

Restless legs – många forskningsspår

Det finns en lång rad olika forskningsfält för att komma bakom mekanismerna för restless legs syndrome, RLS. Forskningen är både experimentell och klinisk, bedrivs över hela världen och inom vitt skilda discipliner, även om den domineras av neurologer. Här presenterar överläkare **Lena Leissner** på sömnenheten, Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro, de olika forskningsspår som i dag bedrivs kring etiologi och patofysiologi inom RLS.

Restless legs syndrome, RLS, betraktas i dag som en sensorimotorisk, sömnstörande, neurologisk sjukdom. Tillståndet beskrevs sannolikt för första gången i medicinsk litteratur redan 1672 av Thomas Willis, mest känd som upptäckare av circulus Willisii.

År 1849 beskrev professor Magnus Huss i sitt arbete "Alcoholismus Chronicus" en klassisk bild av RLS, för vilken han rekommenderade opium. Intressant eftersom vi fortfarande använder opiater i behandlingen av RLS. Begreppet "restless legs syndrome" myntades först 1945 i en avhandling av Karl-Axel Ekbom¹. Dessvärre saknar vi än i dag någon bra svensk översättning av namnet. Rastlösa ben indikerar för många en mental påverkan som upplevs som orättvis. "Rörliga ben" föreslog en av mina patienter nyligen, kanske inte så dumt.

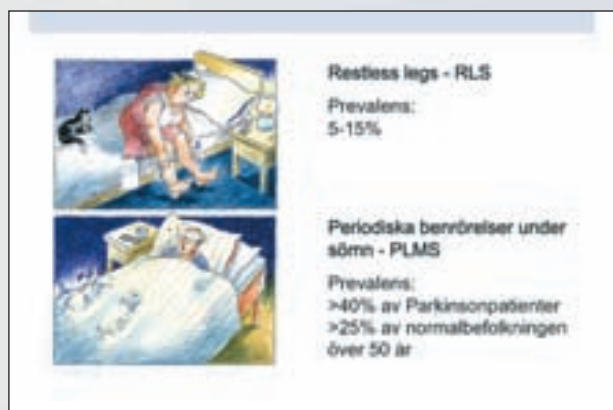
1978 publicerades för första gången data som visade en terapeutisk effekt av L-dopa mot RLS. Akpınar i Istanbul hade noterat att RLS-symtom förvärrades av dopaminantagonister och lindrades av opiater. Detta var början på den dopaminerga eran som under sent 80-tal drog igång RLS-forskningen på allvar.

SÅ, VAD ÄR RLS?

Är det en sensorimotorisk sjukdom? Sensorisk, ja, per definition, men motorisk, nej, inte nödvändigtvis. Den motoriska komponenten PLM (periodic limb movements) förekommer

hos cirka 80 procent, men finns även utan RLS som ensam entitet, ibland sömnstörande och ibland inte. PLM förekommer också vid andra sömnsjukdomar som sömnapné syndrom, narkolepsi och "rem sleep behavior disorder" (figur 1).

RLS OCH PLMS



Figur 1. Restless legs- och Periodic limb movement-syndromen stör ofta insomnandet och den genomgående nattsönnen.



”Restless legs syndrome, RLS, betraktas i dag som en sensorimotorisk, sömnstörande, neurologisk sjukdom.”

Mycket talar för att de sensoriska symtomen beror på en onormal integrering av de afferenta impulserna på spinal nivå kombinerat med en störd central somatosensorisk propagation till talamus, limbiska systemet, lillhjärnan och somatosensoriska cortex medan PLM kopplas till en ökad excitabilitet på spinal nivå och en minskad supraspinal inhibition från mellanhjärnan, närmare bestämt det dopaminergt styrda området A11, som studerats noga experimentellt.

RLS är definitivt sömnstörande, åtminstone efter några år. Det är vanligt att patienter lever med långsamt tilltagande sensoriska symtom i flera år och inte söker vård förrän symtomen får sömnstörande konsekvenser. Detta gäller framförallt den ena fenotyp av sjukdomen som identifierats, med debut före 45 års ålder, ofta med hereditet för RLS och med långsam progress. Den andra fenotypen kännetecknas av högre debutålder, ålder över 45 år, utan hereditet, är ofta en sekundär form av RLS och har snabbare symtomprogress.

Sömnen störs på flera sätt. De sensoriska symtomen är värst på kvällen och i vila och interfererar därför med insomnandet vilket ger en avkortad sömntid. Väl i sömn medför de motoriska symtomen, om de finns, och även de sensoriska,

frekventa arousals och uppvaknanden och en därigenom splittrad sömn av nedsatt kvalitet, oftast med tydligt reducerad mängd djupsömn (figur 2, 3a/b och 4).

