



**DEUTSCHE
RESTLESS LEGS
VEREINIGUNG**

PD Dr. med. Cornelius Bachmann

DIAGNOSE, SCHLAFLABOR- DIAGNOSTIK UND THERAPIE BEIM RESTLESS LEGS SYNDROM (RLS)

Ärzteinformation



DIAGNOSE, SCHLAFLABORDIAGNOSTIK UND THERAPIE BEIM RESTLESS LEGS SYNDROM (RLS)

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten Erkrankungen des Nervensystems. Zwischen 5 und 10 % der Bevölkerung sind betroffen; Frauen häufiger als Männer. Meist tritt es im mittleren Lebensalter auf, mitunter sind aber auch schon Kinder betroffen.

Viele Menschen haben jedoch nur selten Symptome und fühlen sich deswegen auch nicht beeinträchtigt. Einen Krankheitswert haben die Symptome erst dann, wenn sie zu wesentlichen Einschränkungen im Alltag führen – meist ist das bei Patienten, deren Symptome häufiger als zwei Mal pro Woche auftreten, der Fall.

Schätzungsweise haben etwa 20 bis 30 % der Betroffenen (das entspricht 3 % der Bevölkerung) so starke Symptome, dass RLS behandlungsbedürftig wird.



DIAGNOSE DES RLS

Da es sich beim Restless Legs Syndrom um eine neurologische, schlafbezogene Bewegungsstörung handelt, wird es primär von Fachärzten für Neurologie und Schlafspezialisten, aber auch von Ärzten anderer Fachrichtungen diagnostiziert.

Grundlage der Diagnosestellung sind eine ausführliche Anamnese und die fünf obligaten essentiellen RLS-Diagnosekriterien:

- 1) **Bewegungsdrang in den Beinen, der**
- 2) **in Ruhe auftritt und**
- 3) **sich bei Bewegung bessert oder aufhört,**
- 4) **eine abendliche/ nächtliche Akzentuierung aufweist (zumindest am Anfang der Erkrankung) und**
- 5) **nicht durch sogenannte Mimics verursacht wird.**

Das fünfte essenzielle Diagnosekriterium ist im Jahr 2014 hinzugekommen (Allen et al. 2014). Bei Mimics handelt es sich um dem RLS ähnliche Krankheitsbilder, welche die ersten vier Diagnosekriterien erfüllen, etwa nächtliche Wadenkrämpfe, Beinödeme, gewohnheitsmäßiges Fußwippen, Muskelschmerzen, Stauungen in den Venen, Einschlafzuckungen und lagebedingte Dysästhesien. Das fünfte Kriterium verlangt, dass die RLS-Symptome nicht vollständig durch die oben genannten Erkrankungen und Differentialdiagnosen (z. B. Polyneuropathie, Painful Legs and Moving Toes Syndrome, Akathisie, Myokymie, ADHD) erklärt werden können. So würde ein Patient mit nächtlichen Wadenkrämpfen, die

sich bei Bewegung bessern, die ersten vier essenziellen Kriterien für ein RLS erfüllen, ohne jedoch faktisch daran erkrankt zu sein. Deshalb ist eine alleinige Diagnostik mit Fragebögen nicht zuverlässig und unzureichend. Es sollte vielmehr eine sorgfältige und umfassende Anamnese mit der Schilderung der Beschwerden durch die eigenen Worte des Patienten erfolgen. Problematisch wird die Diagnose bei eingeschränkter Kommunikation mit dem Patienten, bei gleichzeitigem Vorliegen von Differentialdiagnosen und bei sehr leichtgradigen und nur gelegentlich auftretenden Symptomen.

WANN SOLLTE EINE POLYSOMNOGRAPHIE FÜR DIE DIAGNOSE EINES RLS ERFOLGEN?

Da ein RLS vor allem durch die Anamnese-Erhebung der klinischen Symptomatik diagnostiziert wird, ist eine Schlaflaboruntersuchung dafür weder ausreichend noch notwendig – nichtsdestotrotz kann sie hilfreich sein.

Ein unterstützendes (supportives) Diagnosekriterium beim RLS ist der Nachweis von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS), die bei ca. 80 bis 85 % der RLS-Patienten auftreten. Allerdings kommen PLMS auch bei schlafbezogenen Atmungsstörungen vor und ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu.

Die präzise Registrierung von PLMS ist aktuell nur im Rahmen einer Polysomnographie möglich (Ferri et al. 2016). Dies ist ein aufwendiges Verfahren, das bei unklaren Fällen durchgeführt werden sollte oder wenn sich durch nächtliche Atempausen, Luftnot, Schnarchen oder Tagesmüdigkeit Hinweise auf eine andere Schlafstörung ergeben. Eine Polysomnographie ist auch ratsam bei Verdacht auf Insomnien mit z. B. einer verlängerten Einschlafzeit (wie bei der psychophysiologischen Insomnie) oder bei Verdacht auf Hypersomnien oder Parasomnien. Auch die Behandlung eines RLS mit Opioiden kann zu einer Einschränkung der Atmung führen oder ein komorbides Schlafapnoe-Syndrom mit Maskentherapie kann eine Therapieanpassung notwendig machen. Darüber hinaus kann eine Polysomnographie auch aufschlussreich sein, wenn die Ausprägung der Ein- und Durchschlafstörung deutlich gravierender ist als der Schweregrad der RLS-Symptomatik.

DURCHFÜHRUNG EINER POLYSOMNOGRAPHIE IM SCHLAFLABOR

Im Allgemeinen wird eine Polysomnographie in zwei aufeinanderfolgenden Nächten durchgeführt. Die erste Nacht dient dem Patienten dabei zur Eingewöhnung in die Schlaflaborumgebung, die diagnostischen Befunde stützen sich dann zumeist auf die zweite Nacht. Falls beim Patienten in der ersten Nacht schon ein valider und aussagekräftiger Polysomnographie-Befund erhoben werden kann, wird in der zweiten Nacht gegebenenfalls ein sogenannter L-Dopa-Test durchgeführt. Ein positives Ansprechen der RLS-Symptomatik bei diesem Test ist ebenfalls ein unterstützendes Diagnosekriterium für die Krankheit.

