

Restless-Legs-Syndrom im Kindes- und Jugendalter

Das Restless-Legs-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 2 bis 4 Prozent bei Schulkindern und Jugendlichen ein häufiges Erkrankungsbild mit relevanter Beeinträchtigung der Lebensqualität und der kindlichen Entwicklung. Es gilt als unterdiagnostiziert und deshalb als nicht ausreichend korrekt behandelt.

Von Michael Bartl¹, Knut Brockmann² und Claudia Trenkwalder^{3,4}

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 10 Prozent im Erwachsenenalter (USA/Westeuropa) ein wichtiges neurologisches Krankheitsbild und die häufigste Bewegungsstörung im Schlaf. Je nach Ausprägung und Schweregrad der Erkrankung wird hierbei eine medikamentöse Behandlung bei Erwachsenen in Deutschland in 10 bis 15 Prozent der Fälle notwendig, was einer Prävalenz eines mittleren bis schweren RLS von 1,3 Prozent entspricht (1, 2).

Möglicherweise ist die Erkrankung mit einer Prävalenz von 2 bis 4 Prozent bei Schulkindern und Jugendlichen ebenfalls sehr häufig, obwohl es seltener diagnostiziert

wird und bei vielen Ärzten weitgehend unbekannt ist (3–6), selbst wenn die Eltern mit ihren Kindern gezielt in medizinischen Einrich-

tungen vorstellig werden (4). Der Anteil pädiatrischer RLS-Patienten mit mittelgradigem bis schwerem RLS wird mit 25 bis 50 Prozent angegeben (4). Zur Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie des RLS im Kindesalter liegen deutlich weniger Daten als bei Erwachsenen vor. Die Beschwerden haben aber eine klinische Relevanz für die Kinder und ihre Eltern, da die Lebensqualität – insbesondere durch die Schlafstörungen – signifikant beeinträchtigt ist (7, 8).

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild des RLS wird bestimmt durch Missempfindungen (Dysästhesien) bis hin zu Schmerzen sowie einem Bewegungsdrang vor allem in den Beinen. Teilweise fällt es den Patienten schwer, die sensiblen Symptome zu beschreiben. Die Art der Beschreibung und die Wortwahl unterscheiden sich zwischen Kindern und Erwachsenen, dies muss bei der Diagnosefindung berücksichtigt werden (9). Bei kleineren Kindern kann eine weg-

weisende Beobachtung sein, dass sie sich die Beine massieren oder über Schmerzen in den Beinen klagen.

Typischerweise werden die Beschwerden in Ruhephasen verstärkt, und sie bessern sich bei Bewegung. Immer zeigt die Symptomatik eine zirkadiane Rhythmik mit einer Zunahme der Intensität zum Abend beziehungsweise zur Nacht und einem Gipfel der Symptomatik zwischen Mitternacht und 1 Uhr. Folgen können ausgeprägte Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten sein, die mit Einschlafstörungen, einer Verminderung der Schlaffeffizienz, aber auch zahlreichen Schlafunterbrechungen einhergehen (1, 10).

Im Vergleich zu Erwachsenen zeigt sich die Beeinträchtigung der Kinder durch das RLS eher in einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit in der Schule, allgemeiner Unruhe, ähnlich dem ADHS, und kognitiven Auffälligkeiten mit Konzentrationsstörungen. Manche Kinder klagen nur über Symptome am Tag ohne Schlafstörungen, die Mehrzahl der Patienten berichtet jedoch von Ein- und Durchschlafstörungen mit den typischen RLS-Symptomen. Gerade bei pädiatrischen Patienten werden die Schlafstörungen als schwer beeinträchtigend für die Alltagsaktivitäten beschrieben (9, 11). Die Schilderung der Kinder umfasst ein variationsreiches Bild, das jedoch immer den unangenehmen Charakter der Symptome betont.

Epidemiologie

In einer grossen populationsbasierten Studie zum RLS im Kindesalter wurden Prävalenzen zwischen 1,9 Prozent bei den 8- bis 11-Jährigen und 2 Prozent bei den 12- bis 17-Jährigen ermittelt (1, 2, 4). Relevante Geschlechtsunterschiede zeigten sich dabei nicht, während das RLS im Erwachsenenalter deutlich häufiger bei Frauen auftritt.

In retrospektiven Untersuchungen von erwachsenen RLS-Patienten gaben viele an, bereits im Kindesalter an Beschwerden gelitten zu haben, die jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht als Erkrankung wahrgenommen oder als «Wachstumsschmerzen» bezeichnet worden waren (12, 13). Bis zu 25 Prozent der im Erwachsenenalter befragten

Bei der Beschreibung der Symptome sind die eigenen Worte des Kindes entscheidend für das Verständnis der Beschwerden.

¹Klinik für Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen; ²Sozialpädiatrisches Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen; ³Paracelsus-Elena-Klinik, Zentrum für Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen; ⁴Klinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

RLS-Patienten gaben retrospektiv den Beginn der Symptome bereits im Alter zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr an (4).