Då är frågan, är det en neurologisk sjukdom? Detta leder oss in på den forskning som bedrivs kring etiologi och patofysiologi.

DOPAMINSPÅRET

Misstanken om att det dopaminerga systemet skulle vara inblandat väcktes således tidigt utifrån farmakologiska effekter. Eftersom symtomen är som värst den tid på dygnet då dopaminnivåerna är som lägst och medicinering med dopaminerga läkemedel lindrar samtidigt som dopaminantagonistiskt verkande substanser förvärrar, har man sökt bevis för en dopamindysfunktion, antingen en brist, lokalt eller totalt, pre- eller postsynaptiskt, alternativt transportproblem av dopamin intraneuronalt eller synaptiskt med hjälp av PET, SPECT, funktionell MRI, evoked potentials, blockader, lesioner, likvoranalyser, biopsimaterial med mera, med ofta divergerande resultat.

Ett flertal studier har visat en nedsatt bindningskapacitet i D2-receptorer i putamen och det finns nu också data från John Hopkins University i Baltimore som tyder på en korrelation mellan reduktion av D2-receptorer och ökad svårighetsgrad av RLS². Något förvånande upptäckte samma grupp en signifikant ökning av tyrosinhydroxylas (TH), det hastighetsreglerande och järnberoende enzymet i bildandet av dopamin från tyrosin, i substantia nigra och putamen vid RLS³. Kompletterande likvoranalyser visade ökad 3OMD (3-O-metyldopa) och ökad HVA (homovanillinsyra), vilket således även talar för ökad produktion och turnover av dopamin, tvärt emot vad man tidigare trott⁴.

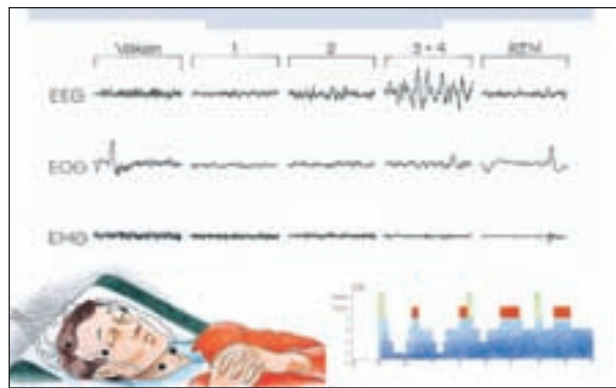
Dessa data har bidragit till att man åtminstone i USA, där man tidigare gav dopaminagonister även till barn med RLS, blivit något försiktigare med dessa mediciner. Man vet ju till exempel inte i vad mån minskningen av D2-receptorer är avhängigt av mängden dopamin de utsatts för. Ökningen av tyrosinhydroxylas i dessa regioner kände John Hopkins-gruppen väl igen från sina järnstudier. Samma sak ses vid järnbrist vilket gör att gruppen nu postulerar att primär järnbrist direkt leder till ett överaktivt dopaminergt system vilket förklarar åtminstone delar av RLS-patologin.

JÄRNSPÅRET

Men det ligger mer i järnspåret. Karl-Axel Ekbom noterade redan 1945 ett samband med järnbrist, ytterligare bekräftat av Nordlander 1953 då denne framgångsrikt behandlade RLS med intravenöst järn. Det skulle dröja till in på 1990-talet innan detta spår följdes upp ytterligare, i samband med en ökad uppmärksamhet kring sjukdomen. Det är väl känt att tillstånd med järnbrist, som njursvikt, inflammatorisk tarm-sjukdom, reumatoid artrit, malignitet och graviditet medför ökad risk för RLS.

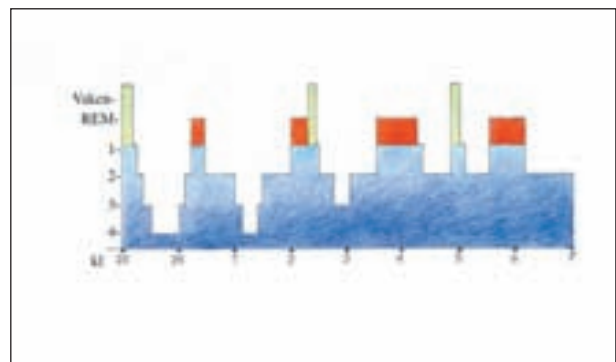
Bland blodgivare, som ofta inte tar sina järntabletter, är RLS mer än dubbelt så vanligt som hos icke blodgivare liksom hos fertila kvinnor jämfört med åldersmatchade män. Det finns flera studier som visar god effekt vid behandling av RLS med intravenöst järn särskilt om ferritinvärdet är

