Willis - Ekbomova bolest

Krpanić, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:642270

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Helena Krpanić

WILLIS-EKBOMOVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Helena Krpanić

WILLIS-EKBOMOVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži: 43 stranice, 1 sliku, 5 tablica, 53 literaturna navoda.

Zahvala i posveta

Na samom početku zahvalila bih se se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ingrid Škarpa-Prpić, koja mi je svojom pomoći, strpljivošću i znanjem uvelike pomogla pri izradi ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, koji su mi oduvijek bili podrška i bez kojih ne bih bila ovdje gdje sam sad.

Veliko hvala cijeloj obitelji, prijateljima, sestri Tihani i dečku Dinu, koji su uvijek bili uz mene kad je bilo teško.

Ovaj rad posvećujem baki Milji i djedu Mladenu.

Sadržaj:

1. UVOD 1

2. SVRHA RADA 2

3. EPIDEMIOLOGIJA 3

4. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA 4

5. KLINIČKA SLIKA 15

6. DIJAGNOZA 16

7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 19

8. POPULACIJE U RIZIKU 20

8.1. Trudnoća 20

8.2. Pacijenti u zadnjem stadiju bubrežne bolesti i na hemodijalizi 21

9. LIJEČENJE 22

9.1. Nadoknada željeza 22

9.2. Nefarmakološka terapija 23

9.3. Farmakološka terapija 24

9.3.1. Agonisti dopamina 25

9.3.2. Antiepileptici 27

9.3.3. Benzodiazepini 29

9.3.4. Opioidi 30

10. PROGNOZA 31

11. RASPRAVA 32

12. ZAKLJUČCI 34

13. SAŽETAK 35

14. SUMMARY 36

15. LITERATURA 37

16. ŽIVOTOPIS 43

Popis skraćenica i akronima

RLS (Restless legs syndrome) - sindrom nemirnih nogu

WED (Willis-Ekbom disease) - Willis-Ekbomova bolest

PLMS (periodic limb movements of sleep) - periodični pokreti udova u snu

GWAS (genome-wide association study) - studija cijelog genoma

MR (magnetic resonance) - magnetska rezonanca

IRP-1 (iron regulatory protein 1) - regulatorni protein željeza

HIF1A (hypoxic inducible factor 1- alpha) - hipoksični inducibilni faktor 1-alfa

HIF2A (hypoxic inducible factor 2-alpha) - hipoksični inducibilni faktor 2-alfa

VEGF (vascular endothelial growth factor) - vaskularni endotelni faktor rasta

GPCRs (G protein coupled receptors) - G protein spregnuti receptori

cAMP (cyclic adenosine monophosphate) - ciklički adenilat monofosfat

MAO (monoamine oxidase) - monoaminooksidaza

COMT (catechol-O-methyltransferase) - katehol O - metiltransferaza

ALDH (aldehyde dehydrogenases) - aldehid dehidrogenaza

DAT (dopamine transporter) - prijenosnik dopamina

SPECT (Single-photon emission computed tomography) - jednofotonska emisijska kompjuterska tomografija

PET (positron emission tomography) - pozitronska emisijska tomografija

HVA (homovanilic acid) - homovanilinska kiselina

non REM (non Rapid eye movement) - ne brzi pokreti očiju

IRLSSG (The International Restless Legs Syndrome Study Group) - Internacionalna grupa za sindrom nemirnih nogu

1. UVOD

Sindrom nemirnih nogu (eng. Restless legs syndrome-RLS) prvi je put klinički opisao 1672. godine engleski neuropsihijatar Sir Thomas Willis, a 1945. godine švedski neurolog Karl Ekbom dao je definiciju bolesti. Zbog toga je bolest nazvana Willis-Ekbomova bolest. To je čest, ali neprepoznat, neurološki senzomotorni poremećaj kojeg karakteriziraju neugodni osjeti u udovima i neodgodiva potreba za pomicanjem istih. Najčešće pogađa donje ekstremitete, ali se simptomi mogu manifestirati u gornjim ekstremitetima i trupu. Neugodan osjet se različito opisuje kao trzanje, žarenje, pečenje, utrnulost, stezanje, mravinjanje, a u nekim slučajevima i bolnost. [1] Simptomi se najčešće javljaju uvečer kada se osoba odmara ili miruje i pogoršavaju se tijekom noći. Micanje udova ublažava neugodan osjet. Willis-Ekbomova bolest ima štetan utjecaj na san, funkcioniranje i kvalitetu života osobe. [2]

Čak 9 od 10 osoba s ovom bolešću ima iznenadne nagle trzajeve nogu tijekom sna. To se stanje naziva periodični pokreti udova u snu (eng. periodic limb movements of sleep-PLMS). [1] Ozbiljnost simptoma može varirati od blagog nemira nogu koji se javlja barem dvaput tjedno do teškog nemira koji je prisutan svaku noć i ometa san. Umjereni ili teški simptomi mogu dovesti do nesanice, anksioznosti i depresije. [1] Bolest se može javiti u bilo kojem razdoblju života i pogoršava se starenjem. Prema uzroku dijeli se na primarni (idiopatski) i sekundarni sindrom nemirnih nogu. [3]

2. SVRHA RADA

U današnje vrijeme Willis-Ekbomova bolest dijagnosticira se sve češće. No, postoji vrlo malo podataka o bolesti, a broj pacijenata se svakim danom povećava. Vjerojatni uzrok tome je bolja prosvijećenost populacije, kao i bolja dostupnost zdravstvene zaštite. U ovom radu prikazana su dosadašnja saznanja i spoznaje o epidemiologiji, etiologiji, patofiziologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju i prognozi bolesti. S obzirom da se često zanemaruju nespecifični simptomi ove bolesti, pa stoga i niz godina takvi pacijenti nisu liječeni, cilj ovoga rada bio je pojasniti o kakvoj se bolesti radi, te o posljedicama koje je prate.

3. EPIDEMIOLOGIJA

U posljednjih desetak godina, objavljeno je nekoliko studija o prevalenciji Willis-Ekbomove bolesti u različiim populacijama. Izračunato je da 1 od 10 osoba razvije simptome bolesti u nekom periodu svoga života. Prema epidemiološkim podacima procjenjuje se da je prevalencija Willis-Ekbomove bolesti između 2.4-10.8% u općoj populaciji SAD-a i Europe. Najniža stopa prevalencije zabilježena je u Istočnoj Aziji i Južnoj Americi (1.8% Japan, 1.6% Tajvan, 1.1% Koreja, 2% Južna Amerika). [4] Kod 2-3% odraslih simptomi bolesti su umjereni do teški, a 5% odrasle populacije ima nešto blaže simptome. [5] U Zapadnoj Europi prevalencija se kreće između 1.9-4.6%. Prevalencija raste s godinama. U većini slučajeva simptomi se javljaju poslije 40-te godine života, a u trećini slučajeva već i u dječjoj dobi. Simptomi bolesti javljaju se dvaput češće kod žena, nego kod muškaraca.

U REST studiji je otkriveno da je 9% žena i 5.4% muškaraca imalo simptome bolesti u prethodnoj godini. Razlika među spolovima raste kada se uzme u obzir učestalost pojave simptoma. Prema REST studiji kod 2.8% muškaraca simptomi se javljaju barem jednom tjedno, dok je kod žena taj broj 6.2%. [6] Broj slučajeva u dječjoj dobi je nešto niži. Prevalencija iznosi 2% kod djece u dobi od 8-17 godina. U dječjoj populaciji, simptomi se češće javljaju kod dječaka, nego kod djevojčica (53.9:46.1 %). Prevalencija Willis-Ekbomove bolesti tijekom trudnoće se kreće između 2.9-32%. Iako se bolest može javiti već u djetinjstvu, većina pacijenata nije liječena sve do svoje 50. godine. [7]

4. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Willis-Ekbomova bolest se dijeli na primarni (idiopatski) i sekundarni oblik. Uzroci su različiti i u većini slučajeva ostanu neprepoznati. Idiopatski oblik bolesti ima veoma jaku genetsku podlogu i javlja se u mlađoj životnoj dobi. 60% osoba koje pate od ovog oblika bolesti imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu s genetskom podlogom. Smatra se da genetika, disfunkcija dopaminergičkog sustava i abnormalnosti u metabolizmu željeza imaju važnu ulogu u nastanku bolesti. Nedovoljna pohrana željeza u mozgu dovodi do smanjenja funkcije dopaminergičkog sutava, što dovodi do spinalne hiperpodražljivosti, koja uzrokuje spontane osjetne i motorne pokrete koji se javljaju u Willis-Ekbomovoj bolesti.

Sekundarni oblik najčešće se javlja uz neke druge primarne bolesti i stanja kao što su: oštećenje bubrežne funkcije, sideropenična anemija, reumatoidni artritis, proširene vene nogu, dijabetička polineuropatija, aradikulopatija uzrokovana degenerativnim promjenama kralješnice, te trudnoća.

