíséri kellemetlen érzés, néha a törzsön, arcon vagy karban jelentkeznek a tünetek.)
2. A mozgáskészítés vagy a kellemetlen érzések pihenés közben ill. nyugalomban jelentkeznek vagy súlyosbodnak.
3. A mozgás kényszere teljesen vagy részlegesen oldódik mozgás hatására, legalább arra az időre, amíg a mozgás tart.
4. A mozgás kényszere vagy a kellemetlen érzések rosszabbak este vagy éjszaka, vagy csak este/éjjel jelentkeznek. (Súlyos tünetek esetén nem mindig észlelhető az éjszakai súlyosbodás, de ebben az esetben is megfigyelhető volt korábban.)

A diagnózist segítő tényezők
1. Pozitív családi anamnézis: elsőfokú rokonok között 3-5x.
2. Periodikus lábmozgás (PLM) jelenléte. RLS fennállása esetén 85 %-ban megfigyelhető alvás alatti PLM, különösen idősebb korban.
3. Dopaminerg terápiára adott kedvező válasz.
4. RLS-hez hasonló kórképek, tünetek kizárása
5. Anamnézis (pl. vashiány, vesebetegség)

A klinikai képet a poliszomnográfias (PSG) vizsgálat is alátámaszthatja, amely detektálhatja a periodikus lábmozgásokat. A jellemző klinikai és elektrofiziológiai tünetegyüttes forszírozott nyugalmi helyzetben (immobilizációs teszt) provokálható. A végtagok mozgását aktigráffal is mérhetjük. Ezek az eszközök szerepet kaphatnak az RLS diagnosztikájában.

1.3.1. Diagnosztikai eszközök

Az RLS diagnosztikájának arany standardja a neurológus által végzett vizsgálat és interjú, amely az IRLSSG által meghatározott diagnosztikus pontokra épül [94].

A kérdőíves módszerek gyors és megbízható eszközök lehetnek az RLS diagnosztikájában. Az IRLSSG munkacsoport közreadott egy négy kérdésből álló, kérdőívet, amelyet epidemiológiai felmérésekhez ajánlanak [98]. A kérdőív három diagnosztikus és egy gyakoriságra utaló kérdésből áll, amely az RLS súlyosságát méri. A John Hopkins Telefonos Diagnosztikus Interjú kiváló pszichometriai paraméterekkel rendelkezik. A kérdőív a gyakori problémát jelentő RLS-t utánzó tünetekre is rákérdez, ennek köszönhető magas specificitása [99]. Az RLS Kérdőív (Restless Legs Syndrome Questionnaire, RLSQ) [100] az RLS szűrésére használható. Nyolc kérdésből áll, amelyek az IRLSSG által meghatározott kritériumokra épülnek. A kérdőív megbízható szűrőeszköznek bizonyult: szenzitivitása 92 %, specificitása 95%. Az RLSQ magyar validálása megtörtént, amely során a kérdőív jó belső konzisztenciát mutatott (Cronbach alfa=0,74). Az RLSQ-t használták mind átlagpopulációban, mind dializáltak körében. Munkacsoportunk is e mérőeszköz segítségével vizsgálta az RLS előfordulását, és tanulmányunk eredményei hasonlóak a külföldi vizsgálatokban leírtakhoz. Pozitív az eredmény, ha a beteg megfelel az összes diagnosztikus kritériumnak, és hiánytalanul

kitölti a kérdőívet. A kérdőív hemodializált betegeken történt validálása során megfelelő értékeket mutatott (szenzitivitás: 75%, specificitás: 86,3%, pozitív prediktív érték: 62,5%, negatív prediktív érték: 95%) [101].

Az alvásmedicinában fontos szerepet tölt be az alvásnapló, melynek vezetése az RLS esetében is hasznos információt szolgáltat a tünetekről és a hozzájuk kapcsolódó alvászavarról. A hálótárstól nyert heteroanamnézis szintén lényeges lehet a kórkép értékelésénél.

Az alvászavarok diagnosztikájában fontos szerepet játszanak az objektív vizsgáló módszerek: poliszomnográf (PSG), aktigráf, immobilizációs tesztek.

A poliszomnográfia (PSG) egyszerre több paraméter detektálására képes az alvás folyamán. Ilyenek az elektrokardiográfia (EKG), elektroencefalográfia (EEG), elektromiográfia (EMG), pulzoximéter, az alvási pozíció, a mellkasi és hasi kitérés, nazális és orális légáramlás, illetve videóval rögzíthetők az alvás alatti éjszakai történések, mozgások (pl. PLMS). Mivel a PLMS 80%-ban együtt jár az RLS-sel, így felfogható az RLS egyik objektív tüneteinek. 11 feletti PLMS index detektálása 80%-os specificitással és szenzitivitással jelzi RLS fennállását [102]. Az alvásvideó segítségével figyelemmel kísérhetjük a beteg éjszakáját: az elalvás előtt sokan felkelnek, toporognak, masszírozzák vagy ütögetik a lábukat, ha felébrednek éjjel nehezen alszanak vissza.

Az immobilizációs tesztek segítségével előidézhetők az RLS tünetei. A SIT (Suggested Immobilisation Test) alkalmával a beteg mozdulatlanul ül az ágyában, nyújtott lábakkal, míg a FIT (Forsed Immobilisation Test) esetében a lábak rögzítve vannak. A teszt 60 perce alatt EMG segítségével detektálják a m. tibialis anterior és a m. quadriceps myoclonusát, mozgását. Az emelkedett mozgásszámok jó szenzitivitással jelzik az RLS fennállását és súlyosságát [102].

Az RLS tüneteinek detektálására használható eszköz az aktigráf is, amely a végtag mozgásait regisztrálja. Az eszköz a bokára illetve csuklóra felerősítve akár egy hétig is viselhető, ezáltal meghatározható a nappali és éjszakai mozgások aránya, mely RLS fennállása esetén eltolódik [103].

1.3.2. A nyugtalan láb szindróma súlyosságának mérése

Az RLS súlyosságának diagnózisa hasonló akadályokba ütközik, mint magának a betegségnek a megállapítása, hiszen objektív vizsgálómódszerek csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésünkre.

A szubjektív tünetek súlyosságának felmérésére az IRLSSG kifejlesztett egy tíz kérdést tartalmazó skálát [98], mely egyrészt a tünetek súlyosságára, másrészt a tüneteknek a beteg életére kifejtett hatására kérdez rá. Egy másik mérőeszköz a John Hopkins RLS Súlyossági Skála (John Hopkins Restless Legs Severity Scale, JHRLSS), [104], ami a tünetek megjelenési idejére fókuszál a betegség cirkadián ritmusát alapul véve; minél korábban jelennek meg az RLS-es tünetek, annál súlyosabb a betegség.

Az objektív vizsgáló módszerek közé tartozik a SIT vizsgálat, amelyek nemcsak diagnosztikára, hanem a tünetek súlyosságának mérésére is használhatók. Az eredmények jól korreláltak a szubjektív panaszokkal [104, 105]. A PSG szintén segítheti a diagnózis felállítását, hiszen az alvásparaméterek (alváslátencia, ébren töltött idő, PLMI) mérésével fontos objektív adatokhoz juthatunk.

1. 4. A nyugtalan láb szindróma epidemiológiája az átlagpopulációban

1.4.1. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája

Nagyobb epidemiológiai felméréseket csak az utóbbi húsz évben végeztek. Mivel nem voltak egységes diagnosztikai kritériumok, az RLS-prevalencia felmérések eredményei nem voltak teljesen megbízhatóak. Az IRLSSG (International RLS Study Group) kritériumok közreadása után az eredmények egységesebbé és megbízhatóbbá váltak, amelyek alapján az RLS prevalenciáját a lakosság körében 2-10%-ra becsülték [1, 106] (2. táblázat).

A 2005-ben folytatott REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) tanulmányban 15391 főt vizsgálva az RLS prevalenciáját 7,2%-nak találták [1]. A klinikailag jelentős, súlyos RLS (hetente legalább kétszer jelentkező tünetek)

prevalenciája 2,7% volt, tehát a betegség súlyosabb formája ritkábban fordul elő [1, 106].

Az RLS prevalenciájában eltérést találtak nyugati és nem nyugati populációkban. Egy Törökországban végzett felmérés szerint az RLS prevalenciája alacsonyabb, 3,19% volt [107]. Egy IRLSSG kritériumokat alkalmazó ázsiai vizsgálatban az RLS előfordulását felnőttek között 0,1%-nak, idős populációban 0,6%-nak találták [108]. Más vizsgálat ennél magasabb prevalenciát mért, azonban ebben nem az elfogadott kritériumok alapján állapították meg az RLS-t, hanem egyetlen, a szerzők által definiált kérdést tettek fel [109].

Összegzésül elmondható, hogy az egységes IRLSSG diagnosztikus kritériumokra épülő vizsgálatok megbízhatóan képesek mérni az RLS előfordulását. E felmérések alapján az RLS gyakorisága rasszok szerinti eltérést mutat, és a nyugati átlagpopulációban igen jelentősnek bizonyult.

2. táblázat. Az RLS prevalenciája átlagpopulációban

Év	Szerző	Földrajzi hely	Populáció	Négy IRLSSG kritérium alkalmazása	Módszer	Eset-szám	Prevalencia (%)
2009	Schlesinger [110]	Izrael	Klinikai	igen	Interjú, vizsgálat	1568	6,7
2008	Winkelman [10]	USA	Átlag-populáció	igen	Kérdőív	3433	5,7
2006	Castillo [111]	Dél-Amerika	Átlag-populáció	igen	Telefonos interjú	500	2
2006	Vogl [112]	Svájc	Átlag-populáció	igen	Kérdőív	530	8,9
2005	Allen [1]	USA, Európa	Átlag-populáció	igen	Interjú	15391	7,2
2005	Phillips [7]	USA	Átlag-populáció	nem	Telefonos interjú	1506	9,7
2005	Tison [113]	Franciaország	Átlag-populáció	igen	Interjú	10263	8,5
2004	Hening [114]	USA, Európa	Klinikai	igen	Kérdőív, interjú	23052	9,6
2004	Berger [115]	Németország	Átlag-populáció	igen	Interjú, vizsgálat	4310	10,6
2004	Van de Vijver [116]	Nagy-Britannia	Klinikai	igen	Adatbázis	3877	0,25
2003	Nichols [117]	USA	Klinikai	igen	Kérdőív	2099	15,3
2003	Sevim [107]	Törökország	Átlag-populáció	igen	Interjú	3234	3,19
2002	Ohayon [106]	Európa	Átlag-populáció	igen	Telefonos interjú	18980	5,5
2001	Ulfberg [118]	Svédország	Nők: 18-64 év	igen	Kérdőív	200	11
2001	Ulfberg [119]	Svédország	Férfi: 18-64 év	igen	Kérdőív	2608	5,8
2001	Tan [108]	Szingapúr	>21 év >55 év	igen	Interjú	1000	0,1 0,6
2000	Rothdach [120]	Németország	65-83 év Nő Férfi	igen	Interjú, vizsgálat	369 173 196	9,8 13,9 6,1
2000	Phillips [121]	USA	>18 év 18-29 év 30-79 év >79 év	igen	Kérdőív	1803	10 3 10 19
1994	Lavigne [122]	Kanada	Átlag-populáció	nem	Interjú	2019	10-15

1.4.2. A nyugtalan láb szindrómával kapcsolatban álló tényezők

Nagy epidemidemiológiai vizsgálatok egybehangzóan számolnak be arról, hogy az RLS előfordulása az életkorral növekszik [1, 106]. Míg a 30-40 éves korosztályban a gyakoriság 3-4 %, addig az idősebbek között 8-9 %-ra tehető az RLS előfordulása.

Jól dokumentált az is, hogy a nyugtalan láb szindróma prevalenciája másfélszer-kétszer magasabb nők körében [1, 106]. Ezzel áll kapcsolatban a szekunder RLS egyik oka, a terhesség. Az RLS prevalenciáját terhes nők körében 11-26%-ra becsülik [49, 123]. Hasonlóan az átlagpopulációhoz, a terhesek között is az RLS enyhébb formája dominál [49, 123]. Az RLS prevalenciája a terhességek számával nő, szülés után pedig gyakran megszűnnek a tünetek [115].

Az RLS gyermekkorban is megjelenhet. Egy nagy populáción folytatott brit felmérés megközelítőleg 2%-ra becsülte az RLS előfordulását 8-17 éves gyermekek körében. A genetikai érintettséget támasztja alá, hogy az RLS-es gyermekek mintegy háromnegyedének szülei is hasonló tünetektől szenvedtek [124]. A gyermekkori RLS-t gyakran növekedési fájdalomként [125] vagy hiperaktivitás-figyelmzavar szindrómaként (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) diagnosztizálják, bár az ADHD gyakran jár együtt RLS-sel [126].

A perifériás neuropátia RLS-sel való kapcsolata nem egyértelmű, bár irodalmi adatok arra utalnak, hogy gyakrabban fordul elő RLS neuropátiás betegek esetében [127, 128]. Műszeres vizsgálatok a primer és szekunder RLS betegek esetében is hiperalgéziát mutattak ki, mely lehet a centrális gátló neuronok kiesésének következménye, azonban szekunder RLS esetében vékony rost neuropátia is igazolódott [129].

A diabétesz és az RLS összefüggését mutatta ki több tanulmány is sőt a diabétesz és a kóros glükóztolerancia, valamint az RLS neuropátiától független kapcsolatáról is beszámolnak ezen vizsgálatok [130-132]. A diabétesz és a neuropátia kauzábilis viszonyát ismerve felmerül a kérdés, hogy a két tényező valamelyike pusztán mediátor lenne, azonban e tényezők független kapcsolatot mutatnak az RLS-sel [130].

A Parkinson-kór (PD) és az RLS dopaminerg funkciózavarhoz köthető patofiziológiája felveti a két betegség összefüggésének lehetőségét. Az RLS 20% feletti prevalenciáját mérték PD betegek körében, de a betegek kétharmadában a PD megelőzte az RLS kialakulásának kezdetét [133, 134]. Más vizsgálatok nem mutattak ki kapcsolatot az RLS és a PD között, sőt a PD betegek esetében jóval kevesebbnek találták a prevalenciát, mint az átlagpopulációban [135, 136].

Több vizsgálat számol be RLS és a hipertónia kapcsolatáról [10, 110, 137]. Ennek patofiziológiájáról keveset tudunk. Elképzelhető, hogy az RLS a szimpatikus

aktiváció növekedésével jár, melyet alátámaszt az a megfigyelés, hogy az RLS és a hideg láb panaszja gyakran fordul elő együtt, amely a szimpatikus rendszer által okozott vazokonstrikciónak magyarázható [138, 139]. Az RLS tünetek csillapodása béta-receptor blokkoló illetve alfa-2 receptor agonista hatására szintén az RLS és a szimpatikus aktiválódás kapcsolata mellett szól [140-142]. Az RLS-sel kapcsolatban álló PLMS esetében szintén leírták éjszakai szimpatikus aktiváció jeleit, melyek a szívfrekvencia [143-145] és vérnyomás növekedésében [146-148] nyilvánulnak meg, így közvetett módon a PLMS jelenléte is hozzájárulhat az RLS és a magas vérnyomás kapcsolatához.

A dohányzás, az alkoholfogyasztás, és mozgásszegény életmód összefüggést mutat a nyugtalan láb szindrómával [7, 106]. E szerek elhagyása illetve a rendszeres fizikai aktivitás enyhítheti a tüneteket [149, 150].

Az RLS diagnosztikájában felmerül a kérdés, hogy van-e olyan laboratóriumi paraméter, mely összefüggésben áll az RLS-sel. A vas RLS patofiziológiájában játszott fontos szerepéről korábban már volt szó. A legtöbb vizsgálat azt mutatja, hogy a szérumban és a CSF vastartalmának csökkenése összefüggést mutat az RLS jelenlétével és annak súlyosságával [50-53]. A vashiány fontos szerepét bizonyítja, hogy vaspótlással megszüntethetők az RLS tünetei [151, 152]. A vashiányhoz kapcsolatosan gyakran vérszegénység is jelen van [49, 153-155], így mind a vashiányt, mind az anémiát tükröző paraméterek alátámaszthatják az RLS diagnózisát, illetve ezek korrigálása az RLS kezelésének első lépését is jelentheti.

A vérzsírok és az RLS összefüggését szintén vizsgálták egy tanulmányban, melyben érdekes eredményre jutottak: az alacsonyabb HDL/LDL arány predisponált RLS jelenlétére olyan fontos társváltozóktól függetlenül, mint a kor, nem, dohányzás és BMI [110]. Annak ismeretében pedig, hogy az ateroszklerózis kialakulásában fontos szerepet játszó foszfolipáz-A2 szinttel a PLMS összefüggést mutat [156], elképzelhető, hogy az RLS és a dolgozatban később tárgyalandó kardiovaszkuláris betegségek összefüggéséhez talán az emelkedett vérzsírszintek is hozzájárulnak.

A krónikus vesebetegség a szekunder RLS legjelentősebb és a legtöbbet vizsgált oka. Különösen gyakori az RLS előfordulása krónikusan dializált betegekben. A vesebetegség és az RLS kapcsolatát a következő fejezetben elemzem.

1.5. A nyugtalan láb szindróma epidemiológiája vesebetegekben

Régóta ismert, hogy az RLS gyakrabban fordul elő vesebetegekben, manapság pedig az urémiát tartják a szekunder RLS egyik legfontosabb okának, bár az urémiának az RLS patofiziológiájában játszott szerepe máig tisztázatlan. Az RLS magas prevalenciájában valószínűleg szerepet játszik a vashiány és a vérszegénység kiemelkedő gyakorisága is, melyet alátámaszt az is, hogy e tényezők kezelése enyhítheti a tüneteket [155, 157].

1.5.1. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája predializáltak körében

Kevés olyan tanulmány ismert, amely az alvászavarok előfordulását vizsgálta vesepótlásra nem szoruló, krónikus vesebetegek körében. 94 beteg kérdőíves vizsgálata során az RLS gyakoriságát 6%-nak találták [158]. Merlino és munkatársai eset-kontroll vizsgálatában 3-szor gyakrabban fordult elő RLS a vesebeteg csoportban, mint az egészségesek körében [159]. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy az RLS jelenléte nemcsak a végstádiumú veseelégtelenséghez és dialíziskezeléshez köthető, hanem a vesefunkció csökkenése is kapcsolatot mutathat vele.

1.5.2. A nyugtalan láb szindróma prevalenciája dializáltak körében

A szekunder RLS okai közül a legjelentősebb és a legjobban dokumentált állapot a végstádiumú veseelégtelenség. A dializált betegek között végzett felmérések az RLS prevalenciáját 6,6-83%-ra becsülték [160, 161]. Ez a meglehetősen tág intervallum valószínűleg a vizsgálatok módszereiben és az etnikai háttérben található eltéréseknek köszönhető, ugyanis a dialízis centrumok populációja igen heterogén, és az RLS meghatározására használt diagnosztikai módszerek –az IRLSSG kritériumok kiadása előtt - nem voltak egységesek. Az IRLSSG kritériumok alapján diagnosztizált RLS prevalenciája már szűkebb tartományban határozható meg: 6% és 22% közé esik [11, 160], ami jóval gyakoribb az átlagpopulációs értéknél (2-10%), azonban főként nem validált kérdőívek segítségével történtek. Cirignotta és munkatársai neurológusok által végzett diagnosztikus interjú segítségével –mely a diagnózis arany standardját képezi- a

dializált betegek 33%-ánál állapított meg RLS-t. A munkacsoportunk által végzett kérdőíves vizsgálat az RLS 15%-os előfordulását mutatta ki hazai dializált betegpopulációban [13].

Ahogy azt az átlagpopulációban folytatott epidemiológiai tanulmányoknál láttuk, az RLS prevalenciája eltér a nyugati és nem nyugati népesség körében (5-10% vs. 0,1-2%) [1, 108], így adódik a kérdés, vajon a dializáltak körében is megvan-e a rasszok közti különbség. Az ázsiai rasszban történt felmérések az RLS 20% körüli gyakoriságáról számoltak be dializáltak körében [162, 163], mely nagyon hasonló az euroid rasszban mért értékekhez, tehát az átlagpopulációban mért különbségek a dializált betegpopulációban elmosódnak. A dializált betegpopulációban mért prevalenciaadatokat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. Az RLS prevalenciája dializált betegpopulációban

Év	Szerző	Ország	RLS kritérium	Kérdőív/ Diagnosztikus interjú	Eset-szám	Prevalencia (%)
2008	Lindner [101]	Magyarország	IRLSSG	Interjú	70	17
2006	Chen [162]	Kína	Nem IRLSSG	Kérdőív	700	23
2006	Noda [163]	Japán	Nem IRLSSG	Kérdőív	252	20,6
2005	Mucsi [45]	Magyarország	IRLSSG	Kérdőív	418	15
2004	Gigli [11]	Olaszország	IRLSSG	Kérdőív	601	21,5
2004	Unruh [17]	USA	IRLSSG	Kérdőív	894	15
2003	Bhowmik [160]	India	IRLSSG	Kérdőív	121	6,6
2003	Takaki [164]	Japán	IRLSSG	Kérdőív	121	20
2002	Cirignotta [44]	Olaszország	IRLSSG	Interjú	127	33,3
1996	Winkelman [16]	USA	IRLSSG	Kérdőív	204	20
1991	Holley [161]	USA	Nem IRLSSG	Kérdőív	70	84

1.5.3. A nyugtalan láb szindróma vesetranszplantáltak körében

Bár kevés adat áll rendelkezésre az RLS alakulásáról veseátültetés után, úgy tűnik, hogy a transzplantációt követően enyhülnek a tünetek. Winkelman hosszú távú követéses vizsgálatában 11 RLS-es dializált beteget követett, akiket a követés ideje alatt

transzplantáltak [54]. Minden RLS beteg tünete enyhült a transzplantációt követő három héten belül. Akik graftelégtelenség miatt visszakerültek dialízisre, azoknak az RLS tünetei is visszatértek. Nagy esetszámú, vesetranszplantált betegeket vizsgáló hazai keresztmetszeti tanulmányunkban az RLS előfordulási gyakorisága 4,8% volt, tehát jóval ritkábban fordult elő, mint a dializált betegek között [18].

1.5.4. A nyugtalan láb szindrómával kapcsolatban álló tényezők vesebetegek körében

Az átlagpopulációban jól dokumentált az RLS előfordulása és bizonyos demográfiai tényezők (kor és női nem) kapcsolata. Vesebetegek esetében ezen tényezők összefüggése nem egyértelmű [11, 17, 163, 165]. A várt összefüggések elmaradását magyarázhatja egyrészt a vesebeteg populáció magasabb átlagéletkora, a gyógyszeresedés és a társbetegségek nagyobb aránya, másrészt a veseelégtelenség, urémiás állapot kifejezett, erős összefüggése az RLS-sel, ami a többi, átlagpopulációban észlelt összefüggést (kor, nem) esetlegesen elnyomhatja.

A vashiány és a vérszegénység gyakori vesebetegekben, s mindkét kórkép kapcsolatot mutat az RLS előfordulásával. Több vizsgálatban leírták e két tényező nagyobb gyakoriságát RLS-es betegek között [13, 16, 45, 155]. Más vizsgálatok az előbbiekkal egybehangzóan kimutatták, hogy a vas szubsztitúció és a vérképzést növelő eritropoetin kezelés megszüntette az RLS-es tüneteket, bár a vassubsztitúció csak átmeneti javulást hozott [155, 157].

Néhány vizsgálatban kapcsolatot találtak az RLS és a neuropátia között dializált populációban is [165-167]. Unruh vizsgálatában (n=894) a neuropátia független kapcsolatban állt az RLS jelenlétével [17]. További vizsgálatok -bár az eredmények nem egyértelműek [11, 18, 45]- a cukorbetegség és az RLS összefüggésére mutatnak rá vesebetegek körében [16, 17, 165].

A vesefunkció csökkenése szintén szerepet játszhat az RLS kialakulásában. Egyrészt a transzplantáltak között a rosszabb vesefunkció az RLS független prediktorának bizonyult [18], másrészt dialízisre még nem szoruló krónikus vesebetegség megléte szintén független kapcsolatot mutat az RLS jelenlétével [159].

Kérdéses, hogy az RLS összefüggésben áll-e a dialízis paramétereivel. A vizsgálatok túlnyomó része nem talált összefüggést a dialízishez kapcsolódó tényezők

(dialízis dózisa, hossza, dialízis membrán típusa) és az RLS előfordulása között [168, 169], azonban van arra utaló adat, hogy a dialíziskezelés gyakorisága összefüggésben áll az RLS tünetek súlyosságával: a napi dialíziskezelés csökkentheti az RLS súlyosságát [170].

1.6. A nyugtalan láb szindróma jelentősége az átlagpopulációban és vesebetegekben

A nyugtalan láb szindróma tünetei nyugalomban kezdődnek, legtöbbször csak este vagy éjszaka jelentkeznek, vagy súlyosbodnak, ennek következtében az RLS-es betegek túlnyomó többsége elalvási inszomniában szenved. Ez kihat a betegek nappali funkciójára: teljesítményük és koncentrációképességük csökken. Mivel paresztéziáról, olykor kifejezetten fájdalmas érzésekről van szó, a betegek megélik tüneteiket, amelyek jelentősen beleszólhatnak életükbe. Problémát jelenthet számukra minden helyzet, amikor hosszabb időt nyugalomban, mozdulatlanságban kell eltölteniük – például egy színházi előadás, hosszabb utazás.

Az átlagpopulációhoz képest a vesebetegek gyakrabban szenvednek pszichés zavarokban és inszomniában, rosszabb az életminőségük. Dializáltak között ráadásul jóval gyakoribb az RLS előfordulása, amely ebben a populációban speciális következményekkel is jár: mivel a dialízis kezelés közben a beteg helyhez van kötve, gyakran elviselhetetlen mozgáskészlet alakul ki, amely a kezelés megszakításához vezethet. Mivel az RLS-sel kapcsolatos tényezők (inszomnia, nappali álmoság, kognitív funkciózavarok, depresszió) hasonlatosak az urémiában jelentkező panaszokhoz, ezért gyakran ezeket a veseelégtelenség következményének tulajdonítják, és nem kezelik az alapbetegséget.

1.6.1. A nyugtalan láb szindróma és az inszomnia kapcsolata

Az RLS tünetei pihenés közben, nyugalomban jelentkeznek, és az RLS cirkadián ritmusa következtében ezek a tünetek este felerősödnek, ezért a betegek nagy része elalvási inszomniában szenved, nagyrésztük beszámol éjszakai felébredésről, rosszabb alvásminőségről és nappali aluszékonyságról [3].

PSG-vel folytatott vizsgálatok rámutattak arra, hogy RLS tünetek súlyossága szorosan korrelál az alvás hatékonyságával, mivel a gyakori éjszakai ébredés és a nehezített visszaalvás miatt jelentősen romlik az alvásminőség, és az alvásidő akár 4 óra alá is csökkenhet a betegek jelentős részénél [2, 171].

A nyugtalan láb szindróma gyakran, hozzávetőleg 80%-ban együtt jár egy alvásfüggő mozgászavarral, az alvás alatti periodikus lábmozgással (PLMS) [2]. Bár az alvás alatti lábmozgások legtöbbször nem tudatosulnak, hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a beteg nem érzi kielégítőnek az alvás mennyiségét vagy minőségét, és nappali álmoság valamint deficittünetek jelentkezhetnek [20, 25, 172].

Krónikus vesebetegek esetében különösen gyakoriak az alvászavarok (30-80%) [28-32]. Mind az RLS, mind a PLMS jelentkezhet inszomniás panaszok képében. Sabbatini vizsgálatában az inszomniás betegek 52%-ánál volt kimutatható az RLS valamely tünete [14]. Az RLS-es dializált betegek túlnyomó része számol be elalvási nehezítettségről, alvásfragmentációról, korai ébredésről, illetve az alvásdepriváció következtében kialakult nappali funkcióromlásról, rosszabb erőnlétről és aluszékonyságról [45, 165].

Kevés adat áll rendelkezésre az alvászavarok alakulásáról vesetranszplantációt követően. Bár az RLS gyakorisága csökken veseátültetés után [18], az RLS-es betegek hasonlóképp szenvednek a betegség nappali és éjszakai tüneteitől, mint dializált társaik [18, 45].

1.6.2. Pszichoszociális zavarok

Az RLS-es betegek gyakran panaszkodnak fáradtságra, alvászavarra, pszichomotoros agitációra, csökkent koncentrációképessegre, amely lehet akár a depresszió, akár az alvászavar tünete is [5, 6].

Nagy populációt vizsgáló tanulmányok rámutattak az RLS, valamint a szorongásos és depresszív szimptómák összefüggésére [7-9, 173]. Az RLS-ben szenvedőknek szignifikánsan nagyobb volt az esélyük a depresszív és szorongásos tünetek jelenlétére olyan társváltozókra történt korrekció után is, mint a kor, nem testtömegindex, diabétesz és horkolás [8]. Az RLS súlyossága, valamint a depresszív és szorongásos tünetek nagyobb előfordulása között szintén kapcsolatot találtak [8, 173].

Krónikus vesebetegek körében is szoros a kapcsolat az inszomnia illetve az inszomniát okozó RLS és a depresszió között [11, 12]. Krónikus dializált betegek esetében a fennálló urémia, és a vesebetegséghez kapcsolódó egyéb komorbid szomatikus (anémia, diabétesz, só-víz háztartási zavarok), valamint pszichés tényezők és szociális terhek erőteljesen prediszponálnak inszomniára és pszichoszociális zavarokra. Így a pszichés kórképek különösen gyakoriak krónikus vesebetegek esetében [174, 175].

Néhány vizsgálat beszámolt az RLS illetve a depresszív és szorongásos kórképek kapcsolatáról dializált betegek körében [11, 12]. Vesetranszplantáltak között pedig Szentkirályi mutatta ki az RLS és a depresszív tünetek összefüggését, amely az inszomniától függetlenül is fennállt [19].

