

Rahutute jalgade sündroom

Marlit Veldi¹, Markku Partinen² – ¹TÜ Kliinikumi kõrvakliinik, ²Helsingi Rinnekoti Unekeskus

unehäired, rahutute jalgade sündroom, polüsomnograafiline uuring, dopamiini agonistid

Rahutute jalgade sündroomi (RLS) iseloomustab tahtmatu jalgade liigutamine une ajal. Sageli põhjustab see une katkemise. Häire esineb kuni 15%-l inimestest. RLS on arstidele seni vähe tuntud, kuid otstarbeka raviga on võimalik selle häirega inimeste vaevusi leevendada.

Rahutute jalgade sündroom (RLS – *restless legs syndrome*) on uneapnoe ja psühhofüsioloogilise insomnia ehk unetuse järel sageduselt kolmas kõige tuntum unehäire. Enamusel (80%) RLSi-patsientidel esineb ka perioodiline jäsemete liigutamise häire (PLMD – *periodic limb movement disorder*). Rahutute jalgade sündroom on sensomotoorne häire, mis süveneb puhkeoleku ajal, uneaja saabudes. Seda häiret kirjeldati juba kolm sajandit tagasi, kuid alles viimasel ajal on RLSi käsitletud kui olulist kliinilist ja patofüsioloogilist probleemi. Siiski on enamiku arstide teadmised selle häire kohta lünklikud. Sageli ei oska haige oma häiret kaevata, sest ta on sellega harjunud, ja arst ei oska küsida, sest ta ei tunne seda haigust.

Ajalugu

1672. a avaldas Oxfordi Ülikooli professor Willis ladinakeelses väljaandes (*De animae brutorum*) selle häire kirjelduse, mis avaldati ka tema ingliskeelses artiklikogumikus postuumselt (*The London practice of physick*). Willis kirjeldas seda kui vastupandamatut vajadust magades jalgu liigutada, mis põhjustab une katkemise ja allub ravile opioiididega (1).

Järgmisel kolmel sajandil sellele häirele rohkem tähelepanu ei pööratud. Uuesti kirjeldas häiret Ekbom 1945. a ja nimetas seda rahutute jalgade sündroomiks. RLS on tuntud ka Ekbomi sündroomina (1).

Uuesti leidis RLS kajastust alles 1990. a. Rahvusvahelise unehäirete diagnostika komitee väljaantud „Rahvusvahelises unehäirete klassifi-

katsioonis” kirjeldati rahutute jalgade sündroomi sisemistest unehäiretest põhjustatud düssomniale alalõiguna (2). Häire esinemissageduseks on toodud 5–15%, seda on iseloomustatud kui öösiti jalgades esinevat ebamugavustunnet, põhiliselt pahkluu ja põlve vahelisel alal (võib esineda ka reieja õlapiirkonnas), mis põhjustab vastupandamatut vajadust jalgu liigutada. Soodustavate teguritena on nimetatud kõrgeenenud kehatemperatuuri, rasedust, aneemiat, ureemiat, reumatoidartriiti.

1995. a moodustati rahvusvaheline RLSi uurimigrühm, kes täpsustas RLSi diagnostilisi kriteeriumeid, ja Rahvusvahelise Tervise Instituudi tööriühm täiendas neid 2003. a oluliselt (3).

Diagnostilised kriteeriumid

Rahutute jalgade sündroomi (kood G 25.8) saab diagnoosida, kui on täidetud kõik 4 alljärgnevat diagnostilist kriteeriumi (3):