Die Polysomnographie erfolgt immer in einem Einzelzimmer (Ableitungsraum), das mit einer Infrarotkamera, Klingel und Gegensprechanlage vom Beobachtungsraum aus überwacht wird. Moderne, auf RLS zugeschnittene Schlaflabore benutzen dabei Ableitsysteme mit Bluetooth-Technologie, da diese kein Wandkabel benötigen und die Patienten sich dadurch nachts frei im Raum bewegen können. Mit einem Monitor werden der Patient und die Aufzeichnung der Daten über den gesamten Ableitungszeitraum hinweg überwacht.

Am Tag der Schlaflaboraufzeichnung sollte der Patient einen Mittagschlaf vermeiden und am Nachmittag keine anregenden Getränke oder Alkohol trinken. Nach dem Eintreffen im Schlaflabor erfolgt die sogenannte „Verkabelung“: EMG-Elektroden zur Messung der Muskelaktivität werden auf der Vorderseite beider Unterschenkel angebracht, außerdem kleine Elektroden zur Messung der Gehirnaktivität (EEG) am Kopf und auch über dem Gesicht, um Augenbewegungen und Aktivität der Kinnmuskulatur zu messen. Auch werden EKG-Elektroden über dem Brustraum zur Überwachung der Herzaktivität angebracht. Messfühler im Bereich der Nase messen den Atemfluss, ein Pulsoxymeter am Finger die Sauerstoffsättigung sowie Brust- und Bauchgurt die Atemexkursionen (= Bewegungen des Brustkorbs beim Atmen), ein Mikrofon zeichnet Schnarchgeräusche auf – somit ist eine umfassende Aufzeichnung der Atemparameter gewährleistet. Alle Messinstrumente werden mit einer Buchse am Bettrand verbunden, die über ein Kabel alle Daten in den Auswertungsraum überträgt, bei Bluetooth-basierter Technologie geschieht dies über eine kleine, auf der Brust befestigte Box. Nach der Kalibrierung beginnt die eigentliche Aufzeichnung der Daten zwischen 22 und 23 Uhr, je nach individuellem Bedürfnis des Patienten, und en-

det um 6 Uhr morgens mit dem Aufwecken. Nach Abschluss der Aufzeichnung erfolgt deren Aufteilung in 30-sekündige Abschnitte und eine standardisierte Auswertung anhand definierter Kriterien. Basierend auf der Gehirnaktivität, den Augenbewegungen und der Muskelaktivität am Kinn erfolgt die Einteilung in Schlafstadien und die Erstellung eines Hypnogramms (Schlafprofil).

NORMALES HYPNOGRAMM MIT GESUNDEM SCHLAFABLAUF

Ab einem Alter von sechs Monaten werden beim Menschen fünf Schlafstadien unterschieden, die jeweils in charakteristischer Weise aufeinanderfolgen: Im sogenannten REM-Schlaf erfolgen schnelle Augenbewegungen, es wird häufig geträumt und der Körper ist bis auf die Augen- und Atemmuskulatur annähernd gelähmt. Im Non-REM-Schlaf erfolgen keine schnellen Augenbewegungen. Bei Gesunden beginnt der Schlaf mit einer Non-REM-Phase, auf die dann eine REM-Phase folgt. Beide zusammen bilden einen Schlafzyklus, der bei Gesunden drei bis fünf Mal pro Nacht durchlaufen wird.

Das Wach-Stadium ist durch eine elektrische Gehirnaktivität mit Alpha-Wellen charakterisiert und beträgt bei einem Gesunden im mittleren Lebensalter weniger als 5 % der Gesamtschlafzeit. Das Schlafstadium 1 (Einschlafstadium) ist im Allgemeinen kurz und geht über in Schlafstadium 2 mit stabilem, mitteltiefem Schlaf, der bei Gesunden mehr als die Hälfte der Gesamtschlafdauer ausmacht. Das Tiefschlaf-Stadium 3 ist wichtig für die körperliche Erholung und durch langsame und hohe Delta-Wellen charakterisiert. Dieser Tiefschlaf ist vor allem in der ersten Nachthälfte ableitbar, während REM-Schlaf überwiegend in der zweiten Nachthälfte auftritt. Die Schlafeffizienz bei einem gesunden Schläfer sollte mindestens 85 % betragen.

HYPNOGRAMM UND SCHLAFSTÖRUNGEN BEIM RLS

Im Vergleich zu gesunden Schläfern ist bei RLS-Patienten das Schlafprofil häufig stark verändert, und zwar mit einer reduzierten Schlafeffizienz: Die Patienten haben aufgrund der RLS-Symptomatik häufig eine



THERAPIE DES RLS

verlängerte Einschlafzeit und ein fragmentiertes Schlafprofil (Durchschlafstörung). Es zeigt sich eine vermehrte Wachzeit und eine deutliche Verminderung des Tiefschlafes, sodass körperliche Erholung und Regenerationsprozesse stark reduziert sind.

Neben den Missempfindungen und dem Bewegungsdrang sind periodische Beinbewegungen (PLM, „periodic limb movements“) Ursache der Schlafstörungen. Sie treten unwillkürlich, repetitiv und rhythmisch sowohl im Schlaf wie auch im Wachzustand auf und werden durch EMG-Oberflächenelektroden auf dem Musculus tibialis anterior an der Scheinbein Vorderseite abgeleitet. Auch Bettpartner können sich beim Schlaf dadurch gestört fühlen. Diese PLM sind beim RLS häufig massiv vermehrt und mit sogenannten Arousals (Aufwachreaktionen) verbunden, die ab einer Häufigkeit von 5 pro Stunde als pathologisch gelten. Während der Arousals kommt es zu einer Sympathikus-Aktivierung mit Steigerung der Herzfrequenz und/ oder des Blutdrucks (Gao et al. 2012, Bauer et al. 2016). Mehreren Querschnittstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen RLS und kardiovaskulären Erkrankungen (Ferini-Strambi et al. 2014, Boulos et al. 2017, Duarte et al. 2020), Langzeitstudienenergebnisse diesbezüglich stehen jedoch noch aus.

