

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

### Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)

#### *Was gibt es Neues?*

#### **Diagnose / Zusatzuntersuchungen:**

- Die Minimal-Kriterien zur Diagnose RLS wurden in einer Konsensuskonferenz des National Institute of Health revidiert und als „essentielle Kriterien“ publiziert (Allen et al 2003).
- Unter den Zusatzkriterien wurde erstmals ein positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie als diagnostisch bestätigendes Kriterium eingefügt:
- L-Dopa-Test: Ansprechen auf L-Dopa (100 mg abends oder nach Einsetzen der Symptome am Tag) erhärtet die Diagnose, ein fehlender Effekt schließt ein RLS jedoch nicht aus.

#### **Genetik**

- Inzwischen sind mindestens 7 unabhängige chromosomale RLS-Loci bekannt: auf Chromosom 12, Chromosom 20 (RLS1, RLS5; kanadische AG, Montreal), Chromosom 14 (RLS2; italienische AG, Mailand), Chromosom 9 (US-amerikanische AG, Houston und deutsche AG, München), Chromosom 2 (RLS5; italienische AG, Südtirol, Chromosom 4 und 17, deutsche AG, München). Es gibt Hinweise auf weitere genetische Locusheterogenität. Ein Gen konnte bisher noch nicht identifiziert werden.

#### **Therapie**

- Die dopaminerge Therapie ist die Behandlung erster Wahl bei RLS. Abhängig von der Schwere der Symptomatik, der zeitlichen Verteilung der Beschwerden und bereits bestehender Nebenwirkungen (z.B. Augmentation) bei Vorbehandlungen ist zwischen einer Therapie mit L-DOPA und Dopaminagonisten (DA) abzuwägen.
- Zahlreiche neue Therapiestudien zur Behandlung des RLS mit Dopaminagonisten zeigen eine signifikante Wirkung von DA im Vergleich zu Placebo auf subjektive RLS-Symptome (erhoben mit der validierten Schweregradskala der International RLS Study Group, IRLS, siehe Tab. 1) wie auch auf objektive Befunde (PLMS) im Schlaflabor. Die umfangreichsten Studiendaten liegen derzeit zu Ropinirol und Pramipexol vor. Beide Substanzen sind seit Frühjahr 2006 zur Behandlung des mittelschweren und schweren RLS (IRLS>15) in Deutschland zugelassen. Weitere Studiendaten zur Therapie mit Cabergolin und Pergolid sind ebenfalls erhältlich. Erste Studien zur Therapie mit Rotigotin sind publiziert.

## **Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick**

- Die Diagnose RLS wird anhand der klinischen Symptome gestellt. Die 4 essentiellen Kriterien beinhalten (1) *einen Bewegungsdrang der Beine meist assoziiert mit sensiblen Störungen* unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen, (2) *der ausschließlich in Ruhe und Entspannung auftritt* und (3) *durch Bewegung gebessert* wird oder sistiert. (4) Eine *cirkadiane Rhythmik* mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht ist Teil der Erkrankung.
- Neben idiopathischen Formen mit familiärer Häufung sind unter den symptomatischen RLS Formen besonders Störungen des Eisenstoffwechsels (niedriges Ferritin!) oder ein RLS bei Urämie, sowie RLS während der Schwangerschaft zu beachten
- Polysomnographische Untersuchungen mit Nachweis von Periodic Leg Movements im Schlaf (PLMS) und im Wachen (PLMW) und einem gestörten Schlafprofil unterstützen die Diagnose.
- Sog. „Mimics“ von RLS können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Ein RLS sollte von Polyneuropathien (PNP), nächtlichen Muskelkrämpfen, lagebedingten Mißempfindungen und psychischen Erkrankungen abgegrenzt werden (Lesage und Hening 2004). Es ist jedoch beschrieben, daß RLS-Symptome auch häufig mit PNP und depressiven Erkrankungen oder Angststörungen assoziiert sind.
- Therapie erster Wahl ist die Behandlung mit L-DOPA oder Dopaminagonisten. In Deutschland sind bislang die Präparate Restex®, Adartrel® und Sifrol® für die Indikation RLS zugelassen. Kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Ropinirol (A) und Pramipexol (A) an ausreichend großen Patientenpopulationen weltweit gezeigt. Für andere Dopaminagonisten wie Cabergolin (A), Pergolid (A) sowie für Rotigotin (B) und Lisurid-Pflaster (B) konnten ebenfalls Wirksamkeit und Verträglichkeit bei RLS nachgewiesen werden, wobei die Anzahl der bisher eingeschlossenen Patienten jedoch deutlich kleiner ist. Für Rotigotin- und Lisurid-Pflaster sind Studien mit ausreichend großen Patientenpopulationen bisher nur als Abstracts publiziert. In der Regel ist eine sehr kleine Tagesdosis ausreichend, was einem Bruchteil der Dosis bei der Behandlung des Morbus Parkinson entspricht.
- Augmentation ist die wichtigste zu beachtende Nebenwirkung dopaminerger Therapie bei RLS und tritt vor allem unter L-DOPA Therapie auf. Augmentation bedeutet u.a. eine Zunahme der RLS Symptome tagsüber bei abendlicher Einnahme von L-DOPA oder Dopaminagonisten und ist eine ernst zunehmende Nebenwirkung, die meist zu einer Änderung in der Dosierung oder Verteilung oder zum Absetzen des Medikamentes führt.

## **Einleitung**

### **1. Definition und Symptomatik**

Das Restless Legs Syndrom (RLS) zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3-10% der kaukasischen Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Der Schweregrad kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Das RLS ist charakterisiert durch einen erheblichen Bewegungsdrang der Beine, der gewöhnlich begleitet oder verursacht wird durch unangenehme, oft quälende Parästhesien der Beine, seltener auch der Arme, die ausschließlich in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden auftreten. Die Beschwerden treten meist beidseitig symmetrisch oder alternierend auf und sind typischerweise durch Bewegung oder Aktivität zu lindern bzw. zu beseitigen, zumindest solange die Bewegung anhält.

Die Ausprägung der Symptomatik folgt einer zirkadianen Rhythmik, die sich umgekehrt proportional zur Körpertemperaturkurve verhält und somit eine Zunahme der Beschwerden am Abend bis kurz nach Mitternacht bewirkt. Dies kann zu Ein- und Durchschlafstörungen mit resultierender Tagesmüdigkeit und Erschöpfung führen, die nicht selten der Grund für die erste Konsultation beim Arzt sind. In diesen Fällen zeigt das Schlafprofil eine verlängerte Einschlafzeit, häufigere Arousals und Wachphasen, eine Verringerung der Tiefschlaf- und REM-Phasen sowie der Schlafeffizienz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Außerdem lassen sich bei ca. 80% der RLS-Patienten polysomnographisch oder aktimetrisch periodische Beinbewegungen (PLM= periodic leg movement) im Schlaf (PLMS) und im Wachzustand (PLMW) nachweisen. PLM sind definiert als mindestens 4 aufeinanderfolgende Bewegungen von 0,5 – 10 sec Dauer in Intervallen von 5-90 sec. Diese können uni- oder bilateral, simultan oder alternierend auftreten und sind häufig durch eine Dorsalflexion des Sprunggelenkes bzw. der Großzehe charakterisiert (Zucconi et al. 2006).

