

## **Das Syndrom der unruhigen Beine (Restless Leg Syndrome, RLS)**

ist eine sensorisch-motorische Störung mit charakteristischen Symptomen, die dennoch häufig zu Fehldiagnosen führt. Obwohl Willis schon im 17. Jahrhundert die Erkrankung, die wir heute als RLS bezeichnen, genau beschrieb, fiel die Anerkennung für die Identifizierung der klassischen Merkmale dieses Syndroms Ekbom zu. Zu diesen Merkmalen zählen beispielweise Paraesthesien im Bereich der Extremitäten, die die betroffene Person zwingen, sich zu bewegen, um die Missempfindungen zu lindern. Diese Missempfindungen treten immer dann auf, wenn die betroffene Person sich in einem Ruhezustand befindet, und zwar hauptsächlich abends und nachts (1, 2). 1995 veröffentlichte die Internationale RLS-Studiengruppe die primären und sekundären Merkmale von RLS (3). Die Hauptmerkmale von RLS finden sich in der klinischen Anamnese des Patienten und bilden die Grundlage für die Diagnosestellung (Tabelle 1). Sekundäre Merkmale finden sich zwar häufig bei Patienten mit RLS, aber sie sind für die Diagnosestellung nicht unbedingt notwendig (Tabelle 2).

### **HAUPTMERKMALE**

**Dysaesthesien** Die Patienten klagen fast immer über unangenehme Empfindungen, die meistens in den Beinen auftreten, und zwar insbesondere im Bereich der Unterschenkel. Die Patienten verwenden zur Beschreibung dieser Empfindungen verschiedene Begriffe wie z.B. Kribbeln, Brennen, als wenn Wasser über das Bein läuft oder Insekten über das Bein krabbeln, Schmerzen, kriechendes Gefühl oder schmerzhaft, aber es gibt noch viele andere Beschreibungen und einige Patienten sind überhaupt nicht in der Lage, die Empfindungen zu beschreiben. Die meisten Patienten verspüren bei Auftreten dieser Dysaesthesien einen Bewegungsdrang, während andere berichten, dass sie diesen Drang oder auch ein inneres Gefühl der Unruhe sogar dann erleben, wenn keine deutliche Missempfindung als Auslöser vorliegt. Bei einer signifikanten Minderheit von Personen mit RLS (vielleicht 20% bis 30%) treten ähnliche Empfindungen auch in den Armen auf. Noch seltener finden sich diese Empfindungen im Oberkörper oder an einer anderen Stelle des Körpers. Linderung durch Bewegung Zur Linderung des Bewegungsdrangs gehen die Patienten in der Regel umher, oder sie versuchen sich durch verschiedene Bewegungsabläufe wie z.B. Schaukeln, Schütteln, Strecken, auf der Stelle marschieren, Übungen auf dem Hometrainer oder Bücken Erleichterung zu verschaffen. Bei einigen Patienten bessern sich die Symptome schon alleine dadurch, dass sie sich aufrecht hinstellen. Diese verschiedenen Bewegungen, die Patienten zur Milderung ihrer Symptome durchführen, werden motorisch kontrolliert und können vom Patienten auf Befehl unterdrückt werden. Durch diese Unterdrückung können sich die Beschwerden des Patienten jedoch stark verschlimmern und nur wenige Personen mit starken Beschwerden sind in der symptomatischen Phase in der Lage, ihrer ruhelosen Bewegungen mehr als für kurze Zeit zu unterdrücken. Verstärkung der Symptome im Ruhezustand Das deutlichste und ungewöhnlichste Merkmal von RLS ist die Tatsache, dass die sensorischen und motorischen Symptome durch Ruhe, entweder im ruhigen wachen Zustand oder beim Einschlafen, ausgelöst werden. Betroffene Personen geben in der Regel an, dass ihre Symptome im Sitzen oder Liegen schlimmer sind. Nachdem der Patient eine entspannte Haltung eingenommen hat, vergehen normalerweise einige Minuten bis zu einer Stunde, bis die Symptome einsetzen. Reisen im Flugzeug, im Zug oder als Beifahrer in einem Auto wird häufig unerträglich.

