

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ**

**ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ  
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ ΚΑΙ  
ΟΥΡΑΙΜΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

**του  
Βασιλείου Η. Γκιζλή MD**

**Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική  
εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του  
Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος  
Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.**

**Εγκεκριμένο από το καθηγητικό σώμα**

**1<sup>ος</sup> Επιβλέπων καθηγητής: Καρατζαφέρη Χριστίνα**

.....

**2<sup>ος</sup> Επιβλέπων καθηγητής: Στεφανίδης Ιωάννης**

.....

**3<sup>ος</sup> Επιβλέπων καθηγητής: Σακκάς Γεώργιος**

**(επιστημονικός υπεύθυνος)**

.....

**2009**

© Βασίλειος Η. Γκιζλής

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |    |
|---|----|
| <b>Περίληψη</b>   | 6  |
| <b>Abstract</b>   | 8  |
| <b>Ευχαριστίες</b>  | 9  |
| <b>Κατάλογος γραφημάτων</b>                               | 10 |
| <b>Κατάλογος εικόνων</b>                                  | 12 |
| <b>Κατάλογος πινάκων</b>                                  | 13 |
| <b>Εισαγωγή</b>   | 14 |
| Γενικά  | 14 |
| Σκοπός της μελέτης  | 17 |
| Σημαντικότητα της μελέτης                                 | 17 |
| Ερευνητικές υποθέσεις                                     | 18 |
| Μηδενικές υποθέσεις                                       | 19 |
| Περιορισμοί της έρευνας                                   | 19 |
| <b>Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας</b>                       | 21 |
| Ιστορική αναδρομή   | 21 |
| Επιδημιολογία   | 22 |
| Κατάταξη  | 25 |
| Κλινική διάγνωση - κριτήρια                               | 26 |
| <i>Βασικά διαγνωστικά κριτήρια</i>                        | 27 |
| <i>Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά</i> | 29 |
| <i>Σχετικά με τη νόσο κλινικά χαρακτηριστικά</i>          | 31 |
| <i>Διαγνωστικά εργαλεία</i>                               | 33 |
| <i>Περιορισμοί των τεσσάρων βασικών κριτηρίων</i>         | 34 |
| Διαφορική διάγνωση  | 37 |

|  |    |
|--|----|
|  | 4  |
| Κλίμακες βαρύτητας                               | 37 |
| Επιπτώσεις του ΣΑΠ                               | 39 |
| Παθοφυσιολογία                                   | 40 |
| Γενετική   | 42 |
| Θεραπεία του ΣΑΠ                                 | 44 |
| <i>Μη φαρμακευτική θεραπεία</i>                  | 45 |
| <i>Φαρμακευτική θεραπεία</i>                     | 45 |
| Ντοπαμινεργικοί παράγοντες                       | 46 |
| Οπιοειδή   | 49 |
| Αντιεπιληπτικά                                   | 50 |
| Κατασταλτικά - υπναγωγά                          | 51 |
| <i>Το φαινόμενο της ενίσχυσης (augmentation)</i> | 52 |
| Παράγοντες κινδύνου για ΣΑΠ                      | 53 |
| Δευτεροπαθές ΣΑΠ                                 | 53 |
| <i>Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ)</i> | 53 |
| <i>Έλλειψη σιδήρου</i>                           | 59 |
| <i>Κύηση</i>                                     | 60 |
| <i>Άλλα αίτια δευτεροπαθούς ΣΑΠ</i>              | 60 |
| <b>Μεθοδολογία</b>                               | 62 |
| Εγκρίσεις  | 62 |
| Δείγμα της μελέτης                               | 62 |
| Βιοχημικός έλεγχος – Ιατρικό Ιστορικό            | 63 |
| Ερωτηματολόγια                                   | 63 |
| Λειτουργική ικανότητα                            | 66 |
| Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη                   | 66 |

|   |     |
|---|-----|
|   | 5   |
| Κριτήρια αποκλεισμού                              | 67  |
| Εγκαταστάσεις                                     | 67  |
| Στατιστική ανάλυση                                | 68  |
| <b>Αποτελέσματα</b>                               | 69  |
| <b>Συζήτηση</b>                                   | 82  |
| <b>Συμπεράσματα</b>                               | 87  |
| <b>Βιβλιογραφία</b>                               | 89  |
| <b>Παράρτημα</b>                                  | 106 |
| 1. Διαγνωστικά Κριτήρια Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών | 106 |
| 2. Κλίμακα βαρύτητας IRLS                         | 107 |
| 3. Κλίμακα αυτοεκτίμησης κατάθλιψης Zung          | 109 |
| 4. Εβδομαδιαίο ημερολόγιο ύπνου                   | 111 |
| 5. Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth             | 112 |
| 6. Ερωτηματολόγιο SF - 36                         | 113 |
| 7. Έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στην μελέτη     | 116 |

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) (Restless legs syndrome - RLS) είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή κατά την οποία οι ασθενείς βιώνουν μια σχεδόν ακαταμάχητη επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους, προκαλούμενη από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται κατά τις νυχτερινές ώρες, επηρεάζοντας τον ύπνο, την ποιότητα ζωής και τις γνωσιακές λειτουργίες. Το σύνδρομο μπορεί να είναι ιδιοπαθές ή δευτεροπαθές, οφειλόμενο σε άλλο νόσημα, όπως η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι εξετάσει διαφορές μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ σε τόσο σε βασικές παραμέτρους όσο και στις κλινικές επιπτώσεις του συνδρόμου. Στην έρευνα συμμετείχαν 15 ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ και 26 αιμοκαθαιρόμενοι νεφροπαθείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Από τους συμμετέχοντες λήφθηκε ιατρικό ιστορικό και εργαστηριακός έλεγχος, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ενώ εκτέλεσαν και τις δοκιμασίες λειτουργικής ικανότητας STS 5 και STS 60. Επίσης συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια εκτίμησης της βαρύτητας του συνδρόμου (IRLS), της ποιότητας ύπνου και της ημερήσιας υπνηλίας (Epworth), της ύπαρξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Zung) και της ποιότητας ζωής (SF-36). Για τη σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Pearson's  $\chi^2$  ή Fisher's exact, ανάλογα με τον αριθμό των παρατηρήσεων. Για τον έλεγχο μεταξύ ποσοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Mann-Whitney U. Για τον έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ ποσοτικών χαρακτηριστικών, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης  $\rho$  κατά Spearman. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρξαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο ( $p=0,002$ ) και το οικογενειακό ιστορικό ( $p<0,001$ ). Ακόμη, στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ η βαρύτητα του συνδρόμου ήταν μεγαλύτερη ( $p=0,016$ ) και τα καταθλιπτικά συμπτώματα περισσότερα ( $p=0,009$ ). Δεν βρέθηκαν διαφορές στη λειτουργική ικανότητα, την ποιότητα του ύπνου και την ημερήσια υπνηλία. Το σκορ στους δείκτες

ποιότητας ζωής ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ ( $p=0,007$ ). Το ιδιοπαθές και το ουραιμικό ΣΑΠ εμφανίζουν ομοιότητες, μιας και μοιράζονται πιθανότατα κοινή παθοφυσιολογική βάση, αλλά και σημαντικές διαφορές τόσο σε βασικά χαρακτηριστικά όσο και στις επιπτώσεις τους στους ασθενείς.

## ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized primarily by motor restlessness, which is brought on by rest and accentuated later in the day and during the early night. These symptoms finally affect sleep, cognitive function and quality of life. The disorder can be divided in two categories based on the presence of background disease: idiopathic RLS (iRLS) and symptomatic RLS which occurs in association with various background conditions, such as end stage renal disease (uremic RLS). The aim of the study was to investigate differences between patients with idiopathic RLS (iRLS) and uremic RLS both in basic characteristics and in clinical consequences of the syndrome. The subjects consisted of 15 iRLS and 26 uremic RLS patients. The participants were examined, reported medical history, gave blood samples and carried out functional tests STS 5 and STS 60. Also, they were asked to complete the IRLS severity scale, the Epworth Sleepiness Scale, the University of Massachusetts Weekly Sleep Questionnaire, the Zung self – rating Depression Scale and the SF-36 Questionnaire. The differences in the variables between the two groups were compared using Man – Whitney U test. Pearson  $\chi^2$  or Fisher' exact test, according to the number of cases, were used to compare categorical data. Possible relationship between the variables was assessed using Spearman's rank correlation coefficient. There were significant gender differences between the two groups ( $p=0.002$ ). Positive family RLS history were more common in iRLS group ( $p<0.001$ ). IRLS severity score was higher in uremic RLS group. This finding could explain that quality of life ( $p=0,007$ ) and depressive symptoms ( $p=0,009$ ) were worst in uremic RLS group. There were no differences in functional capacity, sleep quality and daily sleepiness. IRLS and uremic RLS have similarities, due to their common pathophysiological base but also great differences both in basic characteristics and clinical consequences.



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν ουσιαστικά στην εκπόνηση και την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Το ταξίδι από το σχεδιασμό έως την περαίωσή της ήταν για μένα μια σπουδαία εμπειρία, από την οποία πιστεύω πως αποκόμισα πολύ σημαντικά οφέλη.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Γιώργο Σακκά, ο οποίος υπήρξε και ο εμπνευστής και επιστημονικός υπεύθυνος της έρευνας αυτής. Τον ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά του, την καθοδήγησή και συμπαράσταση του αυτά τα δύο περίπου χρόνια, αλλά προπαντός για την... ιώβειο υπομονή του.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κ. Χριστίνα Καρατζαφέρη και τον κ. Ιωάννη Στεφανίδη για τη βοήθεια, τις συμβουλές και τις συστάσεις τους. Επίσης θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου, για τη θεμελιώδη συμβολή του, ειδικά κατά το σχεδιασμό και τα πρώτα στάδια της μελέτης.

Τέλος, θα πρέπει να ευχαριστήσω το συνάδελφο Γενικό Γιατρό και Βιοστατιστικό κ. Κωνσταντίνο Μίχα για την καθοδήγησή του στη στατιστική ανάλυση καθώς και το βιολόγο κ. Μανούδη Γεώργιο για τις υποδείξεις του στο κομμάτι της γενετικής.

**Σας ευχαριστώ όλους,**

**Βασίλης**

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

|   |    |
|---|----|
| <b>Γράφημα 1.</b> Διαφορές στην κατανομή ανδρών/γυναικών μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ  | 71 |
| <b>Γράφημα 2.</b> Διαφορές στο οικογενειακό ιστορικό μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ  | 71 |
| <b>Γράφημα 3.</b> Διαφορές στον αιματοκρίτη μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ   | 72 |
| <b>Γράφημα 4.</b> Διαφορές στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.   | 73 |
| <b>Γράφημα 5.</b> Διαφορές στη φερριτίνη μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ  | 73 |
| <b>Γράφημα 6.</b> Διαφορές στη βαρύτητα του συνδρόμου μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.  | 74 |
| <b>Γράφημα 7.</b> Διαφορές στη δοκιμασία STS 5 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ  | 75 |
| <b>Γράφημα 8.</b> Διαφορές στη δοκιμασία STS 60 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ   | 75 |
| <b>Γράφημα 9.</b> Διάφορες στην κλίμακα αυτοεκτίμησης της κατάθλιψης Zung μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.                                | 76 |
| <b>Γράφημα 10.</b> Διαφορές στο συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.                                  | 77 |
| <b>Γράφημα 11.</b> Διαφορές στην παράμετρο «Σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ | 77 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Γράφημα 12.</b> Διαφορές στην παράμετρο «Γενική κατάσταση υγείας» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ              | 78 |
| <b>Γράφημα 13.</b> Διαφορές στην παράμετρο «Κοινωνική δραστηριότητα» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ              | 78 |
| <b>Γράφημα 14.</b> Διαφορές στην παράμετρο «Ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ | 79 |
| <b>Γράφημα 15.</b> Διαφορές στο συνολικό σκορ σωματικής υγείας του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ                    | 79 |
| <b>Γράφημα 16.</b> Διαφορές στο συνολικό σκορ ψυχικής υγείας του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ                      | 80 |
| <b>Γράφημα 17.</b> Συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών κλίμακα βαρύτητας IRLS και κλίμακα κατάθλιψης Zung   | 81 |
| <b>Γράφημα 18.</b> Συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών κλίμακα βαρύτητας IRLS και συνολικό σκορ SF - 36   | 81 |

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ**

|  |    |
|--|----|
| <b>Εικόνα 1.</b> Μελέτη ύπνου (30 δευτερόλεπτα) ενός τυπικού ασθενή με ΣΑΠ με μια αλληλουχία ΠΚΠ κατά την αφύπνιση | 31 |
| <b>Εικόνα 2.</b> Συσκευή ακτιγραφίας   | 35 |

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

|  |    |
|--|----|
| <b>Πίνακας 1.</b> Επιπολασμός του ΣΑΠ σε επιδημιολογικές μελέτες με χρήση διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων | 23 |
| <b>Πίνακας 2.</b> Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ   | 27 |
| <b>Πίνακας 3.</b> Διάγνωση του ΣΑΠ σε ειδικούς πληθυσμούς  | 36 |
| <b>Πίνακας 4.</b> Διαφορική διάγνωση ΣΑΠ   | 38 |
| <b>Πίνακας 5.</b> Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ΣΑΠ που το ξεχωρίζουν από άλλες παθήσεις                    | 39 |
| <b>Πίνακας 6.</b> Θεραπευτικός αλγόριθμος ΣΑΠ  | 47 |
| <b>Πίνακας 7.</b> Γεωγραφική ποικιλότητα του επιπολασμού του ΣΑΠ σε αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς          | 55 |
| <b>Πίνακας 8.</b> Σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών ανά ομάδες ΣΑΠ   | 69 |
| <b>Πίνακας 9.</b> Σύγκριση κατηγορικών χαρακτηριστικών ανά ομάδες ΣΑΠ                                      | 70 |

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

*"Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών, η πιο κοινή ασθένεια για την οποία δεν έχετε ακούσει ποτέ...."*

*Robert Yoakum*

συγγραφέας, ασθενής του συνδρόμου

### Γενικά

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) (Restless legs syndrome - RLS) είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή κατά την οποία οι ασθενείς βιώνουν μια σχεδόν ακαταμάχητη επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους, προκαλούμενη από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα (σπανιότερα το σύνδρομο εμφανίζεται και στα άνω άκρα). Τα παραπάνω συμπτώματα χειροτερεύουν κατά την ανάπαυση και κυρίως κατά τις νυχτερινές ώρες, προκαλώντας διαταραχή του ύπνου και περιστασιακά ημερήσια υπνηλία, επηρεάζοντας τελικά την ποιότητα ζωής, τις γνωσιακές λειτουργίες και το νοητικό επίπεδο (Kavanagh, Siddiqui, & Geddes, 2004). Στο 80% περίπου των ασθενών με ΣΑΠ στην κλινική εικόνα περιλαμβάνονται περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά τον ύπνο (ΠΚΠΥ) (Montplaisir et al., 1997).

Αν και στο παρελθόν το σύνδρομο αποδίδονταν σε ψυχική διαταραχή σήμερα θεωρείται μια οργανική νευρολογική διαταραχή που οφείλεται σε δυσλειτουργία των ντοπαμινεργικών οδών, η οποία σχετίζεται και με το μεταβολισμό του σιδήρου (Montplaisir, Godbout, Poirier, & Bédard, 1986). Το ΣΑΠ φαίνεται να έχει πολύπλοκη γενετική βάση, αν και περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανότατα παίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Στο γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός του συνδρόμου παγκοσμίως κυμαίνεται από 0,1 έως και 11,5%. Στην Ελλάδα έχει υπολογιστεί στο 3,9% (Hadjigeorgiou et al., 2007). Το ΣΑΠ με βάση την αιτιολογία κατατάσσεται σε ιδιοπαθές και δευτεροπαθές. Η ιδιοπαθής (ή πρωτοπαθής) μορφή του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από την απουσία όλων εκείνων των κλινικών καταστάσεων που προκαλούν την εμφάνιση συμπτωμάτων του συνδρόμου όπως η σιδηροπενία, η ουραιμία, η κύηση, η πολυνευροπάθεια και άλλες παθήσεις. Στο ιδιοπαθές ΣΑΠ κατατάσσονται το 70% - 80% των περιπτώσεων του συνδρόμου (Merlino, Valente, Serafini, & Gigli, 2007).

Οι ασθενείς με ΣΑΠ συνήθως δυσκολεύονται να περιγράψουν τα συμπτώματά τους, χρησιμοποιώντας ποικίλες εκφράσεις. Η διάγνωση γίνεται με συνέντευξη του ασθενούς ή/και του συντρόφου του, με τη βοήθεια κριτηρίων που θεσπίστηκαν το 1995 από τη διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ (Walters, 1995) και αναθεωρήθηκαν πρόσφατα (Allen et al., 2003). Επειδή λοιπόν η διάγνωση δεν μπορεί να γίνει εργαστηριακά, η κλινική εξέταση είναι συνήθως χωρίς ευρήματα και οι ασθενείς είναι συνήθως ελεύθεροι συμπτωμάτων όταν παρουσιάζονται στο ιατρείο (μιας και τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως το βράδυ), θα πρέπει ο γιατρός να έχει επαρκή γνώση και να έχει κατανοήσει πλήρως τα χαρακτήρα της διαταραχής ώστε να μην διαλάθουν της προσοχής του περιπτώσεις ΣΑΠ.

Οι ιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Π.Φ.Υ.) είναι σε πλεονεκτική θέση για να διαγνώσουν και να θεραπεύσουν τους περισσότερους ασθενείς με ΣΑΠ. Είναι λοιπόν αναγκαίο να εξοικειωθούν με την κλινική εικόνα, τα διαγνωστικά κριτήρια και τις θεραπευτικές επιλογές του συνδρόμου. Δυστυχώς όμως, όπως έδειξαν ο Hening και οι συνεργάτες του (2004), στην πολυκεντρική μελέτη REST, στην οποία συμμετείχαν 23.000 ασθενείς από πέντε διαφορετικές χώρες, το ΣΑΠ παραμένει υποδιαγνωσμένο σε επίπεδο Π.Φ.Υ.. Συχνά οι Γενικοί Ιατροί λανθασμένα αποδίδουν τα συμπτώματα του συνδρόμου σε κατάθλιψη, περιφερική νευροπάθεια, παθήσεις της σπονδυλικής στήλης, ή φλεβική

ανεπάρκεια των κάτω άκρων. Στην πραγματικότητα μόνο το 25% των ασθενών με το σύνδρομο διαγιγνώσκονται, αλλά ακόμη και τότε συχνά θεραπεύονται με λάθος τρόπο. Μάλιστα πολλές φορές οι γιατροί αδυνατώντας να αναγνωρίσουν το ΣΑΠ ως διακριτή νοσολογική οντότητα υποβιβάζουν τη σημασία των συμπτωμάτων που βιώνουν οι ασθενείς (Allen & Earley, 2001).

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι πιο συχνό στους νεφροπαθείς τελικού σταδίου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Callaghan, 1966), τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ο επιπολασμός του συνδρόμου στην κατηγορία αυτή των ασθενών εμφανίζεται με μεγάλη διακύμανση μεταξύ 6% έως και 83% (RLS foundation, 2008). Η παρουσία του συνδρόμου φαίνεται να επηρεάζει την ποιότητα ζωής των αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών (Gigli et al., 2004), ενώ τόσο το ΣΑΠ όσο και η παρουσία περισσότερων από 20 περιοδικών κινήσεων των ποδιών (ΠΚΠ) ανά ώρα ύπνου, καταγεγραμμένες στη μελέτη ύπνου, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένης θνησιμότητας (Winkelman, Chertow, & Lazarus, 1996). Τα αίτια του αυξημένου επιπολασμού του συνδρόμου δεν είναι πλήρως ταυτοποιημένα, όμως η αναιμία σίγουρα παίζει σημαντικό ρόλο, αφού διόρθωσή της με χορήγηση ερυθροποιητίνης βελτιώνει τα συμπτώματα (Benz, Pressman, Hovick, & Peterson, 1999). Πάντως, η μεταμόσχευση νεφρού φαίνεται να είναι η μοναδική πλήρης θεραπεία του ΣΑΠ (Winkelmann, Stautner, Samtleben, & Trenkwalder, 2002).

Οι ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθές οφειλόμενο σε αιμοδιάλυση ΣΑΠ φαίνεται να έχουν περισσότερα κινητικά συμπτώματα και χειρότερη ποιότητα ύπνου, μικρότερη όμως οικογενή προδιάθεση σε σχέση με τους πάσχοντες από ιδιοπαθές ΣΑΠ (Wetter, Stiasny, Kohlen, Oertel, & Trenkwalder, 1998). Μια πρόσφατη μελέτη σε μικρό δείγμα ιαπώνων ασθενών επιβεβαίωσε τα παραπάνω επιπλέον όμως έδειξε μια γρηγορότερη εξέλιξη του συνδρόμου στους αιμοκαθαιρόμενους, αλλά και φτωχότερη ανταπόκριση στη



θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες (Enomoto, Inoue, Namba, Munezawa, & Matsuura, 2008).

Η θεραπευτική στρατηγική στο ΣΑΠ σχεδιάζεται με βάση την βαρύτητα και την συχνότητα των συμπτωμάτων. Σε δευτεροπαθές ΣΑΠ θα πρέπει πρώτα να αντιμετωπιστεί το υποκείμενο νόσημα. Σε ασθενείς με ήπιες μορφές, μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις θα πρέπει πρώτα να ακολουθηθούν (πρακτικές για υγιεινό ύπνο, αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα, φυσική και πνευματική δραστηριότητα προ του ύπνου, ζεστά ή κρύα ποδόλουτρα). Σε βαρύτερες μορφές εκτός από τα παραπάνω υπάρχουν αποτελεσματικές φαρμακευτικές επιλογές με κύριους εκπροσώπους τους ντοπαμινεργικούς παράγοντες (RLS foundation, 2008).

### **Σκοπός της μελέτης**

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι:

1. Να εξεταστούν οι διαφορές στην ποιότητα ζωής και στη λειτουργική ικανότητα μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.
2. Να εξεταστούν οι διαφορές στη σοβαρότητα του συνδρόμου μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.
3. Να εξεταστούν πιθανές διαφορές και ομοιότητες στις κλινικές επιπτώσεις (ποιότητα ύπνου, ημερήσια υπνηλία, συμπτώματα κατάθλιψης) μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.
4. Να εξεταστεί το οικογενειακό ιστορικό ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ.

### **Σημαντικότητα της μελέτης**

Το ΣΑΠ μόλις τις τελευταίες δύο δεκαετίες άρχισε να αναφέρεται συστηματικά στη διεθνή βιβλιογραφία και πιθανότατα αποτελεί μια μοναδική περίπτωση συνδρόμου με

αρκετά σημαντικό επιπολασμό, ιδιαίτερα στις δυτικές κοινωνίες, αλλά με πολύ μικρή αναγνωρισιμότητα τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από το γενικό πληθυσμό. Στην Ελλάδα, μόνο τέσσερις μελέτες σχετικές με το ΣΑΠ έχουν δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένα διεθνή περιοδικά (σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αναζήτησης στη βάση δεδομένων medline με λέξεις κλειδιά RLS και Greece) και μόνο μια από αυτές αναφέρεται στα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου στον ελληνικό πληθυσμό (Hadjigeorgiou et al., 2007), η οποία και επιβεβαιώνει τη χαμηλή αναγνωρισιμότητα του συνδρόμου τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των ελλήνων ιατρών.

Η παρούσα μελέτη συγκρίνει για πρώτη φορά στον ελληνικό χώρο βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ, ενώ γίνεται και μια προσπάθεια εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητάς τους. Ακόμη δεν υπάρχουν άλλα δεδομένα σχετικά με το ΣΑΠ στη χώρα μας που να προέρχονται από ιατρείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και μάλιστα της υπαίθρου.

### **Ερευνητικές υποθέσεις**

Οι ερευνητικές υποθέσεις της παρούσας μελέτης είναι πως συγκρίνοντας ασθενείς με ιδιοπαθές και ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ:

1. Η βαρύτητα του συνδρόμου θα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ.
2. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ θα έχουν καλύτερη λειτουργική ικανότητα.
3. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ θα έχουν καλύτερη ποιότητα ύπνου και μικρότερη ημερήσια υπνηλία.
4. Οι ασθενείς με ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ θα έχουν εντονότερα καταθλιπτικά συμπτώματα.
5. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ θα έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής.

6. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ θα έχουν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό του συνδρόμου.

### **Μηδενικές υποθέσεις**

Οι μηδενικές υποθέσεις της παρούσας μελέτης είναι πως συγκρίνοντας ασθενείς με ιδιοπαθές και ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ:

1. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βαρύτητα του συνδρόμου μεταξύ των δύο ομάδων.
2. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη λειτουργική ικανότητα μεταξύ των δύο ομάδων.
3. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ύπνου και την ημερήσια υπνηλία μεταξύ των δύο ομάδων.
4. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα καταθλιπτικά συμπτώματα μεταξύ των δύο ομάδων.
5. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής μεταξύ των δύο ομάδων.
6. Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο οικογενειακό ιστορικό μεταξύ των δύο ομάδων.

### **Περιορισμοί της έρευνας**

Το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό, μη τυχαιοποιημένο και προέρχονταν μόνο από ένα ιατρείο Π.Φ.Υ. για το ιδιοπαθές ΣΑΠ και δύο Μονάδες Νεφρού για το ουραιμικό και έτσι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν με ασφάλεια για τον ελληνικό πληθυσμό.

Οι διαγνώσεις των ασθενών με ιδιοπαθές ΣΑΠ έγιναν από γενικό/οικογενειακό ιατρό, που εκπαιδεύτηκε κατάλληλα στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, αλλά δεν επιβεβαιώθηκαν από ειδικό νευρολόγο.

Οι δοκιμασίες λειτουργικής ικανότητας εκτελέστηκαν υπό την επίβλεψη διαφορετικών ατόμων (εκπαιδευμένων όμως από το ίδιο άτομο) στις δύο ομάδες της μελέτης.

Τέλος, τα δεδομένα της μελέτης, με εξαίρεση αυτά που αφορούν στη λειτουργική ικανότητα, προέρχονται από διεθνώς αναγνωρισμένα ερωτηματολόγια στα οποία οι ασθενείς αυτό-αξιολογούν τα συμπτώματά τους και όχι από εργαστηριακές μετρήσεις (όπως για παράδειγμα αυτές που προκύπτουν από μελέτη ύπνου).

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

### Ιστορική αναδρομή

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχει μακρά ιστορία ως νόσος, μεγαλύτερη από τρεις αιώνες, ωστόσο μόλις τα τελευταία χρόνια απασχόλησε σοβαρά τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα περισσότερα χρόνια το ΣΑΠ θεωρούνταν μια μη ειδική, πιθανόν ψυχολογική διαταραχή (Winkelman, 1999). Η πρώτη ιστορική αναφορά έγινε από τον Willis (γνωστός από το ομώνυμο εξάγωνο της αγγείωσης του εγκεφάλου) το μακρινό 1685 ο οποίος περιέγραψε την πάθηση ως: "άλματα και συσπάσεις των τενόντων και τόσο μεγάλη ανησυχία και κλυδωνισμός των άκρων ώστε οι ασθενείς να μη μπορούν πλέον να κοιμηθούν, σαν να είναι σε χώρο τρομερών βασανιστηρίων" (Willis, 1685). Ο Willis ήταν μάλιστα ο πρώτος που παρατήρησε τη θετική επίδραση των οπιοειδών στα συμπτώματα του συνδρόμου.

Πέρασαν σχεδόν 200 χρόνια για να ξανααναφερθεί στην ιατρική βιβλιογραφία από τον Wittmaack (1861) ως ψυχιατρική διαταραχή με την ονομασία "αγχώδεις κνήμες – *anxietas tibiarum*". Η ψυχιατρική φύση της νόσου ήταν κοινώς αποδεκτή έως τη δεκαετία του 1940 όταν και ο σουηδός νευρολόγος Karl Ekblom (1945) περιέγραψε λεπτομερώς τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου και εισήγαγε τον όρο "σύνδρομο ανήσυχων ποδιών". Ο ίδιος ανέφερε για πρώτη φορά την σιδηροπενία ως πιθανό αίτιο του ΣΑΠ και υπογράμμισε τον οικογενή χαρακτήρα του συνδρόμου.

Ορόσημο αποτέλεσε και η συσχέτιση του ΣΑΠ με συχνές περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά τον ύπνο (PLMS) από τους Lugaresi, Coccagna, Berti, Ceroni και Ambrosetto (1968). Η Αμερικανική Ένωση Διαταραχών Ύπνου (ASDA) στα τέλη της δεκαετίας του 1970 ανέπτυξε πλέον διαγνωστικά κριτήρια, ενώ το 1999 εξέδωσε κλινικές κατευθύνσεις για τη θεραπεία τόσο του ΣΑΠ, όσο και της διαταραχής των περιοδικών κινήσεων των ποδιών (ΔΠΚΠ) (Chesson et al., 1999).

Μέχρι τις αρχές τις δεκαετίας του 1980 οι βενζοδιαζεπίνες θεωρούνταν ως η καταλληλότερη θεραπεία του συνδρόμου (Menon & Kling 1983; Read, Feest, & Nassim, 1981). Η ανακάλυψη του Akripinar (1982) πως η L- dopa καθώς και άλλοι ντοπαμινεργικοί παράγοντες μπορεί να είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του ΣΑΠ αποτέλεσε την απαρχή της σύγχρονης πλέον θεραπευτικής προσέγγισης του συνδρόμου για να φτάσουμε στο 2005 και στην επίσημη έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) του πρώτου σκευάσματος για τη θεραπεία του ΣΑΠ, της Ροπινιρόλης.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσαετίας έχει δημοσιευθεί τεράστιος όγκος πληροφοριών σχετικά με την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, την παθοφυσιολογία, τις κλινικές συνέπειες και τη θεραπεία του συνδρόμου, μέρος των οποίων θα παρατεθεί στα παρακάτω κεφάλαια.

### **Επιδημιολογία**

Είναι πλέον κοινά αποδεκτό πως τα συμπτώματα του ΣΑΠ είναι αρκετά κοινά στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ιδιαίτερα δε στις δυτικές και βόρειες χώρες, όπως και σε πληθυσμούς που έλκουν την καταγωγή τους από τις περιοχές αυτές (π.χ. οι κάτοικοι της Βορείου Αμερικής). Μεγάλης κλίμακας πληθυσμιακές μελέτες με τη χρήση ερωτηματολογίων που περιελάμβαναν διαγνωστικά κριτήρια, αλλά απαιτούσαν ακόμη και κάποια ελάχιστη συχνότητα των συμπτωμάτων, ανέδειξαν επιπολασμό στους ενήλικες περίπου μεταξύ 6% έως 15% (RLS foundation, 2005).