1. Vajadus liigutada jalgu kaasneb või on põhjustatud **ebamugavast või ebameeldivast tundest jalgades**. Mõnikord on vajadus liigutada jalgu ilma ebamugavust või ebameeldivust tundmata, mõnikord võib peale jalgade ebameeldivustunne olla ka õlgades või teistes kehaosades. Ebamugavust või ebameeldivustunnet jalgades kirjeldavad inimesed erinevalt: suremine, kihelemine, sipelgajooksmine, võdisemine, tõblemine, ussiliikumine, vee mulksumine, läbiv elektrivool, sokk jalas, valu, rebimine, tukslemine, kitsikus. Üle 50% rahutute jalgadega sündroomiga inimestest on peamise segava tegurina kirjeldanud valu. Küllalt suurel osal RLSiga inimestest (30–50%)

võivad olla haaratud ka õlad või teised kehaosad, isegi nägu, kuid alati on sellest tundest esmaselt ja olulisemalt mõjutatud jalad. Ebamugavustunne võib alata labajalalt ja haarata hiljem kogu jala. Enamik haigetest kirjeldab nii vajadust jalgu liigutada kui ka ebameeldivustunnet, kuid 10–20% patsientidest kirjeldab ainult jalgade liigutamise vajadust.

2. Vajadus liigutada jalgu või ebameeldiv tundmus jalgades algab või süveneb **puhke- või füüsilise tegevusetuse perioodi ajal** (lamamine või istumine). Näiteks on nendel haigetel jalgade liigutamise vajadus õhtuti televiisori ees istudes, kusjuures enamasti tekib liigutus tahtmatult, sagedasti on see häiriv ja inimene soovib sellest vabaneda.

3. Vajadust jalgu liigutada või ebameeldivustunnet jalgades kergendab osaliselt või täielikult **kõndimine või jalgade sirutamine ja painutamine**. Vaevused leevenduvad vähemalt tegevuse ajal. Kergendus liigutustest ei ole alati täielik ja isegi siis, kui kergendus on täielik, jääb haigele alati teadmine, et ebameeldivustunne või vajadus liigutada on maha surutud ja võib uuesti tagasi tulla, kui liikumine lõpeb.

4. Vajadus jalgu liigutada või ebameeldivustunne jalgades on suurem **õhtul ja öösel** kui päevaajal või esineb ainult õhtuti või öösel. Inimestel, kellel on raskekujuuline rahutute jalgade haigus, esinevad häired 24 tunni vältel, kuid oluliselt halveneb seisund õhtul ja öösel.

Diagnoosi toetavad järgmised tegurid:

1. Haiguse perekondlik esinemine. Uuringud on näidanud, et 60%-l juhtudest ilmneb haigus perekonniti. Primaarse idiopaatilise RLSi esinemis-sagedus on hinnanguliselt 54% juhtudest.

2. RLS sümptomid kaovad või leevenduvad dopaminegriliste ravimite (L-dopa või dopamiini agonistide) toimel.

3. Seeriana korduv jalgade liigutamine une ajal või öise ärkamise korral. RLSi kliiniline kulgu on varieeruv, kuid tüüpiliselt krooniline ja sageli aja jooksul progresseeruv.

Neil haigetel on unehäired ühed sagedasemad kaebused. RLSi sümptomid võivad avalduda ainult

stressiga seotud eluperioodil või korduda igal ööl (3–6). Primaarse RLSi korral kliinilistel uuringutel tavaliselt normist kõrvalekaldeid ei ilmne.

Ülevaate saamiseks RLSi väljendumise astmest on soovitatav lasta patsiendil täita järgmine küsimustik (3).

Rahutute jalgade sündroomi raskusastme hindamiskaala 10 küsimust (3)

1. Kuidas hindate RLSist tulenevat ebamugavustunnet jalgades või õlgades? (Väga tugev; tugev; mõõdukas; vähene; üldse mitte.)

2. Kui tugev on vajadus liigutada jäsemeid? (Väga tugev; tugev; mõõdukas; vähene; üldse mitte.)

3. Kui palju kergendab liigutamine RLSist tulenevat ebamugavustunnet jalgades või õlgades? (Ei anna kergendust; kergendab vähesel määral; kergendab mõõdukalt; kergendab täielikult.)

4. Kui tõsised on unehäired, mis on põhjustatud RLSist? (Väga tõsised; tõsised; mõõdukad; vähesed; üldse mitte.)

5. Kui tõsine on päevane väsimus või unisus? (Väga tõsine; tõsine; mõõdukas; vähene; üldse mitte.)

6. Kui tõsised on RLSi sümptomid? (Väga tõsised; tõsised; mõõdukad; vähesed; üldse mitte.)

7. Kui sageli tekivad Sul RLSi sümptomid? (Väga sageli (6–7 päeval nädalas); sageli (4–5 päeval nädalas); mõnikord (2–3 päeval nädalas); juhuslikult (1 päeval nädalas); üldse mitte.)