### **HAUPTMERKMALE VON RLS**

Bewegungsdrang, ueblicherweise infolge von Missempfindungen, die hauptsaechlich in den Beinen auftreten. Motorische Unruhe, die sich als Aktivitaet ausdrueckt, um den Bewegungsdrang zu lindern. Verschlimmerung der Symptome bei Entspannung. Schwankungen im Tages-Nacht-Zyklus, wobei die Symptome abends und in den fruehen Nachtstunden am schlimmsten sind. Tagesrhythmus. Die Paraesthesien und der damit einhergehende Bewegungsdrang treten am haeufigsten abends oder in den fruehen Nachtstunden (zwischen 18 Uhr und 4 Uhr) auf. Die Patienten leiden tagsueber weniger an den Symptomen und verspueeren auch bei schlimmer Auspraegung des Syndroms kurz vor der Morgendaemmerung haeufig eine gewisse Linderung.

## **SEKUNDAERE MERKMALE**

Bewegungen der Extremitaeten im Schlaf. Periodische Bewegungen der Extremitaeten im Schlaf (PLMS) sind repetitive, haeufig stereotype Bewegungen, die typischerweise in Abstaenden von 15 bis 40 Sekunden waehrend der Non-REM-Schlafphase (NREM) auftreten. (Die REM-Schlafphase (REM: Rapid Eye Movement, schnelle Augenbewegungen) ist erreicht, wenn die Augen sich hin und her bewegen; in dieser Schlafphase entstehen Traeume. Der Schlaf unterteilt sich in diese Traumphase, den REM-Schlaf, und den restlichen Schlaf, den NREM-Schlaf). PLMS betreffen ueblicherweise die Beine und treten hier in Form von Ausstrecken des grossen Zehs mit Beugen von Fussgelenk, Knie und Huefte auf. Da manchmal auch die Arme beteiligt sind, wird gegenwaertig der Begriff periodische Bewegungen der Extremitaeten im Schlaf bevorzugt. Bei schwerer Auspraegung koennen PLMS zu Schlafstoerungen fuehren. Eine polysomnographische Untersuchung zeigt, dass PLMS bei 70%-90% der Patienten mit RLS vorliegen; andererseits haben ca. 30% der Patienten mit PLMS auch RLS. PLMS koennen in jedem Alter auftreten, aber ihre Praevalenz nimmt mit zunehmendem Lebensalter stark zu. Bis zu 30% aller Personen ueber 65 Jahren koennen an einer signifikanten Anzahl PLMS leiden. Bei dieser Patientengruppe koennen die PLMS klinisch signifikant sein, muessen es aber nicht. Wegen der erhoehnten Praevalenz von PLMS im hoeheren Lebensalter deutet der Befund PLMS in der Polysomnographie bei juengeren Patienten eher auf RLS als bei aelteren Menschen. Schlafstoerungen. Patienten mit RLS leiden an Einschlafstoerungen, weil ihre Symptome durch Hinlegen und Entspannen aktiviert werden. Neben der Einschlafstoerung koennen sie aber auch an Durchschlafstoerungen leiden. PLMS koennen dazu entscheidend beitragen, weil sie den Patienten aufwecken koennen. In schweren Faellen schlafen die Betroffenen unter Umstaenden nur wenige Stunden pro Nacht, was zu extremer Muedigkeit am Tag fuehren kann. Dyskinesien. Im wachen Zustand fuehren Patienten mit RLS unter Umstaenden auch unwillkuerliche Bewegungen aus, wobei es sich in der Regel um schnelle Bewegungen, am haeufigsten der Beine, handelt. Die Bewegungen koennen willkuerlich, periodisch oder gehaeuft auftreten und wurden auch schon als Dyskinesie im wachen Zustand (DWA) bezeichnet. Obwohl sich die Bewegungen in ihrer Form unterscheiden koennen, bestehen sie charakteristisch aus einem Beugereflex mit Flexion der Huefte, des Knies und des Fussgelenks. Sie scheinen die Gegenstuecke der PLMS im Wachen zu sein, die bei Patienten mit RLS auftreten. Positive Familienanamnese. Kliniker und Patienten mit RLS haben schon seit langem beobachtet, dass die Erkrankung bei Verwandten ersten Grades auftritt. Die Suche nach einer familiaeren Haeufung erwies sich als erfolgreich (4). Wegen der haeufigen Uebertragung der Erkrankung von Eltern auf das Kind und der gleichmaessigen Verteilung bei beiden Geschlechtern wird davon ausgegangen, dass RLS bei Patienten mit positiver genetischer Anamnese eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist. Es laufen inzwischen genetische Untersuchungen zur Identifizierung des Gens, das fuer RLS verantwortlich ist, wenn es sich tatsaechlich um eine genetische Krankheit handelt. Juengere Studien haben darauf hingewiesen, dass es bei Patienten mit