Ενώ παλαιότερες μελέτες χρησιμοποιούσαν μονήρεις ερωτήσεις ή ερωτήσεις που διαμορφώνονταν από την ίδια την ερευνητική ομάδα, οι πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιούν πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια που καθιέρωσε η Διεθνής Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων ποδιών (IRLSSG) το 1995 (Walters, 1995). Στον πίνακα

1 παρατίθενται οι σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες από το 2000 και έπειτα, όπως τις δημοσίευσαν ο Merlino και οι συνεργάτες του (2007).

**Πίνακας 1 Επιπολασμός του ΣΑΠ σε επιδημιολογικές μελέτες με χρήση διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων (Merlino et al., 2007).**

| έτος | συγγραφέας      | περιοχή            | Είδος δείγματος  | Μέθοδος                  | n     | %    |
|------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------------|-------|------|
| 2006 | Castillo PR     | N. Αμερική         | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 520   | 2    |
| 2006 | Phillips B      | ΗΠΑ                | γεν. πληθυσμός   | τηλεφωνική<br>συνέντευξη | 1506  | 9.7  |
| 2005 | Tison F         | Γαλλία             | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 10263 | 8.5  |
| 2005 | Allen PR        | ΗΠΑ, Ευρώπη        | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 15391 | 7.2  |
| 2005 | Hogl B          | Ιταλία             | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 701   | 10.6 |
| 2005 | Bjorvatn B      | Σκανδιναβία        | γεν. πληθυσμός   | τηλ. Συνέντευξη          | 20051 | 11.5 |
| 2004 | Hening W        | ΗΠΑ, Ευρώπη        | πληθυσμός π.φ.υ* | ερωτηματολόγιο           | 23052 | 9.6  |
| 2004 | Berger K        | Γερμανία           | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 4310  | 10.6 |
| 2004 | Van De Vijler D | Ην. Βασίλειο       | πληθυσμός π.φ.υ* | βάση δεδομένων           | 3877  | 0.25 |
| 2003 | Nichols DA      | ΗΠΑ                | πληθυσμός π.φ.υ* | ερωτηματολόγιο           | 2099  | 15.3 |
| 2003 | Sevim S         | Τουρκία            | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 3234  | 3.19 |
| 2002 | Ohayon MM       | Ευρώπη             | γεν. πληθυσμός   | τηλ. Συνέντευξη          | 18980 | 5.5  |
| 2001 | Ulfberg J       | Σουηδία (άνδρες)   | γεν. πληθυσμός   | ερωτηματολόγιο           | 200   | 11.4 |
| 2001 | Ulfberg J       | Σουηδία (γυναίκες) | γεν. πληθυσμός   | ερωτηματολόγιο           | 4000  | 5.8  |
| 2001 | Tan EK          | Σιγκαπούρη         | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 1000  | 0.1  |
| 2001 | Miranda M       | Χιλή               | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 100   | 13   |
| 2000 | Rochdack AJ     | Γερμανία           | γεν. πληθυσμός   | Συνέντευξη               | 369   | 9.8  |
| 2000 | Phillips B      | ΗΠΑ                | γεν. πληθυσμός   | τηλ. Συνέντευξη          | 1803  | 10   |

\*άτομα που επισκέφθηκαν ιατρεία πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας

Οι τεράστιες αποκλίσεις στα αποτελέσματα των μελετών οφείλονται όχι μόνο στη διαφορετική επίπτωση του ΣΑΠ σε διάφορες περιοχές αλλά και σε μεθοδολογικές διαφορές

καθώς και στα διαφορετικά είδη δειγμάτων ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση. Χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν μόνοι τους οι ασθενείς, απευθείας συνεντεύξεις και τηλεφωνικές συνεντεύξεις. Η χρήση ερωτηματολογίων επιτρέπει τη μελέτη μεγάλων δειγμάτων αλλά ελλοχεύει κινδύνους λάθους διάγνωσης, λόγω εσφαλμένης αντίληψης των ερωτήσεων από τα άτομα που τα συμπληρώνουν. Ο επιπολασμός του ΣΑΠ σε αυτές τις μελέτες ποίκιλε από 4% έως και 11% (Merlino et al., 2007).

Η χρήση κατά πρόσωπο συνεντεύξεων προσφέρει πιο αξιόπιστα δεδομένα αλλά περιορίζει πολύ τις δυνατότητες για μελέτη μεγάλων δειγμάτων. Παρόλα αυτά, ο Allen και οι συνεργάτες του (2005) κατάφεραν να ολοκληρώσουν μια μεγάλη πολυκεντρική στοχευμένη στην κοινότητα μελέτη (μελέτη REST) σε ΗΠΑ και Ευρώπη, με δείγμα 15.391 ενηλίκων, χρησιμοποιώντας απευθείας συνεντεύξεις. Το σύνδρομο διεγνώσθη στο 7,2% του δείγματος, ενώ το 2,7% ανέφερε συμπτώματα τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα με μέτρια έως σοβαρή βαρύτητα.

Η χρήση τηλεφωνικών συνεντεύξεων φαίνεται να αποτελεί μια καλή μέση λύση μεταξύ των παραπάνω, ειδικά αν πραγματοποιείται από κάποιο ειδικό στις διαταραχές ύπνου, επιτρέποντας τη λήψη μεγάλων δειγμάτων με σχετικά σταθερά αποτελέσματα μεταξύ 5,55 έως και 11,5% (Merlino et al., 2007).

Τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δημοσιεύτηκαν από τον Allen και τους συνεργάτες του (2009) και αφορούν έξι χώρες από τη Δυτική Ευρώπη (Δανία, Ισπανία, Ολλανδία, Ιρλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο και Γερμανία). Πρόκειται για στοιχεία από 10.564 άτομα και προέρχονται από 62 ιατρεία πρωτοβάθμιας φροντίδας, δίνοντας ένα συνολικό επιπολασμό της τάξης του 4,4% για τις χώρες αυτές.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι πολύ μικρός σε κάποιες περιοχές σε σχέση με τους ευρωπαϊκούς και βορειοαμερικανικούς πληθυσμούς. Στη Σιγκαπούρη μόνο το 0,1% του πληθυσμού πάσχει από ΣΑΠ (Tan et al., 2001), ενώ χαμηλά ποσοστά βρέθηκαν τόσο σε



γγενείς κατοίκους της Νότιας Αμερικής (Castillo et al., 2006) όσο και στην Τουρκία (Sevim et al., 2003; Taşdemir, Erdoğan, Börü, Dilaver, & Kumaş, 2009). Ο χαμηλός επιπολασμός σε ασιατικούς πληθυσμούς επιβεβαιώνεται και σε ιαπωνική μελέτη (Nomura, Inoue, Kusumi, Uemura, & Nakashima, 2008). Στην Ελλάδα, η μοναδική επιδημιολογική μελέτη διενεργήθηκε από τον Χατζηγεωργίου και τους συνεργάτες του (2007) στη Θεσσαλία με δείγμα 3.033 ατόμων, δίνοντας επιπολασμό της τάξης του 3,9%, με αντιστοιχία γυναικών ανδρών 2,6:1. Περίπου οι μισοί ασθενείς ανέφεραν μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα.

Οι διαφορές μεταξύ των πληθυσμών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε γενετικά αίτια και σε άγνωστους ακόμη περιβαλλοντικούς παράγοντες ικανούς να ευνοήσουν την εμφάνιση του συνδρόμου. Σύμφωνα με το Merlino και τους συνεργάτες του (2007) ακόμη και σημαντικές πολιτισμικές διαφορές που σχετίζονται με το πώς βιώνουν διαφορετικοί πληθυσμοί τα συμπτώματα μπορεί να εμπλέκονται στη μεγάλη διακύμανση του επιπολασμού του ΣΑΠ.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου στις περισσότερες μελέτες φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, με εξαίρεση τη μελέτη MEMO του Rothdach και των συνεργατών του (2000) που έδειξε μια πτωτική με την ηλικία τάση στους άρρενες. Πάντως στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες οι ηλικιωμένοι εκπροσωπούσαν σε μικρό ποσοστό, επηρεάζοντας ίσως έτσι τη στατιστική ανάλυση (Merlino et al., 2007). Τέλος σαφή, αν και χωρίς παθοφυσιολογική εκτίμηση, είναι τα αυξημένα ποσοστά του συνδρόμου στις γυναίκες στην πλειονότητα των μελετών, μεταξύ αυτών και στον ελληνικό πληθυσμό (Hadjigeorgiou et al, 2007).

## **Κατάταξη**

Με βάση την αιτιολογία το ΣΑΠ κατατάσσεται σε ιδιοπαθές (πρωτοπαθές) και δευτεροπαθές.

### *Πρωτοπαθές ΣΑΠ*

Χαρακτηρίζεται από την απουσία όλων εκείνων των κλινικών καταστάσεων που προκαλούν δευτερογενώς την εμφάνιση συμπτωμάτων του συνδρόμου. Ο εργαστηριακός και νευρολογικός έλεγχος πρέπει να είναι αρνητικός. Στο ιδιοπαθές ΣΑΠ κατατάσσονται το 70% - 80% των περιπτώσεων του συνδρόμου. Το πιο κοινό εύρημα στους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ είναι ότι το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Ένα μεγάλο ποσοστό του ιδιοπαθούς ΣΑΠ έχει κληρονομικό χαρακτήρα (Merlino et al., 2007). Η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι μικρή στις κληρονομικές αυτές μορφές (Winkelmann, Wetter, Collado-Seidel, et al., 2000).

Εκτός από το κληρονομικό ιδιοπαθές ΣΑΠ έχει περιγραφεί και μια άλλη ιδιοπαθής μορφή του συνδρόμου, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό, που ονομάζεται *σποραδική*. Πιθανόν κάποιες από αυτές της μορφές να είναι είτε κληρονομικές είτε ακόμη και δευτεροπαθείς, που δεν έτυχαν σωστής αξιολόγησης (Merlino et al., 2007).

### *Δευτεροπαθές ΣΑΠ*

Περίπου 26% των περιπτώσεων ΣΑΠ οφείλονται σε κάποιο υποκείμενο νόσημα (Merlino et al., 2007). Διάφορες καταστάσεις και νοσήματα σχετίζονται με συμπτώματα ΣΑΠ, άλλα επιβεβαιωμένα από αρκετές μελέτες (σιδηροπενία, ουραιμία, κύηση, πολυνευροπάθεια) και άλλα για τα οποία χρειάζονται επιπλέον δεδομένα. Το δευτεροπαθές ΣΑΠ θα περιγραφεί εκτενέστερα παρακάτω.

### **Κλινική διάγνωση - κριτήρια**

Η διάγνωση του ΣΑΠ στηρίζεται σε τέσσερα βασικά κριτήρια που αναπτύχθηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLSSG) αρχικά το 1995 και αναθεωρήθηκαν το 2003 (Allen et al., 2003). Εκτός από τα παραπάνω η ομάδα μελέτης περιέγραψε και τρία υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και τρία

σχετικά με τη νόσο κλινικά χαρακτηριστικά χρήσιμα για την αξιολόγηση αμφίβολων περιστατικών. Τα παραπάνω παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

*Βασικά διαγνωστικά κριτήρια:*

- Οι ασθενείς βιώνουν μια ακατανίκητη επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους, που συνήθως συνοδεύεται ή προκαλείται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα.

**Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ (Allen et al., 2003)**

#### ***Βασικά διαγνωστικά κριτήρια***

1. Οι ασθενείς βιώνουν μια ακατανίκητη επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους, που συνήθως συνοδεύεται ή προκαλείται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα
2. Τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται ή χειροτερεύουν κατά την ανάπαυση
3. Τα συμπτώματα ανακουφίζονται μερικώς ή εντελώς με την κίνηση
4. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται το απόγευμα ή τη νύχτα η συμβαίνουν μόνο τότε

#### ***Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά***

1. Θετικό οικογενειακό ιστορικό
2. Ανταπόκριση στη θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες
3. Παρουσία περιοδικών κινήσεων των ποδιών κατά τον ύπνο (ΠΚΠ)

#### ***Σχετικά με τη νόσο κλινικά χαρακτηριστικά***

1. Προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων
2. Διαταραχή του ύπνου
3. Φυσιολογική κλινική εξέταση

Μερικές φορές και άλλα σημεία του σώματος μπορεί να εμπλακούν (συχνότερα τα χέρια, αλλά και το ισχίο, ο κορμός ή το πρόσωπο). Μερικοί ασθενείς περιγράφουν μόνο την επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους και όχι τις αισθητικές διαταραχές που περιγράφηκαν, ωστόσο οι περισσότεροι ασθενείς που ζητούν τελικά ιατρική βοήθεια αναφέρουν και τις δύο συνιστώσες του συνδρόμου. Αυτό όμως που είναι

χαρακτηριστικό είναι η αδυναμία των ασθενών να περιγράψουν τα συμπτώματα με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούν διάφορες εκφράσεις όπως «σαν να με διαπερνά ηλεκτρικό ρεύμα», «σαν φουσαλίδες να ρέουν στις φλέβες μου», «σαν πονόδοντος στα πόδια μου» ή «σαν να τρελάθηκαν τα πόδια μου» και άλλες (RLS Foundation, 2005). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς νιώθουν τις ενοχλήσεις βαθειά και στα δύο πόδια (Merlino et al., 2007).

- Τα συμπτώματα εμφανίζονται ή χειροτερεύουν κατά την ανάπαυση, κυρίως κατά το κάθισμα ή την κατάκλιση. Στον όρο ανάπαυση περιλαμβάνεται η έλλειψη σωματικής αλλά και η μειωμένη πνευματική δραστηριότητα. Με βάση αυτό το χαρακτηριστικό του συνδρόμου ο Montplaisir και οι συνεργάτες του (1998) ανέπτυξαν μια διαγνωστική δοκιμασία με την ονομασία «υποβαλλόμενη δοκιμασία ακινητοποίησης» (SIT), η οποία και θα περιγραφεί στη συνέχεια. Όσο πιο αναπαυτική είναι η θέση του σώματος και όσο περισσότερο διαρκεί η ανάπαυση τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων. Πόνος ή ενόχληση από κυκλοφορικές διαταραχές ή δυσκαμψία από παρατεταμένο κάθισμα ή κατάκλιση σε σταθερή θέση δεν πρέπει να συγχέεται με συμπτώματα του ΣΑΠ (RLS Foundation, 2005).
- Τα συμπτώματα ανακουφίζονται μερικώς ή εντελώς με την κίνηση, όπως το περπάτημα ή οι διατάσεις, τουλάχιστον για όσο η άσκηση συνεχίζεται. Η ανακούφιση, μερική ή πλήρης, επέρχεται αμέσως ή πολύ σύντομα μετά την έναρξη της κίνησης. Η ευεργετική δράση των εκούσιων κινήσεων που εκτελούν οι ασθενείς ίσως οφείλεται στην ενεργοποίηση ιδιοδεκτικών υποδοχέων των μυών που δρουν ελεγκτικά και είναι ικανοί να αποκαταστήσουν την ισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών ερεθισμάτων στα οπίσθια κέρατα του Νωτιαίου Μυελού (Clemens, Rye, & Hochman, 2006). Σαν εναλλακτική της κίνησης δράση οι ασθενείς μπορεί να

τρίβουν τα πόδια τους ή να κάνουν ζεστά ή κρύα ποδόλουτρα, όπως πρώτος ο Ekblom περιέγραψε. Η Wilkenmann και οι συνεργάτες της (2000) βρήκαν πως οι αλλαγές θερμοκρασίας ανακουφίζουν περίπου το 82% των ασθενών. Όσο με την πάροδο του χρόνου τα συμπτώματα χειροτερεύουν οι ασθενείς μπορεί να μη νιώθουν ανακούφιση με την κίνηση. Επειδή όμως αυτό αποτελεί βασικό κριτήριο θα πρέπει να ζητείται από τον ασθενή να ανακαλέσει στη μνήμη του αν στο παρελθόν υφίστατο κάτι τέτοιο. Αν η απάντηση είναι θετική τότε το κριτήριο πληρούται.

- Τα συμπτώματα επιδεινώνονται το απόγευμα ή τη νύχτα ή συμβαίνουν μόνο τότε. Όπως και στο προηγούμενο κριτήριο, σε προχωρημένη βαριά μορφή του συνδρόμου, τα συμπτώματα μπορεί να χάσουν τον κirkάδιο τύπο εμφάνισης και να διαρκούν ακόμη και όλο το 24ωρο. Στις περιπτώσεις αυτές και πάλι απαιτείται προσεκτική λήψη ιστορικού. Ο κirkάδιος τύπος των συμπτωμάτων του συνδρόμου μπορεί να σχετίζεται με τις κirkάδιες διακυμάνσεις της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, η οποία αυξάνεται το πρωί και φτάνει στα κατώτερα επίπεδα αργά το απόγευμα (Hagan et al, 1999).

*Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά* (δεν είναι απαιτούμενα για τη διάγνωση, η παρουσία τους όμως την ενισχύει):

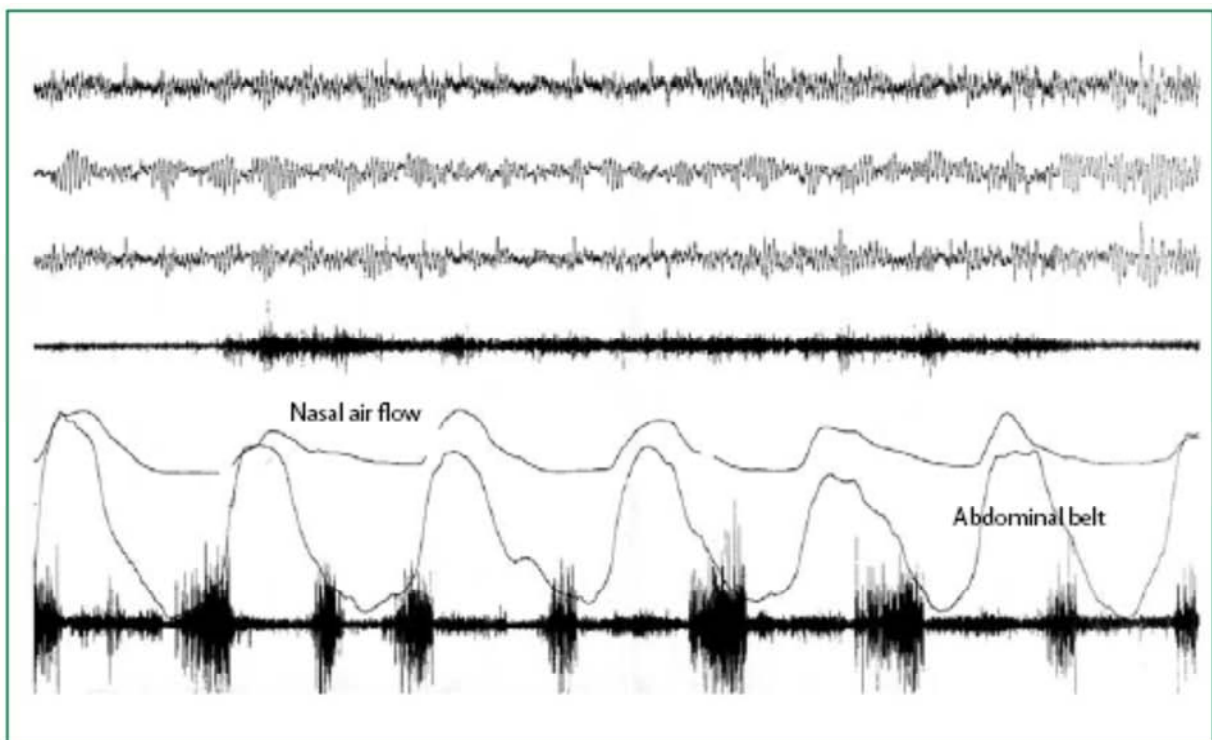
- Θετικό Οικογενειακό ιστορικό. Η συχνότητα του συνδρόμου μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ είναι τρεις με επτά φορές μεγαλύτερη σε σχέση με άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό (Allen et al., 2002; Hening et al., 2004).
- Ανταπόκριση στη θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΑΠ δείχνουν μια τουλάχιστον αρχική ανταπόκριση είτε στην L-dopa είτε σε ένα αγωνιστή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων σε πολύ χαμηλές δόσεις σε σχέση με αυτές που χορηγούνται στη νόσο του Πάρκινσον. Αυτή η αρχική όμως

ανταπόκριση μπορεί να μην είναι μόνιμη. Μάλιστα έχει προταθεί η αρχική αυτή ανταπόκριση να χρησιμοποιηθεί ως κλινική δοκιμασία επιβεβαιωτική της διάγνωσης (L-DOPA test), (Stiasny-Kolster et al., 2006).

- Παρουσία περιοδικών κινήσεων των ποδιών κατά τον ύπνο (ΠΚΠ). Πρόκειται για επαναλαμβανόμενες κινήσεις που συμβαίνουν κυρίως κατά τον ύπνο (ΠΚΠΥ) αλλά μπορεί να εμφανιστούν και στην εγρήγορση (ΠΚΠΕ) ειδικά σε ασθενείς με ΣΑΠ. Συνήθως συμβαίνει ραχιαία κάμψη του άκρου ποδός και των δακτύλων και μερική κάμψη της κνήμης, προσομοιάζοντας με το σημείο Babinski (Smith, 1992), αν και η μορφή τους μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ασθενών. Συμβαίνουν στο 80% περίπου των ασθενών με ΣΑΠ (Montplaisir et al., 1997), υποβοηθώντας τη διάγνωση, αλλά πρόκειται για μη ειδικό σύμπτωμα, συχνό και σε άλλες διαταραχές ύπνου. Πάντως η αξιολόγησή τους είναι χρήσιμη ειδικά επί πιθανού ΣΑΠ, όταν δηλαδή ικανοποιούνται τα τρία από τα τέσσερα κριτήρια (Merlino et al., 2007). Η διάγνωση των περιοδικών κινήσεων των ποδιών βασίζεται στον ορισμό της Αμερικανικής Ένωσης Διαταραχών Ύπνου (ASDA) (American Sleep Disorders Association Task Force, 1993). Οι κινήσεις αυτές καταμετρώνται με ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας του κνημιαίου μυός, κατά τη διάρκεια μελέτης ύπνου και εμφανίζονται ως μυϊκή δραστηριότητα σε μια ακολουθία τεσσάρων τουλάχιστον μυϊκών συσπάσεων, διάρκειας 0,5 – 5 sec, με μεσοδιαστήματα διάρκειας 5 – 90 sec. (Εικόνα 1). Οι μυϊκές συσπάσεις πρέπει να είναι τουλάχιστον στο 25% του εύρους των εκούσιων κινήσεων των ποδιών που ζητήθηκαν από τον ασθενή να εκτελέσει αρχικά κατά τη βαθμονόμηση πριν την μελέτη ύπνου. Όταν οι περιοδικές αυτές κινήσεις συμβαίνουν με συχνότητα μεγαλύτερη πέντε ανά ώρα ύπνου για ολόκληρη τη νύχτα (δείκτης ΠΚΠΥ) τότε θεωρούνται παθολογικές (Coleman, Pollak, & Weitzman, 1980). Οι ΠΚΠΥ συμβαίνουν κυρίως κατά τον NREM ύπνο. Όταν οι διαταραχές του ύπνου σχετίζεται

με ΠΚΠΥ, χωρίς άλλη εμφανή συνοδό αιτία για τα συμπτώματα, όπως π.χ. το ΣΑΠ, τότε τίθεται η διάγνωση της Διαταραχής των Περιοδικών Κινήσεων των Ποδιών (ΔΠΚΠ) (Diagnostic Classification Steering Committee of the American Sleep Disorders Association, 2005).

**Εικόνα 1. Μελέτη ύπνου (30 δευτερόλεπτα) ενός τυπικού ασθενή με ΣΑΠ με μια αλληλουχία ΠΚΠ κατά την αφύπνιση. (Trenkwalder, Paulus, & Walters, 2005)**



Από κάτω προς τα πάνω καταγράφονται οι ΠΚΠ της αριστερής κνήμης, αναπνευστικές καταγραφές, ηλεκτρομυογράφημα της σιαγόνας και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

Σχετικά με τη νόσο κλινικά χαρακτηριστικά

- Προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων. Η κλινική πορεία του ΣΑΠ ποικίλει αλλά σε γενικές γραμμές είναι χρόνια και προοδευτική. Όταν η εμφάνιση του συνδρόμου γίνει πριν την ηλικία των 30 ετών τότε τα συμπτώματα είναι πιο αμβληγρά και μπορεί να μη δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα τουλάχιστον μέχρι τη μέση ηλικία. Όταν η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται μετά την ηλικία των 50

ετών συχνά τα συμπτώματα είναι πιο έντονα (Allen & Earley, 2000). Σε μερικούς ασθενείς τα συμπτώματα μπορεί να είναι διαλείποντα και να εξαφανίζονται για αρκετά χρόνια (Walters et al., 1996). Στους ασθενείς με δευτεροπαθές ΣΑΠ τα συμπτώματα εκλείπουν όταν το αίτιο αντιμετωπισθεί, π.χ. μετά από μεταμόσχευση νεφρού στους νεφροπαθείς τελικού σταδίου (RLS foundation, 2008).

- Διαταραχή του ύπνου: Η διαταραχή ύπνου είναι ένα κοινό αίτιο νοσηρότητας των ασθενών που πάσχουν ιδίως από μέτρια ή βαρεία μορφή του συνδρόμου και πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη κατά το σχεδιασμό της θεραπείας. Είναι συχνά το κυρίαρχο σύμπτωμα που θα τους αναγκάσει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Τα προβλήματα στον ύπνο θεωρούνται ως χαρακτηριστικά της πλήρους έκφρασης του συνδρόμου (Allen et al., 2003). Οι λόγοι που δεν περιλαμβάνονται στα βασικά κριτήρια είναι ότι απαντώνται συχνά και σε πολλές ακόμη παθήσεις αλλά και το γεγονός πως οι ασθενείς με ήπια μορφή ΣΑΠ σπάνια παραπονούνται για προβλήματα στον ύπνο (RLS foundation, 2005). Πρόκειται για διαταραχή που αφορά τόσο στην έναρξη όσο και στη διατήρηση του ύπνου. Υπάρχει διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου και μειωμένη αποδοτικότητα. Οι ασθενείς μπορεί να κοιμούνται λιγότερο από πέντε ώρες συνολικά τη νύχτα με τελικό αποτέλεσμα η χρόνια στέρηση ύπνου που βιώνουν να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις περισσότερες άλλες χρόνιες παθήσεις που σχετίζονται με κακή ποιότητα ύπνου (Montplaisir, Lapierre, & Lavigne, 1994). Ωστόσο, παρά τον προβληματικό ύπνο, η ημερήσια υπνηλία δεν είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με ΣΑΠ. Τα κύρια συμπτώματα που αποδίδονται στη στέρηση ύπνου είναι κόπωση, αδυναμία συγκέντρωσης, μειωμένη ζωτικότητα (Pearson, 2006). Επίσης, η μειωμένη λειτουργικότητα και το αυξημένο άγχος που έχουν περιγραφεί στους ασθενείς με ΣΑΠ φαίνεται να σχετίζονται με το διαταραγμένο ύπνο (Kushida, Allen, & Atkinson, 2004).



- Φυσιολογική κλινική εξέταση: Η φυσική εξέταση αλλά και ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος είναι φυσιολογικά στο πρωτοπαθές ΣΑΠ, εκτός αν υπάρχουν συνοδά νοσήματα. Όμως ο έλεγχος είναι απαραίτητος για τον αποκλεισμό αιτίων δευτεροπαθούς ΣΑΠ αλλά και για τον αποκλεισμό νοσημάτων που προσομοιάζουν με ΣΑΠ. Προσεκτική νευρολογική εξέταση πρέπει να διερευνήσει την πιθανότητα περιφερικής νευροπάθειας ή ριζίτιδας, ενώ τα κάτω άκρα πρέπει ακόμη να ελέγχονται για πιθανά ευρήματα συμβατά με αρθρίτιδα, φλεβική ή αρτηριακή ανεπάρκεια. Μέσω του ιστορικού και του εργαστηριακού ελέγχου πρέπει ακόμη να ελεγχθεί η πιθανότητα ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη, τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, σιδηροπενίας, εγκυμοσύνης. Η μέτρηση του αιματοκρίτη, του σιδήρου και της φερριτίνης ορού είναι απαραίτητα από την αρχική κιάλας αξιολόγηση του ασθενούς. Φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης, κοντά στα κατώτερα όρια όμως, μπορεί να σχετίζονται με σοβαρότερα συμπτώματα ΣΑΠ (RLS foundation, 2008).

#### *Διαγνωστικά εργαλεία:*

Αν και η διάγνωση του ΣΑΠ παραμένει κλινική, συγκεκριμένα διαγνωστικά εργαλεία μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση σε αμφίβολες περιπτώσεις. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τα εξής:

- Μελέτη ύπνου, για τον καθορισμό των ΠΚΠ (έχει ήδη αναφερθεί στο εδάφιο: *Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά, σελ 30-31*)
- Δοκιμασία υποβαλλόμενης ακινησίας (suggested immobilization test – SIT). Η δοκιμασία αυτή προτάθηκε από τον Montplaisir και τους συνεργάτες του (1998), ως βοηθητικό μέσο στη διάγνωση του ΣΑΠ. Ζητείται από τον ασθενή να παραμείνει για 60 λεπτά ακίνητος σε μια κλίνη με κλίση 45° με τα πόδια τεντωμένα και τα μάτια ανοιχτά. Καταγράφονται τόσο οι ΠΚΠ κατά την εγρήγορση (ΠΚΠΕ), με

ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας αμφότερων των κνημιαίων μυών, όσο και η δυσφορία που αισθάνεται ο ασθενής, η οποία εκτιμάται ανά πέντε λεπτά από τον ίδιο με τη βοήθεια μιας εκατονταβάθμιας κλίμακας. Λόγω της κερκάριας κατανομής των συμπτωμάτων του ΣΑΠ η δοκιμασία προτιμάται να γίνεται το βράδυ. Η δοκιμασία SIT είναι φθηνότερη από τη μελέτη ύπνου και απαιτεί λιγότερο χρόνο, εμφανίζει όμως μεγάλες διακυμάνσεις αν επαναληφθεί στο ίδιο άτομο σε μικρό χρονικό διάστημα (Haba-Rubio & Sforza, 2006), γεγονός που περιορίζει τη διαγνωστική της χρησιμότητα.

- Ακτιγραφία (actigraphy). Πρόκειται για μικρές (μέγεθος ρολογιού), χαμηλού κόστους συσκευές που καταγράφουν κινητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου ή κατά τη δοκιμασία SIT (Εικόνα 2). Ενώ οι πρώτης γενιάς συσκευές εμφάνιζαν προβλήματα υπερεκτίμησης των ΠΚΠ (σε σύγκριση με τη μελέτη ύπνου) οι νεότερες συσκευές (PAM-RL) φαίνεται να έχουν παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με τη μελέτη ύπνου στην καταγραφή των ΠΚΠ (Sforza, Johannes, & Bassetti, 2005).