Durch eine Behandlung mit den drei in Deutschland zugelassenen Non-Ergot-Dopaminagonisten konnte in mehreren Studien nicht nur eine Linderung von Bewegungsdrang und Missempfindungen, sondern auch eine Verminderung der PLM und der damit verbundenen Schlafstörungen nachgewiesen werden. Für das Rotigotin-Pflaster konnte Placebo-kontrolliert sogar gezeigt werden, dass es die nächtliche Steigerung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks vermindert (Bauer et al. 2016).

Sollten RLS-Patienten trotz zufriedenstellender Symptomlinderung unter medikamentöser Behandlung weiterhin an Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit leiden, ist zur differentialdiagnostischen Einordnung eine Polysomnographie zu empfehlen. Denn es könnte auch ein komorbides Schlafapnoe-Syndrom oder eine Depression mit terminaler Insomnie (morgendliches Früherwachen) vorliegen, ebenso eine psychophysiologische Insomnie mit verlängerter Einschlafzeit. Außerdem sind als Nebenwirkungen der Dopaminagonisten eine vermehrte Wachheit wie auch Schläfrigkeit mit Sekundenschlaf (Differentialdiagnose Narkolepsie) möglich.

Bislang gibt es noch keine Therapie, die bei den Ursachen des RLS ansetzt. Daher sind alle bekannten RLS-Behandlungen rein symptomatische Therapien. Das heißt, man versucht, die Beschwerden des Patienten zu lindern und damit die Lebensqualität zu verbessern.

WELCHE GRÜNDE SPRECHEN FÜR DIE BEHANDLUNG EINES RLS?

Da das RLS in Westeuropa und den USA mit 5 – 10 % eine der höchsten Prävalenzen neurologischer Erkrankungen hat (Berger et al. 2007), beansprucht es die Gesundheitssysteme westeuropäischer Länder sozioökonomisch sehr – vor allem vor dem Hintergrund von häufig verfehlten und langwierigen Diagnose- und Behandlungso dyssees und Behandlungskomplikationen wie der Augmentation (Trenkwalder et al. 2020). Außerdem weisen mehrere große Querschnittsstudien klar auf eine Assoziation zwischen RLS und kardiovaskulären Erkrankungen hin (Ferini-Strambi et al. 2014, Boulos et al. 2017, Duarte et al. 2020). Eine ausreichende und effektive Behandlung von RLS kann also auch mögliche Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etwa eine nächtliche Steigerung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, vermindern (Gao et al. 2012, Bauer et al. 2016).

WELCHE RLS-PATIENTEN SOLLTEN BEHANDELT WERDEN?

Eine Behandlung von RLS-Symptomen wird dann notwendig, wenn Lebens- und Schlafqualität der Betroffenen beeinträchtigt sind, und zwar aufgrund von imperativem Bewegungsdrang, Schmerz, Insomnie oder Tagesmüdigkeit. Bei Patienten mit komorbiden Erkrankungen (kardiovaskulären oder psychiatrischen Krankheiten, obstruktivem Schlafapnoesyndrom) muss eine Behandlung sorgfältig überprüft werden. Bei behandlungsbedürftigem RLS wird eine unterbrochene oder eine kontinuierliche Therapie mit einer Medikationendosis, die so niedrig wie möglich sein sollte, durchgeführt.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT AUSREICHENDEM WIRKSAMKEITSNACHWEIS

Eisen

Eine 2019 publizierte Analyse, die zehn Studien zur Eisenbehandlung des RLS (intravenös und oral) umfasste, zeigte bei einer Eisenbehandlung eine signifikante Verbesserung der RLS-Symptome im Vergleich zu einem Placebo, auch wenn die Eisenserumkonzentration zu Studienbeginn normal war (Trotti und Becker 2019).

Laut Expertenkonsens für die deutschsprachigen Länder soll bei einer Ferritinserumkonzentration (Eisenspeicherprotein) < 75 µg/l und einer Transferrinsättigung (Eisentransportprotein, ungebunden, bei Eisenmangel erhöht) von 20 % eine Eisensubstitution erfolgen. Für die orale Behandlung wird Eisen-III-Sulfat verwendet. Die Nebenwirkungen betreffen mit Verstopfungen und Übelkeit überwiegend den Magen-Darm-Trakt, weshalb die orale Eiseneinnahme häufig abgebrochen wird. Die intravenöse Eisensubstitution sollte mit Ferrocaryoxymaltose (FCM) durchgeführt werden, wobei die Ferritinserumkonzentration dabei nicht höher als 300 µg/l sein darf (Allen et al. 2018). 12 Wochen nach der intravenösen Gabe von FCM sollte eine Kontrolle des Eisenstoffwechsels durchgeführt werden. Bei der intravenösen Behandlung mit hochmolekularen Eisendextranen hingegen können anaphylaktische (= starke allergische) Reaktionen auftreten, weshalb sie als „nicht akzeptables Risiko“ eingestuft wurde (Winkelmann et al. 2018).

Non-Ergot-Dopaminagonisten

Medikation erster Wahl sind die in Deutschland zur Behandlung von RLS zugelassenen Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin. Die orale Gabe von Pramipexol und Ropinirol in nicht retardierter Aufbereitungsform hat einen schnelleren Wirkungseintritt, ist aber zugleich kürzer wirksam als Rotigotin, das transdermal in Form von Pflastern appliziert wird und über 24 Stunden kontinuierlich wirkt – insbesondere Patienten mit RLS-Symptomen auch im Tagesverlauf profitieren davon. Bei diesen Patienten kann als Alternative auch die retardierte Aufbereitungsform von Pramipexol oder Ropinirol eingesetzt werden, deren Wirksamkeit für das RLS jedoch nicht in systematischen Studien überprüft wurde und die wegen fehlender Zulassung in den deutschsprachigen Ländern off-label verordnet werden müssen. Die Therapie mit Dopaminagonisten sollte mit der niedrigsten Dosis beginnen und dann individuell zur optimalen Symptomlinderung angepasst werden. Dabei sollte jedoch die fürs RLS empfohlene Höchstdosis (siehe unten) jeweils nicht überschritten werden.

