

Das Restless-Legs-Syndrom

Keine vergessene Krankheit

Matthias Freidel

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine häufige neurologische Störung, die gut und sicher zu diagnostizieren ist. Anhand von Minimal Kriterien lassen sich die vom Patienten geschilderten Beschwerden oft schon sehr früh von anderen differenzialdiagnostischen Erwägungen abgrenzen. Die Erkrankung ist auf dem Boden der evidenzbasierten Medizin gut therapierbar, in der Regel führt eine dopaminerge Medikation zu einer deutlichen Besserung.

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen belegen, dass etwa 5 bis 15 Prozent der Bevölkerung an dem Syndrom der unruhigen Beine leiden. Im deutschen Sprachraum dürften dies etwa 8 bis 10 Prozent sein (1); auch schwanken die Zahlen von Kontinent zu Kontinent. Plakative Überschriften in populärwissenschaftlichen Medien sprechen oft von der «Geisterstunde, in der die Beine wild werden». Dies kennzeichnet schon zwei wichtige Elemente im Erkennen und Einordnen der Symptome dieser Krankheit: Es muss etwas mit der Nacht zu tun haben und mit motorischer Unruhe der Beine.

Die Kenntnis über das RLS war leider lange Jahre wenig verbreitet. So wurde noch im Jahre 2000 im «Deutschen Ärzteblatt» von der «vergesenen Krankheit» gesprochen (2). Zunehmend mehr wird die Krankheit

heute sowohl in haus- als auch fachärztlichen Praxen diagnostiziert. Dies hängt sicher nicht mit einem vermehrten Auftreten im Sinne einer Modekrankheit zusammen, sondern eher mit zunehmender Aufklärung über das Krankheitsbild und nicht zuletzt auch mit einem steigenden Selbstbewusstsein der Patienten, bestimmte Symptome beim Arztbesuch anzusprechen.

Symptomatik

Die klinischen Symptome des RLS lassen sich gut verbinden mit der Darstellung diagnostischer Minimal Kriterien:

1. Minimal Kriterium:

Missempfindungen in den Extremitäten, verbunden mit Bewegungsdrang
Die Beschwerden werden häufig als kribbelnde und prickelnde Missempfindungen beschrieben. Es können aufwärts ziehende Schmerzen von den

Füßen an bestehen, verbunden mit Krämpfen, Brennen, Reissen, Stechen und Ziehen.

2. Minimal Kriterium:

Motorische Unruhe

Betroffene stehen beim Auftreten dieser Symptome auf und gehen umher. Beschrieben werden ein Zappeln der Beine im Sitzen, häufiges Drehen und Wenden im Bett genauso wie Ausstrecken und Anziehen der Beine; insgesamt eine beeinträchtigende Ruhelosigkeit.

3. Minimal Kriterium:

Auftreten oder Verschlechterung der Symptome in Ruhe

Sobald der Betroffene mit den Beinen zur Ruhe kommt (beim Sitzen oder Liegen), treten die oben beschriebenen Symptome auf. Durch motorische Aktivität kann eine teilweise oder vorübergehende Reduktion der Symptome erwirkt werden.

4. Minimal Kriterium:

Verstärkung der Symptome am Abend und/oder in der Nacht.

Typischer Beginn abends zur Fernsehzeit, Verstärkung beim Zubettgehen und im Schlaf; oft maximaler Schweregrad zwischen 1.00 Uhr und 5.00 Uhr morgens.

Zusatzkriterien:

- Unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund (idiopathische Form)
- Positive Familienanamnese
- Klinischer Verlauf oft fluktuierend (beschwerdefreie Intervalle; progredienter Verlauf)
- Einschlaf- und/oder Durchschlafstörungen.