#### *Περιορισμοί των τεσσάρων βασικών κριτηρίων*

Τα τέσσερα βασικά διαγνωστικά κριτήρια, όπως περιγράφηκαν από την IRLSSG το 2003 χρησιμοποιούνται πλέον ευρύτατα τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Η ευαισθησία των κριτηρίων είναι πολύ μεγάλη και μπορούν να ανιχνεύσουν σχεδόν όλα τα περιστατικά ΣΑΠ. Άλλωστε ακόμα και η μονήρης ερώτηση «*όταν προσπαθείς να χαλαρώσεις το απόγευμα ή να κοιμηθείς τη νύχτα έχεις ποτέ νιώσει ένα δυσάρεστο συναίσθημα και ανησυχία στα κάτω άκρα που ανακουφίζεται με την κίνηση ή το περπάτημα;*», έχει εξίσου μεγάλη ευαισθησία (RLS foundation, 2008).

**Εικόνα 2. Συσκευή ακτιγραφίας**



Ωστόσο τελευταία εκφράζονται αμφιβολίες κατά πόσο τα κριτήρια αυτά και μόνο μπορούν να θέσουν ασφαλή διάγνωση αποκλείοντας νοσήματα με παρόμοια κλινική εικόνα (potential mimics). Οι Hening, Allen, Washburn, Lesage και Earley (2009) υπολόγισαν την ειδικότητα των κριτηρίων μόλις στο 84%. Έτσι, γίνεται προσπάθεια από ερευνητικές ομάδες να δημιουργηθούν δομημένες διαγνωστικές συνεντεύξεις με αυξημένη ειδικότητα που να επιτρέπουν όσο το δυνατόν ακριβέστερη διάγνωση. Στη διεθνή βιβλιογραφία τρία τέτοια διαγνωστικά εργαλεία έχουν σταθμιστεί τους τελευταίους μήνες:

- Η τηλεφωνική διαγνωστική συνέντευξη Hopkins (Hopkins telephone diagnostic interview - HTDI) με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 91% (Hening, Allen, Washburn, Lesage, & Earley, 2008)
- Ο διαγνωστικός δείκτης του ΣΑΠ (RLS – diagnostic Index, RLS-DI), ένας διαγνωστικός αλγόριθμος που αποτελείται από 10 ενότητες και συνδυάζει τα βασικά και υποστηρικτικά κριτήρια του ΣΑΠ με δεδομένα από τη μελέτη ύπνου και τη νευρολογική εξέταση των ασθενών. Η ειδικότητα φτάνει το 98,9%,

μεγαλύτερη από οποιοδήποτε άλλο διαγνωστικό αλγόριθμο και η ευαισθησία το 93% (Benes & Kohnen, 2009).

- **To Cambridge – Hopkins διαγνωστικό ερωτηματολόγιο για το ΣΑΠ (CH-RLSq).** Δημιουργήθηκε ως πρόσθετο εργαλείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΣΑΠ σε επιδημιολογικές μελέτες. Καλύπτει τα βασικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά του ΣΑΠ ενώ επιχειρεί και μια βασική διαφορική διάγνωση. Η ειδικότητα φθάνει το 94,4% και η ευαισθησία το 87,2% (Allen, Burchell, Macdonald, Hening, & Earley, 2009).

Για τα άτομα με νοητική υστέρηση και για τα παιδιά τα διαγνωστικά κριτήρια είναι τροποποιημένα και περιγράφονται στον **Πίνακα 3**.

**Πίνακας 3. Κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ σε ειδικούς πληθυσμούς (Allen et al, 2003)**

| κατηγορία                        | Περιγραφή   |
|----------------------------------|---|
| <b>Άτομα με νοητική υστέρηση</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Σημεία δυσφορίας στα κάτω άκρα (τρίγμιμο, μαλάξεις)</li> <li>2. Αυξημένη κινητική δραστηριότητα στα κάτω άκρα</li> <li>3. Τα παραπάνω εμφανίζονται ή χειροτερεύουν στην ανάπαυση</li> <li>4. Η δυσφορία στα κάτω άκρα εξαφανίζεται με τη δραστηριότητα</li> <li>5. Τα κριτήρια 1 &amp; 2 εμφανίζονται ή χειροτερεύουν μόνο το απόγευμα ή τη νύχτα</li> </ol>  |
| <b>Παιδιά</b>                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ισχύουν τα τέσσερα βασικά κριτήρια των ενηλίκων <i>και επιπλέον</i></li> <li>2. Η περιγραφή των συμπτωμάτων από το παιδί συνάδει με δυσφορία στα κάτω άκρα</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>ή</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ισχύουν τα τέσσερα βασικά κριτήρια των ενηλίκων <i>και επιπλέον</i></li> <li>2. ικανοποιούνται δύο από τα παρακάτω κριτήρια <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Διαταραχή του ύπνου</li> <li>B. Οικογενειακό ιστορικό ΣΑΠ</li> <li>Γ. Δείκτης ΠΚΠΥ &gt; 5 ανά ώρα στη μελέτη ύπνου</li> </ol> </li> </ol> |

## Διαφορική διάγνωση

Τα νοσήματα που μπορεί η κλινική εικόνα τους να υποδέεται συμπτώματα παρόμοια με του ΣΑΠ (*potential mimics*) αναφέρονται στον **Πίνακα 4**.

Υπάρχουν ωστόσο ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΠ, που το ξεχωρίζουν από παθήσεις που μιμούνται τα συμπτώματά του. (**Πίνακας 5**).

## Κλίμακες βαρύτητας

Υπάρχουν τρεις κλίμακες για την αξιολόγηση της βαρύτητας του ΣΑΠ. Η International Restless Legs Syndrome rating scale (IRLS), η κλίμακα RLS-6 και η John Hopkins RLS severity scale (JHRLSS).

Η κλίμακα **IRLS** (Walters et al., 2003), αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΠ στην κλινική πράξη (βλέπε Παράρτημα). Αποτελείται από δέκα ερωτήσεις. Πέντε από αυτές αφορούν στην ένταση των συμπτωμάτων, μία στη συχνότητα και τέσσερις στις συνέπειες του ΣΑΠ, συμπεριλαμβανομένων της ποιότητας ύπνου, της κόπωσης, της διάθεσης και της ποιότητας ζωής. Οι απαντήσεις δίνονται σε πενταβάθμια κλίμακα με το 0 να αντιπροσωπεύει την απουσία του συμπτώματος και το 4 τη μέγιστη ένταση ή συχνότητα. Το μέγιστο αποτέλεσμα είναι 40 πόντοι. (1-10 ήπιο ΣΑΠ, 11-20 μέτριο, 21-30 σοβαρό και 31-40 πολύ σοβαρό ΣΑΠ).

Η σταθμισμένη κλίμακα **RLS-6** (Kohnen et al., 2007), αποτελείται από έξι ερωτήσεις και χρησιμοποιεί μια εντεκαβάθμια κλίμακα (από 0=απουσία συμπτώματος έως και 10=πολύ σοβαρό) για να καθορίσει τη σοβαρότητα του συνδρόμου σε διαφορετικές περιόδους κατά τη διάρκεια του 24ώρου: την ώρα της κατάκλισης, κατά τη διάρκεια της νύχτας και κατά τη διάρκεια της ημέρας τόσο κατά την ανάπαυση όσο και κατά τις καθημερινές δραστηριότητες. Επιπλέον οι ασθενείς θα πρέπει αξιολογούν την ποιότητα του ύπνου και την πιθανή ημερησία

κόπωση ή/και υπνηλία. Με την κλίμακα καθορίζονται μεταβολές τόσο σε ημερήσια όσο και σε εβδομαδιαία βάση.

#### Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση ΣΑΠ (RLS foundation, 2008)

##### Παθήσεις που σχετίζονται με ανησυχία στα κάτω άκρα

- Ακαθυσία προκαλούμενη από νευροληπτικά (κινητική ανησυχία, παρατηρείται σε τοξική αντίδραση σε φαινοθειαζίνες)
- Δυσφορία θέσης (οφείλεται σε πίεση νεύρων ή περιορισμό της αιματικής ροής μετά από παρατεταμένη ακινησία)
- Επαναλαμβανόμενες, εκούσιες κινήσεις των κάτω άκρων (fidgets)
- Νευρικές κινήσεις των ποδιών
- Ακούσιες κινήσεις των ποδιών (ΠΚΠ, Διαταραχή Ρυθμικών Κινήσεων, Ιδιονωτιαίος μυόκλονος κατά την έναρξη του ύπνου)

##### Παθήσεις που σχετίζονται με δυσφορία των κάτω άκρων

- Περιφερική νευροπάθεια
- Νυχτερινές κράμπες
- Αρτηριακή ανεπάρκεια – διαλείπουσα χωλότητα
- Κνησμός
- Αρθρίτιδα
- Επώδυνες μυοπάθειες
- Φλεβική ανεπάρκεια – κίρσοι κάτω άκρων
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Δεσμιδώσεις (μικρές, ακούσιες, μυϊκές συσπάσεις, ορατές κάτω από το δέρμα)

##### Παθήσεις που συνδυάζουν ανησυχία και δυσφορία στα κάτω άκρα

- Επώδυνα πόδια και κινούμενα δάκτυλα (καυστικό άλγος στα πόδια και επαναλαμβανόμενες κινήσεις των δακτύλων)
- Υπνικά τινάγματα (ακούσιες κινήσεις των ποδιών κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο)

**Πίνακας 5. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ΣΑΠ που το ξεχωρίζουν από άλλες παθήσεις (Allen & Earley, 2001)**

|   |
|---|
| 1. Τα συμπτώματα εμφανίζονται στην ανάπαυση ή την κατάκλιση και δεν σχετίζονται με την στάση του σώματος  |
| 2. Δεν πρόκειται για ακούσιες κινήσεις αλλά για μια εσωτερική τάση του ασθενούς να μετακινήσει τα πόδια του   |
| 3. Υπάρχει συνήθως ένα χρονικό διάστημα κατά το 24ωρο που τα συμπτώματα δεν υπάρχουν<br>Η εμφάνισή τους ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό, με κύρια εντόπιση στο τέλος της ημέρας |
| 4. Η κίνηση των ποδιών ανακουφίζει αμέσως (έστω και μερικώς) τα συμπτώματα  |
| 5. Η ανακούφιση διαρκεί όσο και η κίνηση των ποδιών και τα συμπτώματα μπορεί αμέσως να επανέλθουν   |
| 6. Δεν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση στα προσβεβλημένα άκρα  |

Τέλος, η κλίμακα βαρύτητας **John Hopkins (JHRLSS)**, ήταν η πρώτη που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, όμως όπως και η RLS-6 έχουν πλέον μικρή εφαρμογή στην κλινική πράξη. Αποτελείται από μια ερώτηση σχετική με τη συνήθη ώρα έναρξης των συμπτωμάτων. Οι απαντήσεις δίνονται σε τετραβάθμια κλίμακα (0=απουσία συμπτωμάτων, 1=συμπτώματα μόνο την ώρα της κατάκλισης, 2=νυχτερινά και απογευματινά συμπτώματα και τέλος 3=ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα). Πρόκειται για μια σύντομη, σταθμισμένη, εύκολη στην χρήση κλίμακα, όχι όμως ιδιαίτερα ευαίσθητη για αξιολόγηση της ανάγκης για θεραπεία (Kohnen et al., 2007).

### **Επιπτώσεις του ΣΑΠ**

- **Διαταραχή του ύπνου.** Είναι ένα κοινό αίτιο νοσηρότητας των ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ και το κυρίαρχο σύμπτωμα που θα τους στείλει στο γιατρό (έχει ήδη περιγραφεί στη σελ 32, στα διαγνωστικά κριτήρια).
- **Μείωση των γνωσιακών λειτουργιών** (Washburn et al., 2003): Οι επηρεασμένες γνωσιακές λειτουργίες στο ΣΑΠ φαίνεται να σχετίζονται κυρίως με την διαταραχή

του ύπνου και όχι με τα κινητικά συμπτώματα. Το μη θεραπευμένο ΣΑΠ φαίνεται να σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση των γνωσιακών λειτουργιών όμοια με αυτή που βιώνουν υγιή άτομα έπειτα από 36 ώρες στέρησης ύπνου (Pearson et al., 2006).

- **Επηρεασμένη ποιότητα ζωής.** Η ποιότητα ζωής είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΣΑΠ, μετρούμενη με ειδικά ερωτηματολόγια όπως το SF-36 (βλέπε Παράρτημα), ή με ειδικές για το ΣΑΠ κλίμακες. Η μείωση που παρατηρείται είναι συγκρίσιμη με αυτή άλλων κοινών χρονιών σοβαρών ασθενειών όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης ή οι καρδιοπάθειες (Allen et al., 2005). Σε ευπαθείς ομάδες, όπως οι νεφροπαθείς αιμοκαθαιρόμενοι η επίπτωση του ΣΑΠ στην ποιότητα ζωής είναι ακόμη μεγαλύτερη (Gigli et al., 2004), ενώ το ΣΑΠ αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα (Winkelman et al, 1996).
- **Άγχος και καταθλιπτικά συμπτώματα.** Πτωχή ψυχική υγεία ή και συγκεκριμένες ψυχικές παθήσεις, όπως το άγχος και η κατάθλιψη σχετίζονται με το ΣΑΠ, όπως έχουν δείξει πληθυσμιακές μελέτες (Rothdach et al., 2000). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι ασθενείς με ΣΑΠ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παρουσίασαν υψηλότερο επιπολασμό για κάθε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, κρίσεις πανικού και γενικευμένη διαταραχή άγχους (Winkelmann et al., 2005).

### **Παθοφυσιολογία του ΣΑΠ**

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΠ δεν είναι απόλυτα γνωστή. Τα δεδομένα που υφίστανται ως σήμερα προέρχονται από τέσσερα πεδία έρευνας σχετικά με:

#### *1. Τον εντοπισμό της βλάβης στα πλαίσια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.)*

Καταρχήν η αρνητική επίδραση στα συμπτώματα του συνδρόμου όλων των νευροληπτικών που διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σε συνδυασμό με την



απουσία τέτοιας επίδρασης από τη **Δομπεριδόνη (Cilroton)** η οποία δεν διέρχεται το φραγμό, τοποθετούν τη βλάβη εντός του Κ.Ν.Σ.. Η κλινική εικόνα των ΠΚΠ, που προσομοιάζουν με το σημείο Babinski και η εμφάνιση τους ακόμη και μετά από πλήρη διατομή του Νωτιαίου Μυελού ή σε νεογνά με ανεγκεφαλία οδηγούν στο υποφλοιώδες τμήμα του Κ.Ν.Σ..

Νευροφυσιολογικές μελέτες καθώς και νευροαπεικονιστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional MRI) είναι σε συμφωνία με τα παραπάνω. Τα προκλητά δυναμικά και τα αντανακλαστικά είναι συνήθως φυσιολογικά (Bucher, Trenkwalder, & Oertel, 1996). Στη λειτουργική MRI η ύπαρξη υποκειμενικών συμπτωμάτων σχετίζεται με αυξημένη αιματική ροή στο θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα (Bucher, Seelos, Oertel, Reiser, & Trenkwalder, 1997). Τα κινητικά φαινόμενα του ΣΑΠ σχετίστηκαν με αυξημένο σήμα της λειτουργικής MRI στον ερυθρό πυρήνα και στο δικτυωτό σχηματισμό, ενώ στο φλοιό δεν καταγράφηκε καμία δραστηριότητα, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στις εκούσιες κινήσεις. Η ακούσια φύση των κινητικών συμπτωμάτων υποστηρίζεται επίσης από την έλλειψη του προκλητού δυναμικού Bereitschaft (Trenkwalder, et al., 1993).

Μελέτες που χρησιμοποίησαν δεδομένα από τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και από τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) έδωσαν είτε φυσιολογικά (Trenkwalder et al., 1999) είτε οριακά παθολογικά (Turjanski, Lees, & Brooks, 1999) αποτελέσματα, υποδεικνύοντας μια ήπια ντοπαμινεργική δυσλειτουργία σε συγκεκριμένα μέρη του εγκεφάλου.

## *2. Τις φαρμακευτικές επιδράσεις αγωνιστών και ανταγωνιστών της ντοπαμίνης*

Οι μελέτες με φαρμακευτικούς παράγοντες γενικά συμφωνούν σε μια μειωμένη δραστηριότητα του ντοπαμινεργικού, οπιοειδούς και σεροτονινικού συστήματος σε αντίθεση με μια αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα (Walters & Henning, 1987).

### 3. *Τη συσχέτιση με την έλλειψη σιδήρου*

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή ντοπαμίνης και επίσης παίζει σπουδαίο ρόλο στην συνάφεια του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή με τους υποδοχείς του. Η χορήγηση σιδήρου τόσο από του στόματος όσο και ενδοφλέβια έχει ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα σε πολλούς ασθενείς του συνδρόμου. Μειωμένα επίπεδα σιδήρου έχουν βρεθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αλλά και σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε νευρώνες που διαθέτουν ντοπαμίνη (Allen & Earley, 2007).

### 4. *Τη γενετική του συνδρόμου (θα περιγραφεί στην παρακάτω ενότητα)*

## **Γενετική**

Ο οικογενής χαρακτήρας του ιδιοπαθούς ΣΑΠ έχει ήδη αναφερθεί (σελ 26). Η κλινική εικόνα του συνδρόμου σε μια οικογένεια μπορεί να ποικίλει με ορισμένα άτομα να εμφανίζουν συμπτώματα λίγες φορές κατά τη διάρκεια της ζωής τους ενώ άλλα μέλη της οικογένειας, βαρύτερα προσβεβλημένα, να υποφέρουν από έντονη κινητική συμπτωματολογία και διαταραχές του ύπνου (Trenkwalder, Hogl, & Winkelmann, 2009).

Μια μελέτη που αφορούσε μονοζυγωτικούς διδύμους με ΣΑΠ, έδειξε υψηλή διεισδυτικότητα του συνδρόμου (όλοι οι συμμετέχοντες είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό), μεγάλου βαθμού ταύτιση μεταξύ των διδύμων, αλλά και φαινοτυπική ποικιλομορφία όσον αφορά στην ηλικία έναρξης και στη βαρύτητα των συμπτωμάτων (Ondo, Vuong, & Wang, 2000), ενισχύοντας την άποψη πως γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με την οικογενή εμφάνιση του συνδρόμου.

Γονιδιακές μελέτες σε οικογένειες που εμφανίζουν το συγκεκριμένο σύνδρομο, υπέδειξαν οκτώ γενετικούς τόπους που πιθανόν εμπλέκονται με το σύνδρομο, αλλά ακόμα δεν έχει ανιχνευθεί συγκεκριμένη παραλλαγή αλληλουχίας με τη μέθοδο αυτή. Βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι η ασθένεια κληρονομείται ως υπολειπόμενη, ανιχνεύθηκε σύνδεση με το

χρωμόσωμα 12q (RLS1) σε γαλλοκαναδική οικογένεια. Περαιτέρω μελέτες σε ιταλικές, αμερικάνικες, καναδικές και γερμανικές οικογένειες, έδειξαν ότι υπάρχει σύνδεση με τα χρωμοσώματα 14q (RLS2), 9p (RLS3) 20p (RLS4) και 2q (RLS5) με βάση όμως το μοντέλο της κυρίαρχης κληρονομικότητας. Δύο ακόμη γενετικοί τόποι ανιχνεύθηκαν σε μία οικογένεια με ΣΑΠ στα χρωμοσώματα 4q και 17p με βάση το κυρίαρχο αυτοσωμικό μοντέλο, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για σύνδεση και με το χρωμόσωμα 19p (Trenkwalder et al., 2009).

Η Winkelmann και οι συνεργάτες της (2002) επιχείρησαν να εξηγήσουν αυτή την ποικιλότητα στον τρόπο κληρονομικότητας. Υποστήριξαν πως υπάρχει διαφορά στον τρόπο κληρονομικότητας μεταξύ οικογενειών με πρώιμη (< 30 ετών) και όψιμη εμφάνιση της διαταραχής. Ενώ στην πρώτη περίπτωση είναι ξεκάθαρο το αυτοσωμικό – επικρατούν μοντέλο κληρονομικότητας, στη δεύτερη πιθανολογείται ένα ολιγογονιδιακό μοντέλο με επίδραση περιβαλλοντολογικών παραγόντων.

Περαιτέρω μελέτες επιχειρούν πλέον να εντοπίσουν στους παραπάνω γενετικούς τόπους συγκεκριμένα αλληλόμορφα που μπορεί να σχετίζονται με το ΣΑΠ. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: είτε αναλύοντας συγκεκριμένα "ύποπτα" γονίδια που εμπλέκονται στις ντοπαμινεργικές διαδικασίες, είτε με μελέτες συσχέτισμού που συγκρίνουν τη συχνότητα διάφορων αλληλομόρφων στον εξεταζόμενο πληθυσμό (ασθενείς με ΣΑΠ) και σε ομάδα ελέγχου. Το γεγονός ότι ένα αλληλόμορφο εμφάνισε μεγαλύτερη συχνότητα στον υπό εξέταση πληθυσμό, αποτελεί απόδειξη ότι το αλληλόμορφο αυτό ή ο γονότυπος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών μπορούν να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες και για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου (Trenkwalder et al., 2009).

Ήδη υπάρχουν κάποιοι συσχετισμοί για αλληλόμορφα που κωδικοποιούν τα ένζυμα MAOA και MAOB (Desautels et al., 2002). Τα ένζυμα αυτά συμμετέχουν στον καταβολισμό

της ντοπαμίνης μέσω της οξειδωτικής απαμίνωσης και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με διαφορετικές ενζυμικές δραστηριότητες. Μια υψηλά ενεργή αλληλουχία του MAOA συσχετίστηκε με το ΣΑΠ στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες. Επίσης άλλη μελέτη έδειξε σημαντική συσχέτιση με αλληλόμορφα που κωδικοποιούν τη συνθάση του νευρωνικού οξειδίου του αζώτου (NOS1), υποδηλώνοντας ανάμειξη της οδού NO/αργινίνης στην παθογένεση του ΣΑΠ (Winkelman et al., 2008).

Τέλος, γονίδια που έχουν συσχετισθεί με το ΣΑΠ, όπως τα MEIS1, BTBD9, MAP2K5 και LBXCOR1 φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπτυξιακή πορεία σημαντικών λειτουργιών του ΚΝΣ (Winkelman et al., 2007).

### **Θεραπεία του ΣΑΠ**

Το πρώτο βήμα για τη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής στο ΣΑΠ είναι να καθοριστεί η βαρύτητα και η συχνότητα των συμπτωμάτων. Με βάση τα παραπάνω το ΣΑΠ κατατάσσεται σε (RLS foundation, 2008):

- **Διαλείπον ΣΑΠ.** Πρόκειται για μορφή του συνδρόμου που είναι αρκετά σοβαρή ώστε να απαιτεί θεραπεία αλλά τα συμπτώματα εμφανίζονται αραιά και δεν χρειάζεται καθημερινή θεραπεία.
- **Καθημερινό ΣΑΠ.** Συχνό και αρκετά σοβαρό, απαιτεί καθημερινή αντιμετώπιση.
- **Ανθεκτικό ΣΑΠ.** Καθημερινό ΣΑΠ, που θεραπεύεται με τουλάχιστον ένα αγωνιστή της ντοπαμίνης στις συνήθεις δόσεις με ένα από τα παρακάτω αποτελέσματα:
  1. Αδυναμία να επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα.
  2. Ανταπόκριση που μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, παρά την αύξηση της δόσης.
  3. Μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες
  4. Ενίσχυση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation), παρά η ρύθμιση της δόσης.

Ένας θεραπευτικός αλγόριθμος με βάση την παραπάνω κατάταξη παρουσιάζεται στον **Πίνακα 6**.

**Μη φαρμακευτική θεραπεία:** Οι βασικές αρχές της μη φαρμακευτικής θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Φαρμακευτική θεραπεία:** Η θεραπεία του ΣΑΠ με φαρμακευτικούς παράγοντες έχει σκοπό την ανακούφιση των αισθητικοκινητικών συμπτωμάτων και της διαταραχής ύπνου. Πρόκειται για συμπτωματική αντιμετώπιση που δε θεραπεύει το σύνδρομο. Πραγματική θεραπεία είναι δυνατό να υπάρχει μόνο σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΣΑΠ, αντιμετωπίζοντας την υποβόσκουσα αιτία (διορθώνοντας για παράδειγμα τη σιδηροπενική αναιμία). Τα μόνα φάρμακα που έχουν επίσημη από τον FDA ένδειξη για την αντιμετώπιση του ΣΑΠ είναι η **Ροπινιρόλη** (έλαβε έγκριση το Μάιο του 2005) και η **Πραμιπεξόλη** (εγκρίθηκε το Νοέμβριο του 2006). Έχουν εγκριθεί για το μέτριο προς σοβαρό ιδιοπαθές ΣΑΠ (IRLS score >15) με χορήγηση μιας δόσης του σκευάσματος 1-3 ώρες πριν την κατάκλιση. Οι παραπάνω επιλογές αφορούν μια μερίδα ασθενών ενώ άλλοι παράγοντες, χωρίς επίσημη έγκριση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άλλες κλινικές μορφές ή όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν αγωνιστές της ντοπαμίνης (RLS foundation, 2008).

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες ανά κατηγορία που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΑΠ είναι οι εξής:

- **Ντοπαμινεργικοί παράγοντες**

Είναι η βασική σύγχρονη θεραπευτική επιλογή. Χορηγούνται σε δόσεις πολύ μικρότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στη νόσο του Πάρκινσον με αποτέλεσμα βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι δυσκινησίες, η αυξημένη παρόρμηση, οι ψυχωσικές εκδηλώσεις και οι ψευδαισθήσεις να είναι σπάνιες (RLS foundation, 2008).

Η πρόδρομος της ντοπαμίνης ουσία **Λεβοντόπα** ήταν το πρώτο ντοπαμινεργικό που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του ΣΑΠ, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα

τόσο στη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ όσο και των ΠΚΠ (Hening et al., 1999). Στον εγκέφαλο μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Χορηγείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της δεκαρβοξυλάσης (**Καρβιντόπα ή Βενσερασίδη**) για αποφυγή περιφερικού καταβολισμού της, αλλά και για αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται σε περιφερικές δράσεις (ναυτία, υπόταση). Η ουσία κυκλοφορεί στη χώρα μας με τις εμπορικές ονομασίες **Sinemet (καρβιντόπα/λεβοντόπα)** και **Madopar (υδροχλωρική βενσερασίδη/λεβοντόπα)**. Οι συνήθεις χορηγούμενες δόσεις στο ΣΑΠ κυμαίνονται από 50 έως και 200mg Λεβοντόπα.

Η αποτελεσματικότητά της από την πρώτη κόλας χορήγηση, σε χαμηλή δόση μια ώρα πριν την κατάκλιση, την καθιστά πρώτης επιλογής φάρμακο για το **διαλείπον ΣΑΠ** (RLS foundation, 2008), αλλά και κατάλληλη για χρήση στην επιβεβαιωτική της διάγνωσης του ΣΑΠ κλινική δοκιμασία, γνωστή ως L-DOPA test (Stiasny-Kolster et al, 2006). Ωστόσο υπάρχουν κάποια μειονεκτήματα που καθιστούν προβληματική τη χρήση της στο καθημερινό ΣΑΠ.

Πέρα από το γεγονός ότι το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της, που περιλαμβάνει ναυτία, εμέτους, κεφαλαλγία, υπνηλία και ζάλη, είναι χειρότερο από αυτό των νεότερων αγωνιστών της ντοπαμίνης (Ροπινιρόλη, Πραμιπεξόλη) η Λεβοντόπα πολύ γρήγορα, μέσα σε τέσσερις κιόλας εβδομάδες, μπορεί να παρουσιάσει το **φαινόμενο της ενίσχυσης των συμπτωμάτων (augmentation)** (Hening, 2007). Ακόμη, η κλασική μορφή της Λεβοντόπα έχει μικρή διάρκεια δράσης με αποτέλεσμα το φαινόμενο της επανεμφάνισης των συμπτωμάτων (**rebound**) στο δεύτερο μισό της νύχτας ή το πρωί λόγω πτώσης των επιπέδων του φαρμάκου. Οι μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης του φαρμάκου, σε συνδυασμό με την κλασική μορφή, μπορούν όμως να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα αυτό. (Hening, Allen, Earley, Picchiatti, & Silber, 2004).

