

Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)

Was gibt es Neues?

Diagnose/Zusatzuntersuchungen

- Die Minimalkriterien zur Diagnose RLS wurden in einer Konsensuskonferenz des National Institute of Health revidiert und als „essenzielle Kriterien“ publiziert (Allen et al. 2003).
- Unter den Zusatzkriterien wurde erstmals ein positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie als diagnostisch bestätigendes Kriterium eingefügt.
- L-Dopa-Test: Ansprechen auf L-Dopa (100 mg abends oder nach Einsetzen der Symptome am Tag) erhärtet die Diagnose, ein fehlender Effekt schließt ein RLS jedoch nicht aus.

Genetik

Im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie wurden genetische Risikovarianten in drei genomischen Regionen identifiziert, in denen die Gene MEIS 1, BTBD 9 und LBXCOR1/MAP2K5 annotiert sind. Träger eines Risikoallels haben ein 50% erhöhtes Risiko, an RLS zu erkranken.

Therapie

- Die dopaminerge Therapie ist die Behandlung erster Wahl bei RLS. Abhängig von der Schwere der Symptomatik, der zeitlichen Verteilung der Beschwerden und vorbestehenden medikamentösen Nebenwirkungen (z. B. Augmentation), ist zwischen einer Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten (DA) abzuwägen.
- Zahlreiche neue Therapiestudien zur Behandlung des RLS mit DA zeigen eine signifikante Wirkung auf subjektive RLS-Symptome (erhoben mit der validierten Schweregradskala der Int. RLS Study Group, IRLS, vgl. Tab. 1) wie auch auf objektive Befunde (PLMS) im Vergleich zu Placebo. Die umfangreichsten Studiendaten liegen derzeit zu Ropinirol und Pramipexol vor. Beide Substanzen sind seit Frühjahr 2006 zur Behandlung des mittelschweren und schweren RLS (IRLS-Score > 15) in Deutschland zugelassen. Weitere Studiendaten zur Therapie mit Cabergolin und Pergolid sind ebenfalls erhältlich. Erste Studien zur Therapie mit Rotigotin sind publiziert.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose RLS wird anhand der klinischen Symptome gestellt. Die 4 essenziellen Kriterien beinhalten
 1. einen Bewegungsdrang der Beine meist assoziiert mit sensiblen Störungen unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen,
 2. der ausschließlich in Ruhe und Entspannung auftritt und
 3. durch Bewegung gebessert wird oder sistiert.
 4. Eine zirkadiane Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht ist Teil der Erkrankung.
- Neben idiopathischen Formen mit familiärer Häufung sind unter den symptomatischen RLS-Formen besonders Störungen des Eisenstoffwechsels (niedriges Ferritin!) oder ein RLS bei Urämie sowie RLS während der Schwangerschaft zu beachten.
- Polysomnographische oder aktimetrische Untersuchungen mit Nachweis von „periodic leg movements“ im Schlaf (PLMS) und im Wachzustand (PLMW) sowie eines gestörten Schlafprofils unterstützen die Diagnose.
- „Restless-Legs-like-Syndrome“ oder sog. „Mimicš“ von RLS können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Ein RLS sollte von Polyneuropathien (PNP), nächtlichen

Muskelkrämpfen, lagebedingten Missempfindungen und psychischen Erkrankungen abgegrenzt werden (Benes et al. 2007). Es ist jedoch beschrieben, dass RLS-Symptome auch häufig mit PNP und depressiven Erkrankungen oder Angststörungen assoziiert sind.

- Therapie der ersten Wahl ist die Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten. In Deutschland sind bislang die Präparate Restex, Adartrel und Sifrol für die Indikation RLS zugelassen. Kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Ropinirol (**A**) und Pramipexol (**A**) an ausreichend großen Patientenpopulationen weltweit gezeigt. Für andere Dopaminagonisten wie Cabergolin (**A**), Pergolid (**A**) sowie für Rotigotin (**B**) und Lisuridpflaster (**B**) konnten Wirksamkeit und Verträglichkeit bei RLS ebenfalls nachgewiesen werden, wobei die Anzahl der bisher eingeschlossenen Patienten jedoch deutlich kleiner ist.
- In der Regel ist eine sehr kleine Tagesdosis ausreichend, die einem Bruchteil der Dosis bei der Behandlung des Morbus Parkinson entspricht.
- Augmentation ist die wichtigste zu beachtende Nebenwirkung dopaminerger Therapie bei RLS und tritt vor allem unter L-Dopa-Therapie auf. Augmentation bedeutet unter anderem eine Zunahme der RLS-Symptome tagsüber bei abendlicher Einnahme von L-Dopa oder Dopaminagonisten und ist eine ernst zunehmende Nebenwirkung, die meist zu einer Änderung in der Dosierung bzw. Verteilung oder zum Absetzen des Medikamentes führt.
- Eine erste kontrollierte Studie (CALDIR) zeigt einen höheren Prozentsatz von Augmentation unter L-Dopa/Benserazid im Vergleich zu Cabergolin über eine Behandlungsdauer von 30 Wochen.

Definition und Symptomatik

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3– 10% der kaukasischen Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Der Schweregrad kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Das RLS ist charakterisiert durch einen erheblichen Bewegungsdrang der Beine, der gewöhnlich begleitet oder verursacht wird durch unangenehme, oft quälende Parästhesien der Beine, seltener auch der Arme, die ausschließlich in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden auftreten. Die Beschwerden treten meist beidseitig symmetrisch oder alternierend auf und sind typischerweise durch Bewegung oder Aktivität zu lindern bzw. zu beseitigen, zumindest solange die Bewegung anhält (Allen et al. 2003).

Die Ausprägung der Symptomatik folgt einer zirkadianen Rhythmik, die sich umgekehrt proportional zur Körpertemperaturkurve verhält und somit eine Zunahme der Beschwerden am Abend bis kurz nach Mitternacht bewirkt. Dies kann zu Ein- und Durchschlafstörungen mit resultierender Tagesmüdigkeit und Erschöpfung führen, die nicht selten der Grund für die erste Konsultation beim Arzt sind. In diesen Fällen zeigt das Schlafprofil eine verlängerte Einschlaf latenz, häufigere Arousals und Wachphasen, eine Verringerung der Tiefschlaf- und REM-Phasen sowie der Schlaffeffizienz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Außerdem lassen sich bei ca. 80% der RLS-Patienten polysomnographisch oder aktimetrisch periodische Beinbewegungen (PLM = Periodic Leg Movement) im Schlaf (PLMS) und im Wachzustand (PLMW) nachweisen. PLM sind definiert als mindestens 4 aufeinander folgende Bewegungen von 0,5– 10 Sekunden Dauer in Intervallen von 5– 90 Sekunden. Diese können uni- oder bilateral, simultan oder alternierend auftreten und sind häufig durch eine Dorsalflexion des Fußes bzw. der Großzehe charakterisiert (Zucconi et al. 2006).