## **2. Obligate Diagnosekriterien eines Restless Legs Syndroms**

### **Essentielle Kriterien**

1. Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von oder verursacht durch unbehagliche und unangenehme Empfindungen in den Beinen. (Manchmal besteht der Bewegungsdrang ohne die unangenehmen Empfindungen, und manchmal sind zusätzlich zu den Beinen auch die Arme oder andere Körperregionen betroffen).
2. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder bei Inaktivität wie Sitzen oder Liegen.
3. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen werden durch Bewegung wie Laufen oder Dehnen teilweise oder vollständig gebessert. Die Besserung hält zumindest so lange an, wie diese Aktivität ausgeführt wird.
4. Der Drang, sich zu bewegen und die unangenehmen Empfindungen sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages oder treten ausschließlich am Abend oder in der Nacht auf. (Wenn die Symptome sehr stark sind, kann es sein, dass die Verschlechterung abends oder nachts nicht mehr bemerkbar ist, aber sie muss früher einmal bestanden haben).

### **Supportive Kriterien für die Diagnose eines Restless Legs Syndroms**

#### **Familienanamnese**

Die Prävalenz des idiopathischen RLS ist unter Angehörigen ersten Grades von RLS-Patienten drei- bis fünfmal so hoch wie bei Personen ohne RLS. Oder: Mehr als 50% der Patienten mit einem idiopathischen RLS haben eine positive Familienanamnese.

#### **Ansprechen auf dopaminerge Therapie**

Nahezu alle RLS-Patienten zeigen einen zumindest initial positiven therapeutischen Effekt nach Gabe von L-Dopa oder niedrigen Dosen von Dopaminagonisten. Der initiale Effekt bleibt jedoch nicht immer konstant. Die Validierung eines L-DOPA Testes zeigt eine hohe Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 100% bei einem Cutt-Off-Wert von 50% , d.h. bei einer 50% Verbesserung wird der Test als positiv gewertet (Stiasny-Kolster et al 2006).

## **Periodische Beinbewegungen (im Wachzustand oder im Schlaf)**

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements in Sleep – PLMS) mit einer Häufigkeit von > 5 / Stunde treten bei mindestens 85% der erwachsenen RLS-Patienten auf. PLMS können jedoch auch im Rahmen anderer Erkrankungen oder in bis zu 60 % bei Gesunden in höherem Lebensalter vorkommen. Bei gesunden Kindern sind PLMS nicht so häufig wie bei Erwachsenen.

## **Assoziierte Charakteristika des RLS**

### **Klinischer Verlauf**

Der Verlauf der Erkrankung kann erheblich variieren. Der durchschnittliche Beginn der Beschwerden wird bei Patienten mit familiärem RLS häufig vor dem 30. Lebensjahr angegeben (Winkelmann et al 2002). Die eher langsame Progredienz der Symptomatik bei der idiopathischen (familiären) Form führt meist erst zwischen dem 50.-60. Lebensjahr zu einer Therapiebedürftigkeit. In 10-20 % können die Beschwerden aber schon in der Kindheit oder im Jugendalter beginnen (Bassetti et.al. 2001). Bei manchen Patienten insbesondere mit mildem Schweregrad kann das RLS intermittierend auftreten oder für mehrere Jahre spontan remittieren. Das RLS verläuft in der Regel chronisch-progredient, kann jedoch (besonders zu Beginn der Erkrankung) von wochen- bis monatelangen weitgehend symptomfreien Intervallen unterbrochen sein. Der durchschnittliche Beginn der Beschwerden wird bei Patienten mit familiärem RLS häufig vor dem 30. Lebensjahr angegeben, die Progredienz der Symptomatik führt meist zu einer Therapiebedürftigkeit zwischen dem 50.-60. Lebensjahr.

### **Schlafstörungen**

Ein- und Durchschlafstörungen bedürfen als wichtiges Begleitsymptom des RLS spezieller Aufmerksamkeit in der Behandlung. Meistens sind sie der Grund, dass Patienten ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

### **Körperliche Untersuchung**

Die körperliche, vor allem neurologische Untersuchung ist beim idiopathischen RLS meistens unauffällig, nicht jedoch bei sekundären Formen. Bei diesen, die z.B. mit einer PNP, einer Radikulopathie, einem engen Spinalkanal, anderen spinalen Läsionen oder einer MS assoziiert sind können, können entsprechende neurologische Auffälligkeiten/pathologische Befunde vorhanden sein. Dabei sollte auch beachtet werden, dass sich die sog. „small fibre neuropathy“ nicht mit den üblichen neurographischen und elektromyographischen Techniken nachweisen lässt.

Beim **idiopathischen RLS** kann keine auslösende Grunderkrankung diagnostiziert werden. Die Häufigkeit einer genetischen Prädisposition wird bei dieser Form mit über 50% angegeben. Wahrscheinlich handelt es sich um eine komplex-genetische Erkrankung.

Zu den häufigsten sekundären (=symptomatischen) Formen gehören das RLS bei Urämie, bei Eisenmangelanämie und bei niedrigen Ferritinwerten ohne Eisenmangelanämie und in der Schwangerschaft. Ein RLS tritt auch bei diversen neurologischen Erkrankungen (Polyneuropathien, Myelopathien, Multipler Sklerose, M. Parkinson und Spinocerebellären Ataxien) möglicherweise häufiger auf als in der gesunden Normalbevölkerung. Ein pharmakogen induziertes RLS wurde überwiegend bei dopaminantagonistisch wirkenden Substanzen wie den klassischen Neuroleptika, aber auch Metoclopramid, den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und gelegentlich auch bei sog. „atypischen“ Neuroleptika beobachtet (siehe Tab. 2). Ein RLS kann bereits bei

Kindern und Jugendlichen auftreten, wobei die RLS-Symptomatik in dieser Altersgruppe möglicherweise in vielen Fällen häufig als „Hyperaktivitätssyndrom“ oder „Wachstumsschmerzen“ verkannt wird.

Die Schwere der Ausprägung des RLS kann anhand einer von der Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group validierten Schweregradskala (IRLS) (Walters et al, IRLSSG 2003) quantifiziert werden (IRLS Gesamtscore: 0=kein RLS, ; 1 – 10 = gering, 11 – 20 = mäßig, 21 – 30 = stark, 31 – 40 = sehr stark). (siehe Tab.1)

**Tab. 1: IRLS** (kann bezogen werden bei MAPI-Research Trust, canfray@mapi.fr)

## Beurteilungsbogen zum Restless Legs Syndrom International RLS Severity Scale (IRLS) (Untersucher-Version)

*Bitte lassen Sie den Patienten/die Patientin in den folgenden zehn Fragen den Schweregrad seiner/ihrer Beschwerden einschätzen. Die Beurteilung sollte der Patient/die Patientin vornehmen und nicht der Untersucher, aber der Untersucher sollte für Erklärungen zur Verfügung stehen, falls dem Patienten/der Patientin etwas unklar ist. Der Untersucher kreuzt die Antworten des Patienten/der Patientin auf dem Fragebogen an.*

In den letzten 2 Wochen...