Πίνακας 6. Θεραπευτικός αλγόριθμος ΣΑΠ (RLS foundation, 2008)

| Μη φαρμακευτική θεραπεία   | Φαρμακευτική θεραπεία  |
|--|--|
| <b>Διαλείπον ΣΑΠ</b>   |  |
| 1. Υγιεινές συνήθειες ύπνου και αποφυγή αλκοόλ και καφεΐνης<br>2. Ήπια προς μέτρια σωματική δραστηριότητα<br>3. Ζεστά ή κρύα ποδόλουτρα<br>4. Πνευματικές δραστηριότητες (σταυρόλεξα, πάζλ, βιντεοπαιχνίδια)<br>4. Προγραμματισμός των καθιστικών δραστηριοτήτων το πρωί<br>5. Αποφυγή ή ελάττωση φαρμάκων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα (αντικαταθλιπτικά, αντιεμετικά όπως η μετοκλοπραμίδη και αντισταμινικά με κατασταλτική δράση, Λίθιο) | 1. Καρβιντόπα/λεβοντόπα, 25 mg/100 mg, ή βραδείας αποδέσμευσης (CR), 25 mg/100 mg<br>2. Αγωνιστές της Ντοπαμίνης, όπως η Πραμιπεξόλη ή η Ροπινιρόλη<br>3. Ήπια οπιοειδή αναλγητικά όπως η Προποξυφαΐνη, η Κωδεΐνη ή η Τραμανδόλη<br>4. Κατασταλτικά υπνωτικά όπως η Κλοναζεπάμη, η Τριαζολάμη ή η Ζολπιδέμη  |
| <b>Καθημερινό ΣΑΠ</b>  |  |
| Όπως περιγράφηκαν παραπάνω   | 1. Εγκεκριμένοι αγωνιστές της Ντοπαμίνης όπως η Πραμιπεξόλη ή η Ροπινιρόλη<br>2. Γκαμπαπεντίνη<br>3. Άλλοι αγωνιστές της ντοπαμίνης<br>4. Ήπια έως μέτρια οπιοειδή αναλγητικά όπως η Κωδεΐνη, η Υδροκοδόνη, η Οξυκοδόνη και η Τραμανδόλη   |
| <b>Ανθεκτικό ΣΑΠ</b>   |  |
| Όπως περιγράφηκαν παραπάνω   | 1. Αλλαγή σε διαφορετικό αγωνιστή της ντοπαμίνης, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που δεν είναι εγκεκριμένοι από τον FDA για τη θεραπεία του ΣΑΠ ή αύξηση της δόσης.<br>2. Αλλαγή σε ένα αντεπιληπτικό όπως η Γκαμπαπεντίνη.<br>3. Προσθήκη στη θεραπεία και ενός δεύτερου παράγοντα όπως η Γκαμπαπεντίνη ή ένα κατασταλτικό υπναγωγό ή ισχυρό οπιοειδές όπως η Μεθαδόνη<br>4. Πιθανή κυκλική εναλλαγή των φαρμάκων ή προσωρινή διακοπή τους |

Πέρα όμως από τη Λεβοντόπα που μετατρέπεται σε ντοπαμίνη στον εγκέφαλο, στη θεραπεία του ΣΑΠ χρησιμοποιούνται οι **αγωνιστές της ντοπαμίνης**, ουσίες δηλαδή που συνδέονται με τους υποδοχείς της και ασκούν παρόμοια δράση. Σε σύγκριση με τη Λεβοντόπα οι αγωνιστές έχουν μεγαλύτερους χρόνους ημίσειας ζωής, ενώ έχουν παρασκευαστεί και μορφές παρατεταμένης ή διαδερμικής αποδέσμευσης, καθιστώντας τους παράγοντες αυτούς πολύτιμους στη θεραπεία του **καθημερινού ΣΑΠ**. Οι πρώτοι αγωνιστές που φάνηκαν αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ήταν η **Βρωμοκρυπτίνη** (Walters, Hening, Kavey, Chokroverty, & Gidro-Frank, 1998) και η **Περγολίδα** (Trenkwalder et al., 2004). Πρόκειται για παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας (εργοταμίνης) που όμως έχουν ενοχοποιηθεί για βαλβιδοπάθειες (Lanier, 2003; Schade, Andersohn, Suissa, Haverkamp, & Garbe, 2007) και ινωτικές βλάβες (Agarwal, Fahn, & Frucht, 2004). Άξιος αναφοράς είναι κι ένας ακόμη αγωνιστής της ντοπαμίνης, παράγωγο επίσης της ερυσιβώδους ολύρας, η **Καμπεργολίνη**, με πολύ μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (40 ώρες) και πολύ μικρές πιθανότητες να εμφανίσει το φαινόμενο της ενίσχυσης (Stiasny-Kolster et al., 2004). Η **Λισουρίδη** είναι ένας ακόμη παράγοντας της κατηγορίας αυτής, χορηγείται διαδερμικά και θεωρείται ότι προκαλεί σε μικρότερο βαθμό ίνωση (Benes, 2006).

Οι σοβαρές επιπλοκές που μπορούν να εμφανιστούν στη θεραπεία με τους παραπάνω παράγοντες έχουν περιορίσει τη χρήση τους και τους έχουν ουσιαστικά αντικαταστήσει με νεότερους αγωνιστές, μη εργοταμινικούς, με κύριους εκπροσώπους τους εγκεκριμένους για τη θεραπεία του ΣΑΠ παράγοντες **Ροπινιρόλη (Requip)** και **Πραμιπεξόλη (Mirapexin)**, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα τόσο στα αισθητικά όσο και στα κινητικά συμπτώματα, μείωση των ΠΚΠ, βελτίωση της ποιότητας ύπνου και ελαχιστοποίηση των συνεπειών του ΣΑΠ (Allen et al., 2004; Partinen et al., 2006; Trenkwalder et al., 2004; Winkelman et al., 2006; Hansen et al., 2009). Έχουν πιο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, υπόταση, υπνηλία, κόπωση) από τους εργοταμινικούς παράγοντες αλλά απαιτούν τιτλοποίηση για να



επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το φαινόμενο της ενίσχυσης είναι πιο σπάνιο σε σχέση με τη Λεβοντόπα.

Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται είναι για την Ροπινιρόλη αρχικά 0,25 mg με σταδιακή αύξηση κάθε τρεις ημέρες, προς αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών, με μέγιστη δόση τα 4mg. Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε δόσεις μεταξύ 1 και 2,5mg/ημέρα. Για την Πραμιπεξόλη η αρχική δόση είναι 0,125mg με σταδιακή αύξηση έως τα 0,75mg το μέγιστο, με μια μέση αποτελεσματική δόση στα 0,375mg (RLS foundation, 2008). Λιγότερη εμπειρία υπάρχει για έναν άλλο μη εργοταμινικό αγωνιστή, την **Ροτιγοτίνη**, που χορηγείται διαδερμικά και φαίνεται να προκαλεί ακόμα πιο σπάνια το φαινόμενο της ενίσχυσης (Oertel et al., 2008).

Πάντως μια πρόσφατη μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούσαν τη χρήση των μη εργοταμινικών αγωνιστών, επιβεβαίωσε μεν την αποτελεσματικότητά τους, δείχνοντας στατιστικά σημαντική μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, όμως έδειξε και πως μια σημαντική μερίδα των ασθενών διακόπτει την αγωγή λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (Baker, White, & Coleman, 2007).

- **Οπιοειδή**

Ενώ η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ περιγράφηκαν ήδη από τον Willis το 17<sup>ο</sup> αιώνα, τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι λίγα και η χρήση τους βασίζεται κυρίως στις απόψεις των αυθεντιών του ΣΑΠ. Υπάρχει βέβαια μια παλαιότερη διπλή τυφλή μελέτη που παρουσιάζει την **Οξυκοδόνη** (Walters et al., 1993) ως αποτελεσματική θεραπεία, μια μικρή μελέτη στην οποία η **Μεθαδόνη** (Ondo, 2005) φαίνεται να ανακουφίζει τα συμπτώματα σε ανθεκτικό ΣΑΠ και μια αναδρομική μελέτη που αφορά γενικά στη χρήση οπιοειδών στο ΣΑΠ και έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Walters et al., 2001). Όλα τα οπιοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν, η **Τραμανδόλη (Oxxalgan)**

όμως φαίνεται να έχει ένα προβάδισμα (Lauerma & Marrkula, 1999) λόγω της μικρής πιθανότητας εθισμού και της συνταγογράφησης χωρίς περιορισμούς, σε αντίθεση με τα άλλα οπιούχα (στην Ελλάδα όμως υπάρχουν περιορισμοί). Επίσης, όπως έχει ήδη αναφερθεί η Μεθαδόνη είναι αποτελεσματική σε πολύ σοβαρό ΣΑΠ, με σχεδόν συνεχή συμπτώματα, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της.

Τα οπιοειδή λοιπόν αποτελούν μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στους ντοπαμινεργικούς παράγοντες. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε διακεκομμένα στο διαλείπον ΣΑΠ είτε συστηματικά στο καθημερινό. Υπάρχει ποικιλία επιλογών με ήπια, μέτρια ή ισχυρή δράση. Περιπτώσεις ενίσχυσης των συμπτωμάτων δεν περιγράφονται με εξαίρεση την Τραμανδόλη (Earley & Allen, 2006). Τα φάρμακα αυτά όμως μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, υπνηλία, γνωσιακά ελλείμματα, υπνική άπνοια, καταστολή ενώ σε μεγάλες δόσεις, ειδικά οι ουσίες με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, σχετίζονται με ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης (Henning, 2007).

- **Αντιεπιληπτικά**

Το πρώτο αντιεπιληπτικό που έδειξε αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του ΣΑΠ ήταν η **Καρβαμαζεπίνη (Tegretol)**, σε μια διπλή τυφλή μελέτη 25 χρόνια πριν (Telstad et al., 1984). Πλέον δε χρησιμοποιείται ευρέως. Αντίθετα ένας νεότερος παράγοντας της κατηγορίας αυτής, η **Γκαμπαπεντίνη (Neurontin)** παρουσιάζεται ως ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην θεραπεία του ΣΑΠ (Garcia-Borreguero et al., 2002), με συγκρίσιμη με τη Ροπινιρόλη ανακούφιση των συμπτωμάτων (Happe, Sauter, Klosch, Saletu, & Zeitlhofer, 2003) και η χρήση του συνεχώς επεκτείνεται.

Πρόκειται για καλά ανεκτό φάρμακο με λίγες αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες λόγω της νεφρικής του κάθαρσης, που μπορεί όμως να προκαλέσει καταστολή, δερματολογικές παθήσεις, ηπατικές διαταραχές, καταστολή του μυελού των οστών καθώς

και αταξία (στους ηλικιωμένους). Είναι κατάλληλο για ασθενείς με ΣΑΠ και περιφερική νευροπάθεια, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με επίμονη διαταραχή του ύπνου, παρά την αρχική θεραπεία, λόγω της ήπιας κατασταλτικής της δράσης. Είναι γενικά μια καλή επιλογή για ασθενείς που δεν απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία με ντοπαμινεργικά (RLS foundation, 2008).

Για ένα ακόμη φάρμακο της κατηγορίας αυτής, την **Πρεγκαμπαλίνη (Lyrica)**, υπάρχουν κάποια αρχικά δεδομένα αποτελεσματικότητας στα συμπτώματα του συνδρόμου (Sommer et al., 2007). Η Πρεγκαμπαλίνη είναι επίσης ιδιαίτερα αποτελεσματική, όπως και η Γκαμπαπεντίνη, στην περιφερική νευροπάθεια.

- **Κατασταλτικά – Υπναγωγά (βενζοδιαζεπίνες)**

Οι βενζοδιαζεπίνες και συγκεκριμένα η **Κλοναζεπάμη (Rivotril)**, ήταν από τα φάρμακα που πρωτοχρησιμοποιήθηκαν στο ΣΑΠ, ωστόσο ασφαλή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους δεν υπάρχουν. Είναι χρήσιμες για την αντιμετώπιση των νυχτερινών συμπτωμάτων, λόγω της ιδιότητάς τους να εισάγουν και να διατηρούν τον ύπνο. Θεωρούνται καλή συμπληρωματική αγωγή όταν τα ντοπαμινεργικά αντιμετωπίσουν μεν τα συμπτώματα, η αϋπνία όμως επιμένει. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη θεραπεία με ντοπαμινεργικά.

Η μακρά διάρκεια ημίσειας ζωής όμως της Κλοναζεπάμης, ενώ την καθιστά αποτελεσματική για ολόκληρη τη διάρκεια της νύχτας, αυξάνει και της πιθανότητες ημερήσιας υπνηλίας και γνωσιακών διαταραχών σε σχέση με μικρότερης διάρκειας βενζοδιαζεπίνες, για τις οποίες όμως τα δεδομένα είναι ακόμη λιγότερα. Είναι φθηνά φάρμακα, απαιτείται όμως αυστηρή παρακολούθηση της χορήγησής τους εξαιτίας του κινδύνου κατάχρησης και εθισμού (Hening, 2007; RLS foundation, 2008).

### *Το φαινόμενο της ενίσχυσης (Augmentation)*

Πρόκειται για μια ιατρογενή επιδείνωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, μετά από μια αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία, ή οποία έχει σημαντική διάρκεια (τουλάχιστον πέντε από τις επτά ημέρες της εβδομάδας) και δεν οφείλεται σε άλλα αίτια (απώλεια αίματος, έναρξη νέας αγωγής, αλλαγή των δραστηριοτήτων). Μπορεί να εμφανιστεί είτε ως μια «παράδοξη ανταπόκριση» στη φαρμακευτική αγωγή (τα συμπτώματα επιδεινώνονται με την αύξηση της δόσης και βελτιώνονται με τη μείωσή της) ή ως εμφάνιση των συμπτωμάτων δύο ή περισσότερες ώρες νωρίτερα από ότι πριν την έναρξη της θεραπείας (RLS foundation, 2008).

Όλοι οι ντοπαμινεργικοί παράγοντες μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν ενίσχυση. Η Λεβοντόπα, έχει το χειρότερο προφίλ, με περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που λαμβάνουν καθημερινά το φάρμακο να εμφανίζουν το φαινόμενο (Allen & Earley, 1996), καθιστώντας το φάρμακο ακατάλληλο για συνεχή χορήγηση. Οι αγωνιστές της ντοπαμίνης εμφανίζουν ενίσχυση πιο σπάνια, με μικρότερη βαρύτητα και μετά από πολύ πιο μακροχρόνια χορήγηση (μήνες ή έτη συνεχούς λήψης) σε σχέση με τη Λεβοντόπα. Ακόμη συνήθως δεν απαιτείται πλήρης διακοπή του φαρμάκου, αλλά απλά μείωση της δοσολογίας για την υποστροφή του φαινομένου. Η χρήση παραγόντων με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (όπως η Καμπεργολίνη) ή σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να μειώσουν τις εκδηλώσεις του φαινομένου (RLS foundation, 2008). Επίσης άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΑΠ και ασθενείς με νευροπάθεια φαίνεται να εμφανίζουν ενίσχυση σε μικρότερο ποσοστό (Ondo, Romanyshyn, Dat Vuong, & Lai, 2004).

Ο μόνος μη ντοπαμινεργικός παράγοντας που εμφανίζει το φαινόμενο της ενίσχυσης είναι η Τραμανδόλη (Earley & Allen, 2006).

Κλείνοντας θα πρέπει να σημειωθεί πως η ενίσχυση δεν πρέπει να συγχέεται με το φαινόμενο της επανεμφάνισης των συμπτωμάτων αργά τη νύχτα ή το πρωί (**rebound**), που οφείλεται σε πτώση των επιπέδων του φαρμάκου.

## Παράγοντες κινδύνου για ΣΑΠ

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το ΣΑΠ είναι οι εξής (Kushida, 2007):

- Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Ηλικία. Αυξανόμενη της ηλικίας αυξάνεται και η επίπτωση του ΣΑΠ
- Θήλυ φύλο, αν και υπάρχουν και αντίθετα δεδομένα στη βιβλιογραφία (Phillips et al., 2000)
- Κάπνισμα
- Μειωμένη σωματική άσκηση

## Δευτεροπαθές ΣΑΠ

### 1. Τελικού Σταδίου Νεφρική Ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ)

Το ουραιμικό ΣΑΠ είναι συχνό, υποδιαγνωσμένο και αντιμετωπίσιμο (Allen et al., 2005). Είναι κοινή γνώση για περισσότερα από σαράντα χρόνια πως το ΣΑΠ είναι πιο συχνό στους ασθενείς με ΤΣΝΑ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Callaghan, 1966). Ο επιπολασμός του εμφανίζει μεγάλη διακύμανση από 6,6% έως και 68% (**Πίνακας 7**), ενώ στην Ελλάδα έχει υπολογιστεί στο 32,5% (Sakkas et al., 2008). Η τεράστια αυτή διαφορά οφείλεται εν μέρει στην έλλειψη κοινώς αποδεκτών σταθμισμένων κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου έως το 1995. Ακόμη όμως και μετά την καθιέρωση των κριτηρίων του IRLSSG η διάγνωση του ΣΑΠ στους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς παραμένει προβληματική, ιδίως αν γίνεται με ερωτηματολόγια που συμπληρώνουν οι ίδιοι οι ασθενείς και όχι με κλινική εκτίμηση από ειδικούς νευρολόγους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι νεφροπαθείς βιώνουν ποικιλία συμπτωμάτων στα πόδια τους (παραισθησίες, κνησμό, κράμπες, συμπτώματα λόγω περιφερικής νευροπάθειας) που προσομοιάζουν με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΠ (Kavanagh et al., 2004).

Πάντως, παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα των επιδημιολογικών ερευνών, φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό του ουραιμικού ΣΑΠ μεταξύ φυλών και εθνοτήτων, όπως άλλωστε ισχύει και για το ιδιοπαθές. Η διάγνωση λοιπόν του συνδρόμου είναι λιγότερη συχνή στους ασθενείς με ΤΣΝΑ αφρικανικής καταγωγής (Kutner & Bliwise, 2002) καθώς και στους ινδούς (Bhowmik et al., 2003), σε σχέση με άτομα της καυκάσιας φυλής. Διαφορές στη συχνότητα του ΣΑΠ που να σχετίζονται με το είδος της θεραπείας (αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση) δεν έχουν βρεθεί (De Vecchi et al., 2000).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο ουραιμικό ΣΑΠ, φαίνεται να είναι οι ίδιοι με το ιδιοπαθές, αν και τα δεδομένα είναι ελάχιστα. Εκτός όμως από τη δυσλειτουργία των ντοπαμινεργικών οδών και τις διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου στο νευρικό σύστημα και άλλοι παράγοντες ίσως σχετίζονται με την παθογένεια του συνδρόμου στους νεφροπαθείς, αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Η αναιμία έχει συσχετιστεί με το ουραιμικό ΣΑΠ. Διόρθωση της αναιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και ερυθροποιητίνη βελτιώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου στους αιμοκαθαιρόμενους (Roger, Harris, & Stewart, 1991; Benz, Pressman, Hovick, & Peterson, 1999). Άλλες μελέτες όμως απέτυχαν να δείξουν μια τέτοια συσχέτιση (Collad-Seidel et al., 1998).

Μια ιαπωνική μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συσχέτισε το ΣΑΠ με την υπερφωσφαταιμία και με αυξημένα επίπεδα άγχους (Takaki et al., 2003), ενώ σε άλλη, παλαιότερη μελέτη (Collad-Seidel et al., 1998), δεν υπήρξαν αντίστοιχα ευρήματα για τα επίπεδα τόσο του φωσφόρου όσο και του ασβεστίου. Όμως στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ είχαν **χαμηλότερα** επίπεδα παραθορμόνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, μια προγενέστερη μελέτη όμως είχε συσχετίσει τα **υψηλά** επίπεδα παραθορμόνης με αυξημένες ΠΚΠ, περιπλέκοντας τον πιθανό ρόλο της ορμόνης αυτής στην παθογένεια του συνδρόμου (Stepanski, Faber, Zorick, Basner, & Roth, 1995). Επίσης, ενώ οι Walker, Fine και Kryger, (1995) βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του συνδρόμου και των προ

της διάλυσης επιπέδων της ουρίας και της κρεατινίνης, η υπόθεσή τους δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες (Collad-Seidel et al., 1998)

**Πίνακας 7. Γεωγραφική ποικιλότητα του επιπολασμού του ΣΑΠ σε αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς (Kavanagh et al., 2004)**

| Συγγραφείς            | Χώρα                    | Έτος δημοσίευσης | Επιπολασμός (%) | Χρήση IRLSSG κριτηρίων |
|-----------------------|-------------------------|------------------|-----------------|------------------------|
| Roger et al           | Αυστραλία               | 1991             | 40              | όχι                    |
| Walker et al          | Καναδάς                 | 1995             | 57,4            | όχι                    |
| Winkelman et al       | Η.Π.Α.                  | 1996             | 20              | όχι                    |
| Collad – Seidel et al | Γερμανία                | 1998             | 23              | ναι                    |
| Huigi et al           | Κίνα                    | 2000             | 34,2            | ναι                    |
| Hui et al             | Κίνα                    | 2000             | 62              | ναι                    |
| Miranda et al         | Χιλή                    | 2001             | 25,9            | ναι                    |
| Sabbatini et al       | Ιταλία                  | 2002             | 37              | όχι                    |
| Cirignotta et al      | Ιταλία                  | 2002             | 33              | ναι                    |
| Kutner & Bliwise      | Η.Π.Α. (καυκάσιοι)      | 2002             | 68              | όχι                    |
| Kutner & Bliwise      | Η.Π.Α. (αφροαμερικανοί) | 2002             | 48              | όχι                    |
| Filho et al           | Βραζιλία                | 2003             | 14,8            | ναι                    |
| Bhowmik et al         | Ινδία                   | 2003             | 6,6             | ναι                    |
| Takaki et al          | Ιαπωνία                 | 2003             | 12,2            | ναι                    |
| Siddiqui et al        | Ηνωμένο Βασίλειο        | 2003             | 49              | ναι                    |

Τέλος, ο Siddiqui και οι συνεργάτες του (2005), συσχέτισαν το ΣΑΠ με το θήλυ φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος και τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, ενώ δε βρήκαν αντίστοιχη σχέση για τα επίπεδα σιδήρου, φωσφόρου και παραθορμόνης.

Παρά όμως τη μάλλον κοινή παθοφυσιολογική βάση, υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε βασικά χαρακτηριστικά του ιδιοπαθούς και του ουραιμικού ΣΑΠ. Ήδη από το 1998 ο Wetter και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ είχαν περισσότερες ΠΚΠΥ και περισσότερες ΠΚΠΕ, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να συνοδεύονται από διαφορές στις υπόλοιπες μετρήσεις της μελέτης ύπνου και στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Οι διαφορές αυτές στα κινητικά συμπτώματα ίσως οφείλονταν στην αυξημένη ευερεθιστότητα των νεφροπαθών λόγω της ουραιμίας. Η ποιότητα ύπνου ήταν χειρότερη στους νεφροπαθείς, όμως διαφορές στην ποιότητα ζωής και τη βαρύτητα του συνδρόμου δεν ευρέθησαν. Νεότερη μελέτη σε δείγμα ιαπώνων νεφροπαθών (Enomoto et al., 2008) επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα από τη μελέτη ύπνου και πρόσθεσε δεδομένα και από τη δοκιμασία υποβαλλόμενης ακινησίας (SIT) που έδειξαν επίσης πως τα κινητικά συμπτώματα είναι βαρύτερα στους ασθενείς με ΤΣΝΑ. Ο δείκτης βαρύτητας των συμπτωμάτων IRLS ήταν σημαντικά υψηλότερος στους αιμοκαθαιρόμενους τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία.. Ακόμη η μελέτη αυτή έδειξε πως η ανταπόκριση των συμπτωμάτων του ουραιμικού ΣΑΠ στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές δεν είναι τόσο καλή όσο στο ιδιοπαθές, αφού πολύ μεγαλύτερες δόσεις χρειαζόταν για την ανακούφισή τους στους νεφροπαθείς. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί πως η μελέτη δεν αφορούσε στους δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενους αγωνιστές Ροπινιρόλη και Πραμιπεξόλη.

Μια από τις κύριες διαφορές όμως είναι πως στο ουραιμικό ΣΑΠ δεν είναι τόσο έντονη η παρουσία του θετικού οικογενειακού ιστορικού. Ο Winkelmann και οι συνεργάτες του (2000) βρήκαν επιβεβαιωμένο οικογενειακό ιστορικό στο 42% των ασθενών με ιδιοπαθές ΣΑΠ και πιθανό στο 12,6%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στο ουραιμικό ήταν 12% και 6% αντίστοιχα. Ο Enomoto και οι συνεργάτες βρήκαν αντίστοιχα αποτελέσματα ενώ πρόσθεσαν και νεότερα στοιχεία. Η διάρκεια των συμπτωμάτων του ΣΑΠ μέχρι να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια ήταν σαφώς μικρότερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς



υποδηλώνοντας πως η εξέλιξη του συνδρόμου είναι ταχύτερη σε σχέση με το ιδιοπαθές ΣΑΠ.

Η παρουσία του συνδρόμου έχει σημαντικές επιπτώσεις στους ασθενείς με ΤΣΝΑ. Πέρα από την αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής, (Gigli et al., 2004), τόσο το ΣΑΠ όσο και η παρουσία περισσότερων από 20 περιοδικών κινήσεων των ποδιών (ΠΚΠ) ανά ώρα ύπνου, καταγεγραμμένες στη μελέτη ύπνου, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένης θνησιμότητας (Winkelman et al., 1996). Τα παραπάνω επιβεβαίωσαν και ο Unruh και οι συνεργάτες του (2004), συσχετίζοντας το ουραιμικό ΣΑΠ με χαμηλή ποιότητα ύπνου, μειωμένη λειτουργικότητα, επηρεασμένο ευ ζην και αυξημένη θνησιμότητα.

Οι βασικές αρχές μη φαρμακευτικής θεραπείας ισχύουν στο ουραιμικό όπως ακριβώς και στο ιδιοπαθές με ιδιαίτερη αναφορά στην αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα (Kavanagh, et al., 2004). Σημαντικό ρόλο στην βελτίωση των συμπτωμάτων φαίνεται να παίζει και η άσκηση όπως έδειξε και πρόσφατη μελέτη σε έλληνες νεφροπαθείς. (Sakkas et al., 2008). Αν και η αιμοκάθαρση δεν βελτιώνει τα συμπτώματα, το ψυχρό υγρό διάλυσης (36,5°C) έχει συσχετιστεί με βελτίωση σε σχέση με θερμοκρασία υγρού στους 37°C (Kerr, van Bakel, & Dawborn, 1989).

Οι περισσότερες φαρμακευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες για το ιδιοπαθές ΣΑΠ είναι αποτελεσματικές και στο ουραιμικό, μόνο που πρέπει να γίνεται προσαρμογή των δόσεων λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας (RLS foundation, 2008). Το ΣΑΠ έχει σχετιστεί με χαμηλά επίπεδα σιδήρου, έτσι η χορήγηση **ερυθροποιητίνης** και **σιδήρου**, είναι αποτελεσματική στους αιμοκαθαιρόμενους (Benz et al., 1999).

Οι ντοπαμινεργικοί παράγοντες όμως πρέπει να θεωρούνται ως η θεραπεία εκλογής και στο ουραιμικό ΣΑΠ. Η **Λεβοντόπα** σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της **δεκαρβοξυλάσης**, είναι αποτελεσματική στο ουραιμικό ΣΑΠ, αλλά η συχνή εμφάνιση των φαινομένων της ενίσχυσης και της επανεμφάνισης των συμπτωμάτων περιορίζουν την

εφαρμογή της, όταν τα συμπτώματα είναι καθημερινά (Janzen, Rich, & Vercaigne, 1999). Η **Περγολίδη** επίσης σε μια μικρή, διπλή τυφλή μελέτη έδειξε αποτελεσματικότητα στην κατηγορία αυτή των ασθενών με ΣΑΠ (Pieta, Millar, Zacharias, Fine, & Kryger, 1998), όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εργοταμινικών αγωνιστών της ντοπαμίνης, οι οποίες έχουν ήδη αναφερθεί πρέπει να ληφθούν υπόψη. Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται τα δεδομένα και για την αποτελεσματικότητα των νεότερων, μη εργοταμινικών αγωνιστών, **Πραμιπεξόλη** (Miranda et al., 2004) και **Ροπινιρόλη** (Pellecchia et al., 2004).

Η **Γκαμπαπεντίνη** είναι επίσης μια επιλογή, αλλά η δόση πρέπει να είναι μειωμένη και να χορηγείται αμέσως μετά την αιμοκάθαρση (Micozkadioglu et al., 2004). Μελέτες για τη χρήση των **οπιοειδών** στο ουραιμικό ΣΑΠ δεν υπάρχουν και η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών και εξάρτησης, εξαιτίας της συσσώρευσης μεταβολιτών που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα αποβάλλονταν από τους νεφρούς (Kavanagh et al., 2004). Από τα **κατασταλτικά – υπναγωγά** υπάρχουν από ετών ενθαρρυντικά δεδομένα τόσο για την **Κλοναζεπάμη** (Read et al., 1981) όσο και για την **Κλονιδίνη** (Ausserwinkler & Schmidt, 1989), αν και τα οφέλη αποδίδονται περισσότερο στην κατασταλτική τους δράση παρά σε άμεση επίδραση στα συμπτώματα του συνδρόμου (RLS foundation, 2005).

Η καλύτερη ωστόσο αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι η **μεταμόσχευση νεφρού**. Οι Yasuda, Nishimura, Katsuki & Tsuji (1986) πρώτοι διαπίστωσαν πως η μεταμόσχευση όχι μόνο αντιμετωπίζει τα συμπτώματα αλλά θεραπεύει ριζικά το σύνδρομο. Ο Winkelmann και οι συνεργάτες του (2002), βρήκαν πως σε τρεις εβδομάδες εξαφανίστηκαν τα συμπτώματα όλων των μεταμοσχευμένων. Σε αυτούς τους νεφροπαθείς που το μόσχευμα παρέμενε λειτουργικό δεν υπήρξε υποτροπή μετά από εννέα χρόνια συνεχούς παρακολούθησης. Αντίθετα η απόρριψη του μοσχεύματος συνοδεύεται από επανάκαμψη του συνδρόμου.

## 2. Έλλειψη σιδήρου

Τα επίπεδα φερριτίνης ορού, που αποτελεί την κύρια μορφή αποθήκευσης σιδήρου, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα σιδήρου, τόσο πιο οξεία είναι η εμφάνιση των συμπτωμάτων και τόσο μεγαλύτερες οι πιθανότητες να υπάρξει βελτίωση με συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου. Ενώ λοιπόν ευεργετική επίδραση της από του στόματος χορήγησης σιδήρου στους ασθενείς με ΣΑΠ και σιδηροπενία είναι δεδομένη (O'Keeffe, Gavin, & Lavan, 1994), δεν ισχύει το ίδιο και όταν τα επίπεδα φερριτίνης είναι φυσιολογικά. Μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου σε ασθενείς με ΣΑΠ απέτυχε να δείξει βελτίωση της κλινικής εικόνας του συνδρόμου μετά από χορήγηση σιδήρου (Davis et al., 2000). Αντίθετα, μια πολύ πρόσφατη επίσης διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου σε ασθενείς του συνδρόμου που είχαν μεν φυσιολογική φερριτίνη (>30μg/l) αλλά σε χαμηλά επίπεδα (<50μg/l), έδειξε θετικά αποτελέσματα (Wang, O'Reilly, Venkataraman, Mysliwicz, & Mysliwicz, 2009).

Πολλές μορφές σιδήρου είναι διαθέσιμες, ο αποτελεσματικότερος όμως είναι ο θειικός σίδηρος, λαμβανόμενος κατά προτίμηση προ των γευμάτων μαζί με βιταμίνη C, ώστε να βελτιώνεται η απορρόφησή του. Η θεραπεία με per os σίδηρο πρέπει να παρακολουθείται με ανά τρίμηνο έλεγχο της φερριτίνης και του κορεσμού της τρανσφερρίνης και να διακόπτεται όταν τα επίπεδα της φερριτίνης ξεπεράσουν τα 50μg/l, λόγω του κινδύνου αιμοχρωμάτωσης. Η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη που χρειάζονται άμεση αναπλήρωση, όπως οι έγκυες ή οι αιμοκαθαιρόμενοι νεφροπαθείς. Η ασφάλεια της επί μακρόν χορήγησης ενδοφλέβιου σιδήρου δεν είναι επιβεβαιωμένη (RLS foundation, 2005).