Obligate Diagnosekriterien eines Restless-Legs-Syndroms

Essenzielle Kriterien

- 1) Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von oder verursacht durch unbehagliche und unangenehme Empfindungen in den Beinen. (Manchmal besteht der Bewegungsdrang ohne die unangenehmen Empfindungen und manchmal sind zusätzlich zu den Beinen auch die Arme oder

andere Körperregionen betroffen.) Seltener klagen die Patienten in den gleichen Situationen weniger über Gefühlsstörungen als über willkürliche Zuckungen („dyskinesia while awake“).

- 2) Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder bei Inaktivität wie Sitzen oder Liegen.
- 3) Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen werden durch Bewegung wie Laufen oder Dehnen, aber auch durch geistige Aktivität wie z. B. Computerspiele teilweise oder vollständig gebessert. Die Besserung hält zumindest so lange an, wie diese Aktivität ausgeführt wird.
- 4) Der Drang, sich zu bewegen, und die unangenehmen Empfindungen sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages oder treten ausschließlich am Abend oder in der Nacht auf. (Wenn die Symptome sehr stark sind, kann es sein, dass die Verschlechterung abends oder nachts nicht mehr bemerkbar ist, aber sie muss früher einmal bestanden haben.)

Supportive Kriterien für die Diagnose eines Restless-Legs-Syndroms

Familienanamnese

Die Prävalenz des idiopathischen RLS ist unter Angehörigen ersten Grades von RLS-Patienten 3- bis 5-mal so hoch wie bei Personen ohne RLS. Oder: Mehr als 50% der Patienten mit einem idiopathischen RLS haben eine positive Familienanamnese.

Ansprechen auf dopaminerge Therapie

Nahezu alle RLS-Patienten zeigen einen zumindest initial positiven therapeutischen Effekt nach Gabe von L-Dopa oder niedrigen Dosen von Dopaminagonisten. Der initiale Effekt bleibt jedoch nicht immer konstant. Die Validierung eines L-Dopa-Tests zeigt eine hohe Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 100% bei einem Cut-off-Wert von 50%, das heißt, bei einer 50%igen Verbesserung wird der Test als positiv gewertet (Stiasny-Kolster et al. 2006).

Periodische Beinbewegungen (im Wachzustand oder im Schlaf)

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements in Sleep – PLMS) mit einer Häufigkeit von > 5 pro Stunde treten bei mindestens 85% der erwachsenen RLS-Patienten auf. PLMS können jedoch auch im Rahmen anderer Erkrankungen oder in bis zu 60% bei Gesunden in höherem Lebensalter vorkommen. Bei gesunden Kindern sind PLMS nicht so häufig wie bei Erwachsenen.

Assoziierte Charakteristika des RLS

Klinischer Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung kann erheblich variieren. Der durchschnittliche Beginn der Beschwerden wird bei Patienten mit familiärem RLS häufig vor dem 30. Lebensjahr angegeben (Winkelmann et al. 2002). Das RLS verläuft in der Regel chronisch-progredient, kann jedoch (besonders zu Beginn der Erkrankung) nur milde ausgeprägt und von wochen- bis monatelangen weitgehend symptomfreien Intervallen unterbrochen sein. Die eher langsame Progredienz der Symptomatik bei der idiopathischen (familiären) Form führt meist erst zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr zu einer Therapiebedürftigkeit. Bei 10– 20% der Betroffenen beginnen die Beschwerden aber schon in der Kindheit oder im Jugendalter (Bassetti et al. 2001).

Schlafstörungen

Ein- und Durchschlafstörungen bedürfen als wichtiges Begleitsymptom des RLS spezieller

Aufmerksamkeit in der Behandlung. Meistens sind sie der Grund, dass Patienten ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Befunde der körperlichen Untersuchung

Die körperliche, vor allem neurologische Untersuchung ist beim idiopathischen RLS meistens unauffällig, nicht jedoch bei sekundären Formen. Bei diesen, die z. B. mit einer PNP, einer Radikulopathie, einem engen Spinalkanal, anderen spinalen Läsionen oder einer Multiplen Sklerose assoziiert sind, können entsprechende neurologische Auffälligkeiten/pathologische Befunde vorhanden sein. Dabei sollte auch beachtet werden, dass sich die sog. „small fibre neuropathy“ nicht mit den üblichen neurographischen und elektromyographischen Techniken nachweisen lässt.

Beim **idiopathischen RLS** kann keine auslösende Grunderkrankung diagnostiziert werden. Die Häufigkeit einer genetischen Prädisposition wird bei dieser Form mit über 50% angegeben. Wahrscheinlich handelt es sich um eine komplex-genetische Erkrankung.

Zu den häufigsten **sekundären (= symptomatischen) Formen** gehören das RLS bei Urämie, bei Eisenmangelanämie und bei niedrigen Ferritinwerten auch ohne Eisenmangelanämie und in der Schwangerschaft. Ein RLS tritt auch bei diversen neurologischen Erkrankungen (Polyneuropathien, Myelopathien, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson und spinozerebellären Ataxien) möglicherweise häufiger auf als in der gesunden Normalbevölkerung. Ein pharmakogen induziertes RLS wurde überwiegend bei dopaminantagonistisch wirkenden Substanzen wie den klassischen Neuroleptika, aber auch Metoclopramid, den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und gelegentlich auch bei sog. „atypischen“ Neuroleptika beobachtet. Ein RLS kann bereits bei Kindern und Jugendlichen auftreten, wobei die RLS-Symptomatik in dieser Altersgruppe möglicherweise in vielen Fällen häufig als „Hyperaktivitätssyndrom“ oder „Wachstumsschmerzen“ verkannt wird (Rajaram et al. 2004).

Die Schwere der Ausprägung des RLS kann anhand einer von der Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group validierten Schweregradskala (IRLS) (Walters et al. IRLSSG 2003) quantifiziert werden (**Tab. 1**).

Tabelle 1 International RLS Severity Scale (IRLS). Der Beurteilungsbogen zum Restless-Legs-Syndrom kann in verschiedenen Sprachen bezogen werden bei MAPI-Research Trust, canfray@mapi.fr

Beurteilungsbogen zum Restless-Legs-Syndrom
International RLS Severity Scale (IRLS)
Schweregrad-Skala
(Untersucher-Version)

Bitte lassen Sie den Patienten/die Patientin in den folgenden 10 Fragen den Schweregrad seiner/ihrer Beschwerden einschätzen. Die Beurteilung sollte der Patient/die Patientin vornehmen und nicht der Untersucher, aber der Untersucher sollte für Erklärungen zur Verfügung stehen, falls dem Patienten/der Patientin etwas unklar ist. Der Untersucher kreuzt die Antworten des Patienten/der Patientin auf dem Fragebogen an.

In den letzten 2 Wochen...

1. Wie stark würden Sie die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen einschätzen?
4 Sehr
3 Ziemlich
-

-
- 2 Mäßig
 - 1 Leicht
 - 0 Nicht vorhanden

2. Wie stark würden Sie Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu müssen?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Nicht vorhanden

3. Wie sehr wurden die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen durch Bewegung gelindert?

- 4 Überhaupt nicht gelindert
- 3 Ein wenig gelindert
- 2 Mäßig gelindert
- 1 Vollständig oder fast vollständig gelindert
- 0 Es mussten keine RLS-Beschwerden gelindert werden

In der letzten Woche...

4. Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden gestört?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Überhaupt nicht

5. Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer RLS-Beschwerden?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Überhaupt nicht

6. Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Nicht vorhanden

7. Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten?

- 4 Sehr oft (das heißt an 6 bis 7 Tagen in der Woche)
- 3 Oft (das heißt an 4 bis 5 Tagen in der Woche)
- 2 Manchmal (das heißt an 2 bis 3 Tagen in der Woche)
- 1 Selten (das heißt an einem Tag in der Woche)
- 0 Überhaupt nicht

In der letzten Woche...

8. Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?

- 4 Sehr (das heißt an 8 Stunden oder mehr an einem 24-Stundentag)
- 3 Ziemlich (das heißt an 3 bis 8 Stunden an einem 24-Stundentag)
- 2 Mäßig (das heißt an 1 bis 3 Stunden an einem 24-Stundentag)
- 1 Leicht (das heißt an weniger als 1 Stunde an einem 24-Stundentag)
- 0 Nicht vorhanden

9. Wie sehr haben sich Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren Alltagstätigkeiten nachzugehen, z. B. ein zufriedenstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Überhaupt nicht

10. Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z. B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich oder gereizt?

- 4 Sehr
- 3 Ziemlich
- 2 Mäßig
- 1 Leicht
- 0 Überhaupt nicht

IRLS-Gesamtscore: 0 = kein RLS, 1– 10 = mildes RLS, 11– 20 = mittelgradiges RLS, 21– 30 = schweres RLS, 31– 40 = sehr schweres RLS

Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)

Bei einer Schlafableitung (Polysomnographie) können periodische Bewegungen von Beinen und/oder Armen im Schlafen (PLMS) oder im Wachen (PLMW) auch ohne die typische RLS-Symptomatik (insbesondere Bewegungsdrang) beobachtet werden (zur Übersicht siehe Hornyak et al. 2006). Sie stellen ein zwar sehr häufig mit RLS-Symptomatik assoziiertes, jedoch unspezifisches Phänomen dar.

Inwieweit PLM eine pathogenetische Bedeutung beim RLS haben bzw. auf einen gemeinsamen ätiologischen Zusammenhang hindeuten, ist bislang noch ungeklärt. PLMS und gleichzeitig bestehende Schlafstörungen werden in der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2, 2005) als eigenständiges Syndrom „ Periodic Limb Movement Disorder“ (PLMD) definiert. Die Kriterien der PLMD sind hierbei neu überarbeitet worden, ein Zusammenhang zwischen PLM und der klinischen Diagnose RLS ist sekundär. Da insbesondere keine relevanten neuen Therapiestudien zur isolierten PLMD publiziert wurden, wird hier nur kurz auf die neuen Definitionskriterien eingegangen (Tab. 2).

Tabelle 2 Diagnosekriterien der „ Periodic Limb Movement Disorder“ (PLMD) (ICSD-2, 2005)

1. Im Polysomnogramm finden sich periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic leg movements in sleep – PLMS; Definition siehe Text)
 2. Der PLMS-Index (Anzahl der PLMS pro Stunde Schlafzeit) ist > 5/h bei Kindern und > 15/h bei Erwachsenen.
 3. Der Patient klagt über Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit.
 4. Die PLMS können nicht durch eine andere schlafbezogene Erkrankung (RLS, REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder Narkolepsie) oder neurologische/internistische
-

Erkrankung, Medikamenteneinnahme oder Substanzmissbrauch erklärt werden (PLMS, die am Ende von Apnoe-Phase auftreten, sollten nicht als „echte“ PLMS bzw. PLMD gewertet werden).

Während die Häufigkeit von PLM mit dem Alter zunimmt und bei ca. 30% der über 50-Jährigen beobachtet werden kann, wird die diagnostische Bedeutung bzw. klinische Relevanz und gegebenenfalls vorhandene Therapiebedürftigkeit dieser Phänomene ausschließlich durch die klinischen Beschwerden bestimmt. Dabei können betroffene Patienten über unterschiedlich stark ausgeprägte Schlafstörungen bzw. eine erhöhte Tagesmüdigkeit klagen; zwischen der Anzahl der PLMS und dem Auftreten klinisch relevanter Schlafstörungen scheint allerdings keine direkte Korrelation zu bestehen. Dem Auftreten von PLMS ohne weitere klinische Beschwerden wird keine pathologische Wertigkeit zugeschrieben. PLM in den Wachphasen (PLMW) sind bisher nur bei RLS-Patienten beschrieben worden, ob sie diagnosespezifisch sind ist fraglich. Es existieren keine Normwerte für PLM, PLMS oder PLMW für verschiedene Altersgruppen.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des RLS ist bisher noch unbekannt, jedoch haben neurophysiologische, zirkadiane, pharmakologische und bildgebende Studien zum Verständnis der Erkrankung beigetragen.

Aufgrund der guten therapeutischen Wirksamkeit von dopaminergen und opioidergen Substanzen geht man von einer Beteiligung der entsprechenden Neurotransmittersysteme aus. Beim idiopathischen RLS wurden bisher keine strukturellen Veränderungen des zentralen Nervensystems beschrieben. In bildgebenden Untersuchungen mittels SPECT sowie PET-Technik fanden sich vereinzelt grenzwertig erniedrigte dopaminerge striatale Rezeptorbindungen, die auf eine Funktionsstörung im striatalen dopaminergen System hinweisen. Es könnte sich hierbei auch um sekundäre Phänomene handeln. In Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomographie zeigten sich Hinweise für eine Beteiligung von Hirnstamm- und Kleinhirnstrukturen, in einer Studie mittels Diprenorphin eine möglicherweise auch sekundäre Involvierung des medialen Schmerzsystems (Nucl. caudatus, Putamen, Thalamus, insulärer Kortex, Gyrus cinguli, orbitofrontaler Kortex, Amygdala) beim Auftreten von RLS-Symptomen. Neurophysiologische Befunde sprechen für eine Disinhibition bzw. Sensibilisierung/Übererregbarkeit spinaler Bahnen mit Beteiligung des nozizeptiven Systems. Untersuchungen zur Bestimmung von Schmerzschwellen bei RLS-Patienten weisen auf eine Beteiligung des peripheren und autonomen Nervensystems hin (Stiasny-Kolster et al. 2004c).

Inwieweit diese Strukturen an dem primären Auslösemechanismus beteiligt sind oder jeweils einen unterschiedlichen Beitrag bei der Entstehung der sensorischen und motorischen Komponente der Erkrankung haben, ist noch unklar.