Signifikante Nebenwirkungen von Dopaminagonisten, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung, sind Ödeme, Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Schwindel und Benommenheit – diesen kann jedoch auch durch die orale Gabe der Antiemetika Domperidon oder Ondansetron entgegengewirkt werden. Diese beiden Medikamente können allerdings in seltenen Fällen lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen auslösen und sollten deshalb nicht als Dauertherapie angewendet werden (Frommeyer et al. 2017). Bei schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen, die trotz der Gabe von Antiemetika andauern, sollte der Dopaminagonist abgesetzt und umgestellt werden.

Nicht häufige Nebenwirkungen der beim RLS relativ niedrig dosierten Dopaminagonisten sind Impulskontrollstörungen wie Libidosteigerung und Kauf-, Spiel- oder Esssucht (Grall-Bronnec et al. 2018). Bei deren Auftreten muss der Dopaminagonist abgesetzt werden. Eine weitere, seltene Nebenwirkung ist einerseits gesteigerte Wachheit nachts und andererseits Tagesmüdigkeit sowie Schlafattacken – in diesem Fall sollten das Führen eines Kraftfahrzeugs oder die Ausführung von Tätigkeiten mit potentiell Verletzungsrisiko unterlassen und der jeweilige Dopaminagonist sofort abgesetzt werden.

Prinzipiell sollte eine Monotherapie mit nur einem einzigen Dopaminagonisten durchgeführt werden. Bei Nachlassen der Wirksamkeit kann eine Umstellung auf einen anderen (auch einen bereits früher eingenommenen) Dopaminagonisten versucht werden. Rotigotin-Pflaster sollten nach einer vorangegangenen allergischen Reaktion jedoch nicht wieder eingesetzt werden. Sollte eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten unzureichend sein, kann eine Kombinationstherapie mit einem Opioid und bzw. oder einem Gabapentinoid erfolgen, deren Zusammenstellung und Dosierung jedoch individuell erfolgen muss. Es gibt hier noch keine konkreten Empfehlungen, da diesbezüglich keine Studiendaten vorliegen.

Rotigotin

Für das Rotigotin-Pflaster besteht für das RLS eine Zulassung für Dosierungen von 1 – 3 mg. Die empfohlene Dosis liegt bei 2 mg, weil in der Zulassungsstudie eine weitere Aufdosierung auf 3 mg keine signifikante Verbesserung der RLS-Beschwerden gezeigt hat (Oertel et al. 2011). Obwohl die Ausscheidung von Rotigotin überwiegend über die Nieren erfolgt, waren auch bei RLS-Patienten unter Hämodialyse bei Niereninsuffizienz im Endstadium keine Dosisanpassungen notwendig (Dauvilliers et al. 2016). Häufigste Nebenwirkung ist eine lokale Hautunverträglichkeitsreaktion an den Applikationsstellen. Eine Analyse von 60 Studien (Liu et al. 2016) beschrieb niedrigere Augmentationsraten bei RLS-Patienten, die mit Rotigotin-Pflastern behandelt wurden (1,7%), im Vergleich zu denen, die Dopaminagonisten-Tabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung (7,2%) nahmen. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Rotigotin-Pflaster bei Patienten mit moderatem bis schwergradigem RLS nächtliche Herzfrequenzzunahmen und systolische Blutdruckanstiege, die mit PLMS und Arousals (Aufwachereignissen) verbunden werden, signifikant senken (Bauer et al. 2016).

Ropinirol

Die anfängliche empfohlene Dosis von Ropinirol beträgt 0,25 mg und kann dann je nach Symptomlinderung und Verträglichkeit auf bis zu 2 mg aufgestockt werden; die zugelassene Maximaldosis sind 4 mg (Garcia-Borreguero et al. 2016). Bei 37 % der RLS-Patienten kommt eine Ro-

pirol-assoziierte Übelkeit vor (Kurin et al. 2018). Der Wirkstoff wird über die Leber abgebaut, genauer gesagt über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 (Kaye et al. 2000), das durch Nikotin angeregt und durch Raucherentwöhnung herunterreguliert wird (Anderson et al. 2016) – deshalb sollte Ropinirol bei Rauchern eher nicht eingesetzt werden. Falls doch, muss die richtige Dosis ständig und sorgfältig überprüft werden.

Pramipexol

Die empfohlene Anfangsdosis dieses Dopaminagonisten beträgt 0,18 mg; sie sollte im weiteren Verlauf zur Prävention einer Augmentation möglichst niedrig gehalten werden. Die empfohlene maximale Gesamttagesdosis liegt zwischen 0,5 und 0,75 mg (Garcia-Borreguero et al. 2016). Die Ausscheidung von Pramipexol erfolgt über die Nieren, weshalb bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen sollte. Unter einer stabilen Pramipexol-Therapie (durchschnittliche Dosis 0,52 mg) zeigten 12,4 % der RLS-Patienten eine Impulskontrollstörung mit zwanghaftem Essen, Kauf von Nahrungsmitteln oder Bekleidung, Trichotillomanie (= Ausreißen der Haare) oder Glückspiel (Pourcher et al. 2010).

Ergot-Dopaminagonisten

Seit der letzten RLS-Leitlinie 2012 sind keine neuen Studien zum Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin erschienen. Aufgrund von fibrotischen Herzklappenveränderungen wird Cabergolin gegenwärtig nicht zur RLS-Behandlung eingesetzt.

Levodopa

Mehrere Studien haben die Wirksamkeit von Levodopa bei der RLS-Behandlung nachgewiesen. Aufgrund der hohen Augmentationsraten bei allen Dosen, insbesondere bei Dosen ab 200 mg, soll Levodopa auf keinen Fall zur kontinuierlichen Therapie eingesetzt werden (Winkelmann et al. 2017, Garcia-Borreguero et al. 2016, Limousin et al. 2018). Stattdessen sollte es nur noch zur Testung (Stiasny-Kolster et al. 2006) genutzt werden und es sollten aufgrund des Risikos exzessiver Selbstmedikation nur 100 mg intermittierend gegeben werden.