Bei einem Teil der RLS-Patienten können darüber hinaus periodische Beinbewegungen auftreten, die als

Historischer Überblick

Die ersten klinischen Beschreibungen von unruhigen Beinen verbunden mit Schlafstörungen finden sich bereits im 17. Jahrhundert. Der englische Arzt Thomas Willis, uns allen bekannt als erster Beschreiber des *Circulus arteriosus Willisii*, schilderte 1672 erstmals in Lateinisch einen Fall, der nach heutigen modernen Kriterien einem RLS entspricht. 1685 wurde sein Werk in «The London Practice of Physick» veröffentlicht (3). Willis sah die Störung im Rückenmark und als Produkt einer spinalen Irritation, zur Therapie wurden Opiate benutzt:

«These patients retire to bed, but presently, in their arms and legs, arise movements of the whole limbs and twitchings of the muscles. So great is the muscle restlessness, that the distressed patients are no more able to sleep than if they were in a place of torture.»

Entsprechend des Zeitgeistes im 19. Jahrhundert wurde die Krankheit mehr als neurasthenische Störung und als hysterische Neurose gesehen. Thomas Wittmaack, ein deutscher Arzt, sprach in seinem Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1861 von der «Anxietas tibiaram» (4).

Hermann Oppenheim rückte in seinem Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1923 die Störung



Thomas Willis (1632-1675),
Titelblatt der *Pathologia
cerebri et nervosi generis*,
Oxford 1667



Karl-Axel Ekbohm
(1907-1977),
schwedischer Arzt

wieder mehr in den Bereich der somatischen Neurologie (5). Er ging davon aus, dass es sich um eine familiär bedingte Erkrankung handelt, aber durch psychische Faktoren hervorgerufen werden kann. **«Eine besondere Art subjektiver Empfindungsstörungen ist die Unruhe in den Beinen; sie kann zu einem quälenden Übel werden, Jahre und Dezennien bestehen und sich vererben respektive familiär auftreten.»**

Erst dem schwedischen Arzt Karl-Axel Ekbohm (1907-1977) ist der Begriff Restless Legs zuzuordnen (6, 7). Ekbohm, geboren in Göteborg, studierte Medizin am Karolinska-Institut und war später Lehrstuhlinhaber für Neurologie an der Universitätsklinik in Uppsala. 1945 beschrieb er die Krankheit und präsentierte acht Kasuistiken, wobei die Krankheit mehr durch die klinischen Symptome als durch einen spezifisch pathologischen Prozess beschrieben wurden. Lange Jahre wurde als Synonym für die Krankheit auch der Begriff Ekbohm-Syndrom verwendet.

1982 erfolgte die systematische Anwendung und Beobachtung von L-Dopa oder Dopaagonisten in der Behandlung der RLS-Erkrankung durch Apkinar und Mitarbeiter; diese Therapie hat sich bis heute als Standard gehalten (8). 1998 erschien die erste umfassende deutschsprachige Monografie von Trenkwalder (9).

«periodic limb movements during sleep (PLMS)» bezeichnet werden. Es handelt sich um intervallartige, alle 20 bis 40 Sekunden über längere Strecken meist im Schlaf auftretende Beinbewegungen, die zusätzlich die Nachtruhe beeinträchtigen und im Schlaflabor durch eine Polysomnografie eindeutig nachgewiesen werden können.

Die Beschwerden treten hauptsächlich an den Beinen, seltener an den Armen auf. Sie sind meist distal betont, nach proximal aufsteigend. Es kann eine wechselnde Seitenbetonung vorliegen, wobei jedoch ein bilaterales symmetrisches Auftreten der Beschwerden überwiegt.

Pathophysiologie

Die Ursachen der Erkrankung sind bis heute nicht schlüssig geklärt. Man geht davon aus, dass die Empfindlichkeit bestimmter Neurotransmitter-Systeme, allen voran das dopaminerge und das opioiderge System, verändert sind. Diskutiert werden suprasegmentale Hemmungen deszendierender inhibitorischer Bahnen genauso wie der Ausfall dopaminergener Neurone im Zwischenhirn. Neue, noch unveröffentlichte Forschungsansätze verfolgen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit von RLS-Patienten. In teilweise sehr ausführlich dargestellten Familienstambäumen über mehrere

Generationen konnte das familiär gehäufte Auftreten der Störungen belegt werden.