Svakako valja spomenuti i jatrogeni WED, koji se dovodi u vezu s uzimanjem lijekova kao što su antagonisti dopamina, litij, triciklički antidepresivi, H2 blokatori. Smatra se kako ti lijekovi mogu utjecati na pojavu ili recidiv WED-a, te ih u slučaju simptoma treba pokušati izostaviti u liječenju. [8]

Varijacije u nekolicini gena proučavane su kao rizični čimbenik za nastanak bolesti. Smatra se kako je većina tih gena odgovorna za razvoj neurona. Dobro poznat fenotip Willis-Ekbomove bolesti omogućio je uspješno istraživanje genoma kojim su otkriveni rizični aleli za nastanak bolesti na 5 specifičnih genskih regija: MEIS1, BTBD9, PTPRD, MAP2k/SKOR1, TOX3/BC034767 i na intergenskoj regiji 2. kromosoma (rs6747972). [9,10,11] RLS rizični alel na BTBD9 povezan je s pojavom povremenih pokreta nogu (eng. periodic leg movements-PLMS) i smanjenim perifernim zalihama željeza (smanjenim

feritinom u serumu). [12] Varijanta alela na BDBT9 odnosi se na dijagnozu WED-a, pojavu PLMS-a i smanjenje periferne pohrane željeza. [13]

U samim počecima istraživanja bolesti Ekbom i Nordlander otkrili su da veliku ulogu u nastanku bolesti ima nedostatak željeza u organizmu. [14,15] Težina kliničke slike raste proporcionalno sa smanjenjem koncentracije željeza u krvi i tkivima. [16] Prevalencija bolesti je 9 puta veća kod osoba koje boluju od sideropenične anemije nego kod osoba s normalnim željezom. [17] Sva stanja i bolesti koje utječu na smanjenje koncentracije željeza u organizmu smatraju se povećanim rizikom za nastanak WED-a (npr. trudnoća, kronično zatajenje bubrega). Štoviše, u tim slučajevima, agresivno liječenje smanjene koncentracije željeza, ublažava kliničku sliku WED-a. Većina pacijenata koji boluju od WED-a ima normalnu koncentraciju serumskog feritina i malo poremećenu pohranu željeza u tkivima. Patofiziologija se odnosi uglavnom na koncentraciju željeza u centralnom živčanom sustavu, tj deficijenciju željeza u mozgu. Smanjena koncentracija feritina u cerebrospinalnom likvoru zabilježena je u nekoliko studija kod pacijenata koji su bolovali od WED-a, a imali normalne koncentracije željeza u krvi. [18,19] Pretragama pomoću magnetske rezonance (MR) utvrđena je deficijencija željeza u nekim dijelovima mozga u WED-u. Nedostatak željeza uočen je u crnoj tvari, striatumu, a u nekim slučajevima i talamusu. [20] Zahvaćena područja ne obuhvaćaju samo ona bogata željezom (crna tvar), već i ona koja su u normalnim uvjetima siromašna istim (talamus). U nekim područjima bogatim željezom *(nucleus dentatus)* nije nađena odgovarajuća deficijencija kod osoba s WED-om .

Glavni problem leži u lokalnoj deficijenciji željeza (mozak) bez obzira na normalan nalaz željeza u krvi. Za razliku od L- feritina, u WED-u je povišen H-feritin u mozgu. H-feritin je odgovoran za prijenos i pohranu željeza. Na stanicama koje proizvode neuromelanin u crnoj tvari, smanjen je broj receptora za transferin, suprotno očekivanom odgovoru na smanjenje željeza. To se može povezati sa smanjenom aktivnošću regulatornog proteina željeza (eng.

Iron regulatory protein 1-IRP-1). [21] Prijenos željeza u mozak pokazuje potpuniju sliku nastanka bolesti. Analizom stanica motorne kore, dobivenih obdukcijom, ustanovljena je smanjena aktivnost IRP-1, transferina i H-feritina, bez promjene feroportina. Smanjen unos željeza također je otkriven u stanicama korioidnog pleksusa. U epitelnim stanicama zabilježeno je smanjena koncentracija željeza i H-feritina te povišen unos željeza u mitohondrije. Aktivnost regulatornog proteina željeza u koroidnom pleksusu je povećana za transport željeza unutar (transferin) i van stanice (feroportin). [22] Ove stanice pokazuju uzorak koji je u skladu s povećanim prometom željeza. Povećana koncentracija mitohondrijskog feritina je pronađena u stanicama crne tvari. U tim stanicama otkriven je veći broj mitohondrija i povećana potražnja za željezom. Deficijencija željeza u nekim područjima mozga kod osoba s WED-om nastaje zbog nemogućnosti adekvatnog transporta željeza preko krvno-moždane barijere, tj. unosa željeza u moždane stanice (npr. stanice koje proizvode neuromelanin u crnoj tvari). Nalaz povećanog mitohondrijskog feritina i prometa željeza u koroidnom pleksusu, te crna tvar u mozgu, predstavljaju temeljnu značajku patofiziologije željeza koja zaslužuje daljne razmatranje. [23]

Dvije najvažnije posljedice nedostatka željeza u mozgu su hipoksija i gubitak mijelina (demijelinizacija). Prijenos kisika krvlju ovisi o željezu. Smanjena koncentracija željeza može biti predznak moguće hipoksije. U WED-u je nađen povišen HIF1A (eng. hypoxic inducible factor 1-alpha) u crnoj tvari. HIF2A (eng. hypoxic inducible 2-alpha factor) i VEGF (eng. vascular endothelial growth factor) su povišeni u malim krvnim žilama. Aktivacija ovih hipoksičnih puteva uzrokuje povećanu dopaminergičku aktivnost. [24] U nekoliko studija kod osoba s WED-om je opisana hipoksija u mišićima nogu koja nije bila povezana s razinom aktivnosti. Primjećena je povećana razlika između jutarnjeg i večernjeg protoka krvi i relativna hipoksija u mišićima nogu. Sinteza mijelina ovisi o koncentraciji željeza. Otkriveno je da deficijencija željeza u mozgu kod životinja smanjuje sintezu proteina, lipida i

kolesterola, te blagi, ali značajan manjak mijelina kod osoba s WED-om (*corpus callosum, anterior cingulum, precentral gyrus*). Ovaj stupanj deficita mijelina mogao bi pridonijeti simptomima u WED-u, osobito s obzirom na senzomotorsku integraciju koja ima vremenski ovisnu signalizaciju. [25]

U mozgu se nalaze tri grupe neurona koji proizvode dopamin. Jedna grupa je smještena u arkuatnoj jezgri u hipotalamusu, druga u prednjem mezencefalonu, a treća u crnoj tvari. Udio neurona koji proizvode dopamin je malen (<1/100000 neurona), ali značajan. Dopamin je kemijska tvar koja djeluje kao neurotransmiter u centralnom i perifernom sustavu. Ima važnu ulogu u regulaciji osnovnih funkcija mozga kao što su: voljni pokreti, radna memorija, spavanje, učenje, kognicija. Oštećenje neurona koji se nalaze u crnoj tvari u mozgu uzrokuje nastanak Parkinsonove bolesti. Svoju funkciju ostvaruje vezivanjem na dopaminske receptore. Postoji 5 podvrsta dopaminskih receptora (D1, D2, D3, D4, D5). To su G protein spregnuti receptori (eng. G protein coupled receptors-GPCRs) i mogu se podijeliti u dvije glavne grupe: D1-slični receptori (D1, D5) i D2-slični receptori (D2, D3, D4). Pojedini članovi D1 i D2 podgrupe imaju visok stupanj homologije njihovih transmembranskih domena i različita farmakološka svojstva. Opće je prihvaćeno da D1-slični receptori (D1 i D5) aktiviraju Gs alfa podjedinicu koja stimulira proizvodnju cAMP-a aktiviranjem adenilat- ciklaze i nalaze se isključivo postsinaptički na dopaminskim stanicama u striatumu. D2- slični receptori (D2, D3 i D4) djeluju preko Gi alfa podjedinice i inhibiraju adenilat-ciklazu. Za razliku od D1 receptora, D2 i D3 receptori nalaze se presinaptički i postsinaptički na dopaminskim neuronima. Ove dvije grupe receptora razlikuju se i genetički. Geni odgovorni za sintezu D1 i D5 rceptora ne sadrže introne u kodirajućoj sekvenci, dok geni koji kodiraju D2-slične receptore sadrže nekoliko introna (gen za D2 receptor sadrži 6 introna, gen za D3 receptor 5 introna, gen za D4 3 introna). Općenito, podtipovi dopaminskih receptora različito su

osjetljivi na dopaminske agoniste i antagoniste. Dopaminski receptori široko su rasprostranjeni u mozgu i na periferiji.

U mozgu, D1 receptori su izraženi u velikoj količini u nigrostriatalnom, mezolimbičkom i mezokortikalnom području kao što je striatum (caudatus-putamen), nucleus accumbens, substantia nigra, bulbus olfactorius, amigdala, prednji korteks, te u manjoj količini u hipokampusu, malom mozgu, talamusu i hipotalamusu. D5 receptori su u manjoj količini izraženi u piramidnim neuronima prefrontalnog korteksa, premotoričkom korteksu, cingularnom korteksu, crnoj tvari, hipotalamusu, hipokampusu, gyrusu dentatusu. D2 receptori su pronađeni u striatumu, nucleusu accumbens-u, tuberkulumu olfaktoriumu, crnoj tvari, prednjem tegmentalnom području, hipotalamusu, kori mozga, septumu, amigdali i hipokampusu. D3 receptori najviše su izraženi u limbičkom području, manje u striatumu, crnoj tvari, prednjem tegmentalnom području, hipokampusu, septalnom području i u kori mozga. D4 receptori se nalaze u najmanjoj količini u mozgu, u područjima kao što su: frontalni korteks, amigdala, hipokampus, hipotalamus, globus pallidus, crna tvar i talamus. [26,27] D1, D2 i D4 receptori su pronađeni i u retini, a D2 osobito u hipofizi. Sve podvrste dopaminskih receptora su u različitim omjerima pronađene u bubrezima, nadbubrežnim žlijezdama, simpatičkim ganglijima, gastrointestinalnom sustavu, krvnim žilama i srcu. [26,27]