Gabapentinoide

In Deutschland sind die Gabapentinoide Pregabalin und Gabapentin nicht zur RLS-Behandlung zugelassen. Gabapentin ist beim RLS mit einer Dosis von 800 mg wirksam und bei urämischem RLS mit 200 mg (Winkelmann et al. 2018); es soll so niedrig wie möglich und maximal bis zu 1800 mg dosiert werden. Pregabalin ist bei moderatem bis schwergradigem RLS bei Dosierungen zwischen 150 und 450 mg wirksam und sollte eine bis drei Stunden vorm Zubettgehen eingenommen werden (Winkelmann et al. 2018). Es sollten deshalb 75–150 mg bis maximal 450 mg am Tag verabreicht werden. Beide Substanzen werden über die Nieren ausgeschieden, weshalb die Dosis bei Niereninsuffizienz angepasst werden muss.

Beide Substanzen bewirken einen verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle, was zu einer reduzierten Aktivität der Nervenzellen führt. Dieser Mechanismus sorgt möglicherweise für den krampflösenden, angstlösenden wie auch schmerzlindernden Effekt bei neuropathischem Schmerz. Die Verschreibung dieser Pharmaka beim RLS ist gerechtfertigt, wenn die Erkrankung besonders schmerzhaft ausgeprägt ist, sich Impulskontrollstörungen unter Gabe von Dopaminagonisten zeigen oder eine Angststörung als Begleiterkrankung besteht. Zugleich ist das Augmentationsrisiko bei Gabapentinen signifikant geringer (Allen et al. 2014, Winkelmann et al. 2018). Eine vergleichende Analyse zeigte die konsistente Reduktion von periodischen Extremitätenbewegungen im Schlaf (PLMS) und eine Verbesserung der subjektiven Schlafbeurteilung, jedoch nicht von anderen objektiven Schlafparametern in der Polysomnographie (Iftikar et al. 2017). Beim Vergleich von Placebo, Pregabalin und Pramipexol zeigte die Gabe von Pregabalin eine signifikante Zunahme von Tiefschlaf und verbessertes Durchschlafen (Garcia-Borreguero et al. 2014). Die Reduktion von PLMS scheint unter Pramipexol jedoch effektiver als unter Pregabalin (Winkelman et al. 2016). Insgesamt sind beide Pharmakagruppen effektiv bei der Behandlung sensorischer RLS-Symptome. Außerdem sind Gabapentinoide vor allem bei der Verstärkung des Schlafes effektiv, Dopaminagonisten hingegen behandeln PLMS effizienter (Hornyak et al. 2014).

Unter Umständen dosisabhängige Nebenwirkungen der Gabapentinoide, die besonders bei älteren Menschen auftreten, sind Schwindel, Ödeme in Armen und Beinen, Gangunsicherheit, Ataxie, Benommenheit und

Sehstörungen. Diese deutlichen Nebenwirkungen sind möglicherweise auch verantwortlich für die im Vergleich mit der Placebobehandlung extrem hohen Abbruchraten bei mehreren Studien (Bogan et al. 2010, Inoue et al. 2013, Lal et al. 2012, Lee et al. 2011). Außerdem gab die US Food and Drug Administration eine Warnung heraus, dass Gabapentin wie auch Pregabalin zu schweren Atmungsstörungen bei Patienten mit respiratorischen Risikofaktoren führen können.

Opioide

Aufgrund der Ergebnisse einer großen Multicenterstudie (Trenkwalder et al. 2013) wird die Behandlung vom RLS mit retardiertem Oxycodon/Naloxon (Targin) als wirksam und sicher eingestuft. Das Medikament ist seit 2014 mit einer Initialdosis von 2 x 5/2,5 mg bis maximal 2 x 30/15 mg pro Tag als Behandlung zweiter Wahl bei mittelgradigem bis schwerem RLS zugelassen, falls andere Therapien versagen. Oxycodon/Naloxon wird sowohl über die Leber als auch die Nieren verstoffwechselt, sodass bei Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erfolgen sollte; bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte es gar nicht gegeben werden. Oxycodon ist ein μ -Opioid-Rezeptoragonist, während Naloxon dessen Nebenwirkungen wie etwa Verstopfung, übermäßiges Schwitzen, Juckreiz, Müdigkeit und Benommenheit hemmt. Falls RLS-Patienten ein komorbides Schlafapnoesyndrom aufweisen, sollte die Eindosierung eines Opioids generell vorsichtig und unter Überwachung der Atmung erfolgen (Walters et al. 2001), da Opiode den Atem herabsetzen bzw. abflachen lassen (Rose et al. 2014).

Die dauerhafte Einnahme von Opioiden kann zu einer Toleranzentwicklung sowie zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Eine regelmäßige Beobachtung der Opioidaufnahme sollte vor allem bei RLS-Patienten mit einer Neigung zu Substanz-Abhängigkeiten erfolgen (Winkelmann et al. 2018). Generell kann bei einer hohen Dosierung ein Opioid-induzierte Hyperalgesie auftreten, was eine Umstellung auf ein anderes Opioid erfordern kann (Colvin et al. 2019). In der oben erwähnten Studie wurde über einen langen Zeitraum keine Augmentation unter dem retardierten Opioid beobachtet (Trenkwalder et al. 2013). Bisher sind vor allem bei Tramadol Augmentationen beschrieben worden (Hoque et al. 2010), wobei dieses Medikament als einziges Opioid eine serotonerge Wirkkomponente hat und deshalb beim RLS ohnehin nicht

verabreicht werden sollte.

Obwohl die Wirksamkeit von Tilidin beim RLS bisher nicht umfassend untersucht worden ist, kann die Verschreibung bei einem sehr schmerzhaften RLS gerechtfertigt werden.

PHARMAKOLOGISCHE RLS-THERAPIEN OHNE EINDEUTIGEN WIRKSAMKEITSNACHWEIS

Cannabinoide

Die Wirksamkeit der Phytocannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) beim RLS ist bisher noch nicht ausreichend untersucht worden, sodass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlungen gegeben werden können (Suraev et al. 2020).