### 3. *Κύηση*

Το ΣΑΠ συχνά εμφανίζεται ή επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο επιπολασμός του συνδρόμου μεταξύ των εγκύων ποικίλει στις διάφορες μελέτες και κυμαίνεται μεταξύ 11% έως και 33% (RLS foundation, 2005), ενώ οι ΠΚΠΥ εμφανίζονται σχεδόν σε όλες τις έγκυες με ΣΑΠ (Nikkola, Ekblad, Ekholm, Mikola, & Polo, 1996). Τα αίτια της εμφάνισης του συνδρόμου στις έγκυες δεν είναι πλήρως εξακριβωμένα, υπάρχουν όμως υποθέσεις που ενοχοποιούν τη σιδηροπενική αναιμία που συχνά απαντάται στις επίτοκες, τις ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κύησης, την έλλειψη φυλλικού οξέος προ και μετά την σύλληψη και την αγγειακή συμφόρηση. Τα συμπτώματα είναι βαρύτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και εξαφανίζονται μετά τον τοκετό (RLS foundation, 2005).

Ενώ λοιπόν εδώ και δεκαετίες γνωρίζουμε πως η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση όψιμου ΣΑΠ, δεν είναι ακόμη σαφές αν οι γυναίκες που θα εμφανίσουν ΣΑΠ όσο είναι έγκυες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να ξαναεμφανίσουν τα συμπτώματα κάποια στιγμή στη ζωή τους. Οι θεραπευτικές επιλογές για τις έγκυες είναι περιορισμένες εξαιτίας των λιγοστών πληροφοριών που υπάρχουν για την ασφάλεια στην κύηση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο ΣΑΠ. Ωστόσο οι έγκυες πάσχουν συχνά από σιδηροπενική αναιμία και μπορούν αν βοηθηθούν από σκευάσματα σιδήρου (RLS foundation, 2008).

#### *Άλλα αίτια δευτεροπαθούς ΣΑΠ*

Εκτός από τις παραπάνω καταστάσεις (κύηση, σιδηροπενία, ΤΣΝΑ) πληθώρα ακόμη νοσημάτων, έχουν συσχετιστεί, με ισχυρή ή μικρή τεκμηρίωση, με αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου. Η **πολυνευροπάθεια** θεωρείται ένα από τα τεκμηριωμένα αίτια δευτεροπαθούς ΣΑΠ, αν και τα δεδομένα που υπάρχουν είναι λίγα (Rutkove, Matheson, & Logigian, 1996; Gemignani et al., 2006). Ωστόσο μια πρόσφατη έρευνα από καναδούς ερευνητές με δείγμα

245 ασθενών με περιφερική νευροπάθεια έδειξε συσχέτιση του ΣΑΠ μόνο με τις κληρονομικές μορφές νευροπάθειας και όχι τις επίκτητες (Hattan, Chalk, & Postuma, 2009).

Η σχέση του **Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2** και του ΣΑΠ δεν είχε επιβεβαιωθεί από ισχυρές μελέτες έως πρόσφατα. Ο Merlino και οι συνεργάτες του (2007) όμως σε μια μελέτη με ομάδα ελέγχου έδειξαν πως ο διαβήτης σχετίζεται ανεξάρτητα με το ΣΑΠ. Η πολυνευροπάθεια, που συχνά απαντάται στο διαβήτη αποτελούσε το μοναδικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, όμως δεν μπορούσε μόνη της να εξηγήσει την αυξημένη επίπτωση του ΣΑΠ σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Η σχέση της **Νόσου Πάρκινσον** με το ΣΑΠ υποστηρίζεται τόσο από μελέτες με ομάδα ελέγχου, όσο και από τις ομοιότητες των δύο συνδρόμων (ντοπαμινεργική δυσλειτουργία και θεραπευτική απάντηση σε ντοπαμινεργικούς παράγοντες). Ωστόσο υπάρχουν και αντίθετα δεδομένα τόσο από επιδημιολογικές μελέτες όσο και από απεικονιστικές, με χρήση SPECT/PET, μελέτες (Merlino, 2007), με αποτέλεσμα προς το παρόν η σχέση νόσου Πάρκινσον και ΣΑΠ απλά να πιθανολογείται.

Ακόμα μια συσχέτιση που ως πρόσφατα απλά πιθανολογούνταν, αλλά μελέτες με ομάδα ελέγχου (μία εξ αυτών πολυκεντρική) έρχονται να την υποστηρίξουν, είναι αυτή μεταξύ ΣΑΠ και **Πολλαπλής Σκλήρυνσης** (Deriu et al., 2009; Manconi et al., 2008).

Η **Ινομυαλγία** (Stehlik, Arvidsson, & Ulfberg, 2009), η **Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια** (Lo Coco, Mattaliano, Coco, & Randisi, 2009; Kaplan, Inonu, Yilmaz, & Ocal, 2008), η **Παχυσαρκία** (Gao, Schwarzschild, Wang, & Ascherio, 2009), οι **Πρωτοπαθείς Κεφαλαλγίες** (d'Onofrio et al., 2008), η **Ρευματοειδής Αρθρίτιδα**, η **Οστεοαρθρίτιδα** (Taylor-Gjevne, Gjevne, Skomro, & Nair, 2009) και διάφορες ακόμη παθήσεις έχουν συσχετισθεί σε διάφορες μελέτες με το ΣΑΠ, χωρίς όμως ακόμη επαρκή τεκμηρίωση.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει βασικά χαρακτηριστικά του ιδιοπαθούς και του δευτεροπαθούς οφειλόμενου σε ουραιμία ΣΑΠ.

### Εγκρίσεις

Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας καθώς και από τις Επιστημονικές Επιτροπές του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας, στο οποίο υπάγεται διοικητικά το Περιφερειακό Ιατρείο Μαυρομματίου Καρδίτσας, του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων καθώς και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

### Δείγμα της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν δύο ομάδες ασθενών. Η ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ αποτελούνταν από ασθενείς οι οποίοι διεγνώσθησαν με ιδιοπαθές ΣΑΠ στο Περιφερειακό Ιατρείο Μαυρομματίου κατά το χρονικό διάστημα από 1 Δεκεμβρίου 2007 έως και 28 Φεβρουαρίου 2009. Αρχικά 27 ασθενείς περιέγραψαν συμπτώματα που προσομοίαζαν με αυτά του συνδρόμου. 19 από αυτούς πληρούσαν τα αναθεωρημένα βασικά διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLSSG) (Allen et al 2003). Από τους εναπομείναντες, τέσσερις διαγνώστηκαν με δευτεροπαθές ΣΑΠ και αποκλείστηκαν από τη μελέτη (δύο λόγω σιδηροπενικής αναιμίας, ένας λόγω περιφερικής νευροπάθειας και μία γυναίκα λόγω κύησης). Τελικά 15 ασθενείς διεγνώσθησαν με ιδιοπαθές ΣΑΠ (12 γυναίκες και 3 άνδρες ηλικίας από 28 έως και 80 ετών).

Η ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ αποτελούνταν από 26 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς των Μονάδων Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (11 ασθενείς) και του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Τρικάλων (15 ασθενείς) με διαγνωσμένο ΣΑΠ (8 γυναίκες και 18 άνδρες ηλικίας 32 έως και 71 ετών).

Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν τις απαραίτητες πληροφορίες για την προβλεπόμενη από τη μελέτη διαδικασία και έδωσαν γραπτή συναίνεση, για τη συμμετοχή του στη μελέτη (βλέπε Παράρτημα).

### **Βιοχημικός Έλεγχος – Ιατρικό Ιστορικό**

Από τους συμμετέχοντες λήφθηκε λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ενώ διενεργήθηκε και αιμοληψία για εργαστηριακό έλεγχο αιματοκρίτη (Ht), αιμοσφαιρίνης (Hb), σιδήρου (Fe) και φερριτίνης ορού. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε στα εργαστήρια του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας και Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας ακολουθώντας τις συνηθισμένες και ισχύουσες μεθόδους.

### **Ερωτηματολόγια**

#### Ερωτηματολόγιο για τη διάγνωση του ΣΑΠ

Η διάγνωση του ΣΑΠ έγινε χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγιο τεσσάρων ερωτήσεων που αντιστοιχούσαν στα τέσσερα βασικά κριτήρια που αναπτύχθηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (IRLSSG) αρχικά το 1995 και αναθεωρήθηκαν το 2003 (Allen et al 2003). Για να γίνει η διάγνωση έπρεπε οι απαντήσεις να ήταν θετικές και στις τέσσερις ερωτήσεις (βλέπε Παράρτημα).

#### Κλίμακα βαρύτητας ΣΑΠ

Η βαρύτητα του συνδρόμου εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα βαρύτητας του ΣΑΠ (IRLS rating scale for severity), (Walters et al., 2003). Πρόκειται για τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΠ, λεπτομέρειες για την οποία έχουν ήδη αναφερθεί στη σελίδα 37, (βλέπε Παράρτημα).

### Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ύπνου

Η ποιότητα του ύπνου υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα 7-ήμερο ημερολόγιο ύπνου από την ιστοσελίδα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Μασαχουσέτης μεταφρασμένο στα ελληνικά (βλ Παράρτημα 4). Το ημερολόγιο ύπνου περιείχε ερωτήσεις για το πόσο συχνά κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας οι ασθενείς βίωσαν: 1) δυσκολίες να κοιμηθούν 2) νυχτερινές αφυπνίσεις 3) δυσκολίες στο να διατηρήσουν τον ύπνο τους 4) την αίσθηση να ξυπνούν κουρασμένοι 5) άγχος κατά τη διάρκεια της ημέρας και 6) πόσο συχνά αισθάνθηκαν αναζωογονημένοι μετά από τη νυχτερινή κατάκλιση. Η βαθμολόγηση του ημερολογίου είχε ως εξής: «ποτέ» (0-βαθμοί), «1-2 φορές την εβδομάδα» (1 βαθμό), «3-5 φορές την εβδομάδα» (2 βαθμοί), «6-7 φορές την εβδομάδα» (3 βαθμοί). Για την έκτη ερώτηση η βαθμολογία αντιστράφηκε με 3 βαθμούς για την απάντηση «ποτέ» και 0 βαθμούς για την απάντηση «6-7 φορές την εβδομάδα». Η βαθμολογία του Ημερολογίου Ύπνου υπολογίστηκε ως το άθροισμα των συνολικών βαθμών με χαμηλότερη βαθμολογία το 0 και μεγαλύτερη το 18 (βλέπε Παράρτημα). Η ελληνική έκδοση του συγκεκριμένου ημερολογίου έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες (Sakkas et al., 2008).

### Ερωτηματολόγιο Ημερήσιας Υπνηλίας, ( Epworth Sleepiness Scale – ESS)

Η κλίμακα υπνηλίας Epworth χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τα επίπεδα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας με τη μέθοδο της συνέντευξης. Ο εξεταζόμενος καλούνταν να απαντήσει σε 8 ερωτήσεις σχετικά με το «Πόσο συχνά νιώθετε υπνηλία ή σας παίρνει ο ύπνος κατά τη διάρκεια των παρακάτω καταστάσεων». Οι απαντήσεις δίνονταν σε τετραβάθμια κλίμακα: ποτέ (0 βαθμός) μικρή πιθανότητα (1 βαθμός), πιθανόν να συμβεί (2 βαθμοί), σχεδόν πάντα (3 βαθμοί). Η βαθμολογία της κλίμακας υπολογίστηκε ως το



άθροισμα των συνολικών βαθμών με χαμηλότερη βαθμολογία το 0 και μεγαλύτερη το 32 (Johns, 1991), (βλ Παράρτημα).

#### Κλίμακα αυτό-αξιολόγησης κατάθλιψης Zung (Zung, 1965)

Η κλίμακα αυτό-αξιολόγησης κατάθλιψης Zung χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τα συμπτώματα κατάθλιψης. Το ερωτηματολόγιο αποτελούνταν από 20 ερωτήσεις σχετικά με το «Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις» και οι απαντήσεις δίνονταν σε τετραβάθμια κλίμακα: σπάνια (1 βαθμός), κάποιες φορές (2 βαθμοί), αρκετές φορές (3 βαθμοί) τις περισσότερες φορές (4 βαθμοί). Έγινε αντιστροφή 10 εκ των ερωτήσεων (2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20) ώστε μεγάλο σκορ να υποδηλώνει εντονότερα καταθλιπτικά συμπτώματα. Σκορ μεγαλύτερο από 50 είναι διαγνωστικό κατάθλιψης (βλ Παράρτημα).

#### Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (SF-36)

Το ερωτηματολόγιο SF-36 είναι το πλέον χρησιμοποιημένο πολλαπλών εφαρμογών ερωτηματολόγιο επισκόπησης υγείας και χρησιμοποιείται για την αυτοεκτίμηση της ποιότητας ζωής και της σύγκρισης του επιπέδου υγείας διαφόρων ομάδων πληθυσμού, υγιών ή ασθενών διαφορετικών κατηγοριών ή μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων μιας κατηγορίας ασθενών και αποτυπώνει τις απόψεις ενηλίκων ατόμων σε σχέση με την έκβαση της υγείας τους, με τις περιόδους της ασθένειάς τους (προ της έναρξής της, κατά τη διάρκεια της και μετά από θεραπευτικές και υγειονομικές παρεμβάσεις) (Pappa, Kontodimopoulos, & Niakas, 2005). Η εμπειρία με το SF-36 είναι αρκετά μεγάλη και υπάρχει ένα πλήθος δημοσιεύσεων και αναφορών που συνεχώς αυξάνονται. Η αρχική του έκδοση έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε πάνω από 130 ασθένειες και καταστάσεις, μεταξύ αυτών και του ΣΑΠ. Απαρτίζεται από οκτώ υποενότητες. Τρεις από

αυτές [φυσική δραστηριότητα (**Physical Functioning**), σωματικός πόνος (**Bodily Pain**) και σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων (**Role-Physical**)] σχετίζονται κυρίως με τη σωματική κατάσταση και διαμορφώνουν σε μεγάλο βαθμό το **επιμέρους σκορ της σωματικής υγείας**. Το αντίστοιχο **επιμέρους σκορ της ψυχικής υγείας** διαμορφώνεται κυρίως από τις παραμέτρους **ψυχική υγεία (Mental Health)**, **κοινωνική δραστηριότητα (Social Functioning)** και **ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων (Role-Emotional)**. Η τελευταία, μαζί με τις παραμέτρους **ζωτικότητα (Vitality)** και **γενική κατάσταση υγείας (General Health)** σχετίζονται και με τα δύο επιμέρους σκορ. Από όλα τα παραπάνω προκύπτει τελικά και ένα συνολικό αποτέλεσμα. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε τόσο το ολικό σκορ όσο και τα επιμέρους σκορ που προκύπτουν από την εκτίμηση της ποιότητας ζωής με το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο (βλέπε Παράρτημα).

### **Λειτουργική ικανότητα**

Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών αξιολογήθηκε με τα Sit - To - Stand Tests STS 5 και STS 60 (Koufaki, Mercer, & Naish, 2002). Χρησιμοποιώντας το STS 5 (δευτερόλεπτα) εκτιμήθηκε η μυϊκή ισχύς ζητώντας από τους εξεταζόμενους να εγερθούν από την καθιστή θέση και να ξανακαθίσουν στην καρέκλα πέντε φορές, όσο πιο γρήγορα μπορούν. Με το STS 60 (επαναλήψεις) εκτιμήθηκε η μυϊκή αντοχή, ζητώντας από τον ασθενή να εκτελέσει όσους περισσότερους πλήρεις κύκλους έγερσης-καθίσματος σε καρέκλα σε 60 δευτερόλεπτα.

### **Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη**

- Στην ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς του Π.Ι. Μαυρομματίου με σαφή διάγνωση του συνδρόμου, εφόσον δεν πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού.

- Στην ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ συμμετείχαν ενήλικα άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και επιβεβαιωμένη διάγνωση του συνδρόμου που υπόκεινται στην θεραπεία της αιμοκάθαρσης για τουλάχιστον 3 μήνες.

### **Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

Από την ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ αποκλείστηκαν ανήλικοι καθώς και άτομα με δευτεροπαθή αίτια ΣΑΠ όπως:

- Σιδηροπενία και σιδηροπενική αναιμία
- Διαβητική και άλλες Περιφερικές Νευροπάθειες
- Αγγειοπάθειες των κάτω άκρων
- Νόσο του Πάρκινσον
- Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου
- Κύηση

Από την ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ αποκλείστηκαν ανήλικοι καθώς και ασθενείς με

- Ιδιοπαθές ΣΑΠ
- Άλλα αίτια δευτεροπαθούς ΣΑΠ (όπως αναφέρθηκαν παραπάνω) πλην της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου
- Νεφροπαθείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση για χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών μηνών.

### **Εγκαταστάσεις**

Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι χώροι του Π.Ι. Μαυρομματίου, το μικροβιολογικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, καθώς και οι Μονάδες Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

## Στατιστική ανάλυση

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται σε απόλυτες (N) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται με τη μορφή της διαμέσου και του ενδοτεταρτημοριακού εύρους ( $75^{\circ} - 25^{\circ}$  εκατοστημόριο) λόγω μη κανονικής κατανομής, η οποία είχε ελεγχθεί με το κριτήριο Shapiro-Wilk. Για τη σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Pearson's  $\chi^2$  ή Fisher's exact, ανάλογα με τον αριθμό των παρατηρήσεων. Για τον έλεγχο μεταξύ ποσοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Mann-Whitney U. Για τον έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ ποσοτικών χαρακτηριστικών, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης  $\rho$  κατά Spearman. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι σε επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$ . Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Stata™ 9.0

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλυτικά τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών ανά ομάδες ΣΑΠ**

|                               | ΣΑΠ       |       |              |        |                  |
|-------------------------------|-----------|-------|--------------|--------|------------------|
|                               | Ιδιοπαθές |       | Δευτεροπαθές |        | <i>p</i>         |
|                               | Median    | IQR   | Median       | IQR    |                  |
| <b>WSQ Score</b>              | 7,00      | 7,00  | 8,00         | 8,50   | 0,737            |
| <b>ESS Score</b>              | 9,00      | 2,00  | 6,00         | 5,50   | 0,103            |
| <b>Zung Score</b>             | 33,00     | 11,00 | 44,00        | 19,00  | <b>0,009</b>     |
| <b>IRLS Sev. Score</b>        | 16,00     | 9,00  | 24,00        | 12,00  | <b>0,016</b>     |
| <b>Ηλικία</b>                 | 57,00     | 32,00 | 58,00        | 17,75  | 0,675            |
| <b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 24,12     | 5,95  | 24,68        | 4,45   | 0,757            |
| <b>Ht %</b>                   | 41,50     | 4,00  | 37,38        | 2,13   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Hb (mg/dl)</b>             | 13,60     | 1,20  | 12,29        | 0,65   | <b>0,001</b>     |
| <b>Ferritin (ng/dl)</b>       | 39,10     | 21,80 | 255,55       | 154,03 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Ferum(μg/dl)</b>           | 102,00    | 46,00 | 80,00        | 34,50  | 0,064            |
| <b>sts 5 (sec)</b>            | 9,28      | 1,00  | 9,46         | 2,23   | 0,605            |
| <b>sts 60 (reps)</b>          | 26,00     | 7,00  | 27,00        | 7,00   | 0,394            |
| <b>Physical Function</b>      | 90,00     | 15,00 | 82,50        | 26,25  | 0,051            |
| <b>Role-Physical</b>          | 100,00    | 0,00  | 25,00        | 100,00 | <b>0,005</b>     |
| <b>Body Pain</b>              | 72,00     | 32,00 | 73,00        | 68,25  | 0,804            |
| <b>General Health</b>         | 75,00     | 35,00 | 48,50        | 40,75  | <b>0,004</b>     |
| <b>Vitality</b>               | 80,00     | 25,00 | 65,00        | 26,25  | 0,192            |
| <b>Social Functioning</b>     | 100,00    | 25,00 | 69,00        | 65,25  | <b>0,030</b>     |
| <b>Role Emotional</b>         | 100,00    | 0,00  | 50,17        | 100,00 | <b>0,021</b>     |
| <b>Mental Health 1</b>        | 72,00     | 28,00 | 64,00        | 42,00  | 0,146            |
| <b>Physical Health total</b>  | 79,80     | 19,40 | 63,00        | 36,35  | <b>0,007</b>     |
| <b>Mental Health total</b>    | 78,40     | 16,87 | 55,00        | 40,20  | <b>0,005</b>     |
| <b>TOTAL SF36 Score</b>       | 79,25     | 7,71  | 59,50        | 35,23  | <b>0,007</b>     |

Median: Διάμεσος, IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος (75<sup>ο</sup> – 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο)

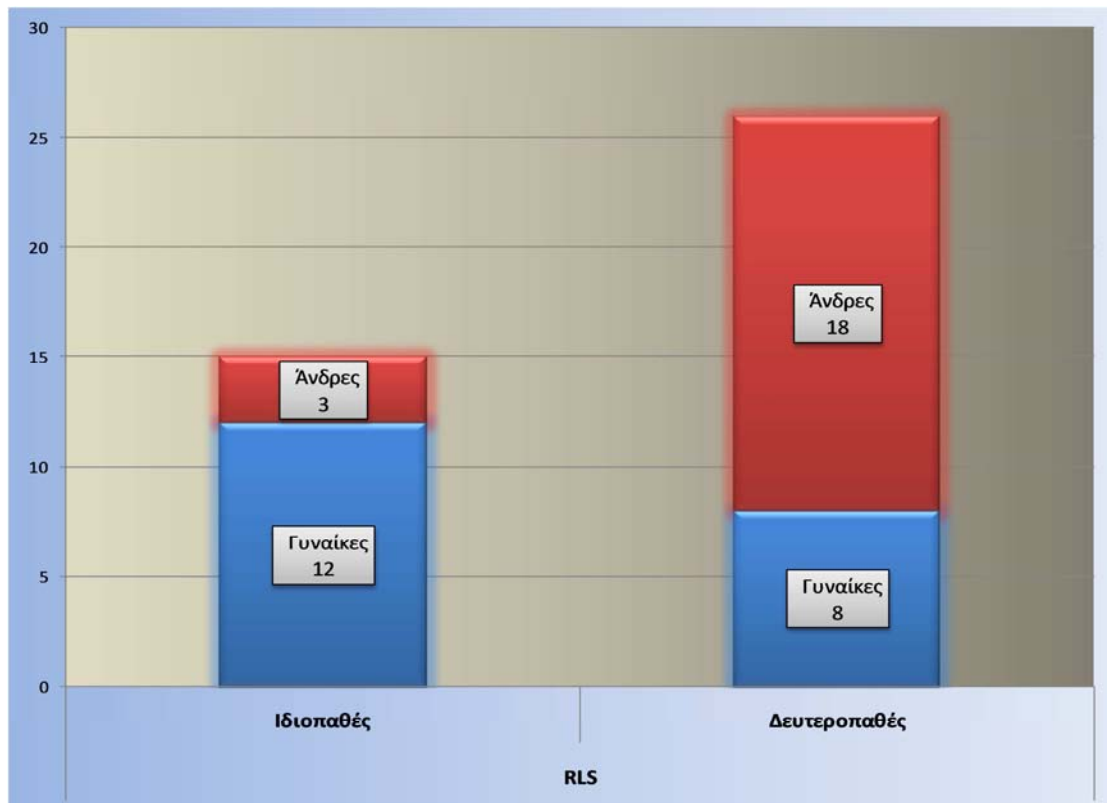
Τα αποτελέσματα της σύγκρισης των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9. Σύγκριση κατηγορικών χαρακτηριστικών ανά ομάδες ΣΑΠ**

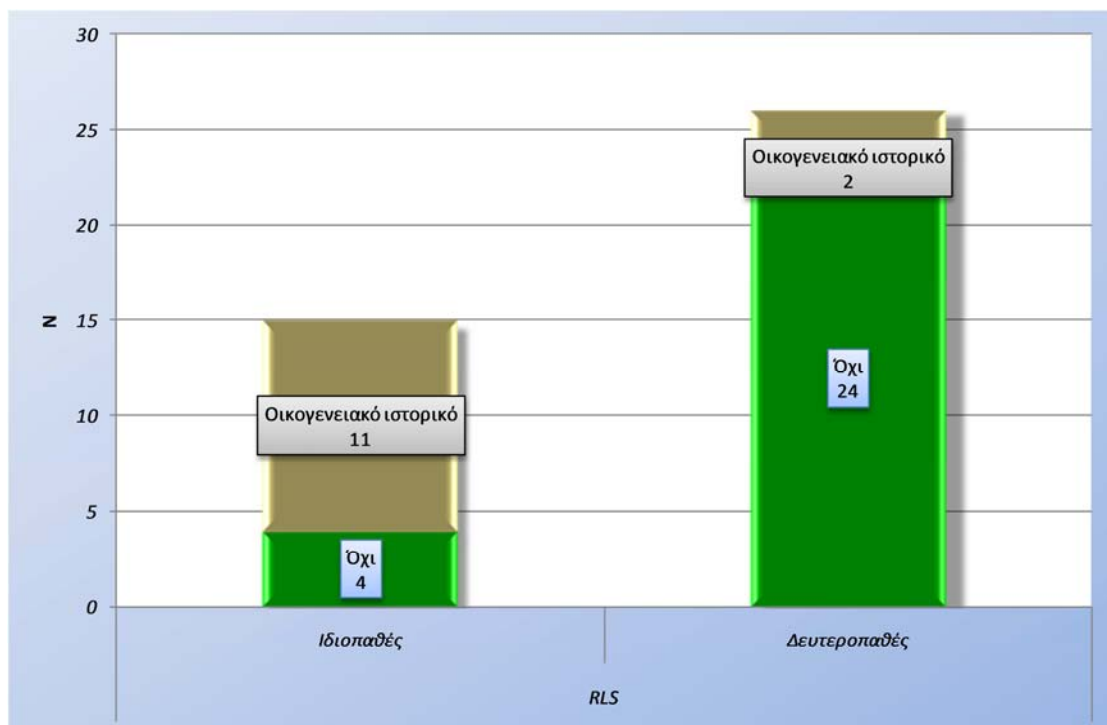
|                                |                | ΣΑΠ       |       |              |       | p                |
|--------------------------------|----------------|-----------|-------|--------------|-------|------------------|
|                                |                | Ιδιοπαθές |       | Δευτεροπαθές |       |                  |
|                                |                | N         | %     | N            | %     |                  |
| <b>Φύλο</b>                    | Γυναίκες       | 12        | 80,00 | 8            | 30,77 | <b>0,002</b>     |
|                                | Άνδρες         | 3         | 20,00 | 18           | 69,23 |                  |
| <b>Κάπνισμα</b>                | Όχι            | 12        | 80,00 | 5            | 45,45 | 0,103            |
|                                | Ναι            | 3         | 20,00 | 6            | 54,55 |                  |
| <b>Reported Health</b>         | Όχι            | 14        | 93,33 | 18           | 69,23 | 0,119            |
|                                | Ναι            | 1         | 6,67  | 8            | 30,77 |                  |
| <b>Οικογ. ιστορικό</b>         | Όχι            | 4         | 26,67 | 24           | 92,31 | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | Ναι            | 11        | 73,33 | 2            | 7,69  |                  |
| <b>Zung κατηγορίες</b>         | ΚΦ             | 13        | 86,67 | 16           | 64,00 | 0,158            |
|                                | Κατάθλιψη      | 2         | 13,33 | 9            | 36,00 |                  |
| <b>RLS Severity Categories</b> | Ήπιο           | 2         | 13,33 | 1            | 5,26  | 0,256            |
|                                | Μέτριο         | 8         | 53,33 | 7            | 36,84 |                  |
|                                | Σοβαρό         | 5         | 33,33 | 7            | 36,84 |                  |
|                                | Πολύ<br>σοβαρό |           |       | 4            | 21,05 |                  |
|                                |                |           |       |              |       |                  |

Τόσο η ηλικία όσο και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) δε διέφερε μεταξύ των ασθενών με ουραιμικό και ιδιοπαθές ΣΑΠ. Από την ανάλυση των κατηγορικών μεταβλητών προέκυψε πως υπήρχε σημαντική διαφορά στην **κατανομή ανδρών/γυναικών** στις δύο ομάδες. Η ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ αποτελούνταν κατά 80% από γυναίκες και 20% από άνδρες, ενώ στο ουραιμικό τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 30,77% και 69,23% αντίστοιχα ( $p=0,002$ ), (Γράφημα 1).

Επίσης, η ύπαρξη **οικογενειακού ιστορικού ΣΑΠ** διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για το σύνδρομο σε ποσοστό 73,33% έναντι 7,69% των νεφροπαθών ( $p<0,001$ ), (Γράφημα 2)



**Γράφημα 1. Διαφορές στην κατανομή ανδρών/γυναικών μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και συρραμικό ΣΑΠ**

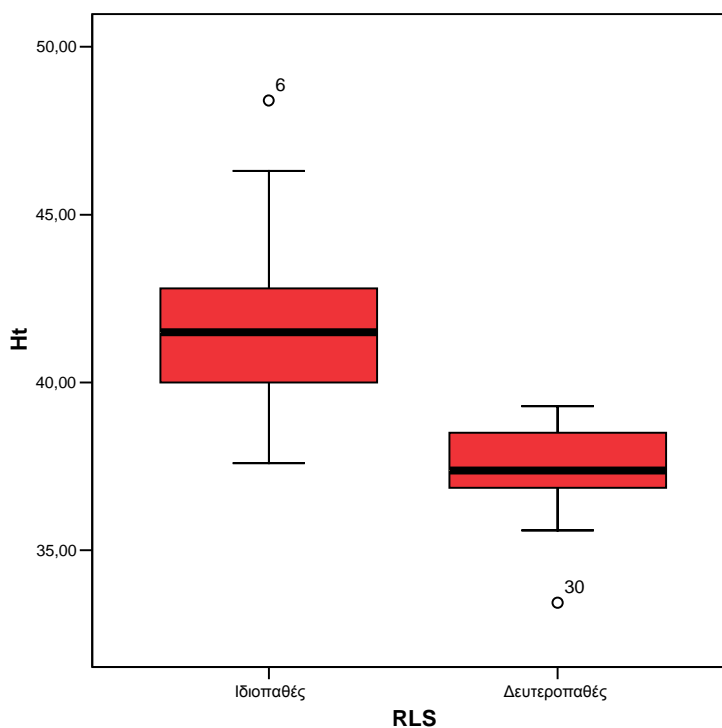


**Γράφημα 2. Διαφορές στο οικογενειακό ιστορικό μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και συρραμικό ΣΑΠ**

Ο **αιματοκρίτης (Ht)** των ασθενών με ιδιοπαθές ΣΑΠ (median: 41,5%, IQR: 4), ήταν σημαντικά υψηλότερος από τον αιματοκρίτη των ασθενών με ΤΣΝΑ και ΣΑΠ (median: 37,38%, IQR: 2,32), ( $p < 0,001$ ), (Γράφημα 3). Ανάλογα και η **αιμοσφαιρίνη (Hb)** ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ (median: 13,60mg/dl, IQR: 1,30) σε σχέση με τους νεφροπαθείς (median: 12,29mg/dl, IQR: 0,65), ( $p = 0,001$ ), (Γράφημα 4).

