

Quebec, som är huvudstad i den fransktalande delen av Kanada, kom 1985 med på UNESCOs världslista och är en mycket vacker och backig stad som ligger på klipporna vid Sankt Lawrenceflodens inlopp. Quebec är verkligen ett resmål som man bör realisera.



Artikelserie del I

Aktuellt om sömnmedicin och RLS

– referat från möte om sömnstörningar och RLS i Quebec, Kanada

Sten Sevborn, styrelsemedlem i RLS Förbundet, refererar från den stora kongressen om sömnmedicin i Quebec, september 2011, där det mesta handlade om sömnstörningar och RLS.

Till detta möte, som är det största inom sömnmedicin och hålls vartannat år, kom runt 1 300 deltagare från 44 länder. Mötet hölls på Quebecs kongresscentrum i staden Quebec, som grundades 1608 av Samuel de Champlain, med cirka 750 000 invånare. På programmet för WASM fanns under dessa fyra dagar 70 föreläsningar. Många löpte parallellt. 8 stora möten handlade om RLS och 17 om sömnstörningar.

Det fanns också ett stort antal utställare med produkter och tjänster inom sömnmedicinområdet. RLS Foundation, den amerikanska motsvarigheten till RLS Förbundet - Restless Legs Förbundet, och EARLS (European Alliance for Restless Legs Syndrome), en europeisk patientorganisation som bildades i Bryssel i november 2009 för att förbättra RLS patienternas situation, hade ett stånd tillsammans. Ett mål för båda orga-

nisationerna är att hjälpa doktorerna att snabbt och enkelt diagnosticera RLS och att förbättra kunskapen om RLS hos allmänheten. Ett annat är att informera allmänheten och hjälpa de som är drabbade av RLS till en bättre livskvalitet. Båda målsättningarna är av yttersta vikt.

Dessutom presenterades över 500 posters 42 av dessa handlade om RLS. En av dessa 42 presenterade studien som EARLS gjorde i nio länder i september 2011. Sverige är ett av de länder som är med i studien. Som representant för EARLS och den som hållit i studien var jag inbjuden att presentera resultaten från vår studie. Mer om detta i ett senare nummer av Medicinsk Access. EARLS 2010 är en studie som speglar RLS patienternas situation och hur de kan få en bra livskvalitet genom farmakologisk behandling med till exempel dopaminagonister i låg dosering. Det är stora

skillnader i hur RLS patienter behandlas i de olika länderna.

Det finns en viss elit av forskare och kliniker som besöker alla kongresser som finns, vilket också är viktigt för att diskutera erfarenheterna och föra forskning och klinik framåt. Det är framför allt amerikaner men även en del européer. Har under alla mina år lärt känna flera av dem. De kan inte se så många patienter eftersom de arbetar mer med forskning och deltar i kongresser. De doktorer som ser patienterna är nästan aldrig på liknande tillställningar. Därför uppstår problemet med att sprida kunskapen från kongresser till de doktorer som möter patienterna. Detta är ett mycket viktigt arbete eftersom forskningen snabbt går framåt. Det behövs emellertid resurser i form av pengar för att göra detta viktiga arbete. Resurser i form av kompetenta personer finns i RLS Förbundet.

Några noteringar från kongressen: Sömnstörningar

Man skiljer på primär - och sekundär,

”De doktorer som ser patienterna är nästan aldrig på liknande tillställningar. Därför uppstår problemet med att sprida kunskapen från kongresser till de doktorer som möter patienterna.”

comorbid, insomnia precis som vi gör med RLS.

Den comorbida sömnlösheten delas vidare in i följande orsaker:

- psykiatriska
- läkemedelsinducerade
- andra (sömnapné, sömnrytm och skiftarbete).

Den viktigaste behandlingen vid sömnstörningar är en god sömnhygien. Med detta menas regelbundna vanor, svalt och mörkt och lugnt sovrum. Ingen TV eller PC i sovrummet. Sängen ska användas för sömn och sex och inget annat. Inga koffeinhaltiga drycker eller matvaror efter klockan 13.00. Ingen kraftig fysisk träning efter 17.00. Kan du inte somna inom 30 minuter så lämna sängen och gå tillbaka när du är sömnig igen!

