

Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser

Sammendrag

Bakgrunn. Rastløse bein (restless legs syndrome) er en vanlig årsak til søvnproblemer, hvilket ofte har sammenheng med periodiske beinbevegelser under søvn. Sannsynligvis er tilstanden underdiagnostisert og underbehandlet.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, gjennomgang av internasjonale anbefalinger og egne kliniske erfaringer innen feltet.

Resultater. Rastløse bein er en hyppig tilstand med en prevalens på rundt 10 %. En god del av pasientene er plaget av søvnproblemer, og mange har også periodiske beinbevegelser under søvn. Dopaminagonister har god effekt både på symptomene og søvnproblemene. Men på grunn av risiko for augmentasjon (forsterkning) bør dopaminagonistene benyttes i så lave doser som mulig. Periodiske beinbevegelser under søvn forekommer også ved andre søvnforstyrrelser. Hos noen pasienter med søvnvansker og/eller trøtthet på dagtid uten kjente årsaker til søvnproblemer, for eksempel rastløse bein, påvises periodiske beinbevegelser under søvn (periodic limb movement disorder, PLMD). Den kliniske betydningen av tilstanden for søvnproblemer er uavklart.

Fortolkning. Rastløse bein er en vanlig årsak til søvnproblemer med gode muligheter for behandling.

Einar Kinge
ek@sandvikanevrosenter.no
Sandvika Nevrosenter
1337 Sandvika

Jan Ulfberg
Søvnnavnsettet
Sykehuset Innlandet Divisjon Tynset

Betegnelsen «restless legs syndrome» omtales i Norge også som urolige bein eller rastløse bein. Mange av pasientene har i tillegg periodiske beinbevegelser under søvn som kan forstyrre nattesønnen. Periodiske beinbevegelser kan også forekomme uten dette syndromet. Dersom det hos pasienter med søvnproblemer og/eller trøtthet på dagtid uten rastløse bein eller andre kjente årsaker til søvnproblemer påvises periodiske beinbevegelser under søvn, kalles tilstanden på engelsk for «periodic limb movement disorder» (PLMD). Rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn er vanlige årsaker til søvnproblemer som begge kan behandles. I International Classification of Sleep Disorders versjon 2 (ICSD-2) omtales begge tilstandene under søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser (1). I samme gruppe omtales også andre tilstander, blant annet søvnrelaterte leggekramper og bruksisme. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gjennomgå rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, gjennomgang av internasjonale anbefalinger og egne erfaringer fra henholdsvis spesialistpraksis i nevrologi og søvnklinik.

Epidemiologi

Rastløse bein anses for å være blant de mest vanlige årsaker til søvnproblemer (2). I de fleste epidemiologiske studiene rapporteres prevalensen å være 2,5–10 % (2). I to nylige studier er den angitt til 5,5 % i Sverige, 14,3 % i Norge og 8,8 % i Danmark (3, 4). Forekomsten er høyere hos kvinner enn hos menn og øker med alderen. Sannsynligvis er rastløse bein underdiagnostisert og underbehandlet (2, 5, 6) Syndromet er vanligvis en kronisk tilstand som ofte debuterer før 20 års alder. Prevalensen av periodiske beinbevegelser under søvn er ikke avklart.

Klinikk og diagnostikk

Rastløse bein

Pasientene opplever kriblende, ubehagelige, til dels smertefulle fornemmelser i beina,

oftest i leggene, ledsaget av bevegelsestrang. Ubehaget oppstår kun i hvile og lindres av bevegelse. Pasientene må derfor ofte opp for å gå. Symptomene forekommer først og fremst på kveld og natt (5). I uttatte tilfeller kan det også være symptomer fra armene. I en nordisk studie fra 2005 og i en svensk studie fra 2007 anga henholdsvis 50 % og 90 % moderate til alvorlige symptomer (3, 4). Pasienter som oppsøker lege, har som oftest søvnproblemer. Det kliniske bildet varierer. Hos noen dominerer ubehaget i beina, hos andre er søvnproblemene mest fremtredende. Diagnosen baseres på sykehistorien. I 1995 utarbeidet The International Restless Legs Syndrome Study Group diagnostiske kriterier for rastløse bein (7). I 2003 ble kriteriene revidert (ramme 1) (8).