Betrachtungen der Pathophysiologie des RLS basieren hauptsächlich auf der Veränderung der Empfindlichkeit der Dopaminrezeptoren. Diese unterliegt ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik und ist spiegelbildlich zur Körpertemperaturkurve. Die daraus entstehenden Hypothesen zur Entstehung der Krankheit schliessen eine Betrachtung des Dopamin-/Eisen-/Ferritin-Stoffwechsels ein, der auch zirkadian verläuft. Die Korrelation zur Körperkerntemperatur kann durch Patientenaussagen gestützt werden, dass bei fieberhaften Infek-

ten die RLS-Symptome in deutlich milderer Form auftreten.

Laut Berger (1) hat das RLS eine Prävalenz von etwa 10,6 Prozent, wobei eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit im Alter zu beobachten ist. Die Geschlechterverteilung Frauen zu Männern beträgt etwa 2:1. In der gross angelegten Studie zeigte sich auch, dass die Anzahl der Schwangerschaften das Risiko des Auftretens der Erkrankung bei Frauen vergrössert.

Man unterscheidet ein idiopathisches und ein sekundäres Restless-Legs-Syndrom, die Verteilung ist etwa 50:50.



Quisi-Gerät: mittels Stirnelektrode abgeleitete, elektronisch auswertbare ambulante Schlafuntersuchung

Idiopathisches Restless-Legs-Syndrom

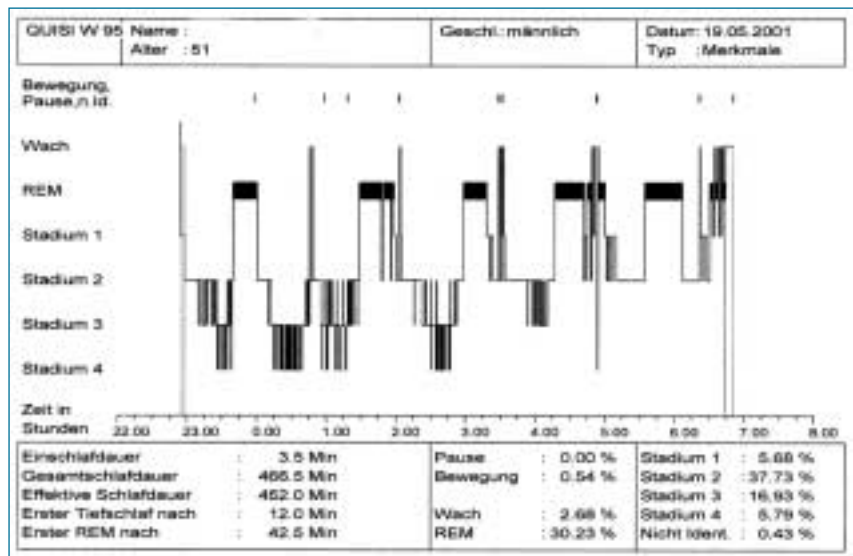
Das idiopathische RLS tritt in etwa 50 Prozent der Fälle familiär gehäuft auf. Bei frühem Beginn der Symptome vor dem 50. Lebensjahr wird ein autosomal-dominanter Erbgang als wahrscheinlich angenommen. Die heute sicher identifizierten Gene befinden sich auf dem Chromosom 9, 12 und 14. Bei späterem Beginn oder Auftreten im höheren Lebensalter ist eine genetische Ursache eher unwahrscheinlich. Stammbaumuntersuchungen zeigen eine hohe Penetranz mit variabler Expressivität, wobei ein Beginn der Erkrankung mit klassischen Symptomen sowohl im Kindes- als auch im Jugendalter möglich ist (10).