Diagnosekriterien für RLS im Kindesalter

Die Diagnose des RLS beruht auf klinischen Kriterien, die durch apparative Zusatzuntersuchungen ergänzt werden können. Anamnese und körperliche Untersuchung ergeben wichtige Hinweise, und die im Folgenden dargestellten essenziellen Diagnosekriterien sowie die supportiven Kriterien sind zu prüfen. In der Labordiagnostik sollen ein Blutbild erstellt und die Serumwerte des Ferritins und die Transferrinsättigung bestimmt werden. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Schlafstörungen und zur Erfassung von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (s. unten) kann eine pädiatrische Schlaflaboruntersuchung sinnvoll sein.

Die diagnostischen Kriterien sind für das RLS bei Erwachsenen seit Langem etabliert. Für das RLS im Kindesalter wurden erstmals im Jahr 2003 Diagnosekriterien als Expertenkonsens erstellt und veröffentlicht (14).

Auf der Grundlage neuerer klinischer Studien wurden 2013 im Rahmen einer eigenen pädiatrischen Arbeitsgruppe der IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) erweiterte und angepasste Kriterien veröffentlicht und diese auch in das DSM-V integriert (s. Kasten 1) (12). Hierbei ist es notwendig, dass alle Kriterien erfüllt sind, die für Erwachsene gelten, verbunden mit in eigenen Worten geschilderten Beschwerden der Kinder, bei denen die Beinunruhe eine zentrale Rolle spielt. Alternativ müssen alle Kriterien erfüllt sein und zusätzlich 2 von 3 supportiven Kriterien vorhanden sein. Bei der Beschreibung der Symptome sind die eigenen Worte des Kindes entscheidend für das Verständnis der Beschwerden. Im Folgenden geben die Autoren die neu formulierten Kriterien für die Diagnose des RLS im Kindesalter in der Übersetzung ins Deutsche wieder (11). Eine validierte deutsche Fassung ist bisher nicht verfügbar.

Unruhe und Bewegungsdrang: Der Drang zur Bewegung, verbunden mit einem Unruhegefühl, ist für das RLS charakteristisch. Manchmal ist nur ein Bein betroffen, und teilweise wechseln die Seiten. Begleitende, vom Patienten als unangenehm beschriebene Gefühle und Missempfindungen (Dysästhesien) sind häufig, können aber auch fehlen. In 30 bis 50 Prozent der Fälle werden Schmerzen im Zusammenhang mit dem Bewegungsdrang beschrieben. Teilweise konnte durch das Zeichnen von Bildern das Verständnis für die kindliche Symptomatik verbessert werden (15).

Häufung der Symptomatik in Ruhesituationen: Die meisten Patienten berichten von einem Auftreten der Symptome und einer Verschlimmerung in Ruhephasen mit verminderter Aktivität, bei langem Sitzen und beim Zubettgehen. In einem sogenannten «suggested immobilization test»* zeigten RLS-Patienten Dysästhesien, einen Bewegungsdrang und periodische Beinbewegungen.

Besserung der Beschwerden bei körperlicher Aktivität: RLS-Symptome bessern sich in der Regel unter Bewegung. Dies kann sich bei langjährigem Krankheitsverlauf und schwerer Symptomatik ändern.

Tageszeitliche Abhängigkeit der Symptome: Charakteristisch ist die Verschlimmerung der Symptome im tages-

Kasten 1:

Diagnosekriterien für RLS im Kindesalter

1. Jedes der folgenden fünf Kriterien für RLS (bei Erwachsenen) muss erfüllt sein:

- I Ein Drang, die Beine (seltener die Arme) zu bewegen, typischerweise, jedoch nicht zwingend, verbunden mit Missempfindungen und/oder Schmerzen.
- II Ein Beginn oder eine Verschlechterung der Symptome aus Kriterium 1 in Ruhe/ bei Inaktivität, wie zum Beispiel im Sitzen oder Liegen.
- III Die Beschwerden bessern sich deutlich oder verschwinden vollständig bei Bewegung/Dehnung der Muskulatur, diese Besserung hält mindestens über die Dauer der Aktivität an.
- IV Die Beschwerden zeigen eine zirkadiane Rhythmik und treten nur am Abend auf, oder sie sind zum Abend/zur Nacht hin deutlich verstärkt.
- V Das klinische Bild wird nicht durch eine Grunderkrankung erklärt und kann nicht als reines Symptom gewertet werden.

2. Definitive Kriterien im Kindesalter

Entweder Alle Kriterien I bis V sind erfüllt.

Das Kind beschreibt die Beschwerden in eigenen Worten, hierbei spielen Unruhe der Beine und Missempfindungen eine entscheidende Rolle.

Oder Alle Kriterien I bis V sind erfüllt.

Zusätzlich bestehen 2 von 3 supportiven Kriterien:

- I Schlafstörungen über Jahre
- II Ein Elternteil ist von RLS betroffen
- III PLMS (periodic limb movement in sleep) für mehr als 5 Stunden in der Polysomnografie

zeitlichen Verlauf. Die zirkadiane Rhythmik ist für Diagnose und Differenzialdiagnose wichtig.