Enbart sömnhygien kan inte lösa problemen med sömnlöshet.

Det behövs även andra instrument. En behandlingsmöjlighet vid sömnstörningar är bensodiazepiner, som delas in i:

- sanna bensodiazepiner
- non-bensodiazepiner
- melatonin
- sederande antidepressiva

Bensodiazepiner brukar leda till insomning inom 30 minuter. Halveringstiden, den tid som sömnmedlet är effektivt, varierar mellan 1,5 till 120 timmar. Det är viktigt att välja ett kortverkande sömnmedel, för att vara fit på morgonen nästa dag och inte vara påverkad av sömnmedlet på dagen. Non-bensodiazepiner brukar leda till insomning inom 30 minuter och har en halveringstid på max 2 timmar. Man somnar men hålls inte sovande. Zolpidem (Stilnoct) och eszopiclon är det vanligaste sömnmedlen i USA. Amitriptylin (Saroten och Tryptizol) kommer på plats två. Trazodon kommer på plats tre. (Amitriptylin är kan-

ske inte något bra alternativ för oss med RLS. Kommentar från författaren). Eszopiclon och trazodon, finns inte finns i Sverige.

Bensodiazepiner binder i hjärnan till GABA-receptorerna och ökar mängden GABA i hjärnan. GABA är, som dopamin, en neurotransmittor som skickar information mellan neuronerna. Sublinguallt zolpidem, är mer effektivt än oralt zolpidem.

Bensodiazepinerna har följande effekt på sömnen:

- insomningstiden blir kortare
- sömnen bibehålls
- sömntiden ökar

Trötthet är den vanligaste biverkningen av bensodiazepiner.

Melatonin har sämre effekt än bensodiazepiner på sömnstörningar. Doxepin, finns inte i Sverige, anses vara ett effektivt sömnmedel. Pregabalin (Lyrica) har också en sömngivande effekt.

Försök inte att sova! Sömnen måste komma av sig själv

Historiskt har två strategier följts vid behandling av sömnstörningar nämligen; förbättring av GABA-systemet och blockad av det monoaminerga aktiveringssystemet. Nu är fokus på monoaminerga systemet i CNS och histaminsystemet. Agomelatin är en ny intressant substans på melatoninområdet som snabbt och effektivt förbättrar sömnkvalitet och uppvaknan-

de. Patienterna kände sig också bättre under dagen. Fler studier behövs. Ett annat intressant uppslag är orexin eller hypocretin.

RLS – PLMS

80 – 85 procent av RLS patienterna har PLMS, som även är vanligt vid flera andra sjukdomar. Benen drabbas oftast, men armarna är drabbade i cirka 50 procent av fallen. Orsaken till PLMS kan vara någon form av överretbarhet i ryggmärgen. PLMS hos MS-patienter beror på en skada i cerebellum – lillhjärnan. RLS patienter har ingen PLMS i REM-faserna – när man drömmer.

Under PLMS sker en markant ökning av hjärtfrekvens, diastoliskt och systoliskt blodtryck. Dessa förändringar normaliseras efter 10 - 15 minuter men anses kunna leda till hjärt/kärlsjukdomar för drabbade patienter.

Fyra studier av Jan Ulfberg, John Winkelman och Barb Phillips visar att hypertension är 1.5 gånger vanligare och hjärtsjukdomar 2.5 gånger vanligare hos RLS patienter än hos patienter utan RLS. Risken för en RLS patient att på grund av dessa effekter drabbas av en stroke är betydligt förhöjd. Det bör göras många fler studier för att med magnetrontgen se frekvensen av stroke och PLMS hos RLS patienter.

Antalet PLMS attacker är störst i början av sömnperioden för att sedan

Quebec i september.

Foto: Sten Sevborn



”Förståelsen av järnets roll vid RLS har ökat kraftigt under senare tid och kan därigenom förbättra behandlingsmöjligheterna.”

reduceras under sömntiden. RLS patienter har ett annat mönster och högre frekvens av PLMS än patienter med andra sjukdomar som t.ex. narkolepsi. Sifrol och Adartrel reducerar antalet PLMS och normaliserar den PLMS relaterade ökningen av hjärtverksamheten hos patienter med RLS. Hypoxi kan leda till aktivering av det sympatiska nervsystemet vilket kan medföra hjärta/kärl sjukdomar. Hypoxi kan direkt leda till hjärta/kärl sjukdomar utan aktivering av det sympatiska nervsystemet. Det diskuterades om inflammation och hypoxi kan spela någon roll i sjukdomsbilden vid RLS.

