

Daglig restless legs syndrome

I lighed med ovenstående forsøges primært ikkemedikamentel behandling. Ved manglende effekt forsøges dopaminagonister eller antiepileptikum, eventuelt opioidagonister. Man tilstræber her daglig behandling.

Refraktær restless legs syndrome

Ved refraktær RLS forstås RLS-symptomer uden tilstrækkelig klinisk respons på initial behandling, sekundært behandlingssvigt eller uacceptable bivirkninger). Som udgangspunkt bør man overveje, om RLS-diagnosen er korrekt. Hvis dette er tilfældet kan følgende forsøges: 1) skift til gabapentin, 2) skift til en anden dopaminagonist, 3) forsøg kombinationsbehandling, f.eks. ved at addere gabapentin og 4) forsøg eventuelt opioid.

Behandling af gravide og børn

RLS hos gravide er hyppigt associeret til lave ferritin- og folatværdier. Derfor anbefales tilskud af folat, jern og B₁₂. Medicinsk behandling kan ikke anbefales til gravide eller børn, da langtidseffekterne er ukendte.

Konklusion

Partielle dopaminagonister har den bedst dokumenterede effekt ved RLS med de færreste bivirkninger. Levodopa er effektiv, men der foreligger stor risiko for udvikling af forstærkning. Visse antiepileptika, især gabapentin, kan reducere RLS og PLM. Evidensen for, at svage opioider har effekt, er ringe. Der er ikke evidens for, at kinin, barbiturater eller

benzodiazepiner har effekt ved RLS og PLM. Som et praktisk klinisk råd anbefales, at behandlingen initieres i små doser med trinvis dosisøgning, da der hos flertallet er tale om en sædvanligvis benign lidelse, hvor der er variationer i symptomgraden.

Korrespondance: Poul Jørgen Jennum, Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk-neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 29-67, DK-2600 Glostrup. E-mail: jenum@dadlnet.dk

Antaget: 11. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
2. Zucconi M, Ferri R, Allen R et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
3. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J et al. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006;10:153-67.
4. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900-1.
5. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-30.
6. Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC et al. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1096-104.
7. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006;13:1049-65.
8. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-22.
9. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:916-22.

Arteriovenøs malformation af vena Galeni diagnosticeret perinatalt

En retrospektiv opgørelse

Reservelæge Morten Staberg & overlæge Finn Jonsbo

Glostrup Hospital, Børneafdelingen, og Rigshospitalet, Neonatalafdelingen

Resume

Introduktion: Vena Galeni-aneurisme (VGA) er en sjældent forekommende intrakranial medfødt vaskulær malformation, der oftest diagnosticeres perinatalt. Internationalt er der i de seneste år rapporteret om gode resultater efter endovaskulær embolisering i det første leveår.

Materiale og metoder: I denne artikel gennemgås retrospektivt for-

løbet for ti danske børn, der var født i perioden 1991-2005 og neonatalt fik stillet diagnosen VGA.

Resultater: To ud af fire børn, der fik foretaget endovaskulær behandling i første leveår, overlevede. Det ene barn blev moderat motorisk og mentalt retarderet, og det andet blev svært motorisk og mentalt retarderet. Seks børn blev ikke tilbudt forsøg på lukning af VGA – enten fordi man ikke neonatalt kunne stabilisere børnene eller på grund af andre allerede forekommende alvorlige intracerebrale forandringer.

Konklusion: Ni ud af de ti børn med perinatalt diagnosticeret VGA enten døde eller blev svært motorisk og mentalt skadet. På trods af positive resultater fra udlandet med tidlig endovaskulær embo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

lisering af VGA bør det stadig nøje overvejes, om det er etisk forsvaret at fortsætte behandlingen, hvis ikke et nyfødt barn med VGA retter sig cirkulatorisk på intensiv behandling i løbet af den første leveuge, eller hvis der er andre alvorlige intrakraniale forandringer. Hvis et nyfødt barn kan stabiliseres cirkulatorisk, må der tages kontakt til en specialafdeling, hvor man udfører endovaskulær embolisering for VGA i det første leveår med henblik på vurdering og planlægning af behandlingen.

