

PERIODICKÉ POHYBY KONČETINAMI VE SPÁNKU

MUDr. David Kemlink, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Periodické pohyby končetinami společně se syndromem neklidných nohou jsou přítomny až u 25 % všech pacientů s poruchou spánku. Ve většině případů jsou spojeny s obtížemi s usínáním nebo s častým nočním probouzením. Obecně se jedná o onemocnění, která jsou v klinické praxi často nedostatečně diagnostikována, společně se vyskytují přibližně v 80 % případů. Obě tato onemocnění mohou být jednak primární a jednak sekundární. Standardní metodou pro diagnostiku periodických pohybů končetinami ve spánku je polysomnografie, alternativně je lze hodnotit pomocí aktigrafů s vysokou snímací frekvencí. Aktuálně jsou v léčbě periodických pohybů končetinami ve spánku používány tři základní skupiny léků: dopaminergní preparáty, opioidy a antiepileptika včetně benzodiazepinů, u sekundárních projevů je primárním léčebným opatřením kompenzace základního onemocnění.

Klíčová slova: periodické pohyby končetinami ve spánku, syndrom neklidných nohou, poruchy spánku, organická insomnie, polysomnografie, aktigrafie, dopaminergní terapie.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(5): 290–293

Seznam zkratk

ADHD – porucha pozornosti a hyperaktivity u dětí
 EEG – elektroencefalografie
 EKG – elektrokardiografie
 EMG – elektromyografie
 EOG – elektrookulografie
 MRI – magnetická rezonance
 NREM – synchronní spánek
 OSA – obstrukční spánková apnoe
 PET – pozitronová emisní tomografie
 PLM – periodické pohyby končetinami
 PLMD – porucha s periodickými pohyby dolními končetinami ve spánku
 PLMI – index PLMS
 PLMS – periodické pohyby končetinami ve spánku
 PLMW – periodické pohyby končetinami za bdělosti
 PSG – polysomnografie
 REM – paradoxní spánek
 RLS – syndrom neklidných nohou

Úvod

Periodické pohyby končetinami (Periodic Limb Movements) společně s RLS jsou přítomny až u 25 procent všech pacientů s poruchou spánku. Ve většině případů jsou spojeny s obtížemi s usínáním nebo s častým nočním probouzením. Obecně se jedná o onemocnění, která nebývají v klinické praxi správně rozpoznána, některé statistiky udávají až 16 let trvající interval mezi nástupem obtíží a určení diagnózy. Během této doby pacient navštívil v průměru 13 různých lékařů.

PLM mají repetitivní, mimovolní charakter, většinou postihují jednu nebo obě dolní končetiny a vyskytují se převážně ve spánku (Periodic Limb Movements in sleep – PLMS). V těžších případech se však mohou vyskytovat i za bdělosti (Periodic Limb Movements in Wakefulness – PLMW) a rozšířit se rovněž na horní končetiny (Allen et al., 2003).

Ve významném množství se vyskytují společně s RLS ve více než 80 procentech případů (Winkelmann et al., 2000) a v některých specifických případech je průkaz přítomnosti významného množství PLM jedním z doplňujících kritérií pro stanovení diagnózy RLS, jako jsou například menší děti nebo dospělí s kognitivní poruchou.

PLMS jako samostatná klinická jednotka, odlišná od syndromu neklidných nohou, byly poprvé popsány Symondsem v roce 1953, který je pojmenoval jako noční myoklonus. První polysomnografický záznam PLMS byl proveden v roce 1965 Lugaresim.

