

Das Restless-legs-Syndrom

Klinik – Differenzialdiagnose – Therapie

Susanna Frigerio, Johannes Mathis

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) betrifft häufiger ältere Personen und Frauen, kann aber in jedem Alter, auch bereits in der Kindheit, beginnen. Der Schweregrad der Krankheit reicht von seltenen Episoden bei längeren Reisen bis zu schwersten Schlafstörungen und der Unmöglichkeit, an gesellschaftlichen Anlässen teilzunehmen. Als Ursache des primären (idiopathischen) RLS wird eine genetisch bedingte Dysfunktion im Dopamin- und Opiatneurotransmittersystem im Zentralnervensystem postuliert. Eisenmangel, Nierenerkrankungen oder Polyneuropathien spielen eine wichtige Rolle beim sekundären RLS. Nach der kausalen Therapie der sekundären RLS-Formen erfolgt die rein symptomatische Behandlung beim idiopathischen und beim sekundären RLS primär mit nicht ergotaminwirksamen Dopaminagonisten oder L-Dopa, sekundär mit Antiepileptika und Opiaten.



Dr. med. S. Frigerio



PD Dr. med.
J. Mathis

dies eine positive Familienanamnese, gehäufte periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) sowie ein gutes Ansprechen auf dopaminerge Medikamente. Zu den assoziierten

Kriterien gehören ein schwer gestörter Nachtschlaf und ein progredienter Verlauf, aber ein stets unauffälliger klinischer Befund, zumindest bei der idiopathischen RLS-Form.

Klinische Diagnose des RLS

Die diagnostischen Kriterien des RLS wurden durch die internationale RLS-Studiengruppe (IRLSSG) festgelegt und wurden kürzlich überarbeitet (1) (Tabelle 1).

Die Beschreibungen der subjektiven Empfindungen durch die Betroffenen sind individuell sehr unterschiedlich, wie zum Beispiel «Mäuse in den Muskeln» oder «Coca-Cola in den Venen». Am häufigsten werden die Empfindungen tief im Muskel oder in den Knochen sitzend lokalisiert, ganz im Gegensatz zu den oberflächlich in der Haut lokalisierten Polyneuropathiebeschwerden. Über eigentliche Schmerzen berichten bis zu 50 Prozent der Patienten, insbesondere in Situationen mit eingeschränkter Bewegungsfreiheit (Flugzeugreisen, Theaterbesuch). Am häufigsten sind die Unterschenkel betroffen, andere Körperteile wie Arme, Hüften, Genitalien oder selten das Gesicht können im Verlauf auch betroffen werden. Der isolierte Befall der oberen Extremität ist aber eine Rarität. Eine Folge dieser sensiblen Empfindungen im Wachzustand stellen die mehr oder weniger willkürlichen pseudo-periodischen Bewegungen dar, welche als «dyskinesia while awake» oder als periodische Beinbewegungen im Wachzustand (PLMW = periodic leg movements while awake) bezeichnet werden. Sie betreffen einzelne Gliedmassen oder den ganzen Körper, treten selten sogar im Stehen auf, verschwinden jedoch beim Gehen.

Symptome bei Inaktivität, Linderung während der Bewegung

Diese unangenehmen Sensationen treten vorwiegend während Inaktivität auf, hauptsächlich im Sitzen oder im Liegen, und bessern sich bei jeglicher Form körperlicher oder geistiger Aktivität. Eine Besserung tritt oft nur während der Bewegung ein, und die Beschwerden können unmittelbar nach dem Hinsetzen oder Hinlegen wieder beginnen. Ausser durch Herumgehen kann das Unwohlsein einer Extremität auch durch Bewegung anderer Körperteile re-

duziert werden. Stricken und PC-Spiele beispielsweise vermögen die Beschwerden in den Beinen zu lindern, ebenso das Reiben der Beine oder ein kaltes und, weniger oft, ein heisses Bad. Die Erleichterung wird unmittelbar bei Beginn einer Aktivität empfunden. Nach dem Hinsetzen oder Hinlegen treten die Symptome mit unterschiedlichen Latenzzeiten wieder auf. Je kürzer die Latenz, desto schwerer ausgeprägt ist das RLS, und damit stellt diese Latenz eine einfache Masseinheit für den klinischen Verlauf dar. Im späteren Verlauf kann bei schwerer Form die Akzentuierung der Beschwerden am Abend wie auch der Einfluss körperlicher Aktivität geringer werden. Bei schwer betroffenen Patienten, die eine Erleichterung durch Aktivität verneinen, sollte nachgehakt werden, ob dies auch bei Krankheitsbeginn schon der Fall war (2, 3).