Polyneuropati, nattlige muskelkramper, akatysi ved nevroleptikabruk og sjeldne dystonitilstander er relevante differensialdiagnoser. Ved mistanke om polyneuropati bør det utføres neurografi. Dersom søvnvanskene dominerer, eller dersom det er tvil om diagnosen, kan det være nyttig å få utført polysomnografi. Siden rastløse bein kan være en følge av nedsatt konsentrasjon av jern, bør det foretas bestemmelse av serum-ferritin, som er en sensitiv markør for jernmangel. Videre bør utredningen innebære følgende blodprøver: kreatinin, vitamin B₁₂, folsyre og glukose, fordi rastløse bein kan forekomme ved eller forveksles med polyneuropati..

Periodiske beinbevegelser under søvn

Periodiske beinbevegelser under søvn karakteriseres av gientatte, rytmiske og stereotypiske bevegelser med ekstensjon av storetå kombinert med fleksjon av ankel, eventuelt også av kne og hoft. Det er vanlig at pasientene ikke selv er klar over at de har nattlige beinbevegelser, som først og fremst bemer-

Hovedbudskap

- Rastløse bein, ofte ledsaget av periodiske beinbevegelser under søvn, er en vanlig årsak til søvnvansker
- Søvnforstyrrelsene ved rastløse bein kan effektivt behandles med dopaminagonister
- Den kliniske betydningen av periodiske beinbevegelser under søvn er ikke avklart

kes av sengepartneren. Bevegelsene kan medføre mikrooppvåkninger og derfor påvirke søvnkvaliteten og resultere i søvnhighet på dagtid. Den kliniske betydningen av periodiske beinbevegelser under søvn for søvnen er imidlertid ikke avklart (9).

Periodiske beinbevegelser under søvn påvises ved polysomnografi, som er en helnattsregistrering der søvnstadiene kartlegges ved å registrere EEG, øyebevegelser og submental muskelspenning med elektromyografi (EMG). Videre registreres periodiske beinbevegelser med EMG av leggmuskulatur og respirasjonen for diagnostikk av søvnapné. Hver beinbevegelse varer 0,5–10 sekunder og er ofte ledsaget av mikrooppvåkninger på EEG (10). PLM-indeks, dvs. antall periodiske beinbevegelser under søvn per time, benyttes for å gradere tilstanden. En PLM-indeks > 5 var tidligere ansett som unormalt. Men fordi det er vist at også personer uten søvnvansker, særlig eldre, kan ha en indeks på > 10 , er terskelen nå hevet til 15 (1). Figur 1 viser en polysomnografiundersøkelse hos en pasient med periodiske beinbevegelser under søvn.

En studie fra 1997 der man benyttet den opprinnelige PLM-indeksen på > 5 , viste at opp mot 80 % av pasientene med rastløse bein har periodiske beinbevegelser under søvn (11). Etter at terskelen ble hevet, er nok den reelle forekomsten atskillig lavere. Periodiske beinbevegelser under søvn kan også forekomme ved obstruktiv søvnapné, narkolepsi, REM-søvnatferdsforstyrrelse, Parkinsons sykdom og enkelte andre nevrodegenerative sykdommer.