SÖMNREGISTRERING



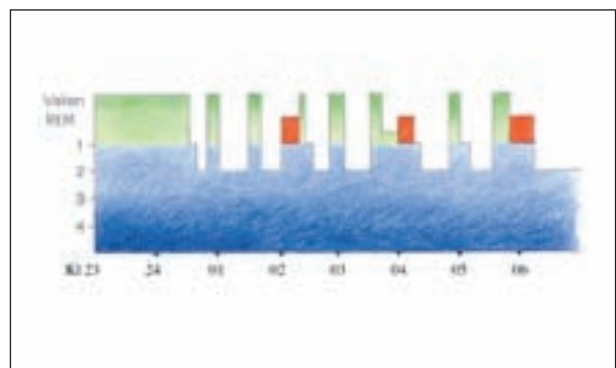
Figur 2. Om och hur djupt någon sover kan endast avgöras med hjälp av polysomnografi, som omfattar minst elektroencefalografi (EEG), elektrooculografi (EOG) och elektromyografi (EMG).

NORMALT SÖMNMÖNSTER



Figur 3a. Normalt sömnmönster med djupsömn i början av natten och REM-sömn utan störningar.

SÖMNMÖNSTER VID RLS/PLMS

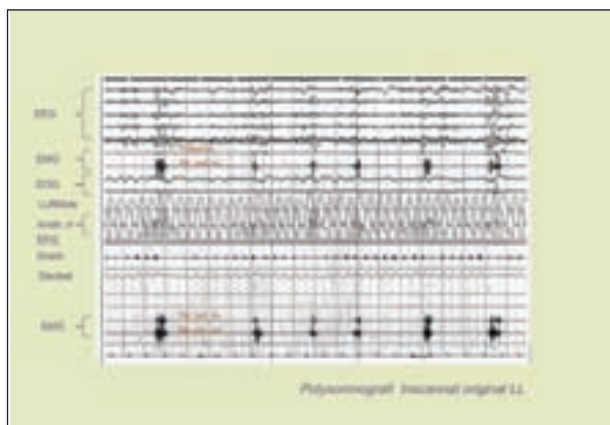


Figur 3b. RLS/PLMS ger en avkortad sömntid med frekventa uppvaknanden, oftast med tydligt reducerad mängd djupsömn

lågt. Ett lågt ferritin, ofta i avsaknad av lågt Hb och S-Fe, tyder på för lite järn i depåerna, av vilka hjärnan är en.

MR har visat sänkta halter av järn i substantia nigra (SN) vid RLS och likvor uttrycker järnbrist i form av sänkt ferritin och ökat transferrin. Även histologisk analys av mela-

PLMS



Figur 4. Återkommande muskelkontraktioner (PLMS), här uppmätt i musculus tibialis anterior, ger arousals och därigenom försämrade sömnkvalitet.

”Misstanken om att det dopaminerga systemet skulle vara inblandat väcktes således tidigt utifrån farmakologiska effekter.”

innehåll i SN visar på detta sätt tecken till cellulär järnbrist. I CNS behövs järn som cofaktor till TH för bildandet av dopamin. Men hur uppstår denna lokala järnbrist? Forskargruppen på John Hopkins publicerade förra året data som tydde på förändringar i blod-hjärnbarriären. Epitelcellerna i choroid plexus innehöll minskade mängder järn och H-ferritin samtidigt som divalenta metalltransportprotein, ferroportin, transferrin och transferrinreceptorerna var uppreglerade vid RLS. Mikrokärl från motorcortex innehöll minskad mängd H-ferritin, transferrin och transferrinreceptorer medan metalltransportprotein, ferroportin, prohepcidin, mitokondrieferritin och L-ferritin var oförändrat.

Man upptäckte ett nytt järnreglerande protein i hjärnans mikrokärl, vars aktivitet var minskad vid RLS. Detta innebär att blod-hjärnbarriären inte bara fungerar som ett selekterande transportsystem utan även har förmåga att reglera både upptag och förvaring av järn, ja kanske även andra ämnen⁵.

Åtskilliga djurstudier har visat på ett nära samband mellan järnstatus i CNS och det dopaminerga systemet. Bland annat finner man hos djur med järnbrist en minskning av D2-receptorer i striatum. Vid immunologisk färgning för proteiner bundna till järn i SN hos RLS-patienter fann man förändringar och dessa proteiner indikerade en tydlig järnbrist i neuromelanincellerna.

