

Med registreringen af Nzb er MS-behandlingen blevet tilføjet et vigtigt redskab, hvis anvendelse i starten vil være begrænset til patienter med meget aktiv sygdom. Såfremt stoffet viser sig at være sikkert ved længere tids behandling, må det forventes, at indikationen udvides til patienter med mindre voldsomme sygdomsforløb.

Korrespondance: *Mads Ravnborg*, Neurocentret, Klinik for Neurofysiologi NF, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: mads.ravnborg@rh.hosp.dk

Antaget: 29. november 2006

Interessekonflikter: *Mads Ravnborg* har modtaget rejseponsorater og konsulent-honorarer fra Biogen Idec, Coloplast, Schering og Sanofi Aventis.

Litteratur

1. Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA et al. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999;52: 1072-4.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354: 899-910.
3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.

Restless legs syndrome

Definition, årsager og behandling

Overlæge Poul Jørgen Jennum

Glostrup Hospital, Klinisk-neurofysiologisk Afdeling,
Dansk Center for Søvnmedicin

Resume

Restless legs syndrome (RLS) opleves af mere end 2% af voksne. RLS karakteriseres af sensorimotoriske symptomer i benene eventuelt medinddragende andre legemsdele. Tilstanden er værst i hvile og har døgnvariation med symptommaksimum i aften og nattetimer. RLS er ofte associeret med periodiske ekstremitetsbevægelser. RLS findes i primær, idiopatisk, ofte arvelig form og sekundært til en række medicinske og neurologiske lidelser. Jern og dopaminstofskiftet er involveret i patogenesen. Partielle dopaminagonister og gabapentin har den bedst dokumenterede effekt på RLS.

Sygdommen *restless legs syndrome* (RLS), på dansk rastløse eller urolige ben blev beskrevet af den svenske *Ekbom* i 1946 (heraf navnet: Ekboms syndrom). Dokumentationen for behandlingen har i adskillige år været af ringe evidens, men der foreligger nu flere kontrollerede undersøgelser, hvori man har vurderet den medicinske behandling af RLS. Baggrunden for denne artikel er at gennemgå sygdommen og de diagnostiske, differentialdiagnostiske og behandlingsmæssige muligheder med udgangspunkt i internationale anbefalinger.

Klinik og definition

RLS diagnosticeres på baggrund af symptomer. Der er forelået følgende diagnostiske kriterier [1]:

A. Essentielle diagnostiske kriterier for RLS

1. Patienten oplever et påtrængende behov for at bevæge benene sædvanligvis ledsaget af ubehagelige følelser i benene; undertiden kan arme eller andre legemsdele være involveret
2. Symptomerne begynder eller forværres ved inaktivitet i liggende eller siddende position
3. Symptomerne reduceres eller ophører ved bevægelse såsom gang eller stræk, i det mindste når aktiviteten er til stede
4. Symptomerne er værre om aftenen eller om natten end om dagen. I nogle tilfælde kan symptomerne have været overset.

B. Kliniske træk, der støtter diagnosen

1. Tilstanden kan forekomme familiært
2. Der er effekt ved behandling med dopaminerge præparater.
3. Der forekommer *periodic legs movement* (PLM) under søvn eller i hvile (vågen tilstand)
4. Tilstanden har et kronisk forløb
5. Der optræder søvnproblemer: gennemsovningsproblemer og dagtræthed
6. Der kan foretages almindelig klinisk og neurologisk undersøgelse for at udelukke de mest almindelige sekundære årsager til RLS.

Det kliniske spektrum er bredt, hos nogle patienter dominerer RLS-symptomerne, mens søvnforstyrrelserne dominerer hos andre.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Periodic legs movement

Hos ca. 80% med RLS forekommer der motoriske fænomener med periodiske benbevægelser (**Figur 1**), eventuelt natlige kramper især i benene. PLM forekommer også ved søvnapnø, narkolepsi og andre søvn- og neurologiske sygdomme, for eksempel Parkinsons sygdom, men også ved andre neurodegenerative og arvelige sygdomme. PLM kan også forekomme hos personer uden andre symptomer. PLM er derfor ikke specifikt for RLS [2].

Differentialdiagnoser

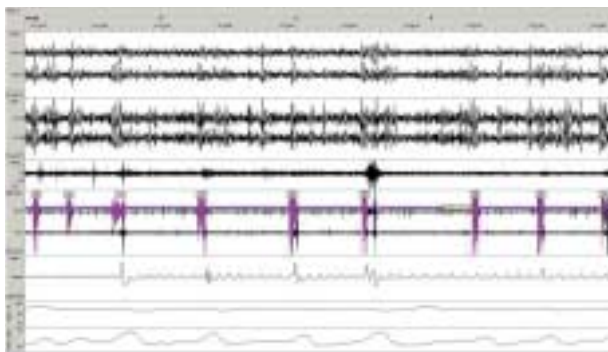
Flere sygdomme kan ligne RLS: polyneuropati, spinal claudicatio, lumbal rodpåvirkning, claudicatio intermittens, vokseværk hos børn og dystoni samt en række søvnsygdomme og -forstyrrelser: søvnspjæt, PLM uden RLS, benkramper, nykturi, søvnapnø, natlig dyspnø, og andre søvnrelaterede insomnier, hypersomnier, bevægelsesygdomme og parasomnier.