RLS aufgrund eines begleitenden sekundären Zustands weniger wahrscheinlich ist, dass auch andere Familienmitglieder betroffen sind, als bei Patienten mit RLS ohne diese Begleiterkrankungen (5). Ausschluss anderer Ursachen Obwohl bei den meisten Fällen von RLS und PLMS davon ausgegangen wird, dass es sich um Primärerkrankungen handelt, konnte gezeigt werden, dass die Symptome von RLS mit verschiedenen Erkrankungen zusammenhängen. Diese Erkrankungen reichen von unspezifischer Prostatitis oder niedrigem Testosteronspiegel (6), über Myokymie (7), Porphyrie (8), Postgastrektomie (9, 10) und Anämie und Eisenmangel (11,12) bis hin zu terminaler Niereninsuffizienz (13-21). Zwei neuere Berichte weisen darauf hin, dass Patienten mit früh einsetzender Parkinson-Krankheit (22) und chronischer Polyarthrit (23) signifikant mehr RLS-Symptome aufweisen als altersmäßig vergleichbare Kontrollen.

**Krankheitsverlauf** Das idiopathische Syndrom der unruhigen Beine kann in jedem Alter beginnen, sogar schon in der frühen Kindheit, aber die Erkrankung findet sich mit zunehmender Häufigkeit im höheren Lebensalter und einige der Betroffenen werden erst symptomatisch, wenn sie ein höheres Lebensalter erreicht haben. Manchmal kommt es bei den Patienten zu Remissionen, in denen ihre Symptome eine Zeit lang signifikant nachlassen oder sogar verschwinden; meistens bleiben die Symptome aber bestehen und werden häufig mit der Zeit stärker.

**PRÄVALENZ** Bisher gibt es zwar noch keine abgeschlossenen aussagekräftigen epidemiologischen Studien an grossen Patientengruppen, aber mehrere neuere Untersuchungen haben Einblicke in die Prävalenz von RLS gewährt (24-26). In einer kanadischen Studie aus dem Jahre 1994 berichteten 15% der Teilnehmer über „unruhige Beine zur Schlafenszeit; 10% klagten über Missempfindungen in den Beinmuskeln, die zum Erwachen während der Nacht und zum imperativen Bewegungsdrang führten (24)“. Die 1996 in Kentucky durchgeführte Studie über verhaltensbedingte Risikofaktoren beinhaltete auch Fragen zum Vorliegen von RLS-Symptomen; „5,9% der Befragten antworteten, dass sie sehr häufig an RLS-Symptomen leiden und 4,1%, dass sie häufig diese Symptome hatten, also zusammen 10% (25).“ In der Omnibus-Umfrage über Schlaf in Amerika der Nationalen Schlafstiftung aus dem Jahre 1998 „berichteten 25% der Erwachsenen über unangenehme Empfindungen in ihren Beinen (z.B. kriechende oder krabbelnde oder kribbelnde Empfindungen), die an einigen Nächten pro Monat oder öfter auftreten; bei 15% traten diese Empfindungen einige Nächte pro Woche oder öfter auf und bei 8% jede Nacht oder fast jede Nacht (26). 50% der Personen, die über solche RLS-Symptome klagten, gaben an, dass sie durch die Schmerzen im Bein nicht richtig durchschlafen konnten.“ In dieser Umfrage wurde auch aufgedeckt, dass fast 25% der über 65jährigen RLS-Symptome haben. Drei Prozent der Teilnehmer dieser landesweiten Studie gaben an, dass ihr Arzt bei ihnen RLS diagnostiziert habe. RLS tritt häufig während einer Schwangerschaft zum ersten Mal auf oder wird dadurch verschlimmert. Ekboms frühe Beobachtung einer Prävalenzrate von 11,3% in der Schwangerschaft wird durch nachfolgende Berichte bestätigt (27-29). In jüngerer Zeit fand Goodman, dass 97 von 500 Frauen (19,4%) mit Einzelschwangerschaften an RLS litten (30). Bei 16 dieser Fälle bestanden die RLS-Symptome schon vor der Schwangerschaft und bei 5 dieser 16 wurden die Symptome im dritten Trimenon wesentlich schlimmer, gingen aber nach der Geburt auf die frühere Ausprägung zurück. Als Ursache für die erhöhte Inzidenz wurden Anämie, Hormonschwankungen und Gefässverengung in Erwägung gezogen. Ausser Botez' Beobachtung einer Korrelation zwischen dem Vorliegen von RLS und einem Folsäuremangel (gemessen anhand der Radioisotopen-Methode), aber nicht zwischen dem Vorliegen von RLS und den Hämoglobinspiegeln, gibt es noch keine anderen veröffentlichten Studien, die diese Hypothesen bestätigen (31). Seit 1966 haben Callaghan und andere Forscher erkannt, dass RLS bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufiger vorkommt als in der allgemeinen Bevölkerung, wobei RLS sowohl vor als auch nach Einleiten einer Dialysebehandlung auftritt (32). Formale Studien zur Ermittlung der Prävalenz haben