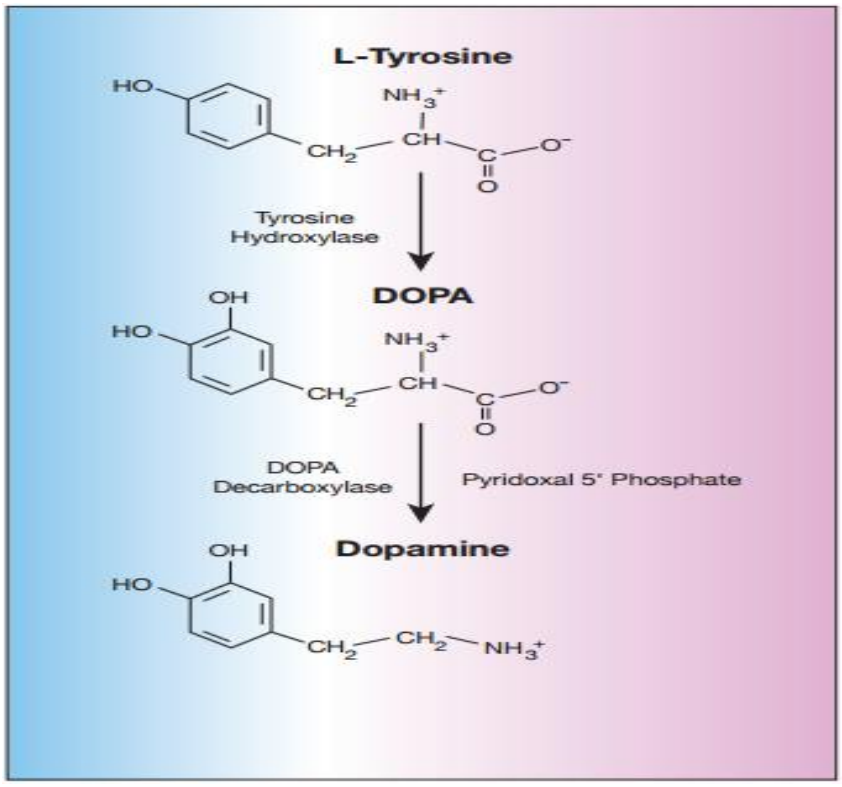
Budući da dopamin ima važnu ulogu u tijelu čovjeka i uključen je u mnoge fiziološke procese, funkcionalne uloge raznih podvrsta dopaminskih receptora su istražene. Najviše istraživana uloga je utjecaj dopamina na aktivnost lokomotornog sustava. Brojni dokazi ukazuju da su za aktivnost lokomotornog sustava prvenstveno odgovorni D1, D2 i D3 receptori. [26,27] Aktivacija D1 dopaminskih receptora koji su isključivo izraženi na postsinaptičkim neuronima ima umjereni stimultativni utjecaj na aktivnost lokomotornog sustava.

Uloga D2 i D3 dopaminskih receptora je mnogo složenija od D1 receptora zbog njihove ekspresije presinaptički i postsinaptički. [26,27] Presinaptički lokalizirani autoreceptori općenito pružaju važan mehanizam negativne povratne sprege koji podešava brzinu aktivacije neurona te sintezu i oslobađanje neurotransmitera kao odgovor na promjene razine izvanstaničnog neurotransmitera. [26,28]

Aktivacija presinaptičkih D2 autoreceptora uzrokuje povećano otpuštanje dopamina što ima za posljedicu smanjenu aktivnost lokomotornog sustava, dok aktivacija postsinaptičkih receptora stimulira kretanje. Budući da je za aktivaciju D2 autoreceptora potrebna niža doza agonista dopamina za razliku od aktivacije postsinaptičkih receptora, isti agonist dopamina može istovremeno postići bifazični efekt, uzrokujući smanjenu aktivnost ako se daje u niskim dozama i aktivaciju ponašanja ako se daje u visokim dozama. Različite varijante D2 receptora, D2L i D2S, imaju različitu moždanu raspodjelu. D2S su prvenstveno presinaptički, dok su D2L postsinaptički. Stoga, različite uloge presinaptičkih i postsinaptičkih D2 receptora određene su s obzirom na oblik samih receptora. Studije provedene na miševima su pokazale da D3 autoreceptori mogu također pridonijeti presinaptičkoj regulaciji tonički oslobođenog dopamina, čime se nadopunjuje uloga D2S autoreceptora u reguliranju sinteze i otpuštanja dopamina. [26,27,28] D3 dopaminski receptori djeluju umjereno inhibirajuće na aktivnost lokomotornog sustava kao autoreceptori ili putem uključivanja postsinaptičkih receptora. [28] Uloga D4 i D5 dopaminskih receptora, koji su izraženi u primarnim motoričkim područjima mozga, je mala u kontroli kretanja. [26,27,28] Značajno smanjenje simptoma kod pacijenata s WED-om koji su liječeni lijekovima koji stimuliraju dopaminski sustav i pogoršanje kod lijekova koji blokiraju dopaminski sustav, govori u prilog tome da dopaminergički sustav ima važnu ulogu u patogenezi Willis-Ekbomove bolesti. [29] Istraživanja koja su provođena u svrhu dokazivanja abnormalnosti dopamiskog sustava u pacijenata s WED-om pokazala su se teža od očekivanih i dobiveni rezultati su bili iznenađujući. [25] Kako bi otkrili ulogu

dopamina, znanstvenici su koristili razne metode: analizu cerebrospinalne tekućine, slikovne metode te autopsiju. Iako analiza cerebrospinalne tekućine nije 100% specifična metoda za procjenu dopaminskog sustava u mozgu, rezultati dobiveni analizom cerebrospinalnog likvora su pokazali moguće povećanje proizvodnje dopamina u mozgu. [29] Ponavljajuće analize 3-OMD (eng. 3-O-Methyldopa) pokazale su značajan porast u cerebrospinalnom likvoru u dva nezavisna slučaja. [25]

Dopamin se sintetizira uglavnom u neuronima i stanicama srži nadbubrežne žlijezde. Osnovni metabolički put sinteze dopamina je: L-fenilalanin→L-tirozin→L-DOPA→dopamin.



Slika 1. Prikaz sinteze dopamina [30]

Direktni prekursor dopamina, L-DOPA, može se sintetizirati indirektno iz esencijalne aminokiseline fenilalanina ili direktno iz neesencijalne aminokiseline tirozina. Ove aminokiseline nalaze se gotovo u svakom proteinu i dostupne su u hrani, osobito tirozin. Iako se dopamin nalazi u većini hrane, ne može prijeći krvno-moždanu barijeru. Stoga, mora biti

sintetiziran u mozgu za obavljanje moždane aktivnosti. L-fenilalanin se pretvara u L-tirozin pomoću enzima fenilalanin hidroksilaze s molekulom kisika (O2) i tetrahidrobiopterinom kao kofaktorom. L-tirozin se pretvara u L-DOPA pomoću enzima tirozin hidroksilaze, s tetrahidrobiopterinom, O2 i željezom (Fe2+) kao kofaktorom. L-DOPA se pretvara u dopamin pomoću enzima L-aminokiselinske dekarboksilaze, s piridoksal fosfatom kao kofaktorom. (Slika 1.) Dopamin se razgrađuje u neaktivne metabolite skupom enzima- monoamin oksidaze (MAO), katehol-O-metil transveraze (COMT) i aldehid dehidrogenaze (ALDH), koji djeluju u slijedu. Oba izooblika monoamin oksidaze, MAO-A i MAO-B, učinkovito metaboliziraju dopamin. Postoje različiti putevi raspada, ali glavni krajnji produkt je homovanilinska kiselina (eng. homovanilic acid-HVA).

Slikovne metode (PET, SPECT) su pokazale smanjenu funkciju D2 receptora u strijatumu i prijenosnika dopamina (eng. dopamine transporter-DAT) u mozgu kod pacijenata s težom kliničkom slikom bolesti. Dopaminski transporter je transmembranski aktivni prijenosnik dopamina koji vraća dopamin iz sinaptičke pukotine natrag u citosol odakle ostali prijenosnici pohranjuju dopamin u vezikule iz kojih se kasnije opet oslobađa. DAT je simporter koji djeluje tako da prenosi dopamin preko stanične membrane povezujući kretanje dopamina s energetski povoljnim kretanjem natrijevih iona koji se kreću iz područja visoke u područje niske koncentracije (u stanicu). DAT zahtijeva sekvencijalno vezivanje dva iona natrija (Na+) i jednog iona klora (Cl-) s dopaminskim supstratom. Pokretačka snaga DAT-posredovanog dopaminskog vraćanja u stanicu je gradijent koncentracije iona generiran pomoću Na+/K+-ATP-aze. U najšire prihvaćenom modelu funkcije prijenosnika dopamina, natrijevi ioni moraju se vezati na izvanstaničnu domenu prijenosnika prije nego što se dopamin može vezati. Kad se dopamin veže, protein prolazi kroz konformacijsku promjenu koja omogućuje i natriju i dopaminu otpuštanje u stanicu. Slikovnim nalazima pomoću SPECT-a i rezultatima obdukcije otkriveno je da u WED-u smanjen transmembranski striatalni DAT, ali ne i ukupni

stanični DAT. Stoga se smatra da smanjeni transmembranski DAT u striatumu može biti važna komponenta dopaminergičke patologije u Willis-Ekbomovoj bolesti. [31]

Autopsijom moždanog tkiva otkriveno je da moždane stanice koje proizvode dopamin normalne izgledom i brojem, bez naznaka oštećenja. Također je nađeno da su smanjeni dopaminski receptori, a povišena tirozin hidroksilaza. S obzirom na metaboličke puteve od tirozin hidroksilaze do dopamina, porast 3-OMD i HVA je najbolje objašnjen kao porast aktivnosti tirozin hidroksilaze koji vodi povećanoj sintezi dopamina. Povećana dopaminergička stimulacija (liječenje) će rezultirati postsinaptičkom regulacijom koja ima za posljedicu smanjenje D2 receptora. Postsinaptička prilagodba, kod pacijenata s WED-om, povećanoj dopaminskoj stimulaciji dovoljna je tijekom dana, ali se prezasićuje kada je razina dopamina niža navečer i noću. Zbog toga dolazi do relativnog manjka dopamina navečer i tijekom noći, unatoč ukupnom porastu istog. Postoji teorija da niske razine dopamina ometaju provođenje živčanih impulsa iz mozga u udove, uzrokujući tipične nenamjerne pokrete i neugodne senzacije. Razina dopamina uobičajeno pada tijekom dana; najviša je ujutro, a najniža navečer i noću. [3] Upravo ova činjenica objašnjava pogoršavanje simptoma WED-a navečer i noću. Svim ovim metodama otkriveno je da se kod pacijenata s WED-om javlja relativno povećanje dopamina u striatumu, te da povećana koncentracija dopamina u sinaptičkoj pukotini ima za posljedicu post-sinaptičku regulaciju na razini receptora (smanjenje D2 receptora), čime se osigurava održavanje uravnotežene dopaminergičke aktivnosti tijekom dana. Noću, kada cirkadijalni utjecaji dovode do relativnog dopaminskog deficita sa smanjenjem dopaminskih D2 receptora, mogu se pojaviti simptomi. Liječenje dopaminergičkim lijekovima noću može privremeno vratiti dopaminergički sustav u ravnotežu, međutim dodavanje dopamina u situaciji u kojoj već postoji relativni višak, pogoršava kliničku sliku bolesti, tj. uzrokuje pogoršanje simptoma bolesti. Smatra se da endogeni opioidni sustav također ima ulogu u patofiziologiji WED-a. Dobar odgovor na

terapiju opioidima, osobito kod pacijenata s bolnim simptomima, sugerira uključenost endogenog opioidnog sustava u patofiziologiju Willis-Ekbomove bolesti. Postoje dokazi smanjene razine endogenih opioida kod pacijenata s WED-om. Post-mortem studije pokazale su značajno sniženu razinu β-endorfina i met-enkephalina u talamusu i crnoj tvari u usporedbi s kontrolom. [32]

