

Das Restless-Legs-Syndrom in der Praxis

J. Mathis^a, Ph. Grandjean^b

Klinik

Diagnostische Kriterien

Als minimale diagnostische Kriterien für das «Restless-Limbs-Syndrom» wurden von einer internationalen Studiengruppe die untenstehenden Symptome definiert [1], wobei die Kriterien 1 bis 4 obligatorisch vorhanden sein müssen und 5 bis 9 als fakultativ gelten (Tab. 1).

Sensible Störungen

Im Vordergrund stehen Missempfindungen in den Beinen, meist in den Waden und in etwa 20% auch in den Armen. Die Patienten beschreiben die Sensationen als Kribbeln, Stechen, Ziehen, Reissen, Spannen. Eigentliche Schmerzen treten eher bei älteren Patienten auf und besonders dann, wenn die Beine nicht genügend bewegt werden können. Die unangenehmen Sensationen treten in erster Linie am Abend im Bett oder in Ruhe beim entspannten Sitzen sowie bei Schläfrigkeit auf. **Das wichtigste Kriterium für die Abgrenzung zu anderen Parästhesien ist die Besserung bei Bewegung.** Kurze Zeit nach dem Absitzen oder Abliegen beginnen die Sensationen von neuem.

Motorische Störungen

In der Regel wird die Bewegungsunruhe als Reaktion auf die sensiblen Missempfindungen in-

terpretiert. Bei einer Minderheit stehen aber unwillkürliche Zuckungen der Extremitäten, unabhängig von sensiblen Empfindungen im Vordergrund. In Analogie zu den unbewusst auftretenden periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) spricht man auch von «periodischen Beinbewegungen im Wachzustand».

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist in etwa 80% assoziiert mit PLMS [2], welche nur polysomnographisch nachgewiesen werden können. Dabei handelt es sich entweder um diskrete Bewegungen der Grosszehe, vergleichbar mit dem Babinski-Phänomen, oder um eine Dorsalextension des Fusses bis hin zu Flexionsbewegungen des ganzen Beines, welche in regelmässigen Abständen von meist etwa 20–40 Sekunden auftreten und vom Schläfer selbst gar nicht bemerkt werden. Asymptomatische PLMS finden sich häufig bei älteren gesunden Personen [3], so dass dieser polysomnographische Befund die Diagnose eines RLS nicht beweisen kann.

Neuropsychiatrische Symptome und assoziierte Erkrankungen

Bis zu 94% der Patienten leiden an einer z.T. schweren Insomnie und seltener an einer Ta-

Tabelle 1.

1. Drang, die Extremitäten zu bewegen, oft assoziiert mit Parästhesien oder Dysästhesien.
2. Motorische Unruhe.
3. Verschlimmerung der Beschwerden in Ruhe und mindestens vorübergehend Erleichterung durch Bewegung.
4. Verschlechterung der Beschwerden am Abend und in der Nacht.
5. Schlafstörungen.
6. a) Periodische Extremitätenbewegungen im Schlaf.
b) Unwillkürliche Extremitätenbewegungen im Wachzustand und in Ruhe.
7. Normaler Neurostatus bei der idiopathischen Form.
8. Tendenz zu Verschlechterung im mittleren und höheren Alter.
9. Positive Familienanamnese, entsprechend einer autosomal dominanten Vererbung.

^a Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern
^b Schollstr. 37, 2504 Biel

gesschlufigkeit [4]. Eine Depression fand sich in bis zu 60% [5] und Spannungskopfschmerzen in etwa 30%. Die Depression geht den RLS-Beschwerden nicht selten voraus, so dass diese nicht unbedingt eine Folge der chronischen Beschwerden darstellt, sondern dass evtl. eine gemeinsame Ursache vorliegt. Eine begleitende Depression bringt aber die Gefahr mit sich, dass der Arzt auch die RLS-Beschwerden, welche ja oft sehr diffus beschrieben werden, auch der Depression zuschreibt und so das RLS verpasst.

