

Restless Legs

Pathophysiologie, Diagnose und Therapie

MEDSCAPE

Das Restless-Legs-Syndrom gehört zu den häufigen neurologischen Erkrankungen. Mit Medikamenten kann die Störung gelindert, aber nicht geheilt werden.

Fallbeispiel

Der 33-jährige Bauarbeiter wird von seinem Internisten an den Neurologen überwiesen, um seine Restless Legs näher abzuklären und die Behandlung zu verbessern.

Der Patient hatte schon als Kind unruhige, schmerzende Beine und schlug im Schlaf aus. Sein Pädiater deutete das gegenüber der Mutter als «Wachstumsschmerzen». Diese Schmerzen seien aber nie verschwunden, und seit den letzten Jahren habe er unangenehme, «kribbelnde» Empfindungen in seinen Beinen, die besonders spät abends aufträten, wenn er im Bett liege. Das «Kribbeln» zwingt ihn dazu, die Beine zu bewegen, was die Missempfindungen dann etwas abschwäche. Sowie er aber die Beine nicht mehr bewege, gehe das «Kribbeln» wieder los. Manchmal versuche er, die Waden und Schenkel zu massieren. Oft sei der Bewegungsdrang so gross, dass er aus dem Bett aufstehen und hin und her gehen müsse. Wegen des Bewegungsdrangs habe er Mühe einzuschlafen, auch

wenn er mitten in der Nacht aufwache. Seine Frau sage ihm, dass er im Schlaf ständig mit den Beinen ausschlage; zeitweise hätten sie daher in getrennten Betten geschlafen.

Vor sieben Jahren hat sein Internist die Diagnose Restless-Legs-Syndrom (RLS), wahrscheinlich mit periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS), gestellt. Zunächst erhielt der Patient 0,5–1 mg Clonazepam (Rivotril®) beim Zubettgehen, was aber gegen das «Kribbeln» nur minimal half. Seine Frau beobachtete unter Clonazepam nicht weniger heftige Beinbewegungen, aber mehr Schnarchen. Der Internist wechselte daher die Medikation zu 25/100 mg Carbidopa/Levodopa (Sinetmet®). Eine Tablette beim Zubettgehen erzielte eine beinahe unmittelbare Besserung der Restless Legs und der periodischen Beinbewegungen im Schlaf. Dann trat die Unruhe der Beine aber früher am Tag auf und breitete sich auf die Arme aus, und die Symptome nahmen überhaupt an Schwere zu. Daher wurde die Dosis beim Zubettgehen verdoppelt. Vorübergehend seien die Symptome damit besser gewesen, jetzt gehe es ihm aber schlechter denn je. Unter der höheren Carbidopa/Levodopa-Dosis habe er auch mehr Alpträume gehabt, berichtet der Patient. Zurzeit nimmt er 20 mg Fluoxetin (Fluctine® und Generika) beim Zubettgehen.

Die allgemeine Anamnese, die körperliche Untersuchung und die Labortests (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Eisenwerte) sind ohne Auffälligkeiten. Die Familienanamnese ergibt jedoch, dass die Schwester seiner Mutter und ein Cousin beide RLS haben. Der Patient vermutet, dass auch seine Mutter ein RLS habe; die Diagnose sei aber nie formell gestellt worden. Eine Schwester habe keine Symptome.

Merksätze

- Kennzeichnend für das Restless-Legs-Syndrom (RLS) sind Missempfindungen in den Beinen und Bewegungsdrang. Sehr oft treten periodische nächtliche Beinbewegungen (PLMS) hinzu.
- Das RLS ist viel häufiger idiopathisch (76%) als sekundär (24%). Ein sekundäres RLS ist beispielsweise bei Urämie, Eisenmangel, Polyneuropathie, Schwangerschaft, rheumatischen Erkrankungen, Radikulopathie, Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel sowie ADHD anzutreffen.
- Bei der idiopathischen Form sollen 92 Prozent eine auf RLS positive Familienanamnese haben, bei der sekundären Form nur 13 Prozent.
- Eisenmangel kann ein RLS induzieren und aufrechterhalten. Bei tiefen Eisenwerten ist daher ein Eisensupplementation richtig.
- Therapeutisch stehen dopaminerge Wirkstoffe (Levodopa, Dopaminagonisten) im Vordergrund; in schwierigen Fällen helfen auch Kombinationen, zum Beispiel mit Benzodiazepinen und mit Opioiden, weiter.