(1) Wie stark würden Sie die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen einschätzen?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Nicht vorhanden

(2) Wie stark würden Sie Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu müssen?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Nicht vorhanden

(3) Wie sehr wurden die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen durch Bewegung gelindert?

- 4  Überhaupt nicht gelindert

- 3  Ein wenig gelindert
- 2  Mäßig gelindert
- 1  Vollständig oder fast vollständig gelindert
- 0  Es mußten keine RLS-Beschwerden gelindert werden

In der letzten Woche...

(4) Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden gestört?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Überhaupt nicht

(5) Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer RLS-Beschwerden?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Ein wenig
- 0  Überhaupt nicht

(6) Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Nicht vorhanden

(7) Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten?

- 4  Sehr oft (das heißt an 6 bis 7 Tagen in der Woche)
- 3  Oft (das heißt an 4 bis 5 Tagen in der Woche)
- 2  Manchmal (das heißt an 2 bis 3 Tagen in der Woche)
- 1  Selten (das heißt an einem Tag in der Woche)
- 0  Überhaupt nicht

In der letzten Woche...

(8) Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?

- 4  Sehr (das heißt an 8 Stunden oder mehr an einem 24-Studentag)
- 3  Ziemlich (das heißt an 3 bis 8 Stunden an einem 24-Studentag)
- 2  Mäßig (das heißt an 1 bis 3 Stunden an einem 24-Studentag)
- 1  Leicht (das heißt an weniger als 1 Stunde an einem 24-Studentag)
- 0  Nicht vorhanden

(9) Wie sehr haben sich Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren Alltagstätigkeiten nachzugehen, z. B. ein zufriedenstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Überhaupt nicht

(10) Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z. B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich oder gereizt?

- 4  Sehr
- 3  Ziemlich
- 2  Mäßig
- 1  Leicht
- 0  Überhaupt nicht

### **3. Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)**

Bei einer Schlafableitung (Polysomnographie) können periodische Bewegungen von Beinen und/oder Armen im Schlafen (PLMS) oder im Wachen (PLMW) auch ohne die typische RLS-Symptomatik (insbesondere Bewegungsdrang) beobachtet werden (zur Übersicht siehe Hornyak et al 2006). Sie stellen ein zwar sehr häufig mit RLS-Symptomatik assoziiertes, insgesamt jedoch unspezifisches Phänomen dar.

Inwieweit PLM eine pathogenetische Bedeutung beim RLS haben bzw. auf einen gemeinsamen ätiologischen Zusammenhang hindeuten, ist bislang noch ungeklärt. PLMS und

gleichzeitig bestehende Schlafstörungen werden in der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2, 2005) als eigenständiges Syndrom „Periodic Limb Movement Disorder“ definiert. Die Kriterien der PLMD sind hierbei neu überarbeitet worden, ein Zusammenhang zwischen PLM und der klinischen Diagnose RLS ist sekundär. Da insbesondere keine relevanten neuen Therapiestudien zur isolierten PLMD publiziert wurden, wird hier nur kurz auf die neuen Definitionskriterien eingegangen.

**Tab. 2: Diagnosekriterien PLMD (ICSD-2, 2005)**

- A. Im Polysomnogramm finden sich periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic leg movements in sleep – PLMS; Definition s. oben)
- B. Der PLMS-Index (Anzahl der PLMS pro Stunde Schlafzeit) ist > 5/h bei Kindern und > 15/h bei Erwachsenen.
- C. Der Patient klagt über Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit.
- D. Die PLMS können nicht durch eine andere schlafbezogene Erkrankung (RLS, REM-Schlaf Verhaltensstörung oder Narkolepsie) oder neurologische / internistische Erkrankung, Medikamenteneinnahme oder Substanzmissbrauch erklärt werden (PLMS, die am Ende von Apnoe-Phase auftreten, sollten nicht als „echte“ PLMS bzw. PLMD gewertet werden).

Während die Häufigkeit von PLM mit dem Alter zunimmt und bei ca. 30% der über 50-Jährigen beobachtet werden kann, wird die diagnostische Bedeutung bzw. klinische Relevanz und gegebenenfalls vorhandene Therapiebedürftigkeit dieser Phänomene ausschließlich durch die klinischen Beschwerden bestimmt. Dabei können betroffene Patienten über unterschiedlich stark ausgeprägte Schlafstörungen bzw. eine erhöhte Tagesmüdigkeit klagen; zwischen der Anzahl der PLMS und dem Auftreten klinisch relevanter Schlafstörungen scheint allerdings keine direkte Korrelation zu bestehen. Dem Auftreten von PLMS ohne weitere klinische Beschwerden wird keine pathologische Wertigkeit zugeschrieben, PLM in den Wachphasen (PLMW) sind bisher nur bei RLS Patienten untersucht worden, ob sie diagnosespezifisch sind, ist fraglich. Es existieren keine Normwerte für PLM, PLMS oder PLMW für verschiedene Altersgruppen.

#### **4. Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des RLS ist bisher noch unbekannt, jedoch haben neurophysiologische, zirkadiane, pharmakologische und bildgebende Studien zum Verständnis der Erkrankung beigetragen.

Auf Grund der guten therapeutischen Wirksamkeit von dopaminergen und opioidergen Substanzen geht man von einer Beteiligung der entsprechenden Neurotransmittersysteme aus. Es sind bisher bei RLS-Patienten keine strukturellen Veränderungen des zentralen Nervensystems beschrieben worden. In bildgebenden Untersuchungen mittels SPECT sowie PET-Technik fanden sich vereinzelt grenzwertig erniedrigte dopaminerge striatale Rezeptorbindungen, die auf eine Funktionsstörung im striatalen dopaminergen System



hinweisen. Es könnte sich hierbei auch um sekundäre Phänomene handeln. In Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomographie zeigten sich Hinweise für eine Beteiligung von Hirnstamm- und Kleinhirnstrukturen, in einer Studie mittels Diprenorphin eine möglicherweise auch sekundäre Involvierung des medialen Schmerzsystems (Nucl. Caudatus, Putamen, Thalamus, Insulärer Cortex, Gyrus cinguli, orbitofrontaler Cortex, Amygdala) beim Auftreten von RLS Symptomen. Neurophysiologische Befunde sprechen für eine Disinhibition bzw. Sensibilisierung/Übererregbarkeit spinaler Bahnen mit Beteiligung des nozizeptiven Systems. Auch eine Beteiligung des peripheren und autonomen Nervensystems wird diskutiert. Inwieweit diese Strukturen an dem primären Auslösemechanismus - falls es diesen überhaupt gibt - beteiligt sind, oder jeweils einen unterschiedlichen Beitrag bei der Entstehung der sensorischen und motorischen Komponente der Erkrankung haben, ist noch unklar.