Järn har många uppgifter på cellulär nivå inte minst som en essentiell komponent i flera mitokondriella enzymer. Ny-

ligen har ett mitokondriellt ferritin (FtMt) identifierats vars funktion ännu inte är helt klarlagd men man tror att det har betydelse för sekvestrering av järn och alltså hjälper till att skydda cellerna mot oxidativ stress. För mycket FtMt kan dock medföra att järn dras från den cytosolära järnpoolen till mitokondrierna vilket medför en cellulär järnbrist.

Vid RLS har man funnit dels en ökning av mitokondrietätheten i SN och även en ökning av FtMt i dessa celler. Det har postulerats att detta kan tyda på ett ökat metaboliskt krav i dessa celler och även medföra risk för otillräcklig energiförsörjning av dessa neuron, möjligen av patofysiologisk betydelse vid RLS. Mitokondriegenesen regleras bland annat av östrogen vilket kan vara en bidragande orsak till att RLS är dubbelt så vanligt hos fertila kvinnor som hos män.

Man har även funnit ökad neuronal mitokondriegenes vid övergående cellulär hypoxi, på grund av aktivering av neuronalt kväveoxidsyntetas (nNOS) och det finns belägg för aktivering av hypoxiska mekanismer i neuromelaninceller vid RLS. Man har bland annat i genetiska studier funnit mutationer i nNOS vilket man tror bidrar till ökad mitokondrietäthet hos dessa RLS-patienter⁶.

HYPOXISPÅRET

Detta leder oss vidare in på hypoxispåret i vilket man utgår från fynden av låga halter cellulärt järn i SN. Återupprättande av järnhomeostasen kan ske bland annat genom aktivering av HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 α) som reglerar en rad proteiner, förutom de som är involverade i järnhomeostas även VEGF (vascular endothelial growth factor) och erytropoetin. Studier har visat en ökad HIF-1 α -immunoreaktivitet i neuron i SN och man finner även en uppreglering av nNOS i SN, av HIF-2 α och VEGF i kortikala kärl och en ökad mängd erytropoetin i monocytter vid RLS⁷.

Detta tyder således på en aktivering av kompensatoriska mekanismer mot hypoxi i multipla celltyper. Detta kan i sin tur antingen bidra till eller vara resultatet av cellulär järnbrist, vilket fortsatta studier får bringa klarhet i. NO-medierad aktivering av HIF-1 α , genom hypoxi, medför även en aktivering av TH analogt med postmortemfynd vid RLS och djurmodeller av järnbrist.

Trots att patienter med RLS samstämt klagat över symptom från benen och ibland armarna, sensoriska symptom, hos cirka 50 procent av och till smärtsamma, som de förlägger på djupet av extremiteterna och som uppträder i vila och lindras av aktivitet, har man inte studerat muskulaturen morfologiskt förrän den biomedicinska analytikern Britta Wählin Larsson, Högskolan Dalarna, gjorde detta som del i sitt avhandlingsarbete 2007⁸.

Hon fann ett klart mer utbrett kapillärnät i benmuskeln vid RLS jämfört med friska och en tydlig ökning av VEGF i dessa muskler som uttrycker för en ökad angiogenes, ett försök av muskeln att anpassa sig till hypoxi. VEGF ökar även vid inflammatoriska tillstånd men lokal inflammation i muskeln kunde uteslutas histokemiskt.

INFLAMMATION-/IMMUNOLOGISPÅRET

Det har emellertid på senare tid framförts teorier om ett inflammation/immunologispår. Detta baserar sig bland annat

på en omfattande litteraturgenomgång av sjukdomar och riskfaktorer som i hög grad är associerade till RLS⁹. Av dessa var 95 procent även associerade till inflammatoriska och/eller immunologiska förändringar. Man noterar att de förändringar man funnit i HIF-1 α och nNOS vid RLS stämmer väl in även på dessa tillstånd och postulerar att inflammation skulle vara det som medför järnbrist och i sin förlängning RLS, alternativt att immunologiska reaktioner på bakterier eller okända antigen skulle trigga RLS genom immunologiska attacker på det centrala eller perifera nervsystemet.

Man diskuterar även möjligheten av att förändrat främmandekropps försvar, baserat på genetiska varianter skulle predisponera individer till mer vulnerabla inflammatoriska/immunologiska reaktioner som leder till RLS. Studier pågår utifrån samtliga dessa hypoteser.