8. Kui Sul on RLS sümptomid, siis missugune on nende keskmine kestus ööpäevas? (Väga tõsine (8 tundi või rohkem); tõsine (3–8 tundi); mõõdukas (1–3 tundi); vähene (vähem kui 1 tund).)

9. Kui tõsiselt mõjutab RLS Sinu igapäevast elu (pere-, kodu-, sotsiaalset, kooli-, tööelu)? (Väga tõsiselt; tõsiselt; mõõdukalt; vähe; üldse mitte.)

10. Kui tõsised on meeleoluhäired, mis on põhjustatud RLSist (viha depressioon, kurbus, ärevus, ärritatavus)? (Väga tõsised; tõsised; mõõdukad; vähesed; üldse mitte.)

Patofüsioloogia

Rahutute jalgade sündroomi põhjus ei ole teada. RLSi on kirjeldatud mitmesuguse geneesiga peaaegu



Foto 1. Polüsomnograafiaks ette valmistatud haige. Jalgade liigutusi une ajal registreerivad elektroodid *m. tibialis*'el.

ja perifeerse närvisüsteemi kahjustusega haigetel (Parkinsoni tõbi, amüotroofiline lateraalskleroos, neuropaatia). Praegu ollakse seisukohal, et RLSi patogeneesis on olulisel kohal dopaminergiliste impulsside ülekande häire aju supraspinaalsetes ja subkortikaalsetes struktuurides. Haaratud on nigrosrtiaalne süsteem – *substantia nigra* ja *nucleus ambiguus*. RLSi patogeneesis on erilisel kohal rauapuudus organismis. Raud osaleb L-dopa – dopamiini prekursori – sünteesis.

Oluline osa primaarse RLSi kujunemisel on pärikkusel: arvatakse, et 60%-l RLSi-juhtudest antakse haigus edasi perekondlikult autosoomdominantse geeni RLS1-7 vahendusel, mille penetrantsus on varieeruv. Hinnanguliselt esineb RLS 5–10%-l rahvastikust, vanemaealistel sagedamini – 50%-l üle 65aastastest (7).

RLSi riskiteguriteks on rauadefitsiit, samuti pikaajaline antidepressantide (tritsüklilised antidepressandid, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) kasutamine. RLS kujuneb sagedamini reumatoidartriiti, perifeerset neuropaatiat, neeru- ja südamepuudulikkust põdevatel inimestel.

Polüsomnograafiline uuring

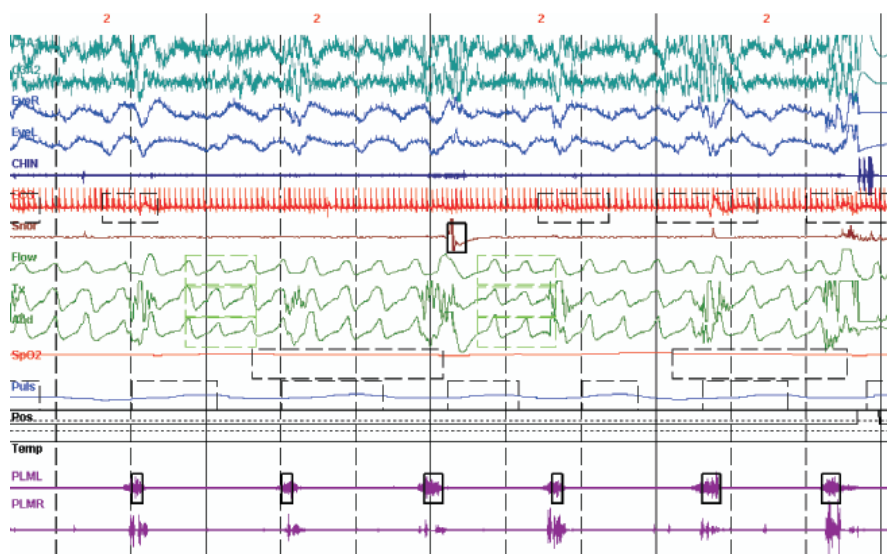
Nüüdisajal on mitmesugust tüüpi unehäirete diagnoosimiseks kasutusel polüsomnograafiline uuring (PSG), mis võimaldab kogu öö vältel registreerida erisuguseid füsioloogilisi parameetreid (vt foto 1).