Symptomatisches Restless-Legs-Syndrom

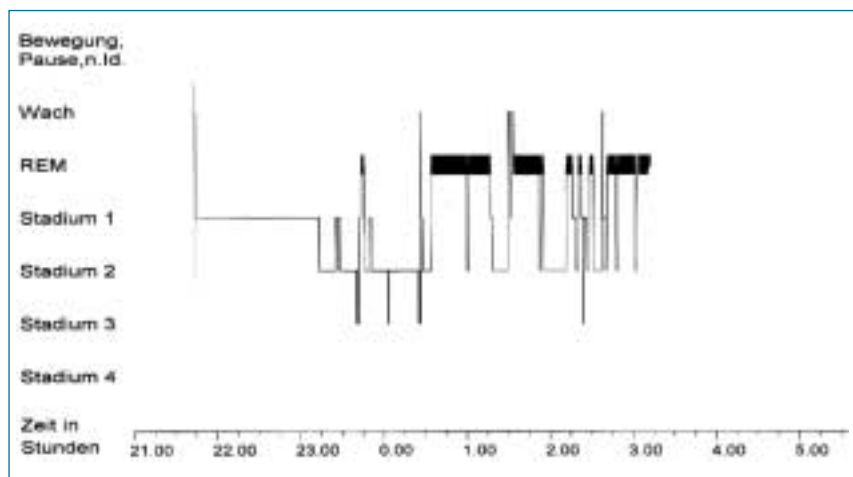
Als Ursache eines symptomatischen RLS gelten vor allem

- Niereninsuffizienz
- Eisenmangelanämie
- Schwangerschaft im letzten Trimenon
- rheumatoide Arthritis sowie das
- Parkinson-Syndrom.

Hyper-/Hypothyreosen sind genauso wie Folsäure- oder Vitamin B₁₂-Mangel und Porphyrie eher selten als Ursache eines symptomatischen RLS beschrieben. In 25 bis 30 Prozent der Fälle eines symptomatischen RLS konnte ein erniedrigtes Serumeisen



Normales Schlafprofil (erstellt mit dem Quisi-Gerät)



Einschlaf-/Schlafstörung bei RLS (erstellt mit dem Quisi-Gerät)

nachgewiesen werden (11, 12). Auch bei normalem Eisenspiegel zeigte sich ein therapeutischer Effekt einer

Eisensubstitution, Eisen i.v. konnte sogar einen positiven Langzeiteffekt hervorrufen (15). Auffallend ist, dass

Steckbrief Clonazepam

- Benzodiazepinderivat
- kurz wirksam
- schneller Wirkeintritt
- gut dosierbar (Tropfen)
- gut geeignet für Extremsituationen (z.B. Urlaubs-Flugreisen)

wiederholtes Blutspenden zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten der Krankheit führt, hier sind Blutspenderfrauen häufiger betroffen als Männer (13). Durch MRT-Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass zwischen der Intensität eines klinisch sicheren RLS-Syndroms und dem Eisengehalt in der Substantia nigra und im Putamen eine positive Korrelation besteht (11, 14). Etwas besser fassbar sind die pharmakologisch induzierten RLS durch Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten (Antidepressiva, Neuroleptika inkl. Metoclopramid), Lithium, H₂-Blocker oder Koffein.

Diagnostik

Die Beschwerdeschilderung kann im Einzelfall sehr unspezifisch und daher wenig richtungsweisend sein. Differenzialdiagnosen und/oder häufige Fehldiagnosen sind:

- Polyneuropathie
- Akathisie (Sitzunruhe)
- lumbosakrale Radikulopathie
- venöse Erkrankungen der Beine
- Wadenkrämpfe
- arterielle Verschlusskrankheit
- Pruritus (Niereninsuffizienz).

Beim Leitsymptom Tagesmüdigkeit ist differenzialdiagnostisch neben dem RLS-Syndrom auch an Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) und an das Schlafapnoe-Syndrom zu denken. Unabdingbare Grundlage der Diagnostik vor dem Einsatz technisch adjuvanter Methoden ist die gezielte und ausführliche Anamnese. Zur weiterführenden Diagnostik sind sinnvoll:

- Serumeisen/Ferritin/Transferrin
- Kreatinin/Harnstoff
- Blutzucker und HbA_{1c}
- kleines Blutbild

Pharmakologische Behandlung des idiopathischen RLS

L-Dopa (++)
Dopaminagonisten (++)

Benzodiazepine (+)
Opiode (--)

(++) Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien beziehungsweise durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

(+) Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie. Positive Aussage belegt.