Bár felmerül a kérdés, hogy az RLS nem a depresszió vagy a szorongás egyik szimptomája lehet-e, az eddigi limitált számú vizsgálatok arra utalnak, hogy inkább az RLS jelenléte játszik szerepet a depresszió kialakulásában. Winkelmann 12 hónapos követéses vizsgálatában [9] elemezte az RLS és a pszichés kórképek megjelenési idejét, melynek során a betegek kb. háromnegyedében az RLS kialakulása megelőzte a depressziós és szorongásos kórképek kezdetét. Továbbá az RLS depresszió kialakulásában játszott szerepét támasztja alá az is, hogy az RLS tüneteinek dopaminerg szerrel (pramipexol, ropinirol) való kezelése megszüntetheti az RLS talaján kialakult depresszív és szorongásos tüneteket [176], bár az eredmények nem egységeseek [177].

1.6.3. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolata

Az alvásproblémák az életminőség minden főbb dimenziójára (mentális, fizikai egészség, társas kapcsolatok, stb.) hatással lehetnek. Az RLS a betegek életére kifejtett hatását több vizsgálat elemezte. A vizsgálatok legnagyobb részében a Short Form-36 Health Survey (SF-36) kérdőívet alkalmazták, amely a következő doménekből áll: erőnlét, mindennapi tevékenység korlátozottsága az erőnlét miatt, fájdalom, általános egészségi állapot, hangulat, mindennapi tevékenység, korlátozottsága hangulati okok miatt, társas kapcsolatokban való részvétel, vitalitás.

Az utóbbi években több tanulmány is vizsgálta az RLS-es betegek életminőségét, és mindegyik vizsgálat – legyen szó átlagpopulációról vagy vesebetegekről – rosszabb életminőséget mért RLS jelenlétekor [1, 114, 115, 120, 121].

A több mint 15 ezres populációt elemző REST (RLS Epidemiology, Symptoms and Treatment) [4] vizsgálat az SF-36 kérdőív minden doménje mentén alacsonyabb pontszámot mért az RLS-es betegek körében. Legtöbbjük szenzoros tünetekre (kellemetlen érzések, fájdalom, mozgáskészletés), alvásproblémákra (nehezített elalvás és átalvás, elégtelen alvásmennyiség), csökkent nappali funkcióra (fáradtság, aluszékonyság, koncentrációképeség zavara) panaszkodott, több mint negyedük pedig hajlamos volt a depresszív hangulatra. A betegek fele érezte, hogy a tünetek negatívan befolyásolják a hangulatát, csökkent energiáról és a nappali aktivitás (pl. otthon, család, munka) zavaráról számoltak be. A betegek megítélése szerint a tünetek zavarják személyes kapcsolataikat, és a munkavégzést is akadályozzák.

Összehasonlították az RLS-es betegek életminőségét más krónikus betegségben szenvedők életminőségével. Az RLS életminőségre kifejtett hatását hasonlónak vagy rosszabbnak találták, mint az angina, a diabétesz vagy az osteoarthritis hatását [1, 178]. A diabéteszeseknél minden, az osteoarthritiseseknél a fizikai aktivitás kivételével az összes életminőség-domén esetében alacsonyabb pontszámot értek el, vagyis rosszabb életminőségről számoltak be az RLS-es betegek.

A krónikus vesebetegek alvászavarai igen nagy terhet rónak a páciensek életére. Unruh 900 dializált beteget vizsgálva több alskála (erőnlét, fájdalom, alvásminőség) esetében is rosszabb életminőséget mért RLS fennállása esetén [17]. Munkacsoportunk a vesebetegség specifikus doméneket és az SF-36 általános életminőség skálát tartalmazó Kindey Disease Quality of Life (KD-QoL) kérdőívet alkalmazva az RLS betegek rosszabb életminőségét mérte mind az általános, mind a vesebetegség specifikus alskálák mentén [45].

Az RLS jelenléte és a rosszabb életminőség tehát szoros kapcsolatban van egymással, amely kapcsolat mind az inszomnián keresztül, mind attól függetlenül fennáll [45]. Bár az RLS az alvászavarok közé tartozik, a betegek nem csupán az alvással kapcsolatos problémákról számolnak be, hanem nappali teljesítményt befolyásoló szimptomákról is, tehát az RLS beteg átéli ezeket a tüneteket, tapasztalja kellemetlen hatásait, így a betegség életük szinte minden aspektusát befolyásolja.

1.6.4. A nyugtalan láb szindróma és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata

Több nagy populáción végzett kérdőíves vizsgálat is beszámolt az RLS, és a magas vérnyomás illetve szívproblémák kapcsolatáról [7, 106, 119], valamint arról, hogy a kardiovaszkuláris betegségek jelenléte összefüggést mutat az RLS tüneteinek gyakoriságával [8, 10]. Az RLS és a kardiovaszkuláris betegségek „dózisfüggő” kapcsolatot mutatnak: azoknak a betegeknek, akik napi rendszerességgel szenvedtek a tünetektől nagyobb eséllyel szenvedtek szívbetegségben, mint a ritkábban előforduló tünetekkel rendelkezők [8, 10].

Az RLS több olyan tényezővel is összefüggésben áll, melyek önmagukban is a szívérrendszeri betegségek rizikófaktoraként szerepelnek: ilyen a cukorbetegség, a vérzsíreltérések, a dohányzás és a magas vérnyomás [10, 110, 137]. Így felmerül a kérdés, hogy az RLS és a szívérrendszeri rizikó kapcsolatát e tényezők közvetítik, vagy az RLS önálló rizikófaktoraként van jelen. Winkelman vizsgálatában többek között a dohányzásra, magas LDL-szintre, dohányzásra és vérnyomáscsökkentők szedésére történt korrekció után is az RLS kétszeres kockázatot jelent a szívérrendszeri megbetegedésre [10], ami azt sugallja, hogy az RLS jelenléte független rizikótényezőt jelent.

Dializált betegek körében La Manna felmérte a kardiovaszkuláris események – miokardiális infarktus, stroke, perifériás artériás elzáródás- bekövetkeztét RLS-es betegek körében. 100 hemodializált beteggel diagnosztikus interjút készítve arra a következtetésre jutott, hogy az RLS jelenléte összefüggésben állt a kardiovaszkuláris rizikó növekedésével [168]. 18 hónapos követés alatt az RLS-es betegek 64,5%-ának lett új szívérrendszeri betegsége szemben a nem RLS-es betegek 39,1%-ával. Többváltozós Cox regressziós modellben az RLS jelenléte kétszeres rizikót jelentett új szívérrendszeri betegség kialakulására. A szerzők arra a kérdésre is keresték a választ, hogy az RLS tünetek előfordulási gyakorisága összefügg-e a szívérrendszeri rizikóval. Az előzőhöz hasonló modellben a folyamatosan jelenlévő RLS tünetek jelentettek nagyobb rizikót –bár megjegyzendő, hogy a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintet.

Összefoglalásul elmondható, hogy az RLS jelenléte összefügg a kardiovaszkuláris betegségek gyakoribb jelenlétével, és bár kapcsolatban áll az egyes

szívérrendszeri rizikótényezőkkel (magas vérnyomás, cukorbetegség), nemcsak ezeken keresztül, hanem ezektől függetlenül is növelheti a szívérrendszeri betegségek esélyét.

1.6.5. A nyugtalan láb szindróma és a mortalitás kapcsolata

Kevés követéses vizsgálat áll rendelkezésre az RLS és a mortalitás kapcsolatáról. Egy svéd tanulmány beszámolt arról, hogy nők körében az RLS és egyidejűleg nappali álmoság jelenléte majdnem kétszeres kockázatot jelent a halálra nézve olyan fontos társváltozókra történt korrekció után is mint a kor, az életmód, a depresszió illetve az egészségi állapot [179]. Megjegyzendő, hogy a férfiak körében ez a kapcsolat nem látható. Mivel az RLS közvetlen kapcsolatban áll az inszomniával, elképzelhető, hogy az inszomnia is hozzájárul az e betegcsoportban tapasztalt morbiditás illetve a mortalitás növekedéséhez [180].

A dializált betegek között egy fontos speciális tényező is szerephez jut: a dialíziskezelés időtartama. Az RLS-es betegek kevesebb időt tölthetnek dialízisen, csökken a compliance-ük, magasabb lehet toxin szintjük [11], így esetükben különösen fontos az RLS diagnosztizálása és kezelése. Winkelman 2,5 éves követéses vizsgálatában független tényezőként szerepelt az RLS a dialíziskezelés idő előtti megszakításában [16], és közel kétszeres rizikót jelentett a halálra nézve több társváltozóra történt korrekció után. Unruh szintén 2,5 évig követett 894 dializált beteget, és az RLS jelenléte a mortalitás prediktorának bizonyult [17]. Hasonló összefüggést talált La Manna már említett vizsgálatában [168], ahol az RLS jelenléte háromszoros kockázatot jelentett a mortalitásra nézve dializált betegek körében függetlenül több fontos társváltozótól (kor, nem, BMI, komorbiditás, albuminszint); a folyamatosan jelenlévő szimptomák –azaz a súlyosabb RLS- pedig hatszoros rizikót jelentett. A nyugtalan láb szindróma és a kardiovaszkuláris események közti kapcsolat valószínűleg szerepet játszik az RLS és a halálozás összefüggésében (ld. előző fejezet), azonban az említett vizsgálatban a szerzők nemcsak szívérrendszeri események miatti halálozást vették alapul.

Mint láthatjuk, az RLS több olyan faktorról is kapcsolatban áll, amely összefügghet a halálozással. Ilyen tényező a rosszabb életminőség, az inszomnia és a pszichoszociális zavarok, melyek egymással is szoros kapcsolatban vannak, mintegy ördögi kört alkotva erősíthetik egymás hatását. Dializáltak körében az előbbieken kívül

még a csökkent kezelési idővel is számolnunk kell, így közöttük különösen nagy jelentősége van az RLS fennállásának. A megrövidült kezelés miatt csökkenhet a dialízis hatékonysága, amely tovább ronthatja a beteg életminőségét, alvásminőségét – ilyen módon bekapcsolódva az előbb említett körbe.

1.7. A nyugtalan láb szindróma terápiája

Az RLS tüneteinek kezelésénél mindig figyelembe kell venni a betegség súlyosságát. Az enyhe vagy intermittáló tünetek (amikor a tünetek nem naponta jelentkeznek) esetében a nem gyógyszeres terápia lehet az RLS kezelésének első lépése.

Gyógyszeres terápia jelentős klinikai tünetek, illetve a következményes problémák fennállása esetén javasolható. Az RLS terápiájában a dopaminerg szerek alapvető szerepet játszanak. Tekintettel arra, hogy a betegség vezető tünete a kellemetlen vagy fájdalmas érzés, fájdalomcsillapító és antikonvulzív szerek is szerephez jutnak. Jelentős alvászavar esetén altatók alkalmazása is megfontolható.

Az RLS kezelésénél gyakran tapasztalható augmentáció: a tünetek egyre korábban jelentkeznek illetve más testrészen is (pl. karon) megjelennek. Mindig figyelembe kell venni a szekunder forma fennállásának lehetőségét, amely esetben a kórkép kiváltó tényezőjét (vashiány, urémia) kell kezelni.

1.7.1. Nem gyógyszeres kezelés

Bizonyos gyógyszerek (szerotonin visszavétel gátló illetve, triciklusos antidepresszánsok, dopamin antagonisták, antiemetikumok, antihisztaminok, lítium) fokozzák az RLS tüneteinek súlyosságát [181], így ezek elhagyása első lépés lehet a terápia kezdetekor.

Enyhe panaszok esetén a nem gyógyszeres kezelés kerül előtérbe. Ennek részét képezi a megfelelő életmód és alváshigiéne kialakítása. Egyes esetekben az RLS visszavezethető az alvással kapcsolatos viselkedési és kognitív problémákra, valamint mozgásszegény életmódra, melyek súlyosbíthatják vagy fenntarthatják a tüneteket. A jó alváshigiéne és a kognitív terápia, valamint a rendszeres testmozgás segíthet az RLS tüneteinek enyhítésében [149, 150].

Egyes élvezeti szerek (alkohol, kávé, cigaretta) elhagyása mindenképp javasolt, mivel e szerek fogyasztásakor a tünetek rosszabbodásáról számolnak be [7, 106]. Az alvásdepriváció és a kimerültség szintén ronthatja a tüneteket.

1.7.2. Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelést a tünetek súlyosságához kell igazítani [182, 183]. A fent említett provokáló tényezők elhagyása, illetve a megfelelő életmód és alváshigiéne kialakítása az RLS minden súlyossági szintjén ajánlott. A hatékony gyógyszeres kezeléstől az RLS tüneteinek enyhülése, az alvás szubjektív és objektív paramétereinek (alváshatékonyság növekedése, alvásfragmentáció és PLMS számának csökkenése) javulása várható.

Intermittáló tünetek esetén carbidopával kombinált levodopa az első választandó terápia. A levodopa hatása gyorsan kifejlődik [184], így elegendő a tünetek jelentkezésekor bevenni. Gyakori használat esetén (több mint heti háromszor) a betegek többségénél augmentáció tapasztalható [185], így rendszeres szedése gyakori tünetek esetén nem javasolt.

A dopamin agonisták -mint a régebb óta ismert pramipexol és ropinirol [186-189]- hatásának kifejlődéséhez hosszabb idő szükséges, ezért ezeket naponta jelentkező RLS esetén alkalmazzák úgy, hogy a betegek 2 órával elalvás előtt veszik be a szert. Augmentáció jóval ritkábban fordul elő, mint a levodopa esetében [190]. Új szernek minősül az RLS kezelésében a rotigotin, mely transzdermális tapasz formában alkalmazva hosszú távon a közép-súlyos tünetek jelentős javulását eredményezte [191]. A dopamin agonisták összességében javítják az RLS betegek alvásminőséget, csökkentik a nappali álmoságot is [188, 189].

Az alacsony potenciálú opioidok (propoxifen, kodein, tramadol) alternatívaként vannak jelen az RLS kezelésében, intermittáló használatuk szintén hatékony lehet. Amennyiben a betegnek intermittáló RLS tünetek mellett jelentős alvásproblémája is van, sor kerülhet benzodiazepinek illetve benzodiazepin agonisták (pl. zopiclon, zolpidem) használatára [192, 193].

A naponta jelentkező, súlyos RLS tünetek általában rendszeres gyógyszerelést igényelnek. Ez esetben az első választandó szerek a dopamin agonisták. Neuropátiával

szövődött fájdalmas RLS tünetek esetén választhatók antikonvulzívumok, leggyakrabban a gabapentin [194-196].

1.7.3. A szekunder RLS kezelése

Szekunder RLS esetében a legfontosabb a kiváltó ok kezelése. Az egyik leggyakoribb háttértényező a vashiány. A szérum ferritin normál tartományba való visszaállítása (>75 mikrogramm/l) megszüntetheti, vagy enyhítheti az RLS tüneteit [151, 152]. Earley randomizált placebo-kontrollált vizsgálatában szintén leírta az RLS tünetek javulását, azonban nem következett be a PLM index csökkenése [151].

Mivel a krónikus veseelégtelen betegek körében magas az RLS prevalenciája, így ebben a populációban különösen nagy gondot kell fordítani az RLS diagnosztizálására és terápiájára. A veseelégtelenségben fennálló RLS kezelése hasonló az átlagpopulációban leírtakhoz, azonban a terápia során figyelembe kell venni a betegséghez társuló speciális tényezőket. Első lépésben ki kell zárni a gyógyszer (pl. SSRI, triciklusos antidepresszánsok, lítium, dopamin antagonisták, antihisztaminok) okozta RLS fennállását. A metoklopramidot (dopamin antagonistá antiemetikum) és antihisztaminokat gyakran használják az urémiás betegeknél tapasztalható hányinger csillapítására. E gyógyszerek leállítása, más szerrel való helyettesítése lehet az RLS terápiájának első lépése [197].

A dializáltak körében gyakori vashiánnyal illetve vérszegénység korrekciója az átlagpopulációhoz hasonlóan enyhíti az RLS tüneteit [157, 198]. Akárcsak az átlagpopulációban, a dopamin agonisták csökkentik az RLS tünetek súlyosságát [186, 187, 199].

A gabapentin csökkentett adagban való alkalmazása szintén javíthatja az RLS tüneteket. Alternatív terápiaként ajánlható fájdalommal járó RLS tünetek enyhítésére [195, 196]. A clonazepam szintén alternatív szerként hatékony lehet az RLS kezelésében, elsősorban azon betegek esetében, akiknél az RLS jelentős inszomniával jár együtt [193].

2. AZ ALVÁS ALATTI PERIODIKUS LÁBMOZGÁSZAVAR

2.1. A PLMS leírása

PLMS első poliszomnográfias leírása nyugtalan láb szindrómás betegek vizsgálatához kötődik [200]. Napjainkban is – a két betegség gyakori együttes előfordulásának köszönhetően- az RLS-sel kapcsolatos kutatásokból származik a legtöbb információ a PLMS-re vonatkozóan.

A lábmozgás hirtelen fellépő EMG aktivitás a m. tibialis ant. felett, mely a kalibrációs amplitúdó legalább 25%-át eléri és 0,5-5 másodpercig tart [41, 42]. A periodikus lábmozgás pedig legalább 4 lábmozgásból álló sorozat, melyek legalább 5, de nem több mint 90 másodperces szakaszok választanak el egymástól. A PLM szekvencia a PLM kezdetétől a következő PLM kezdetéig tart. A periodikus lábmozgások jellemzően az 1. és 2. alvásstádiumban lépnek fel, a mélyalvásban és álomfázisban, azaz REM (Rapid Eye Movement, Gyors szemmozgás) alvásban alig jelentkeznek [201, 202].

A szemlélő leggyakrabban az alsó végtagok hirtelen ismétlődő mozgását észleli, melynek során a nagylábujj akarattól független ismétlődő dorzálflexiója következik be, esetleg a csípő, térd, boka flexiójának kíséretében [203] felső végtag izmok néha, és igen ritkán a törzs izmai is aktiválódnak. Ha a felső végtagok is bevonódnak a mozgásba, akkor a leggyakoribb a könyök repetitív hajlítása [203]. A mozgások általában kétoldaliak, de nem feltétlenül szimmetrikusak illetve nem szükségszerűen egyszerre fordulnak elő. Felléphetnek dominánsan az egyik oldalon, de lehetséges, hogy a lábak felváltva érintettek. A periodikus lábmozgások száma egyénen belül éjszakáról éjszakára nagy variabilitást mutathat [204].

PLMS tehát egy poliszomnográfival objektíven, számszerűleg meghatározható „alváslaboratóriumi” diagnózis, azonban –a kezelés szempontjából is- fontos, hogy jár-e szubjektív következményekkel, mint például a szubjektív alvásminőség csökkenése és a nappali aluszékonyosság. Ha a nappali tünetek és az éjjeli lábmozgások között oki kapcsolat van, akkor periodikus lábmozgás zavarról (Periodic Limb Movement Disease, PLMD) beszélünk. Alváskor jelentkező szignifikáns mértékű- általában 15/óránál több periodikus láb-, vagy végtagmozgás (PLMS) és következményes alvásfragmentálódás

mellett magába foglalja az alvás minőségének rosszabbodását, fokozott nappali aluszékonyságot és funkciócsökkenést [2, 43].

2.2. A PLMS patofiziológiai háttere

2.2.1. Központi idegrendszeri lokalizáció

A PLMS – akár önállóan, akár másodlagosan, egyéb megbetegedéshez társultan jelentkezik komplex mozgászavar, melyben számos agyi terület és patofiziológiai mechanizmus vesz részt.

A PLMS visszavezethető gerincvelői pályák funkcióváltozására, mivel a mono- és poliszinaptikus reflexek vizsgálata a megfelelő gerincvelőszegment fokozott excitabilitását mutatja, melyet az agyállományi gátlás csökkenése okozhat [205-207]. Más tanulmányok kóros agytörzsi reflexekről számolnak be PLMS alatt [208, 209]. PLMS-hez gyakran társuló autonóm aktiváció szintén igazolása lehet a gerincvelő és a szubkortikális struktúrák patofiziológiában játszott szerepének [146, 210].

A tanulmányok tehát azt támasztják alá, hogy a funkciózavar elsődlegesen nem a kéreg területén, hanem a szubkortikális régiót illetve a kortikospinális pályák szintjét érinti. Ezt a hipotézist támogatják azok a funkcionális MR-tanulmányok, melyek a nucleus ruber és más agytörzsi területek – pontin formatio reticularis - szerepét találták a PLMS kialakulásában. A motoros cortex diszfunkciója valószínűleg másodlagos, az intrakortikális gátlás csökkenésével.

2.2.2. Dopamin szerepe a patogenezisben

A PLMS patogenezisében a dopamin hasonló szerepet tölt be, mint az RLS esetében. A legtöbb vizsgálat RLS-es betegek bevonásával történt, így tehát az RLS-hez kapcsolt PLMS-ről szolgál információval, de pusztán a PLMS-t vizsgáló tanulmányok is hasonló eredményre jutottak [145, 211, 212]. Képpalkotókkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a dopamin posztszinaptikus D2 receptorokhoz való kötődési hajlama csökken a striatumban (elsősorban a putamenben, kevésbé a nucleus caudatusban), tehát –akárcsak az RLS esetében- itt sem neuronpusztulásról, inkább funkciózavarról van szó [64, 213, 214].

2.2.3. A vas szerepe

Bár a vashiány fontos szerephez jut az RLS patogenezisében, és szerepét bizonyítja, hogy vaspótlással enyhíthetők vagy megszüntethetők az RLS tünetei [151, 152, 215], azonban ez nem mindig vezet a PLMS egyidejű csökkenéséhez is [151].

2.2.4. Genetikai háttér

A genetikai vizsgálatok elsősorban a nyugtalan láb szindróma etiológiájának pontosabb feltérképezésére irányultak. Stephanson és munkatársai a 6-os kromoszómán elhelyezkedő BTBD9 variánsról számoltak be, melynek jelenléte a human genomban RLS-re és PLMS-re egyaránt fogékonyá tesz [88]. A variáns jelenléte kapcsolatot mutatott a ferritinszint csökkenésével, mely a vashiány PLMS patogenezisében sejtető szerepére hívja fel a figyelmet.

2.3. A PLMS diagnosztikája

A szubjektív alvásminőség illetve az esetleges nappali funkciócsökkenés és fáradtság értékelése fontos, hiszen –ha más alvászavar nem áll a háttérben- e tünetek alapján dönthető el, hogy szükség van-e a PLMS gyógyszeres kezelésére. További hasznos adatok nyerhetők a heteroanamnézis során. Sokszor csak a hálótárs figyel fel az éjjeli végtagmozgásokra, míg a beteg ezekből semmire sem emlékszik.

PLMS diagnózisának arany standardja a polyszomnográfias vizsgálat. Habár a PSG objektív módszer, a diagnózist nehezítheti, hogy a PLM indexe éjszakáról éjszakára nagy variabilitást mutat [204]. Az orvosi interjú és kérdőívek leginkább a PLMS nappali következményeit képesek felmérni, azonban közepsúlyos vagy akár súlyos esetben is a PLMS rejtve maradhat, ha nincs nappali tünet. Ilyen esetben még mindig nincs egyértelmű válasz arra, vajon érdemes-e kezelni a PLMS-t, mivel kevés adat áll rendelkezésünkre a PLMS klinikai jelentőségét illetően.

Az aktigráfiát PLMS szűrésére jó eszköznek találták, amennyiben az öregujjra helyezük [216, 217]. Ezesetben mind a szenzitivitás mind a specificitás és a negatív prediktív érték 90% felett van a PSG-hoz viszonyítva, szemben a bokára helyett aktigráf jóval szerényebb megbízhatóságával [216].

2.4. A PLMS elektrofiziológiája

Talán a legtöbbet vizsgált kérdés, hogy a PLMS milyen változásokat idéz elő az agy elektromos tevékenységében, és ez milyen következményekkel járhat. A PLMS és az EEG aktiváció, különösen a mikroébredés, összefügg egymással, azonban felmerül a kérdés, hogy a periodikus lábmozgás miatt következik be vajon az EEG aktiváció, vagy az EEG aktiváció egyfajta „kapu”, amely átenged bizonyos időközönként a központi idegrendszer meghatározott strukturáiból érkező ingereket, melyek periodikus lábmozgás formájában manifesztálódnak. Több tanulmány kimutatta, hogy EEG, sőt autonóm aktiválódás is megelőzi a PLM-et főként NREM fázis idején [146, 210, 218, 219].

Azt is vizsgálták, hogy pontosan milyen EEG aktiváció csatlakozik a PLM-hez. Bár a PLM-hez többségében mikroébredések csatlakoznak, melyek magas frekvenciákat foglalnak magukba, a lábmozgást sokszor lassú hullámú aktiváció előzi meg NREM fázisban, melyek később átválnak gyors frekvenciájú aktivációba, REM fázisban pedig a PLM-et rögtön gyors hullámok követik lassú hullámú aktiváció nélkül [146, 210, 220], de mindezeket megelőzi az autonóm és EMG aktiváció, melynek nagysága kapcsolatban áll az EEG frekvenciájával. Általánosságban elmondható, hogy minél magasabb frekvenciájú az EEG aktiváció, annál kifejezettebb az autonóm változás [146]. Idősíkba helyezve tehát a kezdeti autonóm aktivációt az EEG-n lassú hullámú delta aktivitás fokozódása követi, majd végül gyorsabb frekvenciájú EEG ritmus alakult ki. A PLMS és az autonóm aktiváció kapcsolatáról még részletesen lesz szó a PLMS és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata című alfejezetben.

A vizsgálatok eredményei tehát azt sugallják, hogy a PLMS nem kiváltja a cerebrális és autonóm aktivációt, hanem mind az EEG-t, mind az autonóm működést valószínűleg egy centrális oszcillátoros mechanizmus szabályozza, amely periodikusan képes olyan állapotot generálni, mely elősegíti a periodikus lábmozgások kialakulását.

2.5. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar epidemiológiája

2.5.1. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciája átlagpopulációban és vesebetegekben

Kevés vizsgálat foglalkozik a PLMS előfordulási gyakoriságával, mivel diagnosztikájának szinte egyetlen eszköze és arany standardja a poliszomnográfia, ami nehézkes és drága vizsgálat. Néhány korábbi PSG vizsgálat 5-11%-nak értékelte a PLMS előfordulását [221, 222]. Az eddigi legnagyobb epidemiológiai tanulmány 592 átlag populációból bevont egyént vizsgált poliszomnográfival standard kritériumok szerint értékelve a lábmozgásokat. A 15 feletti PLMS előfordulása 7,6% volt.

A PLMS gyakran megfigyelhető krónikus vesebetegek körében. Dializáltak csoportjában 40-70%-ra becsülik a prevalenciát [30, 223-225]. Ez a különbség az óránkénti PLMS szám (PLMS index, PLMI) szintjén is megmutatkozik, ami a krónikus vesebetegek esetén lényegesen magasabb, mint az átlag populációban. Ebben a betegcsoportban gyakoribb a közepes illetve súlyos PLMS diagnózisa [223, 226]. Vesetranszplantáltak között mindössze egy vizsgálat ismert, amely a PLMS előfordulásával foglalkozott. Beecroft 18 dializált beteget követett a transzplantáció után, és a PLMI szignifikáns csökkenéséről számolt be [227].

2.5.2. A PLMS-sel kapcsolatban álló tényezők

Alváskor jelentkező periodikus lábmozgás gyermekkorban ritkán fordul elő. Egy nagyobb populációs mintán gyerekek között a PLMS prevalenciát 1,2 %-nak találták [228]. Idősek körében a PLMS gyakorisága 45% volt szemben a fiatalabb korosztályban tapasztalt 5-6%-kal [121, 229], vagyis a PLMS prevalencia a korrallal fokozatosan növekszik, és az idősek emelkedett PLM indexe gyakran nem jár alvászavarral [20, 221, 229].

Több vizsgálat is különbséget mutatott ki a PLMS előfordulásában a rasszok között. Scofield és munkatársai 592 fős mintán a PLMS előfordulását afro-amerikaiak között szignifikánsan ritkábbnak találták, mint a kaukázusi népcsoportban (4,3% vs.

9,3%) [225]. Ezzel összhangban más vizsgálat is hasonló eredményre jutott [230]. Ezek az eredmények is amellet szólnak, hogy a PLMS részben genetikailag meghatározott.

A PLMS egyéb más alvászavarokkal is kapcsolatban áll. A PLMS és RLS kapcsolatáról az előző fejezetekben már volt szó. Vannak más alvászavarok is, melyek a dopaminerg anyagcsere zavarához köthetők. Ezek közé tartozik a REM viselkedészavar (REM Behaviour Disorder) [231, 232], valamint a narkolepszia [233, 234], melyeknél különösen REM fázisban mértek magas PLMS számot [201, 202].

A PLMS gyakran előfordul obstruktív alvási apnoe szindrómás (OSAS) betegek körében mind az apnoés szakaszhoz szorosan kapcsolódva, mind pedig azoktól függetlenül. Érdekes, hogy az OSAS CPAP-pal történő kezelése esetén annak súlyosságától függően emelkedhet vagy csökkenhet a PLMI [235, 236]. Középsúlyos és súlyos OSAS esetén növekedést találtak, mivel a légzészavar addig valószínűleg elfedte a PLMS-t, amely CPAP terápiával ismét felszínre került. Enyhe OSAS esetén pedig valószínű, hogy a PLMS a légzési efforthoz csatlakozott, ezért annak megszüntetésével a lábmozgások is megszűntek [236].

A PLMD és a depresszió összefüggéséről beszámolt néhány vizsgálat [22, 176, 237], azonban valószínűsíthető, hogy az összefüggés részben az inszomnia egyidejű fennállásának a következménye, köszönhetően a depresszió és az inszomnia közötti szoros kétirányú kapcsolatnak [238].