Registreeritakse järgmised näitajad: 1) elektroensefalograafia (EEG), 2) elektrookulograafia (EOG), 3) hingamisnäitajad (suu- ja ninahingamine, rindkere ja diafragma liikuvus), 4) elektrokardiograafia (EKG), 5) pulssoksümeetria, 6) norskamisheli, 7) kehaasend (4 asendit), 8) kehatemperatuur, 9) jalgade liigutused (mõlemal jalal).

Eriti informatiivne on PSG uneapnoe ja erinevate unestaadiumide (sügav uni, REM-uni, ärkvelolek) diagnoosimisel. Samuti võimaldab PSG esile tuua südamerütmi uneaegsed häired. PSG on abistavaks meetodiks RLSi diagnoosimisel ja selle raskusastme selgitamisel (vt jn 1). PSG võimaldab arvutada PLM-indeksi, mis iseloomustab RLSi raskusastet. Selgitatakse PLMW/t: jalaliigutuste sagedus tunnis ärkveloleku ajal ja PLMS/t jalaliigutuste sagedus tunnis une ajal. RLSi kerget vormi iseloomustab PLMS/t 5–24, keskmise raskusega vormi korral on see näitaja 24–49 ja raske vormi korral >50, teisisõnu – raske RLSi korral liigutab inimene unes oma jalgu 50 ja enam korda ühe tunni jooksul.

RLSi ravi nüüdisaegsed seisukohad Toitumine, eluviis

Oluline on jälgida, et toit sisaldaks neid mineraalaineid, mille ainevahetushäirega RLSi seostatakse.



Joonis 1. RLS-haige polüsomnogrammi katkend (120 sek), millel esinevad nii parema (PLML) kui vasema jala (PLMR) uneaegsed liigutused pindmise une ajal.

Raua, magneesiumi, kaaliumi ja kaltsiumi rikas toit võib häireid leevendada. Heemiga seotud raua imendumist soodustab C-vitamiini lisamine toidule. Soovitav on neil haigetel jälgida rauasisaldust veres. Kui ferritiini sisaldus seerumis on alla 40 µg/l, on soovitatav ordineerida rauapreparaate. Rauaravi alustamisel on oluline jälgida, et hemoglobiini (Hb) tase ei ole liiga kõrge. RLSi-haigetele on mõjus nii kahe- kui ka kolmevalentsete rauda sisaldavate preparaatide kasutamine. Ei ole soovitatav kasutada rauapreparaate suures annuses ja pikka aega. Vajalik on haigete arstlik jälgimine. Raviefekti võib saada ka magneesiumipreparaatide manustamisel annuses 15 mmol magneesiumi päevas. Tuleks vältida õhtuti kohvi, tee ja koolajookide (Coca-Cola, Red Bull jt) tarvitamist.

RLSi sümptomeid leevendavad enne uinumist jalgade venitusharjutuste, vaheldumisi külma ja sooja vee vannide tegemine, samuti jalgade hõõrumine mehaaniliselt. Pikaajalised paigalolemised ja istumine, näiteks lennu- ja bussireisid, süvendavad oluliselt häireid. Need haiged taluvad ka halvemini kõrget välistemperatuuri ja näiteks reisidel kuuma kliimaga maades RLSi sümptomid süvenevad.