Poznato je da se kod osoba koje boluju od Willis-Ekbomove bolesti javljaju problemi sa spavanjem i uzbuđenjem, koje je teško pripisati deficitu željeza ili dopaminu. Neugodni osjetni podražaji i pojačano uzbuđenje važne su značajke WED-a. Smatra se da je pojačana aktivnost talamusa odgovorna za njihov nastanak.. Provedeno je istraživanje talamusa u kojem je korištena magnetna rezonantna spektroskopija. Fokus istraživanja bio je na glutaminergičkom sustavu. Aktivnost glutaminergičkog sustava bila je povišena kod pacijenata s WED-om za razliku od kontrolne grupe. Talamička glutaminergička hiperaktivnost odgovorna je za pojačano uzbuđenje, ali ne i za PLMS u Willis-Ekbomovoj bolesti. Pobuđivanje talamokortikalnog područja može uzrokovati pojačanu budnost i smanjiti trajanje 2. stadija non REM-a (eng. non Rapid Eye Movement). Pacijenti čija patofiziologija bolesti leži na ovoj činjenici dobro odgovaraju na terapiju gabapentinom, pregabalinom i gabapentin enacarbilom, koji smanjuju oslobađanje glutamata, ublažavajući simptome bolesti i poboljšavajući kontinuitet sna. [33-35]

Lijekovi koji povećavaju bioraspoloživost serotonina (antidepresivi) povezani su s povećanim rizikom i pogoršanjem simptoma kod pacijenata s WED-om. [36,37] U velikoj epidemiološkoj studiji, Ohayton et al. , pokazali su da je upotreba inhibitora ponovne pohrane serotonina povezana s trostruko povećanim rizikom od nastanka bolesti. Slično se pokazalo da su antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i venlafaksin, povezani s peterostuko većim rizikom od nastanka PLMS-a. [38] Uloga serotonina u nastanku WED-a pomno je proučavana. U jednoj studiji, u kojoj je korištena magnetna rezonantna spektroskopija, nađena

je slična dostupnost proteina transportera serotonina u ponsu i kralježničkoj moždini kod pacijenata s WED-om i kontrolne skupine, ali težina kliničke slike se povećala sa smanjenom dostupnosti transportera. Ovaj nalaz sugerira da poremećaj regulacije serotoninergičke neurotransmisije može izazvati ili pogoršati kliničku sliku WED-a, uključujući još jedan neurotransmiterski sustav u patofiziologiju Willis-Ekbomove bolesti. [39]

5. KLINIČKA SLIKA

Osobe sa Willis-Ekbomovom bolešću osjećaju neodoljivi nagon za kretanjem, koji je popraćen neugodnim osjetom u donjim udovima. Senzacije u njihovim nogama je često teško definirati, ali mogu se opisati kao bolne pulzacije, povlačenje, svrbež, puzanje i gmizanje. Neugodan osjet se rjeđe javljaju u rukama, a u iznimno rijetkim slučajevima na prsima ili glavi. Iako se neugodne senzacije mogu javiti na jednoj strani tijela, najčešće je to obostrano. Također mogu izmjenjivati strane, u jednom trenutku zahvaćaju jednu stranu tijela, u sljedećem drugu. Senzacije mijenjaju svoj karakter, od neugodnih do iritantnih, pa čak i bolnih. Pomicanje udova (ili drugih pogođenih dijelova tijela) najčešće ublažava simptome, pa pacijenti s WED-om pomiču svoje noge kako bi smanjili ili sprječili ispad. Najčešće se to manifestira kao koračanje po podu, konstantno micanje nogu dok sjede, bacanje i okretanje u krevetu. Klasična značajka WED-a je da su simptomi gori noću s različitim razdobljima bez simptoma u ranim jutarnjim satima, omogućujući san u to doba. Neki ljudi s WED-om imaju poteškoće s uspavljivanjem i spavanjem. U tim slučajevima, pacijenti također mogu primjetiti pogoršanje simptoma ukoliko im je san dodatno smanjen zbog aktivnosti ili obaveza. Simptomi WED-a po učestalosti i težini mogu varirati od dana do dana i od osobe do osobe, od blagog oblika koji se javlja ponekad, pa do teškog, koji se javlja svaku večer i ometa san, a time i kvalitetu života pacijenta.

Osobe koje boluju od WED-a često imaju pridruženu depresiju, uznemirenost i kroničnu iscrpljenost, koje su najčešće rezultat nedostatka sna. U umjereno teškim slučajevima simptomi se pojavljuju jedanput do dvaput tjedno, ali često uzrokuju poremećaje spavanja koji negativno utječu na dnevno funkcioniranje osobe. Osobe s WED-om mogu ponekad doživjeti spontano poboljšanje ili odsutstvo simptoma bolesti (remisiju), tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci prije ponovnog javljanja simptoma-obično u ranim fazama bolesti. Općenito, simptomi postaju teži tijekom vremena. Ljudi koji imaju WED i pridruženu neku

bolest, imaju tendenciju da razviju težu kliničku sliku. Nasuprot tome, pacijenti koji imaju primarni oblik bolesti, pokazuju vrlo spor napredak bolesti, osobito ako se bolest javi u ranijoj dobi. Mnogo godina može proći prije nego se simptomi javljaju redovito. [5]

PLMS (eng. Periodic leg movements of sleep) je stanje koje često prati WED. Karakteriziraju ga periodične, ponavljajuće epizode nesvjesnih pokreta udova tijekom spavanja. Najčešće zahvaćaju donje udove. Uzrokuju poremećaj spavanja i pospanost tijekom dana. Ponekad je osoba nesvjesna pokreta koji se događaju, ali može osjećati umor tijekom sljedećeg dana. Razlikuje se od WED-a u tome što su pokreti nesvjesni, dok su kod WED-a svojevoljni pokreti odgovor na neugodne senzacije. Samostalno, PLMS se javlja mnogo rjeđe od WED-a, ali se u nekim slučajevima javlja uz WED ili neki drugi sindrom. [1]

6. DIJAGNOZA

Ne postoji specifičan test za otkrivanje idiopatskog oblika Willis-Ekbomove bolesti. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke slike i pozitivne obiteljske anamneze. [5] Međunarodna grupa za proučavanje Willis-Ekbomove bolesti (engl.The International Restless Legs Syndrome Study Group-IRLSSG) je 1995. odredila 4 glavna klinička kriterija za postavljanje dijagnoze. Medutim, kriteriji su se pokazali nespecifičnima i doveli su do velikog broja lažno pozitivnih i lažno negativnih dijagnoza. 2012. godine IRLSSG je dodao peti kriterij kako bi povećao osjetljivost dijagnoze. [4]

Osnovni dijagnostički kriteriji, koji moraju biti ispunjeni za postavljanje dijagnoze WED-a prikazi su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovni klinički kriteriji za dijagnozu bolesti [30]

1. Neodgodiv poriv za pomicanjem udova (prvenstveno nogu) praćen neugodnim osjetima u nogama (najčešće se opisuje kao svrbež i trnci)
2. Poriv za kretanjem udova i popratni neugodni simptomi počinju ili se pogoršavaju tijekom odmora ili inaktivnosti (ležanje, sjedenje)
3. Poriv za kretanjem udova i popratni neugodni simptomi djelomično ili potpuno nestaju kad je osoba tjelesno aktivna (hodanje, istezanje, trčanje), barem dok aktivnost traje
4. Poriv za kretanjem udova i popratni neugodni simptomi se pogoršavaju uvečer ili tijekom noći (mnogo ćešće nego tijekom dana) ili se javljaju samo navečer i tijekom noći
5. Gore navedeni simptomi ne mogu se smatrati simptomima primarnim za druga medicinska stanja i bolesti kao što su mialgija, venska staza, edem nogu, artritis, grčevi u nogama

Osim osnovnih kriterija u postavljanju dijagnoze pomažu i dodatni kriteriji navedeni u Tablici 2.

Tablica 2. Dodatni kriteriji za dijagnozu bolesti [30]

1. Pozitivan odgovor na dopaminergičku terapiju
2. PLMD tijekom spavanja ili budnosti
3. Pozitivna obiteljska anamneza WED-a među rođacima prvog koljena
4. Nedostatak duboke dnevne pospanosti

Poremećaj spavanja, koji uključuje problem s uspavljivanjem i održavanjem sna, je čest i opterećujući dio Willis-Ekbomove bolesti koji je proporcionalan s težinom bolesti i često je razlog javljanja pacijenata liječniku i traženja savjeta. Pacijenti s umjerenim do teškim oblikom bolesti pate od kroničnog, često teškog nedostatka sna. Unatoč maloj količini

sna, pacijenti s WED-om ne pate od dnevne pospanosti. Razgovori s pacijentima su pokazali da oni u opisivanju simptoma koriste drugačiju terminologiju od ove navedene u Tablici 1. Najčešće opisuju svoje simptome kao „iritantni“, „bolni“, „poriv za kretanjem“, „potrebu za istezanjem“. Pacijenti s teškim oblikom WED-a češće se žale na bolne simptome. Opisuju svoje simptome kao da se nalaze duboko u mišićima nogu, najčešće listovima i pojavljuju se obostrano, ne u isto vrijeme. [4]