Über 50% der Patienten mit einem idiopathischen RLS haben eine positive Familienanamnese. Patienten mit einem familiären RLS haben im Vergleich zu Patienten mit einem nicht-familiären RLS ein früheres Erkrankungsalter (meist < 30– 40 Jahre) (Winkelmann et al. 2002, Winkelmann u. Ferini-Strambi 2006). Bisher sind 7 Loci durch Kopplungsuntersuchungen in Familien auf Chromosom 12q, 9 p, 14q, 2q, 20 p (RLS 1– 5) sowie Chromosom 19 p, 4q und 17 p kartiert worden. Beim RLS handelt es sich um eine komplex genetische Erkrankung, bei der häufige genetische Varianten eine Rolle spielen. Im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie sind genetische Risikovarianten in 3 genomischen Regionen, in denen die Gene MEIS 1, BTBD 9 und LBXCOR1/MAP2K4 annotiert sind, identifiziert worden (Winkelmann et al. 2007). Träger eines Risikoallels haben ein 50% erhöhtes Risiko, an RLS zu erkranken. MEIS 1 und LBXCOR1 haben eine wichtige Funktion in der embryonalen Entwicklung des zentralen Nervensystems, die Rolle dieser Gene im Zusammenhang mit dem RLS ist noch nicht bekannt.

Diagnostik

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Diagnose des RLS wird anhand der **klinischen Symptome** gestellt. Die essenziellen Kriterien, die obligatorisch vorhanden sein müssen, wurden 1995 von der International Restless Legs Syndrome Study Group aufgestellt und 2003 anhand der zunehmenden klinischen Erfahrung revidiert (The International Restless Legs Syndrome Study Group 1995, Allen et al. 2003).

Der neurologische Befund ist beim idiopathischen RLS in der Regel unauffällig. Im Hinblick auf die sekundären RLS-Formen bzw. aus differenzialdiagnostischen Überlegungen sollte sorgfältig nach einer Polyneuropathie und nach Radikulopathien gesucht werden.

Der psychopathologische Befund ist bei Patienten mit einem RLS meistens unauffällig. Patienten, die infolge der Restless-Legs-Beschwerden unter erheblichen Schlafstörungen leiden, berichten jedoch häufig über verminderte Leistungsfähigkeit, Erschöpfung und niedergedrückte Stimmung, gelegentlich auch über morgendliche Antriebsstörung, Freudlosigkeit und Grübelneigung, d. h. über Symptome, die für eine Depression typisch sind. Neuere Studien zeigen aber auch ein vermehrtes Auftreten von Depression und Angststörung bei Patienten mit idiopathischem RLS (Winkelmann et al. 2005).

Die Lebensqualität von behandlungsbedürftigen RLS-Patienten ist deutlich vermindert.

Zusatzuntersuchungen

Elektromyographie und Elektroneurographie

Die Elektromyographie und die Elektroneurographie sollten bei entsprechenden klinischen Hinweisen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von Polyneuropathien durchgeführt werden. Beim idiopathischen RLS finden sich fast immer altersentsprechende Nervenleitgeschwindigkeiten und elektromyographische Befunde. Eine Polyneuropathie kann einerseits ein RLS verstärken oder gar hervorrufen, aber andererseits auch RLS-ähnliche Symptome imitieren (RLS-Mimics), am häufigsten wohl beim Diabetes mellitus. Angaben zur Häufigkeit in epidemiologischen Studien zu diesem Problem sind nicht verfügbar.

Laboruntersuchungen

Zum Ausschluss sekundärer RLS-Formen sollten folgende Werte bestimmt werden:

- Ferritin zur Bestimmung der Eisenspeicher (Eisensubstitution auch bei niedrig normalen Ferritinwerten empfehlenswert. Nach klinischer Erfahrung ist ein Wert von mindestens 50 mcg/l anzustreben.)
- Urämie: Nierenretentionswerte (erhöht)

Relevante Laboruntersuchungen bei Erkrankungen, die häufig mit RLS assoziiert sind:

- Hyperthyreose und Hypothyreose: TSH, ggf. Schilddrüsenhormone, Assoziation Schlafstörungen und TSH (mögliche Verschlechterung der Schlafstörung bei Hyperthyreose)
- Polyneuropathie und Vitaminmangelzustände: Vitamin B₁₂ und Folsäure bei klinischem Verdacht auf Vitaminmangel

Polysomnographie

Die Durchführung einer Polysomnographie kann bei einigen Patienten erforderlich sein (siehe Konsensus der Arbeitsgruppe „ Motorik und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung

und Schlafmedizin, Hornyak et al. 2001). Dies sind:

1. Patienten mit einem „ atypischen“ RLS (z. B. kein Ansprechen auf dopaminerge Therapie) oder anhaltender Schlafstörung unter Therapie,
2. Patienten mit Tagesmüdigkeit als Leitsymptom und gering ausgeprägter RLS-Symptomatik,
3. junge Patienten mit einem schweren RLS vor Beginn einer Dauertherapie mit dopaminergen Substanzen oder Opiaten,
4. Patienten mit RLS und zusätzlichen schlafbezogenen Atmungsstörungen,
5. Patienten, bei denen eine gutachterliche Stellungnahme erfolgen soll (Happe et al. 2006).

Die polysomnographische Untersuchung (PSG) kann die Ausprägung der Schlafstörung feststellen und weitere schlafbezogene Erkrankungen ausschließen, die Tagesmüdigkeit verursachen können, (vor allem ein Schlaf-Apnoe-Syndrom). Eine RLS-spezifische PSG-Befundkonstellation gibt es nicht, am häufigsten findet man ein fragmentiertes Schlafprofil mit häufigen Stadienwechseln, häufigen Wachphasen, vermehrtem Anteil an Stadium 1 und verlängerter Schlaflatenz. Der Nachweis von PLMS trägt zur Unterstützung der Diagnose bei, insbesondere wenn ein Bezug zu Arousals ersichtlich wird. PLMS sind aber nicht obligat, da ca. 20% der RLS-Patienten PLMS-Werte im Normbereich aufweisen. PLMS sind nicht spezifisch, da sie auch ohne RLS auftreten können. Pseudo-PLM werden bei schlafbezogenen Atemstörungen gefunden und können mittels PSG gut unterschieden werden.

Aktigraphie und Immobilisationstests

Als Alternativen zu dem technisch aufwendigen Verfahren der Polysomnographie kann eine Aktigraphie (Littner et al. 2003) durchgeführt werden. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass es den Bezug der Beinbewegungen zu den Schlafstadien sowie zu Arousals nicht erfasst. Eine andere Alternative zu der Polysomnographie sind die Immobilisationstests (Erfassung der Ausprägung der sensiblen Symptome und PLM-Messung im Wachzustand, Übersicht bei Allen et al. 2007).

L-Dopa-Test

Das Ansprechen auf L-Dopa wird in der klinischen Praxis gelegentlich zum diagnostischen Nachweis eines RLS verwendet, insbesondere wenn eine dopaminerge Therapie bisher nicht erfolgte bzw. der initiale Therapieeffekt nicht eindeutig eruierbar ist.

Eine einmalige Gabe von 100 mg L-Dopa wird nach Einsetzen der Beschwerden verabreicht, danach das Ansprechen anhand von Schweregradskalen bestimmt. Durch den Test kann bei bisher unbehandelten Patienten in 90% die vermutete Diagnose eines RLS pharmakologisch unterstützt werden (Sensitivität 88%, Spezifität 100% bei einer Verbesserung um > 50% auf der Schweregradskala; Details bei Stiasny-Kolster et al. 2006).