Fehlen einer die Symptome erklärenden Begleiterkrankung (Ausschluss von «mimics»): Die RLS-Diagnose kann nur dann sicher gestellt werden, wenn keine anderweitigen Grunderkrankungen die Symptomatik erklären können und so kein reines Symptom, sondern ein hiervon abzugrenztes Syndrom vorliegt. Im Erwachsenenalter gehören zu den «mimics» vornehmlich andere Störungsbilder wie Polyneuropathien und Muskelkrämpfe. Im Kindesalter sind (familiäre) episodische Schmerzsyndrome ([F]EPS, episodic pain syndromes), Wachstumsschmerzen, orthopädische Krankheitsbilder, Prellungen und Beschwerden an Muskeln oder Sehnen nach Belastungen typische differenzialdiagnostisch abzuwägende Ursachen für eine Bewegungsunruhe.

Supportive Kriterien: Periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic limb movement in sleep, PLMS) werden bei RLS-Patienten im Rahmen einer Polysomnografie in bis zu 80 Prozent der Fälle detektiert. Sie stellen kurz andauernde Bewegungen der Beine dar (Dauer 0,5–10 Sekunden) und folgen einer definierten Klassifikation (3). Sie können bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen kürzer und variabler sein. In Polysomnografiestudien mit Kindern mit RLS zeigten sich deutlich erhöhte Prävalenzen von PLMS (16). PLMS haben hierbei aber nur unspezifischen und unterstützenden Charakter. In Studien wurde allerdings die Kombination aus einer von Kindern geschilderten Schlafbeeinträchtigung und PLMS als relevant für die Ausprägung der Beeinträchtigung im Tagesverlauf beschrieben (17). PLMS sollten daher als klinisches Symptom in diesem Zusammenhang gewertet werden.

Genetische Aspekte bekommen im Zusammenhang mit RLS eine immer grössere Bedeutung. In zirka einem Drit-

*Suggested immobilization test: Der Patient muss sich während 60 Minuten sitzend im Bett aufhalten; zur Erfassung der Beinbewegungen (PLMW) wird von beiden Mm. tibialis anteriores ein EMG mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Alle 15 Minuten wird auf einer visuellen Analogskala das Ausmass der subjektiven RLS-Beschwerden des Patienten erfragt.

tel aller Fälle ist auch ein Verwandter ersten Grades an RLS erkrankt. Ist ein Elternteil betroffen, gilt dies als supportives Kriterium im Kindesalter. Das dritte supportive Kriterium sind über Jahre hinweg bestehende Schlafstörungen (s. Kasten 1).

Genetik des RLS

In genomweiten Assoziationsstudien wurden genetische Zusammenhänge bei RLS aufgezeigt. So wurden Varianten im MEIS1-Gen als Risikofaktor identifiziert. Das Protein MEIS1 wird als Homeobox-Transkriptionsfaktor der Familie der TALE-Proteine zugeordnet. Es spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und der Homöostase verschiedener Organe, einschliesslich des zentralen Nervensystems. Bei mehreren Patienten mit familiärem RLS wurde eine Missense-Mutation im MEIS1-Gen gefunden, die zu einem Aminosäureaustausch von Arginin zu Histidin an Position 272 des Proteins (p.R272H) führt. Das RLS wird als Erkrankung der neuronalen Entwicklung angesehen. Alle bisher in genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesenen 19 Genloci betreffen Abschnitte der Neurogenese, darunter die Axonbahnung (SEMA6D),

die Synaptogenese (NTNG1) und die neuronale Spezifizierung (HOXB cluster-family, MYT1) (18). Das Auftreten von PLMS ist mit einer

Mutation im BTBD9-Gen auf dem p-Arm des Chromosoms 6 assoziiert, und sie erhöht das Risiko in dieser Gruppe um 50 Prozent (19). In der überwiegenden Mehrzahl der bisher genetisch untersuchten RLS-Patienten konnte jedoch keine definitive genetische Ursache nachgewiesen werden.

Pathophysiologie

Pathophysiologische Theorien sind Gegenstand aktueller Forschung und betreffen den Eisenmetabolismus, den Dopaminhaushalt und das endogene Opioidsystem (20). Diese pathophysiologische Einordnung führte auch zu den mittlerweile weitgehend verlassenen Begriffen eines «primären» und eines «sekundären» RLS. Diese Unterscheidung trennte RLS-Formen infolge bekannter Auslöser, wie zum Beispiel einer Polyneuropathie, die dann zusätzlich Symptome eines RLS aufweisen (sekundäres RLS), von idiopathischem RLS, bei dem keine die RLS-Symptomatik erklärende Grunderkrankung nachweisbar ist (primäres RLS). Die aktuelle Krankheitstheorie beruht auf einem Modell, bei dem genetisch prädisponierende Faktoren und erworbene Risikofaktoren zusammen mit Umwelteinflüssen das Risiko für RLS erhöhen und so zu einer Erkrankung führen, die einheitlich als RLS bezeichnet wird.