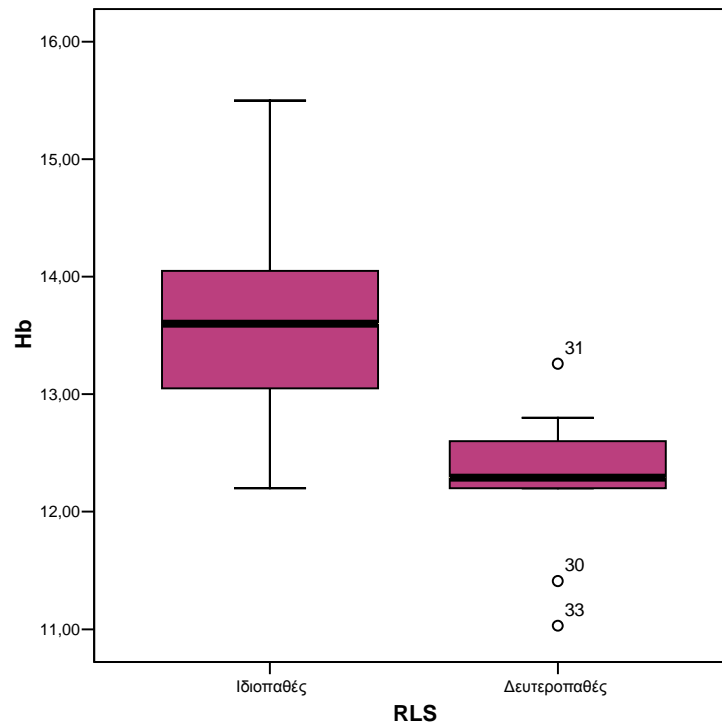
Αντίθετα, η **φερριτίνη** ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΤΣΝΑ (median: 255,55ng/dl, IQR: 154,03) σε σχέση με τους πάσχοντες από ιδιοπαθές ΣΑΠ. (median: 39,10ng/dl, IQR: 21,80), ( $p < 0,001$ ), (Γράφημα 5) ενώ για το σίδηρο δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στην **ποιότητα ύπνου** όσο και στην **ημερήσια υπνηλία**.

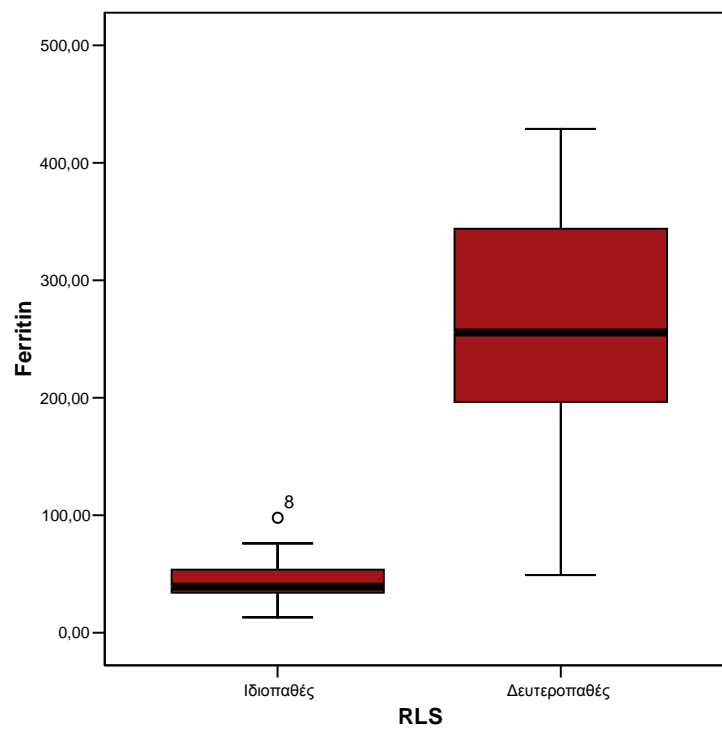


**Γράφημα 3. Διαφορές στον αιματοκρίτη (Ht) μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**





**Γράφημα 4. Διαφορές στην αιμοσφαιρίνη (Hb) μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και συραιμικό ΣΑΠ**

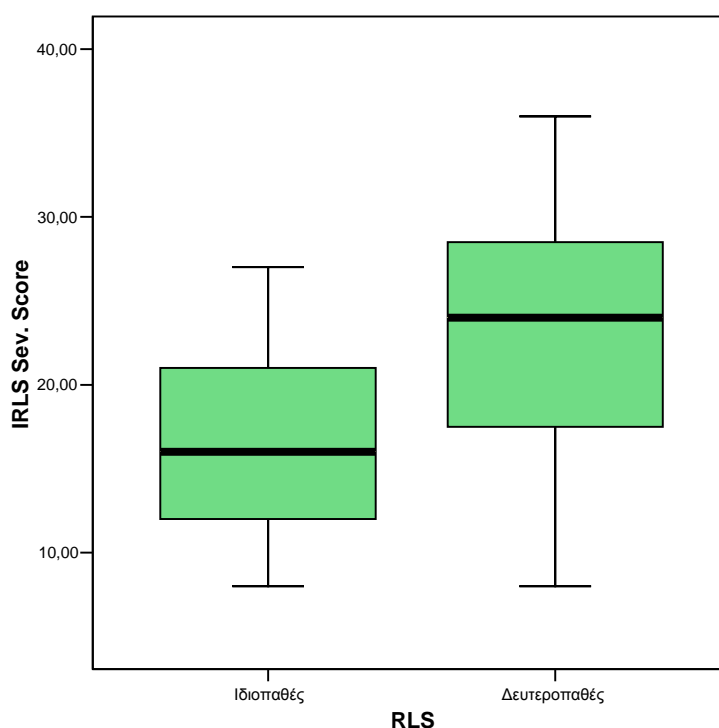


**Γράφημα 5. Διαφορές στη φερριτίνη μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και συραιμικό ΣΑΠ**

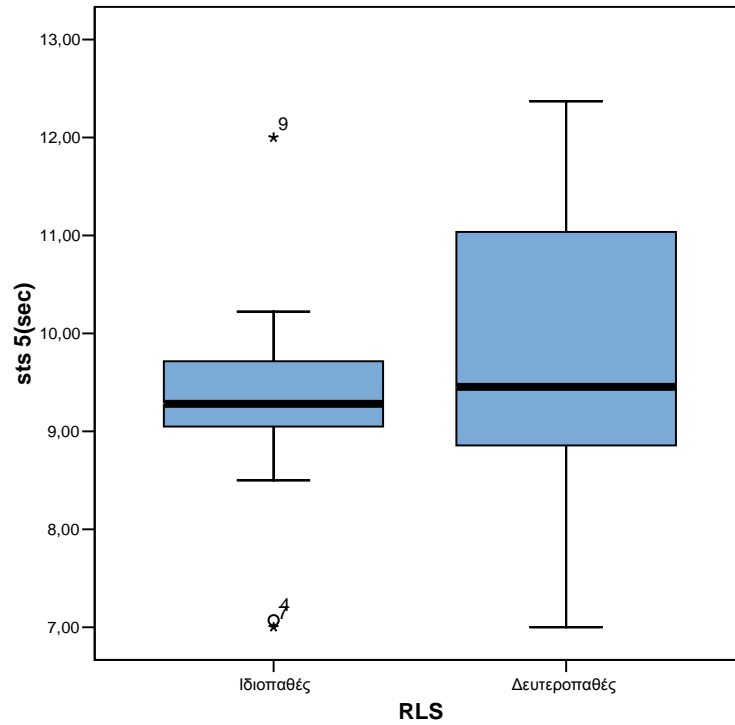
Η **βαρύτητα του συνδρόμου**, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την κλίμακα IRLS, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΤΣΝΑ και ΣΑΠ (median: 24,00, IQR: 12,00) σε σχέση με τους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ. (median: 16,00, IQR: 9,00), ( $p=0,016$ ), (Γράφημα 6).

Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τις λειτουργικές δοκιμασίες **STS 5 και STS 60** (Γραφήματα 7 και 8 αντίστοιχα).

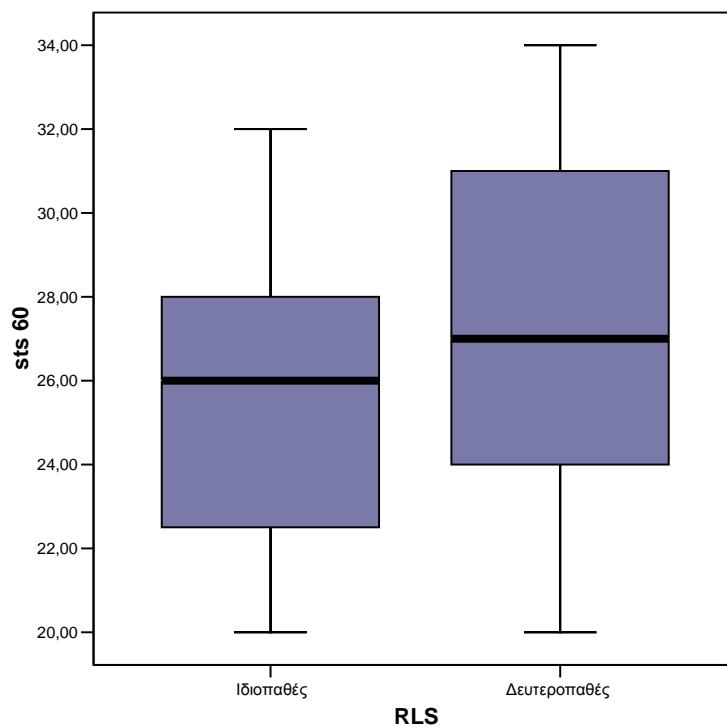
Από τις απαντήσεις του ερωτηματολογίου αυτοεκτίμησης της **κατάθλιψης Zung** προέκυψε πως η ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ (median: 44,00, IQR: 19,00) είχε σημαντικά μεγαλύτερο σκορ σε σχέση με το ιδιοπαθές (median: 33,00, IQR: 11,00), ( $p=0,009$ ), (Γράφημα 9), αλλά ως προς τη διάγνωση κατάθλιψης μέσω του ερωτηματολογίου (σκορ >50), δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.



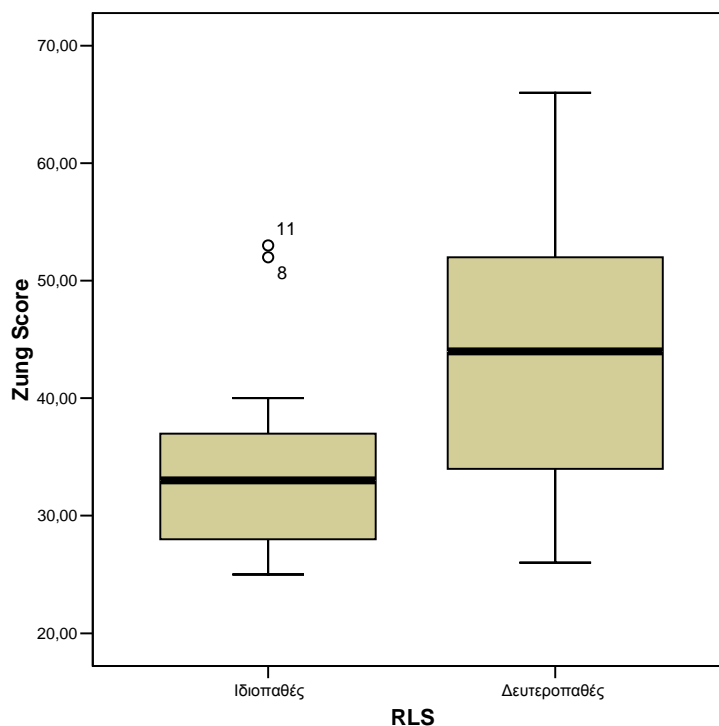
**Γράφημα 6. Διαφορές στη βαρύτητα του συνδρόμου μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



**Γράφημα 7. Διαφορές στη δοκιμασία STS 5 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



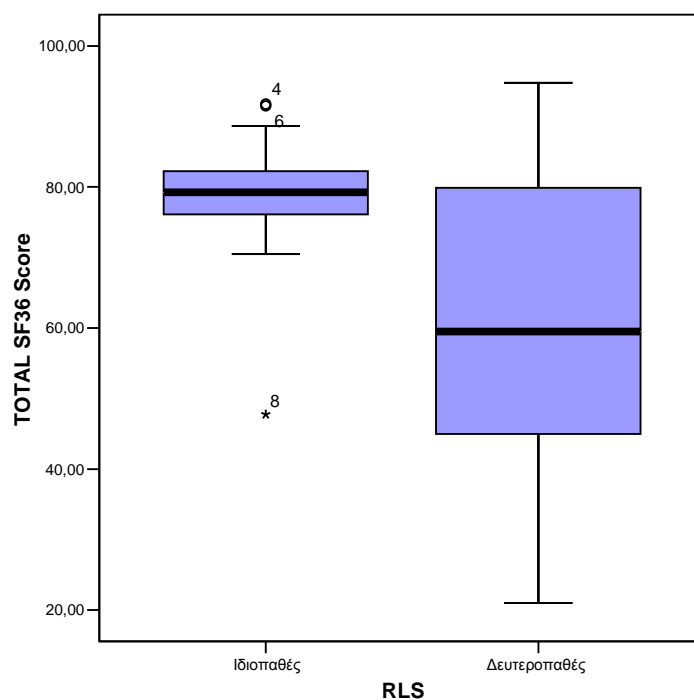
**Γράφημα 8. Διαφορές στη δοκιμασία STS 60 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



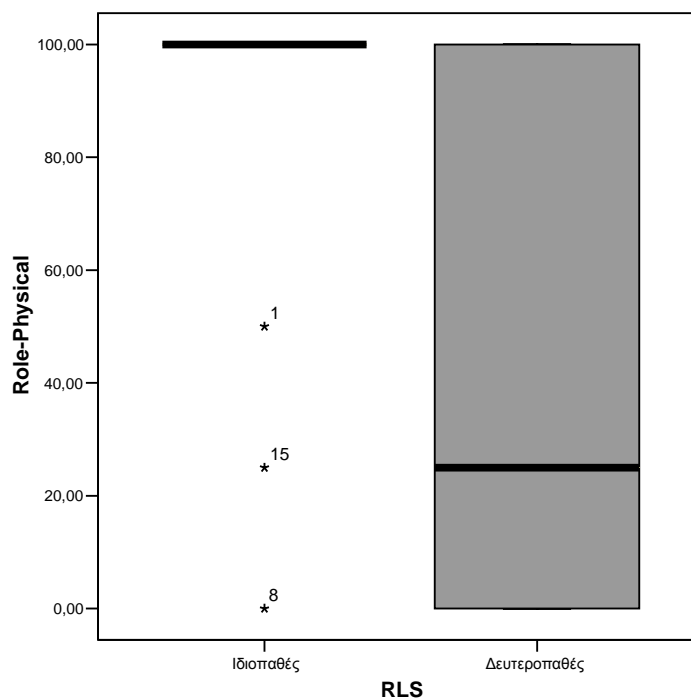
**Γράφημα 9. Διαφορές στην κλίμακα Zung μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**

Το συνολικό σκορ της **ποιότητας ζωής** διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, σύμφωνα με τις απαντήσεις του ερωτηματολογίου SF – 36, με την ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ να δίνει χαμηλότερο σκορ (median: 59,50, IQR: 35,23) έναντι του ιδιοπαθούς (median:79,25, IQR: 7,71), ( $p=0,007$ ), (Γράφημα 10). Διαφορές όμως υπήρχαν και στις περισσότερες επιμέρους παραμέτρους του ερωτηματολογίου, όπως η **Σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:100,00, IQR:0, ουραιμικό ΣΑΠ, median: 25,00, IQR: 100,00), ( $p=0,005$ ), (Γράφημα 11), η **Γενική κατάσταση υγείας** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:75,00, IQR:35,00, ουραιμικό ΣΑΠ, median: 48,50, IQR: 40,75), ( $p=0,004$ ), (Γράφημα 12), η **Κοινωνική δραστηριότητα** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:100,00, IQR:25,00, ουραιμικό ΣΑΠ, median:69,00, IQR:65,25), ( $p=0,030$ ), (Γράφημα 13), η **Ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:100, IQR:00, ουραιμικό ΣΑΠ, median:50,17, IQR:100,00), ( $p=0,021$ ), (Γράφημα 14) το **Συνολικό σκορ της σωματικής υγείας** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:79,8, IQR:19,40, ουραιμικό ΣΑΠ, median: 63, IQR: 36,36),

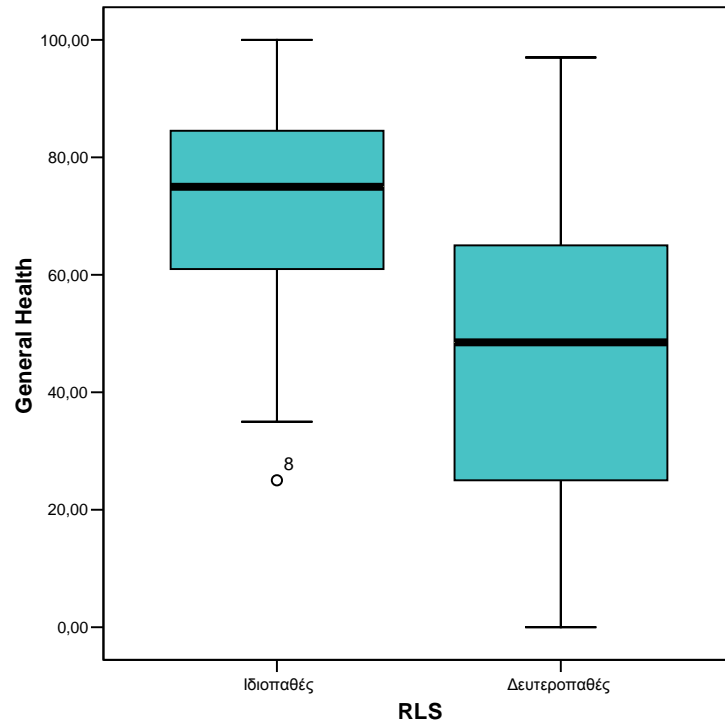
( $p=0,005$ ), (Γράφημα 15) και το **Συνολικό σκορ της ψυχικής υγείας** (ιδιοπαθές ΣΑΠ, median:78,4, IQR:16,87, ουραιμικό ΣΑΠ, median: 55, IQR: 40,2), ( $p=0,005$ ), (Γράφημα 16).



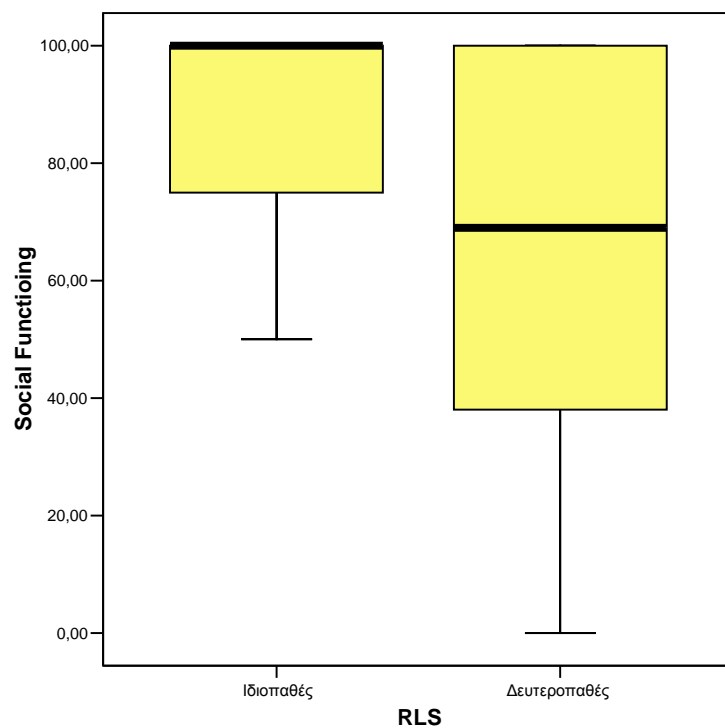
**Γράφημα 10. Διαφορές στο συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου SF μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



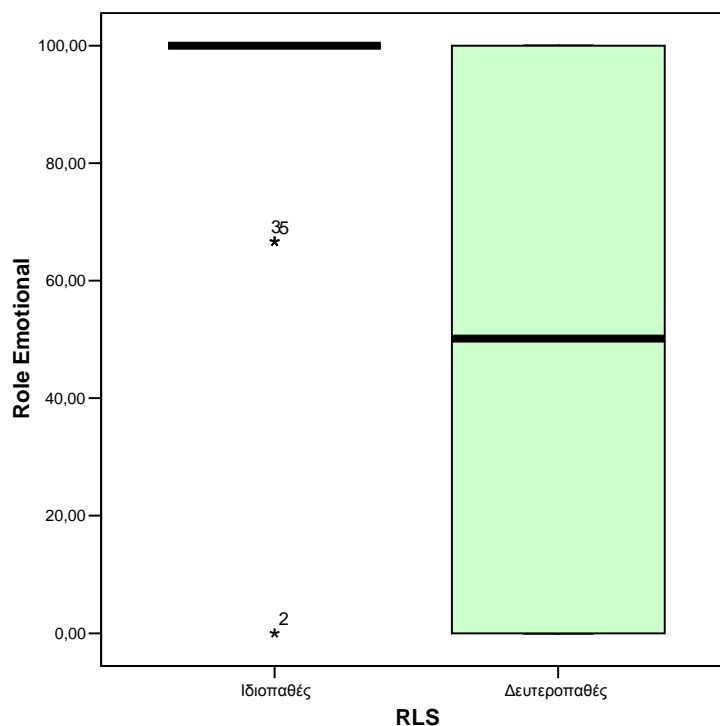
**Γράφημα 11. Διαφορές στην παράμετρο «Σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



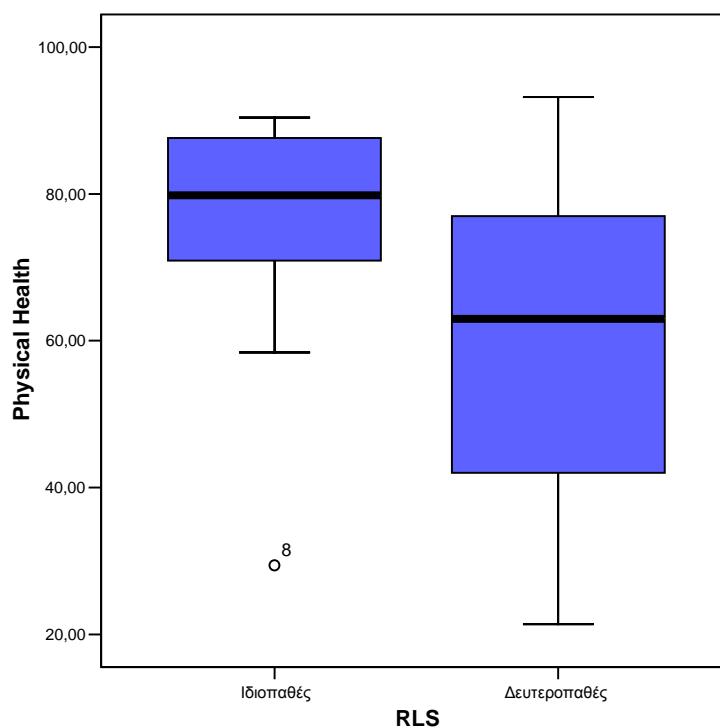
**Γράφημα 12. Διαφορές στην παράμετρο «Γενική κατάσταση υγείας» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



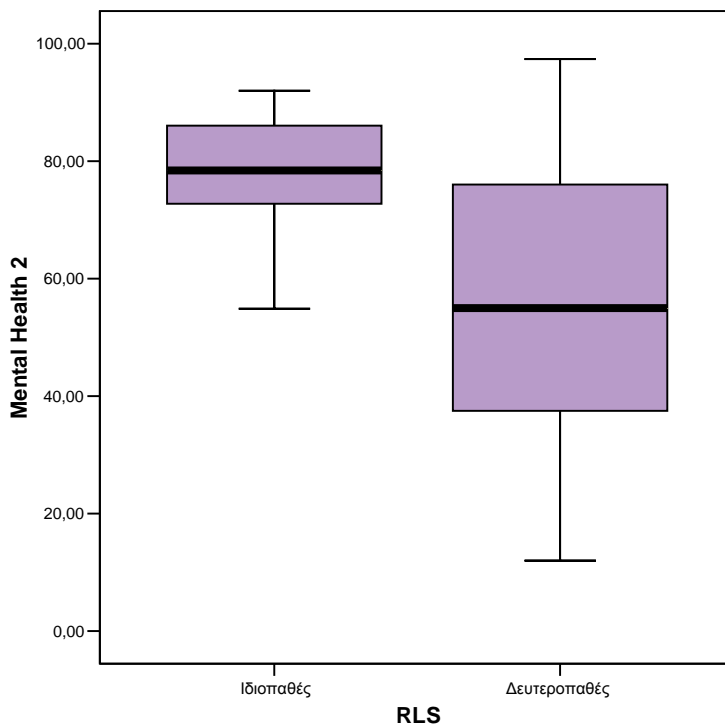
**Γράφημα 13. Διαφορές στην παράμετρο «Κοινωνική δραστηριότητα» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



**Γράφημα 14. Διαφορές στην παράμετρο «Ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



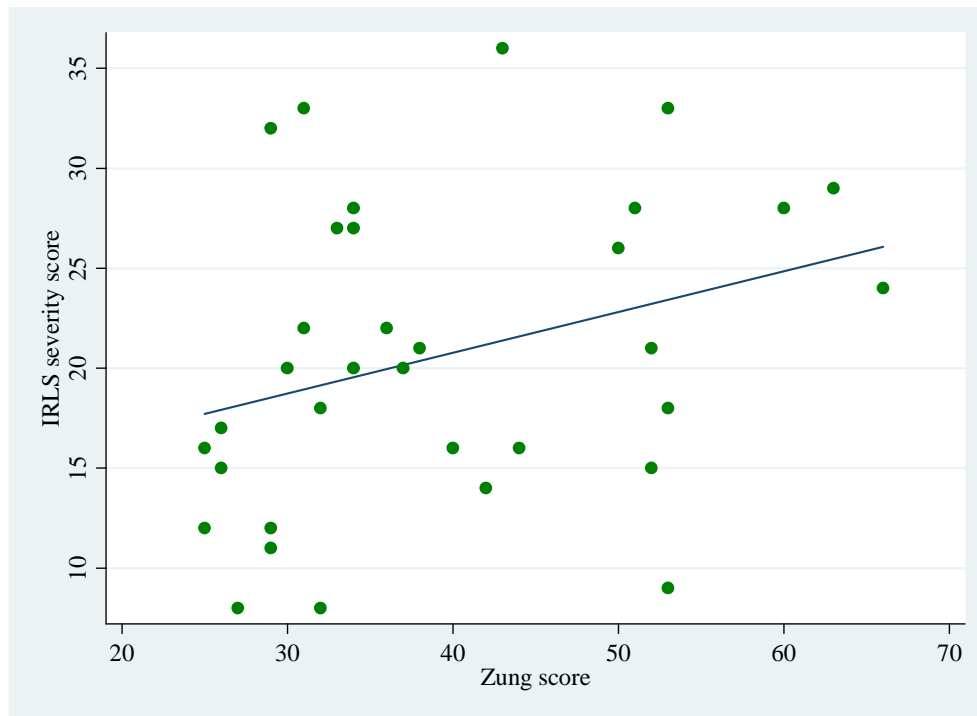
**Γράφημα 15. Διαφορές στην παράμετρο «Συνολικό σκορ σωματικής υγείας» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**



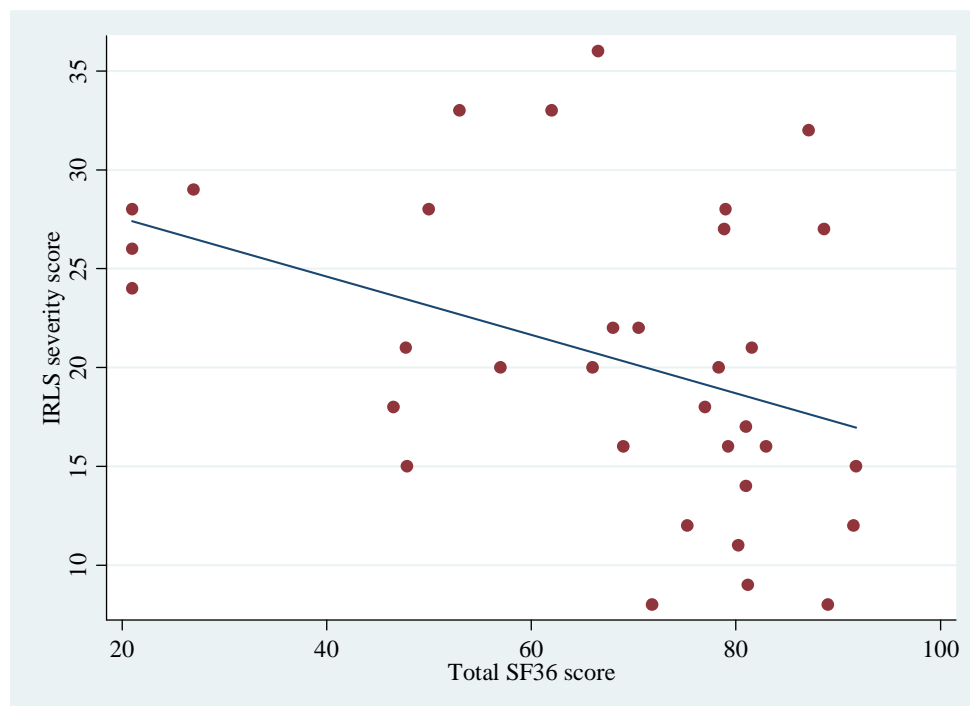
**Γράφημα 16. Διαφορές στην παράμετρο «Συνολικό σκορ ψυχικής υγείας» του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ**

Τέλος, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών κλίμακα βαρύτητας IRLS και κλίμακα κατάθλιψης Zung, ( $r = 0,3618$ ,  $DF = 32$ ,  $p = 0,036$ ) (Γράφημα 17), ενώ σημαντική αρνητική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της κλίμακας βαρύτητας IRLS και του συνολικού σκορ του ερωτηματολογίου SF- 36 ( $r = -0,4464$ ,  $DF = 32$ ,  $p = 0,008$ ), (Γράφημα 18).