GENETISKA SPÅRET

Alltsedan Ekboms studier har det varit känt att RLS kan vara en ärftlig sjukdom och man har räknat med detta hos cirka 50 procent av de drabbade. I takt med ökad kunskap om bakomliggande mekanismer har det blivit allt svårare att dela in RLS i en primär och en sekundär form och även att ange risk att föra sjukdomen vidare. Vad är det man ärver vid RLS?

Vi delar in dag in RLS i två fenotyper, en med tidigare debut där man anger en sjufaldig riskökning för förstagsläktingar och en med senare debut där riskökningen anges till två- till trefaldig trots att denna fenotyp inte anses hereeditär. Den genetiska forskningen har huvudsakligen bedrivits i Tyskland, i viss mån även i Kanada och Italien och det finns även en intressant studie från Island.

Sedan ett par år pågår även en stor europeisk studie med deltagare från ett tiotal europeiska länder, USA och Kanada. Det betyder således att allt vi vet rör den vita, huvudsakligen kaukasiska befolkningen. Man har funnit sex olika loci på kromosomerna 2, 6, 9, 12, 14 och 16 med ökad känslighet för RLS och även med associationsstudier identifierat genetiska riskfaktorer i MEIS1, BTBD9, PTPRD och i MAP2K5/SKOR1¹⁰.

DEGENERATIVA SPÅRET

Tidigare imaging-studier har inte kunnat utesluta degenerativa förändringar basalt-centralt i hjärnan kopplat till RLS men nu har man med hjälp av MRI och voxelbaserad morfometrisk mätning, så kallad VBM, funnit små men signifikanta minskningar av vit substans i dorsala mediala corpus callosum, främre cingulum och precentrala gyros vid RLS jämfört med kontroller men inga skillnader i grå substans.

Postmortemanalysen av hjärnvävnad visade minskad mängd myelin med förändrade myelinrelaterade proteiner och minskad mängd transferrin och H-ferritin i myelinet vid RLS jämfört med kontroller. Djurexperimentella studier har visat hypomyelinisering i hjärnan associerat till järnbrist på detta sätt varför fynden anses tala för järnbrist som en dominerande faktor vid RLS¹¹.

Intressant är att området i dorsala mediala corpus callosum innehåller myeliniserade fibrer som förbinder primära motorcortex med somatosensoriska motor cortex. Med kor-

tikal magnetstimulering har man visat att delar av parietal-cortex synes interagera med presupplementära motorarean och producera ett oemotståndligt rörelsebehov (urge to move) följt av ofrivilliga rörelser. Kanske är det så att myelinförändringar i dessa områden sänker tröskeln för utlösande av dessa symtom från cortex.

”Det finns en lång rad uppslag när det gäller fortsatt forskning kring RLS, antingen man arbetar experimentellt eller kliniskt.”

HORMONSPÅRET

Till sist ett par ord om hormoners inverkan på RLS. Det faktum att RLS är dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män och att RLS uppträder hos cirka 30 procent gravida har dels förklarats med järnbrist men man har även studerat hormonella faktorer. Enligt professor Manconi, en av de världsledande RLS-forskarna, borde östrogenökningen under graviditet teoretiskt sett snarast skydda mot RLS.

Den kommer dessutom huvudsakligen tidigt under graviditeten medan RLS uppträder framförallt under den tredje trimestern. Då stiger i stället progesteron och prolaktin, det senare förstås intressant i sammanhanget bland annat som dopaminantagonist. Enligt Manconi blir kvinnor som fått RLS först under graviditet symtomfria redan ett par dagar före förlossningen, ett bra och säkert sätt att förutse födelse-datum, vilket gör att såväl järnbrist som högt prolaktin är osannolika faktorer.

De största järnförlusterna sker i allmänhet under förlossningen och prolaktinet fortsätter ligga högt därefter. Progesteron däremot sjunker successivt under de sista veckorna av graviditeten bland annat för att förbereda för förlossning med muskelavslappning etc. vilket gör detta hormon till mycket sannolik syndabock avseende RLS under graviditet.

Ja, som ni märker finns det en lång rad uppslag när det gäller fortsatt forskning kring RLS, antingen man arbetar experimentellt eller kliniskt, och inom vitt skilda discipliner. Det råder väl ingen tvekan om att det är en neurologisk sjukdom och världen över är detta framför allt ett forskningsfält för neurologer.

Jag hoppas att jag kunnat väcka er nyfikenhet!



LENA LEISSNER
överläkare, sömnenheten, Neurokliniken,
Universitetssjukhuset Örebro
lena.leissner@orebroll.se