Bolest se može javiti u dva oblika i to treba imati na umu kod postavljanja dijagnoze. Prvi je kronična-perzistentna bolest, kod koje se (ako se ne liječi) simptomi javljaju barem dvaput tjedno u proteklih godinu dana. Drugi oblik bolesti je intermitentni, kod kojeg se (ako se ne liječi) simptomi javljaju prosječno manje od dvaput tjedno u proteklih godinu dana, s najmanje 5 pojavljivanja u životu. Osim navedenih kriterija i razgovora s pacijentom u postavljanju dijagnoze važnu ulogu imaju i neke druge značajke kao što su: dob (najčešće srednja dob), spol (2 puta češće kod žena), dio tijela koji je zahvaćen (najčešće donji ekstremiteti), trudnoća, anemija ili nesanica. [40]

7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Nekoliko drugih bolesti i stanja nalikuju na Willis-Ekbomovu bolest, ali se donekle razlikuju po simptomina, laboratorijskim nalazima i drugim dijagnostičkim obradama (Tablica 3.). [30]

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza Willis-Ekbomove bolesti [30]

Periferna neuropatija	• nema cirkadijalnih promjena • nema PLMD u snu • normalna živčana provodljivost • nema poboljšanja simptoma kretanjem
Ataksija	• nema cirkadijalnih promjena • nema parestezija • poboljšanje simptoma kod uporabe dopaminergičkih blokatora
Periferna vaskularna bolest	• simptomi se pogoršavaju kretanjem, a poboljšavaju odmorom • pregledom uočljive kožne promjene
Noćni grčevi u nogama	• jednostrani, fokalni, javljaju se iznenadno
Sindrom bolnih nogu i micanja nožnih prstiju	• nema poriva za micanjem, simptomi se ne pogoršavaju tijekom odmora i ne poboljšavaju kretanjem • nema cirkadijalnih promjena

Neuropatije i radikulopatije se mogu otkriti ili isključiti elektrofiziološkim procjenama (EMNG), te provjerom razine glukoze, tiroidnog hormona, vitamina B6 i B12 u krvi. Abnormalnost bilo kojeg parametra od navedenih isključuje Willis-Ekbomovu bolest. [30]

8. POPULACIJE U RIZIKU

Određene populacije ljudi su u većem riziku za pojavu Willis-Ekbomove bolesti (Tablica 4.).

Tablica 4. Populacije u većem riziku za pojavu bolesti [30]

Trudnoća
Pacijenti u zadnjem stadiju bubrežne bolesti i na hemodijalizi
Pozitivna obiteljska anamneza na WED
Sideropenična anemija
Osobe koje često daruju krv
Pacijenti koji su imali operacije na želucu
Djeca s ADHD-om

8.1. Trudnoća

Tijekom trudnoće incidencija manjka željeza je značajna; kod 90% trudnih žena žabilježen je smanjen unos željeza. Istraživanja su pokazala da 11-27% trudnica u nekom periodu trudnoće ima simptome Willis-Ekbomove bolesti, najčešće u trećem trimestru. WED je najčešći poremećaj kretanja u trudnoći i uglavnom se povlači nakon poroda. [40] Etiologija bolesti u trudnoći povezana je s manjkom željeza i folata. Tijekom normalne trudnoće potrebe za željezom rastu 3-4 puta, dok za folatima 8-10 puta. Prevalencija WED-a kod trudnica koje su primale nadomjesne pripravke folne kiseline tijekom trudnoće, bila je značajno niža u usporedbi s trudnicama koje nisu uzimale slične pripravke. [30]

8.2. Pacijenti u zadnjem stadiju bubrežne bolesti i na hemodijalizi

Druga grupa pacijenata koji su u velikom riziku za pojavu simptoma bolesti su pacijenti na hemodijalizi u zadnjem stadiju bubrežne bolesti (engl. end-stage renal disease-ESRD). Prisutnost simptoma Willis-Ekbomove bolesti prediktor je povećane smrtnosti kod ove skupine pacijenata. Transplatacija bubrega rješava bubrežnu bolest i dovodi do nestanka svih simptoma WED-a unutar tri tjedna, ali ne smanjuje smrtnost. [41] Premda se čini da ne postoji korelacija između WED-a i stupnja uremije kod bubrežnih bolesnika, stopa pojave simptoma Willis-Ekbomove bolesti direktno je povezana s trajanjem dijalize. [42]

Moguća povezanost nedostatka željeza i pojave simptoma bolesti kod bubrežnih bolesnika objašnjena je smanjenom produkcijom eritropoetina koji uzrokuje anemiju. Anemija kod pacijenata s bubrežnim zatajenjem povezana je s komorbiditetima poput: kongestivnog zatajenja srca, moždanog udara, kognitivnom disfunkcijom, hipertrofijom lijevog ventrikula i dodatnim gubitkom željeza zbog hemodijalize. [43] Intravensko davanje željeza u ovih pacijenata pokazalo se efektivnim u remisiji simptoma WED-a. [44]

9. LIJEČENJE

Willis-Ekbomova bolest je najčešće doživotno stanje koje općenito dobro reagira na farmakološku terapiju. Nažalost, još uvijek ne postoji lijek koji je djelotvoran za svakog pacijenta, ali većina pacijenata s WED-om pronađe onaj koji im najviše odgovara. Najčešće korišteni lijekovi su: agonisti dopamina, antiepileptici, opioidi i benzodiazepini. Izbor odgovarajuće terapije ovisi o mnogobrojnim čimbenicima, uključujući težinu same bolesti, pacijentovu dob, komorbiditete (npr. bol, depresija, anksioznost), nuspojave lijekova i preferencije pacijenta. Cilj terapije je smanjiti ili ukloniti simptome WED-a i poboljšati dnevnu radnu sposobnost, san i kvalitetu života. Pristup liječenju pacijenata s PLMD-om je sličan pristupu kod WED-a. [29]

9.1. Nadoknada željeza

Koncentracija serumskog feritina manja od 45-50 mcg/L (ng/mL) povezana je s težom kliničkom slikom WED-a. Nadomjesna terapija željezom preporuča se ukoliko je razina feritina u serumu manja od 75 mcg/L. [45] Željezo se ne smije propisivati empirički zbog pretjeranog nakupljana u organizmu, osobito kod pacijenata s neotkrivenom hemokromatozom. Ova se preporuka temelji na dokazima koji podupiru ulogu željeza u patofiziologiji Willis-Ekbomove bolesti i na trima randomiziranim placebo-kontrolnim studijama koje su pokazale kliničku korist kod pacijenata koji su primali nadomjesnu terapiju željezom. Jedna studija rađena je kod odraslih pacijenata sa razinom serumskog feritina manjom od 75 mcg/L, druga na pacijentima sa zadnjim stadijem bubrežnog zatajenja , a treća na pacijentima s umjerenom- teškom kliničkom slikom WED-a. U prvoj studiji pacijenti su liječeni s oralnim željezom, u drugoj studiji intravenski sa željezo dekstranom, a u trećoj studiji intravenski s željezovom karboksimaltozom. [46]

Dvije randomizirane studije u kojima je intravenski davana željezova saharoza, od kojih je samo jedna bila ograničena na pacijente s smanjenim željezom, nisu pokazale korist. [45]

Meta-analiza koja je uključivala 4 od navedenih 5 studija pokazala je značajnu heterogenost u načinu upotrebe željeza, karakteristikama pacijenata i merenju varijabli ishoda kroz studije te je pronađeno nedovoljno dokaza o korisnosti željeza u liječenju WED-a. [45] Željezo se može koristiti na dva načina: oralno i intravenski. Intravenska primjena željeza ima prednost bržeg skladištenja željeza pred oralnom terapijom, ali je manje prikladna i postoji rizik od anafilaktičke reakcije. Ne postoje izravne usporedbe intravenske i oralne primjene železa kod pacijenata s WED-om, a dostupni podaci ne pokazuju superiornost jednog načina primjene nad drugim. Budući da je oralni način primjene lakši i jednostavniji za uporabu, a u većini slučajeva i sigurniji, predlaže se da početna terapija bude oralna i da se koristi željezov sulfat (325 mg per os 2-3 puta na dan). Željezo se mora kombinirati sa vitaminom C (100-200 mg sa svakom dozom željezovog sulfata) ili čašom soka od naranče kako bi se poboljšala apsorpcija. Željezo se ne bi trebalo uzimati s kalcijem ili mliječnim proizvodima jer oni smanjuju apsorpciju. Intravenski način primjene željeza je rezerviran za pacijente s niskim razinama uskladištenog željeza, pacijente koji pate od sindroma malapsorpcije ili kod onih koji pokazuju intoleranciju na oralne preparate željeza. Razina feritina se treba provjeriti nakon 3-4 mjeseca uzimanja terapije i nakon toga svakih 3-6 mjeseci, sve dok razina ne dostigne vrijednost veću od 75 mcg/L i zasićenost željezom ne bude veća od 20%. Praćenje je bitno kako bi se izbjegle rijetke, ali ozbiljne komplikacije koje mogu biti posljedica preopterećenja željezom kod pacijenata s hemokromatozom. Terapija željezom se može ukinuti ukoliko još nije utvrđen uzrok nedostatka istog. [46]

9.2. Nefarmakološka terapija

Kod pacijenata s umjerenim simptomima WED-a, nefarmakološka terapija može biti dovoljna za poboljšanje simptoma, dok kod pacijenata s teškom kliničkom slikom WED-a može pomoći i smanjiti potrebe za lijekovima.

Primjena sljedećih postupaka u smanjenu simptoma bolesti prvenstveno se temelji na kliničkom iskustvu i, u nekim slučajevima, malim randomiziranim istraživanjima (Tablica 5.).

Tablica 5. Nefarmakološka terapija bolesti [30]

Mentalna aktivnost, rješavanje križaljki, rad na računalu
Izbjegavanje čimbenika i lijekova koji mogu uzrokovati ili pogoršati simptome bolesti
Umjereno vježbanje
Smanjen unos kofeina, promjena prehrane
Hodanje, božnja biciklom, stavljanje obloga na zahvaćene ekstremitete, masaža nogu (zračna kompresija)
Kratka dnevna hemodijaliza za pacijente sa zadnjim stadijem bubrežne bolesti

Manjak sna pogoršava simptome WED-a kod većine pacijenata i stoga je bitan redovit i dobar san.