Epidemiologi

RLS er hyppigere hos kvinder end hos mænd og øges med alderen. Der er nævnt prævalenser på 2,5-10% af voksenbefolkningen [3], mens sværere tilfælde, der er medicinske behandlingkandidater, udgør 1-2%. RLS er kronisk, udviser symptomvariation og debuterer ofte før 20-års-alderen.

Årsager

RLS forekommer i en primær form (idiopatisk) og sekundært til brug af lægemidler, neurologisk eller medicinsk sygdom. Idiopatisk RLS er ofte arvelig, særlig ved tidlig symptomdebut (< 45 år). Der synes at være tale om et autosomal-dominant locus med kandidatloci lokaliseret til kromosom 9p24-22, 12q og 14q, 20p13 eller kromosom 9p24-22 [4]. RLS kan udløses under og af graviditet. Sekundær RLS forekommer hos patienter med nedsat nyrefunktion, og ved nedsat jernkoncen-



Figur 1. Udsnit af polysomnografi (femminutters) hos en patient med *restless legs syndrome* og *periodic legs movement* (PLM). De to øverste spor viser elektrisk aktivitet fra højre og venstre øje EOG, højre og venstre centrale elektroencefalografi EEG, submental elektromyografi (emg), højre og venstre tibialis anterior emg-aktivitet (hvorfra der ses karakteristisk emg-aktivering typisk for PLM, i figuren angivet med rødt), nasalflow, ilt saturation og puls (hvor der bemærkes pulsaktivering associeret med PLM, typisk for den associerede sympatiske aktivering).

tration. Herudover har flere neurologiske sygdomme symptomer der helt eller delvist opfylder kriterierne for RLS, f.eks. neurodegenerative sygdomme som atypisk og typisk Parkinsons sygdom, perifere neuropatier og smertetilstande.

Neuroleptika, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI), antihistaminer, metoclopramid, lithium og Ca-blokkere kan udløse eller forværre RLS.

Patogenese

Patofysiologien ved RLS er sammensat. Tidligere antagelse om, at perifer neuropati har betydning for sygdomsgenesen, har ikke kunne bekræftes. Derimod har genetiske faktorer samt involvering af jern- og det dopaminerge, især det striatonigrale system, betydning. Dette understøttes af farmakologiske undersøgelser, der generelt viser, at dopaminagonister reducerer symptomerne og reducerer antallet af PLM [5].

Ved idiopatisk RLS findes ofte lavt jern- og ferritinindhold i blod og cerebrospinalvæske. Jern er nødvendig for aktiviteten af tyrosinhydroxylase, der er nødvendig for dopaminsyntesen, men den nøjere relation til RLS-symptomerne er uklar.

Konsekvenser af restless legs syndrome/periodic legs movement

RLS- og PLM-patienter har oftere søvnforstyrrelser i form af gennemsovningsproblemer, og PSG viser ofte mikroopvågninger, hvilket kan være medvirkende til dagtræthed. RLS er forbundet med nedsat livskvalitet. Man har i en nylig undersøgelse dokumenteret, at der ved PLM sker en autonom aktivering med øgning i hjertefrekvensen [6] (Figur 1). Det er uvist, om dette medfører øget kardiovaskulær morbiditet.

Behandling

Behandling omfatter ikkemedicamentel eller medicinsk behandling [7].

Ikkemedikamentel behandling

Patienterne bør sørge for at få regelmæssig fysisk aktivitet, undgå kaffe, nikotin og alkohol, undgå eller reducere lægemidler, der kan forværre RLS, og eventuelt tage jerntilskud og B-vitaminer. Disse rekommandationer hviler på svag evidens.

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling omfatter dopaminagonister, antiopioider, lavdosisopioider, antiadrenerge lægemidler, benzodiazepiner og kinin.

Dopaminagonister

Dopaminerge lægemidler medfører reduktion af RLS, bedre subjektiv søvnkvalitet og bedring i søvnvariable herunder PLMs vurderet ved polysomnografi. Der er muligvis en reduktion af dagtræthed, men da nogle af lægemidlerne også

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

kan medføre dagtræthed, er effekten variabel. Undersøgelserne er generelt relativt udført med kort behandlingsvarighed, *number needed to treat* kan ikke vurderes, og der er ikke udført sammenligning imellem dopaminagonisterne. Lægemidlerne omfatter levodopa, ergotderivater og nonergotderivater.