Bei über 50% der Patienten mit einem idiopathischen RLS liegt eine positive Familienanamnese vor. In einzelnen RLS-Familien gibt es Hinweise, dass die Erkrankung durch ein Hauptgen, das autosomal dominant oder auch rezessiv vererbt wird. Bisher sind sieben Loci auf Chromosom 12q, 9p, 14q, 2q, 20p, (RLS1-5) und Chr 4 und 17 kartiert worden, ein Gen ist bisher nicht bekannt. Patienten mit einem familiären RLS haben im Vergleich zu Patienten mit einem nicht-familiären RLS ein früheres Erkrankungsalter (meist <30-40 Jahre) (Winkelmann et al 2002, Winkelmann und Ferini-Strambi 2006).

## **5. Diagnostik**

### **Anamnese**

Die Diagnose des Restless Legs-Syndroms (RLS) wird anhand der **klinischen Symptome** gestellt. Die Essentiellen Kriterien, die obligatorisch vorhanden sein müssen, wurden 1995 von der International Restless Legs Syndrome Study Group aufgestellt und 2003 anhand der zunehmenden klinischen Erfahrung revidiert (The International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995; Allen et al, 2003).

Der neurologische Befund ist beim idiopathischen RLS in der Regel unauffällig. Im Hinblick auf die sekundären RLS Formen bzw. aus differentialdiagnostischen Überlegungen, soll sorgfältig nach einer Polyneuropathie und nach Radikulopathien gesucht werden.

Der psychopathologische Befund ist bei Patienten mit einem RLS meistens unauffällig. Patienten, die infolge der Restless Legs-Beschwerden unter erheblichen Schlafstörungen leiden, berichten jedoch häufig über verminderte Leistungsfähigkeit, Erschöpfung und niedergedrückte Stimmung, gelegentlich auch über morgendliche Antriebsstörung, Freudlosigkeit und Grübelneigung, d. h. über Symptome, die für eine Depression typisch sind. Neuere Studien zeigen aber auch ein vermehrtes Auftreten von Depression und Angststörung bei Patienten mit idiopathischem RLS (Winkelmann et al 2005).

Die Lebensqualität von behandlungsbedürftigen RLS-Patienten ist deutlich vermindert.

## Zusatzuntersuchungen

### 5.1. Elektromyographie und Elektroneurographie

Die Elektromyographie und die Elektroneurographie sollten bei entsprechenden klinischen Hinweisen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Polyneuropathien durchgeführt werden. Beim idiopathischen RLS finden sich fast immer altersentsprechende Nervenleitgeschwindigkeiten und elektromyographische Befunde. Eine Polyneuropathie kann einerseits ein RLS verstärken oder gar hervorrufen, aber andererseits auch RLS-ähnliche Symptome imitieren (RLS-Mimics), am häufigsten wohl beim Diabetes mellitus. Angaben zur Häufigkeit in epidemiologischen Studien zu diesem Problem sind aber nicht verfügbar.

### 5.2. Laboruntersuchungen

Zum Ausschluss sekundärer RLS-Formen sollten folgende Werte bestimmt werden:

- Ferritin zur Bestimmung der Eisenspeicher (Eisen-Substitution auch bei niedrig normalen Ferritin-Werten empfehlenswert. Nach klinischer Erfahrung ist ein Wert von mindestens 50mcg/l anzustreben.)
- Urämie: Nierenretentionswerte (erhöht)

Relevante Laboruntersuchungen bei Erkrankungen, die häufig mit RLS assoziiert sind:

- Hyperthyreose und Hypothyreose: TSH, ggf. Schilddrüsenhormone, Assoziation Schlafstörungen und TSH (mögliche Verschlechterung der Schlafstörung bei Hyperthyreose)
- Polyneuropathie und Vitaminmangelzustände: Vit. B12 und Folsäure bei klinischem Verdacht auf Vitaminmangel.

### 5.3. Polysomnographie

Die Durchführung einer Polysomnographie kann bei einigen Patienten erforderlich sein (siehe Konsensus der Arbeitsgruppe „Motorik und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin; Hornyak et al 2001). Diese sind:

- 1) Patienten mit einem „atypischen“ RLS (z.B. kein Ansprechen auf dopaminerge Therapie) oder anhaltender Schlafstörung unter Therapie,
- 2) Patienten mit Tagesmüdigkeit als Leitsymptom und gering ausgeprägter RLS-Symptomatik,
- 3) junge Patienten mit einem schweren RLS vor Beginn einer Dauertherapie mit dopaminergen Substanzen oder Opiaten,
- 4) Patienten mit RLS und zusätzlichen schlafbezogenen Atmungsstörungen,
- 5) Patienten, bei denen eine gutachterliche Stellungnahme erfolgen soll (Happe et al 2006).

Die polysomnographische Untersuchung (PSG) kann die Ausprägung der Schlafstörung feststellen und weitere schlafbezogene Erkrankungen, die Tagesmüdigkeit verursachen können, ausschließen (vor allem ein Schlaf-Apnoe Syndrom). Eine RLS-spezifische PSG-Befundkonstellation gibt es nicht, am häufigsten findet man ein fragmentiertes Schlafprofil mit häufigen Stadienwechseln, häufigen Wachphasen, vermehrtem Anteil an Stadium 1 und verlängerter Schlaflatenz. Der Nachweis von PLMS trägt zur Unterstützung der Diagnose bei, insbesondere wenn ein Bezug zu Arousals ersichtlich wird. PLMS sind aber nicht obligat, da ca. 20% der RLS-Patienten PLMS-Werte im Normbereich aufweisen. PLMS sind nicht

spezifisch, da sie auch ohne RLS auftreten können. Pseudo-PLM werden bei schlafbezogenen Atemstörungen gefunden und können mittels PSG gut unterschieden werden.

#### **5.4. Aktigraphie und Immobilisationstests**

Als Alternativen zu dem technisch aufwendigen Verfahren der Polysomnographie kann eine Aktigraphie (Littner et al 2003) durchgeführt werden. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass es den Bezug der Beinbewegungen zu den Schlafstadien sowie zu Arousals nicht erfasst. Eine andere Alternative zu der Polysomnographie sind die Immobilisationstests (Erfassung der Ausprägung der sensiblen Symptome und PLM-Messung im Wachzustand, Montplaisir et al 1998).

#### **5.5. L-Dopa-Test**

Das Ansprechen auf L-Dopa wird in der klinischen Praxis gelegentlich zum diagnostischen Nachweis eines RLS verwendet, insbesondere wenn eine dopaminerge Therapie bisher nicht erfolgte bzw. der initiale Therapieeffekt nicht eindeutig eruierbar ist.

Eine einmalige Gabe von 100mg L-Dopa wird nach Einsetzen der Beschwerden verabreicht, danach das Ansprechen anhand von Schweregradskalen bestimmt. Durch den Test kann bei bisher unbehandelten Patienten in 90% die vermutete Diagnose eines RLS pharmakologisch unterstützt werden (Sensitivität 88%, Spezifität 100% bei einer Verbesserung um >50% auf der Schweregradskala, Details bei Stiasny-Kolster et al 2006).

Eine fehlende Besserung (d.h. <50% Besserung mit L-DOPA) schließt ein RLS jedoch nicht sicher aus.