9.3. Farmakološka terapija

Kronični perzistentni oblik bolesti

Kronični perzistentni oblik WED-a opisuje se kao bolest čiji su simptomi česti i uznemirujući te zahtijevaju dnevnu terapiju. Kod ovog oblika bolesti simptomi se pojavljuju u prosjeku baram dvaput tjedno i imaju velik utjecaj na kvalitetu života. Kod pacijenata koji ne reagiraju na nefarmakološku terapiju i nadomjesnu terapiju željezom, preporučuje se primjena lijekova. Kao prva linija terapije koriste se agonisti dopamina, gabapentin i pregabalin. Terapija se određuje s obzirom na više čimbenika: težinu simptoma, dob i komorbiditete, nuspojave lijekova, pacijentove potrebe. Preporučena terapija za pacijente s teškom kliničkom slikom WED-a, pridruženom depresijom, debljinom ili metaboličkim sindromom su agonisti dopamina. Pacijenti s bolovima, anksioznošću, nesanicom ili ovisnošću

povezanom s uporabom agonista dopamina počinju terapiju s gabapentinom i pregabalinom, lijekovima koji smanjuju, uz svoja antiepileptička svojstva, i simptome neuropatske boli. [47] Većina ostalih pacijenata u početnoj terapiji koristi pregabalin i gabapentin kako bi se izbjegla augmentacija koju uzrokuju agonisti dopamina. Općenito, stariji pacijenti su skloniji nuspojavama gabapentina i pregabalina. Ukoliko je izabran lijek neučinkovit ili ga pacijent slabo podnosi, svakako treba isprobati neki drugi lijek. Male randomizirane studije podupiru uporabu drugih lijekova kao što su: levodopa, benzodiazepini i opioidi, ali oni su više za povremenu uporabu ili kod pacijenata sa stalnijim simptomima. Doza lijeka treba biti minimalna za kontrolu simptoma. U liječenju WED-a doza agonista dopamina treba biti manja od one koja se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti i najčešće se uzima uvečer. Ropinirol i rotigotin se izbjegavaju kod pacijenata s oštećenjem jetre zbog njihovog metabolizma. Pacijenti na stalnoj terapiji trebaju redovite kontrole (svakih 6-12 mjeseci). [48]

9.3.1. Agonisti dopamina

Agonisti dopamina pripadaju skupini lijekova koja direktno stimulira dopaminske receptore i ima duži poluživot (4-6 sati) od levodope (90 minuta). Općenito se više koriste od levodope u dnevnoj terapiji WED-a zbog manje mogućnosti komplikacija i nuspojava. 2011 godine provedena je meta-analiza 38 radova u kojoj je ispitivana učinkovitost agonista dopamina u terapiji WED-a. Promatrali su se sljedeći lijekovi: kabergolin, lizurid, pergolid, pramipeksol, ropinirol, rotigotin i sumanirol. Kod svih ovih lijekova, osim sumanirola, uočena je veća učinkovitost od placeba. Pramipeksol i ropinirol su učinkoviti u liječenju WED-a i imaju manje nuspojava od ostalih antagonista dopamina (kabergolin i pergolid) i levodope. Smatra se kako su pramipeksol, ropinirol i rotigotin lijekovi izbora kod liječenja WED-a. Početak djelovanja pramipeksola i ropinirola je 90-120 minuta nakon uzimanja. Preporučuje se da se lijek uzme 2 sata prije pojave simptoma. Dnevna preporučena doza pramipeksola je 0.125 mg jednom na dan. Doza se može povećavati za 0.125 mg svaka 2-3 dana dok ne dođe

do poboljšanja kliničke slike. U kliničkom ispitivanju, sve tri doze pramipeksola (0.25, 0.50, 0.75 mg dnevno) pokazale su se jednako učinkovitima. Neki pacijenti reagirali su i na početnu dozu od 0.125 mg. [47] Naime, nuspojave su se javljale mnogo češće kod doza od 0.50 i 0.75 mg. Stoga se očekuje da doza od 0.25 mg dnevno ima najbolju terapijsku širinu. Većina pacijenata zahtijeva dnevnu dozu od 0.5 mg pramipeksola ili manje, a u nekim slučajevima potreba može rasti i do 1 mg dnevno. Dnevna preporučena doza ropinirola je 0.25 mg jednom dnevno. Doza se može povećavati za 0.25 mg svaka 2-3 dana dok se ne primjeti poboljšanje kliničke slike. Većina pacijenata ima potrebu za dozom od najmanje 2 pa do 4 mg dnevno. Kod pacijenata u zadnjem stadiju bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi preporučuje se dnevna doza od 3 mg ropinirola. [48] Nuspojave gore navedenih lijekova se blage, prolazne i ograničene na mučninu, vrtoglavice i umor. Najčešće nestaju kroz 10-14 dana. Manje česte nuspojave su začepljenost nosa, konstipacija, nesanica, edemi nogu. One se povlače kad se lijekovi prestanu uzimati. Pretjerana pospanost tijekom dana može se pojaviti kod uzimanja većih doza i najčešće s manifestira kao iznenadni napadaj sna. Terapija agonistima dopamina kod pacijenata s WED-om može biti povezana s patološkim kockanjem, ovisnošću o hrani i kupnji. [48] Augmentacija, koja se odnosi na pogoršanje simptoma WED-a s povećanjem doze lijeka, uzrokuje raniji početak simptoma bolesti, intenzivnije simptome, smanjuje trajanje djelovanja lijeka, uzrokuje širenje simptoma na ruke, česta je komplikacija dugotrajne dopaminergičke terapije. Doze ropinirola i pramipeksola ne smiju prekoračiti gore navedene vrijednosti kako bi se smanjio rizik od pojave augmentacije. Sindrom poremećene regulacije dopamina može se pojaviti kod naglog prekida uzimanja agonista dopamina. Karakteriziraju ga anksioznost, panični napadaji, depresija, znojenje, mučnina, bol, umor, vrtoglavica i žudnja za lijekovima. Rotigotin je neergolinski agonist dopamina koji se koristi u obliku 24-satnog transdermalnog flastera. Početna doza je 1 mg/24h te se polako može povećavati do 3 mg/24h. Reakcija na mjestu aplikacije je najčešća nuspojava primjene flastera (kod 40 od 50

pacijenata). Kako bi se izbjegle kožne reakcije, proizvođači predlažu mijenjanje mjesta aplikacije, izbjegavanje sunca te skidanje flastera prilikom magnetske rezonance. Ostale nuspojave su slične kao kod oralnih agonista dopamina, uključujući i augmentaciju. [49]

9.3.2. Antiepileptici

U ovu skupinu lijekova spadaju gabapentin enacarbil, pregabalin i gabapentin. Oni se koriste kao zamjenska terapija umjesto agonista dopamina kod pacijenata s kroničnim perzistentnim oblikom WED-a. [47,49] Ovi lijekovi se vežu za alfa-2 delta protein kalcijevih kanala. Kalcijevi kanali se otvaraju i kalcijevi ioni ulaze u živčanu stanicu. To je važno u aktivaciji, deaktivaciji i stabiliziranju električne aktivnosti živčanih stanica. [29] Korisni su kod liječenja bolova, kod pacijenata s pridruženom nesanicom te se više koriste od agonista dopamina u liječenju anksioznosti. Mogu se koristiti kao dodatna terapija kod pacijenata koji već primaju agoniste dopamina, ali ne odgovaraju dobro na veću dozu. Prednost im je ta, što za razliku od agonista dopamina, ne izazivaju augmentaciju. Kao i drugi antiepileptici (engl. antiepileptic drugs-AEDs), mogu biti povezani s povećanim rizikom od suicidalnih misli, ponašanja i depresije. [49]

Nekoliko randomiziranih, placebo-kontrolnih studija je pokazalo da je gabapentin enacarbil učinkovit u reduciranju simptoma WED-a. Pokazalo se da je lijek učinkovit u smanjivanju vremena budnosti tijekom sna i broja periodičkih pokreta udova po satu sna. Preporučena dnevna doza lijeka u terapiji WED-a je 600 mg. Lijek je potrebno uzeti rano navečer (oko 17 h). Zabilježene nuspojave kod uzimanja lijeka su: pospanost, vrtoglavica i dobivanje na težini. Augmentacija nije primjećena. [49,50] U malom randomiziranom istraživanju koje je provedeno na 58 pacijenata, pokazalo se da je pregabalin (početna doza 150 mg dnevno, srednja doza 337 mg dnevno) imao utjecaja u poboljšanju kliničke slike WED-a. Pomaže u održavanju sna i liječenju depresije. Preporučena početna doza pregabalina je 50-75 mg na dan. Učinkovita doza je 150-450 mg. Nuspojave primjene ovog lijeka su:

vrtoglavice, pospanost, glavobolja, periferni edemi i dobivanje na težini. [51] Preporučena srednja doza gabapentina je 1800 mg na dan, ali kod većine pacijenata je primjećeno poboljšanje i kod manjih doza lijeka. Kad se lijek uvodi, potrebno je prilagoditi doze. Smatra se kako je najbolje odrediti doze po 100-300 mg zbog mogućnosti izazivanja pospanosti i poremećenog hoda. Kod pacijenata koji su na dijalizi, niska doza gabapentina (200-300 mg 3 puta tjedno nakon dijalize) pokazala se učinkovitom. WED je najčešće doživotna bolest, ali optimalno i sigurno trajanje farmakološke terapije nije utvrđeno. [51]