Restless Legs

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien bei Restless-Legs-Syndrom

- Drang zum Bewegen der Beine, gewöhnlich begleitet oder verursacht durch unangenehme oder beunruhigende Empfindungen in den Beinen.
- Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen setzen während Perioden der Ruhe oder Inaktivität (Abliegen, Hinsetzen) ein oder verschlimmern sich dann.
- Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen werden teilweise oder ganz durch Bewegung (Umhergehen, Dehnen) gebessert, jedenfalls solange diese Aktivität anhält.
- Bewegungsdrang und unangenehme Empfindungen sind am Abend oder nachts schlimmer als tagsüber oder treten nur abends und nachts auf.
- Bei sehr starker Symptomatik kann die nächtliche Verschlechterung nicht mehr zu beobachten sein, muss aber anamnestisch früher vorgelegen haben.

Sein fünfjähriger Sohn erhielt die Diagnose eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHD); es ist nicht bekannt, ob er auch ein RLS und PLMS hat.

Klinische Symptome

Restless-Legs-Syndrom

Diagnostische Kriterien, wie sie die International Restless Legs Syndrome Study Group vorschlägt, listet die *Tabelle 1* auf. Die Patienten haben oft Schwierigkeiten, ihre sensorischen Symptome, die gewöhnlich unangenehm, aber nicht eigentlich schmerzhaft sind, in Worte zu fassen. Häufige Beschreibungen lauten etwa: kribbelnd, stechend, krampfartig, ziehend, elektrisch, spannend, brennend oder «Nervosität». Die Symptome werden eher in der Tiefe der Extremität lokalisiert, nicht an der Oberfläche. Die Mehrheit der Patienten hat diese Missempfindungen

zwischen Fussgelenk und Knie, obwohl auch das ganze Bein ebenso wie die Arme betroffen sein können. Ausserdem können die Parästhesien und Dysästhesien ein- oder beidseitig sein. Willkürbewegungen wie Gehen, Dehnen oder Schütteln der Beine lindern bei den meisten Patienten die sensorischen Symptome.

Das RLS ist viel häufiger idiopathisch (76%) als sekundär (24%). Ein sekundäres RLS ist beispielsweise bei Urämie, Eisenmangel, Polyneuropathie, Schwangerschaft, Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom, Radikulopathie, Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel sowie ADHD anzutreffen.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)

PLMS ist charakterisiert durch Extremitätenbewegungen während des Schlafens, die zu Klagen über Insomnie und exzessive Müdigkeit tagsüber führen können. Bis zu 80 Prozent der von RLS Betroffenen haben auch periodische Beinbewegungen während des Schlafs. Ob es sich bei RLS und PLMS um zwei verschiedene klinische Entitäten handelt, wird kontrovers diskutiert. Die Beschreibung für die periodischen Extremitätenbewegungen kann von der intermittierenden Extension der Grosszehe und Dorsalflexion im Sprunggelenk bis zur Flexion von Knie und Hüfte reichen. Diese Bewegungen sind oft beidseitig, aber sie können in einem Bein überwiegen oder zwischen beiden Beinen alternieren. Sie kommen vornehmlich im Schlaf vor, können aber auch im Wachzustand auftreten. An den oberen Extremitäten können sie als Flexion im Ellbogen in Erscheinung treten. Periodische Extremitätenbewegungen zeigen sich vor allem während der ersten Nachthälfte, typisch ist ein Muster des langsamen Abklingens während des Rests der Nachtruhe.