Frekvensen av PLMS ökar med ökande ålder. Opioider har ingen effekt på PLMS.

RLS – Järn

Järn spelar en avgörande roll för dopaminsystemets funktion. Järnbrist kan orsaka RLS. 40 procent av alla RLS patienter har järnbrist. Behandling med järnmedicin har positiv effekt. Serumferritin som visar kroppens totala järninnehåll är det bästa måttet på järn vid RLS. Lågt serumferritin (<75 mg/L) ökar RLS symtomen. Järntabletter har positiv effekt om serumferritin är något mindre än 75 mg/L. Vid kraftigt sänkt serumferritin måste järn ges intravenöst. I Sverige finns Venofer (järnsukros) och Ferinject (karboxymaltos). Venofer ges under tre veckor i fem doser om 200 mg och Ferinject kan ges i dos om 1000 mg direkt. Hjärnan har lättare för att ta upp Ferinject än Venofer. Risken för biverkningar är låg med dessa produkter. Resultaten med en ny amerikansk studie med RLS och järnbristbehandling med Ferinject ser mycket bra ut. 74 procent av deltagarna hade inga som helst RLS symtom efter behandlingen. I vissa fall kan det behövas ytterligare en intravenös järnbehandling. Vissa av

patienterna med positivt resultat har en primär eller idiopatisk RLS. Ingen av de 46 patienterna fick biverkningar. Ny större studie behövs. 32 procent av anemiska, blodbrist, patienter hade svår RLS, ingen hade lätt RLS. Förståelsen av järnets roll vid RLS har ökat kraftigt under senare tid och kan därigenom förbättra behandlingsmöjligheterna. På cellulär nivå har man hittat en felfunktion i den mekanism som styr regleringen av järn såväl centralt i hjärnan som perifert i kroppen. Om det finns för lite järn i hjärnan så utlöses normalt signalen att hämta in mer järn från blodet. Endotelcellerna reglerar hjärnans upptag av järn. Transferrinreceptorerna i blod-hjärnbarriären reglerar halten av järn i hjärnan och reglerar upptaget av järn över blod-hjärnbarriären. Reglering av transferrinreceptorerna sker via proteiner som binder järn. Låg järnhalt cerebralt ger ökad transferrinhalt. Hos RLS patienter fungerar denna mekanism inte optimalt, möjligtvis beroende på hypoxi. Patienter med RLS uppvisar följande störningar:

- Låg halt av järn extracellulärt i hjärnan
- Ökad transferrinhalt och reducerad ferritinhalt i substansia nigra och CSF
- Reducerad dopamin transport bindning (PET)
- Reducerad D2 receptor aktivitet i putamen (obduktion)
- Ökad halt av tyroxinhydroxylas i putamen och substansia nigra (obduktion)

Järnbrist ökar mängden glutamat i talamus hos RLS patienter, vilket leder till ökad hyperarousals - uppvaknandefrekvens. Dopaminagonister reglerar ner produktionen av dopamin i hjärnan.

Obduktioner och bildgivande tekniker har bekräftat fynden hos RLS

patienter. Extracellulärt dopamin är i caudatum förhöjt vid järnbrist i förhållande till kontrollpatienter. Järnet måste gå en runda i kroppen för att bli tillgängligt för hjärnan.

Om järnhalten i talamus reduceras, så ökar halten av glutamat. Glutamat systemet spelar en viktig roll för sömnen. Glutamat ökar överföringen av information mellan celler och har effekter som är helt motsatta mot GABA som hämmar överföringen av information mellan nervceller. Halten av serumferritin ökar med ökande ålder.



Sten Sevborn

medlem i styrelsen i RLS Förbundet, arbetar även inom Deutsche Restless Legs Vereinigung e.V. Ingår i styrelsen för EARLS European Alliance for Restless Legs Syndrome med ansvar för finans och kontrollring.

Del II av denna artikel utkommer i nästa nummer av Medicinsk access.