Mivel a PLMS –akárcsak az RLS- a dopaminerg rendszer zavarához köthető, felmerül a kérdés, vajon összefügg-e egy másik dopaminerg rendszer zavarához köthető betegséggel, a Parkinson-kórral (PD). Egy francia vizsgálatban a Parkinson-betegek 17%-ában találtak 15 feletti PLMS indexet szemben a normál kontrollok 8%-ával. Azok a betegek, akik a PD camptocormiás –azaz a törzs flexiójával járó- formájában szenvedtek 42%-ban tapasztalták emelkedett PLMI jelenlétét, amely nem járt az alvásminőség romlásával, sem fokozott nappali álmosággal [239]. Wetter vizsgálatában szintén többszöröse volt a PLMI a PD betegek körében, mint a kontrollokban (68,3/óra vs. 13,9/óra). Ezutóbbi vizsgálatban a betegek két héttel a PSG előtt megszakították az antiparkinson szerek szedését [240].

2.6. A PLMS jelentősége

2.6.1. PLMS, szubjektív alvásminőség és a nappali tünetek

A nappali tünetek jelenléte fontos a kezelés szempontjából, de a PLMS és a nappali aluszékonyság közti kapcsolat korántsem egyértelmű. Kimutatták, hogy a PLMS –különösen idősök körében- nem mutat összefüggést a nappali aluszékonysággal [172], míg fiatalabb populáción végzett vizsgálat ezzel ellentétes eredményre jutott [176]. Továbbá az is vitatott, hogy a PLMS összefüggésben van a szubjektív alvásminőséggel. Néhány vizsgálat beszámol csekély mértékű, de szignifikáns kapcsolatról [20, 25], más tanulmány azonban nem erősíti ezt meg [22, 241].

Számos kutatásban keresték a szubjektív tünetek és a PLMI közötti összefüggést [20-25]. Míg néhány vizsgálat arról számol be, hogy a mozgások, az alvás fragmentációja következtében rontják a szubjektív alvás minőségét [20], addig más tanulmányok nem találtak kapcsolatot a PLMS mennyisége és a nappali álmoság [21-24] vagy az alvás minősége között [25].

A fentiek alapján tehát elmondható, hogy a PLMS jelenléte a PSG regisztrátumon még egy nappali álmosággal vagy inszomniával küzdő beteg esetében sem jelent egyértelmű ok-okozati viszonyt e tényezők között. Az inszomnia és a nappali funkciózavar mögött is meghúzódhatnak más alvászavarok vagy akár pszichológiai tényezők, így gyakran alapos klinikai interjúra van szükség ahhoz, hogy a mögöttes okokat feltárjuk. A klinikai gyakorlatban amennyiben az alvászavar mögött más oki tényező nem áll, a PLMS-t lehet annak tekinteni, mely esetben a PLMS kezelése javasolható.

2.6.2. A PLMS és kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata

PLMS fennállása és az emelkedett kardiovaszkuláris rizikó kapcsolatát egyre több kutatás veti fel [242, 243]. Több tanulmány számol be a PLMS és a magas vérnyomás, valamint a szívelégtelenség közötti kapcsolatról [26, 27, 244]. Hanly 23 súlyos szívelégtelenségben szenvedő férfit vizsgált. 52%-ban talált átlagban 50 feletti PLMI-t, ez az arány lényegesen felülmúlta a kontrollcsoportban tapasztalt 11%-os gyakoriságot [26]. A PLMS gyakran együtt jár a légzési eseményekkel, amelyek szintén

szívérrendszeri kockázatot jelenthetnek [245, 246]. Ezekben a tanulmányokban azonban az apnoe-hipopnoe index (AHI) közel azonos volt a PLMS-ben szenvedők és nem szenvedők között [26, 27]. Vagyis a PLMS gyakoribb előfordulása szívelégtelenekben nem az esetlegesen társuló alvás alatti légzészavarnak tulajdonítható.

Egy közelmúltban megjelent négy éves követéses vizsgálatban a harminc feletti PLMI 1,31-szeres kockázatot jelentett szívkoszorúér betegség kialakulására nézve idős férfiak körében azokhoz viszonyítva, akiknek PLM indexük 5/óra alatt volt korra és BMI-re való korrekció után [247]. Azonban ha több társváltozóra korrigáltak (diabétesz, magas vérnyomás, depresszió, alkohol, dohányzás, benzidiazepin használat, apnoe-hipopnea index), az összefüggés nem maradt statisztikailag szignifikáns, azonban egy határozott trend észlelhető maradt.

Egy lehetséges magyarázat lehet ezekre az összefüggésekre, a PLMS epizódokhoz kapcsolódó repetitív szimpatikus aktiváció, mely az emelkedett szívfrekvenciában [143-145] és vérnyomásban [146-148] nyilvánul meg. Az éjjeli szimpatikus hiperaktiváció nappali hipertóniához vezethet, ami hosszabb fennállás alatt bal kamra hipertrófiát okoz és kezeletlen esetben szívelégtelenséghez vezet. Több vizsgálat is megerősítette, hogy a PLMS együtt jár a szívfrekvencia növekedésével, és ha magasabb frekvenciát tartalmazó mikroébredések csatlakoznak a lábmozgásokhoz, akkor a szívritmus emelkedése is kifejezettebb [144, 220]. Guggisberg és munkatársai arra keresték a választ, vajon a PLMS idején jelentkező szimpatikus aktiváció specifikus-e a kórképre, vagy bármely más, alváskor jelentkező random, nem periodikus mozgásra is jellemző [248]. A szívfrekvencia változás minden esetben –idiopátiás PLMS, izolált lábmozgás, és légzésfüggő lábmozgás esetén egyaránt- az EEG-változás előtt kezdődött. A szimpatikus aktivitásfokozódás nagyobb volt PLMS-ben, mint bármelyik másik mozgástípusban [248].

Az autonóm aktivációt tükröző másik paraméter a vérnyomás. Egy viszonylag friss kutatásban nyugtalan láb szindrómás betegeket vizsgálva a PLMS súlyosságával egyenes arányban, egyre nagyobb valószínűséggel találtak magas vérnyomást [249], ugyanakkor a súlyosabb magas vérnyomással rendelkező betegek között nagyobb volt a PLMS előfordulása [250]. Más tanulmányok vizsgálták a periodikus lábmozgások és vérnyomásemelkedés időbeli viszonyát, valamint azt, hogy a lábmozgások mikroébredéssel vagy anélkül, illetve ébrenlétkor milyen mértékű

vérnyomásemelkedéssel járnak. Szignifikáns vérnyomásemelkedés a lábmozgás megjelenése után mérhető, és nagyobb mértékű emelkedés tapasztalható, ha a PLMS mikroébredéssel együtt fordult elő, mint a mikroébredés nélküli lábmozgások esetében [147, 148].

Vesebetegek körében –a gyakori előfordulás ellenére- nagyon kevés adat áll rendelkezésre a PLMS jelentőségéről, a vele kapcsolatot mutató tényezőkről. Benz és munkatársai dializáltak túlélési idejét vizsgálták a PLM index függvényében. Ha a PLMI 20 alatt volt a 20 hónapos túlélés meghaladta a 90%-ot, ezzel szemben a 20 vagy afeletti index esetén a túlélés mindössze 50% volt, 80 feletti PLMI esetén pedig mindössze 6 hónap volt az átlagos túlélés [15]. Sajnos a halálozás okáról nem voltak adatok, azonban a szerzők feltételezték, hogy a PLMS-hez kapcsolódó alvásfragmentáció, illetve az ezzel járó kardiovaszkuláris terhelés vezethetett emelkedett mortalitáshoz ezen betegek körében. Vese-transzplantált betegeknél azonban hasonló adatok nem ismertek.

2.6.3. A PLMS és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolata

A PLMS és stroke kapcsolatáról főként esettanulmányok ismertek, amelyek megegyeznek abban, hogy a PLMS megjelenése a stroke epizód után történt és heteroanamnézis alapján azonosították a PLMS-t. Kang egy 40 éves, bal coronaria radiata területén ischaemiás agyi infarktust elszenvedett férfi esetében számolt be hét nap elteltével a jobb lábon megjelenő PLMS-ről [251]. Egy másik tanulmányban egy 58 éves férfi esetében, aki a baloldali pallidum területén szenvedett el ischaemiás stroke-ot, szintén jobb lábon jelent meg PLMS két nappal az epizód után [252]. Tehát mindkét esetben ellenoldali lábmozgás alakult ki. Egy fiatal primer RLS-es nőbeteg pedig az RLS tünetek felerősödését tapasztalta a jobb bazális ganglionok területén lezajlott ischaemiás stroke epizód után [253]. Egy tanulmány 19 beteget vizsgált, akinek anamnézisében stroke szerepelt és 5 normál kontrollt. A betegek majdnem felében találtak 5 feletti PLMS indexet szemben a kontrollok nyolcadával. A betegek átlagos PLMI-je $11,7 \pm 3,4$ volt, míg a kontrolloké $1,9 \pm 0,7$ [254]. Egy követéses vizsgálat ismert, ami a PLMI és az agyérrendszeri rizikó közötti kapcsolatot vizsgálta, és nem talált összefüggést a két tényező között [247].

2.7. A PLMS terápiája

2.7.1. Dopaminerg kezelés

PLMS kezelése az esetlegesen csatlakozó alvászavar és nappali tünetek függvénye. A beteg tünetmentessége esetén a gyakorlatban nem szoktak gyógyszeres kezelést alkalmazni. Ilyenkor a PLMS mellékletként szerepel a PSG regisztrátumon. Amennyiben a PLMS csak tünetként jelenik meg, akkor mindig a kiváltó ok kezelése élvez prioritást. Mivel a lábmozgások gyakran fordulnak elő légzészavarokkal, így például az obstruktív alvási apnoéhoz társuló periodikus lábmozgás esetén elsődleges az apnoe kezelése.

A PLMS kezelésében első választásként a dopaminerg szerek jönnek szóba. Számos tanulmány igazolja a levodopa, dopamin agonisták hatékonyságát veseelégtelenséghez és a primer RLS-hez kapcsolódó PLMS kezelésében: a tüneteket kedvezően befolyásolják, és a társuló PLM indexet valamint a PLMS-hez társuló mikroébredések indexé is csökkentik [55, 255-257]. A ropinirol és a pramipexol kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban hatékonyan csökkentette RLS betegekben a PLM-et [60, 258].

2.7.2. Benzodiazepinek

A csoportban legtöbbször a clonazepam hatékonyságát vizsgálták. A clonazepam hatékony inszomniával társuló PLMS-ben [259], enyhíti a PLMS súlyosságát, a szubjektív tüneteket, javítja az alvásminőséget [260, 261], illetve leírták kedvező hatását urémiás betegek esetén is [193].

3. SAJÁT KUTATÁSOK

Mind a nyugtalan láb szindróma, mind a PLMS gyakran fordul elő dializált betegek körében [11, 30, 160, 223-225]. Transzplantáltak körében azonban nem, vagy csak kevés adat áll rendelkezésre az RLS és PLMS előfordulásáról és következményeiről [15, 17, 227].

Kutatásomnak három célkitűzése volt: elemeztem a nyugtalan láb szindróma összefüggését két fontos klinikai végponttal, az életminőséggel és a halálozással vesetranszplantáltak körében, valamint a periodikus lábmozgászavar előfordulását vizsgáltam összehasonlítva a várólistás dializált és transzplantált populációt, valamint ezen betegcsoportban elemeztem a PLMS klinikai jelentőségét, azaz a szív- és agyérrendszeri kockázatát.

3.1. Célkitűzések

3.1.1. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolatának vizsgálata vesetranszplantált betegek körében

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a nyugtalan láb szindróma jelenléte rosszabb életminőséggel jár együtt [17, 45]. Nem ismert azonban, hogy vesetranszplantált betegekben milyen összefüggés áll fenn az életminőség egyes aspektusai és az RLS között. Vizsgálatom első részében a KDQoL skálával mért életminőség és az RLS kapcsolatát elemeztem többváltozós modellek segítségével. E többváltozós modelleket használtam annak a kérdésnek a megközelítéséhez is, hogy az inszomniás panaszok súlyossága miként befolyásolja az RLS és életminőség kapcsolatát. Elemzéseim során a következő hipotéziseket ellenőriztem:

- A nyugtalan láb szindrómás betegek lényegesen rosszabb életminőségről számolnak be a legtöbb KDQoL életminőséggel foglalkozó tartományban, mint az RLS tüneteit nem mutató résztvevők.
- Az RLS és a rosszabb életminőség közötti kapcsolat nem magyarázható teljes mértékben az inszomnia tüneteivel.

3.1.2. A nyugtalan láb szindróma és mortalitás kapcsolatának prospektív vizsgálata

Több vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy az RLS és a PLMS jelenléte a mortalitás előrejelzője dializált populációban [15-17, 168]. Feltételezik, hogy ennek hátterében kardiovaszkuláris tényezők is szerepet játszhatnak [10, 168].

A vesetranszplantáltak várható élettartama elmarad a lakosság körében mért szinttől és rosszabb életkilátásaik elsősorban kardiovaszkuláris okokra vezethetők vissza [143-148]. Ezért prospektív tanulmányban vizsgáltam a transzplantált (Tx) betegek között az RLS és a mortalitás kapcsolatát. Elemzésemben egyéb fontos – a halálózást potenciálisan befolyásoló – tényezőket is figyelembe vettem többváltozós Cox regressziós modell segítségével.

Ebben a vizsgálatban a következő volt a hipotézis:

- Az RLS jelenléte vesetranszplantált betegek magasabb halálózásának szignifikáns, önálló rizikófaktora.

3.1.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében

Ezidáig egyetlen tanulmány ismert, amely a PLMS súlyosságának változását vizsgálta vesetranszplantáció után [227]. Beecroft és munkatársai 18 dializált beteget követtek veseátültetés után, és PLMI szignifikáns csökkenését tapasztalták. Dializált betegeken folytatott vizsgálat a PLMS és a mortalitás kapcsolatát tanulmányozta [15]. Benz és munkatársai dializáltak túlélési idejét rövidebbnek találták a PLM index függvényében. 20 alatti PLMI estén a 20 hónapos túlélés meghaladta a 90%-ot, ezzel szemben a 20 vagy afeletti index esetén a túlélés 50%-ra csökkent [15]. Egy most megjelent követéses tanulmány szintén felhívja a figyelmet a PLMS és a kardiovaszkuláris kockázat összefüggésére. Idős férfiak között a harminc feletti PLMI 1,31-szeres kockázatot jelentett szívkoszorúér betegség kialakulására nézve azokhoz képest, akiknek PLM indexük 5/óra alatt volt [247]. Transzplantált betegeknél azonban az előbbiekhöz hasonló adatok nem ismertek. A PLMS összefüggése az agyérrendszeri

betegségekkel ellentmondásos: néhány tanulmány ugyan felveti a PLMS és az agyérbetegségek kapcsolatának lehetőségét [251, 254], azonban a már említett követéses vizsgálat nem talált összefüggést a PLMS és az agyérrendszeri rizikó között [247]. Vesebetegek esetében azonban nincs adat a két tényező kapcsolatát illetően.

Keresztmetszeti vizsgálatom célja, hogy felmérjük a PLMS prevalenciáját, továbbá PLMS és kardio-, illetve cerebrovaszkuláris kockázatot nagyszámú vesetranszplantált és várólistás dializált mintán.

A következő hipotéziseket állítottam fel:

- A PLMS gyakrabban fordul elő várólistás dializált betegek körében, mint transzplantáltakban (Tx).
- A súlyos PLMS jelenléte magasabb kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval jár együtt mindkét betegcsoportban.

3.2. Módszerek

A TransQOL-HU (Transplantation and Quality of Life-Hungary Study) keresztmetszeti vizsgálat során transzplantációs várólistán lévő dializált és vesetranszplantált betegek alvás- és hangulatzavarait, valamint egészséggel kapcsolatos életminőségét vizsgáltuk kérdőíves módszerrel. Rögzítettük továbbá az alapvető szocio-demográfiai adatokat, laboratóriumi paramétereket és a vesebetegség kórtörténetét. A vizsgálat ezt követő prospektív szakaszában a vesetranszplantált betegek halálózásáról és graftelégtelenségéről gyűjtöttünk adatokat 4 éven át. A poliszomnográfos alvásvizsgálatra a SLEPT (SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation Study) vizsgálat keretében a vesetranszplantált betegek közül random kiválasztott pácienseket, valamint négy dialízis-centrum transzplantációs várólistán szereplő dializált betegeit kértük fel (lásd később).

3.2.1. Betegminta a nyugtalan láb szindróma vizsgálatához

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika által gondozott, 18 évet betöltött betegeket (n=1067) kértük fel a vizsgálatban való részvételre. A betegek 1977 és 2002 között estek át vesetranszplantáción, valamennyien stabil graftfunkcióval rendelkeztek. 2003 januárjában mintegy 1600 vesetranszplantált beteg

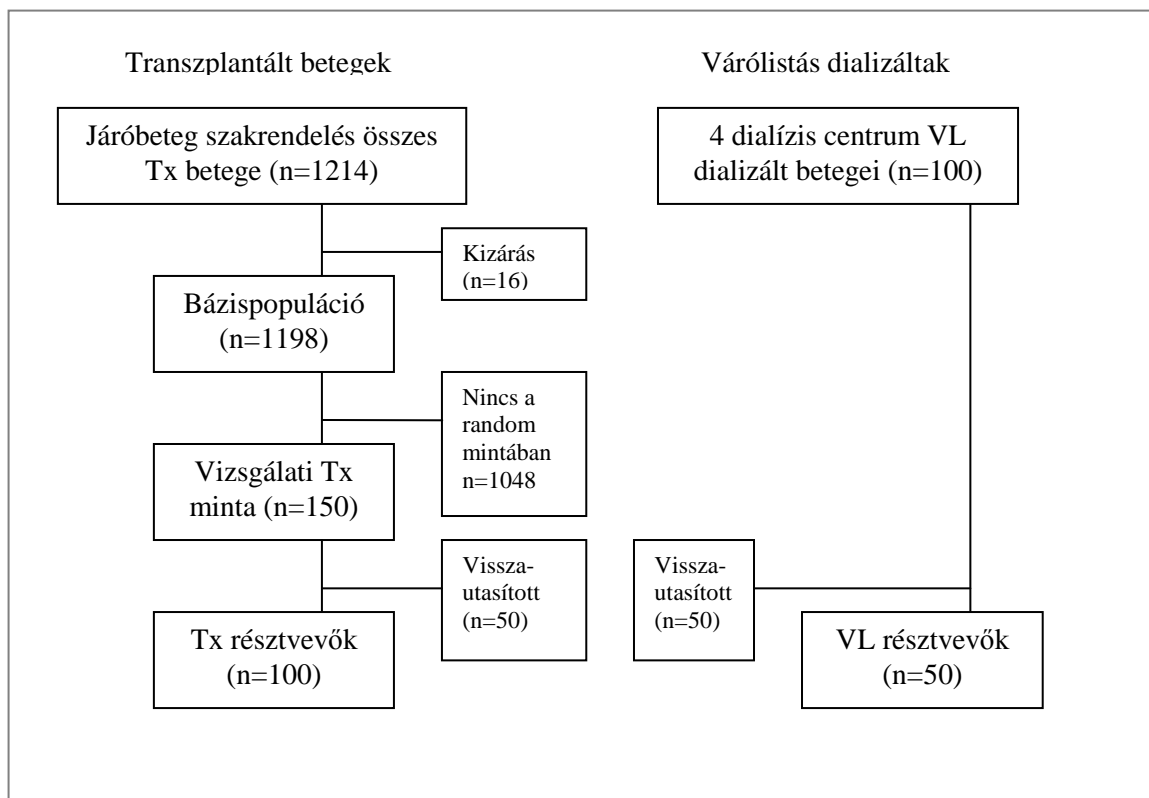
élt működő vesegrafttal Magyarországon, vagyis az 1067 fős minta a teljes magyar vesetranszplantált populáció kétharmadát tette ki. Kizárási kritériumként demencia fennállását vagy a részvétel visszautasítását alkalmaztuk. A felmérésnek ez a szakasza 2002 augusztusától 2003 februárjáig zajlott le. Innen származnak a nyugtalan láb szindróma, inszomnia és életminőség keresztmetszeti vizsgálatának adatai.

3.2.2. Követéses szakasz

A kezdeti adatfelvételtől követtük a betegeket mintegy 4 éven keresztül (medián: 46 hónap; IQT: 6 hónap). A kimenetellel kapcsolatos adatokat elektronikus adatbázisunkba gyűjtöttük. A halálozás okáról a betegkartonokból tájékozódunk. Három kimenetelt definiáltunk: halál működő grafttal, visszatérés dialízis terápiához, és az előbbieket kombinációja, azaz halál működő grafttal vagy visszatérés dialízis kezeléshez. A dialízisre visszakerült személyeket nem követtük tovább, vagyis a graftelégtelenséget, illetve a követési idő leteltekor befejeződő vizsgálatot az adott hónaphoz tartozó cenzorált eseményként vettük figyelembe a túlélési analízisek során. Az RLS és mortalitás kapcsolatának elemzése vesetranszplantált betegeknél az előző pontban összefoglalt kezdeti keresztmetszeti vizsgálat és a követéses szakasz adatain alapszik.

3.2.3. Betegminta a polyszomnográfias vizsgálathoz

Vizsgálatunkhoz 1214 pácienszt választottunk ki, mindenkit, aki 2006. december 31-ig rendszeresen megjelent járóbeteg transzplantációs szakrendelésen (Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study). A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: OSA vagy PLMS korábbi diagnózisa, 3 hónapnál rövidebb első dialíziskezelés vagy transzplantáció óta eltelt idő, aktív vagy akut fertőző betegség, egy hónapon belüli kórházi tartózkodás, valamint három hónapon belüli műtét. Így 1198 beteg alkotta a bázispopulációt. Ebből a mintából random módon választottunk ki 150 transzplantált beteget (1. ábra). A várólistás dializáltak csoportját a 4 legnagyobb budapesti dialíziscentrum páciensei alkották (n=100).



1.ábra. Betegek beválogatása a polyszomnográfias vizsgálatba.

3.2.4. Adatgyűjtés

A demográfiai adatokat és a kórtörténetet a vizsgálatba való bevonás alkalmával rögzítettük. Gyűjtöttük a korra, nemre, végzettségre, vesebetegség etiológiájára és a diabétesz jelenlétére vonatkozó adatokat.

A laboradatokat a betegek kártonjaiból és a kórházi elektronikus adatbázisból nyertük ki. Rögzítettük a hemoglobin szintet (Hb), a vasháztartásra vonatkozó adatokat (szérum vas, szérum transferrin, transferrin szaturáció (TSAT)), a szérum kreatinin és albumin, az urea nitrogén (BUN) és a CRP szintet, valamint a szérum koleszterin, triglicerid, HDL és LDL koleszterin szintet. A vesefunkció (becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, bGFR) becslésére az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formulát használtuk [262].

A transzplantációra vonatkozóan a gyógyszerekről (beleértve az immunszuppresszív kezelést), a transzplantáció dátumáról és az azóta eltelt időről gyűjtöttünk adatokat.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta (TUKÉB: 70/2002, 67/2002, 4/2007). A betegek a vizsgálatba való bekerülésük előtt szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a tanulmány céljairól és protokolljáról, és aláírással igazolták beleegyezésüket.

A résztvevők egy validált kérdőívekből álló csomagot töltöttek ki, amely tartalmazta az Athén Inszomnia Skálát [263, 264], a Center for Epidemiologic Studies-depresszió skálát (CES-D) [265], a Kidney Disease Quality of Life életminőség skálát [266], a Berlin alvási apnoe kérdőívet [267], az Epworth nappali aluszékonyági skálát [268] és a Nyugtalan láb szindróma kérdőívet (Restless Legs Syndrome Questionnaire - RLSQ) [100]. A betegek a dialízis kezelés alatt, vagy a transzplantációs klinikán történő szokásos ambuláns gondozás során maguk töltötték ki a kérdőíveket. Amennyiben szükség volt rá, erre külön kiképzett asszisztens, leggyakrabban egy felsőbbéves orvostanhallgató segített a kitöltésben. Erre leginkább látásproblémák vagy mozgáskorlátozottság miatt került sor.

3.2.5. Társbetegségek mérése

A következő társbetegségek jelenlétéről gyűjtöttünk adatokat a betegektől az End Stage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI) [269] alapján: szívbetegség, érbetegség, csont-, tüdő-, és szembetegség, neuropátia, cukorbetegség, illetve egyéb, nem kategorizált betegség. A komorbiditási pontszámot – a betegek válaszai alapján – a társbetegségek számának összegével jellemeztük. Korábbi keresztmetszeti elemzésben ez a pontszám szignifikánsan korrelált az SF-36 életminőség skála több tartományával és a szérum albumin szinttel a dializált és transzplantált betegek között egyaránt [18, 45, 270]. Az eredmények tehát arra utalnak, hogy ez a mutató jól jelzi a betegek általános klinikai állapotát [270]. Ezenkívül használtunk egy széles körben alkalmazott komorbiditási skálát a módosított Charlson Komorbiditás Indexet [271, 272]. Kórlapból gyűjtöttünk adatokat a koronária betegségekre és magas vérnyomásra vonatkozóan. A poliszomnográfias vizsgálatba bevont betegek esetében (SLEPT vizsgálat) vérnyomásmérés is történt, valamint rögzítettünk antropometriai paramétereket és dohányzásra vonatkozó adatokat. A pitvarfibrillációt EKG-val poliszomnográfias vizsgálat során detektáltuk.

3.2.6. A nyugtalan láb szindróma értékelése

A betegek a széles körben elterjedt RLS kérdőívet (Restless Legs Syndrome Questionnaire, RLSQ) töltötték ki [100], amely az IRLSSG által meghatározott diagnosztikus kritériumokon alapszik. A kérdőív nyolc kérdést tartalmaz, mely a 4 diagnosztikus kritériumot is magába foglalja. Csak akkor számít a beteg RLS-re nézve pozitívnak, ha hiánytalanul kitöltötte a kérdőívet, és az összes diagnosztikus kritériumnak megfelelt. Amennyiben a beteg nem válaszolta meg az összes kérdést, kizártuk a vizsgálatból. Az eredeti kérdőívet epidemiológiai vizsgálatban is használták [117], magyar változatát pedig munkacsoportunk különböző krónikus vesebeteg populációkban alkalmazta konzisztens eredményekkel [13, 45]. Az RLS kérdőív magyar verziójának validálása 70 fős dializált vesebeteg csoporton megtörtént. A validálás során egy a nyugtalan láb szindróma felismerésében járatos orvos végezte az RLS diagnosztizálását. A kérdőív szenzitivitása és specificitása 75% és 86,3% volt [101].

3.2.7. A depresszív tünetek értékelése

A depresszív tünetek felmérését a húsz kérdésből álló Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) kérdőívvel végeztük [265]. Magyar validálása során dializált és transzplantált betegek körében jó belső konzisztenciát és teszt-reteszt eredményt mutatott. A kérdőív megbízható eszköznek bizonyult a depresszív tünetek mérésére krónikus vesebetegek körében. A skálán a maximálisan elérhető pontszám 60 pont, a határértéket 18 pontnál állapították meg krónikus vesebetegek körében [273]. Tehát minimum 18 pontot elért betegek a depresszióra nézve fokozott kockázattal bírnak.

3.2.8. Az inszomnia értékelése

Az inszomnia mérését az Athén Inszomnia Skálával (Athens Insomnia Scale, AIS) végeztük [263, 264]. A skála nyolc kérdést tartalmaz, amelyek közül öt az éjszakai (nehezített elalvás, nehezített átalvás, korai ébredés, alvás ideje és minősége), három a nappali tünetekre (közérzet, erőnlét, nappali álmoság) kérdez rá. A maximálisan elérhető pontszám 24, az ajánlott határérték 10 pont, tehát ez és az ennél magasabb

pontszám klinikailag szignifikáns inszomniát jelent. Az Athén Inszomnia Skálát munkacsoportunk validálta, melynek során a kérdőív kiváló pszichometriai mutatókkal rendelkezett [274]. Az eszköz megbízhatóságát alátámasztja, hogy e módszer segítségével a magyar lakosság körében 9%-os inszomnia prevalencia mérhető [274], ami nagyon jó egyezést mutat a nemzetközi irodalomban található adatokkal [275].

3.2.9. Az életminőség mérése

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL) a Kidney Disease Quality of Life (KDQoL) kérdőívvel mértük fel [266]. A KDQoL egy moduláris kérdőív, amely a Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) általános életminőség skála mellett [139] 11 specifikus, a krónikus vesebetegség életminőséget befolyásoló aspektusaira fókuszáló dimenziót tartalmaz [266]. Az általános rész 8 alskálából, összesen 36 kérdésből áll, amelyek a fizikai és mentális egészségre vonatkoznak. A betegség-specifikus rész 11 dimenziót, összesen 43 kérdést tartalmaz. Minden egyes alskálán belül a kapott válaszok alapján egy 0 és 100 közötti pontszám határozható meg, a magasabb pontszám jobb életminőséget jelöl. Korábbi vizsgálatok szerint a skálán mért 5 pontos különbség már klinikailag is releváns [276]. Az eszközt számos nyelvre lefordították, validálták és alkalmazták dializált betegek körében, többek között a jelenleg is zajló nemzetközi DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) vizsgálatban [277, 278]. A kérdőívet a FACIT munkacsoport fordította le magyarra a nemzetközi előírásoknak megfelelően [279]. A magyar változat validálását munkacsoportunk végezte el dializált és vesetranszplantált betegek között egyaránt [280]. A kérdőív teszt-reteszt megbízhatósága és belső konzisztenciája a különböző dimenziókban általában magas volt, összevethető szintet mutatott az eredeti verzióéval. Néhány betegség-specifikus tartomány kevésbé elfogadható pszichometriai paramétereket mutatott, ezek az eredeti változat validálása alapján is problémásnak tűnnek [280]. Éppen ezért az elemzéseim során a vesebetegség-specifikus alskálák közül csak a négy legjobban mérő dimenziót használtam fel („vesebetegség tünetei”, „vesebetegség hatása”, „vesebetegség terhe”, „alvás”).