Konsekvenser av rastløse bein

I tillegg til selve ubehaget i beina er det først og fremst søvnproblemene pasientene opplever som plagsomt. I en større internasjonal epidemiologisk studie anga 75 % av pasientene med rastløse bein minst ett søvnrelatert symptom. 48 % hadde innsovningsvansker

og 39 % problemer med å opprettholde søvn, mens 41 % følte at de sov for lite (6). I samme studie anga mer enn halvdel av pasientene problemer med å fungere på dagtid, mens 43 % rapporterte utmattelse eller tretthet og 32 % søvnhighet på dagtid (6). I en nyere svensk epidemiologisk studie var 51 % av pasientene med rastløse bein plaget med søvnvansker, og 32 % oppga søvnhighet på dagtid (4). I en polysomnografiundersøkelse hos pasienter med rastløse bein ble det vist at gjennomsnittlig søvneffektivitet var redusert til 50 % og til under 35 % (< 3 timer med søvn per natt) hos en femdel av pasientene (2). Søvnproblemene kan både være en følge av bevegelsestrangen, det sensoriske ubehaget og periodiske beinbevegelser under søvn (2). Det er også vist at søvnforstyrrelser ved rastløse bein kan påvirke kognitive funksjoner og medføre nedsatt stemningsleie (2, 4).

Konsekvenser av periodiske beinbevegelser
Forekomsten av periodiske beinbevegelser under søvn er for det meste undersøkt i forbindelse med polysomnografiundersøkelser av pasienter med rastløse bein. Betydningen av periodiske beinbevegelser under søvn er ikke avklart. Ved narkolepsi og REM-søvnatferdsforstyrrelse er det antatt at periodiske beinbevegelser under søvn spiller sentral rolle for selve lidelsen (12).

Etiologi og patofysiologi

Rastløse bein forekommer i en idiopatisk og i en sekundær form. Idiopatisk rastløse bein har ofte tidligere symptomdebut, er genetisk heterogen og arvelig hos ca. 50 % (13, 14). Disposisjon for rastløse bein er hittil koblet til seks kromosomale områder (RLS1–6) og er assosiert til haplotyper i hittil påviste gener (13, 14). Sekundær type rastløse bein er beskrevet ved nyresvikt, graviditet og jernmangelanemi (2). Medikamenter som nevroleptika, metoklopramid, visse antihistaminer og antidepressiver, kanskje særlig

Ramme 1

Diagnostiske kriterier for rastløse bein (8)

Obligatoriske kriterier

1. Et påtrengende behov for å bevege beina, vanligvis ledsaget av ubehagelige følelser i beina
2. Symptomene forverres ved hvile og inaktivitet
3. Symptomene opphører helt eller delvis ved bevegelse av beina
4. Symptomene forverres om kvelden eller natten

Kliniske trekk til støtte for diagnosen

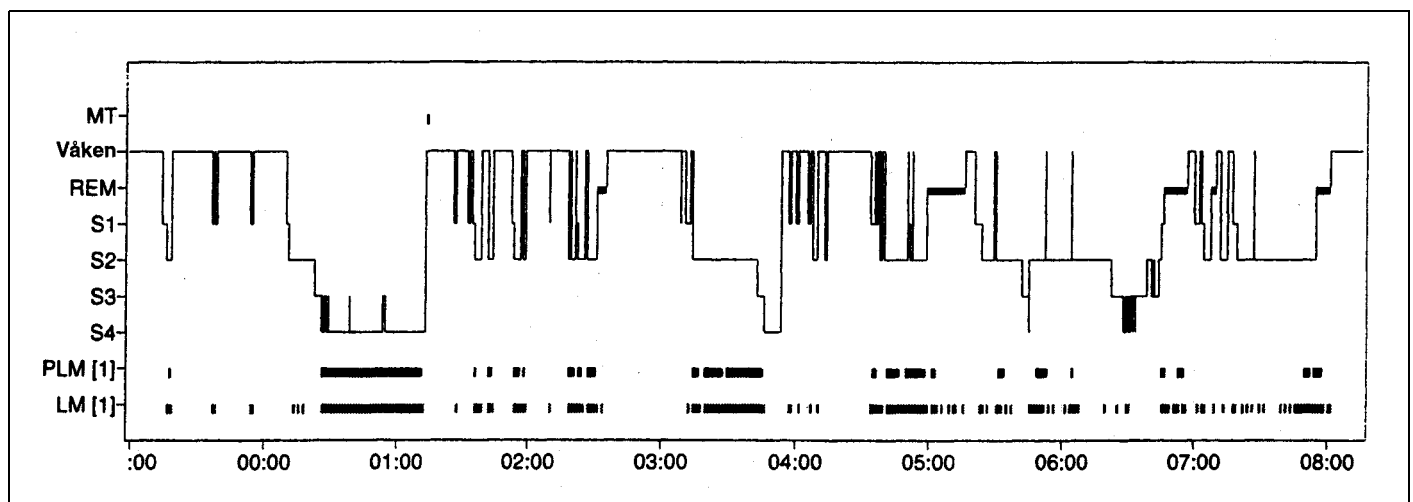
1. Andre i familien har rastløse bein
2. God respons på behandling med dopaminerge preparater
3. Periodiske beinbevegelser under søvn eller i våken tilstand