Während das Restless-Legs-Syndrom eine klinische Diagnose ist, erfolgt die PLMS-Diagnose über eine Polysomnografie-Untersuchung mit elektromyografischer Aufzeichnung aus dem M. tibialis anterior. Periodische Beinbewegungen im Schlaf kommen auch im Zusammenhang mit ge-

wissen Medikamenten, mit Narkolepsie oder obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom vor. Ob es sich bei diesen Symptomen tatsächlich um eine Schlafstörung handelt, ist nicht unumstritten, zumal Junge unter 30 Jahre nur sehr selten, Probanden über 65 Jahre aber in 44 Prozent ein PLMS zeigen. Die höhere Prävalenz könnte auch einem einfachen Alterungsphänomen entsprechen, wie die Abnahme der Hautelastizität oder der Muskelmasse, schreiben die Autoren.

Epidemiologie

Das RLS ist eine häufige neurologische Störung mit einer Prävalenz zwischen 1 und 10 Prozent in verschiedenen ethnischen Populationen. In einer grossen Studie aus der Allgemeinpraxis hatten 24 Prozent der Patienten RLS-Symptome, und Frauen waren signifikant häufiger betroffen als Männer. Die RLS-Prävalenz nimmt mit dem Alter deutlich zu. Das mittlere Alter bei Symptombeginn beträgt 27,2 Jahre. Bei einem guten Drittel liegt der Beginn vor dem 20. Lebensjahr. Eine Mehrheit der RLS-Patientinnen und -Patienten zeigen in der Polysomnografie ein PLMS. Umgekehrt hat ein Drittel derjenigen mit PLMS auch ein RLS.

Das RLS kann mit einem autosomal dominanten Vererbungsmodus familiär auftreten. Bei der idiopathischen Form sollen 92 Prozent eine auf RLS positive Familienanamnese haben, bei der sekundären Form nur 13 Prozent.

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Grundlagen von RLS und PLMS sind unbekannt. Allerdings deutet der Erfolg der Behandlung mit dopaminergen Wirkstoffen darauf hin, dass ein Defekt in der dopaminergen Funktion eine wichtige Rolle spielt. Positronen-Emissionstomografie und Single-Photonen-Emissionscomputertomografie legen eine verminderte D₂-Dopaminrezeptorbindung und eine leichte nigrostriatale dopaminerge Hypofunktion als Ursache nahe. In das pathophysiologische Bild passt, dass die Symptome von RLS und PLMS nachts am

Restless Legs

schlimmsten sind, dann wenn die zirkadianen Dopaminspiegel am tiefsten liegen. Reduziertes Ferritin und erhöhte Transferrinspiegel im Liquor zeigen an, dass Patienten mit RLS tiefe Eisenspiegel im Hirn haben. Reduzierte Eisenmengen liessen sich mittels MRI in der Substantia nigra und auch im Putamen darstellen.

Funktionelle bildgebende Untersuchungen bringen eine zerebelläre und thalamische Aktivierung während der Missempfindungen in den Beinen zur Darstellung. Mit den periodischen Beinbewegungen korrelieren Erregungsmuster in Nucleus ruber und Hirnstamm.

Differenzialdiagnose

Vom RLS abzugrenzen sind einige körperliche und psychiatrische Phänomene sowie Schlafstörungen anderen Ursprungs (Tabelle 1). Auch bei Angststörungen kommen motorische Aktivitäten vor, es dominieren aber die Zeichen der sympathischen Erregung, etwa mit Schweiß und Herzrasen. Kinder mit ADHD sind auch nachts sehr unruhig. Bei ihnen könnten die Schlafstörungen durch periodische Beinbewegungen und RLS die Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität tagsüber verstärken.

Management

Bei Patienten mit RLS sollen Eisen, Ferritin, Folsäure, Cobalamin, Harnstoff und Kreatinin bestimmt werden. Hinweise auf einen Eisenmangel sollten zu weiteren Untersuchungen motivieren, um eine Ätiologie zu finden. Serum-Eisenparameter sollten bei RLS-Patienten vor Beginn und auch während einer Substitution gelegentlich bestimmt werden.

Weitergehende Untersuchungen mit Blick auf mögliche spezifische Ursachen sollten bei Verdacht auf eine periphere Neuropathie erfolgen.