3.2.10. A nappali álmoság mérése

A nappali álmoság felmérése céljából az alvásmedicinában elterjedt eszközt, az Epworth álmosági skálát (Epworth Sleepiness Scale – ESS) alkalmaztuk [268]. A skála 8 különböző élethelyzetben kérdez rá a betegek által észlelt alváskészletetés mértékére. Az egyes válaszok 0-tól 3-ig terjedő intervallumban pontozhatók, a magasabb pontszámok fokozott álmoságot, aluszékonyságot jelez [268].

3.2.11. Az alvási apnoe rizikójának felmérése

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) kockázatát a Berlin alvási apnoe kérdőívvel mértük [267]. A skála 10 kérdést tartalmaz, amely az OSAS leggyakoribb tüneteire, következményeire és a hipertonia, illetve kórosan magas BMI jelenlétére kérdez rá. A válaszok alapján a páciens OSAS-ra nézve magas vagy alacsony rizikójú csoportba sorolható. A Berlin kérdőív validálását lakosság körében végezték és megbízható mérőeszköznek bizonyult az OSAS szűrésére (pozitív prediktív érték 89%) [267]. A Berlin kérdőív polyszomnografiával történő validálását urémiás betegek körében munkacsoportunk a közelmúltban fejezte be, az adatok feldolgozása és értékelése folyamatban van.

3.2.12. A polyszomnografiás vizsgálat

Standard egy éjszakás polyszomnografiás vizsgálatot a SE I. számú Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumában végeztük. Az alvástádiumok 30 másodperces (s) epochban kerültek értékelésre a hagyományos Rechtschaffen és Kales módszerrel [281].

PLMS értékelése az alábbi kritériumok alapján történt: lábmozgás (LM) ideje: 0,5-5 másodperc; lábmozgások közötti idő: 5-90 másodperc; mindkét lábon előforduló lábmozgás esetén az minősül külön mozgásnak, ha több mint 5 másodperc telik el a két mozgás kezdete között. Egy PLMS ciklusról minimum 4 lábmozgás esetén beszélünk [282]. Periodikus lábmozgás index (PLMI): alvás során az óránkénti lábmozgások száma. A betegeket súlyosság szerint két csoportba soroltuk: enyhe: $15 \leq \text{PLMI} < 25$, és súlyos: $\text{PLMI} \geq 25$. A 25 pontot minősítették klinikailag relevánsnak több vizsgálatban is [27, 224].

Apnoeról akkor beszélünk, ha a levegőáramlás több mint 10 másodpercig (s) megszűnik, hipopnoe esetén a légáramlás több, mint 10 másodpercen keresztül látható módon csökken, és ébredés következik be, vagy az oxigén szaturáció több mint 3%-kal csökken [283]. Az alvási apnoe súlyosságát az apnoe-hipopnoe indexszel (AHI) fejeztük ki, mely az egy óra alatt jelentkező alvás alatti apnoék és hipopnoék számát mutatja.

3.2.13. Transzplantált betegek immunszuppresszív terápiaja

A gyűjtésre került transzplantációhoz kapcsolódó adatok a következők: gyógyszerelés, a transzplantáció előtt a dialízisen töltött idő, a transzplantáció óta eltelt idő, a transzplantáció formája (élő vagy kadaver vese), az akut kilökődések oka és ideje, HLA egyezés, pretranszplantációs antitest titer (PRA/panel reaktív antibodies titer), hideg ischaemiás idő, a donor kora és neme és a megkésztett graft funkció, a kumulatív végstádiumú vesebetegség (ESRD) idő (a legelső kezelésig eltelt idő az ESRD diagnózisa után). A standard immunszuppresszív kezelés a következő gyógyszerekből állt: prednisolon vagy a cyclosporin A mikroemulziós formája (CsA) vagy tacrolimus mycofenolát-mofetillemel, azatioprinnal everolimusszal vagy sirolimusszal kombinálva.

3.2.14. A kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris kockázat becslése

A tíz éves koronária megbetegedés kockázat becslése minden beteg esetén a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján történt (LDL koleszterinnel számolva). Ehhez hasonlóan számítottuk a 10 éves stroke rizikót is a módosított Framingham stroke rizikó skálával [284, 285]. A vérnyomásmérés háromszor történt 10 perces szünetekkel, majd ezen adatokból átlagot számítottunk.

3.2.15. Statisztikai analízis

A statisztikai analízist SPSS 15.0 és SAS 9.1 programmal végeztük. Az eredményeket százalékban, átlagolva (\pm standard deviáció/SD) vagy mediánban (interquartilis távolság/IQT) adtuk meg. A folytonos változókat Student t teszt vagy Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategorikus változók elemzése a χ^2 teszt alkalmazásával történt. Korrelációk vizsgálatát Pearson illetve Spearman módszer segítségével végeztük. Az AIS pontszámmal önálló kapcsolatot

mutató tényezők vizsgálatára többváltozós binomiális regressziós modellt alkalmaztunk, mivel a kimeneti változó eloszlása igen nagymértékben eltért a normál eloszlástól. A különböző életminőség alsókálakon belül elért pontszámok és az RLS független kapcsolatát többváltozós ordinális regressziós modellekkel vizsgáltuk. Az RLS és mortalitás kapcsolatának prospektív elemzéséhez Kaplan-Meier túlélési görbét, illetve egy- és többváltozós Cox proporcionális kockázati modelleket alkalmaztunk. A PLMS, a kardio -és cerebrovaszkuláris rizikótényezők elemzéséhez a Framingham kockázati értékeken logaritmikus transzformációját hajtottam végre, hogy lineáris regressziós modell megfelelően illeszkedjen. A varianciát befolyásoló tényezők a független változók közötti kollinearitás jellemzésére szolgálnak. A Framingham skálák és a PLMI közti lineális összefüggést az úgynevezett „fractional polynomial” módszerrel és „restricted cubic spline” segítségével becsültem. A súlyos PLMS prediktorait logisztikus regressziós modellben analizáltam. A modellekben tesztelendő magyarázó változókat teoretikus megfontolások alapján választottam ki: olyan tényezőket vizsgáltam, amelyek irodalmi adatok vagy saját korábbi eredményeink szerint összefüggést mutattak a kimeneti változóval. Mindegyik elemzésben kétoldalú tesztet végeztünk, és az eredményt akkor fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, ha p kisebb volt, mint 0,05.

3.3. Eredmények

Az eredmények bemutatását a vesetranszplantált kohorszok rövid jellemzésével kezdem. Ezután leírom az RLS prevalenciáját és az azzal kapcsolatban álló szociodemográfiai és klinikai paramétereket. Ezt követően térek rá az eredmények részletes ismertetésére, az előző pontban megfogalmazott hipotézisek megválaszolására.

3.3.1. A nyugtalan láb szindróma elemzéséhez felhasznált betegminta jellemzői

Az alább látható táblázat (4. táblázat) mutatja a vesetranszplantált (Tx) csoport főbb jellemzőit. A betegek átlagéletkora 49 ± 12 év és 60%-uk volt férfi. 12%-ban volt jelen vashiány, 17%-uk diabéteszes volt.

4. táblázat: A vesetranszplantált (Tx) betegcsoport főbb jellemzői

	Tx csoport (n=1067)
Életkor (átlag \pm SD) (év)	49 \pm 12
Férfi (%)	60
RLS jelenléte (%)	5
Epworth álmosági skála pontszám (medián; IQT)	5 (5)
AIS pontszám (medián;IQT)	3 (4)
Inszomnia (%)	8
CES-D pontszám (medián; IQT)	9 (11)
Depresszió (%)	22
Vashiány (TSAT<20%)	12
Dialízisen töltött idő (hónap) (medián; IQT)	23 (29)
Diabétesz (%)	17
Társbetegségek száma (medián; IQT)	2 (2)
Hemoglobin (átlag \pm SD) (g/l)	132 \pm 19
Szérum albumin (átlag \pm SD) (g/l)	42 \pm 3
Iskolázottság (%):	
8 általános vagy kevesebb	18
szakmunkás	28
érettségi	33
egyetemi vagy főiskola	21

TSAT: transferrin szaturáció, RLS: nyugtalan láb szindróma, CES-D: Center for Epidemiologic Study-Depression Scale, IQT: Interquartilis Távolság, AIS: Athen Inszomnia Skála

A krónikus veseelégtelenséghez vezető leggyakoribb kórkép a krónikus glomerulonefritisz volt (17%), gyakoriságban ezt követte a diabéteszes nefropátia (14%), az autoszomális policisztás vesebetegség (12%), a krónikus pielonefritisz és intersticiális nefritisz (11%), a hipertenzív nefropátia (8%) és az egyéb vagy ismeretlen eredetű vesebetegség (38%). A betegek 9%-a esett át már korábban egy vagy több vesetranszplantáción.

A betegek 70%-át kezelték ciklosporin A-val, 87%-át szteroiddal. A betegek 63%-a szedett mikofenolsavat, 16%-a takrolimuszt és 13%-a azatioprint. Mindössze 20 transzplantált beteg (2%) részesült szirolimusz terápiában.

3.3.2. A nyugtalan láb szindróma előfordulása a vesetranszplantált betegek körében

Az 1067 Tx betegből 108 transzplantált beteg utasította el az RLS kérdőív kitöltését és 143 beteg adott vissza hiányos kérdőívet. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az RLS kérdőívet kitöltők és nem kitöltők között a legtöbb változó tekintetében (kor, nem, diabétesz jelenléte, hemoglobin, albumin, CRP és transzplantáció óta eltelt idő). A nyugtalan láb szindróma prevalenciája 5%-os volt vesetranszplantáltak között.

3.3.3. A nyugtalan láb szindróma korrelátumai a vesetranszplantált betegek között

A Tx populáción belül a nyugtalan láb szindrómás és RLS-ben nem szenvedő betegek főbb adatait az 5. táblázat foglalja össze. A betegek átlagos életkora és nemi eloszlása hasonlított a nyugtalan láb szindrómában szenvedő és nem szenvedő csoportokban. Nem találtunk különbséget az iskolázottságban sem a két csoport között.

5. táblázat: a nyugtalan láb szindrómás és RLS-ben nem szenvedő betegek főbb jellemzői a Tx csoportban

	RLS (n=39)	RLS nélkül (n=777)	Szignifikancia szint
Férfi (%)	59	59	NS
Életkor (átlag \pm SD) (év)	51 \pm 11	49 \pm 13	0,14
Transzplantáción töltött idő (medián; IQT) (hónap)	61 (96)	53 (59)	NS
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónap)	26 (42)	23 (28)	0,06
Szérum albumin (átlag \pm SD) (g/l)	41 \pm 4	42 \pm 3	NS
Hemoglobin (átlag \pm SD) (g/l)	127 \pm 20	133 \pm 19	<0,05
bGFR (ml/perc/1,73m ²) (átlag \pm SD)	42 \pm 20	50 \pm 23	<0,05
CES-D pontszám (medián; IQT)	16 (16)	9 (12)	<0,001
Depresszió (%)	49	21	<0,001
AIS pontszám (medián (IQT))	6 (7)	2 (4)	<0,001
Inszomnia (%)	24	7	<0,001
Epworth álmosági skála pontszám (medián; IQT)	7 (8)	5 (5)	0,001
Vashiány (TSAT<20%)	26	11	<0,05
Diabétesz (%)	11	17	NS
Társbetegségek száma (medián; IQT)	3 (3)	2 (2)	<0,05

TSAT: transferrin szaturáció, RLS: nyugtalan láb szindróma, CES-D: Center for Epidemiologic Study-Depression Scale, IQT: Interquartilis Távolság, AIS: Athen Inszomnia Skála, bGFR: becsült Glomerulus Filtrációs Ráta

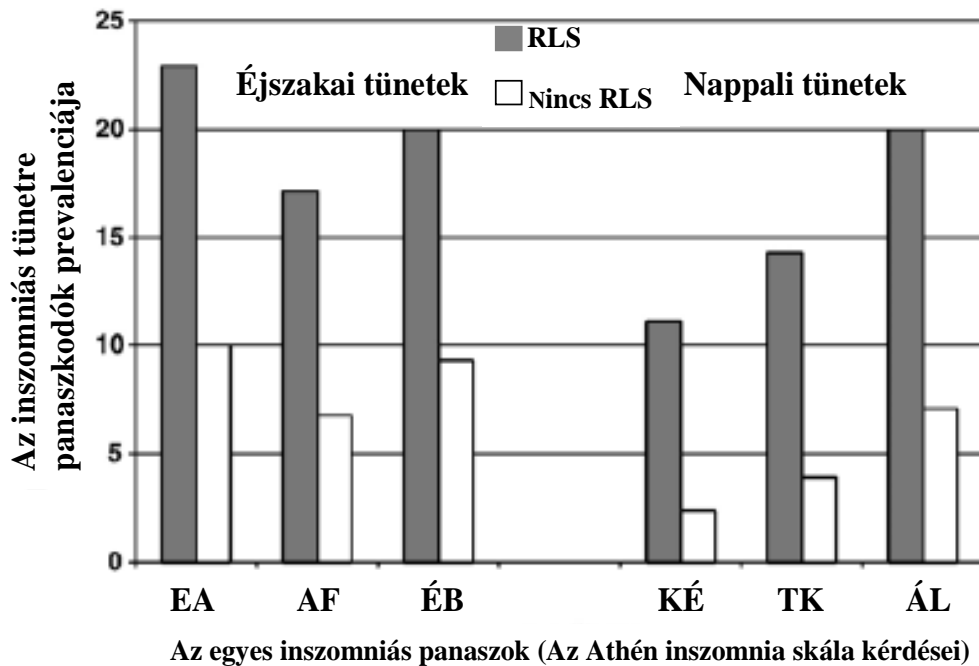
A nyugtalan láb szindrómás csoporton belül gyakoribb volt a vashiány és e betegek szignifikánsan alacsonyabb hemoglobin szinttel rendelkeztek. A cukorbetegség hasonló gyakorisággal fordult elő az RLS szindrómában szenvedő és nem szenvedő

beteg körében, és az RLS prevalenciája is hasonló volt a cukorbeteg és a nem cukorbeteg körében (3% vs 5%; $p=NS$). A nyugtalan láb szindrómás betegek több társbetegségről számoltak be, mint tünetmentes társaik, és a társbetegségek számával emelkedett az RLS prevalenciája is. Az RLS-ben szenvedők vesefunkciója rosszabb volt (RLS: $42\text{ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vs. RLS nélkül: $50\text{ml/perc}/1,73\text{m}^2$; $p<0,05$). A bGFR alapján képzett vesefunkció romlása együtt járt az RLS gyakoriságának emelkedésével.

Az RLS szignifikáns mértékben gyakrabban fordult elő a szteroidot nem szedő (9% vs. 4%; $p<0,05$), mint a szteroidot szedő betegek esetében. Semmilyen más immunszuppresszív gyógyszer szedése és az RLS előfordulása között nem volt kimutatható összefüggés.

3.3.4. Az RLS és inszomnia összefüggése

Az RLS-ben szenvedő betegek között háromszor nagyobb az inszomnia gyakorisága (24% vs. 7%; $p<0,001$), összehasonlítva RLS-ben nem szenvedő társaikkal, illetve az RLS-es betegek szignifikánsan magasabb pontszámot értek el az Athén Inszomnia Skálán (medián 6 vs. 2; $p<0,001$). Az AIS egyes alskáláit összehasonlítva az RLS-es betegek gyakrabban szenvedtek az inszomnia egyes tüneteitől. A nyugtalan láb szindrómás betegek majdnem negyedének jelentett problémát a túl hosszú alváslátencia, ötödüknek pedig a gyakori éjszakai felébredés, míg a nem RLS-es csoportban kevesebb mint feleannyian szenvedtek ezektől a tünetektől. Az inszomnia nappali következményeiről (rossz közérzet, nappali álmoság, csökkent teljesítőképesség) szintén gyakrabban számoltak be az RLS-ben szenvedő betegek (2. ábra).



2. ábra: Az RLS összefüggése az egyes inszomnia tünetekkel a Tx populációban

EA: elalvási nehézség; AF: alvásfenntartási nehézség; ÉB: korai ébredés; KÉ: rossz közérzet; TK: csökkent teljesítőképesség; Ál: nappali álmoság

Negatív binomiális modellben vizsgáltuk meg, hogy az RLS milyen mértékben határozza meg az AIS-n elért pontszámot, azaz az inszomnia súlyosságát (6. táblázat). Az RLS bizonyult a legmeghatározóbb független prediktornak korra, nemre, hemoglobin szintre, bGFR-re, társbetegségek számára, depressziós tünetek jelenlétére és az OSAS magas rizikójára történő korrekciót követően (EH=1,4; 95%KI: 1,07-1,83; $p<0,05$)

6. táblázat. Negatív binomiális modell. Fügő változó AIS pontszám

	EH	95% KI		Szignifikancia szint
		Alsó	Felső	
Életkor (1 év növekedés)	1,001	0,996	1,01	NS
Nem (nő)	1,07	0,99	1,22	NS
Hemoglobin (1 g/l emelkedés)	0,999	0,996	1,003	NS
bGFR (1 ml/perc/1,73m ² emelkedés)	0,999	0,996	1,002	NS
Társbetegségek száma (1 növekedés)	1,07	1,03	1,11	<0,001
OSAS jelenléte	1,34	1,17	1,53	<0,001
CES-D pontszám (depresszió)	1,04	1,04	1,05	<0,001
RLS jelenléte	1,4	1,07	1,83	<0,05

RLS: nyugtalan láb szindróma, CES-D: Center for Epidemiologic Study-Depression Scale, OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome, obstruktív alvási apnoe szindróma, bGFR: becsült Glomerulus Filtrációs Ráta

3.3.5. RLS és életminőség összefüggése

A nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek mind az általános fizikális ill. mentális, mind a vesebetegség-specifikus életminőség alskálákon szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el, mint nem RLS-es társaik (7. táblázat).

7. táblázat. Életminőség alskálákon elért pontszámok mediánjai RLS-ben szenvedők és nem szenvedők körében

Életminőség tartományok	RLS (n=35) medián (IQT)	RLS nélkül (n=750) medián (IQT)	Szignifikancia szint
Általános SF-36 skála			
Erőnlét	60 (40)	80 (35)	0,001
Fizikai szerep	0 (25)	75 (75)	<0,001
Fájdalom	55 (48)	88 (45)	<0,001
Általános egészség	30 (20)	50 (40)	<0,001
Érzelmi szerep	0 (100)	100 (67)	<0,001
Hangulat	56 (36)	80 (32)	<0,05
Társas kapcsolatok	63 (38)	88 (38)	<0,001
Vitalitás	50 (30)	70 (35)	<0,001
Vesebetegség-specifikus alskálák			
Tünetek	75 (25)	89 (18)	<0,001
Vesebetegség hatása	69 (25)	88 (25)	<0,001
Vesebetegség terhe	63 (38)	75 (38)	<0,001
Alvás	58 (33)	78 (25)	<0,001

Többváltozós elemzés

Annak további elemzésére, hogy az RLS független kapcsolatban áll-e az egyes életminőség alskálákkal, ordinális logisztikus regressziós modellt építettünk, melyben olyan változókra korrigáltunk, melyek kapcsolatot mutattak az életminőséggel. Kimeneti változóként minden egyes modellben más és más életminőség alskála pontszám szerepelt, míg magyarázó változóként az RLS mellé a következő szociodemográfiai és klinikai változókat léptettük be: életkor, nem, bGFR, transzplantáció óta eltelt idő, dialíziskezelés kezdete óta eltelt idő, szérum albumin, hemoglobin, társbetegségek száma, iskolázottság és CES-D pontszám (8. táblázat bal oldali oszlopai). Az RLS még ezektől a fontos tényezőktől függetlenül is szignifikáns kapcsolatban állt az összes elemzett életminőség tartományban elért pontszámmal. Az

alvás minősége szoros kapcsolatban áll mind az RLS-sel, mind az életminőséggel. Ezért következő lépésben az AIS pontszámot is beléptettük ezekbe a modellekbe független változóként annak kiderítésére, hogy az RLS és a rosszabb életminőség közötti összefüggést mennyiben határozzák meg az inszomniás panaszok. A 8. táblázat jobb oldali oszlopaiban látható eredmények szerint az RLS és az alacsonyabb életminőség pontszámok közötti kapcsolat két tartományban maradt szignifikáns az inszomniára történő korrekciót követően: ezek a „szerep korlátozódása fizikális állapot miatt” és a „fájdalom” dimenziók voltak.

8. táblázat. Ordinalis regressziós modell. Kimeneti változók az egyes életminőség alszálak.

Életminőség tartományok	AIS nincs a modellben				AIS szerepel a modellben			
	EH	95% KI		Szignifikancia szint	E	95% KI		Szignifikancia szint
		Alsó	Felső			Alsó	Felső	
Általános SF-36								
Vitalitás	2,08	1,05	4,17	<0,05	1,72	0,86	3,44	0,12
Fájdalom	2,38	1,2	4,76	<0,05	2,13	1,08	4,17	<0,05
Fizikai szerep	7,69	3,33	16,67	<0,001	6,67	2,94	16,67	<0,001
Vesebetegség-specifikus								
Tünetek	2,33	1,09	5	<0,05	2	0,93	4,35	0,08
Vesebetegség hatása	2,27	1,1	4,76	<0,05	2,08	1,0	4,35	0,051
Alvás	2,33	1,18	4,76	<0,05	1,61	0,78	3,33	0,2

Az RLS-hez (jelen van/nincs jelen), mint független változóhoz tartozó esélyhányadosok vannak feltüntetve, az egyes életminőség tartományok a függő változók. A következő független változókat léptettük még be a modellbe: életkor, nem, bGFR, transzplantáció óta eltelt idő, dialízisen töltött idő, szérum albumin, hemogloblin, társbetegségek száma, iskolázottság, CES-D pontszám, illetve második lépésben (jobb oldalon) az AIS pontszám

3.3.6. RLS és mortalitás összefüggése

A minta demográfiai és alapvető jellemzői

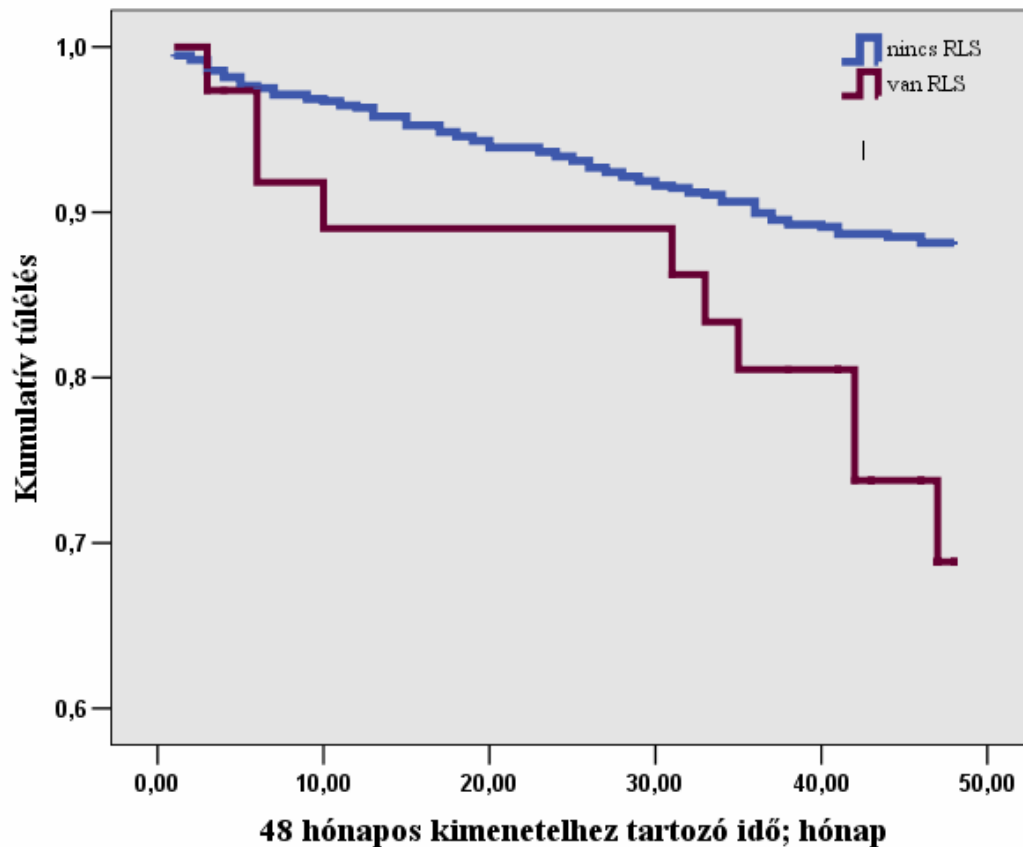
A követés során 12 beteget tévesztettünk szem elől, így 804 beteg adatai kerültek végső elemzésre. A betegek alapadatait a 4. táblázat foglalja össze.

Az RLS-es és nem RLS-es betegek adatait összehasonlítva az RLS-es betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a vashiányosok aránya, több társbetegségtől szenvedtek, kevesebben szedtek szteroidot (5. táblázat).

Közel 4 éven át követtük a kohort mintát. A 2765 beteg-év alatt 97 beteg halt meg (nyers mortalitási ráta = 35/1000 beteg-év) és 2595 beteg-év során 63 beteg került vissza dialízisre (graftelégtelenségi nyers ráta = 24/1000 beteg-év). A követés alatt az elhunyt betegek 24%-a halt meg kardiovaszkuláris okok miatt, 19% halt meg malignus kórképben, 27%-ban fertőzőes szövődmények, 30%-ban egyéb vagy ismeretlen okok álltak a halálozás hátterében. A halálokok nem különböztek a nyugtalan láb szindrómás és RLS nélküli csoportokban.

Rizikófaktorok egyváltozós analízise

A halálozási ráta magasabb volt az RLS-es betegcsoportban összehasonlítva a nem RLS-es társaikkal (26% vs. 11%). Az RLS-es betegek kumulatív túlélése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint nem RLS-es társaiké, ahogy ezt az alább látható Kaplan-Meier görbe is mutatja (Log Rank: $p < 0,01$) (3. ábra).



3. ábra. Kaplan-Meier görbe. Az RLS-es és nem RLS-es betegek kumulatív túlélése

A negatív kimenetellel kapcsolatot mutató tényezőket egyváltozós Cox regressziós modellel határoztuk meg (9. táblázat). Az RLS szignifikáns prediktornak bizonyult a halálra nézve, hasonlóan a kor, a férfi nem, a diabétesz jelenléte, az alacsonyabb bGFR, albumin és hemoglobin szint, a magasabb CRP szint és a transzplantáció óta eltelt idő is kapcsolatot mutat a mortalitással. Azonban a dialízisre való visszakerüléssel, azaz a graftelégtelenséggel az RLS jelenléte nem áll kapcsolatban.

9. táblázat. Univariáns Cox regressziós modell. Fügő változó: mortalitás illetve visszatérés dialízisre

	Mortalitás			Visszatérés dialízisre		
	HR	95% KI	Szign. szint	HR	95% KI	Szign. szint
RLS jelenléte	2,53	1,31-4,87	<0,01	1,73	0,63-4,76	NS
Életkor (1 év növekedés)	1,05	1,03-1,07	<0,001	0,98	0,96-1,0	0,02
Nem (férfi)	1,68	1,09-2,6	<0,05	0,82	0,5-1,35	NS
Diabétesz jelenléte	3,16	2,07-4,81	<0,001	1,74	0,94-3,21	0,08
bGFR (1ml/perc/1,73m ² csökkenés)	1,03	1,01-1,04	<0,001	1,04	1,02-1,05	<0,001
CRP (1 mg/l emelkedés)	1,01	1,0-1,01	0,01	1	0,99-1,01	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	1,14	1,09-1,2	<0,001	1,09	1,01-1,16	0,02
Hemoglobin (1 g/l csökkenés)	1,01	1,0-1,02	<0,05	1,03	1,01-1,04	<0,001
Magas vérnyomás	1,45	0,92-2,28	0,11	1,58	0,89-2,8	0,12
Transzplantáció óta eltelt idő (1 hónap növekedés)	1	1,0-1,01	0,05	1	1,0-1,01	0,5

bGFR: becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, CRP: C-reaktív protein, HR: hazard ratio, kockázat

Többváltozós elemzések

Arra a kérdésre, vajon az RLS független kapcsolatban áll-e a kimenetellel, az alábbi két többváltozós Cox elemzés adja meg a választ, melybe minden olyan változót beválasztottunk, amely az univariáns Cox analízisben közel szignifikáns ($p < 0,15$) összefüggést mutatott a mortalitással (10. táblázat). Ennek megfelelően az életkort, nemet, bGFR-t, szérumban albumint, hemoglobint, szérumban CRP-t, transzplantáció óta eltelt időt, magas vérnyomást, illetve cukorbetegség jelenlétét független változókként

beléptettük a többváltozós Cox modellbe az RLS jelenléte mellett. Az így felépített modell alapján az RLS jelenléte a halálozás önálló, szignifikáns prediktorának bizonyult (HR=2,02; 95% KI: 1,03-3,95; $p<0,05$) vesetranszplantált betegek körében.

10. táblázat. Többváltozós Cox regressziós modell. Független változó: mortalitás illetve visszatérés dialízisre

	Mortalitás			Visszatérés dialízisre		
	HR	95% KI	Szign. szint	HR	95% KI	Szign. Szint
Nem (férfi)	2,83	1,73-4,64	<0,001	1,31	0,74-2,3	NS
Életkor (1 év növekedés)	1,03	1,01-1,06	0,001	0,96	0,94-0,99	0,001
Hemoglobin (1g/l csökkenés)	1,01	0,99-1,02	0,17	1,02	1,0-1,03	<0,05
Albumin (1g/l csökkenés)	1,1	1,04-1,17	<0,01	1,04	0,95-1,13	NS
Diabétesz jelenléte	2,53	1,62-3,95	<0,001	1,72	0,88-3,36	0,11
bGFR (1ml/perc/1,73m ² csökkenés)	1,02	1,01-1,03	<0,01	1,03	1,01-1,05	0,001
RLS jelenléte	2,02	1,03-3,95	<0,05	2,27	0,8-6,38	0,12

Egyéb változók, amelyek egyik kimenettel sem álltak szignifikáns kapcsolatban a többváltozós modellben: transzplantáció óta eltelt idő, C-reaktív protein, hipertónia jelenléte.