### **6. Differentialdiagnosen**

Die häufigste und wichtigste Differentialdiagnose des RLS ist die Polyneuropathie (PNP). Erschwerend kann bei der Abgrenzung sein, dass einige Patienten sowohl eine PNP als auch eine eindeutige RLS Symptomatik aufweisen.

#### **6.1. Überwiegend sensible bzw. Schmerzsymptome und/oder Bewegungsstörung**

- Polyneuropathien, Erythromelalgie, Radikulopathien
- Venöse Erkrankungen der Beine
- "Painful legs and moving toes" – Syndrom
- Chronische Schmerzsyndrome anderer Ätiologie
- Benigne Muskel-/Wadenkrämpfe
- Einschlafmyoklonien
- neuroleptika-induzierte Akathisie
- Generalisierte innere Unruhe z. B. im Rahmen einer psychischen Erkrankung
- Myelopathien, enger Spinalkanal

#### **6.2. Überwiegend Schlafstörung und/oder Tagesmüdigkeit:**

- Schlaf-Apnoe Syndrom
- PLMD (Periodic Limb Movement Disorder) ohne subjektive RLS Symptomatik

## 7. Therapie

Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine rein symptomatische Therapie. Die Indikation zur Therapie stellt sich aus dem subjektiven Leidensdruck, insbesondere dem Ausmaß des Bewegungsdrangs und der Schlafstörungen. Anamnestisch ist zuvor zu klären, ob Substanzen eingenommen werden, die ein RLS verstärken oder auslösen können; diese sind nach Möglichkeit abzusetzen (siehe Tab.3). Einschränkend muss angemerkt werden, dass die meisten in der Tabelle genannten Substanzen auf Einzelfallberichten beruhen, und viele davon auch vor 1995, d.h. vor der Publikation erster einheitlicher Diagnosekriterien für RLS berichtet wurden. Vor allem bei Patienten unter Antidepressiva wird ein Absetzen nur dann empfohlen, wenn die Behandlung nicht mehr nötig ist, oder ein zeitlicher Zusammenhang der antidepressiven Therapie mit dem Auftreten oder einer Verschlechterung des RLS gesichert ist.

**Tabelle 3: Mögliche Verschlechterung eines RLS oder erstmaliges Auftreten eines RLS durch Behandlung mit nachfolgenden Substanzen (Lit. auf Anfrage bei den Verfassern)**

<b>Substanz</b>	<b>Publikation</b>
Cimetidin	O'Sullivan and Greenberg, 1993
Citalopram	Nader et al., 2007
Clozapin	Duggal and Mendhekar, 2007
Flunarizin	Micheli et al., 1989
Fluoxetin	Bakshi R. 1996
Haloperidol	Horiguchi et al., 1999
Interferon-Alpha	LaRochelle and Karpa, 2004
Koffein	Lutz, 1978
Lithium	Heiman and Christie, 1986 ; Terao et al., 1991
L-Thyroxin	Tan et al., 2004
Methsuximide und Phenytoin	Drake, 1988
Mianserin	Paik et al., 1989; Markkula and Lauerma, 1997
Mirtazapin	Bonin et al., 2000; Bahk et al., 2002, Teive et al., 2002; Agargun et al., 2002
Olanzapin	Kraus et al., 1999
Paroxetin	Sanz-Fuentenebro et al., 1996
Quetiapin	Pinninti et al., 2005
Risperidon	Wetter et al., 2002
Saccharine	De Groot, 2006

Bei symptomatischem RLS kann die Behandlung einer zugrundeliegenden oder assoziierten Erkrankung zu einer Beschwerdereduktion führen (z.B. orale Eisensubstitution bei Eisenmangel oder bei niedrig normalen Ferritinwerten, Nierentransplantation bei urämischem RLS).

Für jede Behandlung gilt generell: Die Einstellung der Dosis ist für jeden Patienten individuell zu optimieren. In Deutschland sind L-DOPA in Kombination mit Benserazid (Restex® und Restex® retard) in der Standard- und Retardform sowie die nicht ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (Adartrel®) und Pramipexol (Sifrol®) für die Indikation RLS zugelassen. Darüber hinaus liegen mehrere placebo-kontrollierte klinische Studien mit den Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid, sowie den Non-Ergot-Dopaminagonistenpflastern Rotigotin und Lisurid vor. Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika oder Komplikationen können Opioide versucht werden. Kontrollierte Erfahrungen liegen bisher nur mit Oxycodon vor. Obwohl Opiate in der Praxis bei RLS häufig verwendet werden und insbesondere zur Therapie der Augmentation eine Behandlungsalternative zu Dopaminergika darstellen, sind nur wenige Daten verfügbar.

Alternativ können Carbamazepin oder Gabapentin (bis 1800mg) verabreicht werden. Aus theoretischen Überlegungen könnten Opioide oder Antiepileptika besonders geeignet sein bei schmerzhaften sekundären RLS-Formen, z.B. bei Polyneuropathie. Kurz- bis mittellang wirksame Benzodiazepinrezeptoragonisten können in Einzelfällen in Kombinationstherapie kurzzeitig indiziert sein. Kombinationen von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen sind bislang wissenschaftlich nicht untersucht.

### **RLS mit intermittierenden Beschwerden / leichtes RLS:**

Für diese Gruppe von RLS-Patienten liegen keine extra ausgewiesenen Therapiestudien vor. Die bedarfsgerechte Therapie mit Levodopa/Benserazid ist jedoch – bei entsprechendem Leidensdruck des Patienten - möglich, da hier keine Beschränkung bezüglich des Schweregrades vorgegeben ist. Die frühen Levodopa –Studien haben die Patientenpopulation nicht nach Schweregrad, sondern nach Art der Symptomatik eingeschlossen. Es konnte jedoch eine sofortige Wirksamkeit der Therapie innerhalb weniger Tage dokumentiert werden (Benes et al 1999):

#### **RLS mit Einschlafstörungen**

- L-DOPA plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg (– 200/50 mg) etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen

#### **RLS mit Durchschlafstörungen**

- Retardiertes L-DOPA plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg (- 200/50 mg) zusätzlich zur Abenddosis des nicht-retardierten L-DOPA-Präparates, wenn darunter weiterhin Durchschlafstörungen bestehen. CAVE: Die Tagesdosis von L-DOPA sollte 400 mg nicht überschreiten.

## Mittelgradig bis schwer ausgeprägtes RLS

- Im Jahre 2006 wurden mit Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®) die ersten Dopaminagonisten für die Indikation RLS zugelassen. Beide werden ca. 2 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen und, falls notwendig, entsprechend der Fachinformation aufdosiert. Die empfohlenen Dosen sind deutlich niedriger als bei der Parkinson-Therapie. Bei Auswertung der Studien zeigt sich jedoch, daß auch schon geringere Dosierungen in der Aufdosierungsphase voll wirksam sind. Deshalb empfiehlt sich immer die Wirksamkeit der niedrigst möglichen Dosis abzuwarten (z.B. 0.25mg Ropinirol oder 0.088 mg Pramipexol)

## Dosierungen von Dopaminagonisten

Die empfohlene Initialdosis von Pramipexol (Sifrol®) beträgt ein halbe Tablette Sifrol® 0,18 mg, einmal täglich. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Dosis auf 1 Tablette Sifrol 0,18 und weiter alle 4 Tage bis zu einer maximalen Tagesdosis von 3 Tabletten 0,18 mg erhöht werden.