(--) Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, widersprüchlicher Studienergebnisse.

Pharmakologische Behandlung des idiopathischen RLS**Mittel der zweiten Wahl**

- Amantadin
- Amitriptylin
- Carbamazepin
- Clonidin
- Gabapentin
- Valproinsäure

Unwirksame Substanzen

- Magnesium
- Vitamine
- adrenerge Rezeptorenblocker
- Zink
- Dextran
- Tryptophan

- TSH basal
 - Transaminasen
 - neurologische Untersuchung (ggf. mit Elektrophysiologie).
- Im Einzelfall kann eine Polysomnografie in einem Schlaflabor notwendig werden. Dies wird als zwingend angesehen, wenn Symptome im Kindesalter auftreten. Bei Erwachsenen ist eine Polysomnografie indiziert, wenn
- die Diagnose unsicher ist
 - der Verdacht auf eine begleitende Schlaferkrankung besteht oder
 - eine begonnene Therapie absolut ineffizient ist.

Ein ambulantes Screening, beispielsweise mit dem Quisi-Gerät, kann hier erste Hinweise auf fassbare Schlafstörungen im Vergleich zu einem normalen Schlafprofil geben (siehe *Abbildungen*).

Die Diagnostik wird vereinfacht durch Fragebögen, die leitliniengestützt erarbeitet wurden und über die nationalen RLS-Selbsthilfeorganisationen oder über das Internet bezogen werden können.

Therapie

Das Auftreten von Symptomen alleine ist noch keine Indikation für einen Therapiebeginn. Man sollte sich an folgenden Kriterien orientieren:

- Schwerer Leidensdruck des Betroffenen
- Schwere Ein- und/oder Durchschlafstörungen (dadurch bedingt Tagesmüdigkeit)
- RLS-Symptome treten am Tage auf.

Beim *symptomatischen RLS* müssen ursachenabhängig zunächst die organische Grunderkrankung therapiert, bestimmte Pharmaka abgesetzt oder Eisen substituiert werden.

Mittel der Wahl beim *idiopathischen RLS* ist L-Dopa plus Benserzid/Carbidopa; dies haben Studien mit hohem Evidenzgrad eindeutig belegt. Das Gleiche gilt für Dopaminagonisten, weniger für Benzodiazepine.

Bei Einschlafstörungen wird empfohlen, 30 bis 60 Minuten vor dem Schlafengehen 1–2 Tabletten eines L-Dopa-Präparates einzunehmen. Bei Ein- und Durchschlafstörungen hat

sich folgende Vorgehensweise in der Praxis bewährt: um 16 Uhr und um 19 Uhr jeweils eine L-Dopa-Tablette, vor dem Schlafengehen nochmals eine Kapsel eines retardierten Präparates. Pharmakokinetische Studien bestätigen hier eine sehr gute Wirkung sowohl während des Abends als auch während der Nacht (unter Umständen kann die Wirkung in den frühen Morgenstunden je nach Halbwertszeit des Präparates nachlassen).

Dopaminagonisten werden als Mittel der Wahl eingesetzt bei mittlerem und schwerem RLS, bei Wirkverlust von L-Dopa und bei Auftreten einer so genannten Augmentation, das heisst einer Verstärkung der Beschwerden durch Einnahme von L-Dopa und Auftreten von RLS-Symptomen während des Tages. Positive Untersuchungsergebnisse gibt es hier für Ropinirol, Cabergolin, Pramipexol und Pergolid.