Die Gewebeoxygenierung gilt als gemeinsamer zentraler wie auch peripherer pathophysiologischer Mechanismus, mit einer gemeinsamen Endstrecke bei alteriertem Eisenstoffwechsel, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus (21, 22). Eine Hypothese geht davon aus, dass ein fehlerhafter Eisentransport über die Blut-Hirn-Schranke, vermittelt durch Endothelzellen, und eine verminderte Eisenspeicherung im Gehirn zu RLS führen können. Eisen ist ein Co-Faktor für die Bildung von Dopamin. Darüber hinaus müssen die verschiedenen Funktionen

der Dopaminrezeptorklassen (D1–3) berücksichtigt werden. Basis dieser Hypothese sind Beobachtungen aus der Neuropathologie, der Liquorchemie und der funktionellen Bildgebung (23). Man nimmt an, dass bei RLS ein hyperdopaminerges Status besteht, mit Abnahme der Dopaminaktivität und relativem Dopaminmangel im Tagesverlauf. Eine dopaminerge Medikation zur Nacht gleicht das Defizit zeitweise aus, verstärkt allerdings die Downregulation der Dopaminrezeptoren. Dies ist ein Ansatz zur Erklärung der Augmentation, das heisst der Verschlechterung der Symptome nach initialem therapeutischem Ansprechen (24).

Ein therapeutischer Effekt von Opioiden wurde bei RLS nachgewiesen, die Rolle der Opioidrezeptoren ist bisher aber nur wenig verstanden. Bei schwerem RLS wurde eine inverse Korrelation zwischen Rezeptorbindung und Symptomschwere beschrieben (25). Opioiderge und dopaminerge spinale Bahnen werden ebenfalls als Wege diskutiert, über die Opioide bei RLS eine Wirkung entfalten können (26, 27).

Komorbiditäten und spezifische Aspekte des RLS im Kindes- und Jugendalter

Anämien treten bei RLS-Patienten mit einer Prävalenz von 25 bis 35 Prozent auf, was auf eine mögliche Assoziation von RLS und Anämie hinweist (s. oben) (28, 29). Eine sichere Korrelation mit RLS ist nur für die Eisenmangelanämien nachgewiesen. Die Datenlage für weitere Krankheitsbilder bezieht sich auf Komorbiditäten im Erwachsenenalter (30).

Eine Korrelation zwischen Symptomausprägung und Serumferritinwerten wurde in Studien sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gezeigt (31, 32). Im Liquor von RLS-Patienten wurden erniedrigte Eisen- und Ferritinwerte sowie erhöhte Transferrinkonzentrationen gemessen (33). Eine weniger störanfällige Grösse ist die Transferrinsättigung, da hier Einflüsse wie Entzündungsreaktionen, im Gegensatz zum Ferritin als Akutphaseprotein, nicht zum Tragen kommen (34).

Bei Erwachsenen wird üblicherweise ein unterer Grenzwert des Serumferritinspiegels von 50 µg/l angenommen. Aktuelle, aus den KiGGS-Daten nach Ausschluss einer Anämie ermittelte Normwerte für das Serumferritin bei Kindern und Jugendlichen geben als Untergrenze (3. Perzentile) Werte zwischen 10 und 15 µg/l in allen Altersgruppen von 3 bis 17 Jahren an, mit geringen Unterschieden zwischen Jungen und Mädchen (14). Daher kann wahrscheinlich der bei Erwachsenen geltende Grenzwert für die Entscheidung zur Eisensubstitution nur eingeschränkt eingesetzt werden (35).

Niedrige Ferritinwerte wurden sowohl bei Kindern mit RLS als auch bei Kindern mit ADHS nachgewiesen. In einer klinischen Studie hatten Kinder mit einer Kombination beider Krankheitsbilder die niedrigsten Werte (36). RLS tritt bei ADHS gehäuft auf, das Gleiche gilt für ADHS bei Patienten mit RLS-Symptomatik. Pathophysiologisch wird ein Dopamindefizit sowohl bei ADHS als auch bei RLS diskutiert (27, 30). Möglicherweise spielt Eisenmangel bei ADHS ebenfalls eine Rolle, da erniedrigte Serumferritinwerte im Zusammenhang mit einer stärkeren Symptomausprägung des ADHS nachgewiesen werden konnten (37).

In der überwiegenden Mehrzahl der bisher genetisch untersuchten RLS-Patienten konnte keine definitive genetische Ursache nachgewiesen werden.

Bei pädiatrischen Patienten, die an Zöliakie leiden, konnte im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine erhöhte RLS-Prävalenz nachgewiesen werden. Die Zöliakiepatienten, die an RLS litten, waren allerdings signifikant jünger und schwerer betroffen; alle Patienten wiesen ähnliche Befunde in der Duodenalbopsie und deutlich erniedrigte Ferritinwerte auf (38).