Vena Galeni-aneurisme (VGA) er en sjælden intrakranial medfødt malformation, som forekommer med en incidens på < 1 ud af 25.000 fødsler [1]. Malformationen opstår i 6.-11. gestationsuge [2] og skyldes, at den mediane prosencefale vene ikke tilbagedannes som normalt [3, 4]. 40-50% får symptomer i neonatalperioden oftest på grund af hjerterinkompensation, idet den grundliggende arteriovenøse malformation med multiple arteriovenøse fistler medfører en lav intrakranial vaskulær modstand og dermed en øget venstresidig hjerterbelastning. Symptomernes sværhedsgrad afhænger overvejende af antallet af *shunts*, størrelsen af aneurismet og den venøse drænage. I de sværeste tilfælde er der pulmonal hypertension, hydrops og multiorgansvigt, og der kan allerede ved fødslen være sekundære patologiske forandringer i hjernen med encefalopati [1, 2, 5-15].

Behandlingsresultaterne hos børn med symptomer neonatalt har hidtil været særdeles dårlige, men i de seneste år er der rapporteret om tilfælde, hvor der selv i de første leveuger har været anvendt endovaskulære teknikker, når det ikke var muligt at stabilisere barnet [2, 5, 6, 16].

I denne artikel vil vi berette om forløbet hos ti danske børn, som blev diagnosticeret i perinatalperioden. I lyset af de udenlandske resultater vil vi samtidig vurdere behandlingsmulighederne ved denne sjældne malformation og henvende opmærksomheden på, at VGA er en vigtig differentialdiagnose hos børn med hjerterinkompensation i neonatalperioden.

Materiale og metoder

Alle neonatalansvarlige overlæger på børneafdelinger i Danmark fik tilsendt en anmodning om at sende oplysninger om børn, der var født i perioden 1991-2005 og havde fået diagnosen arteriovenøs malformation af vena Galeni, hvor diagnosen blev stillet, inden barnet var en måned gammel.

De lokale diagnoseregistre er anvendt, og ved denne søgning blev der fundet ti patienter, som opfyldte de ønskede indgangskriterier. Sundhedsstyrelsen blev forespurgt om kendskab til børn, hvor der var givet tilladelse til behandling i udlandet for denne forandring. Et af de børn, som Sundhedsstyrelsen oplyste om, kunne ikke opspores.

Journaloplysninger på de ti børn blev gennemgået retrospektivt. Litteratursøgning er udført via Pub-Med.

Resultater

En oversigt over patienterne findes i **Tabel 1**. Ni børn blev født til normal tid, og et barn blev født fem uger for tidligt. Diagnosen blev stillet prænalt hos to børn og hos otte børn inden det 15. levedøgn. Alle børn havde hjerterinkompensation som primært symptom, og ved ekkokardiografi påvist der normal hjerteranotomi. Hos syv patienter blev diagnosen verificeret med magnetisk resonans (MR)-skanning og hos tre patienter med computertomografi (CT) eller ultralyd (UL)-skanning. Syv børn blev *continuous positive airway pressure* (CPAP)-behandlet, seks blev respiratorbehandlet, og fem blev behandlet med inotropika. Fire børn blev behandlet en eller flere gange med endovaskulære teknikker på samme specialafdeling i udlandet. Henvissningsalderen varierede fra ti dage til seks måneder. To børn var i live henholdsvis fem år og syv år gamle. Det ene barn, der var blevet emboliseret fire gange, var på opgørelsestidspunktet svært motorisk og mentalt handicappet, og det andet barn, der var blevet emboliseret fem gange, havde på opgørelsestidspunktet lette motoriske gener. Barn nr. 1 og nr. 4 døde efter embolisering på grund af intracerebral blødning. Seks patienter blev ikke henvist til embolisering. To af dem kunne ikke stabiliseres cirkulatorisk, og fire havde cerebrale forandringer i form af blødninger eller atrofi.

Sygehistorie nr. 5

Barnet fødes vaginalt, ukompliceret til termin med en vægt på 3.105 g. Initialt var der respiratoriske symptomer, som blev behandlet med ilt og CPAP. Barnet blev efter ni dage henvist til ekkokardiografi, som viste normal anatomi, men let forhøjet blodtryk i a. pulmonalis. De respiratoriske symptomer vedvarede, og der blev foretaget en ny ekkokardiografi, som viste samme resultat, men en UL-skanning af cerebrum viste forandringer i overensstemmelse med en arteriovenøs malformation. Diagnosen blev bekræftet ved en MR-skanning med angiografi. Der var ingen tegn på infarkter eller iskæmiske forandringer. Barnet kunne efter 24 dage udskrives til hjemmet med diuretika.