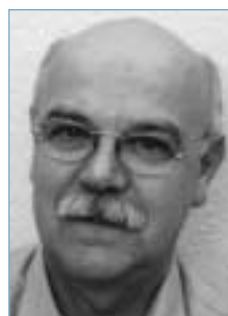
Bestimmte Lebenssituationen fordern ein flexibles Umgehen in der Therapie der Symptome. So sind von Betroffenen längere Busreisen oder Flugreisen teilweise gefürchtet. Hier hat sich in der Praxis die Gabe von Clonazepam, einem kurz wirksamen Benzodiazepin mit schnellem Wirkungseintritt (16), in der Applikation als Tropfen bewährt.

Opiate werden eingesetzt bei unbefriedigendem Ansprechen der dopaminergen Medikation sowie bei dopaminergen Kontraindikationen. Weniger gut belegt und daher nicht als First-line-Therapeutika anzusehen sind Amantadin, Amitriptylin, Carbamazepin, Clonidin, Gabapentin und Valproinsäure.

Sehr beliebt sind teilweise alternative Therapieverfahren (Magnesium, Vitamine, adrenerge Rezeptorenblocker, Zink, Dextran, Tryptophan). Es gibt jedoch keine Studien, welche die Wirksamkeit einer dieser Substanzen belegen.

An dieser Stelle soll auf die Einschränkung des therapeutisch Machbaren durch die nationalen Zulas-

sungsbestimmungen der Medikamente hingewiesen werden. So ist in der Schweiz beispielsweise lediglich eine L-Dopa/Benserazid-Zubereitung und seit kurzem auch der Dopaminagonist Ropinirol zur Therapie des RLS zugelassen. Ropinirol (Adartrel®) wurde als einziger Wirkstoff ausschliesslich für die Behandlung von RLS-Patienten eingeführt. Alle anderen Substanzen einschliesslich Clonazepam und aller Opioide gelten als «off-label-use», auch wenn bei anderen Dopaminagonisten unstrittige wissenschaftliche Belege einen therapeutischen Erfolg prognostizieren lassen und teilweise auch als Therapieempfehlung in den Leitlinien beispielsweise der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) festgehalten sind. In diesem Falle ist der Betroffene darauf angewiesen, sich unter Bezug auf die medizinisch notwendige und wissenschaftlich abgesicherte Indikation an seinen Krankenversicherer zu wenden. Hier treten die nationalen Selbsthilfeorganisationen unterstützend zur Seite, wodurch sich in Einzelfällen leider eine gerichtliche Klärung des Behandlungsanspruchs des Betroffenen nicht umgehen lässt. ■



Matthias Freidel
 Facharzt für Neurologie und
 Psychiatrie
 Dipl. Psych., Umweltmedizin
 Brauerstrasse 1–3
 D-24568 Kaltenkirchen

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Berger K et al.: 2004. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*; 164: 196–202.
- Oertel W et al.: 2000. Restless legs Syndrom, die vergessene Krankheit. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 97, Heft 44: 2932–2940.
- The London Practice of Physick, London, Bassett Crooke, 1685.
- Wittmaak T: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Leipzig 1861.
- Oppenheim H: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Berlin 1923.
- Ekblom KA: 1944. Asthenia crurum paraesthesia: A new syndrome, *Act Med Scand* 118: 197–209.
- Ekblom KA: 1945. Restless legs syndrome, *Act Med Scand*; 158: 4–122.
- Akpinar S.: 1987. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs, *Clin Neuropharmacol*; 10 (1): 69–79.
- Trenkwalder C.: 1998. Restless Legs Syndrom, Heidelberg.
- Hornyak M: 2004. Das Restless legs Syndrom im Kindesalter, *Der Nervenarzt*; 75 (8): 742–748.
- Earley CJ et al.: 2000. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome, *Journal of neuroscience research*; 62 (5): 623–628.
- Connor JR et al.: 2003. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome, *Neurology*; 61 (3): 304–309.
- Allen RP: 2004. Iron, RLS and blood donations, *Sleep medicine*; 5 (2): 113–114.
- Allen RP: 2001. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome, *Neurology*; 56 (2): 263–265.
- Allen RP: 2004. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome, *Sleep medicine*; 5 (4): 385–391.
- Braude W, Barnes T: 1988. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study, *Neurology*; 38 (12): 1845–1848.