Eine fehlende Besserung (d. h. < 50% Besserung mit L-Dopa) schließt ein RLS jedoch nicht sicher aus.

Differenzialdiagnosen

Die häufigste und wichtigste Differenzialdiagnose des RLS ist die Polyneuropathie (PNP). Erschwerend kann bei der Abgrenzung sein, dass einige Patienten sowohl eine PNP als auch eine eindeutige RLS-Symptomatik aufweisen.

Überwiegend sensible bzw. Schmerzsymptome und/oder Bewegungsstörung

- Polyneuropathien, Erythromelalgie, Radikulopathien
- Venöse Erkrankungen der Beine
- „ Painful legs and moving toes“ -Syndrom
- Chronische Schmerzsyndrome anderer Ätiologie
- Benigne Muskel-/Wadenkrämpfe

- Einschlafmyoklonien
- Neuroleptika-induzierte Akathisie
- Generalisierte innere Unruhe z. B. im Rahmen einer psychischen Erkrankung
- Myelopathien, enger Spinalkanal

Überwiegend Schlafstörung und/oder Tagesmüdigkeit:

- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- PLMD (Periodic Limb Movement Disorder) ohne subjektive RLS-Symptomatik
- Agitierte Depression

Therapie

Generelle Empfehlungen

Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine **rein symptomatische Therapie**. Die Indikation zur Therapie stellt sich aus dem subjektiven Leidensdruck, insbesondere dem Ausmaß des Bewegungsdrangs und der Schlafstörungen. Anamnestisch ist zuvor zu klären, ob Substanzen eingenommen werden, die ein RLS verstärken oder auslösen können (**Tab. 3**); diese sind nach Möglichkeit abzusetzen. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die meisten in der Tabelle genannten Substanzen auf Einzelfallberichten beruhen und viele davon auch vor 1995, d. h. vor der Publikation erster einheitlicher Diagnosekriterien für RLS, berichtet wurden. Vor allem bei Patienten unter Antidepressiva wird ein Absetzen nur dann empfohlen, wenn die Behandlung nicht mehr nötig oder ein zeitlicher Zusammenhang der antidepressiven Therapie mit dem Auftreten oder einer Verschlechterung des RLS gesichert ist.

Tabelle 3 Mögliche Verschlechterung eines RLS oder erstmaliges Auftreten eines RLS durch Medikamente (Literatur bei den Verfassern auf Anfrage erhältlich)

Substanz	Publikation
Cimetidin	O' Sullivan u. Greenberg 1993
Citalopram	Nader et al. 2007
Clozapin	Duggal u. Mendhekar 2007
Flunarizin	Micheli et al. 1989
Fluoxetin	Bakshi 1996
Haloperidol	Horiguchi et al. 1999
Interferon-Alpha	LaRochelle u. Karpa 2004
Koffein	Lutz 1978
Lithium	Heiman u. Christie 1986, Terao et al. 1991
L-Thyroxin	Tan et al. 2004
Methsuximid und Phenytoin	Drake 1988
Mianserin	Paik et al. 1989, Markkula u. Lauerma 1997
Mirtazapin	Bonin et al. 2000, Bahk et al. 2002, Teive et al. 2002, Agargun et al. 2002

Substanz	Publikation
Olanzapin	Kraus et al. 1999
Paroxetin	Sanz-Fuentenebro et al. 1996
Quetiapin	Pinninti et al. 2005
Risperidon	Wetter et al. 2002
Saccharine	De Groot 2006
Sertralin	Hargrave u. Beckley 1998

Bei symptomatischem RLS kann die Behandlung einer zugrunde liegenden oder assoziierten Erkrankung zu einer Beschwerdereduktion führen (z. B. orale Eisensubstitution bei Eisenmangel oder bei niedrig normalen Ferritinwerten, Nierentransplantation bei urämischem RLS).

Für jede Behandlung gilt generell: Die Einstellung der Dosis ist für jeden Patienten individuell zu optimieren. In Deutschland sind L-Dopa in Kombination mit Benserazid (Restex und Restex retard) in der Standard- und Retardform sowie die nicht-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (Adartrel) und Pramipexol (Sifrol) für die Indikation RLS zugelassen. Darüber hinaus liegen mehrere plazebokontrollierte klinische Studien mit den Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid sowie den Non-Ergot-Dopaminagonistenpflastern Rotigotin und Lisurid vor. Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika oder Komplikationen können Opiode versucht werden. Kontrollierte Erfahrungen liegen bisher nur mit Oxycodon vor. Obwohl Opiate in der Praxis bei RLS häufig verwendet werden und insbesondere zur Therapie der Augmentation eine Behandlungsalternative zu Dopaminergika darstellen, sind nur wenige Daten verfügbar.

Alternativ können Carbamazepin oder Gabapentin (bis 1800 mg) verabreicht werden. Aus theoretischen Überlegungen könnten Opiate oder Antiepileptika besonders geeignet sein bei schmerzhaften sekundären RLS-Formen, z. B. bei Polyneuropathie. Kurz- bis mittellang wirksame Benzodiazepinrezeptoragonisten können in Einzelfällen in Kombinationstherapie kurzzeitig indiziert sein. Kombinationen von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen sind bislang wissenschaftlich nicht untersucht.

Spezielle Empfehlungen

RLS mit intermittierenden Beschwerden oder leichtes RLS

Für diese Gruppe von RLS-Patienten liegen keine extra ausgewiesenen Therapiestudien vor. Die bedarfsgerechte Therapie mit L-Dopa/Benserazid ist jedoch – bei entsprechendem Leidensdruck des Patienten – möglich, da hier keine Beschränkung bezüglich des Schweregrades vorgegeben ist. Die frühen L-Dopa-Studien haben die Patientenpopulation nicht nach Schweregrad, sondern nach Art der Symptomatik eingeschlossen. Es konnte jedoch eine sofortige Wirksamkeit der Therapie innerhalb weniger Tage dokumentiert werden (Benes et al. 1999).

RLS mit ausschließlich Einschlafstörungen

L-Dopa plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg (bis 200/50 mg) etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen.

RLS mit Durchschlafstörungen

Retardiertes L-Dopa plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg (bis 200/50 mg) zusätzlich zur Abenddosis des nicht-retardierten L-Dopa-Präparates, wenn darunter weiterhin Durchschlafstörungen bestehen.

Cave

Die Tagesdosis von L-Dopa sollte 200– 300 mg nicht überschreiten, da sonst ein höheres Risiko für Augmentation besteht (Garcia-Borreguero 2007a).

Die Studien zu sowohl Ropinirol wie Pramipexol wurden an einer RLS-Patientenpopulation mit Schlafstörungen durchgeführt und zeigen hier eine lokale Wirksamkeit (**Tab. 4**).