Andre trekk ved rastløse bein

1. Vanligvis kronisk forløp
2. Søvnproblemer
3. Normal generell og neurologisk status ved den primære formen

serotoninreopptakshemmere, er kjent for å kunne utløse eller forverre rastløse bein (15).

Patofysiologien ved rastløse bein er ikke avklart. Det er holdepunkter for nedsatt funksjon av det dopaminerge systemet, sannsynligvis på reseptornivå i nevroner lokalisert i striatum og/eller ryggrad og i A11-nevrongruppen i hypothalamus. Disse nevronene har en modulerende funksjon på spinal-eksitabilitet og kan medføre endringer av afferente sensoriske impulser i hjernestammen overveiende fra beina (16). Videre er det antatt at jernmangel har en sentral betydning i patogenesen ved at nedsatt jerninnhold i



Figur 1 Polysomnografisk registrering av søvn. Figuren viser hvordan søvnstadiene (S1–4 og REM-søvn) endrer seg i løpet av natten. Beinbevegelser (LM) og beinbevegelser som tilfredsstiller kravene til periodiske beinbevegelser (PLM) er også indikert. Skåringen av disse beinbevegelserne foregår automatisk. Gjengitt med tillatelse fra forfatterne (9)

hjernen kan forårsake eller utløse rastløse bein via innvirkning på det dopaminerge systemet (17). Ved periodiske beinbevegelser under søvn er det holdepunkter for at årsaken er redusert inhibisjon av de motoriske nevroner i ryggmargen (16).

Behandling

Nye retningslinjer for behandling av rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn ble publisert av European Federation of Neurological Societies (EFNS) i 2006 (18). Etter dette er det i internasjonale oversiktsartikler kommet forslag til modifisering med konkrete behandlingsstrategier (15). For evaluering av forskjellige typer behandling er den grundigste og nyeste gjennomgang fra 2008, foretatt av en ekspertgruppe opprettet av The Movement Disorder Society (19).

Ikke-medikamentell behandling av rastløse bein

Legemidler som kan utløse eller forsterke rastløse bein og periodiske beinbevegelser under søvn, bør unngås, eventuelt erstattes med andre. Doseringstidspunktet kan flyttes fra kveld til morgen. For eksempel tolereres serotoninreopptakshemmere bedre om morgenen enn som kveldsdosering. Alkohol, kaffe og nikotin bør unngås. Pasientene bør sove til faste tider og unngå stress like før de skal sove. De kan også ha nytte av regelmessig fysisk aktivitet og en kort spasertur før sengetid. Mange rapporterer positiv effekt av å massere beina og av kalde eller varme bad. Mulige årsaker, for eksempel jernmangelanemi, må behandles.

Medikamentell behandling av rastløse bein

Medikamentell behandling bør kun iverksettes når pasientens livskvalitet er påvirket av det direkte ubehaget ved rastløse bein eller som følge av søvnvansker og/eller tretthet på dagtid. De fleste pasientene klarer seg uten behandling. Dopaminerge preparater anbefales som førstevalg. Ved manglete effekt bør diagnosen revurderes.