3.3.7. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében

A vizsgált minta bemutatása

A kiválasztott 250 megfelelő személy közül (Tx minta + VL minta ld. módszerek) százan (50 Tx (33%) és 50 VL (50%)) visszautasították a vizsgálatban való részvételt. Így a ténylegesen vizsgálat minta 100 fő Tx és 50 fő VL betegből állt (1. ábra). Három várólistás beteg folyamatos abdominális peritoneális dialízist, míg 47-en hemodialízist kaptak. A kutatásban résztvevők valamint a tanulmányból kilépő betegek között nem volt szignifikáns különbség a kor és a nem tekintetében. A 100 vizsgálatban résztvevő transzplantált beteg és a teljes klinikai populáció alap paraméterei (kor, nem, bGFR, hemoglobin, szérum albumin) hasonlóak voltak. A transzplantált és a várólistás betegcsoport jellemzői a 11. táblázatban láthatók.

11. táblázat. Poliszomnográfia kiválasztott VL és Tx betegek adatai

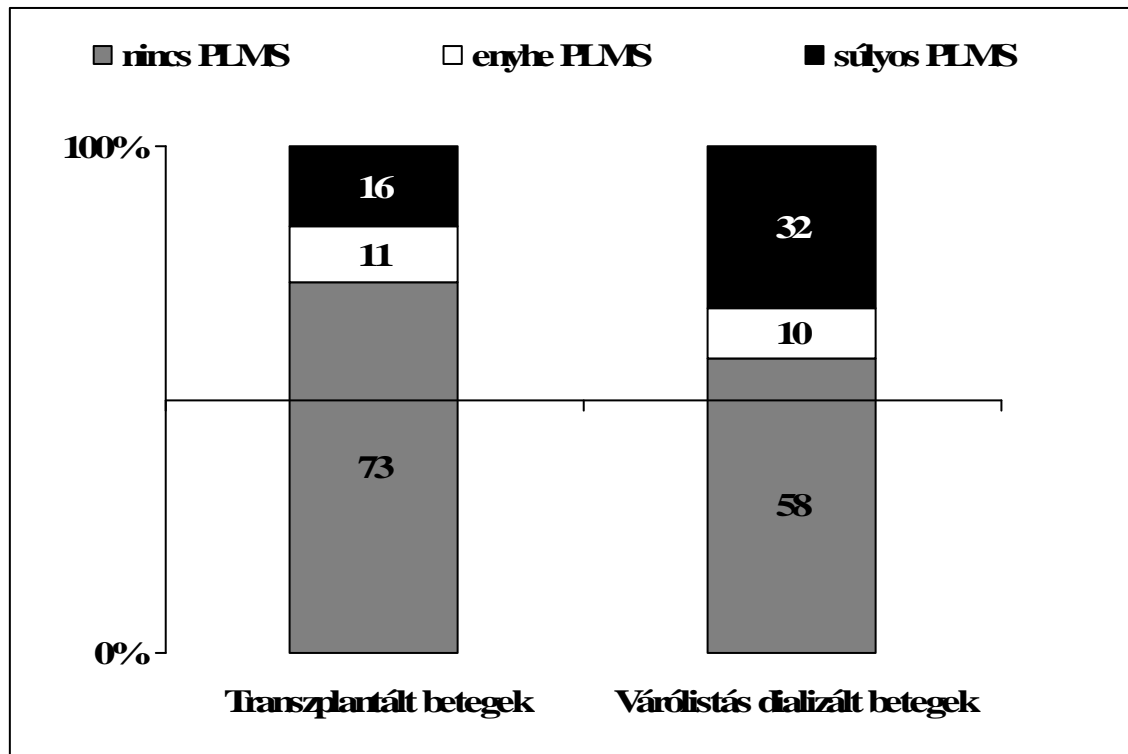
	Transzplantált (Tx) betegek (n=100)	Várólistás (VL) betegek (n=50)	Szign. szint
PLMI (esemény/óra) (medián; IQT)	6,2 (0,7-16)	6,2 (0,8-46)	NS
PLMS jelenléte (%)	27	42	0,094
Férfi (%)	57	54	NS
Kor (átlag±SD) (évek)	51±13	50±13	NS
Képzettség szintje (%):			NS
Általános iskola vagy kevesebb	21	14	
Szakmunkás	15	18	
Középiskola	33	48	
Egyetemi diploma	31	20	
Dohányzás (%)	20	20	NS
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	27±5	25±4	0,058

Ferritin (medián; IQT) (ng/ml)	196 (74-378)	742 (257-800)	<0,001
Vashiány (TSAT <20% és/vagy ferritin < 100 mikrogramm/L) (%)	40	25	0,110
Magas vérnyomás (%)	92	80	0,034
Diabétesz (%)	19	16	NS
Charlson Komorbiditás Index (medián; IQT)	2 (2-3)	3 (2-5)	0,001
Hemoglobin (átlag±SD) (g/l)	135±17	116±15	<0,001
Szérum albumin (átlag±SD) (g/l)	40±3	42±4	0,011
Szérum CRP (medián; IQT) (mg/l)	3,4 (1,4-6)	2,2 (0,7-0,3)	NS
bGFR (átlag±SD) (ml/perc/1,73 m ²)	52±19	N/A	-
spKt/V (átlag±SD)	N/A	1,43±0,24	-
Transzplantációs vagy dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónapok)	66 (30-113)	34 (16-57)	N/A
Kumulatív veseelégtelenség ideje (medián; IQT) (hónapok)	99 (57-152)	50 (17,5-83,5)	<0,001
Altató használat (%)	17	22	0,108
Framingham stroke rizikó (medián; IQT) (%)	6 (4-11)	2 (3-10)	0,144
Framingham kardiovaszkuláris rizikó LDL-koleszterin alapján (medián; IQT) (%)	8 (4-15)	5 (2-11)	0,035

TSAT: transferrin szaturáció, BMI: testtömegindex, PLMI: PLMS index, bGFR: Becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, IQT: Interquartilis Távolság, SD: Standard Deviació

Alvás alatti periodikus lábmozgás prevalenciája és súlyossága transzplantált és várólistás dializált betegekben

A PLMI hasonlóan mutatkozott a transzplantáltak és a várólistás dializáltak között. A várólistás betegek 42, a transzplantáltak 27%-ának volt PLMS-e (PLMI_≥15) (p=0,094). A transzplantált betegcsoportban az enyhe és súlyos PLMS gyakorisága 11% és 16%, míg a várólistás dializáltak esetén 10% és 32% volt (4. ábra). A súlyos PLMS aránya szignifikánsan magasabb volt a dializált betegek körében (p=0,034).



4. ábra. A PLMS gyakorisága Tx es VL betegek körében

PLMS-sel kapcsolatot mutató paraméterek vesetranszplantált betegekben

A szociodemográfiai és antropometriai mutatók és alvásparaméterek hasonlóak voltak a súlyos PLMS és a súlyos PLMS-ben nem szenvedő betegekben, kivéve, hogy a férfiak aránya és a mikroébredések indexe szignifikánsan magasabb volt a súlyos PLMS betegek között (12. táblázat). A súlyos PLMS-ben szenvedők HLD-koleszterin szintje alacsonyabb, a szérum triglicerid szintjük magasabb volt.

A transzplantált betegek 43%-ánál volt kimutatható obstruktív alvási apnoe ($AHI \geq 5$). A PLMI gyengén korrelált az apnoe-hipopnoe indexszel. (Spearman-rho= 0,193; $p = 0,054$), és az AHI magasabb volt súlyos PLMS esetén.

12. táblázat. A súlyos PLMS-es és nem súlyos PLMS-es Tx betegek jellemzői

	PLMI<25	Súlyos PLMS (PLMI≥25)	Szign. szint
Kor (átlag±SD) (évek)	50±13	55±9	0,138
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	26 ±5	27±4	NS
Férfi (%)	50	94	0,001
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónapok)	76 (30-118)	50 (30-98)	NS
Albumin (átlag±SD) (g/l)	40±3	39±3	NS
Diabétesz (%)	15	37	0,075
Hemogloblin (átlag±SD) (g/l)	134±17	137±15	NS
Vashiány (TSAT <20% és/vagy ferritin<100 mikrogramm/l (%))	38	53	NS
bGFR (átlag±SD) (ml/perc/1,73 m ²)	53±18	48±21	NS
Magas vérnyomás (%)	93	87	NS
Dohányzás (%)	19	25	NS
Charlson komorbiditási index (medián; IQT)	2 (1)	2 (1)	NS
Koronária megbetegedés prevalenciája (%)	9	0	NS
Kongesztív szívelégtelenség prevalenciája (%)	9	0	NS
Perifériás érbetegség prevalenciája (%)	9	3	NS
Agyérbetegség prevalenciája (%)	2	0	NS
Pitvarfibrilláció prevalenciája (%)	2	6	
Triglicerid (medián; IQT) (mmol/l)	1,6 (1,2-2,2)	2,2 (1,5-3)	0,076
LDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	3,2 (2,7-3,7)	3,1 (2,6-3,4)	NS
HDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	1,4 (1,1-1,6)	1,1 (0,9-1,3)	0,017
Ferritin (medián; IQT) (ng/ml)	206 (75-411)	165 (72-334)	NS
Framingham stroke rizikó (medián; IQT) (%)	5 (4-10)	10 (7-17)	0,002
Framingham kardiovaszkuláris rizikó LDL- koleszterin alapján (medián; IQT) (%)	7 (4-14)	18 (8-22)	0,002
Apnoe-hipopnoe index (esemény/óra) (medián; IQT)	2,6 (0,6-13,4)	7,6 (2,1-23)	0,137
Mikroébredések indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	15 (9-23)	24 (15-41)	0,008
1. Stádium aránya (%)	9 (5-14)	12 (7-18)	0,089
2. Stádium aránya (%)	44 (33-53)	45 (30-43)	NS
Mélyalvás aránya(%)	11 (7-18)	11 (5-16)	NS
REM aránya (%)	12 (8-17)	14 (6-20)	NS

Alváshatékonyság (%)	80 (72-87)	82 (62-88)	NS
Stádiumváltások indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	18 (12-29)	19 (13-33)	NS

TSAT: transferrin szaturáció, BMI: testtömegindex, bGFR: Becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, IQT: Interquartilis Távolság, SD: Standard Deviáció

PLMS-sel kapcsolatos paraméterek várólistás dializált betegekben

A súlyos PLMS-ben szenvedő betegek BMI-e (body mass index), szérum triglicerid és LDL-koleszterin szintje magasabb volt. A vashiány előfordulása is nagyobb volt súlyos PLMS-ben szenvedők között (13. táblázat). Az OSA (AHI \geq 5) prevalenciája 54% volt a várólistás dializáltak között. A PLMI és az AHI között nem volt szignifikáns korreláció (Spearman-rho= 0,210; p=0,143), és az AHI sem különbözött a súlyos és nem súlyos PLMS betegekben (medián; IOT: 4,8 (19,4) vs. 2,6 (11); p=0,429).

13. táblázat. A súlyos PLMS-es és nem súlyos PLMS-es VL betegek jellemzői

	PLMS<25	Súlyos PLMS (PLMS \geq 25)	Szign. szint
Kor (átlag \pm SD) (évek)	49 \pm 14	53 \pm 11	NS
BMI (átlag \pm SD) (kg/m ²)	24 \pm 5	27 \pm 5	0,045
Férfi (%)	47	69	NS
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónapok)	32 (16-57)	46 (14-63)	NS
Albumin (átlag \pm SD)	42 \pm 5	42 \pm 3	NS
Diabétesz (%)	9	31	0,092
Hemoglobin (átlag \pm SD)	115 \pm 15	119 \pm 13	NS
Vashiány (TSAT<20% és/vagy ferritin <100mikrogramm/L (%)	12	60	0,006
spKt/V (medián; IQT)	1,4 (1,2-1,7)	1,32 (1,2-1,5)	NS
Magas vérnyomás (%)	77	88	NS
Dohányzás (%)	12	38	0,056
Charlson Komorbiditás Index (medián; IQT)	3,3 (2-4)	3,6 (2-5)	NS
Koronária megbetegedés prevalenciája (%)	15	25	NS
Kongesztív szívelégtelenség prevaenciája (%)	9	0	NS
Perifériás érbetegség prevalenciája (%)	15	19	NS
Agyérbetegség prevalenciája (%)	6	6	NS
Pitvarfibrilláció prevalenciája (%)	3	6	NS

Triglicerid (medián; IQT) (mmol/l)	1,6 (0,9-2,3)	2,32 (1,6-3,2)	0,042
LDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	1,8 (1,4-2,9)	3,14 (2,6-3,3)	0,015
HDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	1,1 (1-1,2)	0,99 (0,9-1,2)	NS
Ferritin (medián; IQT) (ng/ml)	796 (303-835)	310 (129-762)	0,078
Framingham stroke rizikó (medián; IQT) (%)	5 (2-9)	6 (5-11)	0,173
Framingham kardiovaszkuláris rizikó LDL-koleszterin alapján (medián; IQT) (%)	4 (1-9)	11 (5-18)	0,008
Apnoe-hipopnoe index (esemény/óra) (medián; IQT)	2,6 (0,8-11,8)	7,4 (1,6-21)	NS
Mikroébredések indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	21 (13-28)	22 (14-41)	NS
1. Stádium aránya (%)	10 (8-14)	12 (7-18)	NS
2. Stádium aránya (%)	36 (28-43)	38 (30-43)	NS
Mélyalvás aránya(%)	13 (8-19)	11 (5-16)	NS
REM aránya (%)	11 (7-17)	12 (6-20)	NS
Alváshatékonyság (%)	75 (66-84)	75 (62-88)	NS
Stádiumváltások indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	27 (21-30)	22 (13-33)	NS

TSAT: transzferrin szaturáció, BMI: testtömegindex, bGFR: Becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, IQT: Interquartilis Távolság, SD: Standard Deviáció

Többváltozós analízis: a súlyos PLMS prediktorai

Bináris logisztikus regressziós analízissel határoztuk meg a súlyos PLMS kapcsolatát az alábbi változókkal: vesepótló kezelés fajtája, kor, nem, diabétesz és vashiány előfordulása, AHI és a dohányzás. Ebben a modellben a súlyos PLMS független prediktorának bizonyult a férfi nem, a kor, a dohányzás, a vesepótló kezelés és a vashiány, bár ezutóbbi nem érte el a statisztikai szignifikanciát (14. táblázat).

14. táblázat. Bináris logisztikus regressziós modell. A magasabb PLMI prediktorai.

Nagelkerke R= 0,388.

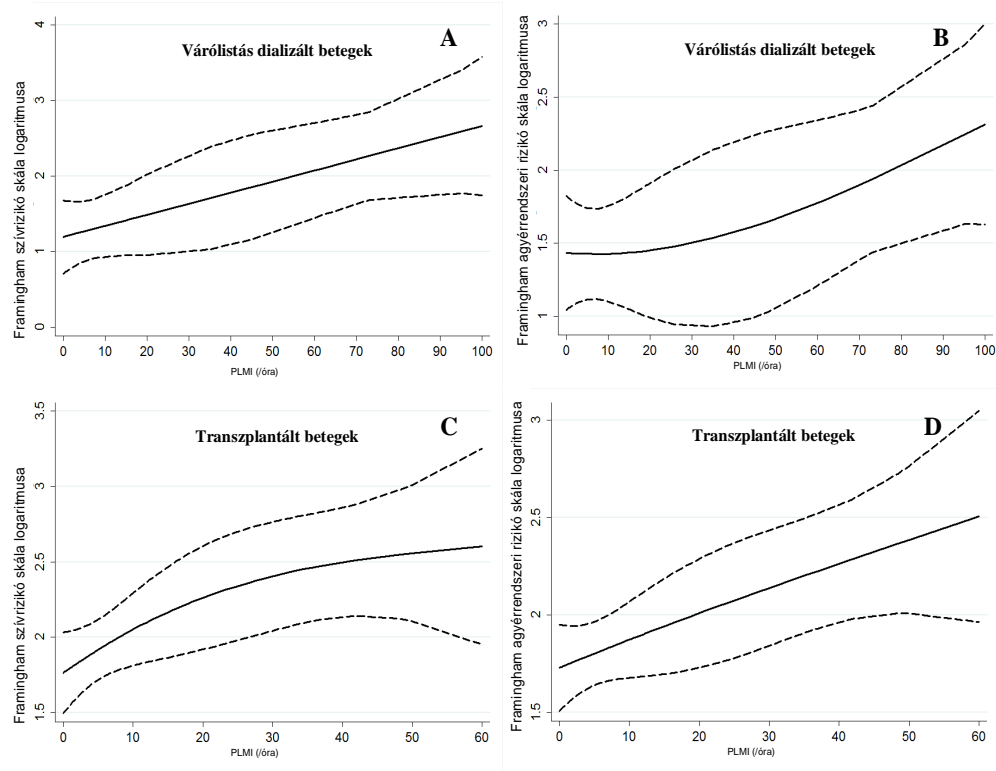
	Esély- hányados (EH)	95% Konfidencia Intervallum EH		Szn. szint
		alsó	felső	
Nem (férfi)	15,302	3,084	75,932	0,001
Kor (1 év emelkedés)	1,046	1,001	1,094	0,047
Diabétesz (jelenléte)	0,395	0,113	1,384	0,147
BMI (1 kg/m ² emelkedés)	1,022	0,906	1,152	NS
Dohányzás (dohányzók)	3,916	1,035	14,828	0,044
Vesepótló terápia típusa (dialízis)	4,113	1,265	13,489	0,019
Vashiány jelenléte (TSAT <20% és/vagy ferritin < 100 mikrogramm/L) (%)	2,558	0,873	7,463	0,087
AHI (1 esemény/h csökkenés)	0,902	0,961	1,023	NS

bGFR: Becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, TSAT: transzferrin szaturáció, AHI: Apnoe-Hipopnea Index, BMI: testtömegindex

A kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedés becsült kockázata

A transzplantált betegek 10 éves becsült kardiovaszkuláris betegség kockázata (Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján [284]) és a stroke kockázata (módosított Framingham stroke rizikó skála alapján [285]) kétszer magasabbnak bizonyult súlyos PLMS betegek esetében (12. táblázat). Mind a becsült kardiovaszkuláris kockázat, mind a becsült stroke kockázat mérsékelten erős pozitív összefüggést mutatott a PLMI-vel (kardiovaszkuláris: Spearman rho=0,265; p=0,009; stroke: rho=0,274; p=0,006). Az előzőkhöz hasonlóan dializált betegek körében is nagyobb volt a kardiovaszkuláris kockázat, és szignifikáns kapcsolatban állt a PLMI-vel (Spearman rho= 0,409; p=0,022) (13. táblázat). Mindazonáltal e csoporton belül a becsült stroke rizikó nem volt összefüggésben a PLMI-vel.

Cubic spline használatával megbecsültük a Framingham skálák és a PLMI közti összefüggést, amely a Tx és VL csoport közeli hasonlóságát tükrözte a Framingham kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó skála logaritmus és a PLMI kapcsolatát tekintve. Ezzel az analízissel kifejezhető a hasonló lineáris, dózishatást tükröző kapcsolat a PLMI és a rizikóskálák között mindkét csoportban (5. ábra).



5. ábra. A PLMI összefüggése a szív- és agyérrendszeri rizikó skálák logaritmusával

A PLMI és a Framingham szív-érrendszeri rizikó skála közötti független kapcsolat becslésére lineáris regressziós modellt hoztunk létre a teljes mintára vonatkozóan (Tx +VL), valamint külön-külön a dializált és a transzplantált csoportban. Az előbbi modellben a PLMI független, szignifikáns prediktornak bizonyult a logaritmikusan transzformált Framingham kardiovaszkuláris rizikó skálára nézve (Beta=0,222; p=0,004) a nemre, szérum albumin és hemoglobin szintre, AHI-ra és komorbiditásra történt korrekció után (15. táblázat). A dializált csoportban a PLMI az előbbihez hasonlóan erős kapcsolatot mutatott a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skálával (Beta=0,357; p=0,015) (16. táblázat), a Tx csoportban modellünk pedig egyértelmű trendet írt le a két változó között (Beta=0,157; p=0,090) (17. táblázat).

15. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmusa (Teljes populáció). Korrigált determinációs együttható: 0,356.

	B	Béta	95% Konfidencia Intervallum B		Szn. szint
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,007	0,222	0,002	0,012	0,004
Vesepótló kezelés formája (Transzplantáció)	0,511	0,227	0,109	0,913	0,013
Hemoglobin (1 g/l emelkedés)	0,002	0,033	-0,008	0,011	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,066	0,253	0,025	0,107	0,002
Nem (férfi)	0,531	0,271	0,218	0,844	0,001
AHI (1/óra emelkedés)	0,013	0,197	0,003	0,023	0,010
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,155	0,245	0,061	0,249	0,001

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

16. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmusa (Várólistás dializáltak). Korrigált determinációs együttható: 0,488.

	B	Béta	95% Konfidencia Intervallum B		Szn. szint
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,009	0,357	0,002	0,016	0,015
AHI (1/óra emelkedés)	0,027	0,343	0,002	0,051	0,034
Hemoglobin (1 g/l csökkenés)	0,001	0,015	-0,020	0,022	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,041	0,148	-0,059	0,141	NS
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,182	0,296	0,003	0,361	0,046
Nem (férfi)	1,059	0,492	0,339	1,779	0,006

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

17. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham szívérrendszeri rizikó skála logaritmus (Transzplantáltak). Korrigált determinációs együttható: 0,294.

	B	Béta	95% Konfidencia Intervallum B		Szn. szint
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,006	0,157	0,000	0,013	0,090
AHI (1/óra emelkedés)	0,011	0,178	0,000	0,022	0,058
Hemoglobin (1 g/l emelkedés)	0,005	0,090	-0,006	0,016	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,086	0,318	0,038	0,135	0,001
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,140	0,212	0,024	0,255	0,018
Nem (férfi)	0,350	0,188	-0,037	0,738	0,076

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

Ehhez hasonló lineáris regressziós modellben a PLMI szignifikáns kapcsolatot mutatott a logaritmikusan transzformált Framingham stroke kockázat skálával a teljes populációban (Beta=0,154; p=0,031) (18. táblázat). A dializált csoportban a PLMI szintén kapcsolatban állt a stroke rizikó skálával (Beta=0,312; p=0,033) (19. táblázat), a transzplantáltak között azonban nem volt szignifikáns a kapcsolat (Beta=0,098; p=0,234) (20. táblázat).

18. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham stroke rizikó skála logaritmus (Teljes populáció). Korrigált determinációs együttható: 0,355.

	B	Béta	95% Konfidencia Intervallum B		Szn. szint
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,004	0,154	0,000	0,008	0,031
Vesepótló kezelés típusa (Transzplantáció)	0,420	0,231	0,122	0,717	0,006
Hemoglobin (1 g/l csökkenés)	0,002	0,046	-0,006	0,01	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,036	0,158	0,004	0,068	0,028
Nem (férfi)	0,730	0,426	0,472	0,988	<0,001
AHI (1/óra emelkedés)	0,006	0,114	-0,001	0,013	0,104
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,149	0,271	0,074	0,225	<0,001

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

19. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham stroke rizikó skála**logaritmusa (Várólistás dializáltak). Korrigált determinációs együttható: 0,525.**

	B	Béta	95% Konfidencia		Szn. szint
			Intervallum B		
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,008	0,312	0,001	0,015	0,033
AHI (1/óra emelkedés)	0,006	0,081	-0,018	0,03	NS
Hemoglobin (1 g/l csökkenés)	0,010	0,146	-0,010	0,031	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,085	0,313	-0,014	0,184	0,088
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,204	0,338	0,030	0,377	0,024
Nem (férfi)	1,651	0,768	0,941	2,362	<0,001

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

20. táblázat. Lineáris regressziós modell. Fügő változó: Framingham stroke rizikó skála**logaritmusa (Transzplantáltak). Korrigált determinációs együttható: 0,427.**

	B	Béta	95% Konfidencia		Szn. szint
			Intervallum B		
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,003	0,098	-0,002	0,009	0,234
AHI (1/óra emelkedés)	0,005	0,104	-0,003	0,012	NS
Hemoglobin (1 g/l emelkedés)	0,005	0,109	-0,003	0,013	NS
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,054	0,242	0,019	0,090	0,003
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,188	0,361	0,107	0,270	<0,001
Nem (férfi)	0,525	0,337	0,236	0,814	<0,001

AHI: Apnoe-Hipopnea Index, PLMI: PLMS index

3.4. Megbeszélés

3.4.1. A nyugtalan láb szindróma és az életminőség kapcsolatának megbeszélése

Ismereteink szerint ez az első olyan vizsgálat, amely az RLS és az egészséggel kapcsolatos életminőség összefüggését elemzi vesetranszplantált betegcsoportban. Standard és validált eszközök használatával kimutattuk, hogy a nyugtalan láb szindróma a rosszabb életminőség nagyobb rizikójával jár ebben a populációban, és ez a kapcsolat valamennyi elemzett életminőség tartományban észlelhető volt több jelentős szociodemográfiai és klinikai paraméterre történő statisztikai korrekciót követően is.

Dializált betegek körében leírták, hogy az RLS szignifikánsan rosszabb életminőséggel jár együtt a fizikális és mentális komponensekre vonatkozóan egyaránt [17]. Munkacsoportunk a KDQoL kérdőív használatával ugyanilyen eredményről számolt be dializált populáción belül [45]. Jelen vizsgálat kiterjeszti ezeket a megfigyeléseket a vesetranszplantált betegek körére. Eredményeink szerint az RLS a rosszabb életminőség független prediktora volt az SF-36 általános életminőség skála fizikális és mentális/érzelmi dimenzióiban egyaránt. Az RLS hasonló, szoros kapcsolatban állt az életminőséggel a vesebetegségekre specifikus tartományokon belül is. A nyugtalan láb szindrómás és a tünetmentes betegek közötti életminőségbeli különbségek a legtöbb esetben elég nagyok voltak ahhoz, hogy nemcsak statisztikailag, hanem klinikailag is szignifikánsnak bizonyuljanak, vagyis ezek az eltérések minden bizonnyal a betegek számára is érzékelhetőek voltak [278].

Az Athén Inszomnia Skála segítségével részleteiben is megvizsgálhattuk az RLS, az inszomnia és az életminőség komplex összefüggéseit. Az elemzések szerint az RLS rosszabb életminőséggel való önálló kapcsolata két életminőség dimenzióban maradt meg az AIS pontszám többváltozós modellbe történő beléptetését követően; ezek a dimenziók a „fájdalom” és a „szerep korlátozódása fizikális okok miatt” alskálák voltak. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az RLS egyes tünetei nemcsak az alvás megzavarása révén vezetnek az életminőség romlásához. A mozgáskényszerrel együtt jelentkező kellemetlen diszkomfort érzés, esetleg fájdalom, hatással van a betegek életére. Az is fontos lehet e tekintetben, hogy tünetek sokszor a beteg életének több területére kihatnak, és olyan tevékenységekben zavarhatja őket (utazás,

színházlátogatás, baráti társaság), amelyek hiánya jelentős mértékben ronthatja életminőségüket.

Az RLS-t nagyon sokszor nem ismerik fel, s nem kezelik a lakosság [1] és a krónikus vesebetegek körében sem. Ez különösen nyugtalanító eredményeink fényében, miszerint a nyugtalan láb szindróma jelenléte szoros összefüggésben áll az inszomniával és rosszabb életminőséggel vesetranszplantált betegek körében.

A tanulmány kiemelendő erőssége a vizsgált minta mérete és hogy az RLS, inszomnia és életminőség mérésére standardizált és valid kérdőíveket használtunk. A KDQoL skálát széles körben alkalmazzák krónikus vesebetegek életminőségének mérésére. Több jelentős szocio-demográfiai és klinikai paramétert mértünk, amelyekre statisztikailag korrigáltunk többváltozós modellek segítségével.

A vizsgálat korlátai között meg kell említeni a tanulmány keresztmetszeti jellegét. Megjegyzendő, hogy az RLS diagnózisa nem állapítható meg kérdőívekkel, azonban az önbecslő skálák használata nehezen helyettesíthető olyan nagy létszámú minták szűrésekor, mint amilyent a jelen tanulmányban is elemeztünk. Az alkalmazott RLS kérdőív megbízható eszköznek bizonyult a validálás során, és magyar változatát munkacsoportunk is többször alkalmazta, s a több, különböző vesebeteg csoportban kapott eredmények konzisztensek voltak. Ezek alapján az RLSQ feltehetően hasonló hatékonysággal azonosítja az RLS tüneteit vesebetegek között, mint egyéb populációkban.

Ebben a vizsgálatban elsőként elemeztük az RLS, az inszomnia és az életminőség közötti kapcsolatot vesetranszplantált betegek körében. Az RLS független, szignifikáns összefüggést mutatott a rosszabb életminőséggel több fontos társváltozó figyelembevételét követően is. Az RLS az inszomniás panaszokra történő korrekciót követően is több életminőség dimenzió esetében is rosszabb életminőséggel járt együtt, ami arra utal, hogy az alvással kapcsolatos tényezőkön kívül alvástól független faktorok is szerepet játszanak az RLS és az életminőség közötti kapcsolat közvetítésében. További vizsgálatokban kell tisztázni, hogy az RLS hatékony kezelése javuláshoz vezet-e olyan jelentős klinikai végpont tekintetében, mint az egészséggel kapcsolatos életminőség.