Mittelgradig bis schwer ausgeprägtes RLS

Im Jahr 2006 wurden mit Pramipexol (Sifrol) und Ropinirol (Adartrel) die ersten Dopaminagonisten für die Indikation RLS zugelassen. Beide werden ca. 2 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen und, falls notwendig, entsprechend der Fachinformation aufdosiert. Die empfohlenen Dosen sind deutlich niedriger als bei der Parkinson-Therapie. Bei Auswertung der Studien zeigt sich jedoch, dass auch schon geringere Dosierungen in der Aufdosierungsphase voll wirksam sind. Deshalb empfiehlt sich, immer die Wirksamkeit der niedrigst möglichen Dosis abzuwarten und nach dem in der Fachinformation enthaltenem Aufdosierungsschema vorzugehen (z. B. Therapiebeginn mit 0,25 mg Ropinirol oder einer halben Tablette = 0,18 mg Pramipexol). Die klinische Erfahrung zeigt, dass bei Patienten mit abendlichen Symptomen auch eine Aufteilung der Dosis mit Einnahme um 18.00 Uhr und kurz vor dem Zubettgehen sinnvoll und wirksam ist.

Therapie mit Dopaminagonisten

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis von Pramipexol (Sifrol) beträgt ein halbe Tablette Sifrol 0,18 mg einmal täglich. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Dosis auf eine ganze Tablette Sifrol 0,18 mg und in Abständen von 4 Tagen weiter bis auf eine maximale Tagesdosis von 3 Tabletten à 0,18 mg erhöht werden.

Die empfohlene Initialdosis von Ropinirol (Adartrel) beträgt 0,25 mg. Die Dosis wird laut Empfehlung aus den Studien am Tag 3 auf 0,5 mg, ab der 2. Woche auf 1 mg, ab der 3. Woche auf 1,5 mg und ab der 4. Woche auf 2 mg gesteigert. Um eine optimale Wirkung zu erreichen, kann eine weitere Dosiserhöhung (z. B. ab Woche 5: 2,5 mg, ab Woche 6: 3 mg, ab Woche 7: 4 mg) notwendig werden. Dosierungen über 4 mg wurden in den Zulassungsstudien für RLS nicht untersucht.

Kontrollierte Studien

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über plazebokontrollierte, randomisierte Studien mit einer ausreichend großen Fallzahl, bei denen entweder objektive polysomnographische Parameter erfasst wurden oder die IRLS Anwendung fand. Es wurden alle Studien aufgeführt, die bis einschließlich 01. 04. 2008 in PubMed gelistet waren.

Die meisten klinischen Studiendaten sind derzeit zu den Non-Ergot-Dopaminagonisten Ropinirol und Pramipexol publiziert. Insgesamt wurden mehrere hundert Patienten mit RLS in klinischen Studien untersucht, der Großteil der Daten ist bereits publiziert.

Die Mehrzahl der Daten für **Ropinirol** und **Pramipexol** stammen aus den Zulassungsstudien der Industrie. Neben den in **Tabelle 4** aufgezeigten Studien konnten auch in Studien mit einem sog. kontrollierten Abbruch der Behandlung („Withdrawal Design“) die effiziente Behandlung der RLS-Symptome mit Pramipexol (Trenkwalder et al. 2006) und Ropinirol (Bliwise et al. 2005) nachgewiesen werden.

Tabelle 4 Therapie des RLS: Kontrollierte Studien (Definition siehe Text) mit Besserung des IRLS und/oder PLMI/PLM Arousal Index in Relation zu Plazebo oder aktiv kontrolliert (alle Studien entsprechen Evidenzklasse 1 oder A)

Substanz	Dosierung	Anzahl Patienten	Studien dauer	IRLS-Änderung	PLMI (n/h TIB)	PLMSI (n/h TST)	PLMSAI (n/h TST)	SE (%)
L-Dopa/Benserazid (↑↑)								
L-Dopa (Restex) vs. Plazebo (Trenkwalder et al. 1995)	100– 200 mg (Mittel 146 mg)	28	4 Wochen, crossover	–	45 (63)	–	42 (56)	–
L-Dopa (Restex) vs. Cabergolin (Trenkwalder et al. 2007)	200– 300 mg	361	30 Wochen	– 9,5 (–)	–	–	–	–
Non-Ergot-Dopaminagonisten (↑)								
Pramipexol (Sifrol) vs. Plazebo (Partinen et al. 2006)	0,125; 0,25; 0,5; 0,75 mg (0,125 mg Salz = 0,088 mg Base)	109	3 Wochen	– 11,9; – 15,2; – 17,0; – 15,9 (– 6,1)	max. – 53 (– 3)	max. – 27 (– 3)	max. – 3 (– 2)	max. + 8% (+ 6%)
Pramipexol (Sifrol) vs. Plazebo (Winkelman et al. 2006)	0,25; 0,5; 0,75 mg	344	12 Wochen	– 12,8; – 13,8; – 14,0 (– 9,3)	–	–	–	–
Pramipexol (Sifrol) vs. Plazebo (Oertel et al. 2007b)	0,125; 0,25; 0,5; 0,75 mg (Mittel 0,35 mg)	345	12 Wochen	– 12,3 (– 5,7)	–	–	–	–

Tabelle 4(Fortsetzung)

Substanz	Dosierung	Anzahl Patienten	Studien dauer	IRLS-Änderung	PLMI (n/h TIB)	PLMSI (n/h TST)	PLMSAI (n/h TST)	SE (%)
Ropinirol (Adartrel) vs. Plazebo (Walters et al. 2004)	0,5– 4 mg (Mittel 1,5 mg)	267	12 Wochen	– 11,2 (– 8,7)	–	–	–	–
Ropinirol (Adartrel) vs. Plazebo (Trenkwalder et al. 2004a)	0,5– 4 mg (Mittel 1,9 mg)	284	12 Wochen	– 11,0 (– 8,0)	–	–	–	–
Ropinirol (Adartrel) vs. Plazebo (Boghan et al. 2006)	0,5– 4 mg (Mittel 2,1 mg)	381	12 Wochen	– 13,5 (– 9,8)	–	–	–	–
Ropinirol (Adartrel) vs. Plazebo (Adler et al. 2004)	0,5– 6 mg (Mittel 4,6 mg)	22	4 Wochen, crossover	13,0 (24,7)	–	–	–	–
Ropinirol (Adartrel) vs. Plazebo (Allen et al. 2004)	0,5– 4 mg (Mittel 1,8 mg)	59	12 Wochen	– 1,2	–	– 38 (– 2)	– 5 (+ 2)	+ 6% (+ 1%)
Rotigotin vs. Plazebo (Stiasny-Kolster et al. 2004b)	0,5; 1,0; 2,0 mg/24 h	63	1 Woche	– 10,5; – 12,3; – 15,7 (– 8,0)	–	–	–	–
Rotigotin vs. Plazebo (Oertel et al. 2007a)	0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 mg/24 h	341	4 Wochen	– 10,5; – 15,3; – 15,7; – 17,5; – 14,8 (– 9,3)	–	–	–	–
Ergot-Dopaminagonisten (↑↑)								
Cabergolin vs. Plazebo (Stiasny-Kolster et al.)	0,5; 1,0; 2,0 mg	85	5 Wochen	– 13,1; – 13,5; – 15,7 (– 3,3)	–	–	–	–