Differenzialdiagnosen: Wachstumsschmerz und (F)EPS

Als relevante Differenzialdiagnose des RLS werden immer wieder die sogenannten Wachstumsschmerzen angeführt. Sie gelten als häufiges Phänomen im Kindesalter, mit einer erhöhten Prävalenz zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr (12). Typischerweise treten am Abend und in der Nacht bilaterale, intermittierende Schmerzen der Beine auf, ohne pathologischen Untersuchungsbefund und ohne relevante Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Die Beschwerden treten familiär gehäuft auf und haben primär keine Assoziation mit orthopädischen Krankheitsbildern (12).

Wachstumsschmerzen stellen eine Ausschlussdiagnose dar. Möglicherweise verbergen sich hinter nicht wenigen Fällen von Wachstumsschmerz de facto Fälle von (familiären) episodischen Schmerzsyndromen ((F)EPS). (F)EPS wurden erst in den letzten knapp zehn Jahren klinisch bekannt und zum Teil genetisch charakterisiert. Sie sind in der Pädiatrie noch wenig bekannt. Sie beginnen meist im frühen Kindesalter und treten bei den betroffenen Patienten als rezidivierende Episoden mit heftigen Schmerzen in den Beinen und Füßen auf, meist beidseitig, gelegentlich seitenbetont. Armschmerzen wurden seltener beschrieben. Die Episoden treten typischerweise abends oder nachts auf, und sie dauern etwa eine halbe bis zwei Stunden. Sie beeinträchtigen den Nachtschlaf erheblich. Die Frequenz der Episoden variiert von einer Episode im Abstand von mehreren Wochen bis zu täglichen Schmerzattacken. Bei vielen Familien wurde eine im Laufe des Lebens abnehmende Frequenz beobachtet (39).

Bisher kann nur bei etwa 20 Prozent der Patienten mit (F)EPS eine genetische Ursache nachgewiesen werden. Es wurden heterozygote Gain-of-function-Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, identifiziert; bei FEPS1 im TRPA1-Gen (40) bei FEPS2 im SCN10A-Gen (41) und beim relativ häufigen FEPS3 im SCN11A-Gen (42, 43).

Diese Symptomatik ist, auch wegen der ganz ähnlichen zirkadianen Rhythmik, ohne Weiteres mit RLS zu verwechseln. In der Tat hatte man bei den wenigen (F)EPS-Patienten, die uns bisher bekannt sind, zuvor auch die Diagnosen Wachstumsschmerz oder RLS gestellt. Anders als bei RLS sind die Kinder bei EPS aber derart schmerzgeplagt, dass sie regelmässig vor Schmerzen schreien und weinen und eine analgetische Medikation erforderlich wird. Während Kinder mit RLS ihre Beschwerden durch Bewegung und Umhergehen lindern können, sind Kinder mit EPS während ihrer Schmerzattacken erfahrungsgemäss überhaupt nicht in der Lage, aufzustehen und zu gehen.

Nicht medikamentöse Therapie

Die nicht medikamentösen Therapieverfahren stellen eine wichtige Säule der Therapie bei RLS im Kindes- und

Tabelle

Datenlage zur Pharmakotherapie bei RLS im Kindesalter

Wirkstoffgruppe	Dosierung	Evidenz*	Zulassungsstatus
Eisen			
Ferrosulfat	3 mg/kg KG pro Tag	3, 31, 45–47	zugel. für Kinder ab 2 Jahren
Dopaminergika			
Pramipexol	0,0625–0,25 mg	16, 52–54	keine Zulassung für Kinder
Ropinirol	0,25–0,5 mg	54–56	
Rotigotin (transdermal)	0,5–3 mg/24 h	57	
α2δ1-Liganden			
Gabapentin	5–15 mg/kg KG	35, 58–60	keine Zulassung für Kinder
Pregabalin	2–3 mg/kg KG	58, 61	
Benzodiazepine			
Clonazepam	0,1–1 mg	16, 52	keine Zulassung für Kinder
α2-Agonisten			
Clonidin	0,05–0,4 mg	3, 62	keine Zulassung für Kinder

*s. Literatur, online unter: www.ch-paediatriche.ch

Jugendalter dar. Triggerfaktoren müssen gemieden werden, und auf Schlafhygiene ist zu achten. Hierzu gehören feste Schlafzeiten, ein gut gelüftetes und eher kühles Schlafzimmer sowie der Verzicht auf den Gebrauch elektronischer Medien (z. B. Smartphone) im Bett. Neben einer ausgewogenen Ernährung und regelmässiger körperlicher Aktivität sollten Nahrungsmittel, die Koffein enthalten, unbedingt vermieden werden (3).

Bezüglich pharmakologischer Behandlungen sind die Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen begrenzt und müssen teilweise als Off-label-Anwendung erfolgen (siehe *Tabelle*).