Magnesium

Die orale Magnesiumeinnahme wird häufig zur Behandlung von Krämpfen in der Beinmuskulatur empfohlen und deshalb auch für das RLS immer wieder vorgeschlagen. Studien konnten jedoch kein eindeutiges Ergebnis zur Wirksamkeit von Magnesium beim RLS zeigen (Marshall et al. 2019), weshalb keine Behandlung damit erfolgen sollte.

Benzodiazepine

Auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Benzodiazepinen beim RLS konnte mangels ausreichender Studiendaten nicht ermittelt werden, deshalb soll auch mit diesen Substanzen keine Behandlung erfolgen (Carlos et al. 2017).

NICHT MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN MIT AUSREICHENDEM WIRKSAMKEITSNACHWEIS

Bewegungstraining

Eine Studie bei urämischen Patienten mit Niereninsuffizienz und RLS hat eine Linderung von RLS-Symptomen bei dreimal wöchentlicher Dialyse mit Bettfahrrädern gezeigt (Giannaki et al. 2013). Die Wirksamkeit dieses Bettfahrradfahrens wird als wahrscheinlich eingestuft (Winkelmann et al. 2018). Aus diesem Grund wird bei urämischen Patienten mit RLS eine Dialyse mit Bettfahrrädern empfohlen. Dabei ist jedoch nicht klar, welche Aspekte des Bewegungstrainings zur Linderung der RLS-Beschwerden beitragen und vor allem, wann der optimale Trainingszeitpunkt ist (Aukermann et al. 2006, Winkelmann et al. 2018). Vermehrtes Training am Nachmittag oder Abend scheint generell eher zu einer Zunahme nächtlicher RLS-Symptome zu führen. Zusätzliche Studien sind zur Klärung dieser Fragestellungen notwendig.

Spinale Gleichstromstimulation

Mehrere unabhängige Studien haben eine Besserung der RLS-Symptome durch anodale transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS), die die spinale Erregbarkeit vermindert, gezeigt, sodass von einer sicheren Methode auszugehen ist (Heide et al. 2014, Wang et al. 2020, Zeng et al. 2020). Es sollten weitere Studien zur klinischen Anwendbarkeit und zur Wirksamkeit als Dauertherapie durchgeführt werden, aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die tsDCS bereits als nicht-medikamentöse Therapie für RLS empfohlen werden.

Infrarot-Lichttherapie

Die Infrarot-Licht-Behandlung zeigte in mehreren Studien eine signifikante Verminderung des RLS-Schweregrads und der Symptomatik (Mohammadi et al. 2018, Mitchell et al. 2011, Guffey et al. 2015). Bislang ist nicht geklärt, wie die Behandlung genau wirkt, aber es bestehen Vermutungen hinsichtlich der Wirkung von Stickstoffmonoxid auf die Gefäße der Beine. Die Infrarot-Lichttherapie kann als nicht-medikamentöse Therapieoption empfohlen werden.

BEHANDLUNGSMETHODEN, DEREN STUDIENLAGE FÜR EINE EMPFEHLUNG UNZUREICHEND IST

Schlafhygiene

RLS-Patienten können ihre subjektive Schlafqualität durch die Verbesserung ihrer Schlafhygiene mit einem geregelten Tag-Nacht-Rhythmus, insbesondere unter Vermeidung von Nachtschichten, verbessern. Darüber hinaus sollte nach 15 Uhr kein Kaffee mehr getrunken werden, Alkohol nur bis vier Stunden vorm Zubettgehen. Vermehrte körperliche Aktivität mit Beinarbeit wie Laufen, Joggen, Schwimmen oder Gartenarbeiten sollten vor allem in den Morgenstunden durchgeführt werden. Tagsüber sollte Schlaf möglichst vermieden werden. Obwohl es keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz zur Effektivität von schlafhygienischen Maßnahmen gibt, können diese generell bei allen Schlafstörungen als geeignet angesehen werden.

Endovaskuläre Laser Ablation (ELA)

Bei Patienten mit moderatem bis sehr schwergradigem RLS mit komorbider venöser Insuffizienz konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ELA, ein minimal-invasives Verfahren zur Behandlung von Krampfadern, zu einer Besserung oder sogar zum Verschwinden der RLS-Symptome führen kann (Hayes et al. 2008), weshalb bei allen RLS-Patienten mit komorbider venöser Insuffizienz eine ELA vor Einleitung oder Fortführung einer medikamentösen Therapie erwogen werden kann (Xu et al. 2018). Aufgrund des Studiendesigns und einer bisher fehlenden Replikation der Studiendaten in einer unabhängigen Arbeitsgruppe ist eine Behandlungsempfehlung aber gegenwärtig nicht ableitbar.

Kryotherapie (= Kältetherapie)

Eine Studie hatte eine signifikante Besserung der RLS-Symptome bei einer Ganzkörperkryotherapie über 10 Tage mit jeweils 2 Minuten in einer Kältekammer mit -60 Grad Celsius im Vergleich zu -10 Grad in der Kältekammer sowie lokaler Kälteanwendung an den Extremitäten beschrieben (Happe et al. 2016). Aber auch hier ist eine Behandlungsempfehlung für RLS aufgrund des Studiendesigns nicht ableitbar.

Pneumatische Kompression

Eine mit einer Scheinbehandlung kontrollierte Studie mit pneumatischer Kompression konnte eine Reduktion um 58,62 % in der IRLS-Schweregradskala bei der Verum-Patientengruppe zeigen (Lettieri et al. 2009). Auch wenn dieses Verfahren mit einem akzeptablen Risiko verbunden ist, kann gegenwärtig keine klare Empfehlung gegeben werden.

Akupunktur

Laut einer bereits 2008 publizierten Analyse ist Akupunktur kein wirksames und sicheres Behandlungsverfahren beim RLS. Eine nachfolgende Arbeit zeigte in einer einfach verblindeten Studie mit Sham-Akupunktur eine Besserung in der IRLS-Schweregradskala und in der ESS sowie in den aktigraphischen Parametern zur nächtlichen Aktivität und in der frühen Schlafaktivität (Pan et al. 2015). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann wegen eines fehlenden Wirksamkeitsnachweises aber keine Empfehlung zur Ohrakupunkturbehandlung beim RLS ausgesprochen werden.