Zunächst kann man Betroffenen Modifikationen des Lebensstils nahe legen. Dazu gehören die Grundsätze der Schlafhygiene und nach Darstellung dieser Autoren auch der Verzicht auf Alkoholkonsum und Koffein. Gewisse Antidepressiva (Fluoxetin, Pa-

roxetin, Sertralin, aber auch Mirtazapin oder Mianserin) sollen die Symptome von RLS und PLMS verstärken. Neuroleptika wie Olanzapin und Risperidon können ein RLS induzieren. Auch für Betablocker, Phenytoin, Zonisamid, Methsuximid und für Lithium wurde über ungünstige Auswirkungen bei RLS berichtet. Stress, Schichtarbeit und anstrengende körperliche Aktivität kurz vor dem Zubettgehen sind andere aggravierende Faktoren. Zum Einfluss des Rauchens gibt es widersprüchliche Ergebnisse.

Pharmakotherapie

Die medikamentöse Behandlung ist bei RLS symptomatisch und nicht kurativ. Die Wahl der Medikation wird sich nach Symptom-schwere, -häufigkeit und -muster sowie dem Alter richten. Es empfiehlt sich, mit einer niedrigen Dosierung anzufangen und dann langsam aufwärts zu titrieren.

Wichtig sind die Phänomene der Augmentation und des Rebounds. Unter *Augmentation* ist eine Verstärkung der Symptomintensität und die Ausbreitung auf andere Extremitäten zu verstehen. Dazu kommt oft auch eine Zeitverschiebung, indem die Symptome nicht mehr erst beim Zubettgehen, sondern schon am frühen Abend oder sogar tagsüber auftreten. Hier kann die Zugabe einer weiteren Dosis in der Mitte der Nacht helfen, weiter der Wechsel zu einem Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit oder zu Levodopa in kontrollierter Freisetzung als Kombination mit unterschiedlichen Freisetzungsraten. Unter *Rebound* ist ein Abnehmen des Medikationseffekts zu verstehen, typischerweise am Morgen. Hier sollte die provozierende Medikation reduziert werden. Sinnvoll ist auch der Wechsel zu einer anderen dopaminergen Behandlung mit längerer Halbwertszeit oder zu einer anderen Wirkstoffklasse (Opioid, Antikonvulsivum) oder zu einer Kombinationstherapie mit geringerem dopaminergem Anteil.

Eisenmangel kann ein RLS induzieren und aufrechterhalten. Bei tiefen Eisenwerten ist daher ein *Eisensupplementation* richtig. RLS-Patienten mit Ferritinwerten über 50 µg/l haben weniger Symptome.

Dopaminagonisten werden von vielen Autoren als First-Line-Therapie gesehen.

Tabelle 2: Differenzialdiagnosen bei Restless-Legs- Syndrom

- Angststörungen
- Akathisie
- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (Kinder)
- Atmungsassoziierte Schlafstörungen
- nächtliche Epilepsie
- nächtliche Muskelkrämpfe
- nächtliche paroxysmale Dystonie
- REM-Schlafstörung
- rhythmische Bewegungsstörung (Kinder)
- Einschlafzuckungen

Die Nichtergotamin-Dopaminagonisten sind bei RLS sehr effektiv, und die Patienten haben nur geringfügige Nebenwirkungen wie Nausea, Schwindel, Orthostase, Insomnie oder Schläfrigkeit, schreiben Kushida und Rama. Pramipexol (Sifrol®) hat die sensorischen Beschwerden bei RLS und die Häufigkeit periodischer Beinbewegungen im Schlaf dramatisch reduziert. Der optimale Dosisbereich liegt bei 0,25–0,75 mg vor dem Zubettgehen. Die Wirkung der Einzeldosis scheint die Nacht über und bis in den nächsten Tag anzuhalten. In einer Studie blieb der therapeutische Effekt auch 7,8 Monate nach Behandlungsbeginn erhalten. Als besonders gut, auch in doppelblinden plazebokontrollierten Studien dokumentierte und bei RLS wirksame Substanz bezeichnen die Autoren Ropinirol (Requip®). Der optimale Dosisbereich liegt bei 0,25–4 mg. Die Behandlung ist auch noch nach zwölf Monaten wirksam.