Vier Diagnosekriterien sind essenziell, aber trotzdem nicht spezifisch

Fehlt eines der vier essenziellen Kriterien, so ist die Diagnose eines RLS nicht mit Sicherheit zu stellen. Obschon unerlässlich für die Diagnose, sind die vier essenziellen Kriterien aber auch nicht für ein RLS spezifisch. Zum Beispiel können Patienten mit einer Small-fibre-Neuropathie durchaus alle vier essenziellen Kriterien erfüllen. Um so wichtiger und wertvoller

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Restless-legs-Syndroms

Essenzielle Kriterien

- Drang, die Extremität zu bewegen, oft mit Gefühlsstörungen/Zuckungen
- Zunahme in Ruhe, sitzend und liegend
- Besserung bei Bewegung, mindestens während der Bewegung
- Zunahme am Abend und in der Nacht (zirkadianer Einfluss)

Supportive Kriterien

- positive Familienanamnese
- Ansprechen auf dopaminerge Medikation
- PLM (periodische Beinbewegungen im Schlaf und im Wachzustand)

Assoziierte Zeichen

- Zunahme im mittleren und höheren Alter
- Schlafstörungen
- neurologisch unauffällig bei idiopathischer Form

sind zur Sicherung der Diagnose die assoziierten und supportiven Charakteristika. Verschiedene Studien zeigten in mehr als 50 Prozent der Fälle mit idiopathischem RLS eine positive Familienanamnese. In unserer eigenen Studie (4) hatten Patienten mit Symptomen vor dem 35. Altersjahr signifikant häufiger eine positive Familienanamnese (40%) als Patienten mit einem späteren Beschwerdebeginn (25%). Bei über 90 Prozent der Patienten haben dopaminerge Medikamente zumindest zu Beginn des Leidens eine positive Wirkung auf die Beschwerden, was die Diagnose unterstützt. Später, bei fortschreitender Krankheit, kann die therapeutische Wirkung schwächer werden und teilweise ganz verloren gehen.

Periodische Beinbewegungen (PLM)

Bei mehr als 80 Prozent aller Patienten persistieren unwillkürliche, sogenannte periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) (5). Die Anzahl der PLMS pro Stunde Schlaf oder sogar im Wachzustand (PLMS-Index) wurde oft als objektives Mass für die Schwere des RLS verwendet und Werte von mehr als 15/Stunde werden beim Erwachsenen als abnormal betrachtet (bei Kindern > 5/h) (6).

Alter und Geschlecht

Die Symptome des RLS können in jedem Alter beginnen, in 12 Prozent der Fälle bereits vor dem zehnten Lebensjahr. Zu Beginn sind die Beschwerden oft mild. Eine progrediente Ver-

schlechterung ist jedoch charakteristisch, und Remissionen sind eher selten. Patienten mit frühem Symptombeginn (vor dem Alter von 35–45 Jahren) haben öfters eine positive Familienanamnese, während bei Patienten mit einem späteren Beginn nicht selten sekundäre Auslöser wie Nierenleiden, Polyneuropathie und Eisenmangel bestehen. Bei spät beginnenden sekundären Formen des RLS ist der Verlauf rascher progredient, während bei früh auftretendem RLS eher eine langsame Progression zu beobachten ist. Viele Patienten mit frühem Beginn suchen erst nach dem Alter von 40 Jahren medizinische Hilfe, wenn die Beschwerden stärker werden. Während der Schwangerschaft berichten bis zu 25 Prozent