3.4.2. A nyugtalan láb szindróma és a mortalitás kapcsolatának megbeszélése

Prospektív vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy a nyugtalan láb szindróma jelenléte a magasabb halálozás egyik rizikótényezője vesetranszplantált betegek körében. A nyugtalan láb szindrómás betegek négy éves követés során dokumentált halálozása több fontos szociodemográfiai és klinikai tényező figyelembevételét követően is kétszerese volt a nem nyugtalan láb szindrómás betegek mortalitásának. Az RLS és a dialízisre való visszakerülés között nem találtunk kapcsolatot. Ez az első olyan vizsgálat, amely rávilágít az RLS túléléssel való összefüggésére ebben a betegpopulációban.

Korábban dializált betegek körében is összefüggést találtak a nyugtalan láb szindróma és a magasabb halálozás között [15-17]: Winkelman szignifikánsan nagyobb mortalitást mért nyugtalan láb szindrómás betegeknél dializált mintában két és fél éves követés során, bár az elemzés során nem korrigáltak egyéb társváltozókra [16]. Unruh szintén megerősítette ezeket az eredményeket 894 dializált beteg adatainak elemzése alapján; a súlyos RLS tünetek jelenléte a mortalitás 1,4-szeres kockázatával járt együtt több változóra történő korrekciót követően is a közel 5 éves követési periódus alatt [17]. La Manna vizsgálatában [168] az RLS jelenléte háromszoros kockázatot jelentett a mortalitásra nézve dializált betegek körében függetlenül több fontos társváltozótól (kor, nem, BMI, komorbiditás, albuminszint), a súlyosabb RLS- pedig hatszoros rizikót jelentett. Egy nemrég megjelent, több mint 3000 fős, lakossági felmérés szerint a nyugtalan láb szindróma és nappali álmoság együttes előfordulása a mortalitás önálló, szignifikáns előrejelzője volt középkorú nők körében [179, 286]. A szerzők szerint férfiak esetében több rizikófaktor befolyásolja a halálozást, ezért náluk nehezebb kimutatni az RLS hatását. Ezek a vizsgálatok megerősítik és kiegészítik a mi eredményeinket és az utóbb említett felmérés felveti annak a lehetőségét, hogy általánosabb jelenségről van szó.

Több mechanizmus feltételezhető, ami magyarázhatja a RLS és halálozás kapcsolatát. A Sleep Heart Health Study során 3433 idős ember keresztmetszeti vizsgálatának eredményei szerint az RLS jelenléte mellett kétszeres esély állt fenn kardiovaszkuláris betegségek kialakulására, mint az RLS fennállása nélkül [10]. Az elemzés során korrigáltak életkorra, nemre, rasszra, testtömeg-indexre, cukorbetegsége,

vérnyomásra, antihipertenzív szerekre, vérzsírokra és dohányzásra. Két korábbi epidemiológiai vizsgálatban hasonló kapcsolatot mutattak ki az RLS jelenléte és a kardiovaszkuláris betegségek között többváltozós analízissel [119, 287]. Az RLS-hez 80%-ban társuló PLMS során éjszakánként 200-300 lábmozgás is felléphet. Ezeket az eseményeket általában 10%-os szívfrekvencia emelkedések kísérik, amelyek egyenként 5-10 s-ig tartanak [57, 145], és gyakran társulnak magas szisztolés (20-30 Hgmm) és diasztolés (10-12 Hgmm) vérnyomás kiugrásokkal [147]. Emellett a mikroébredések okozta krónikus alvásfragmentáció felborítja a cirkadián ritmust, az éjszakai fiziológias vérnyomásesés (dipping) elmarad, ami végül szintén hipertónia kialakulásához vezethet [288]. A magas vérnyomás fontos kardiovaszkuláris rizikótényező vesetranszplantált betegekben, pl. bal kamra hipertrófiához vezet, ami a mortalitás prediktora [289]. Kutatásunk során nem mértünk vérnyomást, ugyanakkor a betegektől kapott információk alapján rögzített hipertónia betegség jelenléte nem befolyásolta az RLS és a halálozás közötti kapcsolatot. Lehetséges, hogy a vérnyomáscsökkentők szedése elfedi ezt a hatást.

Az RLS-sel járó alvásmennyiség csökkenés szintén fontos kockázati tényező lehet. A rövidebb alvásidő kardiovaszkuláris betegségekkel [290] és mortalitással [291-293] való önálló összefüggését több nagy prospektív epidemiológiai vizsgálatban leírták. A jelenség pontos oka egyelőre tisztázatlan, azonban ismert, hogy az alvásmegvonás emelkedett C-reaktív protein (CRP) koncentrációhoz [294] és az immunrendszer diszfunkciójához vezet [295]. Ez felveti immunmechanizmusok vagy egyes gyulladáshoz vezető faktorok szerepét a megnövekedett mortalitás és az RLS kapcsolatának hátterében. Alvásidőt sajnos nem mértünk, így ezt a feltételezést nem tudtuk igazolni. A szérumban CRP elemzésében nem mutatott összefüggést a mortalitással a többváltozós modellben. Gyulladáshoz vezető markernek tekinthető még a szérumban albumin, amelynek szintje független és erős előrejelzője volt a halálozásnak. Azonban a szérumban albumin beléptetése a többváltozós modellbe nem befolyásolta az RLS összefüggését a mortalitással.

A vesefunkció szerepét szintén érdemes megvizsgálni, hiszen a tanulmányozott vesetranszplantált betegek átlagos vesefunkciója (bGFR=49 ml/perc/1,73m²) III-as stádiumú veseelégtelenségnek felelt meg. A rosszabb vesefunkció a halálozás önálló rizikófaktora volt a követés során, és a bGFR szoros kapcsolatban állt az RLS

jelenlétével is, illetve többváltozós modellben az RLS önálló, szignifikáns prediktorának bizonyult [18]. Ennek alapján elképzelhető, hogy a romló vesefunkció áll az RLS kialakulása és a fokozott halálozás hátterében. Amikor a bGFR-t beléptettük a többváltozós modellbe az RLS mellé, akkor az RLS és a mortalitás kapcsolata csak kismértékben változott (a kockázati arány 2,3-ról 2-re csökkent) és továbbra is szignifikáns maradt. Ez arra utal, hogy a vesefunkció csak kis mértékben magyarázza meg a nyugtalan láb szindróma és a mortalitás összefüggését, és ez a kapcsolat nagyobb részt független az urémiától. Ezt erősíti meg az a már említett vizsgálat is, ahol az RLS lakosságból vett mintában is előre jelezte a halálozást [286].

Vizsgálatunk erőssége a kohorsz nagy létszáma mellett a prospektív elrendezés és a viszonylag hosszú követési idő. Krónikus vesebeteg populációban az eddigi vizsgálatok e témában jobbra kis esetszámúak voltak. Sok más tanulmánnyal szemben több potenciálisan fontos klinikai változót mértünk (szérum albumin, szérum C-reaktív protein, vesefunkció, hemoglobin, immunszuppresszív szerek) és ezekre szükség szerint korrigáltunk a többváltozós modellben. Az RLS és mortalitás kapcsolata olyan fontos társbetegségek mellett is kimutatható volt, mint a cukorbetegség vagy magas vérnyomás.

A PLMS jelenlétéről, illetve egyéb, alvással kapcsolatos objektív paraméterekről (pl. alvásfragmentáció, alváshatékonyság, mély alvás aránya) nem voltak adataink. Ezek az adatok hozzásegíthetnének az RLS és a halálozás közötti összefüggés hátterében álló mechanizmusok feltárásához. Nem volt adatunk több olyan változóról (pl. HLA panel reaktív antitestek, hideg ischaemiás idő, vérátömlesztések száma, akut rejekciós események, vírusos fertőzések, dohányzás, vérzsírok), amelyek befolyásolhatták a kimeneti változót.

További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy a nyugtalan láb szindróma kezelése sikeres kezelése javítja-e a vesetranszplantált betegek túlélését.

3.4.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar prevalenciájának meghatározása és a PLMS valamint a kardiocerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének megbeszélése

Ez az első tanulmány, mely a PLMS gyakoriságát egy relatíve nagy mintán vizsgálta. A PLMS prevalenciája magasnak mutatkozott mind a transzplantált betegek, mind a várólistás dializáltak között. Ebben a mintában krónikus vesebetegek hozzávetőleg harmadánál diagnosztizálható a PLMS, azonban a súlyos PLMS szignifikánsan gyakoribb a várólistán lévő betegek esetén. A vizsgálat szintén alátámasztja, hogy a férfi nem, a dohányzás, és a veseótló kezelés fajtája kockázati tényező a PLMS kialakulása szempontjából. Megállapíthatjuk továbbá, hogy PLMS független kapcsolatot mutat a megemelkedett kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval, habár a Tx populációban inkább trendről beszélhetünk. Azonban becslésünk azt sugallja, hogy több beteg bevonásával az összefüggés szignifikánssá válna. A PLMS és a Framingham skálák összefüggésének látszólagos hiánya magyarázható azzal, hogy a Tx csoportban kevésbé volt gyakori a súlyos PLMS. Vizsgálatunkban nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy többváltozós regressziós modellekkel mutassuk be a PLMS valamint a kardio-és cerebrovaszkuláris rizikó összefüggéseit, miközben több fontos társváltozóra korrigáltunk. Habár megjegyzendő, hogy vizsgálatunk nem alkalmas a PLMS és a kardio-cerebrovaszkuláris rizikó közötti ok-okozati viszony megállapítására. Egy 4 éves követéses vizsgálatban [247] a magas PLMI nagyobb kockázatot jelentett a szívérrendszeri megbetegedésre nézve korra és BMI-re történt korrekció után, azonban ha több változóra korrigáltak (pl. diabétesz, hipertónia, depresszió) a kapcsolat nem volt szignifikáns –bár trendet lehetett észlelni. Az agyérrendszeri kockázattal azonban nem találtak összefüggést. A szerzők szerint a szignifikancia hiánya a szív- és agyérrendszeri rizikó alacsony incidenciájának, és ebből következően az alacsony statisztikai erőnek köszönhető.

A mintánkban tapasztalt PLMI és kardio-cerebrovaszkuláris rizikó közti összefüggésben közrejátszhat a periodikus lábmozgásokhoz csatlakozó szimpatikus aktiváció illetve a megnövekedett szívritmusvariabilitás [144]. E tényezők mikroébredések nélkül is bekövetkezhetnek a lábmozgásokhoz kapcsolatosan, így a PLMS

hozzájárulhat a vérnyomás és pulzusráta éjszakai „dippingjének” csökkenéséhez. Ezutóbbi tényező valamint a PLMS-hez kapcsolódó szimpatikus aktivitásfokozódás részt vehet a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásának patomechanizmusában.

A PLMS és az alvás makrostrukturájának összefüggése ellentmondásos [43]. Tanulmányunkban az alvás makrostrukturája hasonló volt a PLMS-ben szenvedők illetve nem szenvedők körében. Egy idáig legtöbb önkéntes résztvevőt vizsgáló tanulmány is hasonló eredményre jutott a PLMS és az alvásstruktúrát illetően [225]. Habár az alvásdepriváció hozzájárulhat a szívérrendszeri kockázat növekedéséhez [290], tanulmányunkban valószínűsíthetjük, hogy e tényező nem játszik szerepet a PLMS valamint a szív- és agyérrendszeri rizikó kapcsolatában.

Feltételezik, hogy a PLMS két típusa ismert: a spontán valamint, az apnoe/hipopnoe által indukált. Az átlagpopulációban támogatja ezt a hipotézist az AHI és a PLMS közötti kapcsolat [236], továbbá az is, hogy a PLMS gyakran fordul elő az obstruktív alvási apnoés betegekben [43, 296]. Az általunk vizsgált beteganyagban az AHI és PLMI között gyenge korrelációt találtunk a transzplantáltak csoportjában; azonban a dializált csoportban nem volt hasonló összefüggés. Kiemelendő, hogy az AHI és a súlyos PLMS között a többváltozós logisztikus modell szerint nincs kapcsolat (14. táblázat), továbbá a kardio-és cerebrovaszkuláris rizikó, valamint a PLMS kapcsolata független az AHI-től. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy e mintában a PLMS nem csak egyszerűen jelzője az obstruktív alvási apnoének.

Igen kevés kutatás áll rendelkezésre a PLMS krónikus vesebetegekben való előfordulásával kapcsolatban [30, 223, 224]. Beecroft és munkatársai a PLMI szignifikáns csökkenését mutatták ki transzplantáció után a vizsgált betegek jelentős részénél [227]. Vizsgálatunkban szintén eltérő prevalenciát találtunk a két csoportban, de ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintet. A súlyos PLMS a dializált csoportban kétszer gyakoribb, mint a transzplantáltak között, és a dialíziskezelés a súlyos PLMS kialakulásában önmagában is független prediktornak bizonyult. Beecroft vizsgálatában a betegek PLMI-je csökkent a transzplantáció után, de a vizsgálat azzal nem foglalkozott külön, hogy a javulás mértéke összefügg-e a PLMS súlyosságával. Lehetséges, hogy a súlyosabb PLMS jelentősebb mértékben javul a transzplantáció után, míg a kevésbé súlyos PLMS nem változik akkora mértékben. Ezt a feltételezést

megerősíti, hogy a mi vizsgálatunkban is szignifikánsan ritkábban fordul elő súlyos PLMS a transzplantáltak csoportjában. Egy lehetséges magyarázat lehet még, hogy a PLMS a transzplantáció után azonnal javul, de a mozgások később fokozatosan újra megjelennek, ahogy az RLS esetében egy régebbi követéses vizsgálatban felmerült [54]. Beecroft tanulmányában a transzplantáció óta eltelt idő mediánja rövidebb volt, mint ebben a betegmintában (5 hónap szemben a 65 hónappal). Azonban megjegyzendő, hogy transzplantáció óta eltelt idő és a PLMS súlyossága között nem találtam kapcsolatot.

Bár a PLMS és a kor nem mutatott összefüggést korábbi vizsgálatokban a krónikus vesebeteg populációban [15, 227], átlagpopulációban azonban a két tényező összefüggése jól ismert [43, 225]. E tanulmány betegmintájában is, amely hasonló vizsgálatok közül ezidáig a legtöbb krónikus vesebeteg adatait tartalmazza, a kor és a PLMS összefüggését találtam. Továbbá lehetséges, hogy ez az eredmény nemcsak a nagyobb statisztikai erőnek köszönhető, hanem annak is, hogy vizsgálatunkban elsősorban a súlyos PLMS-re fókuszáltam, amely megnövelhette az analízisek szenzitivitását markánsabban kihozva ezzel a különbségeket. Érdekes eredmény továbbá, hogy független kapcsolat áll fenn a férfi nem és a súlyos PLMS jelenléte között. A krónikus vesebetegek általában idősebbek, az átlag populációhoz képest több társbetegségük van, és több gyógyszert szednek. Ezen faktorok kapcsolódhatnak az urémiához, amely talán hozzájárul ahhoz, hogy a PLMS és a demográfiai paraméterek közti összefüggés eltérő a vesebeteg populációban az átlag népességhez képest.

A PLMS és a magas vérnyomás kapcsolatban állhat egymással [145, 243, 247], ami valószínűleg a szimpatikus aktivitásfokozódásnak köszönhető [145]. Ebben a vizsgálatban azonban hasonló volt a vérnyomás a súlyos PLMS-ben szenvedők és nem szenvedők között. Ez feltehetően a vesebetegek körében nagyon gyakori magas vérnyomásnak és az emiatt szedett vérnyomáscsökkentő gyógyszereknek tulajdonítható.

Bár néhány vizsgálat a vashiány és a PLMS összefüggéséről számol be, a kapcsolat a két tényező között nem egyértelmű [52, 53, 151]. E tanulmányban a vashiány többváltozós modellben összefüggést mutatott a súlyos PLMS jelenlétével, de ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintet. Lehetséges, hogy ez a vesebetegek nagyobb arányú vasszubsztitúciójának köszönhető.

A diabétesz előfordulása és a súlyos PLMS között trendszerű összefüggés volt tapasztalható mind a transzplantált, mind a dializált populációban. A szimpatikus hiperaktiváció és az emelkedett glükóz koncentráció illetve diabétesz kapcsolatban állhat egymással [297], így az emelkedett autonóm aktivitás magyarázatul szolgálhat a diabétesz és a fokozott szimpatikus tónussal jellemzett súlyos PLMS előfordulására. Megjegyzendő azonban, hogy a többváltozós modellben a diabétesz nem szerepelt a súlyos PLMS prediktoraként. Elképzelhető, hogy a testtömegindex, mely szintén szerepelt a többváltozós modellben, és szoros kapcsolatban áll a cukorbetegséggel, elfedte a diabétesz hatását.

A vizsgálatban kimutatott vérszíreltérések a súlyos PLMS betegek esetében új eredménynek számítanak. Ezidáig nincsen adat a PLMS és a magas LDL-koleszterin és trigliceridszint illetve az alacsony HDL-koleszterinszint összefüggéséről. Elképzelhető, hogy a PLMS-hez kapcsolódó autonóm aktivitásfokozódás játszik szerepet a vérszíreltérésekben [298-300].

Eddigi ismereteink szerint e PLMS tanulmány öleli fel a legnagyobb számú, poliszomnográfia vizsgált transzplantált illetve dializált beteget. Meg kell azonban említenünk néhány korlátozó tényezőt a tanulmánnyal kapcsolatban. A vizsgálat keresztmetszeti volta miatt nem vonhatunk le ok-okozati következtetéseket. Lehetséges, hogy a Framingham rizikó skála torzított eredményt adhat vesebetegeknél. A vizsgálat kezdetén nem volt a PLMS prevalenciáját felmérő poliszomnográfias vizsgálat a transzplantált betegek között, így nem volt elég információ a minta javasolt méretére. A vizsgálat anyagi vonzata és a betegek igénybevétele kivitelezést igen körülményessé teszi. A tanulmányt úgy terveztük, hogy 25%-os különbség kimutatására legyen alkalmas a PLMS prevalenciában (90%-os statisztikai erő) a várólistás dializált és a transzplantált csoport között. 15 %-os különbség kimutatására 90%-os statisztikai erővel megközelítőleg 500 betegre lett volna szükség.

Fontos kiemelni, hogy a betegek egy jelentős száma a transzplantáltak és a várólistás dializáltak közül is visszautasította a vizsgálatot. Feltételezhető, hogy a tünetektől szenvedő betegek motiváltabbak, hogy elviseljék a poliszomnográfias vizsgálati procedúrát, míg a panaszmentes betegek inkább tartózkodnak ettől. Ez az együttműködési különbség a krónikus veseelégtelen betegeknél más alvászavarok vizsgálatakor is megmutatkozik, amelyek során poliszomnográfias vizsgálat szükséges a

diagnózis felállításához [301, 302]. Nem találtunk különbséget a résztvevők és nem résztvevők adatai között, ezért az gondoljuk, hogy ez a tény szignifikáns mértékben nem módosította az eredményeket. Bár a fenti probléma befolyásolhatja eredményeink általános alkalmazhatóságát, úgy gondoljuk, hogy vesebetegeknél kimutatható a PLMS és az emelkedett kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó közti kapcsolat.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a súlyos PLMS gyakoribb transzplantáltaknál, és a PLMS súlyossága (PLMI) valamint a szív- és agyérrendszeri rizikó között független kapcsolat áll fenn. Ez a vizsgálat újabb bizonyítékul szolgálhat arra a vonatkozóan, hogy a PLMS nemcsak polyszomnográfias lelet, hanem határozott klinikai jelentőséggel is bírhat. Mindazonáltal további vizsgálatok szükségesek ezen eredmények megerősítéséhez.

4. KÖVETKEZTETÉSEK

Vesetranszplantált betegek körében végzett tanulmányunk során a nyugtalan láb szindróma és olyan fontos klinikai végpontok közti kapcsolatokat vizsgáltuk, mint az egészséggel kapcsolatos életminőség és a mortalitás. Továbbá új eredményeket kaptunk az alvás alatti periodikus lábmozgászavar gyakoriságát és klinikai jelentőségét illetően hemodializált és vesetranszplantált betegek körében.

Az alábbiakban összefoglalom a főbb új eredményeimet és a hipotézisekre kapott válaszokat.

- a nyugtalan láb szindrómás betegek életminősége szignifikánsan rosszabb volt az általános SF-36 és a vesebetegségre specifikus életminőség skálákon mérve. A különbségek lényegesen meghaladták a klinikailag már relevánsnak tekinthető 5 pontszámú küszöböt.
- az RLS jelenléte a rosszabb életminőség önálló és szignifikáns prediktora volt a legtöbb életminőség tartományban.
- Egyes életminőség dimenziókban (fájdalom, szerepkorlátozódás fizikai állapot miatt) az RLS az alvás minőségtől függetlenül is rosszabb életminőséggel jár.
- az RLS jelenléte vesetranszplantált betegek magasabb halálozásának szignifikáns, önálló rizikófaktora.
- a súlyos PLMS szignifikánsan gyakoribb a dializált betegekben, mint a vesetranszplantáltakban.
- a PLMS súlyosságának növekedése független kapcsolatot mutatott mind a kardiovaszkuláris, mind a cerebrovaszkuláris rizikó növekedésével krónikus vesebeteg populációban.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A nyugtalan láb szindróma és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar az alvászavarok közé tartozó kórképek, melyek együtt járhatnak mind szenzoros, mind motoros szimptomákkal. A nyugtalan láb szindróma vezető tünete a nyugalomban főként este- jelentkező, kellemetlen érzés a lábban, amely mozgáskészítéshez vezet. A krónikus vesebetegek között igen gyakran fordul elő RLS (7-20%). Dializált betegpopulációban az RLS kapcsolatot mutat az inszomniával, a rosszabb életminőséggel, a depresszív és szorongásos tünetekkel, a kardiovaszkuláris betegségekkel és a halálozással. Transzplantáltak között azonban kevés információ van az RLS előfordulásáról, a betegség következményei kevésbé ismertek.

Az RLS-hez szorosan kapcsolódó kórkép az alvás alatti periodikus lábmozgászavar, amely az előbbivel ellentétben csak alvás alatt jelenik meg, így közvetlen hatása talán nincs a beteg mindennapi életére, sőt gyakran a beteg nincs is tudatában az éjszakai lábmozgásoknak.

Kutatásunk során keresztmetszeti elrendezésében vizsgáltuk az életminőség és az RLS kapcsolatát vesetranszplantált betegek körében. Ennek során az RLS jelenléte a rosszabb életminőség önálló és szignifikáns prediktora volt a legtöbb életminőség tartományban, illetve egyes dimenziókban (fájdalom, szerepkorlátozódás fizikai állapot miatt) az RLS az alvás minőségtől függetlenül is rosszabb életminőséggel járt.

Ezután 4 éven át követtük a betegeket, arra keresve a választ, hogy az RLS összefüggést mutat-e a halálozással. Kutatásunk során az RLS jelenléte a vesetranszplantált betegek magasabb halálozásának szignifikáns, önálló rizikófaktora volt.

A PLMS előfordulásának és jelentőségének vizsgálatára várólistás dializált és transzplantált betegeket vontunk be keresztmetszeti, polyszomnográfias vizsgálatunkba. Ennek során a súlyos PLMS szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a dializált betegekben, mint a vesetranszplantáltakban; a PLMS súlyosságának növekedése pedig független kapcsolatot mutatott mind a kardiovaszkuláris, mind a cerebrovaszkuláris rizikó növekedésével krónikus vesebeteg populációban.

Vizsgálatainkban felhívtuk a figyelmet az RLS és a PLMS gyakori előfordulására és jelentőségére. Lényeges, hogy kezelhető kórképekről van szó, melyek diagnózisa és gyógyítása nem igényel speciális képzettséget a kezelőorvostól. Reményeink szerint eredményeink megnyitják a terápia irányba történő lépések és a további vizsgálatok felé az utat.

5.1. Summary

Restless legs syndrome (RLS) and Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS) are sleep disorders which may be associated with somatomotor symptoms. Restless legs syndrome is characterized by unpleasant feelings in the legs, provoked by immobility during resting- mainly in the evening. The symptoms are accompanied by strong urge to move the legs, which are relieved by the movement of the lower limbs. RLS is prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD) (7-20%). In dialyzed population RLS is associated with insomnia, depression, anxiety, decreasing quality of life, cardiovascular disease, as well as mortality. However, there is only limited data about occurring RLS after transplantation and its consequences in this patient population.

PLMS, which is closely related to RLS, occurs only during sleep. In contrast to RLS, its direct effects on the everyday life of the patients is not known. Additionally, patients are not always aware of the limb movements during night.

In our cross-sectional study we assessed the association between RLS and quality of life (QoL). RLS was independent, significant predictor for several dimensions of QoL. In some QoL dimensions (pain, physical role) RLS remained significant predictor after adjusting insomnia as well.

The patients were followed up to four years to assess the association between RLS and mortality. Our data showed that presence of RLS was an independent, and significant risk factor of mortality.

To analyze the prevalence and the significance of PLMS, we recruited waitlisted dialysis patients and kidney transplant recipients into our cross-sectional study. Our results suggested that severe PLMS was more frequent in waitlisted patients than kidney transplant counterparts. Moreover, more severe PLMS showed significant and independent association with higher cardio-and cerebrovascular risk in patients with

CKD.

We have called attention to the high prevalence and significance of periodic limb movement in sleep and restless legs syndrome in these patients' population. These syndromes are potentially treatable and the diagnosis and therapy of these disorders does not require special qualification from physicians. Hopefully, our results might accelerate the treatment of these disorders and the performing of the further studies.

IRODALOMJEGYZÉK

1. 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): p. 1286-92.
2. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 101-19.
3. 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(1): p. 61-5.
4. Garcia-Borreguero D. *Time to REST: epidemiology and burden*. Eur J Neurol, 2006. 13 Suppl 3: p. 15-20.
5. Allen RP, Kushida CA, Atkinson MJ. *Factor analysis of the International Restless Legs Syndrome Study Group's scale for restless legs severity*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 133-5.
6. Hening WA. *Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome*. Sleep Med, 2004. 5(3): p. 285-92.
7. 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): p. 76-80.
8. Winkelmann JW, Finn L, Young T. *Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort*. Sleep Med, 2006. 7(7): p. 545-52.
9. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Strohle A. *"Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome*. J Neurol, 2005. 252(1): p. 67-71.

10. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. *Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study*. Neurology, 2008. 70(1): p. 35-42.
11. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, Budai R. *Restless legs syndrome in end-stage renal disease*. Sleep Med, 2004. 5(3): p. 309-15.
12. Tanaka K, Morimoto N, Tashiro N, Hori K, Katafuchi R, Fujimi S. *The features of psychological problems and their significance in patients on hemodialysis--with reference to social and somatic factors*. Clin Nephrol, 1999. 51(3): p. 161-76.
13. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, Barotfi S, Marton A, Novak M. *Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(7): p. 1815-22.
14. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, Cesaro A, Cianciaruso B, Andreucci VE. *Insomnia in maintenance haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17(5): p. 852-6.
15. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. *Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders*. Am J Kidney Dis, 2000. 35(6): p. 1052-60.
16. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. *Restless legs syndrome in end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1996. 28(3): p. 372-8.
17. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. *Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival*. Am J Kidney Dis, 2004. 43(5): p. 900-9.
18. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, Rempert A, Mucsi I. *Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation*. Am J Kidney Dis, 2005. 45(2): p. 388-96.
19. Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, Torzsa P, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M. *Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease*. J Psychosom Res, 2009. 67(2): p. 173-80.

20. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. *Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints*. *Mov Disord*, 2005. 20(9): p. 1127-32.
21. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. *Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep*. *Sleep*, 1982. 5 Suppl 2: p. S191-202.
22. Mendelson WB. *Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance?* *Sleep*, 1996. 19(3): p. 219-23.
23. Nicolas A, Lesperance P, Montplaisir J. *Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category?* *Eur Neurol*, 1998. 40(1): p. 22-6.
24. Chervin RD. *Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(8 Pt 1): p. 1454-8.
25. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. *Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality?* *Sleep Med*, 2004. 5(6): p. 597-600.
26. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N. *Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure*. *Chest*, 1996. 109(6): p. 1497-502.
27. Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. *The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure*. *Sleep Breath*, 2009. 13(1): p. 43-7.
28. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. *Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(1): p. 126-32.
29. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. *Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome*. *Mov Disord*, 1998. 13(5): p. 820-4.
30. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. *Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis*. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(2): p. 403-10.
31. Parker KP. *Sleep disturbances in dialysis patients*. *Sleep Med Rev*, 2003. 7(2): p. 131-43.

32. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. *Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(2): p. 394-402.
33. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. *Mortality associated with sleep duration and insomnia*. Arch Gen Psychiatry, 2002. 59(2): p. 131-6.
34. Meisinger C, Heier M, Lowel H, Schneider A, Doring A. *Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study*. Sleep, 2007. 30(9): p. 1121-7.
35. Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Redline S, Bauer DC, Cauley JA, Hillier TA, Cummings SR. *Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women*. J Am Geriatr Soc, 2009. 57(4): p. 604-11.
36. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. *Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia*. Transplantation, 1995. 60(5): p. 451-7.
37. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. *Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome*. Mov Disord, 1999. 14(1): p. 102-10.
38. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. *Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome*. Sleep, 1999. 22(7): p. 901-12.
39. Allen RP, Earley CJ. *Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features*. J Clin Neurophysiol, 2001. 18(2): p. 128-47.
40. Walters AS, Hening W. *Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome*. Clin Neuropharmacol, 1987. 10(3): p. 225-37.
41. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, Dement WC. *Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study*. JAMA, 1982. 247(7): p. 997-1003.

42. ASDA Report. *Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force.* Sleep, 1993. 16(8): p. 748-59.
43. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. *Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment.* Sleep Med Rev, 2006. 10(3): p. 169-77.
44. Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R, Buzzi G. *Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis.* Am J Kidney Dis, 2002. 40(2): p. 302-6.
45. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Rempfort A, Novak M. *Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis.* Nephrol Dial Transplant, 2005. 20(3): p. 571-7.
46. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. *Restless leg syndrome in pregnancy.* Bmj, 1988. 297(6656): p. 1101-2.
47. 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): p. 335-41.
48. Suzuki K, Ohida T, Sone T, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Motojima S, Suga M, Ibuka E. *The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems.* Sleep, 2003. 26(6): p. 673-7.
49. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-Strambi L, Granieri E. *Restless legs syndrome and pregnancy.* Neurology, 2004. 63(6): p. 1065-9.
50. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome.* Neurology, 2000. 54(8): p. 1698-700.
51. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. *CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome.* J Sleep Res, 2005. 14(1): p. 43-7.
52. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. *Iron status and restless legs syndrome in the elderly.* Age Ageing, 1994. 23(3): p. 200-3.

53. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. *Iron and the restless legs syndrome*. Sleep, 1998. 21(4): p. 371-7.
54. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. *Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation*. Mov Disord, 2002. 17(5): p. 1072-6.
55. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Kruger HP, Ramm S, Kunzel M, et al. *L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial*. Sleep, 1995. 18(8): p. 681-8.
56. Wetter TC, Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Kazenwadel J, Kohnen R, Kunzel M, Oertel WH. *[Treatment of idiopathic and uremic restless legs syndrome with L-dopa--a double-blind cross-over study]*. Wien Med Wochenschr, 1995. 145(17-18): p. 525-7.
57. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. *A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome*. Neurology, 1999. 52(5): p. 944-50.
58. Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome*. Neurology, 1998. 51(6): p. 1599-602.
59. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, Reess J. *Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome*. Neurology, 2006. 67(6): p. 1034-9.
60. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. *Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome*. Sleep, 2004. 27(5): p. 907-14.
61. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K. *Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome*. Neurology, 2001. 57(7): p. 1307-9.

62. 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(2): p. 164-70.
63. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. *An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome*. Neurology, 2000. 54(2): p. 502-4.
64. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. *Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies*. Neurology, 1999. 52(5): p. 932-7.
65. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselenyi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L. *Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding*. Brain, 2006. 129(Pt 8): p. 2017-28.
66. Zucconi M, Manconi M, Ferini Strambi L. *Aetiopathogenesis of restless legs syndrome*. Neurol Sci, 2007. 28 (Suppl 1): p. S47-52.
67. Vetrugno R, La Morgia C, D'Angelo R, Loi D, Provini F, Plazzi G, Montagna P. *Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment*. Mov Disord, 2007. 22(3): p. 424-7.
68. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, Happe S, Paulus W, Trenkwalder C, Brooks DJ. *The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study*. Brain, 2005. 128(Pt 4): p. 906-17.
69. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgansberger W, Trenkwalder C. *Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients*. Sleep Med, 2001. 2(1): p. 57-61.
70. Silber MH, Richardson JW. *Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome*. Mayo Clin Proc, 2003. 78(1): p. 52-4.
71. Banerji NK, Hurwitz LJ. *Restless legs syndrome, with particular reference to its occurrence after gastric surgery*. Br Med J, 1970. 4(5738): p. 774-5.

72. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, Earley CJ. *Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome*. Brain, 2009. 132(Pt 9): p. 2403-12.
73. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. *Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum*. J Nutr, 2000. 130(11): p. 2831-7.
74. 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(3-4): p. 409-18.
75. Earley CJ. *The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome*. Sleep Med, 2009. 10(9): p. 945-6.
76. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. *Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome*. J Neurosci Res, 2000. 62(5): p. 623-8.
77. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. *MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome*. Neurology, 2001. 56(2): p. 263-5.
78. Earley CJ, B. Barker P, Horská A, Allen RP. *MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome*. Sleep Med, 2006. 7(5): p. 458-61.
79. 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(3): p. 304-9.
80. 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. Vol. 249. 2002. 164-70.
81. Tribl GG, Asenbaum S, Happe S, Bonelli RM, Zeitlhofer J, Auff E. *Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep*. Nucl Med Commun, 2004. 25(1): p. 55-60.
82. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogg B, Biedermann B, Brandauer E, Peralta CM, Wenning GK, Poewe W. *Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome*. Ann Neurol, 2005. 58(4): p. 630-4.

83. Montplaisir J, Lapierre O, Lavigne G. *[The restless leg syndrome: a condition associated with periodic or aperiodic slowing of the EEG]*. *Neurophysiol Clin*, 1994. 24(2): p. 131-40.
84. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. *Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome*. *Ann Neurol*, 1997. 41(5): p. 639-45.
85. Clemens S, Rye D, Hochman S. *Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective*. *Neurology*, 2006. 67(1): p. 125-30.
86. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. *Family history study of the restless legs syndrome*. *Sleep Med*, 2002. 3 Suppl: p. S3-7.
87. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Putz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Muller-Myhsok B, Meitinger T. *Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions*. *Nat Genet*, 2007. 39(8): p. 1000-6.
88. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebech E, Bliwise D, Beck JM, Rosen A, Waddy S, Trotti LM, Iranzo A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K. *A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep*. *N Engl J Med*, 2007. 357(7): p. 639-47.
89. Taheri S, Mignot E. *The genetics of sleep disorders*. *Lancet Neurol*, 2002. 1(4): p. 242-50.
90. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, Ripke S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Hogg B, Frauscher B, Gschliesser V, Poewe W, Peglau I, Vodicka P, Vavrova J, Sonka K, Nevsimalova S, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Muller-Myhsok B, Meitinger T, Winkelmann J. *PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome*. *Nat Genet*, 2008. 40(8): p. 946-8.

91. Uetani N, Chagnon MJ, Kennedy TE, Iwakura Y, Tremblay ML. *Mammalian motoneuron axon targeting requires receptor protein tyrosine phosphatases sigma and delta*. J Neurosci, 2006. 26(22): p. 5872-80.
92. Schormair B, Plag J, Kaffe M, Gross N, Czamara D, Samtleben W, Lichtner P, Strohle A, Stefanidis I, Vainas A, Dardiotis E, Sakkas GK, Gieger C, Muller-Myhsok B, Meitinger T, Heemann U, Hadjigeorgiou GM, Oexle K, Winkelmann J. *MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease*. J Med Genet, 2011. 48(7): p. 462-6.
93. Allen RP. *Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome*. Am J Med, 2007. 120(1 Suppl 1): p. S13-21.
94. American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders neDacm. Westchester , IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
95. Hening WA, Allen RP. *Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 95-7.
96. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. *The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics")*. Sleep Med, 2009. 10(9): p. 976-81.
97. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. *Update in restless legs syndrome*. Curr Opin Neurol, 2010. 23(4): p. 401-6.
98. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C. *Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 121-32.
99. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage S, Earley CJ. *Validation of the Hopkins telephone diagnostic interview for restless legs syndrome*. Sleep Med, 2008. 9(3): p. 283-9.
100. Allen RP, Earley CJ. *Validation of a diagnostic questionnaire for the restless legs syndrome (RLS)*. Neurology, 2001. 56(Suppl 3): p. 4A.
101. Lindner AV, Molnar MZ, Fornadi K, Novak M, Mucsi I. *Validity of the Restless Legs Syndrome Questionnaire (RLSQ) in hemodialysis patients*. Kézirat.

102. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, Lavigne G. *Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome*. *Mov Disord*, 1998. 13(2): p. 324-9.
103. Hening WAea. *The use of actigraphically determined activity ratios to measure the presence of excessive motor activity in Restless Legs Syndrome*. *Sleep*, 2001. 24: p. A356.
104. Allen RP, Earley CJ. *Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale*. *Sleep Med*, 2001. 2(3): p. 239-242.
105. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Granizo JJ, Allen R. *Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome*. *Sleep Med*, 2004. 5(6): p. 561-5.
106. Ohayon MM, Roth T. *Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population*. *J Psychosom Res*, 2002. 53(1): p. 547-54.
107. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. *Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey*. *Neurology*, 2003. 61(11): p. 1562-9.
108. 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(3): p. 577-9.
109. 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): p. 296-8.
110. Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. *Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome*. *Mov Disord*, 2009. 24(11): p. 1587-92.
111. 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): p. 1345-7.
112. Vogl FD, Pichler I, Adel S, Pinggera GK, Bracco S, De Grandi A, Volpato CB, Aridon P, Mayer T, Meitinger T, Klein C, Casari G, Pramstaller PP. *Restless legs syndrome: epidemiological and clinicogenetic study in a South Tyrolean population isolate*. *Mov Disord*, 2006. 21(8): p. 1189-95.

113. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. *Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study*. *Neurology*, 2005. 65(2): p. 239-46.
114. 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): p. 237-46.
115. 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): p. 196-202.
116. Van De Vijver DA, Walley T, Petri H. *Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care*. *Sleep Med*, 2004. 5(5): p. 435-40.
117. Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, Dement WC, Kushida CA. *Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study*. *Arch Intern Med*, 2003. 163(19): p. 2323-9.
118. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. *Restless Legs Syndrome among working-aged women*. *Eur Neurol*, 2001. 46(1): p. 17-9.
119. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. *Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms*. *Mov Disord*, 2001. 16(6): p. 1159-63.
120. 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): p. 1064-8.
121. 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): p. 2137-41.
122. Lavigne GJ, Montplaisir JY. *Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians*. *Sleep*, 1994. 17(8): p. 739-43.
123. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Mollica G, Granieri E. *Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome*. *Sleep Med*, 2004. 5(3): p. 305-8.

124. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. *Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study*. Pediatrics, 2007. 120(2): p. 253-66.
125. Köves P, *RLS gyermekkorban* in *A nyugtalan láb szindróma és a periodikus lábmozgás zavar*, P. Köves, Editor. 2007, Bookmaker Kiadó: Budapest. p. 23.
126. Silvestri R, Gagliano A, Arico I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Conduurso R, Germano E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G, Bramanti P. *Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography*. Sleep Med, 2009. 10(10): p. 1132-8.
127. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. *Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy?* Neurology, 2009. 72(11): p. 955-60.
128. Ondo W, Jankovic J. *Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates*. Neurology, 1996. 47(6): p. 1435-41.
129. Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. *Thermal hypoesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome*. Brain, 2010. 133(Pt 3): p. 762-70.
130. Merlino G, Fratticci L, Valente M, Del Giudice A, Noacco C, Dolso P, Cancelli I, Scalise A, Gigli GL. *Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study*. Sleep, 2007. 30(7): p. 866-71.
131. Bosco D, Plastino M, Fava A, Ettore M, Bosco F, Ermio C, Tallarigo F, Pirritano D, Consoli D. *Role of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in the idiopathic restless legs syndrome*. J Neurol Sci, 2009. 287(1-2): p. 60-3.
132. Keckeis M, Lattova Z, Maurovich-Horvat E, Beitinger PA, Birkmann S, Lauer CJ, Wetter TC, Wilde-Frenz J, Pollmacher T. *Impaired glucose tolerance in sleep disorders*. PLoS One, 2010. 5(3): p. e9444.
133. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. *Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome*. Arch Neurol, 2002. 59(3): p. 421-4.
134. Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, Wolf E, Wenning GK, Hogl B, Poewe W. *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. 24(14): p. 2076-80.

135. Tan EK, Lum SY, Wong MC. *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2002. 196(1-2): p. 33-6.
136. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. *Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study*. Mov Disord, 2003. 18(2): p. 181-5.
137. Celle S, Roche F, Kerleroux J, Thomas-Anterion C, Laurent B, Rouch I, Pichot V, Barthelemy JC, Sforza E. *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(2): p. 167-73.
138. Ekbom KA. *Restless legs syndrome*. Neurology, 1960. 10: p. 868-73.
139. Ware JC, Blumoff R, Pittard JT. *Peripheral vasoconstriction in patients with sleep related periodic leg movements*. Sleep, 1988. 11(2): p. 182-6.
140. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, Costa J, Stiasny-Kolster K, Sampaio C. *Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice*. Mov Disord, 2008. 23(16): p. 2267-302.
141. O'Keefe ST. *Restless legs syndrome. A review*. Arch Intern Med, 1996. 156(3): p. 243-8.
142. Tan EK, Ondo W. *Restless legs syndrome: clinical features and treatment*. Am J Med Sci, 2000. 319(6): p. 397-403.
143. Winkelman JW. *The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep*. Sleep, 1999. 22(5): p. 575-80.
144. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. *EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses*. Neurology, 1999. 52(4): p. 786-91.
145. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, De Carli F. *Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep*. Sleep Med, 2004. 5(4): p. 407-12.
146. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, Sebastiano DR, Ferrillo F. *Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities*. Clin Neurophysiol, 2009. 120(7): p. 1282-90.

147. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. *Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome*. Neurology, 2007. 68(15): p. 1213-8.
148. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. *Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness*. Clin Neurophysiol, 2007. 118(9): p. 1923-30.
149. 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(5): p. 487-93.
150. Pigeon WR, Yurcheshen M. *Behavioral Sleep Medicine Interventions for Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder*. Sleep Med Clin, 2009. 4(4): p. 487-494.
151. 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(2): p. 206-11.
152. Ondo WG. *Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome*. Sleep Med, 2010. 11(5): p. 494-6.
153. Ulfberg J, Nystrom B. *Restless legs syndrome in blood donors*. Sleep Med, 2004. 5(2): p. 115-8.
154. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. *Restless legs syndrome in patients on dialysis*. Am J Kidney Dis, 2004. 43(5): p. 763-71.
155. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. *Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients*. Lancet, 1991. 337(8756): p. 1551.
156. Bekci TT, Kayrak M, Kiyici A, Ari H, Teke T, Maden E, Akilli H. *The relation between Lp-PLA2 levels with periodic limb movements*. Sleep Breath, 2011.
157. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. *A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome*. Am J Kidney Dis, 2004. 43(4): p. 663-70.
158. Mendelssohn DM, M. Novak, A. Dunai. *Sleep disorders and Quality of life in chronic kidney disease patients in the predialysis stage*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15: p. 132 A.

159. Merlino G, Lorenzut S, Gigli GL, Romano G, Montanaro D, Moro A, Valente M. *A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure.* *Mov Disord.* 25(8): p. 1019-25.
160. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. *Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study.* *Sleep Med,* 2003. 4(2): p. 143-6.
161. Holley JL, Nespor S, Rault R. *Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients.* *ASAIO Trans,* 1991. 37(3): p. M456-7.
162. Chen WC, Lim PS, Wu WC, Chiu HC, Chen CH, Kuo HY, Tsai TW, Chien PI, Su YJ, Su YL, Hung SH, Woods HF. *Sleep behavior disorders in a large cohort of chinese (Taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis.* *Am J Kidney Dis,* 2006. 48(2): p. 277-84.
163. Noda A, Nakai S, Soga T, Sugiura T, Iwayama N, Maeda K, Atarashi M, Yasuma F, Ozaki N, Yokota M, Koike Y. *Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients.* *Intern Med,* 2006. 45(22): p. 1273-8.
164. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, Kumano H, Kuboki T. *Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis.* *Am J Kidney Dis,* 2003. 41(4): p. 833-9.
165. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. *Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy.* *Nephrol Dial Transplant,* 2006. 21(1): p. 184-90.
166. Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA, Maximo ML, Daher Ede F, Correia Ferrer DP, de Bruin PF. *Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities.* *Sleep Med.* 11(8): p. 785-90.
167. Thomas PK. *Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis.* *Muscle Nerve,* 1978. 1(5): p. 396-9.
168. La Manna G, Pizza F, Persici E, Baraldi O, Comai G, Cappuccilli ML, Centofanti F, Carretta E, Plazzi G, Coli L, Montagna P, Stefoni S. *Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage*

- kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26(6): p. 1976-83.*
169. Collado-Seidel V, Kohnen,R., et al. *Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. Am J Kidney Dis, 1998. 31: p. 324-8.*
 170. Jaber BL, Schiller B, Burkart JM, Daoui R, Kraus MA, Lee Y, Miller BW, Teitelbaum I, Williams AW, Finkelstein FO. *Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(5): p. 1049-56.*
 171. Allen RP, Earley CJ. *Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. Sleep Med, 2000. 1(1): p. 11-19.*
 172. Pack AI, Dinges DF, Gehrman PR, Staley B, Pack FM, Maislin G. *Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol, 2006. 59(6): p. 893-904.*
 173. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi 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(2): p. 226-30.*
 174. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. *Depression on dialysis. Nephron Clin Pract, 2008. 108(4): p. c256-64.*
 175. Jhamb M, Weisbord SD, Steel JL, Unruh M. *Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors. Am J Kidney Dis, 2008. 52(2): p. 353-65.*
 176. 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 Suppl: p. S35-42.*
 177. Saletu M, Anderer P, Hogl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, Saletu B. *Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm, 2003. 110(6): p. 611-26.*
 178. Kushida C, Martin M, Nikam P, Blaisdell B, Wallenstein G, Ferini-Strambi L, Ware JE, Jr. *Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. Qual Life Res, 2007. 16 (4): p. 617-24.*

179. Mallon L, Broman JE, Hetta J. *Restless legs symptoms with sleepiness in relation to mortality: 20-year follow-up study of a middle-aged Swedish population*. Psychiatry Clin Neurosci, 2008. 62(4): p. 457-63.
180. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. *Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort*. Sleep, 2010. 33(9): p. 1159-64.
181. Hoque R, Chesson AL, Jr. *Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis*. J Clin Sleep Med, 2010. 6(1): p. 79-83.
182. Molnar MZ, Fornadi K, Shapiro CM. *Ropinirole treatment for restless legs syndrome*. Drugs Today (Barc), 2006. 42(9): p. 587-98.
183. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, Rye DB. *An algorithm for the management of restless legs syndrome*. Mayo Clin Proc, 2004. 79(7): p. 916-22.
184. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. *Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial*. Sleep, 1999. 22(8): p. 1073-81.
185. Allen RP, Earley CJ. *Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa*. Sleep, 1996. 19(3): p. 205-13.
186. Miranda M, Kagi M, Fabres L, Aguilera L, Alvo M, Elgueta L, Erazo S, Venegas P. *Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis*. Neurology, 2004. 62(5): p. 831-2.
187. Pellecchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, Barone P. *Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release*. Clin Neuropharmacol, 2004. 27(4): p. 178-81.
188. Hansen RA, Song L, Moore CG, Gilsenan AW, Kim MM, Calloway MO, Murray MD. *Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials*. Pharmacotherapy, 2009. 29(3): p. 255-62.

189. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. *Dopamine agonists for restless legs syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. 16(3): p. CD006009.
190. Happe S, Trenkwalder C. *Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome*. CNS Drugs, 2004. 18(1): p. 27-36.
191. Oertel W, Trenkwalder C, Benes H, Ferini-Strambi L, Hogl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Fichtner A, Schollmayer E, Kohnen R, Garcia-Borreguero D. *Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study*. Lancet Neurol, 2011. 10(8): p. 710-20.
192. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. *Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam*. Eur Neuropsychopharmacol, 2001. 11(2): p. 153-61.
193. Read DJ, Feest TG, Nassim MA. *Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. 283(6296): p. 885-6.
194. 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): p. 1573-9.
195. 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): p. 104-8.
196. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. *Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study*. Ren Fail, 2004. 26(4): p. 393-7.
197. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. *Management of restless legs syndrome in patients on dialysis*. Drugs, 2006. 66(5): p. 607-24.
198. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. *A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study)*. Am J Kidney Dis, 1999. 34(6): p. 1089-95.

199. Pieta J, Millar T, Zacharias J, Fine A, Kryger M. *Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients*. Sleep, 1998. 21(6): p. 617-22.
200. Lugaresi E, Coccagna G, Tassinari CA, Ambrosetto C. *[Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome]*. Riv Neurol, 1965. 35(6): p. 550-61.
201. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G. *Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome*. Sleep, 2006. 29(12): p. 1587-94.
202. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. *Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy*. J Sleep Res, 2007. 16(3): p. 333-9.
203. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, Coccagna G, Montagna P. *Motor pattern of periodic limb movements during sleep*. Neurology, 2001. 57(2): p. 300-4.
204. Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. *Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals*. Arch Gerontol Geriatr, 1988. 7(4): p. 273-9.
205. Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. *Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder*. Clin Neurophysiol, 2005. 116(1): p. 204-10.
206. 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(8): p. 1609-16.
207. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. *Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome*. Muscle Nerve, 1996. 19(2): p. 155-62.
208. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. *Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion*. J Neurol Sci, 1991. 104(1): p. 13-8.

209. Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. *Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep*. *Mov Disord*, 1996. 11(6): p. 710-4.
210. Lavoie S, de Bilbao F, Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. *Influence of sleep stage and wakefulness on spectral EEG activity and heart rate variations around periodic leg movements*. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(10): p. 2236-46.
211. Cohrs S, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Pilz J, Ruther E, Rodenbeck A. *Nocturnal urinary dopamine excretion is reduced in otherwise healthy subjects with periodic leg movements in sleep*. *Neurosci Lett*, 2004. 360(3): p. 161-4.
212. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Ruther E. *Single photon emission tomography (SPET) imaging of dopamine D2 receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS)*. *J Neural Transm Gen Sect*, 1995. 99(1-3): p. 187-93.
213. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, Ruther E. *Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus)*. *J Neural Transm Gen Sect*, 1993. 93(1): p. 71-4.
214. 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(1): p. 141-5.
215. Nordlander NB. *Therapy in restless legs*. *Acta Med Scand*, 1953. 145(6): p. 453-57.
216. Kemlink D, Pretl M, Sonka K, Nevsimalova S. *A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep*. *Neurol Res*, 2008. 30(3): p. 234-8.
217. King MA, Jaffre MO, Morrish E, Shneerson JM, Smith IE. *The validation of a new actigraphy system for the measurement of periodic leg movements in sleep*. *Sleep Med*, 2005. 6(6): p. 507-13.
218. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. *Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients?* *Eur J Neurol*, 2000. 7(3): p. 331-6.

219. Halasz P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. *The nature of arousal in sleep*. J Sleep Res, 2004. 13(1): p. 1-23.
220. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Valencia M, Artieda J. *Oscillatory cortical changes during periodic limb movements*. Sleep, 2004. 27(8): p. 1493-8.
221. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. *Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1982. 36(1): p. 129-40.
222. Kales A, Wilson T, Kales JD, Jacobson A, Paulson MJ, Kollar E, Walter RD. *Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging*. J Am Geriatr Soc, 1967. 15(5): p. 405-14.
223. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. *Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis*. Nephron Clin Pract, 2007. 105(1): p. c35-42.
224. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. *Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients*. Nephrology (Carlton), 2004. 9(6): p. 353-61.
225. Scofield H, Roth T, Drake C. *Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences*. Sleep, 2008. 31(9): p. 1221-7.
226. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. *Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2005. 20(7): p. 1422-8.
227. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. *Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation*. Nephron Clin Pract, 2008. 109(3): p. c133-9.
228. Kirk VG, Bohn S. *Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population*. Sleep, 2004. 27(2): p. 313-5.
229. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. *Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly*. Sleep, 1991. 14(6): p. 496-500.

230. O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. *Ethnic difference in periodic limb movements in children*. Sleep Med, 2007. 8(3): p. 240-6.
231. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. *Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls*. Brain, 2000. 123 (Pt 6): p. 1155-60.
232. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. *Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder*. Neurology, 2000. 55(9): p. 1410-2.
233. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, von Lindeiner H, Kharraz B, Gildehaus FJ, Eberle R, Pollmacher T, Schuld A, Noachtar S. *Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy*. Neurology, 2003. 60(11): p. 1817-9.
234. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. *The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD)*. Sleep Med, 2005. 6(3): p. 253-8.
235. Exar EN, Collop NA. *The association of upper airway resistance with periodic limb movements*. Sleep, 2001. 24(2): p. 188-92.
236. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. *Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure*. Sleep, 2003. 26(6): p. 717-20.
237. Aikens JE, Venable PA, Tadimeti L, Caruana-Montaldo B, Mendelson WB. *Differential rates of psychopathology symptoms in periodic limb movement disorder, obstructive sleep apnea, psychophysiological insomnia, and insomnia with psychiatric disorder*. Sleep, 1999. 22(6): p. 775-80.
238. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. *Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview*. Biol Psychol, 2001. 57(1-3): p. 67-103.
239. Lavault S, Bloch F, Houeto JL, Konofal E, Welter ML, Agid Y, Arnulf I. *Periodic leg movements and REM sleep without atonia in Parkinson's disease with camptocormia*. Mov Disord, 2009. 24(16): p. 2419-23.
240. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. *Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy*. Sleep, 2000. 23(3): p. 361-7.

241. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. *Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1998. 53(5): p. M391-4.
242. 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): p. 589-97.
243. Portaluppi F, Cortelli P, Buonaura GC, Smolensky MH, Fabbian F. *Do restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and increased cardiovascular risk of renally impaired patients?* Chronobiol Int, 2009. 26(6): p. 1206-21.
244. Javaheri S. *Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report*. Int J Cardiol, 2006. 106(1): p. 21-8.
245. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000. 342(19): p. 1378-84.
246. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. *Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(10 Pt 1): p. 1910-3.
247. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S. *Association of Incident Cardiovascular Disease With Periodic Limb Movements During Sleep in Older Men: Outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS) Study*. Circulation, 2011. 124(11): p. 1223-1231.
248. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. *The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep*. Sleep, 2007. 30(6): p. 755-66.
249. Calhoun DA, Harding SM. *Sleep and hypertension*. Chest, 2010. 138(2): p. 434-43.
250. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. *Periodic leg movements in sleep in essential hypertension*. Psychiatry Clin Neurosci, 1997. 51(3): p. 103-7.
251. Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. *Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction*. Parkinsonism Relat Disord, 2004. 10(7): p. 429-31.

252. Lee JS, Lee PH, Huh K. *Periodic limb movements in sleep after a small deep subcortical infarct*. *Mov Disord*, 2005. 20(2): p. 260-1.
253. Anderson KN, Bhatia KP, Losseff NA. *A case of restless legs syndrome in association with stroke*. *Sleep*, 2005. 28(1): p. 147-8.
254. Coelho FM, Georgsson H, Narayansingh M, Swartz RH, Murray BJ. *Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history of stroke*. *J Clin Sleep Med*. 6(5): p. 428-30.
255. Akpinar S. *Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs*. *Clin Neuropharmacol*, 1987. 10(1): p. 69-79.
256. Akpinar S. *Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide*. *Arch Neurol*, 1982. 39(11): p. 739.
257. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. *Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa*. *Clin Neuropharmacol*, 1986. 9(5): p. 456-63.
258. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. *A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance*. *Sleep Med*, 2009. 10(6): p. 630-6.
259. Oshtory MA, Vijayan N. *Clonazepam treatment of insomnia due to sleep myoclonus*. *Arch Neurol*, 1980. 37(2): p. 119-20.
260. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. *Periodic leg movements in sleep: effect of clonazepam treatment*. *Neurology*, 1985. 35(3): p. 408-11.
261. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. *Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam*. *Sleep*, 1986. 9(3): p. 385-92.
262. Levey AS GT, Kusek JW, et al. *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstr)*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(9): p. 155A.
263. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. *Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria*. *J Psychosom Res*, 2000. 48(6): p. 555-60.

264. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. *The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale*. J Psychosom Res, 2003. 55(3): p. 263-7.
265. Radloff LS. *The CES-D Scale: A Self-Report depression Scale for Research in the General Population*. Applied Psychological Measurement, 1977. 1(No. 3 Summer): p. 385-401.
266. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. *Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument*. Qual Life Res, 1994. 3(5): p. 329-38.
267. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. *Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome*. Ann Intern Med, 1999. 131(7): p. 485-91.
268. Johns MW. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. Sleep, 1991. 14(6): p. 540-5.
269. Craven J, Littlefield C, Rodin G, Murray M. *The Endstage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI)*. Psychol Med, 1991. 21(1): p. 237-43.
270. Mucsi I, Kovacs AZ, Molnar MZ, Novak M. *Co-morbidity and quality of life in chronic kidney disease patients*. J Nephrol, 2008. 21 Suppl 13: p. S84-91.
271. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 373-83.
272. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. *Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices*. Am J Kidney Dis, 2005. 46(1): p. 136-42.
273. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. *The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2006. 69(9): p. 1662-8.
274. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS. *Increased utilization of health services by insomniacs--an epidemiological perspective*. J Psychosom Res, 2004. 56(5): p. 527-36.
275. Roth T, Roehrs T, Pies R. *Insomnia: pathophysiology and implications for treatment*. Sleep Med Rev, 2007. 11(1): p. 71-9.

276. Mapes D, McCullough KP, Meredith D. *Quality of life predicts mortality and hospitalization for hemodialysis patients in the US and Europe*. J Am Soc Nephrol, 1999. 10: p. 249A.
277. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Kurokawa K, Mapes DL, Akizawa T, Bommer J, Canaud BJ, Port FK, Held PJ. *Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Kidney Int, 2003. 64(5): p. 1903-10.
278. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, Fukuhara S, Young EW, Kurokawa K, Saito A, Bommer J, Wolfe RA, Held PJ, Port FK. *Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Kidney Int, 2003. 64(1): p. 339-49.
279. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, Gangeri L, Bergman B, Willems-Groot J, Hanquet P, Zittoun R. *Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system*. Qual Life Res, 1996. 5(3): p. 309-20.
280. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempert A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Vamos E, Zoller R, Eremenco S, Novak M, Mucsi I. *Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients*. J Psychosom Res, 2006. 60(5): p. 495-504.
281. Rechtschaffen A, Kales A, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. 1968, Brain Information Service/Brain Research Institute: University of California at Los Angeles, CA, USA.
282. Walters AS, Lavigne G, Hening W, Picchiatti DL, Allen RP, Chokroverty S, Kushida CA, Bliwise DL, Mahowald MW, Schenck CH, Ancoli-Israel S. *The scoring of movements in sleep*. J Clin Sleep Med, 2007. 3(2): p. 155-67.
283. American Academy of Sleep Medicine. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep, 1999. 22(5): p. 667-89.

284. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, 1998. 97(18): p. 1837-47.
285. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. *Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study*. *Stroke*, 1994. 25(1): p. 40-3.
286. Mallon L, Broman JE, Hetta J. *Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population*. *J Intern Med*, 2002. 251(3): p. 207-16.
287. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. *Epidemiology of restless legs syndrome: the current status*. *Sleep Med Rev*, 2006. 10(3): p. 153-67.
288. Lofaso F, Coste A, Gilain L, Harf A, Guilleminault C, Goldenberg F. *Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers*. *Chest*, 1996. 109(4): p. 896-900.
289. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(2): p. 462-8.
290. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. *A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women*. *Arch Intern Med*, 2003. 163(2): p. 205-9.
291. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, Brunner E, Miller MA, Kumari M, Marmot MG. *A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort*. *Sleep*, 2007. 30(12): p. 1659-66.
292. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. *Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample*. *Sleep*, 2008. 31(8): p. 1087-96.
293. Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP, Yu MC. *Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study*. *Am J Epidemiol*, 2008. 168(12): p. 1367-73.

294. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk.* J Am Coll Cardiol, 2004. 43(4): p. 678-83.
295. Krueger JM, Karnovsky ML. *Sleep and the immune response.* Ann N Y Acad Sci, 1987. 496: p. 510-6.
296. Scharf SM, Tubman A, Smale P. *Prevalence of concomitant sleep disorders in patients with obstructive sleep apnea.* Sleep Breath, 2005. 9(2): p. 50-6.
297. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F. *Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease.* Neurol Sci, 2008. 29(1): p. 15-21.
298. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. *Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity.* J Hypertens, 2006. 24(7): p. 1375-81.
299. Arner P, Wahrenberg H, Lonnqvist F, Angelin B. *Adipocyte beta-adrenoceptor sensitivity influences plasma lipid levels.* Arterioscler Thromb, 1993. 13(7): p. 967-72.
300. Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. *Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men.* Hypertens Res, 2004. 27(12): p. 925-31.
301. Unruh ML. *Sleep apnea and dialysis therapies: things that go bump in the night?* Hemodial Int, 2007. 11(4): p. 369-78.
302. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Chami H, Budhiraja R, Punjabi NM, Buysse D, Newman AB. *Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the sleep heart health study.* Am J Kidney Dis, 2008. 52(2): p. 305-13.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkiralyi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ: Periodic Limb Movements in Sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res*, 2011; Sep 14. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00956.x.

IF: 3,361

2. Lindner A, Molnár MZs, Novák M: A nyugtalan láb szindróma: a leggyakoribb „ismeretlen” kórkép. *Orvosi Hetilap*, 2011;152(7):259-66.

3. Lindner A, Fornádi K, Molnár MZs:

A nyugtalan láb szindróma vesebetegségben szenvedők körében. *Hypertonia és Nephrologia*, 2011;15(2):29-34.

4. Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, Torzsa P, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M.: Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res*, 2009;67[94]:173-80.

IF: 2,908

5. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Szentkiralyi A, Rempert A, Mucsi I: Restless Legs Syndrome, Insomnia and Quality of Life after Renal Transplantation, *J Psychosom Res*, 2007;63(6): 591-7

IF: 1,859

6. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi F, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M: Restless Legs Syndrome and mortality in kidney transplanted patients, *Am J Kidney Dis*, 2007;50(5): 813-20

IF: 3,981

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Rempert A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I: Association of the Malnutrition-Inflammation Score with Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*, 2011;58 (1):101-8.

IF: 5,242

2. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011;33(2):157-65.

IF: 2,777

3. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Mucsi I: Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010;5 (1):125-32.

IF: 4,763

4. Szeifert L, Molnár MZs, Czira ME, Kovács ÁZS, Lindner A, Ambrus Cs, Rempert Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I: Vesetranszplantált betegek anaemiája. *Hypertonia és Nephrologia*, 2007; 11(1):13-20.

5. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M: High prevalence of patients with high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation - association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 2007;22(9):2686-92.

IF: 3,167

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. Molnár Miklós Zsoltnak, valamint Dr. Novák Mártának és Dr. Mucsi Istvánnak a kutatómunkámban nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért, és külön szeretném megköszönni Dr. Kopp Mária Professzor Asszonynak, valamint Dr. Túry Ferenc Professzor Úrnak és Dr. Rosivall László Professzor Úrnak, hogy támogatták munkámat. Köszönettel tartozom Dr. Remport Ádámnak a vizsgálatok során nyújtott értékes segítségével. Köszönöm a Pszichonefrológia Munkacsoport tagjainak közreműködését és segítségét. Köszönöm a tanulmányban részt vevő betegek és a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak, valamint az I. sz. Belgyógyászati Klinika Alváslaboratórium munkatársainak türelmét és segítőkészségét. Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak önzetlen és türelmes támogatásukért.

Melléklet

A vesebetegek betegek alvászavarait, életminőségét, hangulatzavarait vizsgáló kérdőív

Beteg-kód

□□□□□□

Dátum

□□□□□.□□□.□□□

A beteg kitöltötte a kérdőívet

A beteg visszautasította a kérdőív kitöltését

A beteg nem képes a kérdőív kitöltésére

Látásprobléma miatt

Mozgáskorlátozottság miatt

Dementia miatt

Egyéb probléma miatt, úgymint:

.....

Kitöltési útmutató:

Ez a skála esetleges alvással kapcsolatos problémáinak rögzítésére szolgál, az Ön saját értékelése alapján. Kérjük, jelezze a megfelelő válasz sorszámának bekarikázásával, hogy van-e olyan alvással kapcsolatos problémája, amely az elmúlt hónap során hetente legalább három alkalommal előfordult.

At/1. Elalvás (a lámpaoltástól az elalvásig eltelt idő):

- 0: nem okozott gondot
- 1: kissé tovább tartott
- 2: sokkal tovább tartott
- 3: nagyon sokáig tartott vagy egyáltalán nem aludt el

At/2. Éjszakai felébredés:

- 0: nem okoz problémát
- 1: enyhe problémát okozott
- 2: jelentős problémát okozott
- 3: súlyos problémát okozott vagy egyáltalán nem aludt

At/3. Korai ébredés (reggel a kívánatosnál korábban ébred fel):

- 0: nem okoz problémát
- 1: kicsivel korábban
- 2: jelentősen korábban
- 3: sokkal korábban vagy egyáltalán nem aludt

At/4. Az alvás teljes időtartama:

- 0: megfelelő
- 1: kissé elégtelen
- 2: kifejezetten elégtelen
- 3: nagyon elégtelen vagy egyáltalán nem aludt

At/5. Az alvás átlagos minősége (függetlenül attól, hogy mennyi ideig aludt):

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz
- 3: nagyon rossz vagy egyáltalán nem aludt

At/6. Nappali közérzet:

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz

3: nagyon rossz

At/7. Nappali (testi és szellemi) teljesítmény:

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz
- 3: nagyon rossz

At/8. Nappali álmoság:

- 0: nincs
- 1: enyhe
- 2: kifejezett
- 3: nagyfokú

Kérjük, hogy a kérdésekre adott válaszokat, a megadott pontozóskála segítségével, a megfelelő szám bekarikázásával adja meg! Ha egyik, vagy másik helyzet nem is fordult elő Önnel, próbálja meg elképzelni, milyen hatással lenne éberségére az adott szituáció!

Érez-e (és milyen mértékben) álmoságot, vagy alvászavarokat az alább felsorolt helyzetekben?

- 0=nem álmosodom el
- 1=kissé elálmosodom
- 2=kifejezetten elálmosodom
- 3=nagyon elálmosodom, majdnem elalszom

Ep/1.	Olvasás, pihenés közben	0	1	2	3
Ep/2.	TV nézés közben	0	1	2	3
Ep/3.	Színházban, moziban, társaságban találkozó passzív résztvevőként	0	1	2	3
Ep/4.	Autóban utasként, közel egy órás megszakítás nélküli út után	0	1	2	3
Ep/5.	Ha lefekszik délután pihenni megfelelő csendes környezetben	0	1	2	3
Ep/6.	Társalgás, csevegés közben	0	1	2	3
Ep/7.	Ebéd utáni pihenés közben, alkoholfogyasztás nélkül!	0	1	2	3
Ep/8.	Autóvezetés közben, ha meg kell állnia néhány percig forgalmi dugó miatt	0	1	2	3

Kérjük, karikázza be azt a választ, amely Önre leginkább jellemző!

B/1. Változott a testsúlya az utóbbi időben?

- 1. Nőtt
- 2. Csökkent
- 3. Nem változott

B/2. Horkol Ön?

1. Igen
2. Nem
3. Nem tudom

Amennyiben nem horkol, kérjük a B/6. kérdésnél folytassa a kérdőív kitöltését!

B/3. Milyen hangos az Ön horkolása?

1. Olyan hangos, mint a légzés
2. Olyan hangos, mint a beszéd
3. Hangosabb a beszédnél
4. Nagyon hangos

B/4. Milyen gyakran horkol?

1. Majdnem minden nap
2. Hetente 3-4 alkalommal
3. Hetente 1-2 alkalommal
4. Havonta 1-2 alkalommal
5. Soha vagy szinte soha

B/5. Zavar-e másokat az Ön horkolása?

1. Igen
2. Nem
3. Egyedül alszom

B/6. Milyen gyakran észlelte Önnél légzéskihagyást alvás alatt?

1. Majdnem minden nap
2. Hetente 3-4 alkalommal
3. Hetente 1-2 alkalommal
4. Havonta 1-2 alkalommal
5. Soha vagy szinte soha

B/7. Fáradtnak érzi magát alvás után?

1. Majdnem minden nap
2. Hetente 3-4 alkalommal
3. Hetente 1-2 alkalommal
4. Havonta 1-2 alkalommal
5. Soha vagy szinte soha

B/8. Fáradtnak érzi magát nappal?

1. Majdnem minden nap

2. Hetente 3-4 alkalommal
3. Hetente 1-2 alkalommal
4. Havonta 1-2 alkalommal
5. Soha vagy szinte soha

B/9. Aludt már el vezetés közben?

1. Igen
2. Nem
3. Nem vezetek

B/10. Van Önnek magas vérnyomás betegsége?

1. Igen
2. Nem
3. Nem tudom

Kérjük, válaszoljon a következő kérdésekre a lehető legpontosabban. Ahol Igen és Nem között lehet választani, karikázza be a megfelelőt.

A/1. Elő szokott-e fordulni vagy korábban előfordult-e, hogy a lábaiban visszatérő kellemetlen érzést tapasztalt ülés vagy fekvés közben?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/1/1. Ha **igen**, hogyan jellemezné ezt az érzést (karikázzon be egyet):

1. Fájdalmas 2. Kellemetlen 3. Fájdalmas és kellemetlen egyszerre

A/2. Elő szokott-e fordulni vagy korábban előfordult-e, hogy visszatérő módon szükségét vagy kényszerét érezte annak, hogy mozgassa a lábát ülés vagy fekvés közben?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/2/1. Ha **igen**, az egész testét meg kell mozdítania, nemcsak a lábát?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/2/2. Előfordul-e, hogy ez a mozgáskényszer annyira erős, hogy nem tud neki ellenállni, vagy egyszerűen meg kell mozdítania a karját vagy a lábát?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/3. Elő szokott-e fordulni vagy korábban tapasztalta-e, hogy a lába ugrál vagy megrándul, vagy akaratától függetlenül sokat mozog, amikor ül vagy fekszik?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/3/1. Ha **igen**, úgy gondolja, hogy a lábában érzett érzések és a lábmozgások között összefüggés van?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/3/2. Ha **igen**, ezek az akaratától független mozgások milyen gyakran jelennek meg (Csak egy választ karikázzon be):

1. Ritkán 2. Alkalmoszerűen 3. Gyakran 4. Szinte mindig

A/3/3. Ha **igen**, ezek az akaratától független lábmozgások csak közvetlenül elalvás előtt jelennek meg?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/4. Szokta-e úgy érezni vagy érezte-e úgy korábban, hogy vannak olyan visszatérő időszakok, amikor nagyon nyugtalan, nem tud egyhelyben megülni, s a lába vagy karja sokat mozog?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Akkor folytassa a kérdések megválaszolását, ha a fenti (A/1-A/4) kérdések közül legalább egyre **igen**-nel válaszolt. Ha az összes eddigi kérdésre (A/1-A/4) **nem**-mel válaszolt, **folytassa a kérdőív kitöltését a KÖVETKEZŐ oldalon!**

A/5. Amennyiben ezek az érzések vagy mozgások jelen vannak, rosszabbak-e pihenés közben (ülve vagy fekve) mint fizikai tevékenység közben?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/6. Ha ezek az érzések vagy mozgások jelen vannak, felkelés és járkálás után javulnak vagy megszűnnek-e, mindaddig, amíg járkál? Kérjük, gondoljon arra, hogy talán megfigyelte, hogy ezek az érzések vagy mozgások ismét rosszabbodnak, ha abbahagyja a járkálást, de amíg járkál, kisebb problémát jelentenek?

Igen	Nem	Nem tudom
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Akkor folytassa a kérdések megválaszolását, ha az utóbbi mindkét (A/5-A/6) kérdésre **igen**-nel válaszolt. Ha az A/5. vagy A/6. kérdésre **nem**-mel válaszolt, **folytassa a kérdőív kitöltését a KÖVETKEZŐ oldalon!**

A/7. Amennyiben jelen vannak ezek az érzések vagy mozgások, este vagy éjszaka a legrosszabbak?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

A/8. Nem MOST, hanem akkor, amikor ezek az érzések vagy mozgások elkezdődtek, és talán még nem voltak olyan súlyosak, mint most, akkor ezek az érzések vagy mozgások este vagy éjszaka voltak a legrosszabbak?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Ez a kérdőív azt méri fel, hogy Ön hogyan vélekedik az egészségéről. Az így kapott információ segíteni fog nyomon követni, hogy Ön hogy érzi magát és milyen mértékben képes elvégezni általános tevékenységeit.

Az Ön egészsége

K/1. Hogyan jellemezné egészségét: [-elje be az Önnek legjobban megfelelő válasz alatt a négyzetet!]

Kitűnő	Nagyon jó	Jó	Tűrhető	Rossz
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/2. Az 1 évvel ezelőttihez képest milyenek tartja egészségi állapotát most?

Most sokkal jobb, mint egy évvel ezelőtt	Most valamivel jobb, mint egy évvel ezelőtt	Nagyjából olyan, mint egy évvel ezelőtt	Most valamivel rosszabb, mint egy évvel ezelőtt	Most sokkal rosszabb, mint egy évvel ezelőtt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/3. A következő felsorolás olyan fizikai tevékenységeket tartalmaz, amelyek egy átlagos napon előfordulhatnak. Korlátozza-e egészségi állapota ezek elvégzésében most? Ha igen, mennyire?

[-elje be az Önnek legjobban megfelelő válasz alatt a négyzetet!]

Igen, nagyon korlátoz	Igen, kicsit korlátoz	Nem, egyáltalán nem korlátoz
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- a Megerőltető fizikai tevékenység, pl.: futás, nehéz tárgyak emelése, megterhelő sportok 1..... 2..... 3
- b Közepesen megterhelő tevékenység, pl.: porszívózás, kertészkedés, kirándulás 1..... 2..... 3
- c Bevásárló szatyor felemelése vagy cipelése 1..... 2..... 3
- d Több emeletnyi lépcsőn felmenni 1..... 2..... 3
- e Az első emeletre gyalog felmenni..... 1..... 2..... 3
- f Előrehajlás, lehajolás vagy letérdelés 1..... 2..... 3
- g 1 kilométernél hosszabb séta..... 1..... 2..... 3
- h Több száz méter séta 1..... 2..... 3
- i Száz méter séta..... 1..... 2..... 3
- j Önálló fürdés vagy öltözködés..... 1..... 2..... 3

K/4. Az elmúlt 4 hétben testi egészsége miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más, rendszeres tevékenysége során?

	Igen	Nem
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött <u>időt</u>	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Kevesebbet végzett</u> , mint amennyit szeretett volna.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
c <u>Bizonyos típusú</u> munkát vagy tevékenységet nem tudott elvégezni	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
d Csak <u>nehézségek árán</u> tudta elvégezni munkáját vagy más tevékenységeit (például az külön erőfeszítésébe került)	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

K/5. Az elmúlt 4 hétben lelki gondok (például lehangoltság vagy idegeskedés) miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más, rendszeres tevékenysége során?

	Igen	Nem
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött <u>időt</u>	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Kevesebbet végzett</u> , mint amennyit szeretett volna.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
c Nem olyan <u>gondosan</u> végezte munkáját vagy más tevékenységeit, ahogyan szokta	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

K/6. Az elmúlt 4 hétben mennyire zavarta testi egészsége vagy lelki gondjai szokásos kapcsolatát családjával, barátaival, szomszédaival vagy másokkal?

Egyáltalán nem	Alig	Közepesen	Meglehe- tően	Nagyon is
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/7. Milyen erős testi fájdalmai voltak az elmúlt 4 hétben?

Nem voltak	Nagyon enyhe	Enyhe	Közepes	Erős	Nagyon erős
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/8. Az elmúlt 4 hétben a fájdalom mennyire zavarta megszokott munkájában (beleértve a munkahelyi és a házimunkát)?

Semennyire	Egy kicsit	Közepesen	Meglehe- tően	Nagyon
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/9. A következő kérdések arról érdeklődnek, hogy az elmúlt 4 hétben hogyan érezte magát és hogyan alakultak dolgai. Minden kérdésnél kérjük, azt az egy választ jelölje meg, amely a legközelebb áll Önhöz.

Az elmúlt 4 hétben...

	Mind- végig	Az idő legna- gyobb részében	Megle- hetősen sokat	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyál- talan nem	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
a	Tele volt életkedvvel?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b	Nagyon ideges volt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c	Annyira "maga alatt volt", hogy semmi sem tudta felvidítani?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d	Nyugodtnak és békésnek érezte magát?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e	Tele volt energiával?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f	Szomorúnak és kedvetlennek érezte magát?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
g	Kimerült volt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
h	Boldog embernek érezte magát?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
i	Fáradt volt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/10. Az elmúlt 4 hétben befolyásolta-e testi vagy lelki állapota személyes kapcsolatait (például barátok, rokonok meglátogatása, stb.)

Mindvégig	Az idő legnagyobb részében	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyáltalán nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/11. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Könnyebben betegszem meg, mint mások	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
B Olyan egészséges vagyok, mint bárki más	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Romlik az egészségem	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Makkegészséges vagyok.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Az Ön vesebetegsége

K/12. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a A vesebetegségem túlságosan beleavatkozik az életembe	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b A vesebetegséggel való foglalkozás túl sok időmet veszi igénybe	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c A vesebetegséggel való törődés tehetlenségi érzést kelt bennem	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Úgy érzem, terhére vagyok a családomnak	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/13. Ezek a kérdések arra vonatkoznak, hogyan érezte magát és hogyan alakult dolgai az elmúlt 4 hétben. Kérjük, mindegyik kérdésre jelölje be a választ, amely a legközelebb áll ahhoz, ahogyan Ön érzett!

Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran...

	Egyszer sem	Nagyon ritkán	Ritkán	Elég gyakran	Majdnem mindig	Mindig
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Szigetelte el magát a környezetében lévő emberektől?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b Reagált lassan arra, amit mondtak vagy tettek?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c Viselkedett ingerlékenyen a környezetében levőkkel szemben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d Esett neheze a koncentráció vagy a gondolkodás?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e Jött ki jól másokkal?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f Vált zavarttá? ("veszítette el a fonalat")	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/14. Az elmúlt 4 hétben milyen mértékben zavarták Önt az alábbiak?

	Egyáltalán nem zavart	Egy kicsit zavart	Mérsékelten zavart	Nagyon zavart	Rendkívüli mértékben zavart
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Izomfájdalom	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Mellkasi fájdalom	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Görcsök	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Bőrviszketés	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e Száraz bőr	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f Légszomj	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g Ájulás vagy szédülés	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h Étvágytalanság	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i Fáradtság vagy kimerültség	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
j Zsibbadás a kézben vagy a lábban	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
k Hányinger vagy gyomorrontás	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

l (Csak művese-dialízises beteg esetén)

A
fisztulával/kanüllel
kapcsolatos
problémák

1 2 3 4 5

m (Csak hasi dialízises beteg esetén)

Problémák a
katétere bevezetési
helyével

1 2 3 4 5

A vesebetegség hatása az Ön mindennapi életére

K/15. Egyes emberek mindennapi életvitelét zavarják a vesebetegség hatásai, másokét azonban nem. Mennyiben zavarja Önt a vesebetegség a felsorolt területeken?

	Egyáltalán nem zavar	Egy kicsit zavar	Mérsékel- ten zavar	Nagyon zavar	Rendkívüli mértékben zavar
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a Folyadék-korlátozás?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Étrendi korlátozás?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c A ház körüli munkák elvégzésére való képessége?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Utazásra való képessége?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e Orvosoktól és más egészségügyi személyzettől való függés?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f A vesebetegség okozta stressz vagy aggódás?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g Nemi élete?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h Külső megjelenése?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

A nemi aktivitására vonatkozó, személyes jellegű két kérdés következik. Az Ön válaszai nagyon fontosak, hogy megértsük, miként befolyásolja a vesebetegség az emberek életét.

K/16/a. Volt valamilyen szexuális élménye az elmúlt 4 hét során?

(karikázzon be egy számot!)

Nem.....1 \longrightarrow **Kérjük, folytassa a K/17. kérdéssel a következő oldalon!**

Igen.....2



K/16/b. Milyen mértékben jelentettek gondot az alábbiak az elmúlt 4 hétben?

	Nem jelentett gondot	Csekély gondot jelentett	Jelentett gondot	Nagy gondot jelentett	Komoly gondot jelentett
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a A nemi élet élvezése.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b A szexuális felizgulás	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/17. Az alábbi kérdésre jelölje be a “nagyon rosszul” választ jelentő 0 –tól a “nagyon jól” választ jelentő 10-ig terjedő skálán, hogyan tud éjszaka aludni!

Ha az alvását a “nagyon rosszul” és a “nagyon jól” között minősíti, akkor jelölje be az 5-ös szám alatti négyzetet.

Ha az 5-ös szintnél kissé jobban tud aludni, akkor jelölje be a 6-os szám alatti négyzetet, ha azt gondolja, hogy az 5-ösnél kissé rosszabbul tud aludni, akkor jelölje be a 4-es szám alatti négyzetet, stb.

A 0-tól 10-ig terjedő skálán jelölje be, hogy általában hogyan tud aludni. [Egy négyzetet -eljen be!]

Nagyon rosszul					Nagyon jól					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

K/18. Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran fordult elő, hogy...

	Egyszer sem	Nagyon ritkán	Ritkán	Elég gyakran	Majdnem mindig	Mindig
a Felébredt éjszaka és nehezen tudott visszaaludni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b Kialudta magát?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c Nehezebbre esett napközben ébren maradni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/19. Ami a családját és a barátait illeti, mennyire elégedett....

	Nagyon elégedetlen	Kicsit elégedetlen	Kicsit elégedett	Nagyon elégedett
a Azzal az időmennyiséggel, amit a családjával és a barátaival tud tölteni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
b Azzal a támogatással amit a családjától és a barátaitól kap?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

K/20. Az elmúlt 4 hétben dolgozott-e fizetett állásban?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

K/21. Visszatartja-e az egészségi állapota attól, hogy fizetett állásban dolgozzon?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

K/22. Összességében hogyan értékelné az egészségi állapotát?

A lehető legrosszabb (annyira rossz vagy még rosszabb, mintha meghalnék)			A legrosszabb és a legjobb között				A lehető legjobb			
<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A gondozással való elégedettség

**K/23. Gondoljon a vesedialízis során kapott ellátásra.
Milyennek minősítené elégedettségi szempontból a
személyzet kedvességét és az Ön iránt tanúsított
figyelmét?**

Nagyon rossz	Rossz	Kielégítő	Jó	Nagyon jó	Kiváló	A legjobb
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

K/24. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

LELKI EGÉSZSÉGE

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az **egy négyszöget**, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMÚLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig) <input type="checkbox"/>	Néha vagy kis ideig (1-2 napig) <input type="checkbox"/>	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig) <input type="checkbox"/>	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig) <input type="checkbox"/>
C/1. Olyan dolgok is zavartak, melyek általában nem zavarnak	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/2. Nem volt kedvem enni, rossz volt az étvágyam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/3. Úgy érzem, hogy még a családom vagy a barátaim sem tudnak segíteni a rosszkedvemen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/4. Úgy éreztem, éppen olyan értékes vagyok, mint bárki más	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/5. Nehezen tudtam arra figyelni, amit csináltam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/6. Depressziósnak, lehangoltnak	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

éreztem magam

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az egy négyszöget, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMÚLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig) <input type="checkbox"/>	Néha vagy kis ideig (1-2 napig) <input type="checkbox"/>	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig) <input type="checkbox"/>	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig) <input type="checkbox"/>
C/7. Úgy éreztem, bármit teszek, erőfeszítésembe kerül	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/8. Reményekkel telve gondoltam a jövőre	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/9. Úgy éreztem, kudarcc az életem	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/10. Félttem	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/11. Nyugtalanul aludtam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/12. Boldog voltam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/13. Kevesebbet beszéltem, mint szoktam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/14. Magányosnak éreztem magam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az egy négyszöget, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMÚLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig) <input type="checkbox"/>	Néha vagy kis ideig (1-2 napig) <input type="checkbox"/>	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig) <input type="checkbox"/>	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig) <input type="checkbox"/>
C/15. Az emberek barátságtalanok voltak	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/16. Élveztem az életet	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/17. Sírógörcseim voltak, könnyen elsírtam magam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/18. Szomorúnak éreztem magam	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/19. Úgy éreztem, az emberek nem szeretnek engem	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
C/20. Képtelen voltam bármibe is belekezdni	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

BETEGSÉG-ÉLETMÓD INDEX (ILLNESS INTRUSIVENESS RATING SCALE)

Az alábbi lista tételei arra vonatkozik, hogy az Ön betegsége és vagy annak kezelése mennyire befolyásolja életének különböző területeit.

Kérjük, csupán azt az egy számot karikázza be, mely legjobban leírja jelen élethelyzetét. Amennyiben van olyan tétel, amely Önre nem vonatkozik, kérjük, karikázza be az 1-es számot, hogy ezzel jelezze, hogy életének erre a területére nem hatott betegsége. Kérjük, egy tételt se hagyjon megválaszolatlanul. Közreműködését köszönjük.

MENNYIRE BEFOLYÁSOLJA BETEGSÉGE ÉS/VAGY ANNAK KEZELÉSE AZ ÖN:

I/1. EGÉSZSÉGÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/2. TÁPLÁLKOZÁSÁT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/3. MUNKÁJÁT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/4. AKTÍV PIHENÉSÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/5. PASSZÍV PIHENÉSÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/6. ANYAGI HELYZETÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/7. HÁZASTÁRSÁHOZ FÜZŐDŐ VISZONYÁT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/8. NEMI ÉLETÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

MENNYIRE BEFOLYÁSOLJA BETEGSÉGE ÉS/VAGY ANNAK KEZELÉSE AZ ÖN**I/9. CSALÁDI KAPCSOLATAIT**

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/10. EGYÉB TÁRSAS KAPCSOLTAIT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/11. ÖNKIFEJEZÉSÉT/ÖNMAGA FEJLESZTÉSÉT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/12. VALLÁSOS MEGNYILVÁNULÁSÁT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/13. KÖZÖSSÉGI ÉS ÁLLAMPOLGÁRI TEVÉKENYSÉGEIT

Nem nagyon Nagymértékben	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---

I/14. ALVÁSIDEJÉT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/15. ALVÁSMINŐSÉGÉT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/16. ÉBERSÉGÉT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/17. ALVÁSI-ÉBRENLÉTI RITMUSÁT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/18. NAPPALI ÁLMOSSÁGÁT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/19. FÁRADTSÁGÁT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

I/20. HANGULATÁT

Nem nagyon
Nagymértékben

1 2 3 4 5 6 7

Végül a következő kérdések az Ön életkörülményeire, foglalkoztatottságára, betegségeire és gyógyszereszedésére vonatkoznak. Kérjük, jelölje meg "X"-szel az Önre leginkább érvényes válaszokat!

P/1. Családi állapota:

1. Nőtlen/hajadon		3. Özvegy	
2. Házass/Élettárs		4. Elvált	

P/2. Melyik kategória jellemzi leginkább az Ön jelenlegi életformáját?

1. Egyedül élek		4. Élettárssal élek	
2. Családommal élek		5. Egyéb, éspedig:	
3. Otthonban vagy intézményben élek			

P/3. Legmagasabb iskolai végzettsége:

1. kevesebb mint 8 általános		4. érettségi (gimnázium, szakközépiskola)	
2. 8 általános		5. főiskola/ egyetem	
3. szakmunkásképző			

P/4. Melyik kategória jellemzi az Ön jelenlegi foglalkoztatottságát (több kategóriát is megjelölhet)?

1. Teljes munkaidőben dolgozom		5. Rokkant nyugdíjas vagyok	
2. Részmunkaidőben dolgozom		6. Jelenleg munkanélküli vagyok	
3. Háztartásbeli vagyok		7. Egyéb, éspedig:	
4. Nyugdíjas vagyok (öregségi)			

P/5. Bruttó havi jövedelme melyik kategóriába esik?

1. 50000 Ft. alatt		5. 201000-250000 Ft.	
2. 51000-100000 Ft.		6. 251000-300000 Ft.	
3. 101000-150000 Ft.		7. 301000-500000 Ft.	
4. 151000-200000 Ft.		8. 501000 Ft. felett	

P/6. Az alábbi besorolás alapján, hogyan ítéli meg saját, illetve családja anyagi helyzetét?

1. Gondok nélkül élek		4. Hónapról-hónapra anyagi gondjaim vannak	
2. Beosztással jól kijövök		5. Nélkülözök	
3. Éppen, hogy kijövök a jövedelmünkből			

P/7. a. Szed rendszeresen altatót?

Igen	Nem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

P/7. b. Ha igen, milyen gyakran?

Az altatószedés gyakoriságára vonatkozóan kérjük, azt a számot jelölje meg "X"-szel, amely a szedett altató esetében leginkább megfelel a valóságnak az alábbiak közül:

Altató neve	Naponta szedem	A hét legtöbb napján szedem	Hetente 1-2-szer szedem	Havonta 2-3-szor szedem	Mióta szedi (év)?

Közreműködését köszönjük!