Levodopa. Levodopa (med dekarboksy-lasehemmer) var det medikamentet som først ble brukt i behandlingen av rastløse bein. Det foreligger en rekke studier som viser signifikant reduksjon av rastløse bein og periodiske beinbevegelser samt forbedret søvnkvalitet (19). Men det har vist seg at 73 % (50 % alvorlig) har utviklet bivirkninger i form av augmentasjon ved daglig bruk (19). Denne forsterkningen av symptomer er en paradoks reaksjon på dopaminerge preparater. Pasientene får symptomer tidligere på dagen, fra flere kroppsdeler enn beina og med kraftigere og mer hurtig innsettende symptomutvikling. Derfor er L-dopa ikke å anbefale der det er nødvendig med fast dosering.

Dopaminagonister. Sammenliknet med levodopa har dopaminagonistene lengre halveringstid, hvilket er fordelaktig for pasienter med langvarige symptomperioder.

Det er utført en rekke placebokontrollerte studier som har vist god effekt av disse medikamentene (19). Forekomsten av augmentasjon er ikke tilstrekkelig undersøkt, men har i nyere studier av kort varighet vært lavere enn i studier av levodopavirkninger. For å minske risikoen for augmentasjon bør doseringen holdes så lav som mulig. Vanlige dopaminerge bivirkninger er kvalme, hodepine og svimmelhet, oftest i tilslutning til opptrappingen, og det er mulig at dopaminagonistene også kan medføre søvnighet på dagtid.

I Norge er ikke-ergolinderivatene ropinirol og pramipexol registrert til bruk i behandling av rastløse bein. Begge kan forskrives av allmennlege. Ropinirol (Adartrel) har i doser på 0,25–4 mg vist seg effektiv i behandling av pasienter med moderate til alvorlige symptomer og ført til forbedret søvn. Spørsmålet om symptomforsterkning og økt søvnighet på dagtid er imidlertid ikke tilstrekkelig belyst. Pramipexol (Sifrol) har i doser på 0,18–0,54 mg også vist seg effektiv i behandling av pasienter med moderat til alvorlig tilstand av rastløse bein, med positiv effekt på søvnproblemene. Heller ikke her er forekomsten av augmentasjon og økt søvnighet på dagtid kartlagt i tilstrekkelig grad.

I Norge er ikke-ergolinderivatet rotigotin (Neupro depotplaster) godkjent for behandling av idiopatisk Parkinsons sykdom. Behandling med rotigotin er nylig godkjent for rastløse bein i Sverige og i flere andre EU-land og kan i fremtiden også bli aktuelt i Norge.

Andre medikamenter. Gabapentin (Neurontin) i doser på 200–2 000 mg har vist seg effektiv i behandlingen, særlig hos dem med smerter. Doserelaterte bivirkninger som svimmelhet og døsighet er vanlig. Oksykodon (OxyContin og OxyNorm) er sannsynligvis effektiv og tramadol (Nobligan, Tramagetic) muligvis virksom. Sammenliknet med dopaminerge preparater er kunnskapsgrunnlaget for behandling med opiater beskjedent. Forsiktighet bør utvises på grunn av risiko for tilvenning hos disponerte individer og på grunn av bivirkninger som svimmelhet, kvalme, urinretensjon og obstipasjon. Erfaringsmessig benyttes klonazepam en del i Norge, men kunnskapsgrunnlaget for behandling er motstridende. På grunn av risiko for sedative bivirkninger på dagtid bør man være tilbakeholden med dette preparatet. Det foreligger ikke dokumentasjon for at behandling med magnesium har effekt.

Behandling med jern. Generelt anbefales peroral jernsubstitusjon til pasienter med rastløse bein og ferritin < 50 mg/l (17). Spørsmålet om peroral jernbehandling er allikevel omdiskutert. Det er også gjort flere studier med intravenøs jernbehandling. Effekten er lovende, men behandlingen anses foreløpig som eksperimentell.