Den væsentligste bivirkning ved anvendelse af dopaagonister er formentlig forstærkning. Forstærkning karakteriseres ved forværring af de sensorimotoriske fænomener under behandling [8] i form af debut tidligere på dagen, sværere symptomer, udvidelse af symptomerne til andre legemsdele og kortere virkningsvarighed af lægemidlet.

Forstærkning beror oftest på medicininduceret forværring, selv om sygdomsforløbet også kan forværres spontant. Medvirkende faktorer omfatter type af dopaminergt lægemiddel, dosis og modtagelighed hos patienten, formentlig modsvarende receptorprofil, ændring af den postsynaptiske receptor/nedregulering af det dopaminerge system. Forstærkning udløses primært af levodopa, men kan muligvis også udløses af de selektive dopaminerge agonister.

Levodopa

Levodopa (dosis 100-200 mg/dag) var den første dopaagonist, der undersøgte som led i primær og sekundær RLS. Bivirkningerne kan begrænse anvendelsen og forekommer hos 30-70%, og forstærkning er rapporteret hos 20-82%.

Ergotderivater

Pergolid (dosis på 0,4-0,55 mg/dag), cabergolin (dosis 0,5-2 mg/dag) og bromocriptin (7,5 mg/dag) er effektive vurderet ved korttidsstudier. I sekundær RLS er pergolid fundet at være effektiv hos patienter i hæmodialyse. Der er utilstrækkelig information om andre ergotderivater.

Nonergotderivater

Pramipexol (dosis 0,18-1,5 mg), ropinorol (0,125-2 mg/dag) og rotigotin (0,125, 2,25 og 4,5 mg/dag) er fundet at være effektive mod primær RLS. Ved sekundært RLS betinget af hæmodialyse er ropinorol fundet at være mere effektiv end levodopa.

Der bør derfor udvises tilbageholdenhed med levodopa, og man anbefaler partielle dopaminagonister som førstevalgspræparater. Forstærkning kan formentlig også ses ved de selektive dopaagonister. Forstærkning er rapporteret for pramipexol hos ca. 8%, men erfaring mangler med de øvrige selektive dopaminagonister. Der pågår for tiden undersøgelse af forstærkning med andre dopaminagonister.

Andre bivirkningerne er typiske dopaminerge i form af initial kvalme, opkastning, svimmelhed og hovedpine. I højere doser kan der forekomme konfusion, livlig drømmeaktivitet og hallucinationer samt søvnanfald.

Hos patienter med Parkinsons sygdom, der behandles med pergolid, er der observeret hjerteklapfibrose hos op imod en

tredjedel. I sjældnere tilfælde er der rapporteret om tilsvarende ved cabergolin. Man kan derfor ikke anbefale, at patienter behandles hermed ved en benign lidelse som RLS.

Antiepileptika

Gabapentin (dosis 800-1.800 mg/dag) kan reducere RLS og natlig PLM, som det er påvist i dobbeltblindt kontrollerede undersøgelser, især hvor smerter dominerer sygdomsbilledet og ved sekundær RLS. Bivirkningerne omfatter søvnighed, ataksi, svimmelhed, træthed, hovedpine, kvalme og opkastning.

Valproat og karbamazepin

Valproat (døgndosis 600 mg) og karbamazepin (døgndosis 100-300 mg) er foreslået til behandling af RLS primært baseret på erfaringer fra ukontrollerede studier.

Opioider

Evidensgrundlaget for anvendelsen af opioider mod RLS er ringe. Dextropropoxyfen i kombinationsbehandling med levodopa er i et enkelt kontrolleret studie fundet at reducere RLS og PLMs.

Antiadrenerge lægemidler

Clonidin (middeldosis 0,5 mg) synes at reducere symptomerne og søvnlatensen i primær RLS. Erfaringerne er beskedne, og bivirkningerne kan begrænse anvendelsen.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner (triazoloam, zolpidem, temazepam og clonazepam) har ingen eller kun beskedne effekt ved RLS eller PLM, men udelukkende symptomatisk temporær effekt på søvnforstyrrelserne. Evidensgrundlaget er ringe. Der bør udvises stor forsigtighed, da der er risiko for bivirkninger og tilvænning.

Kinin

Kinin er foreslået til anvendelse ved natlige lægkramper. Yderligere har barbiturater været anvendt. Der er ikke dokumentation for, at kinin eller barbiturater har effekt ved RLS.

Behandlingsscenarier

Der findes ikke entydige kriterier for, hvem der skal forsøges medicinsk behandlet. Nedenfor angives behandlingsprincipperne for typiske scenarier [9].

Intermitterende restless legs syndrome

Der foreslås primært ikkemedikamentelle behandlingsprincipper. Hvis det er utilstrækkeligt, kan medikamentel behandling overvejes, primært med dopaminagonister. Der foreligger ikke evidensbaserede undersøgelser om, hvorvidt behandlingen skal gives intermitterende eller kronisk. Behandlingen må derfor individualiseres.

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-