

Restless legs-syndromet har bytt namn

Willis–Ekboms sjukdom står inför möjligt paradigmskifte – framtidshopp finns



JAN ULFBERG, docent, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Universitetssjukhuset, Umeå
jan.ulfberg@lung.umu.se

Uppfattningen om restless legs-syndromet, en sjukdom som drabbar ca 10 procent av kvinnorna och 5 procent av männen i vårt land, har under det senaste året genomgått stora förändringar i olika sammanhang [1, 2].

En stor genomgripande förändring är namnbytet till Willis–Ekboms sjukdom (Willis–Ekbom disease; WED), som beslutats inom internationella grupperingar, i första hand patientföreningar. Numera förekommer Willis–Ekboms sjukdom i stället för eller parallellt med restless legs-syndromet i de vetenskapliga artiklar som publiceras i ämnet.

Thomas Willis var först på 1600-talet

Den engelske läkaren Sir Thomas Willis, som levde i England under slutet av 1600-talet, hade många strängar på sin lyra. Utöver att han bedrev en omfattande privatpraktik hos lokalbefolkningen i Oxford, där han även var professor vid universitetet, tjänstgjorde han som livmedikus vid hovet i London. Willis utförde studier av nervsystemets anatomi och publicerade flera skrifter i det sammanhanget.

Han var den förste att göra en mer noggrann beskrivning av circulus arteriosus cerebri, artärringen strax under hjärnan. Willis har mest satt avtryck i medicinhistorien genom att circulus arteriosus sedermera även fick benämningen »circulus arteriosus Willisii« (eller Willis ring).

Den första beskrivningen av symtom som passar väl in i de kriterier som i dag används för att ställa diagnosen Willis–Ekboms sjukdom kan man finna hos patientfall Willis beskrev [3]. Willis använde laudanum hos sina patienter med sannolik Willis–Ekboms sjukdom. Laudanum är en blandning av alkohol och opium. Därmed var Willis även först

med att beskriva god effekt av behandling med en opioid, något som används än i dag, kanske i tredje hand hos patienter som lider svårt av Willis–Ekboms sjukdom [4].

Karl-Axel Ekboms avhandling 1945

Den svenska neurologen Karl-Axel Ekbohm myntade namnet »restless legs«, som var titeln på hans avhandling som lades fram vid Karolinska institutet 1945 [5]. Att uppfatta och benämna restless legs som ett syndrom tillkom på 1960-talet. Beskrivningen av symptomen lade senare grunden till de fyra kriterier som ska gälla för diagnos och som publicerades 1995 av International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) [6].

Ekbohm lade fram sin avhandling i april månad, några få veckor före freden efter andra världskriget. Kunskaps-spridningen var en annan på den tiden. Mycket av kommunikationen inom den medicinska vetenskapen låg dessutom nere på grund av kriget. Det tog därför lång tid innan Ekboms rön om en »ny« sjukdom fick den uppmärksamhet de förtjänade.

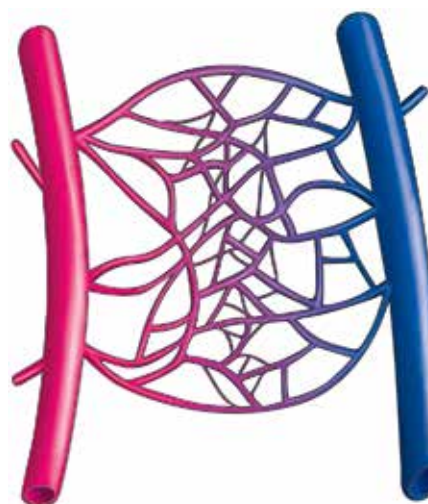
Det är mot bakgrund av intresset för sömn och sömnstörningars betydelse, som ökat påtagligt under de senaste 20–30 åren, som Ekboms avhandling fått rättmätig uppmärksamhet.

Antalet internationella publikationer om sjukdomen ökar hela tiden. Ekboms beskrivning av symptomen förblev »skriven i sten«. Anmärkningsvärt är att man skämtsamt brukar säga att »halveringstiden för en

medicinsk sanning är 10 år«; det gäller sannerligen inte Ekboms beskrivning av restless legs [5]. Hans avhandling är än i dag ofta första referens i vetenskapliga artiklar om sjukdomen.

Inte enbart de nedre extremiteterna

Namnbytet har fått acceptans, trots att det går emot dagens princip att inte benämna sjukdomar med egennamn. Här har man gjort ett undantag. Man menar att detta är ett sätt att få ökad identitet och kunskap kring en sjukdom där det



Nya rön pekar på att Willis–Ekboms sjukdom kan bero på nedsatt mikrocirkulation under kvälls- och nattetid, vilket ger lokal hypoxi och typiska symtom.

gamla namnet dessvärre ibland gav upphov till missuppfattningar.

En av flera anledningar till namnbytet är att sjukdomen inte enbart drabbar de nedre extremiteterna; patienter med flera års sjukdomslidande har ofta samma besvär från armarna och ibland från bålen. Begreppet syndrom är även mindre lämpligt utanför professionens domäner. Allmänheten vet ofta inte vad ordet syndrom innebär.

Dessutom har patienter med symtom på sjukdomen och som verkligen lider av smärtor och sömnstörning sällan upplevt förståelse och igenkännande från sjukvårdens sida. Detta är dokumente-

SAMMANFATTAT

Willis–Ekboms sjukdom är det nya namnet på restless legs-syndromet.

Bakgrunden till namnbytet är att sjukdomen kan drabba även armar och bål och att man gör ett försök att skapa en tydligare sjukdomsentitet än vad benämningen restless legs-syndrom innebär.