Charakteristika

PLMS se vyskytují v kterémkoli spánkovém stadiu, původní kritéria (Coleman et al., 1982) byla nedávno modifikována (Iber et al., 2007). Trvání pohybu je 0,5 až 10 vteřin. Interval mezi jednotlivými pohyby má být mezi 5 až 90 sekundami. Aby bylo možné pohyby považovat za periodické, musí se vyskytovat alespoň 4 v řadě. PLMS mají tendenci se vyskytovat v delších úsecích, které trvají minuty až hodiny. Vlastní pohyb je charakterizován motorickou aktivitou od trojflexe v kyčli, koleni a kotníku, přes extenzi palce (podobné Babinského iritačního jevu), po pouhou izometrickou kontrakci svalů bérce zachytitelnou pouze pomocí EMG. Tyto epizody se vyskytují častěji v první polovině noci. Intenzivnější pohyby vedou k probou-

zením reakcí, které buď pacient vnímá jako časté probouzení a nekvalitní noční spánek, nebo je popisuje jako nespavost. V extrémním případě tak mohou probouzení reakce způsobené PLMS vést k výrazné fragmentaci spánku způsobující až nadměrnou denní spavost. Mírnější pohyby nemusí být spojeny s významnější kortikální reakcí v EEG záznamu, avšak častá je asociace s K-komplexy, či A1 nebo A2 fázi cyklických alternujících vzorců. Klinická relevance těchto pohybů je nadále předmětem diskuzí.

Častý je výskyt PLMS i v rámci jiných onemocnění z okruhu poruch spánku, zvláště při narkolepsii, dále při poruše chování v REM spánku, mnohdy se všechna tato onemocnění objevují u jednoho pacienta. Dále je významná vazba PLMS a syndromu spánkové apnoe (Warnes et al., 1993), zvláště z hlediska diagnostiky lehčích forem spánkové apnoe, kdy příčina poruchy spánku není jednoznačně přiřaditelná jednomu či druhému onemocnění, ještě větší rozpaky může způsobovat syndrom zvýšené rezistence v horních cestách dýchacích (UARS nebo také jiným názvem probouzení reakce v souvislosti s respiračním úsilím – RERA). PLMS a OSA však vyžadují zcela odlišná a někdy i protichůdná terapeutická opatření. Přehled onemocnění, která jsou dále spojena s PLMS, je shrnut v tabulce 1. Některá onemocnění mohou PLMS pouze napodobovat. Diferenciálně diagnostická rozvaha příznaků spojených s RLS je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 1. Příčiny sekundárních PLMS

1. primární onemocnění spánku – spánková apnoe, narkolepsie
2. myelopatie
3. epidurální či spinální anestezie
4. sekundární RLS – periferní neuropatie např. spojené s primární amyloidózou, diabetes mellitus, uremie, chronická obstrukční plicní nemoc, leukemie, revmatoidní artritida, fibromyositida, stav po resekcii žaludku, sideropenie
5. neurodegenerativní a extrapyramidová onemocnění – Huntingtonova chorea, amyotrofická laterální sklerosa, Stiff-man syndrom, Isaacsův syndrom (myokymie)
6. medikamentózní příčina – tricyklická antidepresiva i SSRI, litium, naopak stavy po vysazení některých antiepileptik, benzodiazepinů a barbiturátů

Tabulka 2. Diferenciálně diagnostická rozvaha motorických projevů u PLMS

1. Hypnagogický myoklonus – krátké záskuby (trvání do 1s) při přechodu mezi bdělostí a spánkem, často jsou synchronní ve více částech těla. Jedná se o fyziologický fenomén.
2. Fragmentární myoklonus – trvání svalový záskubů je velmi krátké (do 150ms), spíše patrné na drobnějších sva- lech, např. rukou či obličejem. Jedná se o fyziologický fenomén v REM spánku.
3. Myoklonická epilepsie, myoklonická dystonie – tyto patologické myoklonie ve spánku naopak mizí.
4. Spinální segmentální myoklonus – většinou ve spánku mírnější než za bdělosti, postihuje i axiální svalstvo. Frekvence záskubů je vyšší (10–180/min.) a trvání kratší (100–300 ms). Často je spojen s míšními patologií.
5. Syndrom bolestivých nohou a pohybujících se palců – hlavním příznakem je bolest nebo pocit pálení, často jen v jedné končetině, bez nucení k pohybu, bez úlevy během pohybu a bez cirkadiánní rytmicity. Stav je spojen s mimovolními neperiodickými pohyby palců nohou.
6. Noční svalové křeče – dlouhotrvající bolestivá kontrakce, zvláště svalů lýtky, pohyb naopak bolest spíše prodlužuje.
7. Akatizie – nutkavé pohyby často celým tělem provokované podáváním neuroleptik, bez efektu dopaminergní léčby.
8. Svalové záskuby při dlouhodobé terapii L-DOPA – výskyt v klidu a během ospalosti, nejsou periodické a mají nižší frekvenci (do 30 za noc). Postihují převážně proximální svalstvo.