Auch Ergotamin-Dopaminagonisten wie Pergolid (Permax®), Bromocriptin (Parlodel®) und Cabergolin (Cabaser®) werden bei RLS eingesetzt, besonders wenn es unter Levodopa zur Augmentation gekommen ist. Levodopa, zum Beispiel zusammen mit Carbidopa (Sinemet®), kann die Symptome von RLS und PLMS effektiv verringern. Die

Restless Legs

Link

Schweizerische Restless-Legs-Selbsthilfegruppe:
www.restless-legs.ch
 (Informationen, Links, Forum)

Dosis kann 1 bis 2 Tabletten à 25/100 mg beim Zubettgehen sein. Allerdings kann diese Einmaldosis bei etwa einem Viertel der Behandelten zu einem Rebound am Morgen führen, wogegen der Wechsel auf eine CR-Formulierung hilft. Die chronische Levodopa-Therapie, vor allem in Dosen über 200 mg/Tag, führt gewöhnlich zur Augmentation der Symptome. Der Versuchung, der Augmentation mit einer Dosissteigerung beizukommen, sollte man jedoch widerstehen, da dies das Problem nur weiter verschlimmert. Vielmehr muss dann eine Änderung der Therapie, am besten mit Wechsel zu einem Dopaminagonisten, erfolgen.

Auch *Benzodiazepine* sind bei RLS und PLMS eingesetzt worden. Clonazepam (Rivotril®) brachte nach Darstellung der Auto-

ren widersprüchliche Ergebnisse. Die Dosierung beträgt 0,25–0,50 mg beim Zubettgehen. In einer Studie war Temazepam (Normison®) in einer Dosis von 30 mg beim Zubettgehen gegen die Schlaflosigkeit effektiv, verringerte aber die nächtlichen Muskelkloni des PLMS nicht.

Clonidin (Catapresan®) in einer Dosis von 0,05 mg/Tag war gegen die sensorischen Symptome, nicht aber gegen die nächtlichen Extremitätenbewegungen wirksam.

Gabapentin (Neurontin®) kann sowohl sensorische wie motorische Symptome und die Schlafarchitektur günstig beeinflussen. In einer Studie betrug die Initialdosis für Gabapentin 300 mg beim Zubettgehen, die mittlere Dosis 800 mg und der eingesetzte Dosisbereich 300–1200 mg/Tag.

Oxycodon (Oxycontin®) reduzierte in einer durchschnittlichen Dosis von 15,9 mg subjektiv die Missempfindungen in den Beinen und die motorische Unruhe und verbesserte die Wachheit tagsüber. Oxycodon vermag auch die Anzahl der nächtlichen periodischen Beinbewegungen und Aufwachreaktionen zu verringern. Die Langzeitwirksamkeit über viele Jahre ist für Opioide bei RLS und PLMS dokumentiert.

Amantadin (PK-Merz®) verhalf in einer Studie 52 Prozent der Patienten zu einer

subjektiven Besserung. Die Anfangsdosis betrug 100 mg/Tag, die Maximaldosis 300 mg/Tag.

Bupropion (Zyban®) wurde nicht mit den durch Antidepressiva induzierten periodischen Extremitätenbewegungen in Verbindung gebracht und scheint im Gegenteil objektive Messparameter bei PLMS günstig zu beeinflussen.

Folsäure kann bei Folsäuremangel die Symptome des RLS verringern, ebenso bei familiärem RLS. ●

Clete A. Kushida, Anil N. Rama (Stanford University School of Medicine, Stanford/ USA): A practical approach to recognizing and managing restless legs syndrome. Fortbildungsmodul unter www.medscape.com/viewarticle/468433 (Zugriff am 22.12.2004).

Halid Bas

Interessenkonflikte: C.A.K. deklariert Forschungs- und Beratungsverbindungen zu den Firmen GlaxoSmithKline, Pfizer, Cephalon und Respiroics. A.N.R. deklariert Beziehungen zur Firma Orphan Medical.