Kuna väsimus ja unetus süvendavad RLSi ilminguid, on regulaarsest uneajast kinnipidamine ning uinumiseks sobiva keskkonna loomine oluline. Samal kellaajal magamaminek ja ülesärkamine loob sobivaima tingimuse puhunud enesetunde saavutamiseks. Hommikul liiga kauaks voodisse jäämine süvendab tavaliselt vaevusi. Aktiivne füüsiline treening enne magamaminekut võib RLSi vaevusi süvendada. Kolm tundi enne magamaminekut peaks vältima aktiivset füüsilist treeningut.

Ravimid

Oluline on teada, millised ravimid süvendavad RLSi haigete vaevusi. Kõik traditsioonilised **dopamiini antagonistid** süvendavad RLSi-patsientide vaevusi. Iiveldusvastase ja refluksi ravimina kasutatavat metoklopramiidi ei soovitata neil haigetel kasutada. Kõik **sedatiivsed antihistamiinikumid** võivad halvendada RLSi kulgu. Uued antihistamiinikumid, millel puudub sedatiivne toime, on vajaduse korral RLSi-haigetele sobivad. Laialdaselt kasutatavad kaltsiumblokaatorid ei ole samuti RLSi-haigetele soovitatavad. Mitmed antidepressandid võivad mõjutada RLSi-haige vaevusi. Sageli saavad need patsiendid antidepressiivset ravi ja siinkohal on olu-

line arvestada antidepressantide toimemehhanismi. Parimad antidepressandid RLSi-haigetele on selektiivselt noradrenaliini tagasihaaret vähendavad ravimid. Serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI) võivad vaevusi süvendada. SSRIdest on soovitatav vältida järgmisi antidepressante: sitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, mirtatsapiin. Samas, kui nende antidepressantide kasutamisel RLSi-patsiendi vaevused ei süvene, ei ole kasutamine ilmingimata vastunäidustatud. Bupropion (Zyban) võib leevendada RLSi-aegseid vaevusi, samuti sobib reboksetiin (Edronax) hästi mõnele RLSi-haigetele. Tritsüklilistest antidepressantidest võib RLSi korral vaevusi leevendada doksepiin või trimipramiin (Surmontil).

Dopamiini agonistid. RLS ravis on varem raviks kasutatud levodopat, mis muutub ajus dopamiiniks. Levodopat sisaldavatel ravimitel on mitmesugused ebasoovitavad kõrvaltoimed. Tänapäeval on rahutute jalgade sündroomi ravis saadud parimad tulemused dopamiini agonistidega, seda peetakse ühtlasi parimaks ravimeetodiks. Tänapäevastel dopamiini agonistidel – pramipeksoolil (Mirapex; Sifrol) või ropiniroolil (Requip) – ei ole kõrvaltoimeid, mis põhjustaksid kopsude ja südametegevuse häireid, nagu seda on teada vanemate dopamiini agonistide puhul. Dopamiini agoniste kasutatakse ka Parkinsoni tõve raviks. RLSi korral on pramipeksooli soovitatav algannus 0,09–0,18 mg ja ropiniroolil 0,25–0,5 mg. RLSi ravis on häid tulemusi saadud väikeste ravimiannustega. Pramipeksooli annust võib suurendada kuni 0,36–0,7 mg ja ropinirooli doosi 2–4 mg, samal ajal tuleb jälgida kõrvaltoimete esinemist. Neid esineb siiski väga harva. Võimalike kõrvaltoimetena on nimetatud iiveldustunnet, vererõhu langust, uimasust, peavalu, nägemishäiret, väsimust, jäsemete rigiidsust, kuid need esinevad suuremate annuste manustamisel ja taanduvad annuse vähendamisel. Kui haigel on unumisraskusi, siis võib koos dopamiini agonistidega arvesse tulla zopiklooni (3,75–7,5 mg) või zolpideemi (5–10 mg) tarvitamine.

Bensodiasepiinidest on enim kasutatav ravim RLSi korral klonatsepaam (Rivotril). Klonatsepaami ja samuti teiste bensodiatsepiinide kasutamisse RLSi korral tuleb suhtuda ettevaatlikult. Klonatsepaam on pikatoimeline ja võib sedatiivse toime tõttu RLSi sümptomeid isegi halvendada. Teiselt poolt tekitab klonatsepaami tarvitamine väga kergesti ravimitolerantsuse ja -sõltuvuse. Bensodiasepiinide kasutamisest loobudes tuleb ravimi annust järkjärgult vähendada mõne nädala või isegi kuu vältel. Lühitoimelised bensodiatsepiinid (midatsolaam, triatsolaam) ei sobi RLSi-haigetele.