Prädisponierende Faktoren

Der Einfluss von Genussmitteln auf das RLS ist umstritten. RLS-Beschwerden waren unter Zigarettenrauchern nicht häufiger zu finden als unter Nichtrauchern. Einer von uns (Ph. Grandjean) hat in einer unveröffentlichten Umfrage 12 seiner RLS-Patienten gebeten, während 14 Tagen auf jede Xanthin-Einnahme, insbesondere Kaffee, zu verzichten. Die einzige, festgestellte Wirkung war eine Entzugserscheinung, wie z.B. Migräne. Die Prävalenz an RLS-Beschwerden ist erhöhet bei vermehrtem Alkoholgenuss, ohne dass dies durch eine Begleit-Polyneuropathie erklärt wäre. Beschrieben wurde auch eine Verstärkung der Symptome durch Schokolade.

Häufigkeit und Verlauf

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine häufige Erkrankung, wobei Frauen häufiger (14%) betroffen sind als Männer (6%) [6]. Unter Patienten mit Insomnie stellt das RLS mit etwa 10–20% eine besonders grosse Gruppe dar, weshalb hier stets gezielt nach RLS-Beschwerden gefragt werden sollte.

RLS-Beschwerden können in jedem Alter beginnen. Etwa 40% beginnen vor dem 20. Lebensjahr und etwa 12% sogar vor dem 10. Lebensjahr [7] und werden dann als «Wachstumsschmerzen» oder hyperkinetisches Syndrom («Attention Deficit Hyperactivity Disorder», ADHD) fehlgedeutet. Bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten ist im Verlauf eine Zunahme der Beschwerden zu erwarten [8] und nur etwa 16% beschreiben Remissionen von wenigen Monaten Dauer. Im Verlaufe der Erkrankung breiten sich die Beschwerden von den Beinen auf andere Körperregionen aus und treten zunehmend, auch unabhängig von einer zirkadianen Rhythmik, während des ganzen Tages auf.

Ätiologie

Als Ursache des Restless-Legs-Syndroms wird eine genetisch verankerte Störung des Dopaminstoffwechsels im Gehirn vermutet, welche allein oder nach Hinzutreten einer Zweiterkrankung zu den RLS-Beschwerden führt [9]. Eine wichtige Rolle wird einem latenten Eisenmangel im Gehirn zugeschrieben [10].

Idiopathische Form

In etwa der Hälfte der Fälle wird die Erkrankung familiär vererbt [11, 12]. Bei 12 Paaren von homozygoten Zwillingen waren 10 konkordant für RLS-Beschwerden [13].

Sekundäre Formen

Die Häufigkeit eines RLS ist erhöhet bei Patienten mit Urämie, bei Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis und bei Eisenmangel. Patienten mit Polyneuropathie leiden nur in etwa 5% an RLS-Beschwerden [14], bei spinocerebellären Ataxien aber in bis zu 45% [15]. Umgekehrt wurde bei bis zu 30% der RLS-Patienten mit spätem Symptombeginn eine z.T. subklinische Polyneuropathie nachgewiesen [16]. Die RLS-Beschwerden, die während der Schwangerschaft auftreten, bilden sich post partum meistens spontan zurück.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen eine Polyneuropathie, nächtliche Muskelkrämpfe (Crampi nocturni), eine medikamentös bedingte Akathisie, ein Fibromyalgiesyndrom und die vaskuläre oder neurogene Claudicatio intermittens abgegrenzt werden. Eine Polyneuropathie äussert sich in mehr oberflächlich lokalisierten Parästhesien und Dysästhesien ohne Abhängigkeit von der Tageszeit oder von körperlicher Ruhe.

Nächtliche Muskelkrämpfe (Crampi nocturni) treten anfallsartig, meist einseitig in den Waden oder in den Fussmuskeln auf und können am besten durch passives Dehnen der betroffenen Muskeln gelindert werden. Oft wirkt eine Bewegung als Auslöser. Die Akathisie nach Neuroleptika-Medikation ist eine motorische Unruhe, die in der Regel während des ganzen Tages ohne zirkadianen Einfluss auftritt und nicht durch sensible Reizerscheinungen in den Beinen, sondern eher durch eine «innere Unruhe» charakterisiert ist. Die Beschwerden bei einer vaskulären Claudicatio verschlechtern sich bekanntlich beim Gehen. Nicht selten besteht auch ein Mischbild mit RLS-Beschwerden neben polyneuropathischen oder vaskulären Symptomen.