**Γράφημα 17. Συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών κλίμακα βαρύτητας IRLS και κλίμακα κατάθλιψης Zung**



**Γράφημα 18. Συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών κλίμακα βαρύτητας IRLS και συνολικό σκορ SF - 36**

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και τις συνέπειες του συνδρόμου μεταξύ ελλήνων ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ. Ωστόσο, ακόμη και στη διεθνή βιβλιογραφία παρόμοια δεδομένα είναι εξαιρετικά λίγα και προέρχονται από μικρές κατά βάση μελέτες (Wetter et al., 1998; Winkelmann et al., 2000; Enomoto et al., 2008).

Από τα δημογραφικά δεδομένα, ενώ η ηλικία δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην **κατανομή του φύλου**. Οι γυναίκες υπερείχαν με αναλογία 4/1 στο ιδιοπαθές ΣΑΠ, ενώ αντίθετα οι άνδρες ήταν περισσότεροι στο ουραιμικό. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως το θήλυ φύλο θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το ιδιοπαθές ΣΑΠ (Kushida, 2007), αντίστοιχη όμως συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί για το ουραιμικό. Εντούτοις σε καμία από τις τρεις προαναφερθείσες συναφείς μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυτή η διαφορά.

Ένα από τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι πως οι ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ ήταν πιο πιθανό να έχουν **θετικό οικογενειακό ιστορικό** για τη διαταραχή, σε σχέση με τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου με ΣΑΠ. Αυτό έρχεται σε πλήρη συμφωνία με τα προηγούμενα δεδομένα που περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία και αφορούν δείγμα γερμανών (Winkelmann et al., 2000) καθώς και ιαπώνων ασθενών (Enomoto et al., 2008). Άλλωστε, το ΣΑΠ χαρακτηρίζεται από έντονα οικογενή φαινότυπο η κληρονομικότητα του οποίου εκτιμάται ότι ανέρχεται σε ποσοστό πάνω από 50% (Trenkwalder et al., 2009).

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, ο **χαμηλότερος αιματοκρίτης αλλά και αιμοσφαιρίνη** των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ μπορεί να αποδοθεί στην αναιμία από την οποία συχνά πάσχουν οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Συνήθως πρόκειται για ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και οφείλεται κυρίως στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης. Στην αναιμία μπορεί να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες όπως έλλειψη σιδήρου, φυλλικού

οξέος, η παρουσία κυκλοφορούντων αναστολέων της ερυθροποίησης, η μειωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων ή η τοξική δράση του αργιλίου λόγω χορηγήσεως δεσμευτικών του φωσφόρου που περιέχουν αργίλιο (Βιρβιδάκης, 2002). Από την ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ είχαν αποκλειστεί άτομα που έπασχαν από αναιμία.

Οι **αυξημένες τιμές φερριτίνης** στην ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ οφείλονται τόσο στην ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου αλλά και στο γεγονός πως σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει χρόνια φλεγμονή, ή ακόμη και συνυπάρχουσα ηπατική νόσος, παράγοντες που ανεβάζουν τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού (η οποία είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως) σε πολύ υψηλά επίπεδα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα σιδήρου (Fishbane & Maesaka, 1997).

Οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ είχαν **βαρύτερα συμπτώματα**, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με την συχνότερα διεθνώς χρησιμοποιούμενη κλίμακα βαρύτητας IRLS. Παρόμοιο αποτέλεσμα έδωσε και η ιαπωνική μελέτη του Enomoto και των συνεργατών του (2008), ενώ οι δύο άλλες μελέτες (Wetter et al., 1998; Winkelmann et al., 2000), απέτυχαν να βρουν μια τέτοια συσχέτιση, χρησιμοποιώντας όμως παλαιότερες μη ευρέως χρησιμοποιούμενες κλίμακες βαρύτητας. Αξίζει να σημειωθεί πως στην ομάδα των νεφροπαθών υπήρχαν και τέσσερις ασθενείς με την πολύ βαριά μορφή του συνδρόμου (IRLS score > 30), έναντι κανενός στην ομάδα του ιδιοπαθούς ΣΑΠ.

Από τα αποτελέσματα δεν προέκυψαν διαφορές **στην ποιότητα του ύπνου και την ημερήσια υπνηλία**. Επισημαίνεται πως πρόκειται για υποκειμενικές απαντήσεις που έδωσαν οι ασθενείς των δύο ομάδων σε ερωτηματολόγια και όχι αντικειμενικές μετρήσεις. Στο ίδιο συμπέρασμα για την ποιότητα ύπνου κατέληξαν παλαιότερα και η Winkelmann και οι συνεργάτες της (2000). Αντίθετα, οι δύο μοναδικές μελέτες που συγκρίνουν αντικειμενικά δεδομένα από μελέτη ύπνου (Wetter et al., 1998; Enomoto et al., 2008) έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερο συνολικό αριθμό Περιοδικών Κινήσεων των Ποδιών κατά τον ύπνο (ΠΚΠΥ) και υψηλότερο δείκτη ΠΚΠΥ στους νεφροπαθείς με ΣΑΠ, ενώ και οι υποκειμενικές εκτιμήσεις

της ποιότητας ύπνου ήταν χειρότερες στην ομάδα αυτή των ασθενών. Όμως και οι δύο μελέτες απέτυχαν να βρουν διαφορές στην αρχιτεκτονική του ύπνου αλλά και σε σημαντικές παραμέτρους της μελέτης ύπνου όπως ο συνολικός χρόνος ύπνου, ο λανθάνον χρόνος ως την έναρξη του ύπνου, η αποδοτικότητα του ύπνου και ο χρόνος εγρήγορσης, περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο τα δεδομένα.

Οι ασθενείς με ΤΣΝΑ και ΣΑΠ είχαν μεγαλύτερο σκορ στην κλίμακα **αυτοεκτίμησης κατάθλιψης Zung**, υποδηλώνοντας μια χειρότερη ψυχολογική κατάσταση σε σχέση με τους ασθενείς με την ιδιοπαθή μορφή του συνδρόμου. Το εύρημα αυτό ενισχύεται και από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου SF-36 που αφορούσαν ψυχολογικές παραμέτρους, όπου επίσης βρέθηκαν διαφορές, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Η διαφορά αυτή μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από το ότι οι νεφροπαθείς είχαν βαρύτερη μορφή του συνδρόμου, αφού σύμφωνα με το Sevim και τους συνεργάτες του (2004) υψηλότερα σκορ βαρύτητας ΣΑΠ σχετίζονται με σοβαρότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης. Η θετική συσχέτιση αυτή υπήρξε και από την παρούσα μελέτη. Δεν θα πρέπει όμως να αγνοήσουμε το γεγονός πως η κατάθλιψη είναι μια κοινή ψυχολογική διαταραχή στην ΤΣΝΑ, ανεξάρτητα της παρουσίας ΣΑΠ, με επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 20 - 25%, πολύ μεγαλύτερο από ότι στο γενικό πληθυσμό (Kimmel, Cukor, Cohen, & Peterson, 2007). Μάλιστα αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα συνοδό διαταραχή στους ασθενείς αυτούς μετά την αρτηριακή υπέρταση. Πάντως ο αριθμός των ατόμων με σκορ στην κλίμακα > 50 (που είναι διαγνωστικό της μείζονος κατάθλιψης) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Η ομάδα του ουραιμικού ΣΑΠ είχε χειρότερο συνολικό σκορ από την ομάδα του ιδιοπαθούς στο ερωτηματολόγιο SF-36 που εκτιμά την **ποιότητα ζωής**. Σε ότι αφορά τα επιμέρους τμήματα του ερωτηματολογίου, οι ασθενείς με ΤΣΝΑ είχαν χειρότερο σκορ στις παραμέτρους *Σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων* (περισσότερα δηλαδή προβλήματα σε καθημερινές δραστηριότητες και στην εργασία εξαιτίας σωματικών ενοχλημάτων) και *Γενική*

*κατάσταση υγείας* (χειρότερη αυτοεκτίμηση της σωματικής τους υγείας), αλλά και στη συνολική *συνισταμένη της σωματικής υγείας*. Χειρότερα σκορ καταγράφηκαν και στις παραμέτρους *Ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων* (περισσότερα δηλαδή προβλήματα σε καθημερινές δραστηριότητες και στην εργασία εξαιτίας ψυχολογικών προβλημάτων), *Κοινωνική δραστηριότητα* (επηρεασμένη κοινωνική ζωή λόγω ψυχολογικών προβλημάτων), αλλά και συνολική συνισταμένη της ψυχικής υγείας. Σε κανένα από τα δέκα τμήματα του ερωτηματολογίου οι νεφροπαθείς δεν εμφάνισαν καλύτερο σκορ.

Και σε αυτή την περίπτωση τα βαρύτερα συμπτώματα του ουραιμικού ΣΑΠ μπορούν να εξηγήσουν εν μέρει τη χειρότερη ποιότητα ζωής στην ομάδα αυτή. Ο Abetz και οι συνεργάτες του (2004) σε δείγμα 84 ασθενών με ιδιοπαθές ΣΑΠ διαπίστωσαν πως όσο σοβαρότερο ήταν το σύνδρομο τόσο χειρότερευε το σκορ του SF-36 και συνολικά αλλά και στις περισσότερες από τις επιμέρους παραμέτρους (σωματική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων, σωματικός πόνος, ζωτικότητα, κοινωνική δραστηριότητα, ψυχική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων και ψυχική υγεία). Η αρνητική συσχέτιση του συνολικού σκορ του ερωτηματολογίου SF-36 με τη βαρύτητα του συνδρόμου επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο και η ΤΣΝΑ ως νόσος έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής (Blake, Codd, Cassidy, & O'Meara, 2000), ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων ΣΑΠ. Ο Wetter και οι συνεργάτες του (1998) πάντως δεν είχαν βρει διαφορές στην ποιότητα ζωής μεταξύ γερμανών ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ΣΑΠ, σημειώνεται όμως πως δεν είχαν βρει διαφορές ούτε στη βαρύτητα του συνδρόμου.

Τέλος, μεταξύ των δύο ομάδων δεν προέκυψαν διαφορές στη **μυϊκή ισχύ**, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας sit to stand 5, ούτε στη **μυϊκή αντοχή**, συγκρίνοντας τα δεδομένα της δοκιμασίας sit to stand 60. Με το συμπέρασμα αυτό έρχονται σε συμφωνία και τα αποτελέσματα της παραμέτρου **φυσική δραστηριότητα** του ερωτηματολογίου SF 36, που αποτελεί μια αξιόπιστη, υποκειμενική βέβαια, αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας

(McHorney, Ware, & Raczek, 1993), όπου επίσης δεν υπήρχαν διαφορές. Παλαιότερα δεδομένα δεν υπάρχουν, αφού ποτέ δεν είχε ελεγχθεί αυτή η παράμετρος μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό ή οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας δευτεροπαθές ΣΑΠ. Επιπλέον, παρά το γεγονός πως το ΣΑΠ είναι και κινητική διαταραχή, δεν υπάρχει κάποια αναφορά που να συμπεριλαμβάνει στις κλινικές επιπτώσεις του συνδρόμου μειωμένη λειτουργική ικανότητα εξαιτίας ελαττωμένη μυϊκής ισχύος. Η εύκολη κόπωση που συμπεριλαμβάνεται στα συμπτώματα του συνδρόμου, αποδίδεται στο διαταραγμένο ύπνο (Pearson, 2006).

Ωστόσο υπάρχει μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (Larsson, Kadi, Ulfberg & Aulin, 2007) σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με ΣΑΠ είχαν μειωμένη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου κατά την άσκηση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον βιοψίες που λήφθηκαν από τον πρόσθιο κνημιαίο μυ έδειξαν σημαντική αναδιαμόρφωση της αρχιτεκτονικής των τριχοειδών (λέπτυνση – επιμήκυνση) στη ομάδα του ΣΑΠ, άρα και μειωμένη αιματική ροή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων περιπλέκεται ακόμη περισσότερο από το γεγονός πως οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου πάσχουν από σημαντική μυϊκή αδυναμία, σημαντική μυϊκή ατροφία και μειωμένο αριθμό τριχοειδών αγγείων (Johansen et al., 2003), άρα θα ήταν αναμενόμενο να παρουσιάσουν χαμηλότερο σκορ στις λειτουργικές δοκιμασίες. Ίσως η παρουσία συνοδών χρόνιων νοσημάτων σε κάποιους από τους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ επηρέασε τα αποτελέσματα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι ιδιαίτερα κοινό, έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στους ασθενείς που υποφέρουν από αυτό, αλλά είναι ελάχιστα αναγνωρίσιμο τόσο διεθνώς όσο και στη χώρα μας, ειδικά σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Η παρούσα μελέτη προσθέτει πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές διαφορές και ομοιότητες μεταξύ του ιδιοπαθούς και του ουραιμικού ΣΑΠ, μιας από τις πιο συχνές μορφές δευτεροπαθούς ΣΑΠ. Πρόκειται για ένα πεδίο της έρευνας με λίγα έως τώρα - και σε κάποιους τομείς αντικρουόμενα - δεδομένα διεθνώς, ενώ είναι η πρώτη φορά που αυτή η σύγκριση γίνεται σε έλληνες ασθενείς.

Το μειονέκτημα της παρούσας μελέτης σε σχέση με αυτές των Wetter (1998) και Enomoto (2008) και των συνεργατών τους είναι πως περιλαμβάνει κυρίως υποκειμενικά στοιχεία που προέρχονται από ερωτηματολόγια αυτοεκτίμησης των συμπτωμάτων από τους ίδιους τους ασθενείς (με εξαίρεση τα sit to stand tests) ενώ αντίθετα οι δύο παραπάνω μελέτες συγκρίνουν δεδομένα και από αντικειμενικές μετρήσεις (μελέτη ύπνου – SIT). Η μελέτη της Winkelmann και των συνεργατών της (2000) είχε κυρίως δεδομένα από υποκειμενικές μετρήσεις, αλλά μεγαλύτερο δείγμα.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει πως η ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ ήταν χειρότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ, ενώ στην ομάδα αυτή βρέθηκαν και περισσότερα καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα. Μια πιθανή εξήγηση για τα παραπάνω μπορεί να παρέχει η βαρύτερη μορφή του συνδρόμου που ανιχνεύτηκε στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Μεταξύ των δύο ομάδων δεν βρέθηκαν διαφορές στη ποιότητα ύπνου και την ημερήσια υπνηλία, όπως αυτή καταγράφηκε από υποκειμενικές μετρήσεις, ούτε στη λειτουργική ικανότητα όπως αυτή μετρήθηκε με αντικειμενικές δοκιμασίες ελέγχου της μυϊκής ισχύος και αντοχής.

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης, τα φτωχά προηγούμενα βιβλιογραφικά δεδομένα και η πιθανότητα πολλές από τις μετρούμενες μεταβλητές να επηρεάζονται και από άλλους, πλην του ΣΑΠ παράγοντες, καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή μεγάλων, με ευρεία γεωγραφική κάλυψη, καλά σχεδιασμένων μελετών για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.



## Βιβλιογραφία

- Abetz, L., Allen, R., Follet, A., Washburn, T., Earley, C., Kirsch, J., et al. (2004). Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther*, 26, 925–35
- Agarwal, P., Fahn, S., & Frucht, S.J. (2004). Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord.*, 19, 699 –70
- Akpınar S. (1982). Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 39(11), 739.
- Allen, R., Becker, P.M., Bogan, R., Schmidt, M., Kushida, C.A., Fry, J.M., et al. (2004). Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep.*, 27(5), 907-914.
- Allen R.P., Burchell, B.J., Macdonald, B., Hening, W.A., & Earley, C.J. (2009). Validation of the self-completed Cambridge – Hopkins questionnaire for ascertainment of the restless legs Syndrome (RLS) in a population study. *Sleep Med.*, Feb 3. [Epub ahead of print]
- Allen, R.P., & Earley, C.J. (1996). Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*, 19(3), 205-213
- Allen, R.P., & Earley, C.J. (2000). Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med*, 1(1), 11-19.
- Allen, R.P., & Earley C.J. (2001). Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.*, 18, 128 –147.
- Allen, R.P., & Earley C.J. (2001). Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med.*, 2(3), 239-242
- Allen, R.P., & Earley C.J. (2007). The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 22(Suppl18), S440-S448

Allen, R.P., La Buda, M.C., Becker, P., & Earley, C.J., (2002). Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med. 3 Suppl*, S3-7.

Allen, R.P., Picchietti, D., Hening, W.A., Trenkwalder, C., Walters, A.S., Montplaisir, J., et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group (2003). 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 4*, 101–119

Allen, R.P., Stillman, P., & Myers, A.J., (2009). Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med*, [Epub ahead of print]

Allen, R.P., Walters, A.S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., Bell, T.J., et al. (2005). Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med 165*, 1286–1292

American Sleep Disorders Association Task Force (1993). Recording and scoring leg movements. *Sleep 16*, 748–59

Ausserwinkler, M., & Schmidt, P. (1989). Successful clonidine treatment of restless leg syndrome in chronic kidney insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr*, 119(6), 184-6

Baker, L.D., White, M.C., & Coleman, C.I. (2008). Effect of Nonergot Dopamine Agonists on Symptoms of Restless Legs Syndrome *Ann Fam Med 2008;6:253-262*.

Benes, H. (2006). Transdermal lisuride: short-term efficacy and tolerability study in patients with severe restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 7, 31–35

Benes, H., & Kohnen, R, (2009). Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome. The Restless Legs Syndrome diagnostic index, RLS-DI. *Sleep Med*, 10(5), 512-23

Benz, R.L., Pressman, M.R., Hovick, E.T., & Peterson, D.D. (1999). 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*, 34(6), 1089-95

Bhowmik, D., Bhatia, M., Gupta, S., Agarwal, S., Tiwari, S., & Dash, S. (2003). Restless legs syndrome in haemodialysis patients in India: A case controlled study. *Sleep Med* 4, 143-146

Βιρβιδάκης, Κ. (2002). Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Στο: Διδακτικό και Ερευνητικό προσωπικό Τομέως Παθολογίας. Παθολογία (σελ. 677-688). Ελλάδα. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

Blake, C., Codd, M.B., Cassidy, A., & O'Meara, Y.M. (2000). Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease. *J Nephrol.*, 13(2), 142-9

Bucher, S.F., Seelos, K.C., Oertel, W.H., Reiser, M., & Trenkwalder, C. (1997). Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 41, 639-45.

Bucher, S.F., Trenkwalder, C., & Oertel, W.H. (1996). Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*, 94, 145-50.

Callaghan, N. (1966). Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 16(4), 359-61

Castillo, P.R., Kaplan, J., Lin, S.C., Fredrickson, P.A., & Mahowald, M.W. (2006). Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 81,1345-1347

Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., & Garbe, E. (2007). Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med*, 356, 29-38

Chesson, AL., Jr., Wise, M., Davila, D., Johnson, S., Lettner, M., Anderson, W.M., et al. (1999). Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 22(7),961-8.

Clemens, S., Rye, D., & Hochman, S. (2006). Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 67,125–130

Collad-Seidel, V., Kohnen, R., Samtleben,W., Hillebrand, G., Oertel, W., Trenkwalder, C. (1998). Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 31, 324-328

Coleman, R.M., Pollak, C.P., & Weitzman, E.D. (1980). Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 8,416–421

d'Onofrio, F., Bussone, G., Cologno, D., Petretta, V., Buzzi, M.G., Tedeschi, G., et al., (2008). Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci., Suppl 1*, S169-72

Davis, B.J., Rajput, A., Rajput, M.L., Aul, E.A., & Eichhorn, G.R. (2000). A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol*, 43(2), 70-5

De Vecchi, A., Finazzi, S., Padalino, R., Santagostino, T., Bottaro, E., Roma, E., et al. (2000). Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self administered questionnaire. *Int J Artif Organs* 23, 237-24

Deriu, M., Cossu, G., Molari, A., Murgia, D., Mereu A, Ferrigno, P., et al. (2009). Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord.*, 24(5), 697-701

Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., et al. (2002). Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology*, *59*, 215–219

Diagnostic Classification Steering Committee of the American Sleep Disorders Association (M.Sateia -- Chairperson), (2005). *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual -- Second Version*. Chicago, Illinois: American Association of Sleep Medicine

Earley, C.J., & Allen, R.A. (2006). Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol (Editorial). *Sleep Medicine*, *7*(7), 592-59

Ekbom, K.A. (1945). Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand.* *158*(suppl), 1–122

Enomoto, M., Inoue, Y., Namba, K., Munezawa, T., & Matsuura, M. (2008). Clinical characteristics of Restless Legs Syndrome in End-Stage Renal Failure and Idiopathic RLS patients. *Movement Disorders*, *6*, 811-816

Fishbane, S., & Maesaka, J.K. (1997). Iron management in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Disease*, *29*, 319-333

Gao, X., Schwarzschild, M.A., Wang, H., Ascherio, A. (2009). Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology*, *72*(14), 1255-61

Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y., Verger, K., Masramon, X., Hernandez, G. (2002). Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*, *59*, 1573–1579

Gemignani, F., Brindani, F., Negrotti, A., Vitetta, F., Alfieri, S., & Marbini, A. (2006). Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord.*, *21*(8), 1254-7

Gigli, G.L., Adorati, M., Dolso, P., Piani, A., Valente, M., et al. (2004). Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med.*, *5*(3), 309-315

Haba-Rubio, J., & Sforza, E. (2006). Test-to-test variability in motor activity during the suggested immobilization test in restless legs patients. *Sleep Med* 7, 561–566

Hadjigeorgiou, G.M., Stefanidis, I., Dardioti, E., Aggellakis, K., Sakkas, G.K., Xiromerisiou, G., et al. (2007). Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiology survey. *Eur J Neurol* 14(11), 1275-80

Hagan, M.M., Havel, P.J., Seeley, R.J., Woods, S.C., Ekhtor, N.N., et al. (1999). Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements: covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84,3579–3585

Hansen, R.A., Song, L., Moore, C.G., Gilsean, A.W., Kim, M.M., Calloway, M.O., et al., (2009). Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, 29(3), 255-62

Happe, S., Sauter, C., Klosch, G., Saletu, B., Zeitlhofer, J. (2003). Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology*, 48, 82–86

Hattan, E., Chalk, C., & Postuma, R.B. (2009). Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*, 17, 72(11), 955-60

Hening, W.A. (2007). Current Guidelines and Standards of Practice for Restless Legs Syndrome. *The American Journal of Medicine*, 120 (1A), S22–S27

Hening, W., Allen, R., Earley, C., Kushida, C., Picchietti, D., & Silber M. (1999). The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep*, 22(7), 970-999.

Hening, W., Allen, R., Earley, C., Picchietti, D., & Silber M. (2004). An Update on the Dopaminergic Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder. *Sleep*, 27(3), 560-83

Hening, W.A., Allen, R.P., Washburn, M., Lesage, S.R., & Earley, C.J., (2009). The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions (mimics). *Sleep med*, [e-pub, ahead of print]

Hening, W.A., Allen, R.P., Washburn, M., Lesage, S.R., & Earley, C.J., (2008). Validation of the Hopkins telephone diagnostic interview for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 9(3), 283-9

Hening, W., Walters, A.S., Allen, R.P., Montplaisir, J., Myers, A., & Ferini-Strambi, L. (2004). 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.*, 5, 237–246.

Hening, W.A., Washburn, M., Allen, R.P., et al. (2004). Blinded diagnoses confirm elevated frequency in relatives of restless legs syndrome (RLS) probands in a case-control family study of RLS. *Mov Disord*. 9(Suppl 9), S363

Janzen, L., Rich, J.A., & Vercaigne, L.M. (1999). An overview of levodopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population: pharmacokinetics, clinical trials, and complications of therapy. *Ann Pharmacother*, 33(1), 86-92.

Johansen, K.L., Shubert, T., Doyle, J., Soher, B., Sakkas, G.K., & Kent – Braun, J.A. (2003). Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney International*, 63, 291–297

Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14(6), 540-5.

Kaplan, Y., Inonu, H., Yilmaz, A., & Ocal S. (2008). Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol Sci.*, 35(3), 352-7

Kavanagh, D., Siddiqui, S., & Geddes, C.C. (2004). Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 43(5), 763-71

Kimmel, P., Cukor, D., Cohen, S., & Peterson, R. (2007). Depression in End-Stage Renal Disease Patients: A Critical Review. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14, (4), 328-334

Kohnen, R., Allen, R.P., Benes, H., Garcia-Borreguero, D., Hening, W.A., Stiasny-Kolster, K., et al., (2007). Assessment of restless legs syndrome - methodological approaches for use in practice and clinical trials. *Mov. Disord.*, 22 Suppl 18, S485-94.

Kerr, P.G., van Bakel, C., & Dawborn, J.K. (1989). Assessment of the symptomatic benefit of cool dialysate. *Nephron* 52, 166- 169

Koufaki, P., Mercer, T.H., & Naish, P.F. (2002). Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 22(2), 115-24.

Kushida, C.A., Allen, R.P., & Atkinson, M.J. (2004). Modeling the causal relationships between symptoms associated with restless legs syndrome and the patient-reported impact of RLS. *Sleep Med*, 5, 485– 488.

Kushida, C.A., (2007). Clinical Presentation, Diagnosis, and Quality of Life Issues in Restless Legs Syndrome. *The American Journal of Medicine*, 120 (1A), S4–S12

Kutner, N., & Bliwise, D. (2002). Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med* 3, 497-500

Lanier, W.L. (2003). Additional insights into pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc.*, 78, 684–686.

Lauerma, H., & Markkula, J. (1999). Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry*, 60, 241–244.

Lo Coco, D., Mattaliano, A., Coco, A.L., & Randisi, B. (2009). Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med.*, 10(5), 572-6



Lugaresi, E., Coccagna, G., Berti Ceroni, G., & Ambrosetto, C. (1968). Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus. In: Gastaut H, Lugaresi E, Berti Ceroni G, Coccagna G, Eds. *The abnormalities of sleep in man*. Bologna: Aulo Gaggi Editore 285-94.

Manconi, M., Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Bonanni, E., Iudice, A., Murri, L., et al. (Italian REMS Study Group) (2008) Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*, 1, 31(7), 944-52

Mathis, J. (2005). Update in Restless legs Syndrome. *Swiss Med Wkly*, 135, 687–696

McHorney, C.A., Ware, J.E., Jr, & Raczek A.E. (1993). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*, 31(3), 247-63

Menon, M.K., & Kling, A.S. (1983). Treatment of restless leg syndrome. *Arch Neurol* 40(8), 526

Merlino, G., Fratticci, L., Valente, M., Del Giudice, A., Noacco C., Dolso, P., et al. (2007). Association of Restless Legs Syndrome in Type 2 Diabetes: A Case-Control Study *Sleep*, 30(7), 866-871.

Merlino, G., Valente, M., Serafini, A., & Gigli, G.L. (2007). Restless Legs Syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol sci*, 28. S37-S46

Miranda, M., Kagi, M., Fabres, L., Aguilera, L., Alvo, M., Elqueta, L., et al. (2004). Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology*, 62(5), 831-2

Micozkadioglu, H., Ozdemir, F.N., Kut, A., Sezer, S., Saatci, U., & Haberal, M. (2004). Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail*, 26(4), 393-7

Montplaisir, J., Boucher, S., Nicolas, A., Lesperance, P., Gosselin, A., Rompré, P. et al. (1998). Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 13, 324–349

Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., Lavigne, G., Lapierre, O., & Lesperance, P. (1997). Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12, 61–65

Montplaisir, J., Godbout, R., Poirier, G., & Bédard, M.A. (1986). Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol.*, 9(5), 456-63.

Montplaisir, J., Lapierre, O., & Lavigne, G., (1994). The restless leg syndrome: a condition associated with periodic or aperiodic slowing of the EEG. *Neurophysiol Clin*, 24(2), 131-40

Nikkola, E., Ekblad, U., Ekholm, E., Mikola, H., & Polo, O. (1996). Sleep in multiple pregnancy: breathing patterns, oxygenation, and periodic leg movements. *Am J Obstet Gynecol*, 174(5), 1622-5.

Nomura, T., Inoue, Y., Kusumi, M., Uemura, Y., & Nakashima, K. (2008). Prevalence of Restless Legs Syndrome in a Rural Community in Japan. *Movement Disorders* 23(16), 2363–2369

Oertel, W.H., Benes, H., Garcia-Borreguero, D., Geisler, P., Hogl, B., Saletu, B., et al. (2008). Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med.*, 9(3), 228-239

O'Keefe, S.T., Gavin, K., & Lavan, J.N. (1994). Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*, 23(3), 200-203

Ondo, W.G. (2005). Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord.* 20(3), 345-348.

Ondo, W., Romanyshyn, J., Dat Vuong, K., & Lai, D. (2004). Long-term Treatment of Restless Legs Syndrome With Dopamine Agonists. *Arch Neurol.*, 61, 1393-1397

Ondo, W.G., Vuong, K.D., & Wang, Q. (2000). Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*, 55, 1404-1406

Pappa, E., Kontodimopoulos, N., & Niakas, D. (2005). Validating and norming of the greek SF-36 health survey. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 14(5), 1433-8.

Partinen, M., Hirvonen, K., Jama, L., Alakuijala, A., Hublin, C., Tamminen, I., et al. (2006). Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study—the PRELUDE study. *Sleep Med.*, 7(5), 407-417

Pellecchia, M.T., Vitale, C., Sabatini, M., Longo, K., Amboni M., Bonavita, V., et al. (2004). Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuropharmacol*, 27(4), 178-81

Pearson, V.E., Allen, R.P., Dean, T., Gamaldo, C.E., Lesage, S.R., & Earley, C.J. (2006). Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.*, 7, 25-30

Phillips, B., Young, T., Finn, L., Asher, K., Hening, W.A., Purvis, C., (2000). Epidemiology of restless legs syndrome in adults. *Arch Intern Med.*, 160, 2137–2141

Pieta, J., Millar, T., Zacharias, J., Fine, A., & Kryger, M. (1998). Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uraemic patients. *Sleep* 2, 617-622

Read, D.J., Feest, T.G., & Nassim, M.A. (1981). Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283(6296),885-6.

Restless Legs Syndrome medical bulletin (2005). RLS foundation. <http://www.rls.org>

Restless Legs Syndrome diagnosis and treatment in primary care 2008. (2008) RLS foundation. [http: www.rls.org](http://www.rls.org)

Roger, S., Harris, D., & Stewart, J. (1991). Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 337, 1551

Rothdach, A.J., Trenkwalder, C., Haberstock, J., Keil, U., Berger, K. (2000). Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 54, 1064–1068

Rutkove, S.B., Matheson, J.K., & Logigian, E.L. (1996). Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 19, 670–672

Sakkas, G.K., Gourgoulisanis, K.I., Karatzaferi, C., Liakopoulos, V., Maridaki, M.D., Pastaka, C., et al. (2008). Haemodialysis patients with sleep apnoea syndrome experience increased central adiposity and altered muscular composition and functionality. *Nephrol Dial Transplant.*, 23(1), 336-44

Sakkas, G.K., Hadjigeorgiou, G.M., Karatzaferi, C., Maridaki, M.D., Giannaki, C.D., Mertens, P.R. et al., (2008). Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO J.*, 54(2), 185-90

Sevim, S., Dogu, O., Camdevirem, H., Bugdayci, R., Sasmaz, T., Kalegasi, H., et al. (2003). Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61, 1562–1569

Sevim, S., Dogu, O., Kalegasi, H., Aral, M., Metin, O., & Camdeviren, H. (2004). Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 226–30

Sforza, E., Johannes, M., & Bassetti, C. (2005). The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med* 6, 407–413

Siddiqui, S., Kavanagh, D., Traynor, J., Mak, M., Deighan, C., Geddes, C. (2005). Risk Factors for Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients. *Nephron Clin Pract*, 101, c155–c160

Smith, R.C. (1992). The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4, 233–34.