in dieser Patientengruppe RLS-Raten zwischen 17% und 41,8% gezeigt (13-21). SEKUNDAE RE MERKMALE Periodische Bewegungen der Extremitaeten waehrend des Schlafs Schlafstoerungen, insbesondere Einschlafstoerungen Dyskinesien im wachen Zustand, die fast ausschliesslich in Ruhe auftreten Positive familiaere Anamnese Ausschluss moeglicher zugrundeliegender Ursachen von RLS Einsetzen in jedem Alter mit typischem chronischen und progressiven Verlauf und gelegentlichen Remissionen

## **DIAGNOSE**

Das wertvollste Werkzeug zur Diagnostizierung von RLS ist fuer jeden Arzt ein umfassendes Verstaendnis der Krankheit. Die Diagnose von RLS beruht primaer auf der Befragung des Patienten und seines Partners. Leider gibt es keinen Labortest zur Bestaetigung der Diagnose; es wurden keine spezifischen Abnormalitaeten des Nervensystems aufgezeigt; und zwischen den RLS-Schueben sind die Befunde des Patienten bei der koerperlichen Untersuchung unauffaellig. Ausserdem sind die Patienten am Tage, also zu der Zeit, zu der sie in der Regel einen Arzt aufsuchen, fast immer symptomfrei. Bei der Beurteilung der Symptome im Zusammenhang mit RLS sollte auch die allgemeine medizinische Anamnese herangezogen und eine koerperliche Untersuchung durchgefuehrt werden, um moegliche sekundaere Ursachen des Syndroms auszuschliessen. Es sollten auch Bluttests zum Ausschluss von Anaemie, Eisenmangel und Diabetes durchgefuehrt werden. Diese Tests sollten Ferritin, Eisen, Folsaeure und Vitamin B 12 einschliessen. Bei Vorliegen von Befunden oder einer Beschwerde, die auf eine Schaedigung der Nervenwurzeln oder Neuropathie hinweist, sollten auch ein Elektromyogramm und eine Nervenueberleitungsstudie durchgefuehrt werden.

## **BEHANDLUNG**

Das Ziel jeder medizinischen Behandlung, auch der Behandlung von RLS und PLMS, ist die Erzielung der groesstmoeglichen Vorteile mit den geringsten Risiken. Eine vernuenftige Behandlungsstrategie erfordert daher die Abwaegung der Risiken und Vorteile, wobei mit der Behandlung mit dem geringsten Risiko begonnen werden muss. Behandlungen mit geringem Risiko umfassen die Umsetzung derjenigen Strategien, bei denen die Patienten festgestellt haben, dass dadurch ihre Symptome gelindert werden, die Vermeidung von Substanzen, die bekanntlich die RLS-Symptome verschlimmern, und die Behandlung von Symptomen, die durch zugrundeliegende oder sekundaere Erkrankungen verursacht werden. Nicht-pharmakologische Therapien Die besten nicht-pharmakologischen Therapien sind wahrscheinlich die Aktivitaeten, welche die RLS-Symptome des Patienten lindern. Dazu zaehlen im allgemeinen koerperliche Aktivitaeten, insbesondere Bewegung der Extremitaeten; sehr heisse oder sehr kalte Baeder; oder jede geistige Taetigkeit, die den Patienten sehr fordert (z.B. Videospiele, Computerprogrammierung, Malen, Sticken oder aktive Diskussionen). Viele Menschen mit RLS geben an, dass ihre Symptome mit dem Grad an koerperlicher Aktivitaet zusammengehoeen zu scheinen. Bei maessiger Belastung scheinen die Symptome eher unterdrueckt zu werden, waehrend anhaltende Inaktivitaet oder starke Anstrengung haeufig die Symptome verschlimmert. Andere nicht-pharmakologische Behandlungen umfassten beispielsweise transkutane elektrische Nervenstimulation, Konditionierungstherapie und verschiedene andere Verfahren zur Reduzierung inkompetenter Venen, aber keine dieser Behandlungen erwies sich als deutlich wirksam. Anekdotischen Berichten zufolge lassen sich die RLS-Symptome erfolgreich mit verschiedenen Kraeutern und anderen Natursubstanzen behandeln, aber