Intermitentni oblik bolesti

Kod pacijenata sa umjerenim ili povremenim simptomima, primjena nefarmakološke terapije može biti dovoljna za poboljšanje kliničke slike WED-a. Kod drugih pacijenata, klinički značajni simptomi se ne pojavljuju dovoljno često da zahtijevaju dnevnu farmakološku terapiju, ali ipak stvaraju probleme pacijentima u svakodnevnom životu i radu. Kod tih pacijenata, predlaže se uparaba levodope ili agonista dopamina. Levodopa je prvi lijek koji je službeno istraživan u terapiji WED-a i njegova mogućnost poboljšanja kliničke slike bolesti je odavno prepoznata. Otkrivanjem augmentacije i manjeg rizika agonista dopamina, uporaba levodope s vremenom se smanjila. Može se primjenjivati kod pacijenata sa povremenim simptomima kojima nije potrebna dnevna terapija. [47] Nekoliko malih randomiziranih studija je pokazalo da levodopa poboljšava kliničku sliku WED-a, smanjujući težinu simptoma, broj PLMS-a, pobiljšava kvalitetu sna i života u uporedbi s placebo grupom. [52] Kratkoročnu primjenu levodope, pacijenti općenito dobro podnose; česte nuspojave poput mučnine, vrtoglavica i pospanosti obično su umjerene i povlače se s vremenom. Drugi problem koji se može javiti kod pacijenata koji su na terapiji levodopom je pogoršanje simptoma bolesti rano ujutro ili u drugom dijelu noći. Kontrolirano otpuštanje karbidope-levodope kombinirano sa standardnom karbidopa-levodopa može pomoći pacijentima koji imaju problema sa kvalitetom sna u drugom dijelu noći. Za bolju apsorpciju, levodopa se ne

smije uzimati u kombinaciji s hranom bogatom proteinima. Kao početna doza za liječenje intermitentnog oblika bolesti koji se javlja tijekom večeri ili kroz noć, preporučuje se 25 mg/100 mg karbidope-levodope, pola ili cijela tableta. Doze veće od 200 mg dnevno trebaju se izbjegavati. [52]

9.3.3. Benzodiazepini

Benzodiazepini mogu biti korisni u liječenju umjerene i blaže kliničke slike WED-a, osobito kod mlađih pacijenata. [50] Najbolje proučavani lijek iz ove skupine u liječenju WED-a je klonazepam. Pokazalo se da je kod nekih pacijenata koji boluju od WED-a dnevna doza od 0.5 mg korisna u liječenju simptoma. Zbog njegovog dugog djelovanja, lijek ima brojne nuspojave. Mamurluk, kognitivno oštećenje, impotencija i apneja za vrijeme spavanja samo su neke od njih. [50] Zbog razvitka tolerancije na lijek i nuspojava, uporaba benzodiazepina u lječenju WED-a je ograničena na pacijente koji zahtijevaju samo povremenu terapiju ili kao dodatna terapija kod pacijenata s refraktornim oblikom bolesti. Benzodiazepini s kratkim djelovanjem (zolpidem) trebaju se izbjegavati u liječenju WED-a jer uzrokuju mjesečarenje i bolesti jedenja u snu. [50,51]

<u>Refraktorni oblik bolesti</u>

Refraktorni oblik WED-a definiran je kao bolest koja ne odgovara na monoterapiju agonistima dopamina ili alfa-2 delta lijekovima zbog augmentacije, smanjene učinkovitosti ili štetnih učinaka. [47] Kod pacijenata s refraktornim oblikom bolesti prvo se treba izmjeriti razina pohranjenog željeza i ukoliko je razina niska, nadoknaditi. Pacijenti se trebaju uputiti specijalistu za liječenje WED-a. [45] Glavne opcije farmakološke terapije su:

1. Upotreba kombinacije lijekova (npr. agonisti dopamina, antiepileptici i/ili benzodiazepini)
2. Smanjiti dozu opioida [50]

9.3.4. Opioidi

Opioidi mogu biti učinkoviti u liječenju kroničnog i refraktornog oblika bolesti, osobito kod pacijenata koji ne reagiraju na terapiju drugim lijekovima. Razni opiodi, uključujući oksikodon, kodein, propoksifen, metadon i tramadol, pokazali su se učinkovitima u liječenju WED-a. Slabi opioidi koriste se za liječenje intermitentnog oblika WED-a. [47,49] Ovi lijekovi se najčešće uzimaju prije spavanja, a uključuju:

- kodein u dozi od 30-60 mg
- tramadol u dozi od 50-100 mg prije spavanja ili tijekom noći (u nekim slučajevima je zabilježeno da tramadol također uzrokuje augmentaciju) [49]

Slično kao i kod benzodiazepina i kod primjene opioida se može razviti tolerancija kod dugotrajne uporabe. Obično se primjenjuju kod onih pacijenata (ograničena uporaba), koji imaju tešku kliničku sliku bolesti, a ne odgovaraju na drugu terapiju. Nuspojave su: konstipacija, mučnina, umor, svrbež, nestabilnost, pogoršanje apneje u snu.

Ostali lijekovi ove skupine su:

- oksikodon (5-30mg)
- hidrokodon (5-30 mg)
- metadon (2.5-20 mg)

Ostali lijekovi koji se mogu koristiti u terapiji WED-a, uključuju karbamazepin (srednja doza 236 mg/dan) , klonidin (0.05 mg/dan) i amantadin (do 300 mg/dan) [49,50]

Liječenje populacija u riziku

Trudnoća i laktacija

Terapija WED-a tijekom trudnoće treba biti individualizirana, temeljena na težini simptoma, komorbiditetima (depresija, anksioznost) i željama pacijentice. Pacijentice treba educirati. Većina dobro reagira na nadoknadu željeza suplementima i na nefarmakološke mjere. Ukoliko su simptomi teži i ne povlače se na prije navedeno, potrebno je uvesti farmakološku terapiju. Od lijekova treba razmatrati klonazepam ili karbidopa-levodopa. [40]

Posljednji stadij bubrežnog zatajenja

Liječenje WED-a kod pacijenata sa zadnjim stadijem bubrežne bolesti je slično kao i kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Ipak, doze se trebaju prilagoditi, osobito ako pacijent još nije na dijalizi, budući da se agonisti dopamina i antiepileptici izlučuju preko bubrega. Praćenje razine željeza je osobito važno kod ove skupine pacijenata. [43]

10. PROGNOZA

Willis-Ekbomova bolest je najčešće kronična bolest koja se pogoršava starenjem i u većini slučajeva nije izliječiva. Klinička slika se može mijenjati od pogoršavanja bolesti do stabilizacije, poboljšanja simptoma, pa čak i remisije. Periodi remisije su česti, osobito kod mlađih odraslih pacijenata. Ako je WED posljedica neke druge bolesti, simptomi najčešće nestaju kad se bolest izliječi. Osobe koje boluju od Willis-Ekbomove bolesti najčešće imaju problema s nesanicom, što ima za posljedicu narušavanje kvalitete života i kroničnu iscrpljenost. [29]

11. RASPRAVA

Willis-Ekbomova bolest je čest, ali neprepoznat, neurološki senzomotorni poremećaj čija incidencija i prevalencija svakim danom raste. Izračunato je da 1 od 10 osoba razvije simptome bolesti u nekom periodu svog života. Kod većine populacije simptomi bolesti su blaži, a kod nekolicine klinička slika bolesti je mnogo teža. Također je otkriveno da bolest češće pogađa žene od muškaraca. Simptomi bolesti se najčešće javljaju uvečer i noću, što posljedično ima velik utjecaj na kvalitetu i trajanje sna. Kao posljedica nedostatka sna javljaju se kronični umor, anksioznost i depresija. Bolest osim odrasle populacije, pogađa i djecu. Ono što se svakako treba istaknuti je da većina pacijenata nije liječena do svoje 50-te godine, a predstavlja veliki problem.

Bolest se dijeli na primarni (idiopatski) i sekundarni oblik. Primarni oblik bolesti nastaje zbog genetske podloge, disfunkcije dopaminergičkog sustava i abnormalnosti u metabolizmu željeza, dok je sekundarni oblik rezultat nekih drugih bolesti i stanja kao što su: oštećenje bubrežne funkcije, sideropenična anemija, reumatoidni artritis, proširene vene nogu, dijabetička polineuropatija, aradikulopatija uzrokavana degenerativnim promjenama kralježnice, te trudnoća. Također valja spomenuti i jatrogeni oblik bolesti koji nastaje zbog primjene nekih lijekova (antagonisti dopamina, triciklički antidepresivi, litij, H2 blokatori). Najčešće zahvaća donje ekstremitete i zbog toga uvelike narušava kvalitetu života pacijenata. Simptomi bolesti se opisuju kao neugodne osjetne senzacije, a ponekad čak i bolne. Bolest se razvija relativno sporo i pacijenti prolaze dugotrajan i mukotrpan put do konačne dijagnoze.

U dijagnozi bolesti pomaže 5 osnovnih dijagnostičkih kriterija prikazanih u Tablici 1. koji uvelike pomažu liječnicima i samim pacijentima u prepoznavanju simptoma bolesti. Postoji mnogo stanja i bolesti koji su slični WED-u (Tablica 3.) i stoga treba biti oprezan u postavljanju dijagnoze. Bolest je najčešće doživotno stanje koje dobro reagira na terapiju. U početku se pribjegava nefarmakološkoj terapiji (Tablica 5.). Ukoliko ovaj način terapije ne

pomogne provjerava se razina željeza u krvi. Ako je razina željeza niska, potrebno je nadoknaditi željezo, a ukoliko je normalna uvodi se farmakološka terapija. Od lijekova se koriste agonisti dopamina, gabapentin, pregabalin, benzodiazepini i opioidi. Kod dugoročne primjene agonista dopamina treba paziti na pojavu augmentacije. To je stanje koje se opisuje kao pogoršanje simptoma bolesti s povećanjem doze lijeka, uključujući raniju pojavu simptoma, kraće djelovanje lijeka i širenje simptoma bolesti na druge dijelove tijela (ruke i trup). Ono što na kraju svakako treba istaknuti je da je svaki pacijent jedinstven, stoga i pristup bolesti zahtijeva prilagodbu. Važna je edukacija i informiranost pacijenta, te što ranije započeti liječenje, čime se ublažuju višestruke posljedice, te podiže svijest i znanje o bolesti, kako oboljelih, tako i zdravstvenih djelatnika.