Phytotherapie

Eine 2019 publizierte Studien-Analyse zur Behandlung von RLS mit Pfingstrosenwurzel (*Paeoniae Radix*) konnte aufgrund der niedrigen Qualität der Studienmethodik keine konkreten Schlussfolgerungen ziehen – deshalb kann eine Phytotherapie beim RLS nicht empfohlen werden.

RLS-Therapie bei Morbus Parkinson

Sowohl Levodopa wie auch Dopaminagonisten sind bei Morbus Parkinson und dem RLS wirksam, jedoch kann dabei das Risiko einer Augmentation steigen. Wenn keine Kontraindikation besteht, sollten die retardierten Tabletten von Ropinirol oder Pramipexol oder transdermale Rotigotin-Pflaster verabreicht werden (Cochen de Cock et al. 2019). Zusätzlich kann Gabapentin oder Pregabalin gegeben werden. Auch wenn bisher keine Studiendaten zur Wirksamkeit vorliegen, wird bei therapieresistentem RLS mit komorbidem Morbus Parkinson eine Behandlung mit retardierten Opioiden empfohlen (Cochen de Cock et al. 2019).

ZUSAMMENFASSENDE THERAPIEMPFEHLUNGEN:

- ♦ Leichtgradiges RLS, Ferritin-Wert unter oder gleich 75 µg/l: Orale Eisensubstitution mit 325 mg Eisensulfat zweimal täglich mit jeweils 100 mg Vitamin C
- ♦ Bei mittel- bis schwergradigem RLS oder oraler Eisenunverträglichkeit mit Ferritin-Wert unter 100 µg/l und Transferrinsättigung unter 20 %: intravenöse Behandlung mit Ferrocarmaltose (FCM) einmal 1000 mg oder zweimal 500 mg im Zeitraum von einer Woche
- ♦ Bei unzureichender Linderung der RLS-Beschwerden durch Eisen-substitution sind folgende, in Deutschland zugelassene Non-Ergot-Dopaminagonisten die Medikation erster Wahl: Pramipexol (0,18 – 0,52 mg), Ropinirol (0,25 – 2 mg, zugelassen bis max. 4 mg) und Rotigotin (2 mg/ 24 h, max. 3 mg/ 24 h) in der geringstmöglichen Dosierung, um einer Augmentation vorzubeugen, Einnahme von nur einem der Agonisten
- ♦ Levodopa nicht zur kontinuierlichen Behandlung, sondern nur unterbrochen und zur Testung mit einer maximalen Dosis von 100 mg
- ♦ Die medikamentöse Behandlung eines RLS sollte initial mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder mit einem Gabapentinoid – Pregabalin (75 – 450 mg) oder Gabapentin (200 – 1800 mg) – durchgeführt werden (off-label-Therapie)
- ♦ Bei Augmentation oder Therapieversagen oben genannter Medikation bei mittel- bis schwergradigem RLS: Opiode wie Targin (5 – 60 mg) oder, bei schmerzhaften Dysästhesien, Tilidin

Nicht empfohlen werden können zur RLS-Therapie Cannabinoide, Magnesium und Benzodiazepine.

Als nicht-medikamentöse Therapieverfahren können die tsDCS, Bewegungstraining (Bettfahrrad während der Dialyse) und Infrarotlicht-Therapie durchgeführt werden.

Nicht empfohlen werden können Phytotherapie, Akupunktur und pneumatische Kompression.

Referenzen zur Diagnostik

- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, 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 Med* 2014; 15(8): 860 – 873.
- Bauer A, et al.: Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome: An RCT. *Neurology* 2016; 86: 1785 – 1793.
- Boulos MI, et al.: Restless legs syndrome after high-risk TIA and minor stroke: association with reduced quality of life. *Sleep Med* 2017; 37: 135 – 140.
- Duarte GS, et al.: Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2020; 65: 13 – 17.
- Ferini-Strambi L, et al.: The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* 2014; 261(6): 1051 – 1068.
- Ferri R, et al.: Diagnostic accuracy of the standard and alternative periodic leg movement during sleep indices for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016; 22: 97 – 99.
- Gao X, et al.: Treating Restless Legs Syndrome Was Associated With Low Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study With 3.4 Years of Follow-Up. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(4): e018674.

Referenzen zur Therapie

- Allen RP: Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evaluation and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(2): 248 – 262.
- Allen RP, et al.: Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370: 621 – 631.
- Allen RP, et al.: Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41: 27 – 44.
- Anderson GD, Chan LN: Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1353 – 1368.
- Aukerman MM, et al.: Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 487 – 493.
- Bauer A, et al.: Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome: An RCT. *Neurology* 2016; 86: 1785 – 1793.
- Berger K, Kurth T: RLS epidemiology - frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 18: 420 – 423.
- Bogan RK, et al.: Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(6): 512 – 521.