Da barnet var seks måneder gammelt blev der på en neuroradiologisk specialafdeling i udlandet gennemført første endovaskulære embolisering af fødearterier til aneurismet. En MR-skanning viste let regression af karmalformationen, men der tilkom diskret hydrocefalus. Da barnet var syv måneder gammelt blev anden embolisering foretaget. Barnet fik efterfølgende højresidige krampes, havde nedsat kraft i de højresidige ekstremiteter og blev behandlet med valproat. En måned senere blev tredje embolisering foretaget.

Da barnet var et år gammelt sås der forværring af de motoriske symptomer. På grund af tiltagende hydrocefalus blev der anlagt ventrikuloperitoneal shunt med god effekt. En let ensidig cerebral parese blev genoptrænet med fysioterapi. Patienten vurderedes normalt udviklet for alderen. Tre måneder senere blev fjerde embolisering foretaget med succes. Da barnet var fem år gammelt blev behandlingen på neuroradiologisk spe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over basale data om ti børn med perinatalt diagnosticeret vena Galeni-aneurisme.

Nr.	GA, uger + dage	FV, g	Alder ved diagnose, dage	Symptom og fund ved diagnose	Endovaskulær embolisering	Støttende behandling neonatalt	Forløb
1	40+4	4.190	6	Takypnø, hypotoni, styrke II mislyd, hepatomegali	Embolisering × 2 i Paris	Illt på maske	Blødninger og iskæmiske skader postoperativt. Død 1 år gammel
2	39+4	4.485	2	Cyanose, styrke IV mislyd, hjerteinkompensation, hydrocefalus, kramper	Nej	CPAP 3 dage	Død 3 dage gammel
3	42+5	3.950	2	Hjerteinkompensation, mislyd, hepatomegali	Embolisering × 4 i Paris Første gang akut 10 dage gammel	Respirator	Lever med svære motoriske og mentale handicap ^a
4	37+5	2.900	3	Hjerteinkompensation, takypnø, styrke III mislyd, hepatomegali, pulmonal hypertension	Embolisering × 1 i Paris	Respirator 22 dage CPAP	Blødning efter endovaskulær embolisering. Død 1 måned gammel
5	40+0	3.105	15	Pulmonal hypertension	Embolisering × 5 i Paris	CPAP 4 dage	Lever. Mindre motoriske handicap ^b
6	35+3	2.935	Prænatalt	Hjerteinkompensation, let cyanose	Nej	Ingen	Død 8 dage gammel
7	38+6	3.355	Prænatalt	Hjerteinkompensation, mislyd fra DAP, hydrocefalus	Nej	Respirator 1 dag CPAP 14 dage	Død 14 dage gammel CPAP 14 dage
8	37+6	3.520	1	Hjerteinkompensation, hydrops	Nej	CPAP 2 dage	Død 2 dage gammel
9	40+2	2.760	1	Hjerteinkompensation, hypertoni, øjendrejning	Nej	Respirator 1 dag. CPAP 3 dage	Død 3 dage gammel
10	39+1	3.450	1	Hjerteinkompensation, hyperaktivt præcordium, styrke II mislyd	Nej	Respirator 6 dage CPAP 16 dage	Død 3 uger gammel

GA = gestationsalder; FV = fødselsvægt; CPAP = *continuous positive airway pressure*; DAP = ductus arteriosus-persistens.

a) Svært psykomotorisk retarderet med meget svingende funktionsniveau, højresidig parese og epilepsi.

b) Udviklet alderssvarende, let grad af diplegi i begge ben, ingen medicin.

cialafdeling i udlandet afsluttet efter en vellykket anatomisk lukning af VGA. Barnet fungerede på opførelsestidspunktet mentalt aldersvarende, havde let diplegi i underekstremiteter og fik ekstra støtte i børnehaven. Der blev ikke givet nogen medicin.

Sygehistorie nr. 10

Efter fulde 38 gestationsuger forløstes barnet vaginalt efter en ukompliceret fødsel og graviditet. Fødselsvægten var 3.450 gram. Få timer gammel udvikledes der tiltagende hjerteinkompensation. En ekkokardiografi viste anatomisk normalt opbygget hjerte og pulmonal hypertension med højresidig belastning. Venstre ventrikel var normal. UL-skanning af cerebrum gav mistanke om VGA med multiple arteriovenøse *shunts*. Ved en MR-skanning med angiografi bekræftedes diagnosen. Aneurismet målte 2,2 × 2,4 cm i tværmål, og der sås let forstørret ventrikelsystem. På grund af tiltagende hjerteinkompensation intensiveredes behandlingen med inotropika og respiratorbehandling. Der tilkom kramper og forringet systemisk cirkulation. MR-skanningen blev gentaget i barnets 21. levedøgn, og der sås nu leukomalaci, atrofi af cortex, blødninger subkortikalt og tiltagende ventrikulomegali. Der var multiorgansvigt og intensiv behandling blev afsluttet, efter at forældrene var blevet informeret om, at deres barn efter vores vurdering ikke kunne reddes uden i bedste fald at blive svært psykomotorisk retarderet. Barnet døde kort tid efter, at intensiv behandling var indstillet.