Specifickou klinickou jednotkou je porucha s PLMD, kdy jsou PLMS ve významném množství jedinou patologií zachycenou během polysomnografického vyšetření, které bylo provedeno pro nadměrnou spavost či podezření na organickou insomnii.

Periodické pohyby ve spánku se mohou vyskytovat u pacientů bez jakékoli subjektivní poruchy spánku, a to zvláště u starších lidí. Výskyt PLMS u zdravých osob starších 65 let je však stále významně nižší než u pacientů se syndromem neklidných nohou. Některé studie dále potvrzují korelaci mezi věkem a prevalencí PLMS, a rovněž s věkem má klesat i rozdíl v trvání jednotlivých intervalů mezi dvěma pohyby končetinami. U dětí jsou PLMS popisovány jako vzácné, mimo onemocnění jako je narkolepsie či spánková apnoe, byly PLMS zachyceny častěji u dětí s ADHD a při snížených zásobách železa ve smyslu snížení plazmatických hodnot ferritinu. Naopak periodické pohyby za bdělosti byly u zdravých kontrol zachyceny v nižším věku, a to pouze v malém množství (Karatas, 2007).

Patofyziologie

Patofyziologie PLMS i RLS nebyla dosud uspokojivě objasněna. Anatomická struktura způsobující sníženou inhibici senzomotorických kortikálních i spinálních systémů je pravděpodobně lokalizována v subkortikálních oblastech nebo přímo v míše. Pomocí TMS byly vždy prokazovány známky normální funkce motorických kortikospinálních drah (Quatralle et al., 2003). Pro míšní podíl na patogenezi RLS svědčí i výskyt PLM ve spánku i u pacientů s úplnou míšní lézí, které se rovněž zlepšovaly po dopaminergní léčbě (De Mello et al., 2004). Pohybové vzorce periodických pohybů ve spánku nejsou specifické. Sekvence zapojovaných svalů a šíření těchto pohybů vykazují výraznou inter-, ale i intraindividuální variabilitu, pozorovány byly i současné kontrakce agonistů a antagonistů. Aktuálně nejvíce zkoumaná je dopaminergní diencephalo-spinální dráha, která má původ v kaudálním diencephalickém jádru A11 a projíkuje široce do všech segmentů míchy jak do dorzálních, tak i ventrálních i intermediálních částí míchy, i do okolí canalis centralis, kde se rovněž vyskytují

receptory typu D1 a D2, v intumescencích i typu D3. Aktivita tohoto systému má pravděpodobně antinociceptivní účinek, obrát dopaminu v míše je zvýšený při bolestivé stimulaci na úrovni zadních rohů míšních. Jádro A11 je rovněž pod významnou aferentací ze suprachiasmatického jádra talamu, což by mohlo podporovat hypotézu, že aktivita jádra A11 vykazuje cirkadiánní rytmicitu (Barrière et al., 2005). Nejvýznamnějším důkazem svědčícím pro centrální poruchu dopaminergní transmise u RLS je na prvním místě velmi dobrý terapeutický efekt i malých dávek dopaminergních preparátů a zhoršení symptomů po podání antagonistů dopaminových receptorů (Winkelmann et al., 2001).

Z genetického hlediska je RLS komplexní onemocnění, na kterém se podílí více genů rozmístěných na vícerych chromozómech. V islandské populaci byla prokázána asociace výskytu PLMS s genem BTBD9 (Stefansson et al., 2007) a s anonymními markery na chromozómu 12 (Hicks et al., 2005).