Sommer, M., Bachmann, C.G., Liebetanz, K.M., Scindehutte, J., Tings, T, Paulus, W., et al. (2007). Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand*, 115(5), 347-350

Stehlik, R., Arvidsson, L., Ulfberg, J. (2009). Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol.*,61(2),107-11

Stepanski, E., Faber, M., Zorick, F., Basner, R., & Roth, T. (1995). Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 6(2), 192

Stiasny-Kolster, K., Benes, H., Peglau, I., Hornyak, M., Holinka, B., Wessel, K., et al. (2004). Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology.*, 63, 2272–2279.

Stiasny - Kolster, K., Kohnen, R., Moller, J.C., Trencwaller, C., & Oertel, W.H. (2006). Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 21(9), 1333-1339.

Takaki, J., Nishi, T., Nangaku, M., Shimoyama, H., Inadi, T., Matsuyama, N., et al. (2003). Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41, 833-839

Tan, E.K., Seah, A., See, S.J., Lim, C., Wong, M.C., & Koh, K.K. (2001). Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 16, 577–579

Taşdemir, M., Erdoğan, H., Börü, U.T., Dilaver, E., & Kumaş, A. (2009). Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western black sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med* [epub ahead of print]

Telstad, W., Sørensen, O., Larsen, S., Lillevold, P.E., Stensrud, P., & Nyberg-Hansen, R. (1984). Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *BMJ*, 288, 444–446

Taylor-Gjevre, R.M., Gjevre, J.A., Skomro, R., & Nair, B. (2009). Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol.*, 15(1), 12-5

Trenkwalder, C., Bucher, S.F., Oertel, W.H., Proeckl, D., Plendl, H., & Paulus, W. (1993). Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89, 95–103

Trenkwalder, C., Garcia-Borreguero, D., Montagna, P., Lainey, E., de Weerd, A.N., Tidsnell, P., et al. (2004). Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 75(1), 92-97

Trenkwalder, C., Hogl, B., & Winkelmann, J. (2009). Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol*, 256, 539–553

Trenkwalder, C., Hundemer, H.P., Lledo, A., Swieca, J., Polo, O., Wetter, T.C., et al, for the PEARLS Study Group (2004). Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS [Pergolide European Australian RLS] study. *Neurology.*, 62, 1391–1397.

Trenkwalder, C., Paulus, W., & Walters, A.S. (2005). The Restless Legs Syndrome. *Lancet Neurol*, 4, 465–75

Trenkwalder, C., Walters, A.S., Hening, W.A., Chokroverty, S., Antonini, A., Dhawan, V., et al. (1999). Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*, *14*, 141–5.

Turjanski, N., Lees, A.J., & Brooks, D.J. (1999). Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. *Neurology*, *52*, 932–7.

Unruh, M., Levey, A.S., D'Ambrosio, C., Fink, N., Powe, N.R., & Meyer, K.B. (2004). Restless Legs Symptoms Among Incident Dialysis Patients: Association With Lower Quality of Life and Shorter Survival *Am J Kidney Dis* *43*, 900-909

Walker, S., Fine, A., & Kryger, M.H. (1995). Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis*, *26*(5), 751-6

Walters, A.S. (1995). Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* *10*(5), 634-42

Walters, A.S., & Hening W. (1987). Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*, *10*, 225–37

Walters, A.S., Hening, W.A., Kavey, N., Chokroverty, S., & Gidro-Frank, S. (1998). A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol.*, *24*, 455– 458.

Walters, A.S., Hickey, K., Maltzman, J., Verrico, T., Joseph, D., Hening, W., et al. (1996). A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology*, *46*(1), 92-95

Walters, A.S., LeBrocq, C., Dhar, A., Hening, W., Rosen, R., Allen, R.P., et al. International Restless Legs Syndrome Study Group (2003). Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* *4*(2), 121-32

Walters, A.S., Wagner, L., Hening, W.A., Grasing, K., Mills, R., Chokroverty, S., et al. (1993). Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep.*, *16(4)*, 327-332

Walters, A.S., Winkelmann, J., Trenkwalder, C., Fry, J.M., Kataria, V., Wagner, M., et al. (2001). Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord.*, *16(6)*, 1105-1109

Wang, J., O'Reilly, B., Venkataraman, R., Mysliwiec, V., & Mysliwiec, A. (2009) Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study *Sleep Med.* 2009 Feb 16. [Epub ahead of print]

Washburn, T., Allen, R., Abetz, L., et al (2003). Sleep and cognitive function in people with restless legs syndrome: comparisons with a normative population. *Sleep* *26[Suppl]*, A331

Wetter, T.C., Stiasny, K., Kohlen, R., Oertel, W.H., & Trenkwalder, C. (1998). Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord.* *13(5)*:820-4.

Willis, T. (1685). *The London Practice of Physick*. London: Bassett and Crooke

Winkelman, J. (1999). Restless legs syndrome. *Arch Neurol.* *56*, 1526–1527

Winkelman, J.W., Chertow, G.M., & Lazarus, J.M., (1996). Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Di.*, *28(3)*, 372-378

Winkelmann, J., Lichtner, P., Schormair, B., Uhr, M., Hauk, S., Stiasny-Kolster, K., et al. (2008). Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord*, *23*, 350–358

Winkelmann, J., Muller-Myhsok, B., Wittchen, H.U., Hock, B., Prager, M., Pfister, H., et al. (2002). Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence



for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol.*, 52, 297-3

Winkelmann, J., Prager, M., Lieb, R., Pfister, H., Spiegel, B., Witthen, H.U., et al (2005). 'Anxietas tibiaram'. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 252, 67–71

Winkelmann, J.W., Seth, K.D., Kushida, C.A., Becker, P.M., Koester, J., Cappola, J.J., et al. (2006). Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology.*, 67(6), 1034-1039

Winkelmann, J., Schormair, B., Lichtner, P., Ripke, S., Xiong, L., Jalilzadeh, S., et al. (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, 39, 1000–1006

Winkelmann, J., Stautner, A., Samtleben, W., & Trenkwalder, C. (2002). Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 17(5), 1072-6

Winkelmann, J., Wetter, T.C., Collado-Seidel, V., Gasser, T., Dichgans, M., Yassouridis, A., et al. (2000). Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23, 597–602

Wittmaack, T., (1861) *Pathologie und Therapie der Sensibilitat Neurosen*. Leipzig, Germany: Schafer

Yasuda, T., Nishimura, A., Katsuki, Y., & Tsuji, Y. (1986). Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation—a case report. *Clin Transpl*, 1986, 138

Zung, W.W., (1965). A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 12, 63-70

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**1. Διαγνωστικά Κριτήρια Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών**

Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Patient's ID: \_\_\_\_\_

|   | NAI                             | OXI                             |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. Έχετε μια ακαταμάχητη επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας, η οποία συνοδεύεται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα;                                      | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>        |
| 2. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα ξεκινάνε ή χειροτερεύουν όταν αναπαύεστε ή ξεκουράζεστε;                          | NAI<br><input type="checkbox"/> | OXI<br><input type="checkbox"/> |
| 3. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα μειώνετε ή εξαφανίζετε όταν κουνάτε τα κάτω άκρα σας (περπατάτε, τεντώνεστε κτλ); | NAI<br><input type="checkbox"/> | OXI<br><input type="checkbox"/> |
| 4. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα είναι χειρότερα:  | NAI                             | OXI                             |
| • το απόγευμα; <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>        |
| • το βράδυ; <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>        |
| • εμφανίζονται μόνο το βράδυ σε σχέση με την ημέρα; <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>        |
| • κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης; <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>        |

## 2. Κλίμακα σοβαρότητας ΣΑΠ (IRLS)

|   |  |                                      |                        |                      |                       |
|---|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| <p>Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)<br/>         _____ / _____ / _____</p> <p>Patient's ID: _____</p>          | <p>Παρακαλώ κυκλώστε ένα από τα νούμερα που βρίσκονται κάτω από την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.</p> |                                      |                        |                      |                       |
| <p>Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες</p>                | Κανένα ή καθόλου   | Ήπια                                 | Μέτρια                 | Αρκετά Σοβαρά        | Πολύ Σοβαρά           |
| <p>1. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε τα συμπτώματα που έχετε λόγω του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ);</p> | 0  | 1                                    | 2                      | 3                    | 4                     |
| <p>2. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε την ανάγκη να κινηστεί (και να κουνιέστε) συνέχεια λόγω του ΣΑΠ;</p>      | 0  | 1                                    | 2                      | 3                    | 4                     |
| <p>3. Συνολικά, πόσο ανακουφίζεστε από τα συμπτώματα του ΣΑΠ με το να κινείτε τα χέρια και τα πόδια σας ;</p>   | Δεν έχω το ΣΑΠ και έτσι η ερώτηση δεν με αφορά<br>0  | Ολική ή σχεδόν ολική ανακούφιση<br>1 | Μέτρια ανακούφιση<br>2 | Λίγη ανακούφιση<br>3 | Καμία ανακούφιση<br>4 |
| <p>4. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι διαταραχές του ύπνου σας λόγω του ΣΑΠ;</p>                                | 0  | 1                                    | 2                      | 3                    | 4                     |
| <p>5. Συνολικά, πόσο σοβαρή είναι η κούραση ή η υπνηλία που αισθάνεστε λόγω του ΣΑΠ;</p>                        | 0  | 1                                    | 2                      | 3                    | 4                     |
| <p>6. Συνολικά, πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ</p>   | 0  | 1                                    | 2                      | 3                    | 4                     |

| Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες   | Κανένα ή καθόλου               | Ήπια                                     | Μέτρια                              | Αρκετά Σοβαρά                       | Πολύ Σοβαρά                                     |
|---|--------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 7. Συνολικά, πόσο συχνά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ   | Δεν έχω συμπτώματα<br><b>0</b> | 1 ημέρα την εβδομάδα<br><b>1</b>         | 2-3 ημέρες την εβδομάδα<br><b>2</b> | 4-5 ημέρες την εβδομάδα<br><b>3</b> | 6-7 ημέρες την εβδομάδα<br><b>4</b>             |
| 8. Όταν έχετε τα συμπτώματα του ΣΑΠ, πόσο σοβαρά είναι αυτά σε μία συνήθης μέρα;  | Καθόλου<br><b>0</b>            | Λιγότερο από 1 ώρα την ημέρα<br><b>1</b> | 1-3 ώρες την ημέρα<br><b>2</b>      | 3-8 ώρες την ημέρα<br><b>3</b>      | 8 ώρες ή και περισσότερες την ημέρα<br><b>4</b> |
| 9. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι επιπτώσεις του ΣΑΠ στην καθημερινότητά σας (πχ επηρεάζεται η εργασία σας ή η κοινωνική σας ζωή;) | <b>0</b>                       | <b>1</b>                                 | <b>2</b>                            | <b>3</b>                            | <b>4</b>  |
| 10. Πόσο αλλάζει η διάθεσή σας από τα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού;   | <b>0</b>                       | <b>1</b>                                 | <b>2</b>                            | <b>3</b>                            | <b>4</b>  |

### 3. Κλίμακα αυτοεκτίμησης κατάθλιψης Zung

|   |  |                      |                      |                               |
|---|--|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)<br>_____ / _____ / _____<br><br>Patient's ID: _____ | Παρακαλώ μαρκάρετε με το σήμα (✓) την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει. |                      |                      |                               |
| <b>Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις;</b> | <b>Σπάνια</b>  | <b>Κάποιες φορές</b> | <b>Αρκετές φορές</b> | <b>Τις περισσότερες φορές</b> |
| 1. Αισθάνομαι απογοητευμένος /η και λυπημένος /η                                      |  |                      |                      |                               |
| 2. Το πρωί είναι που αισθάνομαι καλύτερα  |  |                      |                      |                               |
| 3. Νιώθω ότι θέλω να κλάψω, ή κλαίω κάποιες φορές.                                    |  |                      |                      |                               |
| 4. Δυσκολεύομαι να κοιμηθώ το βράδυ   |  |                      |                      |                               |
| 5. Τρώω όπως πάντα  |  |                      |                      |                               |
| 6. Ακόμα απολαμβάνω το σεξ  |  |                      |                      |                               |
| 7. Πρόσεξα ότι χάνω βάρος   |  |                      |                      |                               |
| 8. Έχω προβλήματα δυσκοιλιότητας  |  |                      |                      |                               |
| 9. Η καρδιά μου χτυπά πιο γρήγορα τον τελευταίο καιρό                                 |  |                      |                      |                               |
| 10. Κουράζομαι χωρίς λόγο   |  |                      |                      |                               |

| <b>Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις;</b> | <b>Σπάνια</b> | <b>Κάποιες φορές</b> | <b>Αρκετές φορές</b> | <b>Τις περισσότερες φορές</b> |
|---|---------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| <b>5. Το μυαλό μου είναι καθαρό (χωρίς σκοτούρες) όπως και παλιά</b>                  |               |                      |                      |                               |
| <b>6. Μου φαίνεται εύκολο να κάνω διάφορα πράγματα όπως παλιά</b>                     |               |                      |                      |                               |
| <b>7. Είμαι ανήσυχος και δεν μπορώ να καθίσω ήρεμα</b>                                |               |                      |                      |                               |
| <b>8. Αισθάνομαι αισιόδοξος για το μέλλον</b>   |               |                      |                      |                               |
| <b>9. Είμαι πιο δύστροπος/η απ'ότι ήμουνα στο παρελθόν</b>                            |               |                      |                      |                               |
| <b>10. Μου φαίνεται εύκολο να παίρνω αποφάσεις</b>                                    |               |                      |                      |                               |
| <b>11. Αισθάνομαι ότι είμαι χρήσιμος και αναγκαίος</b>                                |               |                      |                      |                               |
| <b>12. Έχω μια γεμάτη ζωή</b>   |               |                      |                      |                               |
| <b>13. Αισθάνομαι ότι κάποιοι άνθρωποι θα ήταν καλύτερα εάν ήμουν νεκρός</b>          |               |                      |                      |                               |
| <b>14. Ακόμα απολαμβάνω τα πράγματα που μου άρεσαν παλιά</b>                          |               |                      |                      |                               |

#### 4. Εβδομαδιαίο ερωτηματολόγιο ύπνου

|   |  |                  |                  |                  |
|---|--|------------------|------------------|------------------|
| Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)<br>_____ / _____ / _____<br><br>Patient's ID: _____ | Παρακαλώ κυκλώστε την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει. |                  |                  |                  |
| <b>Κατά την διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας, πόσο συχνά είχατε...</b>             | <b>Όχι, Καθόλου</b>                                    | <b>1-2 φορές</b> | <b>3-5 φορές</b> | <b>6-7 φορές</b> |
| <b>1. Πρόβλημα να σας πάρει ο ύπνος;</b>  | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |
| <b>2. Ξυπνήσει κατά την διάρκεια της νύχτας;</b>                                      | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |
| <b>3. Πρόβλημα στο να μείνετε κοιμισμένοι; (ξυπνάγατε νωρίτερα απ'ότι συνήθως);</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |
| <b>4. Την αίσθηση ότι ξυπνάγατε κουρασμένοι και ταλαιπωρημένοι;</b>                   | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |
| <b>5. Ένταση &amp; στρες κατά την διάρκεια της ημέρας;</b>                            | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |
| <b>6. Την αίσθηση ότι ξυπνήσατε ξεκούραστοι;</b>                                      | <b>0</b>   | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         |

### 5. Κλίμακα υπνηλίας Epworth

|   |   |                  |                   |              |
|---|---|------------------|-------------------|--------------|
| Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)<br>_____ / _____ / _____<br><br>Patient's ID: _____                         | Παρακαλώ κυκλώστε ένα από τα νούμερα που βρίσκονται κάτω από την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει. |                  |                   |              |
| Πόσο συχνά νιώθετε υπνηλία (γλαρώνετε) ή σας παίρνει ο ύπνος κατά την διάρκεια των παρακάτω καταστάσεων;      | Ποτέ  | Μικρή πιθανότητα | Πιθανόν να συμβεί | Σχεδόν πάντα |
| 1. Όταν διαβάζετε ένα βιβλίο ή κάποιον περιοδικό καθισμένος/η   | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 2. Όταν βλέπετε τηλεόραση   | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 3. Όταν παρακολουθείτε μία συζήτηση σε δημόσιο χώρο ή βλέπετε μια ταινία στον κινηματογράφο                   | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 4. Όταν ταξιδεύετε σαν συνεπιβάτης σε ένα ΙΧ αυτοκίνητο και δεν έχετε κάνει διάλειμμα για τουλάχιστον μία ώρα | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 5. Όταν ξαπλώνετε το μεσημέρι μετά ρούχα σε έναν καναπέ για να ξεκουρασθείτε                                  | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 6. Όταν κουβεντιάζετε καθιστός  | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 7. Όταν μετά το μεσημεριανό σας γεύμα (δεν έχετε καταναλώσει αλκοόλ) καθίσετε και περιμένετε για λίγο         | 0   | 1                | 2                 | 3            |
| 8. Όταν οδηγάτε το αυτοκίνητό σας και είστε σταματημένος/η στην κίνηση  | 0   | 1                | 2                 | 3            |



## 6. Ερωτηματολόγιο SF – 36

### SF-36 ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : \_\_\_\_\_ ΟΝΟΜΑ: \_\_\_\_\_ ΚΩΔΙΚΟΣ: \_\_\_\_\_

**ΟΔΗΓΙΕΣ:** Το ερωτηματολόγιο αυτό ζητά τις δικές σας απόψεις για την υγεία σας. Οι πληροφορίες σας θα μας βοηθήσουν να εξακριβώσουμε πώς αισθάνεστε από πλευράς υγείας και πόσο καλά μπορείτε να ασχοληθείτε με τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας. Απαντήστε στις ερωτήσεις, βαθμολογώντας κάθε απάντηση με τον τρόπο που σας δείχνουμε. Αν δεν είστε απόλυτα βέβαιος/βέβαιη για την απάντησή σας, παρακαλούμε να δώσετε την απάντηση που νομίζετε ότι ταιριάζει καλύτερα στην περίπτωσή σας.

- Γενικά, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι: (βάλτε έναν κύκλο)
 

|                  |   |
|------------------|---|
| Εξαιρετική _____ | 1 |
| Πολύ καλή _____  | 2 |
| Καλή _____       | 3 |
| Μέτρια _____     | 4 |
| Κακή _____       | 5 |
- Σε σύγκριση με ένα χρόνο πριν, πώς θα αξιολογούσατε την υγεία σας τώρα; (βάλτε έναν κύκλο)
 

|   |   |
|---|---|
| Πολύ καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν _____   | 1 |
| Κάπως καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν _____  | 2 |
| Περίπου η ίδια όπως ένα χρόνο πριν _____          | 3 |
| Κάπως χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν _____ | 4 |
| Πολύ χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν _____  | 5 |
- Οι παρακάτω προτάσεις περιέχουν δραστηριότητες που πιθανώς να κάνετε κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Η τωρινή κατάσταση της υγείας σας, σας περιορίζει σε αυτές τις δραστηριότητες; Εάν ναι, πόσο;

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

| <u>ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ</u>   | Ναι, με<br>περιορίζει<br>Πολύ | Ναι, με<br>περιορίζει<br>Λίγο | Όχι, δεν με<br>περιορίζει<br>Καθόλου |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| α. Σε <b>κουραστικές δραστηριότητες</b> , όπως το τρέξιμο, το σήκωμα βαριών αντικειμένων, η συμμετοχή σε δυναμικά σπορ  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| β. Σε <b>μέτριας έντασης δραστηριότητες</b> , όπως η μετακίνηση ενός τραπεζιού, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, ο περίπατος στην εξοχή ή όταν παίζετε ρακέτες στην παραλία | 1                             | 2                             | 3                                    |
| γ. Όταν σηκώνετε ή μεταφέρετε <b>ψώνια</b> από την αγορά  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| δ. Όταν ανεβαίνετε <b>μερικές σκάλες</b>  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| ε. Όταν ανεβαίνετε <b>μία σκάλα</b>   | 1                             | 2                             | 3                                    |
| στ. Στο λύγισμα του σώματος, στο γονάτισμα ή στο σκύψιμο  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| ζ. Όταν περπατάτε περίπου <b>ένα χιλιόμετρο</b>   | 1                             | 2                             | 3                                    |
| η. Όταν περπατάτε <b>μερικές εκατοντάδες μέτρα</b>  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| θ. Όταν περπατάτε περίπου <b>εκατό μέτρα</b>  | 1                             | 2                             | 3                                    |
| ι. Όταν κάνετε μπάνιο ή όταν ντύνεστε   | 1                             | 2                             | 3                                    |

4. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή σας δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα, εξαιτίας της κατάστασης της σωματικής σας υγείας; (κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

|   | ΝΑΙ | ΟΧΙ |
|---|-----|-----|
| α. Μειώσατε <b>το χρόνο</b> που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες  | 1   | 2   |
| β. <b>Επιτελέσατε λιγότερα</b> από όσα θα θέλατε  | 1   | 2   |
| γ. Περιορίσατε <b>τα είδη</b> της δουλειάς ή τα είδη άλλων δραστηριοτήτων σας   | 1   | 2   |
| δ. <b>Δυσκολευτήκατε</b> να εκτελέσετε τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητές σας (για παράδειγμα, καταβάλατε μεγαλύτερη προσπάθεια) | 1   | 2   |

5. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα εξαιτίας οποιουδήποτε συναισθηματικού προβλήματος (λ.χ., επειδή νιώσατε μελαγχολία ή άγχος);

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

|   | ΝΑΙ | ΟΧΙ |
|---|-----|-----|
| α. Μειώσατε <b>το χρόνο</b> που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες          | 1   | 2   |
| β. <b>Επιτελέσατε λιγότερα</b> από όσα θα θέλατε  | 1   | 2   |
| γ. Κάνατε τη δουλειά σας ή και άλλες δραστηριότητες <u>λιγότερο προσεκτικά</u> απ' ό τι συνήθως | 1   | 2   |

6. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σε ποιο βαθμό επηρέασε η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα τις συνηθισμένες κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονές σας ή με άλλες κοινωνικές ομάδες; (βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου \_\_\_\_\_ 1  
 Ελάχιστα \_\_\_\_\_ 2  
 Μέτρια \_\_\_\_\_ 3  
 Αρκετά \_\_\_\_\_ 4  
 Πάρα πολύ \_\_\_\_\_ 5

7. Πόσο σωματικό πόνο νιώσατε τις τελευταίες 4 εβδομάδες; (βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου \_\_\_\_\_ 1  
 Πολύ ήπιο \_\_\_\_\_ 2  
 Ήπιο \_\_\_\_\_ 3  
 Μέτριο \_\_\_\_\_ 4  
 Έντονο \_\_\_\_\_ 5  
 Πολύ έντονο \_\_\_\_\_ 6

8. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο επηρέασε ο πόνος τη συνηθισμένη εργασία σας (τόσο την εργασία έξω από το σπίτι όσο και μέσα σε αυτό); (βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου \_\_\_\_\_ 1  
 Λίγο \_\_\_\_\_ 2  
 Μέτρια \_\_\_\_\_ 3  
 Αρκετά \_\_\_\_\_ 4  
 Πάρα πολύ \_\_\_\_\_ 5

9. Οι παρακάτω ερωτήσεις αναφέρονται στο πώς αισθανόσαστε και στο πώς ήταν γενικά η διάθεσή σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Για κάθε ερώτηση, παρακαλείστε να δώσετε εκείνη την απάντηση που πλησιάζει περισσότερο σε ό,τι αισθανθήκατε. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα -

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

|  | Συνεχώς | Το μεγαλύτερο διάστημα | Σημαντικό διάστημα | Μερικές φορές | Μικρό διάστημα | Καθόλου |
|--|---------|------------------------|--------------------|---------------|----------------|---------|
| α. Αισθανόσαστε γεμάτος/γεμάτη ζωντάνια;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| β. Είχατε πολύ εκνευρισμό;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| γ. Αισθανόσαστε τόσο πολύ πεσμένος/πεσμένη ψυχολογικά, που τίποτε δεν μπορούσε να σας φτιάξει το κέφι; | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| δ. Αισθανόσαστε ηρεμία και γαλήνη;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| ε. Είχατε πολλή ενεργητικότητα;  | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| στ. Αισθανόσαστε απελπισία και μελαγχολία;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| ζ. Αισθανόσαστε εξάντληση;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| η. Ήσαστε ευτυχισμένος/ ευτυχισμένη;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |
| θ. Αισθανόσαστε κούραση;   | 1       | 2                      | 3                  | 4             | 5              | 6       |

10. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα επηρέασαν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (π.χ. επισκέψεις σε φίλους, συγγενείς, κλπ.) η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα;

(βάλτε έναν κύκλο)

Συνεχώς \_\_\_\_\_ 1  
 Το μεγαλύτερο διάστημα \_\_\_\_\_ 2  
 Μερικές φορές \_\_\_\_\_ 3  
 Μικρό διάστημα \_\_\_\_\_ 4  
 Καθόλου \_\_\_\_\_ 5

11. Πόσο ΑΛΗΘΙΝΕΣ ή ΨΕΥΔΕΙΣ είναι οι παρακάτω προτάσεις στη δική σας περίπτωση;

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

|   | Εντελώς Αλήθεια | Μάλλον Αλήθεια | Δεν ξέρω | Μάλλον Ψέμα | Εντελώς Ψέμα |
|---|-----------------|----------------|----------|-------------|--------------|
| α. Μου φαίνεται ότι αρρωσταίνω λίγο ευκολότερα από άλλους ανθρώπους | 1               | 2              | 3        | 4           | 5            |
| β. Είμαι τόσο γνήσις όσο όλοι οι γνωστοί μου                        | 1               | 2              | 3        | 4           | 5            |
| γ. Περιμένω ότι η υγεία μου θα χειροτερεύσει                        | 1               | 2              | 3        | 4           | 5            |
| δ. Η υγεία μου είναι εξαιρετική                                     | 1               | 2              | 3        | 4           | 5            |

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**

## **7. Έντυπο συναίνεσης δοκιμαζόμενου σε ερευνητική εργασία**

### **1. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας**

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να εξεταστούν οι διαφορές στην ποιότητα ζωής, στη λειτουργική ικανότητα, στην κλινική κατάσταση, στο οικογενειακό ιστορικό καθώς και στη σοβαρότητα μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθές και ουραιμικό σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια νευρολογική διαταραχή κατά την οποία οι ασθενείς βιώνουν μια ακαταμάχητη επιθυμία να κινήσουν τα πόδια τους, προκαλούμενη από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα (σπανιότερα το σύνδρομο εμφανίζεται και στα άνω άκρα). Τα παραπάνω συμπτώματα χειροτερεύουν κατά την ανάπαυση και κυρίως τις νυχτερινές ώρες προκαλώντας διαταραχή του ύπνου και περιστασιακά ημερήσια υπνηλία. Το ΣΑΠ διακρίνεται σε ιδιοπαθές και δευτεροπαθές. Το ιδιοπαθές ΣΑΠ είναι μια από τις πιο συχνές κινητικές διαταραχές στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα που κυμαίνεται από 1,2 έως 15%. Η ουραιμία αποτελεί μια από τις αιτίες δευτεροπαθούς ΣΑΠ όπως και η σιδηροπενική αναιμία, η κύηση και οι νευρολογικές βλάβες.

### **2. Διαδικασία μετρήσεων**

Θα πρέπει να απαντήσετε σε μια σειρά ερωτήσεων που αφορούν το ατομικό και οικογενειακό σας ιστορικό, στην ποιότητα ύπνου σας καθώς και στην ύπαρξη συμπτωμάτων σχετικών με το ΣΑΠ. Αν διαγνωστεί το σύνδρομο, τότε θα χρειαστεί να απαντήσετε σε ερωτήσεις που θα καθορίσουν τη σοβαρότητά του καθώς και σε ερωτήσεις σχετικές με την ποιότητα ζωής σας και την ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η λειτουργική ικανότητα θα καθοριστεί με δύο ειδικά tests έγερσης και καθίσματος σε μια καρέκλα. Τέλος θα ληφθεί μικρή ποσότητα αίματος.

### **3. Κίνδυνοι και ενοχλήσεις**

Υπάρχει πολύ μικρός κίνδυνος δημιουργίας μώλωπα στην περιοχή του αγκώνα όπου και βρίσκεται η φλέβα που θα ληφθεί το αίμα. Κατά τα sit to stand tests ο κίνδυνος τραυματισμού είναι αμελητέος.

### **4. Προσδοκώμενες ωφέλειες**

Τα ευρήματα από την εργασία θα μας δώσουν τη δυνατότητα να διαγνώσουμε το ΣΑΠ (αν πάσχεις από αυτό) και να καθορίσουμε πόσο αυτό επηρεάζει την ποιότητα ζωής σου.

### **5. Δημοσίευση δεδομένων – αποτελεσμάτων.**

Η συμμετοχή στην έρευνα συνεπάγεται πως συμφωνείς στην δημοσίευση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων της, με την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες θα είναι ανώνυμες και δε θα

αποκαλυφθούν τα ονόματα των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα κωδικοποιηθούν με αριθμό ώστε το όνομά σου δε θα φαίνεται πουθενά.

#### **6. Πληροφορίες**

Μη διστάσεις να κάνεις ερωτήσεις γύρω από το σκοπό, τον τρόπο πραγματοποίησης της εργασίας ή τον υπολογισμό της λειτουργικής σου ικανότητας. Αν έχεις κάποιες αμφιβολίες ή ερωτήσεις, ζήτησέ μας πρόσθετες εξηγήσεις.

#### **7. Ελευθερία συναίνεσης**

Η άδειά σου να συμμετάσχεις στην εργασία είναι εθελοντική. Είσαι ελεύθερος να μην συναινέσεις ή να διακόψεις τη συμμετοχή σου όποτε επιθυμείς.

Διάβασα το έντυπο αυτό και κατανοώ τις διαδικασίες που θα εκτελέσω. Συναινώ να συμμετέχω στην εργασία.

Ημερομηνία:

Όνοματεπώνυμο και υπογραφή  
συμμετέχοντος

Υπογραφή ερευνητή

Όνοματεπώνυμο και υπογραφή  
παρατηρητή