Tabelle 2: Differenzialdiagnose des RLS anhand der klinischen Hauptsymptome

Parästhesien und Schmerzen	
Polyneuropathie (PNP)	Die sensorischen Symptome werden häufig als Taubheitsgefühl oder als brennende Schmerzen beschrieben und oberflächlich «in der Haut» lokalisiert; fehlende zirkadiane Rhythmik, Akzentuierung während der Nacht möglich, keine oder nur geringe Erleichterung durch Bewegung und Umhergehen. PNP ist eine häufige Ursache von sekundärem RLS.
Burning-feet-Syndrome, Erythromelalgie (13)	Symmetrische brennende Empfindungen in beiden Füßen oder weiteren Körperteilen; begleitende Hautrötung und erhöhte Hauttemperatur; initial episodisches Auftreten; Auslösung durch körperliche Aktivität oder warme Umgebungstemperatur.
Positional Discomfort	Auch beim Gesunden nach längerem Sitzen, aber nie im Liegen. Erleichterung durch einfachen Positionswechsel im Gegensatz zum RLS, bei dem Beschwerden auch nach Positionswechsel rasch wieder auftreten.
enger Spinalkanal, lumboradikuläre Schmerzen	Maximaler Schmerz beim Abwärtsgen, keine Linderung durch Stillstehen, sondern erst im Sitzen. In liegender Position Schmerzmaximum in Rückenlage, Besserung durch Seitenlage mit angezogenen Knien.
PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)	Schmerzzunahme beim Gehen, Erleichterung schon beim Stillstehen, nicht erst beim Sitzen oder Hinlegen.
Arthritis/Arthrose der unteren Extremität	Anlaufschmerz vorwiegend im Gelenkbereich, keine zirkadiane Rhythmik, aber nächtliche Exazerbation bei entzündlicher Genese.
Morton-Neuralgie/Tarsaltunnelsyndrom	Belastungsabhängige brennende Schmerzen in umschriebenem Innervationsgebiet. Keine zirkadiane Rhythmik.
Varikosis	Schweregefühl der Beine, häufig schmerzhaft Spannung in den Waden; Hautveränderungen im fortgeschrittenen Stadium. Linderung durch Hochlagern.
Unwillkürliche Bewegungen, Zuckungen, Krämpfe	
Painful-legs-and-moving-toes-Syndrom	Unwillkürliche unregelmässige Fuss- und Zehenbewegungen, unangenehmes Gefühl in den Füßen. Kein Bewegungsdrang, keine Verschlechterung in Ruhe, keine Besserung, sondern eher Zunahme durch Bewegung. Kein zirkadianes Muster, einseitiger Beginn möglich, keine Insomnie (Verschwinden im Schlaf).
nächtliche Wadenkrämpfe	Meist Kontraktion eines einzigen Muskels; prominent palpierbarer Muskelbauch. Erleichterung durch Dehnen des betroffenen Muskels. Auftreten in zweiter Tageshälfte oder nachts. Keine begleitenden sensiblen Symptome.
willentliche Fussbewegungen (Fussklopfen/Wippen)	Auftreten bei nervösen Individuen. Keine unangenehmen sensiblen Symptome, kein Bewegungsdrang. Keine zirkadiane Symptomatik. Kann in der Einschlafphase auftreten im Sinne einer Einschlafstereotypie (hypnagoger Fusstremor).
Painful-Fasciculation-Syndrom	Lebhafte und schmerzhaft Faszikulationen in den Beinen, seltener in den Armen oder am Rumpf. Besserung in Ruhe!
Bewegungsdrang	
neuroleptikainduzierte Akathisie	Generelle oder innere Unruhe, Bewegungsdrang im gesamten Körper. Keine Parästhesien oder unangenehmen Empfindungen, keine Schmerzen, kein zirkadianes Muster der Beschwerden. Keine positive Familienanamnese. Verwendung von Dopaminantagonisten (Neuroleptika, Antiemetika etc).
hypotensive Akathisie	Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie auftretend, innere Unruhe im Sitzen, Akzentuierung in den Beinen möglich. Erleichterung durch Umhergehen. Kein Auftreten der Symptomatik im Liegen, keine zirkadiane Rhythmik.
Insomnie	
psychophysiologische Insomnie	Einschlaf- und Durchschlafschwierigkeit, «angelartiges Verhalten» mit verstärkter Besorgnis, nicht einschlafen zu können. Psychologische Belastung mit erhöhtem Puls und erhöhter Hauttemperatur.
Depression	Agitierte Depression mit vermehrtem Bewegungsdrang und genereller innerer Unruhe. Keine Akzentuierung der Symptomatik in den Beinen, keine zirkadiane Rhythmik.

der Frauen über RLS-Symptome. In den meisten Fällen verschwinden die Beschwerden nach der Niederkunft wieder. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Frauen, welche mehr als zwei Schwangerschaften hatten, das Risiko eines chronisch fortschreitenden RLS erhöht ist, was vielleicht auch die höhere Prävalenz des RLS bei Frauen allgemein erklärt (7).

Schlafstörungen

Schwere Ein- oder Durchschlafstörungen lassen sich bei bis zu 90 Prozent der Patienten nachweisen (4), vergleichsweise selten wird jedoch eine starke Schläfrigkeit während des Tages festgestellt. Ein RLS stellt umgekehrt mit etwa 20 Prozent eine sehr häufige Ursache von Insomnie dar. Bei Insomniepatienten sollte deshalb stets nach der Möglichkeit eines RLS gefragt werden. Ein Teil der RLS-Patienten kann abends relativ rasch einschlafen und erlebt erst nach dem erneuten Erwachen einige Stunden später wegen der RLS-Beschwerden eine Durchschlafinsomnie. Dies erklärt sich einerseits durch die individuellen Unterschiede im zirkadianen Verlauf der RLS-Beschwerden und andererseits durch den zunehmenden Schlafdruck. Bei einer sehr kurzen Einschlaf latenz können die Patienten einschlafen, bevor die RLS-Symptome auftreten.

Neurologische Befunde

Typischerweise ist die klinisch neurologische Untersuchung beim idiopathischen RLS normal, insbesondere sind Muskelkraft, Muskelreflexe und Lage- wie auch Vibrations sinn erhalten, und es finden sich auch keine Muskelatrophien. Gezielt sollte in der Untersuchung nach Zeichen der Polyneuropathie gesucht werden, wie fehlende Achillessehnenreflexe und reduziertes Vibrationsempfinden an den Füßen. Eine autonome Neuropathie sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn sich die Schweißbildung an den Füßen verändert hat und wenn eine trockene Haut oder fehlende Behaarung distal an den Unterschenkeln und am Fussrücken vorliegen. Bei diesen Patienten ist eine elektrophysiologische Untersuchung (einschliesslich der vegetativen Nervenfasern) empfohlen. Im Fall einer nachgewiesenen Polyneuropathie sollte mittels zusätzlicher Blutuntersuchungen nach behandelbaren Ursachen der Polyneuropathie gesucht werden.