Diagnostika

Standardní metodou pro diagnostiku PLM je polysomnografie či lépe video-polysomnografie. Ta zahrnuje minimálně 2 EEG svody, 1 EOG svod a EMG snímané povrchovou elektrodou z m. submentalis. Tyto svody jsou nutné k hodnocení bdělosti a určování jednotlivých spánkových stadií. Vlastní pohyby dolními končetinami zaznamenávají oboustranné EMG svody z m. tibialis ant. Vzhledem k časté koincidenci PLM a spánkové apnoe je vhodné používat i svody hodnotící respirační parametry: proud vzduchu před nosem a ústy a svody respiračních pohybů hrudníku a břicha. Ve svodech z m. tib. ant. je pohyb hodnocen jako vzestup EMG aktivity o více než 8 μ V nad klidovou úroveň. Příklad sekvence PLM je na obrázku 1. Kvantifikovány jsou PLM počtem jednotlivých pohybů v rámci sekvencí za jednu hodinu spánku (PLM index – PLMI). Za významné množství je považováno více než pět pohybů za hodinu (PLMI > 5), pro diagnózu PLMD je nutné, aby PLMI bylo větší než 15 u dospělých a u dětí větší než 5. Pokud je pohyb spojen s probouzecí reakcí (nejdelší možný interval mezi pohybem

a probouzecí reakcí je 0,5 s, nezáleží na pořadí), pak někteří autoři hodnotí jejich počet jako nezávislý parametr (PLM – arousal index – PLMAI). Klinický význam tohoto parametru není zatím jednoznačně definován.

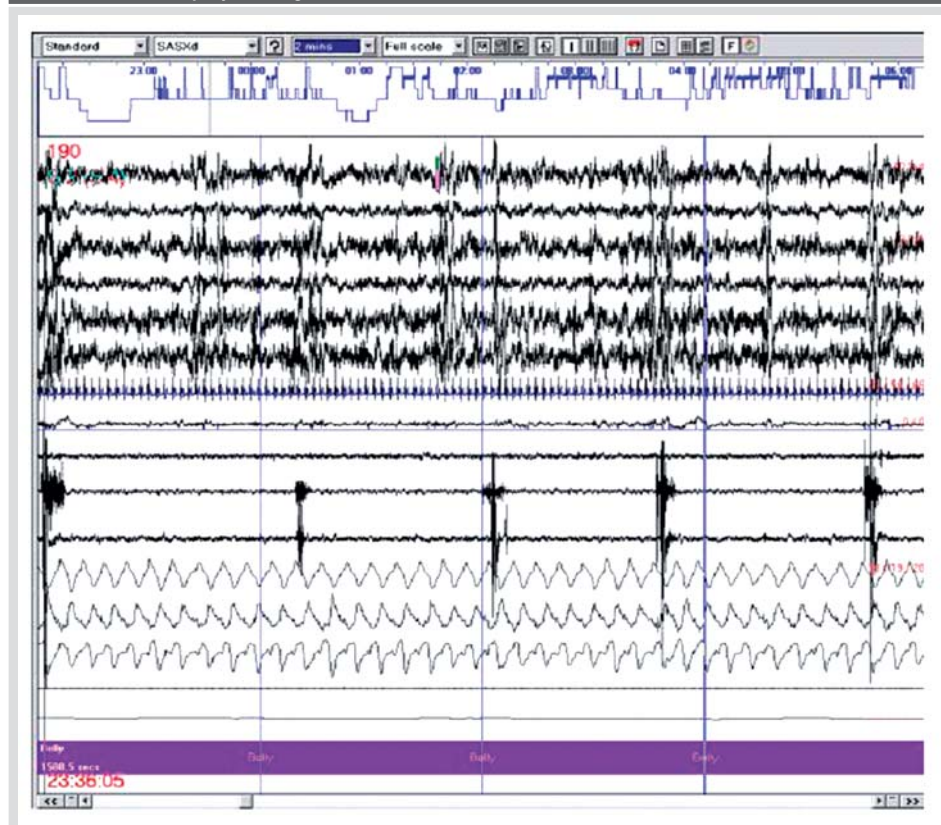
Alternativně PLM lze hodnotit pomocí aktigrafů s vysokou snímací frekvencí, umístěných na kotníky nebo palce obou dolních končetin, které zaznamenávají pohyb v gravitačním poli (Kemlink et al., 2007). Tento způsob hodnocení má tu výhodu, že pacienti méně zatěžuje, lze jej provádět v domácím prostředí a to až po tři za sebou následující noci. Nevýhodou je však, že nelze odlišit PLMW od PLMS, či pohyby v rámci apnoických pauz u pacientů se spánkovou apnoí. Pokud jsou senzory umísťovány na kotníky, je hranice pro významnost PLMI pouze 3, naopak na palcích u nohou je 7,5. Další nevýhodou je, že tato metoda podle některých pozorování není dostatečně přesná u dětí (Montgomery-Downs et al., 2005).