Opioidid toimivad samuti RLSi korral, kuid neil on soovimatud kõrvaltoimed. Opiode sisaldavaid valuvaigisteid kasutatakse RLSi korral, kui haiged kurdavad valu ja dopamiini agonistid ei ole olnud piisavalt tõhusad. Arvesse võib tulla siin tramadool või paratsetamooli ja kodeiini sisaldav Panacod. Tugevamaid opioide nagu morfiin ei ole põhjust RLSi korral kasutada. Unerohtusid ja opioide ei ole soovitatav määrata korraga. Osale RLSi-haigetele toimivad soodsalt **epilepsia ravimid**. Kõige sagedamini kasutatakse gabapentiini (Neurontin). Kabamasepiin (Tegretol), okskarbasepiin (Apydan, Trileptal) ja naatriumvalproaat (Depakine Chrono) on RLSi korral samuti tõhusad.

Tuleb silmas pidada et nii L-dopa preparaatide kui dopamiinagonistide kasutamisel võivad sümptomid mõne aja pärast ravile mitte alluda. L-dopa preparaatide kasutamisel võib see kujuneda 50% ravitutel. Kasutatud ravimite annust suurendades võib kujuneda sümptomite augmentatsioon: häired ilmnevad juba päeva teisel poolel või kujunevad ka käte tahtmatud liigutused. Soovitatav on kasutada dopamiinagonistide väiksemaid annuseid, sest sel puhul kujunevad nii ravimitolerantsus kui augmentatsioon harvemini.

RLSi prognoos on ebaselge. Need haiged vajavad tavaliselt pikaajalist ravi. Ravimite kasutamisest loobumisel tuleb seda teha järkjärgult annust vähendades pikema aja vältel. Oluline on tervislik toitumine ja tervislik eluviis.

Kirjandus

1. Carney PR, Berry RB, Geyer JD. Clinical sleep disorders, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Thorpy MJ, International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester: American Sleep Disorders Association; 2005.
3. Allen PR, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 2003;4:101–19.
4. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessments, and characterization. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1965–74.
5. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000; 1: 163–7.
6. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5:293–9.
7. Lavie P, Pillar G, Malhotra A. Sleep disorders: diagnosis, management and treatment. A handbook for clinicians, London: Martin Dunitz Ltd; 2002.
8. Partinen M, Hirvonen K, Alakujala A, Jama L, et al. Pramipexole in restless legs syndrome. A randomized double blind study. San Francisco: American Academy of Neurology Congress; 2004.
9. Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005;64:S28–33.
10. Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS. Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:443–50.
11. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(4):385–91.
12. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, et al. (2002). Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573–9.

Summary

Restless legs syndrome

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder associated with the circadian cycle, and it is the severest at night and the onset of the sleep period. RLS affects approximately 5–10% of the population. RLS is characterized by paresthesias (abnormal sensations) and motor restlessness occurring most often at the onset of sleep that provokes an urge to move the legs. The syndrome is associated with a number of medical conditions such as uremia, iron deficiency, neuropathy, and chronic neurological diseases (Parkinson's disease).

The diagnostic criteria for RLS were developed by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), and it is measured by the international RLS

Study Group Rating Scale (IRLS). Polysomnographically, it can be established when the number of periodic limb movements (PLM) per hour of sleep is more than five. The pathophysiology of RLS is unclear, but present research suggests that the reasons could be dysregulation of dopamine function and abnormal brain iron metabolism. The familial cases of RLS suggest a genetic predisposition.

Dopamine agonists represent the first-line therapy. Other drugs that may help control symptoms include gabapentin, opioids, and clonazepam.

The paper is illustrated by three RLS cases that include the history of the illness, polysomnograms, and treatment.

marlit.veldi@kliinikum.ee