Abklärungen

Die Diagnose des RLS muss klinisch gestellt werden. Die Familienanamnese ist wichtig, wobei man aber nicht allein nach RLS sondern auch nach Einschlafstörungen oder nach Venenleiden fragen sollte, mit dem das RLS früher verwechselt wurde.

Bei der klinischen Untersuchung soll nach Zeichen für eine Polyneuropathie, Radikulopathie, Myelopathie, Parkinson, rheumatoide Arthritis und einer Hypothyreose gesucht werden. Diverse Medikamente wie Neuroleptika, Anti-

emetika, Ca-Antagonisten und Betablocker müssen als mögliche Ursache oder als verstärkende Faktoren berücksichtigt werden. Laboruntersuchungen sollten die Elektrolyte inkl. Kalzium und Magnesium, Harnstoff, Kreatinin, Glukose-Tagesprofil, HbA_{1c}, Eisen, Ferritin, B₁₂, Folsäure, rotes Blutbild, TSH und gegebenenfalls einen Schwangerschaftstest einschliessen.

Elektrophysiologie

Eine Abklärung einer allfälligen Polyneuropathie halten wir zumindest dann angezeigt, wenn die Familienanamnese negativ ist, wenn die Symptome relativ spät (>40) auftraten, oder bei schmerzhaftem oder therapieresistentem RLS. Immerhin sollte der Nachweis einer Polyneuropathie zur Weiterabklärung behandelbarer Ursachen veranlassen. Eine Video-Polysomnographie wird zum Ausschluss eines Schlaf-Apnoe-Syndroms oder anderer Parasomnien durchgeführt, ist aber bei klinisch eindeutiger Diagnose nicht zwingend. Die polysomnographische Objektivierung der PLMS unterstützt zwar die klinische Diagnose eines RLS, kann diese aber nicht beweisen.

Therapie

Ein wichtiger Teil der Behandlung stellt bereits die Aufklärung über die organische Natur der Erkrankung dar. Der Arzt soll dem Patienten erklären, dass zwar keine Heilung möglich sei, dass aber mit einer symptomatischen Therapie eine wesentliche Erleichterung erreicht werden könne. Es handle sich aber schon um eine chronische Erkrankung, welche in Zukunft wiederholte Konsultationen zur Anpassung der Medikation erfordern werde. Die Patienten können profitieren von schriftlichen Informationen, wie sie von der Schweizerischen RLS-Selbsthilfegruppe abgegeben werden¹.

Ein regelmässiger Tag-Nacht-Rhythmus ist von Vorteil, um Phasen mit verstärkter Schläfrigkeit möglichst zu vermeiden. Die körperliche Tätigkeit in den Abendstunden wie, Stretching, Massagen, Kniebeugen, Treppensteigen, Velo- oder Hometrainer-Fahren muss individuell «dosiert» werden, wobei es gelegentlich nötig ist, ein gewisses Schweregefühl in den Gliedern zu überwinden. Auch eine geistige Aktivierung (Kreuzworträtsel lösen, PC-Spiele) oder Bewegungen mit den Händen (z.B. stricken), ein heisses oder kaltes Fussbad oder Einreiben der Unterschenkel mit kühlender Salbe vor dem Zubettgehen hilft manchmal.

Das therapeutische Vorgehen ist in Tabelle 2 skizziert. Bereits der Hinweis auf einen Eisenmangelzustand bei tief normalem Ferritin unter 50 µg/L sollte genügen, um probatorisch eine Eisensubstitution durchzuführen [17]. Mit der Substitution soll man aber nur fortfahren, wenn sich dabei die Beschwerden auch günstig beeinflussen lassen.

Die Medikamente sollen primär am Abend zur Behandlung der Hauptbeschwerden eingesetzt werden. Die Wirkung ist oft besser, wenn die Einnahme 1–2 Stunden vor Beginn der Beschwerden sozusagen prophylaktisch erfolgt. Der Arzt soll dem Patienten aber eine gewisse Freiheit lassen bei der Wahl des Zeitpunktes und dieser sollte durch systematisches Vorgehen den optimalen Zeitpunkt herausfinden. Wenn Nausea nicht ein Problem darstellt, kann die Wirkung evtl. verbessert werden, wenn die Tablette auf den nüchternen Magen genommen wird. Als Mittel erster Wahl gelten Levodopa- und die Dopamin-Agonisten. Levodopa + Benserazid oder Carbidopa + Levodopa können einfach und rasch aufdosiert werden und führen selten zu Nebenwirkungen. Der Nachteil ist die sog. «Augmentation», das

Tabelle 2. Therapieschema.