Léčba

Aktuálně jsou v léčbě PLMS používány tři skupiny léků: dopaminergní preparáty, opioidy a antiepileptika (vč. benzodiazepinů). L-DOPA byla u syndromu neklidných nohou poprvé podána již v roce 1982, již tehdy byl pozorován dobrý efekt i malých dávek. Nevýhodou dlouhodobé každodenní léčby pomocí L-DOPA je rozvoj augmentace příznaků RLS. Poprvé byl tento jev popsán v roce 1996 (Allen a Early, 1996) při podávání L-DOPA, u které se tento fenomén objevuje nejčastěji. Augmentace obecně představuje zhoršování příznaků RLS, které je přispatelné specifické dopaminergní intervenci a po jejím vysazení opět odezní. Hlavním příznakem augmentace je posunutí cirkadiánního rytmu obtíží směrem do poledních a odpoledních hodin. Posun je minimálně o dvě hodiny oproti typickému začátku obtíží u daného pacienta před nasazením dopaminergní léčby, za předpokladu, že tato byla alespoň po určitou dobu účinná v redukci intenzity příznaků RLS. Další nevýhodou léčby pomocí L-DOPA je možnost zvýraznění příznaků při poklesu účinku jednotlivé dávky – tzv. rebound, takže se mohou PLMS akcentovat v ranních hodinách. Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům by měla být léčba preparáty s L-DOPA jen u pacientů, kteří ji budou užívat jen při potřebě, a jen v malých dávkách. Vhodnější při PLMS je postupně se uvolňující forma, počáteční dávka může být pouhých 50 mg, maximální by neměla přesáhnout v této indikaci 800 mg za 24 hodin.

Agonisté dopaminu představují účinnou alternativu v léčbě PLMS. Prvním použitým byl bromocriptin, u něhož byl prokázán efekt na redukci počtu PLMS při podání před usnutím. Vzhledem k závažným nežádoucím účinkům ergotových derivátů jsou metodou volby neergolinoví agonisté dopaminu, v ČR tedy pramipexol a ropinirol. Četné studie s pramipexolem potvrdily jeho účinek na redukci PLMS ve srovnání s pla-

Obrázek 1. Ukázka polysomnografického záznamu sekvence PLMS



cebem. Léčba těmito deriváty je poměrně bezpečná s minimem nežádoucích účinků, které jsou často jen přechodné. Jedná se o nauzeu, zácpu, závratě a nechtutenství. Rovněž maximální denní dávka u agonistů dopaminu je nižší, rozvoj augmentace je méně častý než u užívajících L-DOPA. Není jasné, který z těchto derivátů je účinnější, zdá se, že pramipexol je lépe tolerován, má menší výskyt augmentace, na druhou stranu ropinirol je metabolizován prakticky pouze v játrech, a proto jej lze podávat u pacientů s renálním selháním. Při nedostatečném efektu či rozvoji augmentace při užívání jednoho z těchto dopaminergních agonistů je často účinným řešením jeho záměna za druhý. U pramipexolu počáteční dávka bývá 0,088 mg,

cílová 0,088–1,1 mg, u ropinirolu počáteční 0,25 mg, cílová 0,5–6 mg (Šonka et al., 2006). Nejnovější formou léčby RLS a potažmo i PLMS jsou náplavové formy agonistů dopaminu (např. rotigotine). U těchto forem zatím augmentace nebyla pozorována, ale jsou výrazné reakce v místě aplikace.