Klinische Differenzialdiagnose des RLS

Bei Verdacht auf ein RLS sollen nicht nur die vier essenziellen Kriterien und allenfalls die supportiven Kriterien bestätigt, sondern auch systematisch die wichtigsten Differenzialdia-

gnosen durchdacht werden. In der Praxis ist es zweckmässig, die Differenzialdiagnose (DD) und die ätiologischen Abklärungen hinsichtlich sekundärer RLS-Formen parallel voranzutreiben, wobei die DD je nach Leitsymptom unterschiedlich gewichtet werden muss (Tabelle 2).

Komorbiditäten

Der diagnostische Prozess wird besonders schwierig wenn gleichzeitig mehrere Komorbiditäten vorliegen. Eine Polyneuropathie kann einerseits oberflächlich lokalisierte brennende Schmerzen verursachen und andererseits die Ursache eines sonst typischen RLS darstellen. Hier ist oft viel Geduld vonseiten des Arztes nötig, um die Symptome korrekt zuzuordnen. Wichtig ist dies vor allem im Hinblick auf die Erwartungen des Patienten bei der Behandlung. Es ist fatal, wenn der Patient erwartet, dass sich alle Beschwerden durch ein einziges Medikament bessern werden, obschon der Arzt sich im Klaren ist, dass nur ein Teil der Symptome auf eine spezifische Therapie ansprechen wird. Bei RLS-Patienten mit schweren Lumboischialgien und Verdacht auf einen engen Spinalkanal ist die Frage eines chirurgischen Vorgehens besonders schwierig zu beantworten. Immer wieder werden Patienten mit RLS wegen Fehldiagnosen (Hüftarthrose, Varikosis etc.) unnötigerweise operiert.

Depression und Schlafstörungen

Bis zu 90 Prozent der RLS-Patienten leiden an einer Insomnie und bis zu 60 Prozent an einer konkomittierenden Depression oder Angststörung (8). Umgekehrt findet sich bei bis zu 20 Prozent der Insomniepatienten ein RLS, aber noch viel häufiger eine Depression als Ursache der Ein- oder Durchschlafstörung. Bei der psychophysiologischen Insomnie wird ein ungünstiges, «angelerntes» Verhalten zusammen mit einer verstärkten Besorgnis, nicht einschlafen zu können, postuliert. Obwohl die ursprüngliche Ursache der Schlafstörung oft längst verschwunden ist, hat der Betroffene gewisse Verhaltensweisen und Ängste weiterhin beibehalten. Diese bewirken nicht nur eine psychologische Belastung, sondern führen auch zu physischer Aktivierung mit erhöhtem Puls und erhöhter Hauttemperatur. An diese Komponente einer Insomnie sollte auch gedacht werden, wenn unter Therapie des RLS der Bewegungsdrang zwar verschwindet, das Einschlafproblem jedoch persistiert.

Apparative Diagnostik bei RLS

Polysomnografie

Die Polysomnografie (PSG) ist zur Diagnose des RLS meist unnötig. Eine PSG mit der Frage

nach PLMS kann aber bei Patienten mit atypischem RLS, welche nicht auf eine dopaminerge Therapie angesprochen haben, oder bei Verdacht auf ein Schlafapnoesyndrom aufschlussreich sein. Der diagnostische Wert der PLMS ist aber beschränkt, weil diese auch bei bis zu 58 Prozent der älteren (> 60 Jahre) gesunden, asymptomatischen Personen ohne jegliche Beschwerden und bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Narkolepsie, REM-Schlafverhaltensstörung sowie bei Kindern mit einem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHD) nachgewiesen werden können. In der höheren Altersgruppe sollte eher das Fehlen von PLMS dazu führen, die RLS-Diagnose kritisch zu hinterfragen. Weil jüngere, gesunde Personen seltener PLMS aufweisen, kann hier das Vorhandensein dieses Markers die RLS-Diagnose besser unterstützen. Das Fehlen von PLMS schliesst ein RLS auch nicht aus, weil zirka 20 Prozent der RLS-Patienten in einer einmaligen Polysomnografie keine abnorme Häufigkeit von PLMS aufweisen.

Fussaktimetrie

Einfacher kann anstelle der aufwendigen PSG die ambulante «Fussaktimetrie» eingesetzt werden. Die oben erwähnten Einschränkungen gelten grundsätzlich auch für diese Untersuchung. Weil hier aber meist über mehrere Nächte abgeleitet wird, dürften falschnegative Resultate doch seltener sein. Ein völliges Fehlen von PLMS sollte dann vor allem bei atypischen RLS-Beschwerden zu einem noch kritischeren Hinterfragen der RLS-Diagnose motivieren.