es konnte bisher in keiner kontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass diese Behandlungen annehmbare Modalitäten darstellen. Substanzen, die vermieden werden sollten In der Ernährung vorkommende Substanzen und Arzneimittel, die nachweislich die Symptome von RLS oder PLMS verschlimmern, sind u.a. Koffein, Alkohol, Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Reuptake-Hemmer. Paradoxerweise sprechen einige Patienten gut auf trizyklische Antidepressiva an. Metoclopramid (Reglan) und einige Calciumantagonisten sind Dopaminantagonisten, die bei Patienten mit RLS nicht eingesetzt werden sollten. Antiemetika wie Prochlorperazin (Compazin) führen zu einer ausgeprägten Verschlimmerung der Symptome der unruhigen Beine. Wenn erwartet wird, dass der Patient mit RLS unter Übelkeit leidet, kann der Arzt ihm Domperidon verordnen. Dieses Medikament ist in den USA zwar nicht erhältlich, kann aber vom Hersteller bei dringendem Bedarf erworben werden. Dieses Medikament ist hervorragend für die Behandlung von Übelkeit geeignet und da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überquert, hat es keinen Einfluss auf die RLS-Symptome. Grunderkrankungen Wenn RLS auf eine Grunderkrankung zurückzuführen ist, kann deren Behandlung zu einer Besserung der RLS-Symptome oder zu einer Verringerung der zur Linderung der RLS-Symptome benötigten Arzneimitteldosis führen.

**NIERENERKRANKUNG** Verschiedene Forscher haben schon versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von RLS bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und anderen Erkrankungen oder Markern zu finden. Eine positive Korrelation wurde im Zusammenhang mit Anaemie (15), erhöhter Mortalität (14), peripherer Neuropathie (19), erhöhten Harnstickstoffspiegeln im Blut (13) und erhöhten Blutspiegeln des intakten Parathormons (20) gefunden.

Behandlungsmodalitäten, die in dieser Bevölkerungsgruppe beurteilt wurden und zu einer Linderung der RLS-Symptome führen, umfassen die intravenöse Verabreichung von Epoetin-alpha (15), Clonidin (33) und Dopaminergika (34-37). Veröffentlichte Fallberichte und anekdotische Hinweise zeigen, dass RLS im Zusammenhang mit terminaler Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation gelindert wird (38, 39). Obwohl Opioide und Benzodiazepine aller Wahrscheinlichkeit nach wirksame Mittel für die Behandlung von Patienten mit RLS und terminaler Niereninsuffizienz sind, wurden diese Arzneimittel noch nicht spezifisch in diesem Kollektiv untersucht. Aufgrund der renalen Clearance müssen die Opioide in geringeren Mengen als üblich verabreicht werden.

**MANGELZUSTANDE** Eine Behebung der Mangelzustände führt häufig zur Besserung oder Linderung der RLS-Symptome. 1977 postulierten Botez et al. eine Verbindung zwischen RLS und Folsäuremangel, wobei sie herausfanden, dass sich die RLS-Symptome bei Behandlung des Mangelzustands besserten (40). In jüngerer Zeit wurde von Forschern gezeigt, dass ein Eisenmangel, angezeigt durch Ferritinspiegel unter 40 mcg/l, die RLS-Symptome verschlimmern oder sogar erst auslösen kann (12, 41). Die Kliniker sollten dabei realisieren, dass ein Patient an Eisenmangel leiden kann, obwohl er kurzfristig keine signifikante Anaemie aufweist. Zum Auffüllen der Eisenvorräte können orale Eisenpräparate in einer Tagesdosis von 100 mg elementaren Eisens in geteilten Dosen mehrere Monate lang verabreicht werden, wodurch sich auch die RLS-Symptome bessern. Die üblichen Massnahmen zur Verminderung der gastrointestinalen Reizung durch das Eisenpräparat können bei Bedarf ergriffen werden. Wenn eine orale Verabreichung unmöglich ist, kann sich eine intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung als notwendig erweisen. Eine Ergänzungs-therapie mit Vitaminen C, E (42) oder B 12 ist eher spekulativ mit einem Mangel verbunden, aber es gibt noch keine kontrollierten Prüfungen, welche die Wirksamkeit dieser Therapien belegen.