Therapie mit eisenhaltigen Präparaten

Sie stellt die primär wichtigste Behandlung bei RLS im Kindes- und Jugendalter dar. Eine orale Eisensubstitution (s. *Kasten 2*) führt bei RLS zu einer Besserung der Symptome. Es kann aber mehrere Wochen dauern, bis die Wirkung eintritt. Typische Nebenwirkung der oralen Eisensubstitution sind gastrointestinale Störungen, die häufig zum Therapieabbruch führen. In mehreren Fallstudien konnte eine Besserung von RLS-Beschwerden bei Kindern unter oraler Eisensubstitution gezeigt werden (44–46). Es zeigten sich signifikante Besserungen der subjektiven Beschwerden der Patienten und auch bezüglich PLMS (47).

Bisher fehlen Therapiestudien mit RLS-Kindern, welche die Festlegung eines Grenzwerts für Ferritin oder für die Transferrinsättigung als Indikation für die Therapie erlauben. Der Normwert für Ferritin beträgt für Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren 10 bis 60 $\mu\text{g/l}$. Ferritin ist ein Akutphaseprotein, dessen Wert bei Infekten ansteigt. Es normalisiert sich langsamer als das CRP. Ferritinmesswerte sind bis zu 1 Monat nach einem febrilen Infekt nicht aussagekräftig.

Aufgrund von Einzelfallberichten und der Erfahrung der Autoren ist die Eisensubstitution nicht nur bei Eisenman-

gel, sondern auch bei niedrig normalen Ferritinwerten zumindest eine Option, um eine langfristige dopaminerge Therapie zu vermeiden. Hierbei sollte jedoch die Bestimmung der Transferrinsättigung unbedingt zusätzlich erfolgen, um eine Eisenüberladung zu verhindern (als normal gilt eine Transferrinsättigung von 18 bis 45 Prozent). Es gelten die bekannten Regeln der Eisensubstitution bei Kindern (48).

Levodopa und Dopaminagonisten

L-Dopa in Kombination mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid ist in der Anwendung bei Erwachsenen weit verbreitet, darf allerdings im Kindes- und Jugendalter und bis zum Alter von 25 Jahren auf keinen Fall eingesetzt werden, da Ablagerungen des Wirkstoffs im Knochengewebe während des Wachstums nachgewiesen worden sind (49). Alternativ wäre hier die Kombination mit Carbidopa möglich, allerdings ist auch diese Medikament für Personen unter 18 Jahren in der Schweiz nicht zugelassen.

Mittlerweile liegt eine wachsende Evidenz für die Sicherheit der Therapie von Levodopa und Dopaminagonisten bei Kindern und Jugendlichen vor. Die meisten Studien sind retrospektiv, es gibt aber auch erste Fallstudien mit einem Wirksamkeitsnachweis von Levodopa/Carbidopa und Pergolid bei Patienten mit der Komorbidität ADHS. Bei Erwachsenen stellen gemäss aktueller Empfehlungen (50, 51) die Non-Ergot-Dopaminrezeptoragonisten die Therapie der Wahl dar. Hierzu gehören Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin. Sie sind in der Schweiz für die Behandlung des mittelgradigen bis schweren RLS im Erwachsenenalter zugelassen. Eine Zulassung zur Therapie von Kindern und Jugendlichen liegt für all diese Präparate nicht vor.

Clonidin

In einigen Ländern, aber weder in Deutschland noch in der Schweiz, ist Clonidin im Kindesalter bei ADHS zugelassen. Bei schwer ausgeprägtem RLS kann eine Gabe von 0,2 bis 0,4 mg zur Nacht für Schulkinder erfolgen.

Wesentliches für die Praxis

- Die exakte Diagnose nach den etablierten Diagnosekriterien für RLS bei Kindern und die Abgrenzung zu anderen Schlafstörungen mittels Polysomnografie haben eine hohe prognostische Relevanz.
- Die Beschreibung der Beschwerden in eigenen Worten, angepasst an den Entwicklungsstand des Kindes, optional ergänzt durch eine Darstellung in gemalten Bildern, ist hierbei eine wichtige Grundlage.
- Das RLS ist geprägt durch einen Bewegungsdrang in Ruhesituationen mit einer Intensitätszunahme am Abend und einer Besserung durch Bewegung. Für die Diagnose ist das Fehlen einer erklärenden Grunderkrankung weiterhin erforderlich.
- Bei Kindern stehen Verhaltensauffälligkeiten und psychische Symptome häufig im Vordergrund. Leistungsminderungen in der Schule, emotionale Probleme und hoher Leidensdruck können sich als Folge eines unbehandelten RLS zeigen.
- Differenzialdiagnostisch sind unter anderem (familiäre) episodische Schmerzsyndrome zu bedenken.
- Die Therapie stützt sich zunächst auf nicht medika-

mentöse Verfahren wie Schlafhygiene, sportliche Betätigung und die Vermeidung möglicher Triggerfaktoren wie Koffein.