12. ZAKLJUČCI

1. Willis-Ekbomova bolest je čest neurološki senzomotorni poremećaj kojeg karakteriziraju neugodne senzacije promijenjenog osjeta u udovima i neodgodiva potreba za pomicanjem istih.
2. Izračunato je da 1 od 10 osoba razvije simptome bolesti u nekom periodu svoga života.
3. Najčešće pogađa donje ekstremitete, ali se simptomi mogu manifestirati u gornjim ekstremitetima ili trupu.
4. Dijeli se na primarni (idiopatski) i sekundarni oblik. Uzroci su različiti i u većini slučajeva ostanu neprepoznati.
5. Genetika, disfunkcija dopaminergičkog sustava i abnormalnosti u metabolizmu željeza imaju važnu ulogu u nastanku bolesti.
6. Pomicanje udova (ili drugih pogođenih dijelova tijela) najčešće ublažava simptome, pa pacijenti s WED-om pomiču svoje noge kako bi smanjili ili spriječili promjene i doživljaj osjeta.
7. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke slike i pozitivne obiteljske anamneze.
8. U liječenju se koristi nefarmakološka i farmakološka terapija.
9. Ukoliko je razina željeza snižena, željezo treba nadoknaditi.
10. Od lijekova se koriste agonisti dopamina, benzodiazepini, opioidi, gabapentin i pregabalin.
11. Klinička slika se može mijenjati od pogoršavanja bolesti do stabilizacije, poboljšanja simptoma, pa čak i remisije bolesti.
12. Osobe koje boluju od Willis-Ekbomove bolesti najčešće imaju nesanicu, što ima za posljedicu narušavanje kvalitete života i kroničnu iscrpljenost.

13. SAŽETAK

Willis-Ekbomova bolest je čest neurološki senzomotorni poremećaj kojeg karakteriziraju neugodni osjeti u udovima i neodgodiva potreba za pomicanjem istih. Najčešće pogađa noge, ali se simptomi mogu manifestirati u rukama ili trupu. Neugodne osjetne senzacije se različito opisuju. Najčešće se spominje trzanje, žarenje, pečenje, utrnulost, stezanje, mravinjanje, a u nekim slučajevima i bolnost. Izračunato je da 1 od 10 osoba razvije simptome bolesti u nekom periodu svoga života. Prevalencija raste s godinama. U većini slučajeva simptomi se javljaju poslije 40-te godine života, a u trećini slučajeva već i u dječjoj dobi.

Simptomi bolesti javljaju se dvaput češće kod žena, nego kod muškaraca. Willis-Ekbomova bolest se dijeli na primarni (idiopatski) i sekundarni oblik. Uzroci su različiti i u većini slučajeva ostanu neprepoznati. Smatra se da genetika, disfunkcija dopaminergičkog sustava i abnormalnosti u metabolizmu željeza imaju važnu ulogu u nastanku bolesti. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke slike i pozitivne obiteljske anamneze. Willis-Ekbomova bolest je najčešće doživotno stanje koje općenito dobro reagira na farmakološku terapiju. Nažalost, još uvijek ne postoji lijek koji je djelotvoran za svakog pacijenta, ali većina pacijenata s WED-om pronađe onaj koji im najviše odgovara. Najčešće korišteni lijekovi su: agonisti dopamina, antiepileptici, opioidi i benzodiazepini. Izbor odgovarajuće terapije ovisi o mnogobrojnim čimbenicima, uključujući težinu same bolesti, pacijentovu dob, komorbiditete (npr. bol, depresija, anksioznost), nuspojave lijekova i preferencije pacijenta. Cilj terapije je smanjiti ili ukloniti simptome WED-a i poboljšati dnevno funkcioniranje, san i kvalitetu života.

Ključne riječi: Willis-Ekbomova bolest, genetika, dopaminergički sustav, agonisti dopamina

14. SUMMARY

The Willis-Ebkom's disease is a common neurological-sensorimotor disorder, which is characterized by unpleasant feelings in the limbs and with an irresistible need to move them. It most commonly affects the legs, but it can be manifested in the hands or the body. The unpleasant feelings are described differently. The most commonly mentioned are: shaking, stinging, burning, numbness, stiffness, tingling and pain in some cases. It is estimated that 1 out of 10 people develop these symptoms in some period of their life. The prevalence increases with age. In most cases the symptoms occur after 40 years of age, but in one third of the cases it occurs in childhood as well.

The symptoms occur twice as much more frequently in women than in man. Willis-Ebkom's disease is divided into two forms: the primary (idiopathic) and secondary. The causes are different and in most cases, they remain unidentified. It is considered that genetics, the dysfunction of the dopaminergic system and the abnormalities in the iron metabolism play a vital role in the onset of the disease. The diagnosis of the disease is based on a clinical picture and on a positive family amnesis. The Willis-Ebkom's disease is commonly a lifelong condition, which generally responds well to pharmacological therapy. Unfortunately, there is still no cure that could be used for every patient, but most patients with WED find the cure which suits them best. The most commonly used drugs are: dopamine agonists, antiepileptics, opioids and benzodiazepines. The choice for an appropriate therapy depends on a variety of factors, which include the severity of the disease, the patient's age, comorbidities (e.g. pain, depression, anxiety), side effects of drugs and the patient's preferences. The goal of the therapy is to reduce or eliminate symptoms of WED and to improve day-to-day functioning, sleeping and the quality of life.

Key words: Willis-Ekbom's disease, genetics, dopaminergic system, dopamine agonists

15. LITERATURA

1. Restless legs syndrome [Internet]. Patient. [citirano 28. veljače 2017.] Dostupno na: https://patient.info/health/restless-legs-syndrome-leaflet
2. Yee B, Killick R, Wong K. Restless legs syndrome. Australian family physician Vol.38 No 5. May 2009.
3. Jones R, Cavanna A. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. Behavioural Neurology. 2013;26 (4):283-292.
4. Garcia-Borreguero D, Williams A. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. Current opinion in neurology. 2014;27 (4):493-501.
5. Restless legs syndrome fact sheet [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [citirano 28. veljače 2017.] Dostupno na: https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Restless-Legs-Syndrome-Fact-Sheet
6. Sethi K.D, Mehta S.H. A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don't know. The American journal of managed care. 2012;18(5 Suppl):S83-8.
7. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallet M. Restless legs syndrome and pregnancy: A review. Parkinsonism and Related Disorders. 2014;20(7):716-722.
8. Sindrom nemirnih nogu - najčešći, a zanemaren poremećaj pokreta [Internet]. Pliva. [citirano 5.ožujka 2017.] Dostupno na: http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10898/Sindrom-nemirnih-nogu-najcesci-a-zanemaren-poremecaj-pokreta.html

9. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. Nat Genet. 2008;40(8):946-8. [PubMed: 18660810]
10. Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, et al. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. PloS Genet. 2011; 7(7):e1002171. [PubMed: 21779176]
11. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. Nat Genet. 2007; 39(9):1000-6. [PubMed: 17637780]
12. Moore H 4th, Winkelmann J, Lin L, et al. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphismsbin BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD. Sleep. 2014; 37(9):1535-42. [PubMed: 25142570]
13. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. N Engl J Med 2007;357(7):639–47.
14. Ekbom KA. Restless legs. Stockholm (Sweden): Ivar Haeggstro¨ms; 1945. p. 123.
15. Nordlander NB. Therapy in restless legs. Acta Med Scand 1953;145:453–7.
16. Sun ER, Chen CA, Ho G, et al. Iron and the restless legs syndrome. Sleep 1998;21(4):371–7.
17. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol 2013;88(4):261–4.
18. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology 2000;54(8): 1698–700.
19. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, et al. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. J Sleep Res 2005;14(1):43–7.

20. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. Neurology 2001;56(2):263–5.
21. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. Neurology 2004; 62(9):1563–7.
22. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. Brain 2011;134(Pt 4):959–68.
23. Snyder AM, Wang X, Patton SM, et al. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68(11): 1193–9.
24. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, et al. Hypoxiainducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. Eur J Neurol 2011;18(11): 1329–35.
25. Allen R. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. Sleep Medicine Clinics. 2015;10(3):207-214.
26. Missale C, Nash S, Robinson S, et al. Dopamine receptors: from structure to function. Physiological reviews. 1998;78(1):189-225.
27. Rondou P, Haegeman G, Van Craenenbroeck K. The dopamine D4 receptor: biochemical and signalling properties. Cellular Signalling. 2010;22(4):600-609.
28. Sibley D. New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. Annual review of pharmacology and toxicology. 1999;39:313-41.
29. Center for Restless Legs Syndrome [Internet]. John Hopkins medicine. [citirano 10.ožujka 2017.] Dostupno na: http://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/restless-legs-syndrome/
30. Lyn Patrick. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. Alternative medicine Review 2007;12(2):101-112.

31. Bannon M. The dopamine transporter: Role in neurotoxicity and human disease. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005;204(3):355-360.

32. Walters A. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. Sleep Medicine. 2002;3(4):301-304.

33. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. J Neural Transm (Vienna) 2010;117:463–473.

34. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia. 2002;57:451–462.

35. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. Anesth Analg. 2007;105:1805–1815.

36. Page RL, 2nd, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. Pharmacotherapy. 2008;28:271–280.

37. . Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. J Psychiatr Res. 2008;43:70–75.

38. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. Biol Psychiatry. 2005;58:510–514.

39. Jhoo JH, Yoon IY, Kim YK, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. Neurology. 2010;74:513–518.

40. Swensen AR, Harnack LJ, Ross JA. Nutritional assessment of pregnant women enrolled in the Special Supplemental Program for Women, Infants, and Children (WIC). J Am Diet Assoc 2001;101:903- 908.

41. Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. Nephrol Dial Transplant 2006;21:184-190.

42. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Sleep Med 2004;5:309-315.
43. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 1996;28:372-378.
44. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. A doubleblind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. Am J Kidney Dis. 2004;43:663-670.
45. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. Cohrane Database Syst Rev. 2012;:CD007834
46. Wang J, O`Reilly B, Venkataraman R, et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal feritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sleep Med. 2009; 10:973.
47. Silber MH, Becker PM, Earley C, et al. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensuns statment on the managment of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2013;88:977.
48. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, et al. Dopamine agonists for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;:CD006009.
49. Winkelman JW, Amstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016; 87:2585.
50. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence based review and implications for clinical practice. Mov Disord. 2008;23:2267.

51. Garcia- Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. Sleep 2014;37:635.
52. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, et al. Levodopa for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;:CD005504.
53. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the managment of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79:916.

16. ŽIVOTOPIS

Helena Krpanić rođena je 30. lipnja 1991. godine u Koprivnici. Pohađala je Osnovnu školu „Vladimir Nazor“ u Križevcima. Nakon toga upisuje opću gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkog u Križevcima. 2008. godine sudjeluje na državnom natjecanju iz latinskog jezika u Puli. Nakon završetka srednje škole, 2010. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Aktivno govori engleski i talijanski jezik.