1. Spezifische Behandlung assoziierter Erkrankungen.
2. Probatorisch Eisensubstitution wenn Ferritin <50 µg/L.
3. Nicht medikamentöse Massnahmen
 - Vermeiden von RLS auslösenden Medikamenten;
 - «Auslassversuche» von Koffein, Alkohol, Nikotin, Schokolade;
 - regelmässige Schlafzeiten u.a. schlafhygienische Massnahmen;
 - körperliche oder geistige Aktivität.
4. Symptomatische Therapie
 1. Wahl: Dopamin-Agonist oder Levodopa
 2. Wahl: Antiepileptika
 3. Wahl: Opioide

¹ Frau
A. Maurer
Haldenstr. 26
CH-5415 Nussbaumen
Tel. 056 282 54 03
Website <http://www.restless-legs.ch>

Quintessenz

- Das Restless-Legs-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Krankheiten und daran muss bei allen Formen von Fuss- und Beinbeschwerden gedacht werden, insbesondere wenn diese kombiniert sind mit Ein- oder Durchschlafstörungen.
- Das wichtigste diagnostische Kriterium ist die Zunahme der Beschwerden in Ruhe und am Abend und die Besserung bei Bewegung.
- Wenn die Familienanamnese negativ ist, soll nach den sekundären Formen mittels Laboruntersuchungen und allenfalls mittels Elektroneurographie gesucht werden.
- Die Therapie ist meistens symptomatisch, wobei Dopamin-Präparate als Mittel erster Wahl eingesetzt werden.

Auftreten der Beschwerden am Tag. Vor allem wenn bereits zu Beginn Symptome während des ganzen Tages vorhanden sind oder wenn hohe Dosen an Levodopa benötigt werden, tritt häufig eine Verschlechterung der Symptome am Tag auf [18, 19]. Die Dopamin-Agonisten führen vergleichsweise seltener zur «Augmentation» und dürfen somit bei Bedarf auch tagsüber eingesetzt werden. Sie haben aber den Nachteil, dass man wegen der anfänglich häufiger auftretenden Nausea und wegen der arteriellen Hypotonie langsam einschleichend und kontrolliert aufdosieren muss und gelegentlich zusätzlich Domperidon (Motilium®) nötig ist. Als Faustregel kann man bei Beschwerden ausschliesslich nach 18.00 Uhr primär Levodopa + Benserazid oder Carbidopa + Levodopa einsetzen bis maximal 250 mg abends, wobei man bei Kindern Carbidopa + Levodopa vorziehen soll. Bei Patienten, welche ganztägige Symptome haben, soll man bereits zu Beginn Dopamin-Agonisten einsetzen. Um einen möglichst grossen Teil der Nacht abzudecken, wird abends mit Vorteil eine galenische Form mit langer Wirkdauer verordnet.

Bei Pergolid ist Nausea relativ häufig, so dass Domperidon sogar prophylaktisch 3 Tage im voraus gegeben wird. Bei Pramipexol ist diese Nebenwirkung seltener, so dass das Domperidon erst bei Bedarf zu erwägen ist. Cabergolin hat die längste Halbwertszeit und wäre somit theoretisch v.a. geeignet bei RLS-Beschwerden in der zweiten Nachthälfte. Grössere Erfahrungen sind hier aber noch ausstehend. In Tabelle 3 sind grobe Angaben zur Dosierung ersichtlich. Die Wirkdosis ist die mittlere Dosis, bei welcher in den durchgeführten Studien eine gute Wirkung erreicht wurde. Einige Patienten sprechen aber schon auf kleinere Dosen gut an. Die angegebene Maximaldosis ist nicht absolut zu verstehen, eine weitere Steigerung führt aber eher selten noch zu einer Besserung. Manchmal kann die Aufteilung in mehrere Dosen am Abend helfen.