- Eine Pharmakotherapie sollte als erste Wahl orale Eisenpräparate enthalten.
- Weitere Therapiemöglichkeiten sind L-Dopa (in Kombination mit Carbidopa) oder Dopaminagonisten. Kontrollierte Studien liegen kaum vor, deshalb erfolgt diese medikamentöse Therapie immer als Off-label-Behandlung.
- Begleiterkrankungen wie das häufig komorbide ADHS müssen einerseits abgegrenzt, andererseits aber auch adäquat therapiert werden. Eine interdisziplinäre Abstimmung zwischen Pädiatern, Schlafmedizern und Kinder- und Jugendpsychiatern wird empfohlen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Claudia Trenkwalder

Paracelsus-Elena-Klinik

Zentrum für Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen

Klinikstrasse 16, D-34128 Kassel

Interessenlage: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

Dieser Beitrag erschien zuerst in der Zeitschrift «Kinderärztliche Praxis» 3/2020. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Autoren und des Verlags. Angaben zu Arzneimittelzulassungen in der Schweiz und der Kasten 2 wurden von der Redaktion PÄDIATRIE ergänzt.

Kasten 2:

Praxistipps zur oralen Eisensubstitution im Kindesalter

Fe²⁺ oder Fe³⁺?

- Die Bioverfügbarkeit des Eisens aus Fe²⁺-Präparaten ist höher, aber sie haben mehr Nebenwirkungen als Fe³⁺-Präparate.
- Fe³⁺-Präparate sind nebenwirkungsärmer und geschmacklich angenehmer. Sie erfordern jedoch eine 2- bis 3-fach längere Therapiedauer (meist 3–6 Monate) und eine höhere Dosis als Fe²⁺-Präparate.
- Fe²⁺-Präparate sollten in einem Abstand von mindestens 1 Stunde *vor oder nach* den Mahlzeiten eingenommen werden. Fe³⁺-Präparate hingegen *mit* den Mahlzeiten. In beiden Fällen fördert die Kombination mit Fruchtsaft die Resorption des Eisens.

Dosierung und Therapiedauer

- Fe²⁺: 2–3 mg/kg KG pro Tag in 2 (bis 3) Dosen täglich oder alle 2 Tage
Therapiedauer: 2 bis 3 Monate
- Fe³⁺: (3–) 5 mg/kg KG pro Tag in 2 (bis 3) Dosen täglich oder alle 2 Tage
Therapiedauer: 3 bis 6 Monate

Hinweise

- Zu Beginn in der ersten Woche nur die halbe Dosis geben (an den Geschmack gewöhnen, Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen).
- Flüssige Eisenpräparate können zu Zahnverfärbungen führen, sodass man sie mit einem Getränk einnehmen und den Mund ausspülen sollte.
- Die enterale Eisenresorption wird durch übermässigen Konsum von Kuhmilch, Schwarztee (Eistee), Zerealien (Phytinsäure im Getreide) und eine Reihe von Medikamenten beeinträchtigt (z. B. Antazida, Tetrazykline und Levothyroxin).

Literatur:

1. Allen RP et al.: Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria — history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine* 2014; 15(8): 860–873.
2. Berger K, Kurth T: RLS epidemiology — frequencies, risk factors and methods in population studies. *Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22/(Suppl 18): S420–423.
3. Picchietti MA, Picchietti DL: Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep medicine* 2010; 11(7): 643–651.
4. Picchietti D et al.: Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents — the Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120(2): 253–266.
5. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S: A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. *Sleep medicine* 2011; 12(4): 315–321.
6. Yilmaz K et al.: Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev med child neurol* 2011; 53(1): 40–47.
7. Abetz L et al.: Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clinical therapeutics* 2004; 26(6): 925–935.
8. Vella S: Das Restless-Legs-Syndrom, eine diagnostische und therapeutische Herausforderung bei Kindern und Jugendlichen. *Kinder- und Jugendmedizin* 2019; 19(03): 194–199.
9. Ar buckle R et al.: Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep medicine* 2010; 11(9): 897–906.
10. Allen RP et al.: Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch int med* 2005; 165(11): 1286–1292.
11. Picchietti DL et al.: Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep medicine* 2013; 14(12): 1253–1259.
12. Evans AM: Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *J foot ankle res* 2008; 1(1): 4.
13. Evans AM et al.: Correlates and predictors of paediatric leg pain: a case-control study. *Rheumatol int* 2018; 38(7): 1251–1258.
14. Bergmann KE et al.: Anämie und Eisenmangel bei Kindern und Jugendlichen. *Neue Norm- und Grenzwerte, Verbreitung von Eisenmangel, potenzielle Ursachen und Auswirkungen. Kinderärztl Prax* 2018; 89: 248–256.
15. Picchietti DL et al.: Pediatric restless legs syndrome: analysis of symptom descriptions and drawings. *J child neurol* 2011; 26(11): 1365–1376.
16. Kotagal S, Silber MH: Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56(6): 803–807.
17. Gaultney JF, Merchant K, Gingras JL: Parents of children with periodic limb movement disorder versus sleep-disordered breathing report greater daytime mood and behavior difficulties in their child: the importance of using ICSD-2nd Edition criteria to define a PLMD study group. *Behavioral sleep medicine* 2009; 7(3): 119–135.
18. Schormair B et al.: Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet neurology* 2017; 16(11): 898–907.
19. Stefansson H et al.: A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *New Engl J Med* 2007; 357(7): 639–647.
20. Allen RP: Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep medicine clinics* 2015; 10(3): 207–214.
21. Connor JR et al.: Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep medicine* 2017; 31: 61–70.
22. Patton SM et al.: Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011; 18(11): 1329–1335.
23. Provini F, Chiaro G: Neuroimaging in restless legs syndrome. *Sleep medicine clinics* 2015; 10(3): 215–226.
24. Hogl B, Stefani A: Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations. *Movement disorders* 2017; 32(5): 669–681.
25. von Spiczak S et al.: The role of opioids in restless legs syndrome: an (11C)diprenorphine PET study. *Brain* 2005; 128(Pt 4): 906–917.
26. Guo S et al.: Restless legs syndrome: From pathophysiology to clinical diagnosis and management. *Frontiers in aging neuroscience* 2017; 9: 171.
27. García-Borreguero D, Cano-Pumarega I: New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ* 2017; 356: j104.
28. Mehmood T et al.: Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep medicine* 2014; 15(12): 1473–1476.
29. Allen RP et al.: The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88(4): 261–264.
30. Trenkwalder C et al.: Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016; 86(14): 1336–1343.
31. Simakajornboon N et al.: Periodic limb movements in sleep and iron status in children. *Sleep* 2003; 26(6): 735–738.
32. Sun ER et al.: Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21(4): 371–377.
33. Mizuno S et al.: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; 14(1): 43–47.
34. Trenkwalder C et al.: Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Movement disorders* 2017; 32(10): 1478–1482.
35. Amos LB et al.: Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Clin pediatr* 2014; 53(4): 331–336.
36. Konofal E et al.: Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep medicine* 2007; 8(7–8): 711–715.
37. Cortese S et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Medical hypotheses* 2008; 70(6): 1128–1132.
38. Isikay S et al.: Restless leg syndrome in children with celiac disease. *Turkish J Pediatr* 2018; 60(1): 70–75.
39. Waxman SG et al.: Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurology* 2014; 13(11): 1152–1160.
40. Kremeyer B et al.: A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010; 66(5): 671–680.
41. Faber CG et al.: Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109(47): 19444–19449.
42. Huang J et al.: Gain-of-function mutations in sodium channel Nav1.9 in painful neuropathy. *Brain* 2014; 137(6): 1627–1642.
43. Zhang XY et al.: Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am J hum genetics* 2013; 93(5): 957–966.
44. Kryger MH, Otake K, Foerster J: Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep medicine* 2002; 3(2): 127–132.
45. Mohri I et al.: Restless legs syndrome (RLS): an unrecognized cause for bedtime problems and insomnia in children. *Sleep medicine* 2008; 9(6): 701–702.
46. Starn AL, Udall JN Jr: Iron deficiency anemia, pica, and restless legs syndrome in a teenage girl. *Clin pediatr* 2008; 47(1): 83–85.
47. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N: Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep medicine* 2017; 32: 213–219.
48. Rulong G, Dye T, Simakajornboon N: Pharmacological management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children. *Paediatric drugs* 2018; 20(1): 9–17.
49. Rauws AG et al.: Comparative 90-day toxicity of two decarboxylase inhibitors, benserazide and carbidopa, in the rat. *Toxicology and applied pharmacology* 1982; 66(2): 201–220.
50. Trenkwalder C et al.: Restless legs syndrome-current therapies and management of augmentation. *Nature reviews Neurology* 2015; 11(8): 434–445.
51. Winkelman JW et al.: Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 87(24): 2585–2593.
52. Furudate N et al.: Daytime dysfunction in children with restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2014; 336(1–2): 232–236.
53. Picchietti DL, Stevens HE: Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep medicine* 2008; 9(7): 770–781.
54. Guilleminault C et al.: Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003; 111(1): e17–25.
55. Konofal E et al.: Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatric Neurology* 2005; 32(5): 350–351.
56. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M: Effectiveness of ropinirole for RLS and depressive symptoms in an 11-year-old girl. *Sleep medicine* 2009; 10(2): 259–261.
57. Elshoff JP et al.: Pharmacokinetics of rotigotine transdermal system in adolescents with idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep medicine* 2017; 32: 48–55.
58. Khurana DS et al.: Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr* 1996; 128(6): 829–833.
59. Robinson AA, Malow BA: Gabapentin shows promise in treating refractory insomnia in children. *J Child Neurol* 2013; 28(12): 1618–1621.
60. Galloway KS, Yaster M: Pain and symptom control in terminally ill children. *Pediatric clinics of North America* 2000; 47(3): 711–746.
61. Vondracek P et al.: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *EJPN* 2009; 13(4): 332–326.
62. Newcorn JH et al.: Alpha 2 adrenergic agonists. *Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. Pediatric clinics of North America* 1998; 45(5): 1099–1122.