Tabelle 3: Zusatzuntersuchungen

Laborchemisch

- rotes und weisses Blutbild
- Elektrolyte inkl. Natrium, Kalium, Magnesium
- Kreatinin, Harnstoff, Glukose, HbA_{1c}, evtl. Glukosebelastungstest
- Eisen, Ferritin, Transferrin
- Vitamin B₁₂, Folsäure
- TSH
- evtl. Schwangerschaftstest
- bei klinischem Verdacht auf Polyneuropathie zusätzlich: Blutsenkungsreaktion; Serumelektrophorese, Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper, Serumtiter: Lyme-Borreliose, HIV

Neurophysiologisch

- Polyneuropathie-Screening inklusive autonomer Testung
- Aktigrafie über 3 bis 6 Nächte zum Nachweis von PLMS
- Polysomnografie, Suggested-Immobilization- und L-Dopa-Test in besonderen Situationen

Suggested-Immobilization-Test

Als weitere Möglichkeit zur Erhärtung der klinischen Verdachtsdiagnose hat sich der Suggested-Immobilization-Test bewährt (9). Der Patient muss sich während 60 Minuten sitzend im Bett aufhalten, wobei zur Erfassung der Beinbewegungen (PLMW) von beiden Mm. tibialis anteriores ein EMG mit Oberflächenelektroden abgeleitet wird. Alle 15 Minuten wird zudem auf einer visuellen Analogskala das Ausmass der subjektiven RLS-Beschwerden des Patienten erfragt.

L-Dopa-Test

Der L-Dopa-Test umfasst eine einmalige L-Dopa-Gabe abends. Berichtet der Patient über eine Beschwerdeminderung oder gar Beschwerdefreiheit, kann von einem RLS ausgegangen werden, sofern die übrigen Kriterien (Hauptkriterien) zur Diagnosestellung ebenfalls erfüllt sind.

Laboruntersuchungen

Die häufigsten Ursachen eines sekundären RLS stellen die chronische Niereninsuffizienz, die Schwangerschaft, der Eisenmangel sowie eine Polyneuropathie dar. Laborchemisch soll zum Ausschluss eines sekundären RLS, welches meist eine kausale therapeutische Konsequenz umfasst, eine gezielte Diagnostik durchgeführt werden, wie in *Tabelle 3* dargestellt. Beim Ferritinwert gilt es zu beachten, dass nicht die üblichen Normwerte benützt werden sollten. Bei RLS gilt bereits ein Ferritinwert unter 50 µg/l als abnorm, ideal sind Werte über 100 µg/l.

Wenn eine Polyneuropathie oder eine Small-Fibre-Neuropathie klinisch oder elektrophysiologisch vermutet wurde, sind ergänzende Laboruntersuchungen angezeigt, um behandelbare Ursachen zu eruieren: Diese umfassen den Glukosetoleranztest und weitere laborchemische Untersuchungen zum Ausschluss behandelbarer Ursachen wie Vitaminmangel, Malabsorption, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Äthylismus, Borreliose, HIV, Leishmaniose und Paraneoplasien.

Nicht pharmakologische Therapie bei RLS

Zum Zeitpunkt der ersten Konsultation beim Arzt hat der Betroffene meistens schon mehrere nicht pharmakologische Behandlungsversuche wie nächtelange Spaziergänge, kühlende Fussbäder oder Massagen hinter sich. Meistens sind diese Methoden jedoch ungenügend beziehungsweise zu kurz wirksam, als dass danach ein Einschlafen gelingen könnte.

Was gelegentlich noch verbessert werden kann, ist die Schlafhygiene mit dem Ziel, das Maximum an Schlafdruck zur Bettgezeit zu erreichen. Man sollte den RLS-Patienten vor abendlichem Koffeinkonsum, Alkoholkonsum oder Einnahme schwerer Mahlzeiten abraten. Zudem sollten regelmässige Bettzeiten eingehalten und die Tagesaktivitäten gegen Abend gering gehalten werden sowie das Schlafzimmer ausschliesslich zum Schlafen benutzt werden. Tagesschlafchen sind nach Möglichkeit zu vermeiden!

Substanzen, welche ein RLS verstärken oder auslösen können (Neuroleptika, Antiemetika, Antidepressiva [SSRI, Mirtazapin, Amitriptylin], Betablocker sowie Genussmittel wie Schokolade, Koffein und Alkohol), müssen nach Möglichkeit abgesetzt beziehungsweise ersetzt werden, insbesondere wenn ein zeitlicher Zusammenhang der Medikation mit dem Auftreten oder einer Verschlechterung des RLS eruiert werden kann!

Medikamentöse Therapie bei RLS

Eisensubstitution

Eine ursächliche Therapie ist nur beim sekundären RLS möglich (10, 11). Insbesondere sollte ein Eisenmangel bereits bei Serumferritinwerten < 50 µg/l substituiert werden. Die Eisentabletten sollten ausserhalb der Mahlzeiten eingenommen werden, zusammen mit Vitamin-C-haltigen Fruchtsäften. Nach zirka drei bis sechs Monaten Eisensubstitution sollte das Ferritin kontrolliert werden. Ein idealer Ferritinwert sollte über 100 µg/l, aber mindestens über 50 µg/l liegen. Falls der Ferritinwert trotz oraler Substitution nicht genügend angestiegen ist, muss intravenös substituiert werden.