- Boulos MI, et al.: Restless legs syndrome after high-risk TIA and minor stroke: association with reduced quality of life. *Sleep Med* 2017; 37: 135 – 140.
- Carlos K, et al.: Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3(3): CD006939.
- Cochen De Cock V: Therapies for Restless Legs in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21(11): 56.
- Colvin LA, et al.: Perioperative opioid analgesia - when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 2019; 393: 1558 – 1568.
- Dauvilliers Y, et al.: Rotigotine in Hemodialysis-Associated Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(3): 434 – 443.
- Duarte GS, et al.: Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2020; 65: 13 – 17.
- Ferini-Strambi L, et al.: The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* 2014; 261(6): 1051 – 1068.
- Frommeyer G, Fischer C, Ellermann C, et al.: Severe Proarrhythmic Potential of the Antiemetic Agents Ondansetron and Domperidone. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17(4): 451 – 457.
- Gao X, et al.: Treating Restless Legs Syndrome Was Associated With Low Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study With 3.4 Years of Follow-Up. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(4): e018674.
- Garcia-Borreguero D, et al.: Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014; 37: 635 – 643.
- Garcia-Borreguero D, et al.: Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016; 21: 1 – 11.
- Giannaki CD, et al.: Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 194.
- Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, et al.: Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf* 2018; 41(1): 19 – 75.
- Guffey JS, Motts S, Barymon D, et al.: Using near infrared light to manage symptoms associated with restless legs syndrome. *Physiother Theory Pract*. 2016; 32(1): 34 – 44.
- Happe S, Evers S, Thiedemann C, Bunten S, Siegert R: Whole body and local cryotherapy in restless legs syndrome: A randomized, single-blind, controlled parallel group pilot study. *J Neurol Sci* 2016; 370: 7 – 12.
- Hayes CA, Kingsley JR, Hamby KR, Carlow J: The effect of endovenous laser ablation on restless legs syndrome. *Phlebology* 2008; 23(3): 112 – 117.
- Heide AC, Winkler T, Helms HJ, et al.: Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul* 2014; 7(5): 636 – 642.
- Hoque R, Chesson AL Jr: Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 79 – 83.
- Hornyak M, et al.: Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012; 13: 228 – 236.
- Iftikhar IH, et al.: Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1446 – 1456.
- Kaye CM, Nicholls B: Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clinical pharmacokinetics* 2000; 39: 243 – 254.
- Kurin M, et al.: Prevalence of Nausea and Vomiting in Adults Using Ropinirole: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 687 – 693.
- Lal R, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 165 – 173.
- Lee DO, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 282 – 292.
- Lettieri CJ, Eliasson AH: Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest* 2009; 135(1): 74 – 80.
- Liu GJ, Wu L, Wang SL, et al.: Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(2): e2504.
- Limousin N, Flamand M, Schröder C, Charley Monaca C: French consensus: Treatment of newly diagnosed restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174(7 – 8): 515 – 521.
- Marshall NS, et al.: Magnesium supplementation for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2019; 48: 101218.
- Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC: Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(5): 345 – 351.
- Mohammadi MM, Raygani AAV, Ghobadi A, Samadzadeh S, Salari N: Effect of Near-Infrared Light Therapy Based on Acupoints on the Severity of Restless Legs Syndrome in Patients Undergoing Hemodialysis: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Med Res* 2018; 16(1 – 2): 1 – 8.
- Oertel W, et al.: Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 710 – 720.
- Pan W, Wang M, Li M, et al.: Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015: 343201.

- Pourcher E, et al.: *Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment. J Neurol Sci 2010; 290: 52 – 56.*
- Rose AR, et al.: *Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic pain on long term opioid therapy. J Clin Sleep Med 2014; 10: 847 – 852.*
- Stiasny-Kolster K, et al.: *Validation of the „L-DOPA test“ for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord 2006; 21: 1333 – 1339.*
- Suraev AS, et al.: *Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. Sleep Med Rev 2020; 53: 101339.*
- Trenkwalder C, et al.: *Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol 2013; 12: 1141 – 1150.*
- Trenkwalder C, et al.: *Socioeconomic impact of restless legs syndrome and inadequate restless legs syndrome management across European settings. Eur J Neurol 2021; 28: 691 – 706.*
- Trenkwalder C, et al.: *Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. Mov Disord 2017; 32: 1478 – 1482.*
- Trotti LM, Becker LA: *Iron for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019; 1(1): Cd007834.*
- Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al.: *Long-Term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. Mov Disord 2001; 16: 1105 – 1109.*
- Wang L, Liu C, Hou Y, et al.: *Altered cortical gray matter volume and functional connectivity after transcutaneous spinal cord direct current stimulation in idiopathic restless legs syndrome. Sleep Med 2020; 74: 254 – 261.*
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, 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.*
- Winkelmann J, et al.: *Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)(section sign). Mov Disord 2018; 33: 1077 – 1091.*
- Xu XM, Liu Y, Jia SY, Dong MX, Cao D, Wei YD: *Complementary and alternative therapies for restless legs syndrome: An evidence-based systematic review. Sleep Med Rev 2018; 38: 158 – 167.*
- Zeng M, Wang L, Cheng B, et al.: *Transcutaneous Spinal Cord Direct-Current Stimulation Modulates Functional Activity and Integration in Idiopathic Restless Legs Syndrome. Front Neurosci 2020; 14: 873.*

RAUM FÜR IHRE NOTIZEN

© RLS e.V. Deutsche Restless Legs Vereinigung 2022

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen sowie der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Der Verfasser hat große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft zu bringen. Dennoch sind Irrtümer und Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (z. B. Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernommen werden. Diese Angaben müssen vom Leser im Einzelfall anhand der Produktinformation des jeweiligen Herstellers und anderer Literaturstellen sowie anhand der jeweils geltenden RLS-Leitlinie auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Haben Sie Fragen?

Wenden Sie sich bitte an uns:

RLS e.V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung

Telefon: +49 (0) 89 550 2888-0

E-Mail: info@restless-legs.org

www.restless-legs.org

Unsere Infomaterialien und Publikationen:

Auf Anfrage senden wir Ihnen unser Infopaket.

Darüber hinaus haben wir für Sie folgende Publikationen vorrätig:

- Restless Legs Syndrom: Informationsbuch für Betroffene und behandelnde Ärzte
- Leben mit unruhigen Beinen: Ein Ratgeber für Betroffene
- Wenn die Beine Kopf stehen
- VADEMECUM RLS - Ein Therapieleitfaden für Betroffene und Ärzte

Bestellung unter: 089-55 02 88 80 oder per E-Mail an:

info@restless-legs.org

Wir sind eine Selbsthilfeorganisation und arbeiten gemeinnützig.

Durch eine Mitgliedschaft oder Spende unterstützen Sie unsere

Arbeit. Spende per Überweisung an:

IBAN: DE36 7015 0000 0020 1236 26

BIC: SSKMDEMMXXX

Bank: Stadtparkasse München

Empfänger: RLS e.V. Deutsche Restless Legs Vereinigung

Spenden-Stichwort: Spende RLS e.V.

Auch Ihre Spende hilft! Herzlichen Dank!



**DEUTSCHE
RESTLESS LEGS
VEREINIGUNG**