Die Einschlafinsomnie, welche unter den Dopamin-Agonisten auftreten kann, muss evtl. vorübergehend mit einem kurzwirkenden Schlafmittel oder mit Clonazepam (Rivotril®) überbrückt werden.

Bei Therapieresistenz soll auch eine Kombinationsbehandlung von Levodopa, Dopa-Agonisten, Benzodiazepinen und Opioiden versucht werden. Für Notfälle soll eine zusätzliche Medikation im voraus verordnet werden, z.B. eine zusätzliche Dosis oder zusätzlich zur Basismedikation ein sehr rasch wirkendes Präparat wie Madopar LIQ® 125 (1/4–1 Tabl.) oder Tramadol. Opioide wurden mit Erfolg bei vielen Patienten eingesetzt, gelten aber im Durchschnitt selbst bei hohen Dosen als weniger wirksam als Levodopa [20]. Die schwach wirkenden Codeine (Codein Knoll®) 50 mg und Propoxyphene (Depronal®) 150 mg, Tramadol 50–150 mg, Hydrocodon (Dicodid®) 5–30 mg sind sinnvoll bei milder oder nur intermittierender Symptomatik. Stärkere Mittel wie Dihydrocodein (Codicontin®) 30–120 mg, Tilidin (Valoron®) 50 mg, Oxycodon (Oxycontin®) 4,5–15 mg (nicht Kassenpflichtig!), oder Methadon (5–30 mg) werden

Tabelle 3.

Medikament	Anfangsdosis	Dosissteigerung	Intervall	Wirkdosis (Maximaldosis)
Levodopa + Benserazid (Madopar DR®)	62,5–125 mg	62,5–125 mg	2 täglich	250 mg
Carbidopa + Levodopa (Sinemet CR®)				
Pergolid (Permax®)	0,05	0,05 mg	7 täglich	0,2 (1,0) mg
Pramipexol (Sifrol®)	0,125	0,125 mg	4–7 täglich	0,5 (1,5) mg
Cabergolin (Cabaser®)	0,5	0,5 mg	7–14 tägl.	2,0 (4) mg

nur eingesetzt bei sonst therapieresistenten Formen. Das Suchtpotential wird aber auch nach mehr als 15jähriger Behandlung als minimal eingestuft und soll praktisch nur bei vorbelasteten Patienten ein Problem darstellen. Benzodiazepine, insbesondere Clonazepam 0,5–2 mg wirkt manchmal gut und hat den Vorteil, gleichzeitig schlafanstossend zu sein. Diese Medikamentengruppe sollte aber nicht ver-

wendet werden bei zusätzlich vorhandenem Schlaf-Apnoe-Syndrom, wegen der Verstärkung der Tagesschläfrigkeit und bei älteren Patienten wegen der Gefahr von nächtlichen Stürzen. Gabapentin scheint speziell nützlich zu sein bei Patienten mit schmerzhaften Sensationen, wird aber nicht von allen Krankenkassen übernommen.

Literatur

- 1 Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international restless legs syndrome study group. *Mov Disord* 1995;10:634–42.
- 2 Montplaisir J, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WB, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, London; W.B. Saunders: 1989. p. 402–9.
- 3 Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cutoffs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep* 1990; 13:155–66.
- 4 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.
- 5 Blättler W, Mühleemann M. Restless Legs und nächtliche Beinkrämpfe. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112:115–7.
- 6 Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000; 54:1064–8.
- 7 Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'night-walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92–5.
- 8 Silber MH. Restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:261–4.
- 9 Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of restless-legs syndrome. *Review of current research*. *Nervenarzt* 2001;72:100–7.
- 10 Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623–8.
- 11 Bornstein B. Restless legs. *Psychiat Neurol* 1961;141:165–201.
- 12 Mignot E. Behavioral genetics '97. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:1289–302.
- 13 Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates [In Process Citation]. *Neurology* 2000;55: 1404–6.
- 14 Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670–2.
- 15 Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998;51:1603–7.
- 16 Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115–21.
- 17 O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age and ageing* 1994;23:200–3.
- 18 Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19:205–13.
- 19 Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285–90.
- 20 Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters K. A double blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16: 717–23.