Substanz	Dosierung	Anzahl Patienten	Studien- dauer	IRLS- Änderung	PLMI (n/h TIB)	PLMSI (n/h TST)	PLMSAI (n/h TST)	SE (%)
2004a)								
Cabergolin vs. Plazebo (Oertel et al. 2006)	2 mg	40	5 Wochen	- 23,7 (- 7,9)	- 42 (- 19)	- 43 (- 10)	- 18 (- 5)	+ 6,2% (+ 3,3%)
Cabergolin vs. L-Dopa (Trenkwalder et al. 2007)	2- 3 mg vs. 200- 300 mg	361	6- 8 Wochen	- 16,1 (- 9,5)	-	-	-	-
Pergolid vs. Plazebo (Wetter et al. 1999)	0,25- 0,75 (Mittel 0,51 mg)	30	4 Wochen, crossover	-	6 (55)	-	2 (32)	78% (55%)
Pergolid vs. Plazebo (Trenkwalder et al. 2004b)	0,25- 0,75 (Mittel 0,4 mg)	100	6 Wochen	- 12,2 (- 1,8)	- 12 (- 2)	-	- 13 (- 4)	11,3% (6,1%)

Eine offene Langzeitstudie für Ropinirol zeigt eine anhaltende Wirksamkeit der Therapie über 52 Wochen (Garcia-Borreguero et al. 2007b).

Für den Dopaminagonisten **Cabergolin** (Stiasny-Kolster et al. 2004a und 2005, Oertel et al. 2006, Trenkwalder et al. 2007) liegen ebenfalls kontrollierte Studien mit nachgewiesener Wirksamkeit bei RLS vor, obwohl keine Zulassung beantragt wurde. Bei ausgeprägtem RLS mit Symptomen tagsüber und/oder schweren Durchschlafstörungen scheinen nach klinischer Erfahrung Präparate mit einer längeren Wirkungsdauer wie Cabergolin vorteilhaft zu sein, wenn keine ausreichende Wirkung mit den zugelassenen Substanzen erreicht werden kann.

Weitere Dopaminagonisten wie **Rotigotin** (Stiasny-Kolster et al. 2004b, Oertel 2007a) und **Lisurid** (Benes 2006) in Pflasterform befinden sich für die Indikation RLS noch in der klinischen Prüfung. Für das Lisuridpflaster sind Studien mit ausreichend großer Fallzahl bisher nur als Abstract publiziert.

Vergleichende Studien der Dopaminagonisten liegen nicht vor.

Zusammenfassend muss bei der Therapie mit Dopaminagonisten bei RLS betont werden, dass eine individuelle Titration und Dosisanpassung und ggf. auch zeitliches Splitting der Dosis notwendig sein kann, um eine optimale Beschwerdelinderung zu erreichen. Ein derartig individuell differenziertes Therapieregime bildet sich in den derzeitigen Therapiestudien nicht ab.

Nebenwirkungen

Beim klinischen Einsatz ist neben der Wirkung auf die RLS-Beschwerden auch das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen und es gilt natürlich auch zu prüfen, auf welche Datenbasis sich die erhobenen Ergebnisse stützen. Dies war jedoch noch nicht Gegenstand dieser Übersicht.

Die Nebenwirkungen sämtlicher Dopaminagonisten – insbesondere in den ersten 4 Wochen der Behandlung – sind überwiegend Übelkeit, Benommenheit und orthostatische Dysregulation. Wegen spezifischer Nebenwirkungen der Ergot-Agonisten wie Herzklappenfibrosen und pleuraler Fibrosen gelten Ergot-Agonisten bei der Parkinson-Erkrankung derzeit nicht mehr als Medikamente erster Wahl,

wenn ein Dopaminagonist indiziert ist (Zanettini et al. 2007). Werden Ergot-Agonisten wie Pergolid oder Cabergolin jedoch bei Morbus Parkinson oder auch bei RLS-Patienten aus individuellen Indikationen verabreicht, wird eine Kontrolle des Herzechobefundes alle 6 Monate empfohlen.

Spezifische Nebenwirkung bei Therapie des RLS: Augmentation

Die Augmentation gilt als wichtigste Komplikation insbesondere dopaminerger Therapien (Allen u. Earley 1996). Sie wurde für L-Dopa, aber auch für Dopaminagonisten beschrieben. Neuere Definitionskriterien wurden 2007 publiziert (Garcia-Borreguero et al. 2007a). Augmentation bezeichnet einen früheren Beginn der Symptomatik im 24-Stunden-Verlauf, ein schnelleres Einsetzen der Beschwerden, wenn sich die Patienten in Ruhe befinden und/oder ein Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie. Eine Wiederzunahme der Intensität der Beschwerden gilt als weiteres Symptom der Augmentation, kann aber auch ein Nachlassen der Wirksamkeit der aktuellen Dosierung des verabreichten Medikaments sein (Toleranz). Ergebnisse über die Häufigkeit von Augmentation zeigen in einer doppelblinden Untersuchung (Trenkwalder et al. 2007) ein höheres Risiko für Cabergolin und für L-Dopa/Benserazid ein dosisabhängiges Risiko, das jedoch insgesamt geringer erscheint als in offenen und retrospektiven Fallserien. Schon Dosierungen über 200 mg/24 h können zu Augmentation führen. Bei relevanter Augmentation ist eine Umstellung der Therapie die Methode der Wahl. Bei Augmentation unter L-Dopa sollte man auf Dopaminagonisten, evtl. auch in kleineren Dosierungen mit Dose Splitting oder Opiattherapie, bei Augmentation unter Dopaminagonisten auf Opiate umstellen. Studien hierzu sind noch nicht verfügbar.

Therapie mit nicht-dopaminergen Substanzen

Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika können Opioide angewandt werden. Kontrollierte Erfahrungen liegen bisher nur mit **Oxycodon** vor (Walters et al. 1993). Die Therapie mit Opiaten ist im klinischen Alltag, insbesondere bei Komplikationen der dopaminergen Therapie, durchaus verbreitet, obwohl keine ausreichenden Studienergebnisse existieren. **Tilidin** oder **Tramadol** sind die unter Experten am meisten verwendeten Substanzen in Deutschland. Kombinationen von Opiaten mit dopaminergen Substanzen sind möglich, aber ebenso wenig untersucht. Alternativ können **Carbamazepin** oder **Gabapentin** (bis 1800 mg, aufgeteilt in mehrfachen Dosierungen; Garcia-Borreguero et al. 2002) verabreicht werden. Eine offene Studie zeigt eine teilweise Wirksamkeit von **Pregabalin** bei RLS (Sommer et al. 2007).

Kurz wirksame Benzodiazepine oder strukturverwandte Substanzen können in Einzelfällen in einer Kombinationstherapie indiziert sein, wenn unter dopaminergen Substanzen vermehrte nächtliche Wachphasen oder Einschlafstörungen auftreten. Diese oder andere Kombinationen von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen sind bislang wissenschaftlich nicht untersucht.