Behandlingsprinsipper ved rastløse bein. Ved mild eller periodisk tilstand kan behovsbehandling med levodopa være nok. Ved

moderate og daglige symptomer anbefales ropinirol eller pramipexol der det er nødvendig. Det er viktig med langsom opptrapping for å unngå bivirkninger og at dosen holdes så lav som mulig. Ved manglende initial effekt kan man overveie å skifte til en alternativ dopaminagonist eller til gabapentin. Ved behandlingsrefraktær tilstand, det vil si ved uttalte symptomer og manglende effekt av den primære behandlingen, kan man vurdere kombinasjonsbehandling med dopaminagonist + gabapentin, ev. med gabapentin + opiat, ev. opiat i monoterapi. I noen tilfeller kan det være aktuelt å legge til klonazepam.

Behandling av periodiske beinbevegelser under søvn. Behandlingen er for det meste basert på erfaringer fra studier av rastløse bein og kan derfor ikke automatisk overføres. Medikamentell behandling bør først overveies etter at diagnosen er fastslått med polysomnografi. Selv om kunnskapsgrunnlaget er lite, fremstår dopaminagonistene, eventuelt gabapentin, som aktuelle muligheter (12, 18).

Behandling av barn og gravide med rastløse bein

De færreste barn med rastløse bein har behov for medikamentell behandling. Per i dag eksisterer ikke et tilstrekkelig erfaringsgrunnlag for å kunne gi råd om behandling av barn med syndromet.

Rastløse bein er vanlig under graviditet, særlig i siste trimester. Pasientene kan ha jern- og folatmangel som bør korrigeres. Medikamentell behandling bør frarådes. Ved absolutt behov kan det i spesielle tilfeller være aktuelt med opiater i siste trimester (15).

Konklusjon

Rastløse bein er en utbredt tilstand og en vanlig årsak til søvnproblemer. Syndromet er sannsynligvis underdiagnostisert og underbehandlet. Det er derfor viktig at leger er oppmerksomme på tilstanden. Dopaminagonister har vist seg effektive i behandlingen, men risikoen for augmentasjon er ikke tilstrekkelig kjent. Derfor bør dopaminagonistene benyttes i så lave doser som mulig inntil resultatet av flere kontrollerte kliniske studier med tilstrekkelig oppfølgingstid foreligger. Den kliniske betydningen av periodiske beinbevegelser under søvn er ikke avklart og bør også undersøkes nærmere i kontrollerte kliniske studier.

Oppgitte interessekonflikter: Einar Kinge har mottatt reisestøtte og konsultenthonorar og deltatt i kliniske studier for GlaxoSmithKline, reisestøtte og foredragshonorar fra Boehringer Ingelheim og reisestøtte og konsultenthonorar fra UCB Pharma. Samtlige firmaer produserer dopaminagonister. Jan Ulfberg har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2). Diagnostic and coding manual. 2. utg. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Garcia-Borreguero D. Time to REST: epidemiology and burden. *Eur J Neurol* 2006; 13 (suppl 3): 15–20.
3. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005; 6: 307–12.
4. Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L et al. Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults. *Sleep Med* 2007; 8: 768–72.
5. Kinge E, Lossius M. Rastløse bein. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 25–7.
6. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless legs syndrome *Arch Int Med* 2005; 165: 1286–92.
7. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634–42.
8. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101–19.
9. Bjorvatn B, Holsten F, Skeidsvoll H. Periodiske beinbevegelser under søvn – kan og skal de behandles? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2169–72.
10. 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.
11. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12: 61–5.
12. Hornyak M, Feige B, Riemann D et al. Periodic limb movement in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 169–77.
13. Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 211–16.
14. Schormair B, Kemlink D, Roeske D et al. PTPRD is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008; 40: 946–8.
15. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007; 120: 522–7.
16. Paulus W, Dowling P, Rijsman R et al. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 10: 1451–6.
17. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22 (suppl 18): 440–8.
18. 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.
19. 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: 2267–302.

Manuskriptet ble mottatt 9.1. 2009 og godkjent 6.8. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.