Diskussion

VGA med svære cirkulatoriske symptomer neonatalt har en dårlig prognose. 20% kan enten ikke stabiliseres kardiologisk eller har allerede kroniske, komplicerende intracerebrale forandringer. Ved en litteraturregning af 354 publicerede tilfælde blev der fundet en samlet perioperativ mortalitet på omkring 38% [11]. Forekomst af neurologisk morbiditet rapporteredes til 4-54% [11].

Mortalitet og morbiditet i vores serie er meget høj. De bedste resultater opnås, når barnets malformation ikke er større, end at kardiologisk stabilisering kan opnås, uden at intensiv livreddende behandling er nødvendig. I bedste tilfælde kan barnet udskrives til hjemmet i løbet af de første uger - eventuelt med medicinsk behandling på grund af kardial inkompensation. Indgangskriteriet i vores serie var diagnosen VGA stillet neonatalt. Børn, der først har fået stillet diagnosen efter denne periode, og således har en meget bedre prognose, er ikke med i vores opgørelse. I litteraturen er der enighed om, at det bedste behandlingstidspunkt er tidligst fra 4-6-måneders-alderen, hvor der er stor effekt af embolisering og mindre risiko for skader i forbindelse med angiografi, kontrast-*load* og selve indgrebet [2, 6, 11, 16].

Behandling på et tidligere tidspunkt vurderes fra flere sider at være forbundet med en stor risiko for død og dårlig prognose [2, 11].

Det bemærkes, at *Frawley et al* i en ny, kontroversiel artikel

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

konkluderer, at alvorligt hjertesvigt neonatalt ikke nødvendigvis kontraindicerer endovaskulær embolisering, som kan være livreddende. Gruppen har behandlet otte patienter, hos hvem embolisering var påkrævet i første leveuge på grund af truende hjerte- eller multiorgansvigt. Tre døde, en overlevede med moderate men, og fire udviklede sig normalt [1].

Ved svær hjerteinsufficiens - ofte med pulmonal hypertension - vil tilstanden uden intervention hurtigt progrediere og medføre multiorgansvigt og død [1, 15]. Flere specifikke hæmodynamiske faktorer er medvirkende til forløbet. Den store arteriovenøse *shunt* i aneurismet forøger det venøse tilbageløb og resulterer i dilatation af vena cava superior og højre side af hjertet. Det høje pulmonære flow bidrager til overfyldning af de venstre hjertekamre og et betydeligt øget venstresidigt udlob. Det høje diastoliske flow gennem aneurismet mindsker flowet i koronarkarrene. Kombineret med det øgede arbejde for myokardiet fører dette til iskæmi [1].

Det øgede pulmonaltryk forhindrer desuden, at ductus arteriosus lukker. Retrograd flow i aorta decendens øger yderligere den cerebrale gennemstrømning og nedsætter flowet til andre organer [8]. Selv omfattende endovaskulær embolisering reducerer ikke altid det pulmonære arterieltryk [8].

Biventrikulært svigt og efterfølgende multiorgansvigt forebygges bedst ved aggressiv intensiv behandling med lavdosis inotropika, for eksempel dopamin eller dobutamin, perifer vasodilatation og respirationsstøtte med CPAP eller respirator [1, 15]. Når man sænker den perifere modstand, imiteres det føtale kredsløb, hvor den lave modstand i placentacirkulationen konkurrerer med den arteriovenøse *shunt* og dermed mindsker flowet i malformationen [14]. Fosfodiesteraseinhibitorer som milrinone er især gavnlige for patienter med revers flow i aorta [1]. Inhalation med nitrogenoxid (NO), nitroglycerin eller nitroprussid for at mindske den pulmonære hypertension kan forsøges [15].

MR-skanninger med angiografi er uvurderlige i den diagnostiske fase [2, 4, 16]. De benyttes til vurdering af angioarkitekturen, typen og størrelsen af malformationerne. Desuden kan man diagnosticere andre forandringer i hjernen, som har betydning for stillingtagen til behandlingen.