Die empfohlene Initialdosis von Ropinirol (Adartrel®) beträgt 0,25 mg. Die Dosis wird laut Empfehlung aus den Studien am Tag 3 auf 0,5 mg, ab der 2. Woche auf 1 mg, ab der 3. Woche auf 1,5 mg und ab der 4. Woche auf 2 mg gesteigert. Um eine optimale Wirkung zu erreichen, kann eine weitere Dosiserhöhung (z.B. ab Woche 5: 2,5 mg, ab Woche 6: 3 mg, ab Woche 7: 4mg) notwendig werden. Dosierungen über 4 mg wurden in den Zulassungstudien für RLS nicht untersucht.

## Kontrollierte Studien

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über placebo-kontrollierte, randomisierte Studien mit einer ausreichend großen Fallzahl, bei denen entweder objektive polysomnographische Parameter erfasst wurden oder die IRLS Anwendung fand. Die zitierten Studien sind hier bis einschließlich 31.12.2006 soweit diese in der PubMed aufgeführt sind.

Die Mehrzahl der Daten für **Ropinirol** und **Pramipexol** stammen aus den Zulassungsstudien der Industrie.

Für den Dopaminagonisten **Cabergolin** (Stiasny-Kolster et al 2004 a und 2005) liegen ebenfalls kontrollierte Studien mit nachgewiesener Wirksamkeit bei RLS vor, obwohl keine Zulassung beantragt wurde. Bei ausgeprägtem RLS mit Symptomen tagsüber und/oder schweren Durchschlafstörungen scheinen nach klinischer Erfahrung Präparate mit einer längeren Wirkungsdauer wie Cabergolin vorteilhaft zu sein, wenn keine ausreichende Wirkung mit den zugelassenen Substanzen erreicht werden kann.

Weitere Dopaminagonisten wie **Rotigotin** (Stiasny-Kolster et al 2004 b) und **Lisurid** (Benes 2006) in Pflasterform befinden sich für die Indikation RLS noch in der klinischen Prüfung, obwohl die publizierten klinischen Studien bereits eine Effizienz bei RLS zeigen.

Vergleichende Studien der Dopaminagonisten liegen nicht vor.

Langzeitstudien von mehr als 1 Jahr zu Nebenwirkungen liegen für keinen DA bei RLS vor.

Zusammenfassend muß bei der Therapie mit Dopaminagonisten bei RLS betont werden, daß eine individuelle Titration und Dosisanpassung und ggf. auch zeitliches Splitting der Dosis notwendig sein kann, um eine optimale Beschwerdelinderung zu erreichen. Ein derartig

individuell differenziertes Therapieregime bildet sich in den derzeitigen Therapiestudien nicht ab.

Beim klinischen Einsatz ist neben der Wirkung auf die RLS-Beschwerden auch noch das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen und es gilt natürlich auch zu prüfen, auf welche Datenbasis sich die erhobenen Ergebnisse stützen. Dies war jedoch noch nicht Gegenstand dieser Übersicht.

Die meisten klinischen Studiendaten sind derzeit zu den Non-Ergot-Dopaminagonisten Ropinirol und Pramipexol publiziert. Insgesamt wurden mehrere hundert Patienten mit RLS in klinischen Studien untersucht, der Großteil der Daten ist bereits publiziert.

Nebenwirkungen: Die Nebenwirkungen sämtlicher Dopaminagonisten – insbesondere in den ersten 4 Wochen der Behandlung - sind wie bekannt überwiegend Übelkeit, Benommenheit, orthostatische Dysregulation. Wegen spezifischer Nebenwirkungen der Ergot-Agonisten wie Herzklappenfibrosen und anderer z.B. pleuraler Fibrosen gelten Ergot-Agonisten wie bei der Parkinson-Erkrankung derzeit nicht mehr als Medikamente erster Wahl, wenn ein Dopaminagonist indiziert ist (Zanettini et al 2007). Werden Ergot-Agonisten wie Pergolid oder Cabergolin jedoch verabreicht, wird eine Kontrolle des Herzechobefundes alle 6 Monate empfohlen.

## **Therapie mit nicht-dopaminergen Substanzen**

Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika können Opioide angewandt werden. Kontrollierte Erfahrungen liegen bisher nur mit Oxycodon vor (Walters et al 1993). Die Therapie mit Opiaten ist im klinischen Alltag, insbesondere bei Komplikationen der dopaminergen Therapie durchaus verbreitet, obwohl keine ausreichenden Studienergebnisse existieren. Tilidin oder Tramadol sind die unter Experten am meisten verwendeten Substanzen in Deutschland. Kombinationen von Opiaten mit dopaminergen Substanzen sind möglich, aber ebensowenig untersucht. Alternativ können Carbamazepin oder Gabapentin (bis 1800 mg, aufgeteilt in mehrfachen Dosierungen, Garcia-Borreguero et al 2002) verabreicht werden.

Kurz wirksame Benzodiazepine oder strukturverwandte Substanzen können in Einzelfällen in einer Kombinationstherapie indiziert sein, wenn unter dopaminergen Substanzen vermehrte nächtliche Wachphasen oder Einschlafstörungen auftreten. Diese oder andere Kombinationen von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen sind bislang wissenschaftlich nicht untersucht.

## **Spezifische Nebenwirkung bei Therapie des RLS: Augmentation**

Die „Augmentation“ gilt als wichtigste Komplikation insbesondere dopaminergischer Therapien (Allen und Earley, 1996). Sie wurde für L-DOPA, aber auch für Dopaminagonisten beschrieben. Augmentation bezeichnet einen früheren Beginn der Symptomatik im 24-Stunden-Verlauf, ein schnelleres Einsetzen der Beschwerden, wenn sich die Patienten in Ruhe befinden und/oder ein Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie. Eine Wiederrückkehr der Intensität der Beschwerden gilt als weiteres Symptom der Augmentation, kann aber auch ein Nachlassen der Wirksamkeit der aktuellen Dosierung des verabreichten Medikaments sein (Toleranz). Ergebnisse über die Häufigkeit von Augmentation aus doppelblinden Untersuchungen liegen derzeit nur in Abstract-Form vor und zeigen für Levodopa/Benserazid ein dosisabhängiges Risiko, das jedoch insgesamt geringer erscheint als in offenen und retrospektiven Fallserien. Schon Dosierungen über 200mg/24h können zu Augmentation führen. Bei schwerer Augmentation ist eine Umstellung

der Therapie die Methode der Wahl. Bei Augmentation unter L-DOPA sollte man auf Dopaminagonisten, evtl. auch in kleineren Dosierungen mit Dose Splitting oder Opiattherapie, bei Augmentation unter Dopaminagonisten auf Opiate umstellen. Studien hierzu sind noch nicht verfügbar.