Anmerkungen für Österreich

In Österreich sind nur L-Dopa (Restex Tabletten und Retardkapseln) und Pramipexol (Sifrol) spezifisch für die Behandlung des RLS zugelassen. Ropinirol (Requip) ist frei verschreibbar und erstattungsfähig, der Einsatz beim RLS ist jedoch off-label. Adartrel steht in Österreich nicht zur Verfügung, da eine Zulassung von Ropinirol für RLS von GSK Wien nicht angestrebt wurde.

Therapieempfehlung:

Beim intermittierenden RLS mit nur sporadischen Beschwerden L-Dopa. In allen anderen Fällen eines behandlungsbedürftigen RLS Einstellung auf einen Dopaminagonisten in möglichst niedriger Dosis, z. B. Pramipexol 0,18 mg.

Anmerkungen für die Schweiz

In der Schweiz sind für die Behandlung des RLS Madopar, Madopar DR (ein Kombinationspräparat aus Standard- und Slow-Release-Madopar), Madopar LIQ, Sifrol und Adartrel offiziell kassenzulässig. Weitere Dopaminagonisten, Antiepileptika oder Opiate können bei der nötigen medizinischen Sorgfalt auch off-label eingesetzt werden.

Therapieempfehlung:

Bei den L-Dopa-Präparaten Bevorzugung bei leichten (nur abendlichen Beschwerden) oder intermittierenden RLS-Formen der DR-Form wegen seiner längeren Halbwertsdauer, wobei die Dosis 250 mg pro Tag nicht überschreiten sollte. Die Dopaminagonisten sollen wegen den relativ häufigen Nebenwirkungen sehr langsam aufdosiert werden mit dem Ziel, die kleinste wirksame Dosis zu finden. Für Adartrel kann gelegentlich eine Steigerung bis 2,0– 4,0 mg und für Sifrol bis 0,5– 1,5 mg sinnvoll und nötig sein. Als Antiemetikum gegen Übelkeit und Erbrechen soll ausschließlich Domperidon (Motilium) eingesetzt werden in einer Dosierung von 3 × 10 mg. Bei bekanntermaßen empfindlichen Personen soll der Motilium-Schutz schon 3 Tage vor den Dopaminagonisten begonnen werden.

Vor Beginn einer rein medikamentösen Therapie sollte der Patient nicht nur über allfällige Nebenwirkungen aufgeklärt werden, sondern auch darüber, dass der Einsatz des Medikaments nach heutigem Wissensstand den Krankheitsprozess nicht aufhält. Viele Patienten profitieren auch vom Kontakt mit den lokalen Patientenvereinigungen.

Selbsthilfegruppen

- Deutsche RLS-Vereinigung e. V.: www.restless-legs.org
- Schweizer RLS-Vereinigung: www.restless-legs.ch
- Österreichische RLS-Vereinigung: www.restless-legs.at

Expertengruppe

Dr. Heike Benes, Institut für Schlafmedizin „Somnibene“, Schwerin

PD Dr. Magdolna Hornyak, Psychiatrische Universitätsklinik, Freiburg

Prof. Dr. Karin Stiasny-Kolster, Neurologische Universitätsklinik, Marburg

Prof. Dr. Claudia Trenkwalder, Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel, Universität Göttingen

PD Dr. Juliane Winkelmann, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, und Helmholtz-Zentrum, München

Für Österreich: Prof. Dr. Birgit Högl, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck

Für die Schweiz: PD Dr. Johannes Mathis, Neurologische Klinik, Universität Bern

Federführend: Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder, Paracelsus-Elena-Klinik, Klinikstraße 16, 34128 Kassel

E-Mail: ctrenkwalder@gmx.de

Die Leitlinie wurde korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Endgültig verabschiedet in einer E-Mail Konsensusbildung bis zum 01. 04. 2008. Die einzelnen Paragraphen der Leitlinie wurden unter den Mitgliedern der Gruppe aufgeteilt, die endgültige Leitlinie wurde von allen Mitgliedern gelesen und kommentiert und stellt einen Konsensus der Mitglieder dar.

Literatur

- Adler CH, Hauser RA, Sethi K, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004;62: 1405– 1407.
- Allen RP. Improving RLS diagnosis and severity assessment: Polysomnography, actigraphy and RLS-sleep log. *Sleep Med* 2007;8(Suppl 2):S 13-S 18.
- Allen RP, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907– 914.
- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205– 213.
- Allen RP, Picchiotti 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– 119.
- Bassetti C, Mauerhofer D, Gugger M, et al. Restless legs syndrome: A prospective clinical study of 55 patients. *Eur J Neurol* 2001; 45:67– 74.
- Benes H. Transdermal lisuride: First efficacy and tolerability study in patients with severe restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006; 7:31– 35.
- Benes H, Kurella B, Kummer J, et al. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: A double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999;22:1073– 1081.
- Benes H, Walters AS, Allen RP, et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):S 401-S 408.
- Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:141– 147.
- Boghan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17– 27.
- Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel WH, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a world association of sleep medicine – international restless legs syndrome study group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007a;8:520– 530.
- Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007b;8:742– 752.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573– 1579.
- Happe S, Benes H, Hornyak M, et al. Begutachtung des Restless Legs Syndroms. Eine Konsensempfehlung. *Med Sachverständige* 2006;102:152– 158.
- Hornyak M, Feige B, Riemann D, et al. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169– 177.
- Hornyak M, Kotterba A, Trenkwalder C, and members of the study group “ motor disorders ” of the German Sleep Society. Indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *Somnologie* 2001;5:159 – 162.
- ICSD-2. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. (ICSD-2): Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Littner M, Kushida CA, Anderson WM, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003;26:337– 341.
- Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040– 1046.
- Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. on behalf of the Rotigotine SP 709 Study Group. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2007a;9:228– 239.
- Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007b;22(2):213– 219.
- Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study – the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7: 407– 417.
- Rajaram SS, Walters AS, England SJ, et al. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27:767– 773.
- Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz GM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and

- without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347– 350.
- Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome (RLS). *Neurology* 2004a;63:2272– 2279.
- Stiasny-Kolster K, Garcia-Borreguero D, Saletu B, et al. Rotigotine in the treatment of moderate to severe idiopathic restless legs syndrome – a double-blind placebo-controlled multi-center dose-finding study. *Eur J Neurol* 2005;12:95.
- Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller JC, et al. Validation of the “ L-DOPA test” for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1333– 1339.
- Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, et al. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004b;19:1432– 1438.
- Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 2004c;127(Pt4): 773– 782.
- The International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), Walters AS. Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634– 642.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: Results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696– 703.
- Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: Results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004a;75: 92– 97.
- Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome – The Pearls Study. *Neurology* 2004b;62:1391– 1397.
- Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: A double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681– 688.
- Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, et al. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21: 1404– 1410.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121– 132.
- Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, et al. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:1414– 1423.
- Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327– 332.
- Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944– 950.
- Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52:297– 302.
- Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2006;10:179– 183.
- Winkelmann J, Prager M, Lieb R, et al. “ Anxietas tibiaram” . Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005;252:67– 71.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalizadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;8:1000– 1006.
- Winkelman JW, Sethi D, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67: 1034– 1039.
- Zanettini R, Antonini A, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39– 46.
- Zucconi M, Ferri R, Allen RP, 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– 183.