Dopaminerge Therapie

Bei klar eingeschränkter Lebensqualität soll nicht zu lang mit einer potenziell sehr wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapie zugewartet werden. Als Mittel der ersten Wahl gelten dopaminerge Medikamente, welche oft schon in geringen Dosen wirksam sind. Das Ansprechen auf eine dopaminerge Behandlung gilt als supportives Diagnosekriterium des idiopathischen und sekundären RLS.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptomatik ist eine Therapie mit L-Dopa oder Dopaminagonisten die Therapie erster Wahl bei RLS. Zahlreiche Therapiestudien haben für beide Präparategruppen eine signifikante Wirkung im Vergleich zu Placebo sowohl auf die subjektiven Symptome wie auch auf die PLMS gezeigt. In der Schweiz sind L-Dopa (Madopar®; alle galenische Formen), Pramiprexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®) kassenzulässig. Bereits nied-

rig dosiert bewirken dopaminerge Substanzen in über 90 Prozent der Fälle eine Linderung der Symptome.

Augmentation ist häufigstes Problem dopaminerger Therapie

Als häufigstes Problem bei einer länger dauernden Medikation mit L-Dopa hat sich in den letzten Jahren eine paradoxe Verschlechterung der RLS-Beschwerden in 50 bis 80 Prozent der Fälle gezeigt, welche als Augmentation bezeichnet wird (12). Diese ist gekennzeichnet durch ein früheres Auftreten der Symptome am Tag (mindestens zwei Stunden früher als vor der Therapie), eine Ausbreitung der Symptome von den Unterschenkeln auf weitere Körperregionen (z.B. Arme), eine kürzere Latenz zwischen Beginn der Ruhephase (abliegen oder absitzen) bis zum Auftreten der Beschwerden sowie eine Zunahme der Intensität der Beschwerden. Oft ist die Augmentation auch von einem Rebound der Beschwerden bereits am frühen Morgen begleitet. Das Risiko der Augmentation ist vermutlich unter Therapie mit einem Retardpräparat (Madopar® DR oder Sinemet® CR) weniger hoch, liegt aber immer noch bei 30 Prozent. Wenn die Augmentation unter L-Dopa auftritt, soll ein Wechsel auf Dopaminagonisten eingeleitet werden. Auch unter Dopaminagonisten kann in zirka 5 bis 30 Prozent der Fälle eine Augmentation auftreten. In diesem Fall kann primär noch versucht werden, die RLS-Beschwerden durch eine vorsichtige Dosiserhöhung und mehrere über den Tag verteilte Dosen zu therapieren. Wenn dies aber misslingt, muss ein Wechsel auf Opiate oder Antiepileptika vorgenommen werden. In jedem Fall von Augmentation sollen auch der Eisenspiegel und der Ferritinwert nachkontrolliert werden. Ein relativer Eisenmangel fördert möglicherweise das Auftreten der Augmentation. Das Risiko einer Augmentation ist deutlich erhöht bei schweren RLS-Formen und hohen Dosen von L-Dopa. Deswegen sollten L-Dopa-Präparate nicht primär eingesetzt werden, wenn die RLS-Beschwerden bereits am Tag (vor 18 Uhr) auftreten. Diese Mittel können bei intermittierenden RLS-Beschwerden eingesetzt werden oder wenn die Symptome ausschliesslich am Abend im Bett auftreten.

Der Vorteil von L-Dopa ist die einfache Aufdosierung. Man beginnt mit 125 mg eines Retardpräparates (Madopar DR® oder Sinemet CR®) am Abend zirka eine Stunde vor dem Schlafengehen und kann schon am folgenden Abend auf die definitive Dosis von 250 mg erhöhen. Weitere Dosissteigerungen sind aber nicht anzuraten.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten können bei allen Formen von RLS eingesetzt werden und gelten als Mittel der ersten Wahl bei mittelschweren oder schweren Formen, wenn Beschwerden bereits am Tag vor 18 Uhr auftreten. Nachdem kürzlich bei den ergolinen (ergotaminwirksamen) Dopaminagonisten retroperitoneale, pulmonale und valvuläre Fibrosen beschrieben wurden, gelten heute die nichtergolinen wirksamen Substanzen Ropinirol (Adartrel®), Prami-

pexol (Sifrol®) und Rotigotin (Neupro®) als Mittel der ersten Wahl. Cabaser (Cabaseril®) und Pergolid (Permax®) sollten deswegen nicht mehr primär eingesetzt werden und als Mittel dritter Wahl auch nur unter regelmässigen klinischen und radiologischen Kontrollen.

Der Nachteil aller Dopaminagonisten ist die Notwendigkeit einer sehr langsamen Aufdosierungsphase, um Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden. Als vereinfachte Faustregel soll die Abenddosis ein bis

zwei Stunden vor dem Schlafengehen um die kleinstmögliche Tablette (0,125 mg Pramipexol oder 0,25 mg Ropinirol) in wöchentlichen Abständen erhöht werden, bis ein befriedigender Effekt auf die Einschlafphase erreicht wird, oder maximal bis auf 1 bis 2 mg Pramipexol beziehungsweise 2 bis 4 mg Ropinirol. Bei typischem idiopathischem RLS kann initial aber durchaus eine gute Wirkung schon bei sehr kleinen Dosen erreicht werden. Wenn trotz langsamer Aufdosierung Übelkeit und Erbre-