**Tabelle 4: Therapie des RLS: Kontrollierte Studien (Definition siehe Text) mit Besserung des IRLS und/oder PLMI/PLM arousal Index in Relation zu Placebo**

Substanz	Dosierung	Anzahl Patienten	Studiendauer	IRLS-Änderung	PLMI (n / Std. TIB)	PLMSI (n / Std. TST)	PLMSAI (n / Std. TST)	SE (%)
<b>L-DOPA / Benserazid</b>								
<b>L-DOPA</b> (Restex®) vs. Placebo (Trenkwalder et al. 1995)	100 - 200 mg (Mittel 146 mg)	28	4 Wochen, crossover	-	45 (63)	-	42 (56)	-
<b>L-DOPA</b> (Restex®) vs. Cabergolin (Trenkwalder et al. 2007)	200 - 300 mg	361	30 Wochen	- 9.5 (-)	-	-	-	-
<b>Nonergot-Dopaminagonisten</b>								
<b>Pramipexol</b> (Sifrol®) vs. Placebo Partinen et al. 2006	0.125; 0.25; 0.5; 0.75 mg (0.125 mg Salz = 0.088 mg Base)	109	3 Wochen	-11.9; -15.2; -17.0; -15.9 (-6.1)	max. - 53 (-3)	max. -27 (-3)	max. - 3 (-2)	max. +8% (+6%)
<b>Pramipexol</b> (Sifrol®) vs. Placebo Winkelman et al. 2006	0.25; 0.5; 0.75 mg	344	12 Wochen	-12.8; - 13.8; - 14.0 (-9.3)	-	-	-	-
<b>Pramipexol</b> (Sifrol®) vs. Placebo Oertel et al. 2007	0.125; 0.25; 0.5; 0.75 mg (Mittel 0.35 mg)	345	12 Wochen	- 12.3 (-5.7)	-	-	-	-

<b>Ropinirol</b> (Adartrel®) vs. Placebo Walters et al. 2004	0.5 - 4 mg (Mittel 1.5 mg)	267	12 Wochen	- 11.2 (- 8.7)	-	-	-	-
<b>Ropinirol</b> (Adartrel®) vs. Placebo Trenkwalder et al. 2004b	0.5 - 4 mg (Mittel 1.9 mg)	284	12 Wochen	- 11.0 (-8.0)	-	-	-	-
<b>Ropinirol</b> (Adartrel®) vs. Placebo Boghan et al. 2006	0.5 - 4 mg (Mittel 2.1 mg)	381	12 Wochen	-13.5 (-9.8)	-	-	-	-
<b>Ropinirol</b> (Adartrel®) vs. Placebo Adler et al. 2004	0.5 - 6 mg (Mittel 4.6 mg)	22	4 Wochen, crossover	13.0 (24.7)	-	-	-	-
<b>Ropinirol</b> (Adartrel®) vs. Placebo Allen et al. 2004	0.5 - 4 mg (Mittel 1.8 mg)	59	12 Wochen	- 1.2 (Rop vs. Placebo)	-	- 38 (-2)	- 5 (+2)	+6% (+1%)
<b>Rotigotine</b> vs. Placebo Stiasny-Kolster et al. 2004 b	0.5; 1.0; 2.0 mg / 24 Stunden	63	1 Woche	-10.5; -12.3; -15.7 (-8.0)	-	-	-	-
<b>Ergot-Dopaminagonisten</b>								
<b>Cabergolin</b> vs. Placebo Stiasny-Kolster et al. 2004 a	0.5; 1.0; 2.0 mg	85	5 Wochen	-13.1; - 13.5; -15.7 (-3.3)				
<b>Cabergolin</b> vs. Placebo Oertel et al. 2006	2 mg	40	5 Wochen	-23.7 (-7.9)	- 42 (-19)	- 43 (- 10)	- 18 (-5)	+6,2 (+3,3%)

<b>Pergolid</b> vs. Placebo Wetter et al. 1999	0.25 - 0.75 (Mittel 0.51 mg)	30	4 Wochen, crossover	-	6 (55)	-	2 (32)	78% (55%)
<b>Pergolid</b> vs. Placebo Trenkwalder et al. 2004a	0.25 - 0.75 (Mittel 0.4 mg)	100	6 Wochen	-12.2 (-1.8)	- 12 (- 2)	-	- 13 (- 4)	11,3% (6,1%)

**Anmerkungen für Österreich (Prof. Birgit Högl, Neurologische Klinik, Universität Innsbruck):**

In Österreich sind nur Levodopa (Restex Tabl und Retardkapseln) und Pramipexol (Sifrol Tbl.) spezifisch für die Behandlung des RLS zugelassen. Ropinirol (Requip) ist frei verschreibbar und erstattungsfähig, der Einsatz beim RLS ist jedoch off-label. Adartrel steht in Österreich nicht zur Verfügung, da eine Zulassung von Ropinirol für RLS von GSK Wien nicht angestrebt wurde.

Therapieempfehlung:

Beim intermittierenden RLS mit nur sporadischen Beschwerden Levodopa. In allen anderen Fällen eines behandlungsbedürftigen RLS Einstellung auf einen Dopaminagonisten in möglichst niedriger Dosis, z.B. Pramipexol 0.18 mg.

**Anmerkungen für die Schweiz (PD Dr. Johannes Mathis, Neurologische Klinik, Universität Bern):**

In der Schweiz sind Madopar, Madopar DR (ein Kombinationspräparat von Standard- mit einem slow-release Madopar), Madopar LIQ, Sifrol und Adartrel offiziell kassenzulässig beim Restless Legs Syndrom. Weitere Dopaminagonisten, Antiepileptika oder Opiate können bei der nötigen medizinischen Sorgfalt auch „off label“ eingesetzt werden.

Therapieempfehlung:

Bei den L-DOPA Präparaten Bevorzugung bei leichten (nur abendlichen Beschwerden) oder intermittierenden RLS Formen der DR-Form, wegen seiner längeren Halbwertsdauer, wobei die Dosis 250mg pro Tag nicht überschreiten sollte. Die Dopaminagonisten sollen wegen den relativ häufigen Nebenwirkungen sehr langsam aufdosiert werden mit dem Ziel die kleinste wirksame Dosis zu finden. Für Adartrel kann gelegentlich eine Steigerung bis 2.0-4.0mg und für Sifrol bis 0.5-1.5mg sinnvoll und nötig sein. Als Antiemetikum gegen Übelkeit und Erbrechen soll ausschliesslich Domperidon (Motilium) eingesetzt werden in einer Dosierung von 3x10mg. Bei bekanntermassen empfindlichen Personen soll der Motilumschutz schon 3 Tage vor den Dopaminagonisten begonnen werden.

Vor Beginn einer rein medikamentösen Therapie sollte der Patient nicht nur über allfällige Nebenwirkungen aufgeklärt werden, sondern auch darüber, dass der Einsatz des Medikaments nach heutigem Wissensstand den Krankheitsprozess nicht aufhält. Viele Patienten profitieren auch vom Kontakt mit den lokale Patientenvereinigungen.