Morfin, metadon, kodein, oxykodon a v ČR rovněž tramadol představují účinnou alternativu léčby RLS a PLMS. Zvláště u pacientů, u nichž intenzita PLMW interferuje s hemodialýzou a jiná léčba není účinná, přinášejí tyto preparáty úlevu. Výraznou nevýhodou je riziko zneužívání a vzniku závislosti.

Klonazepam a další benzodiazepiny (alprazolam, nitrazepam, lorazepam, temazepam či triazo-

lam) snižují synaptickou vazbu 5-hydroxytryptaminu, což je pravděpodobně hlavním mechanismem účinku při redukcí PLMS, navíc klonazepam má i částečný pozitivní účinek na dopaminergní transmisí. Benzodiazepiny však mají výrazný tlumící účinek na CNS, způsobují ospalost i v ranních hodinách, a zvláště nevhodné jsou pro pacienty se spánkovou apnoí, jejíž intenzitu zvyšují. Klonazepam představuje prakticky jediný lék, který je možné podávat dětem, avšak někdy bývá pozorován paradoxní účinek, zvláště u pacientů s ADHD. Počáteční dávka bývá 0,25 mg, cílová 0,5 až 2 mg.

Z ostatních antiepileptik je zvláště účinný gabapentin, i v dávkách 300–1 200 mg zlepšuje spánkovou architekturu a snižuje počet PLMS, je však vylučován pouze ledvinami, a tak je u pacientů s renálním selháním nutná zvýšená opatrnost a výrazná redukce dávky. Dalšími testovanými antiepileptiky byly karbamazepin a valproát, ty sice redukovaly subjektivní obtíže v rámci RLS, avšak vliv na PLMS nebyl pozorován. Baklofen snižuje amplitudu PLMS, neměl však vliv na jejich počet, avšak může představovat variantu léčby u pacientů s míšní lézí.

Mimo symptomatickou léčbu je vhodné v případě sekundárních PLM pokusit se postihnout základní onemocnění – léčbou diabetické polyneuropatie thioctacidem, substitucí železa či folátu při karenních stavech, prodáváním erythropoietinu (či transplantací ledviny) u pacientů s renálním selháním.

Závěr

PLM i RLS představují velmi častá chronická onemocnění zhoršující kvalitu spánku a je k dispozici množství preparátů, které je dokáží uspokojivě potlačit, avšak je třeba mít na paměti možnost rozvoje augmentace, závislosti či výskytu nežádoucích účinků.

MUDr. David Kemlink, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
e-mail: kemlink@volny.cz

Literatura

- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205–213.
- Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome, diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101–119.
- Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, et al. The restless legs syndrome. *Progress Neurobiol* 2005; 77: 139–165.
- Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Guillemainault C (eds), Addison-Wesley, Menlo Park, CA, 1982, pp. 265–295.
- De Mello MT, Esteves AM, Tufik S. Comparison between dopaminergic agents and physical exercise as treatment for periodic limb movements in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2004; 42: 218–221.
- Hicks AA, Rye DB, Kristjansson K. Population-based confirmation of the 12q RLS locus in Iceland [abstract]. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 10): P117.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007.
- Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13(5): 294–301.
- Kemlink D, Pretl M, Sonka K, Nevsimalova S. A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep. *Neurol Res*. 2007; v tisku, DOI 10.1179/016164107X229911.
- Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Actigraphic recordings in quantification of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med*. 2005; 6: 325–332.
- Quatralle R, Manconi M, Gastaldo E, et al. Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1638–1645.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357: 639–647.
- Šonka K. Syndrom neklidných nohou. Praha: Maxdorf, 2006.
- Wardes H, Danner DS, Kotagal P, et al. Periodic limb movements and sleep apnoea. *J Sleep Res* 1993; 2: 38–44.
- Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, et al. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001; 2: 57–61.
- Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23: 597–602.