Tabelle 4: Medikamentöse Behandlung bei RLS

Wirkstoff	Handelsname	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Halbwertszeit	Indikation (I), Nebenwirkungen (NW), Bemerkungen
Dopaminerge Substanzen					
<i>Nebenwirkungen bei allen (NW*): Nausea, Hypotonie, Orthostase, Schwindel, Halluzinationen, Insomnie, Beinödeme, Rhinitis</i>					
L-Dopa	Madopar DR® Sinemet CR®	50–62,5 mg	100–250 mg	1,5–2 h	I: mildes/intermittierendes RLS; Gefahr der Augmentation bei schwerem RLS. NW* mild/selten
Pramipexol	Sifrol®	0,125 mg	0,5–1,5 mg	8–10 h	NW* moderat/gelegentlich; Schläfrigkeit
Ropinirol	Adartrel®	0,25 mg	0,5–4,0 mg	6–8 h	NW* moderat/gelegentlich; Schläfrigkeit
Pergolid	Permax®	0,025 mg	0,5–1,0 mg	12–16 h	I: Medikation der dritten Wahl wegen Fibrosisrisiko. 6-monatliche Kontrollen notwendig, inkl. Thorax-Rx und Echokardiografie NW* häufig
Cabergolin	Cabaser®	0,25 mg	0,5–4,0 mg	~ 65 h	I: Medikation der dritten Wahl wegen Fibrosisrisiko. 6-monatliche Kontrollen notwendig, inkl. Thorax-Rx und Echokardiografie NW* häufig
Rotigotin	Neupro®	2 mg/24 h	2–3 mg	~ 24 h	transkutane Applikation
Hypnotika					
<i>Nebenwirkungen (NW*) bei allen: nächtliche Stürze (v.a. bei älteren Personen), «Hangover» am Folgetag, Gewöhnungseffekte</i>					
Clonazepam	Rivotril®	0,25 mg	1,0–2,0 mg	30–40 h	NW* ausgeprägter
Zolpidem	Stilnox®	5,0 mg	10–20 mg	1,6 h	NW*
Zaleplon	Sonata®	5,0 mg	10–20 mg	1 h	NW*
Antiepileptika					
Gabapentin	Neurontin®	300 mg	1500–3000 mg	5–7 h	I: v.a. beim schmerzhaften RLS, RLS mit Polyneuropathie seltene NW: Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie
Carbamazepin	Tegretol® Timonil®	50 mg	100–400 mg	10–25 h	NW: Schläfrigkeit, Schwindel, Exanthem
Na-Valproat	Depakine® Orfiril®	300 mg	1000–3000 mg	5–20 h	NW: Gewichtszunahmen, Müdigkeit, Tremor, Haarausfall
Opiode und Opioidagonisten					
<i>Nebenwirkungen (NW*) bei allen: Schläfrigkeit, Verstopfung, Nausea, trockener Mund, Pruritus, Gewöhnung und Abhängigkeit</i>					
Dextro-Propoxyphen	Distalgesic®	100–200 mg	400–600 mg	6–12 h	NW*
Tilidin	Valoron®	50 mg	50–200 mg	3–5 h	NW*; Allergie auf Kapseln
Hydromorphon	Palladon Ret.®	4 mg	8–24 mg	12 h	NW*
Codein	Codein Knoll®	30 mg	180 mg	2½–3 h	NW*
Dihydrocodein	Codicontin®	60 mg	180 mg	3–5 h	NW*, häufig mild und selten
Tramadol	Tramal® Tramundin®	50 mg	300 mg	5–8 h	NW*
Oxycodon	Oxycontin® Oxynorm®	5 mg	20–30 mg	3 h	NW*
Methadon	Ketalgin®	2,5 mg	20 mg	12–22 h	NW*
Morphin-Sulfat	Sevredol® MST Continus®	10 mg	30–45 mg	4 h	NW*
Buprenorphin	Transtec®		105 µg/h		transkutane Applikation
Fentanyl	Durogesic®		100 µg/Tag		transkutane Applikation

Alle Angaben gemäss «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz»; von einigen Substanzen können weitere Präparate und/oder Generika im Handel sein, die in dieser Tabelle aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erwähnt werden.

chen auftreten, soll als Antiemetikum ausschliesslich Domperidon (Motilium®) in einer Dosis von 3 x 10 mg eingesetzt werden.

Erste Studien wurden auch mit Rotigotin (Neupro®) bei RLS durchgeführt, wobei sich ähnlich gute Effekte abzeichneten wie mit den übrigen nicht ergolinen Dopaminagonisten. Interessant ist dieses Präparat in Zukunft wegen der transkutanen Applikationsform mit deutlich längerer Wirkdauer.

Opiate, Antiepileptika und Benzodiazepine

Bei Therapieresistenz und Kontraindikationen für eine Behandlung mit dopaminergen Substanzen, unvollständigem Ansprechen auf diese Monotherapie und insbesondere bei Augmentation unter Dopaminergika ist eine Kombination oder gar ein Wechsel auf Opiate oder Antiepileptika indiziert.