## **Literatur**

- Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, Anderson WM, Hentz JG. (2004) Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology*. 62(8):1405-7
- Allen R.P., Picchiatti D., Hening W.A., Trenkwalder C., Walters A.S., Montplaisir J. (2003) Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine*, 4:101-119.
- Allen RP, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D (2004) Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*, 27(5):907-14.
- Allen RP, Earley CJ (1996) Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*, 19, 205-213.
- Bassetti C, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. (2001) Restless Legs Syndrome: A prospective clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*, 45:67-74.
- Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R (1999) Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: A double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep*, 22:1073-1081.
- Benes H (2006) Transdermal Lisuride: First Efficacy and Tolerability Study in Patients with Severe Restless Legs Syndrome. *Sleep Med*, 7:31-35.
- Boghan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY, TREAT RLS US Study Group (2006) Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*, 81(1):17-27.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G (2002) Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*, 59(10):1573-9.
- Happe S, Benes H, Hornyak M, Kotterba S, Mayer G und Mitglieder der Arbeitsgruppe „Motorik und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2006) Begutachtung des Restless Legs Syndroms. Eine Konsensusempfehlung. *Der Medizinische Sachverständige*, 102:152-158.
- Hornyak M, Kotterba A, Trenkwalder C, and members of the study group “motor disorders” of the German Sleep Society (2001) Indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *Somnologie*, 5:159-162
- Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U (2006) Periodic Leg Movements in Sleep and Periodic Limb Movement Disorder: Prevalence, Clinical Significance and Treatment . *Sleep Med Rev*, 10(3):169-177.
- ICSD-2. International Classification of Sleep Disorders, 2<sup>nd</sup> Ed. (ICSD-2): Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Lesage S, Hening WA. (2004) The restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: a review of management. *Semin Neurol*, 24(3):249-59.
- Littner, M., Kushida, C.A., Anderson, W.M., Bailey, D., Berry, R.B., Davila, D.G., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Loubé, D., Wise, M., Johnson, S.F. (2003) Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep*, 26:337-341.

- Montplaisir J., Boucher S., Nicolas, A. (1998). Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Movement Disorder*, 13:324-329.
- Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, Geisler P, Cassel W, Leroux M, Kohnen R, Stiasny-Kolster K (2006) Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology*, 67(6):1040-6.
- Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallstrom Y, Albo J, Leissner L, Schindler T, Koester J, Reess J (2007) Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord*.
- Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J (2006) Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study. *Sleep Med*, 7(5):407-17.
- Stiasny-Kolster, K., Benes, H., Peglau, I., Hornyak, M., Holinka, B., Wessel, K., Emser, W., Leroux, M., Kohnen, R., Oertel, W.H. (2004a) Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome (RLS). *Neurology*, 63:2272-2279.
- Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Moller JC, Oertel WH (2004b) Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord*, 19(12):1432-8.
- Stiasny-Kolster K, Garcia-Borreguero D, Saletu B, Schollmayer E, Kohnen R, Oertel WH, et al (2005) Rotigotine in the treatment of moderate to severe idiopathic restless legs syndrome - a double-blind placebo-controlled multi-center dose-finding study. *Eur J Neurol*, 12(Suppl2):95.
- Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller JC, Trenkwalder C, Oertel W (2006) Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 21(9):1333-9.
- The Internatinal Restless Legs Syndrome Study Group, (IRLSSG) Walters A.S. (1995) Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders*, 10:634-642.
- Trenkwalder, C., Stiasny, K., Pollmächer, Th., Wetter, Th., Schwarz, J., Kohnen, R., Kazenwadel, J., Krüger, H.P., Ramm, S., Künzel, M., Oertel, W.H. (1995) L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: A double-blind, crossover trial. *Sleep*, 18:681-688.
- Trenkwalder, C., Hundemer, H.-P., Lledo, A., Swieca, J., Polo, O., Wetter, T.C., Ferini-Strambi, L., de Groen, H. (2004a) Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome - The Pearls Study. *Neurology*, 62:1391-1397.
- Trenkwalder, C., Garcia-Borreguero, D., Montagna, P., Lainey, E., de Weerd, A.W., Tidswell, P., Saletu-Zyhlarz, G., Telstad, W., Ferini-Stranbi, L. (2004b) Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: Results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75:92-97.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Hogl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohnen R (2007) Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: Results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord*.
- Walters, A.S., Wagner, M.L., Hening, W.A., Grasing, K., Mills, R., Chokroverty, S., Kavey, N. (1993) Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep*, 16:327-332.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group (2003): Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 4:121-32.

Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K, TREAT RLS 2 (Therapy with Ropinirole: Efficacy And Tolerability in RLS 2) Study Group (2004) Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 19(12):1414-23.

Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C (1999) A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 52:944-950.

Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Strohle A. (2005) "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol*, 252(1):67-71.

Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU et al (2002) Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol*, 52:297-302.

Winkelmann J, Ferini-Strambi L (2006) Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*, 10(3):179-83.

Winkelman JW, Sethi D, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, Reess J (2006) Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology*, 67(6):1034-9.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoletti G. (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 356(1):39-46.

Zucconi M, Ferri R, Allen RP, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Hirschkowitz M, Hogl, B, Hornyak M, King M, Montagna P, Parrino L, Plazzi G, Terzano MG (2006) The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med*, 7(2):175-83.

## **Gültigkeitsdauer/Aktualisierung**

Erstellungsdatum 31.1.2007

## **Expertengruppe**

### **Autoren**

*Dr. med. Heike Benes, Institut für Schlafmedizin „Somnibene“, Schwerin  
PD Dr. med. Magdolna Hornyak, Psychiatrische Universitätsklinik, Freiburg,  
PD Dr. med. Karin Stiasny-Kolster, Neurologische Universitätsklinik, Marburg,  
Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder, Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Universität Göttingen  
PD Dr. med. Juliane Winkelmann, Max-Planck Institut für Psychiatrie, München und Institut für Humangenetik, München.*

*Für Österreich: Prof. Dr. Birgit Högl, Neurologische Klinik, Universität Innsbruck  
Für die Schweiz: PD Dr. Johannes Mathis, Neurologische Klinik, Universität Bern*

**Federführend:** *Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder  
Paracelsus-Elena Klinik, Klinikstr. 16, 34128 Kassel  
e-mail ctrenkwalder@gmx.de*

## **Selbsthilfegruppen**

Deutsche RLS-Vereinigung e.V. [www.restless-legs.org](http://www.restless-legs.org)  
Schweizer RLS-Vereinigung [www.restless-legs.ch](http://www.restless-legs.ch)  
Österreichische RLS-Vereinigung [www.restless-legs.at](http://www.restless-legs.at)

## **Verfahren zur Konsensbildung:**

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Endgültig verabschiedet in einer email Konsensusbildung bis zum 31.1.2007 . Die einzelnen Paragraphen der Leitlinie wurden unter den Mitgliedern der Gruppe aufgeteilt, die endgültige Leitlinie wurde von allen Mitgliedern gelesen und kommentiert und stellt einen Konsensus der Mitglieder dar.