Konklusion

Forståelse for anatomi og patofysiologi ved VGA er øget væsentligt i de seneste 20 år. På baggrund af fremskridt inden for invasiv neuroradiologi, kardiologisk medicin og neonatal intensiv behandling er det nu muligt at gøre en indsats for flere børn, som man tidligere opfattede som værende uden for terapeutisk rækkevidde.

Betingelsen for succes ved behandling af børn med VGA er et meget stort multidisciplinært team. Initialt er det vigtigt i samarbejde med en neuroradiologisk specialafdeling at få et overblik over de patoanatomiske forhold med henblik på intensiv behandling af de børn, der har mulighed for en god prognose, og vurdere, hvornår eventuel endovaskulær be-

handling kan begyndes. Tidlig endovaskulær behandling af ikke-stabiliserede børn er stadig kontroversielt. Efter vores opfattelse kan børn, der neonatalt har fået diagnosticeret VGA, opdeles i fire grupper: gruppe 1: De mindst syge patienter, som relativt nemt kan stabiliseres med medicinsk behandling. Endovaskulær behandling foretages i 5-6-måneders-alderen, gruppe 2: Patienter, som kan stabiliseres ved hjælp af respirator og aggressiv medicinsk behandling, og hos hvem MR-skanning med angiografi viser en isoleret arteriovenøs misdannelse, og embolisering er mulig, gruppe 3: Patienter, der ikke kan stabiliseres cirkulatorisk på trods af aggressiv intensiv behandling. Akut endovaskulær embolisering kan ikke anbefales, før der foreligger flere resultater efter denne mere aktive behandlingsform, og gruppe 4: Svært syge patienter med meget store malformationer. Behandlingen bør være rent palliativ. Forældrene skal naturligvis hele vejen informeres om baggrunden for vores anbefalinger og medinddrages i den svære beslutning om, hvorvidt behandlingsindsatsen skal styrkes eller mindskes.

Korrespondance: *Morten Staberg*, Christianshavns Voldgade 21, 1. th., DK-1424 København K. E-mail: morten@staberg.dk

Antaget: 6. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Frawley GP, Dargaville PA, Mitchell PJ et al. Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to Vein of Galen malformation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F144-F149.
2. Jones BV, Ball WS, Tomsick TA et al. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1717-24.
3. Benes L, Wakat JP, Jüttner J et al. The Doppler-guided transfalciene venous approach in selected cases of vein of Galen malformations. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64:45-50.
4. Levrier O, Gailloud PH, Souei M et al. Normal galenic drainage of the deep cerebral venous system in two cases of vein of Galen aneurysmal malformation. *Childs Nerv Syst* 2004;20:91-7.
5. Bhattacharya JJ, Thammaroj J. Vein of Galen malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:42-4.
6. Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT et al. Endovascular treatment of mural-type vein of Galen malformations. *J Neurosurg* 1998;88:74-80.
7. Fullerton HJ, Aminoff AR, Ferriero DM et al. Neurodevelopmental outcome after endovascular treatment of vein of Galen malformations. *Neurology* 2003;61:1386-90.
8. Chevret L, Durand P, Alvarez H et al. Severe cardiac failure in newborns with VGAM. *Intensive Care Med* 2002;28:1126-30.
9. Meyers PM, Halbach VV, Phatouros CP et al. Hemorrhagic complications in vein of Galen malformations. *Ann Neurol* 2000;47:748-55.
10. Hamasaki T, Kai Y, Hamada J et al. Successful treatment of a neonate with vein of Galen aneurysmal malformation. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:200-4.
11. Foran A, Donahue V, McParland P et al. Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM): closing the management loop. *Ir Med J* 2004;97:8-10.
12. Mattle HP, Schroth G, Seiler RW. Dilemmas in the management of patients with arteriovenous malformations. *J Neurol* 2000;247:917-28.
13. Campi A, Rodesch G, Scotti G et al. Aneurysmal malformation of the vein of Galen in three patients: clinical and radiological follow-up. *Neuroradiology* 1998;40:816-21.
14. Gupta AK, Varma DR. Vein of Galen malformations: review. *Neurol India* 2004;52:43-53.
15. Gailloud P, O'Riordan DP, Burger I et al. Diagnosis and management of vein of Galen aneurysmal malformations. *J Perinatol* 2005;25:542-51.
16. Mitchell PJ, Rosenfeld JV, Dargaville P et al. Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformations presenting in the neonatal period. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1403-9.