Opiate und ihre Derivate erwiesen sich als effektiv in der Behandlung des RLS. Plazebokontrollierte Studien gibt es bis anhin lediglich für Oxycodon (Oxycontin®, Oxynorm®), welches nachweislich einen positiven therapeutischen Effekt beim idiopathischen RLS aufweist. Vor allem bei schmerzhaften RLS-Beschwerden erweist sich eine Behandlung mit Opiaten als effizient, jedoch sollte diese Indikation zurückhaltend gestellt werden, da ein gewisses Risiko von Toleranz und Abhängigkeit besteht. Bei Therapieresistenz auf andere Präparate soll aber auch nicht mit dem Einsatz von Opiaten zugewartet werden. Tramadol eignet sich eventuell auch als Reservemittel für die Nacht, wenn ein rascher Wirkungsbeginn nötig ist.

Aus der Stoffklasse der Antiepileptika hat sich die Behandlung mit Gabapentin (Neurontin®) als Alternative bewährt, insbesondere in Fällen, in denen eine dopaminerge Therapie oder der Einsatz von Opiatderivaten kontraindiziert ist. Zudem bewährt sich Gabapentin besonders bei jenen Fällen, bei welchen gleichzeitig mit dem RLS eine zusätzliche Polyneuropathie vorliegt. Alternativen sind Pregabalin, Valproat und Carbamazepin, für welche allerdings keine Studien bei RLS existieren.

Benzodiazepine inklusive Clonazepam (Rivotril®) können bei schwerer Insomnie hinzukombiniert werden, eine dauerhafte Behandlung sollte jedoch aufgrund des Abhängigkeitsrisikos nicht durchgeführt werden. Eine Behandlung mit Benzodiazepinagonisten wäre in diesem Fall vorzuziehen.

Eine Kombinationstherapie aus dopaminergen Substanzen und Opiaten, Antikonvulsiva und Benzodiazepinen ist in seltenen Fällen notwendig. Es gibt allerdings keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie, und eine solche sollte nur unter Regie eines erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden.

Langzeittherapie und besondere Situationen

Weil beim RLS eine Langzeittherapie erforderlich ist, sind regelmässige Kontrollen beim Hausarzt unerlässlich. Hier sei ein besonderes Augenmerk auf die Augmentation und auf Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine Depression, gelegt. Die Augmentation kann viel besser erkannt werden, wenn von Beginn an eine Schweregradskala verwendet wird. Dazu eignen sich zum Beispiel Parameter wie der Tageszeitpunkt, ab welchem die Beschwerden beginnen und die Ausdehnung der Beschwerden am Körper. Der beste Fragebogen ist der «Internationale RLS Severity Score» (www.restless-legs.ch/de/fragebogen_schweregrad.cfm). Bei einer antidepressiven Medikation muss berücksichtigt werden, dass viele ältere Antidepressiva (Trizyklika) ein RLS akzentuieren können, während umgekehrt für Bupropion (Wellbutrin®) ein positiver Effekt auch für das RLS erwartet werden darf.

In der Schwangerschaft leiden zirka 27 Prozent der Frauen an RLS-Beschwerden. Eine medikamentöse Therapie bietet sich höchstens im dritten Trimenon an, nachdem die Organbildung des Fetus abgeschlossen ist. Eisenpräparate, Magnesium oder eventuell Rivotril können bei schweren Verläufen, eventuell auch in den frühen Phasen der Schwangerschaft, gegeben werden.

Anlässlich von Hospitalisationen werden die RLS-Medikamente oft reduziert oder gar abgesetzt (präoperativ), was dann insbesondere bei gleichzeitiger Immobilisation für den RLS-Patienten eine Katastrophe ist. Es empfiehlt sich, dem Patienten vor der Hospitalisation zuhause den nachbetreuenden Ärzten den «Leitfaden für den Anästhesisten» abzugeben (www.restless-legs.ch/de/docs/anaesthesie_info_dt.pdf).

Viele Patienten profitieren von einem Kontakt mit anderen Betroffenen in der schweizerischen Restless-legs-Selbsthilfegruppe: www.restless-legs.ch. ♦

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Susanna Frigerio
Oberärztin
Neurologische Klinik und Poliklinik
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: susanna.frigerio@insel.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Allen R.P. 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.
- Hening W.A. et al.: Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22: 901–912.
- Trenkwalder C. et al.: Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 102–110.
- Bassetti C.L. et al.: Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001; 45: 67–74.
- Coleman R.M., Pollak C.P., Weitzman E.D.: Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8: 416–421.
- International Classification of sleep disorders, 2nd edition, 2005.
- Berger K. et al.: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 196–202.
- Winkelmann J. et al.: «Anxietas tibiarum». Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005; 252: 67–71.
- Montplaisir J. et al.: Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13: 524–529.
- Hening W. 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: 237–246.
- Vignatelli L. et al.: EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1049–1065.
- Garcia-Borreguero D. 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* 2007; 8: 520–530.
- Frigerio S., Mathis J.: Burning Feet Syndrome. *Neurol & Psych* 2007; 5: 26–30.