Thomas Willis var 1600-talsläkaren som beskrev syndromet första gången. Karl-Axel Ekbohm myntade begreppet »restless legs« i sin avhandling 1945.

Nya rön har nu visat att patienter med syndromet drabbas av lokal hypoxi i underbenen, sannolikt beroende på nedsatt mikrocirkulation kvälls- och nattetid, den tid på dygnet då besvären uppträder.

Illustration: Schmitt/BSIP/SPL/IBL

rat av forskare i USA, som menar att undervisning om sjukdomen varit bristfällig vid de medicinska högskolorna [7]. Det finns ingen anledning att tro att förhållandet är annorlunda i vårt land.

Genom namnbytet kan man konstatera att Ekblom sällar sig till de mycket få svenska läkare som går till den internationella medicinhistorien, inte bara genom att ge sitt namn till sjukdomen utan också på grund av sin stora vetenskapliga insats. Det är onekligen mycket hedrande, inte minst för svenskt vidkommande.

Hypoxi och nedsatt blodflöde

Sedan 1982 har den allmänt förhärskande synen på patofysiologin vid Willis-Ekbloms sjukdom varit att det handlar om en dysfunktion av dopamintransporten inom det centrala nervsystemet. Att dopaminerga läkemedel fungerar väl vid sjukdomen bekräftar detta [8-10].

Ett paradigmskifte avseende patogenesen håller nu möjligen på att ske! Under det senaste decenniet har vetenskapliga studier, bl a svenska, påvisat att patienterna uppvisar tecken på hypoxi i vävnaden och nedsatt blodflöde [11-13]. Även tecken till hypoxi inom det centrala nervsystemet har påvisats genom undersökningar på obduktionsmaterial från patienter som under sin levnad besvärades av sjukdomen [14].

Från Finland publicerades helt nyligen i *Neurology* en studie där man kvällstid, den tid då patienterna har mycket besvär av sin sjukdom, utförde icke-invasiva mätningar av partialtryck av syre i huden på benen [15]. Patienter med Willis-Ekbloms sjukdom hade lägre oxygenering än friska individer i en kontrollgrupp.

Något som gör studien ytterligare intressant är att oxygeneringen förbättrades då man gav pramipexol, en dopaminagonist. Pramipexol har kärilvidgande egenskaper; en tänkbar orsak till den goda effekten kan vara just den kärilvidgande effekten i kombination med en smärtlindrande effekt.

Författarna konkluderar att sjukdomen kanske primärt beror på hypoxi,

som i sin tur är beroende av reducerad blodtillförsel, framför allt kvälls- och natttid. Den tanken stöds även av genetiska studier. Det är visat att patienter med den primära, ärftliga formen, som står för ca 60 procent av fallen, har gener som är associerade med de gener som styr bildningen av kväveoxid [16].

Tillbaka till Ekblom

Detta ger utrymme att tänka sig att man i framtiden utvecklar alternativa behandlingsmetoder, tex läkemedel med mer riktad kärildilaterande effekt. Då är man i så fall tillbaka till det Ekblom hävdade redan för 70 år sedan, att detta är en sjukdom som beror på ischemi i vävnaden på grund av nedsatt mikrocirkulation kvälls- och natttid. Ekblom använde även olika typer av kärilvidgande läkemedel, men alla dessa är i dag avregistrerade på grund av allvarliga biverkningar [5].

De dopaminerga läkemedel vi i dag använder vid Willis-Ekbloms sjukdom har en sidoeffekt i form av ökad koncentration av dopaminnivåerna i det centrala nervsystemet med symtomförstärkning som följd, sk augmentation [17]. Detta motiverar även framtagande av alternativ framtida behandling.

Hopp om metod för att ställa diagnos

Mot bakgrund av att det i den kliniska vardagen finns etablerade metoder som är enkla att använda för att undersöka käriltonus, pågår försök både i Sverige och utomlands att finna en användbar instrumentell metod för att fastställa diagnosen.

I dag måste man förlita sig enbart på anamnesen, eftersom diagnosen fastställs efter svar på diagnostiska frågor [6]. Detta ställer krav på frågeställarens kunskap och erfarenhet, vilket också skapar stor diagnostisk osäkerhet.

Möjligheterna att utveckla diagnostiska instrument och nya alternativa behandlingsmöjligheter inger nu hopp inför framtiden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Sevborn S, Alsasser A, Ulfberg J. WED/RLS 2014 - vad du behöver veta. Nora: Circad Bok; 2014.
- Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med.* 2009;266:419-31.
- Willis T. The London practice of physick. London: Basset & Crooke; 1685.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013;12:1141-50.
- Ekblom KA. Restless legs. *Acta Med Scand.* 1945;158(Suppl):1-123.
- Walters AS; International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1995;10:634-42.
- Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5:237-46.
- Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* 1982;39:739.
- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:337-46.
- Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekblom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14:675-84.
- Wählin-Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, et al. Skeletal muscle morphology in patients with restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2007;58:133-7.
- Wählin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, et al. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve.* 2009;40:556-61.
- Oskarsson E, Wählin-Larsson B, Ulfberg J. Reduced daytime intramuscular blood flow in patients with restless legs syndrome/Willis-Ekblom disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(8):640-3.
- Patton SM, Ponnuro P, Snyder AM, et al. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol.* 2011;18:1329-35.
- Salminen AV, Rimpilä V, Polo O. Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekblom disease). *Neurology.* 2014;82:1856-61.
- Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2008;23:350-8.
- Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006;5:878-86.