**Pharmakologische Therapien** Pharmakologische Therapien umfassen primäre und sekundäre Behandlungsformen. Die primären Behandlungsformen sind die Therapien, die in kontrollierten Studien nachweislich alle unangenehmen RLS-Symptome lindern und die bei den meisten Patienten zumindest anfanglich wirksam sind. Sekundäre Behandlungsformen

sind Therapien, deren Wirksamkeit noch nicht ausreichend belegt ist oder deren Nutzen eingeschränkt oder geringer ist als der der primären Therapien. Da noch kein Hersteller eine Genehmigung der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für die Anwendung der Arzneimittel bei der Behandlung von RLS oder PLMS erhalten hat, beruhen die nachfolgenden Empfehlungen auf den Ergebnissen klinischer Studien, die in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden. Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung von RLS muss auf fundierten Behandlungsstrategien beruhen. Diese Strategien werden hier zwar nicht im Detail erörtert, aber es gibt mehrere Grundlagen, die berücksichtigt werden sollten. Erstens sollten die Arzneimittel in der niedrigsten wirksamen Dosis eingesetzt werden, und in den meisten Fällen sollte die Dosis langsam von der Mindestdosis erhöht werden. Wenn ein Medikament bei einem Patienten wirksam ist und keine Nebenwirkungen hervorruft, ist es zweitens bei sorgfältiger Überwachung möglich, Dosierungen über dem empfohlenen Bereich einzusetzen. Diese Strategie kann eine teilweisen Linderung der Symptome in einem symptomfreien Zustand verwandeln. Drittens, da die Vorteile und Nebenwirkungen von Arzneimittel zu Arzneimittel schwanken, kann die Verabreichung einer Arzneimittelkombination erfolgreicher sein als eine Monotherapie. Dabei sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosis jedes Kombinationsbestandteils verwendet werden, je nach klinischem Ansprechen des Patienten. Schliesslich lässt sich die optimale Behandlung häufig nur durch Experimentieren mit einer Reihe verschiedener Mittel finden, wobei auch eine aktive Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient notwendig ist. Primäre pharmakologische Mittel Bei der primären pharmakologischen Behandlung werden Arzneimittel eingesetzt, die aus den Arzneimittelklassen ausgewählt wurden, deren Wirksamkeit bei RLS am besten belegt ist: Dopaminergika, Opioide, Benzodiazepine und Antikonvulsiva. DOPAMINERGIKA Dopamin-Vorläufer und Dopamin-Rezeptoragonisten eignen sich zur Behandlung von RLS und PLMS. Sie bessern alle Merkmale von RLS, einschliesslich der subjektiven Beschwerden, Dyskinesien im wachen Zustand, PLMS und Schlafqualität. Dopamin-Vorläufer Dopamin-Vorläufer, d.h. entweder reguläres Carbidopa/Levodopa (Sinemet)\* oder Carbidopa/Levodopa mit verzögerter Freisetzung (Sinemet CR)\* entfalten ihre Wirkung, indem sie das Gehirn mit Levodopa versorgen, wo es in Dopamin umgewandelt wird; die Carbidopa-Komponente verzögert den peripheren Abbau von Levodopa, wodurch eine grössere Levodopamenge ins Gehirn gelangen kann. \* Sinemet und Sinemet CR sind in Deutschland als NACOM und NACOM RETARD im Handel. Die typische Dosis beträgt 25/100 bis 100/400 (Carbidopa/Levodopa) in geteilten Dosierungen, die vor dem Schlafengehen und während der Schlafphase eingenommen werden (43-45). Nebenwirkungen von Sinemet sind u.a. gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Inwieweit Präparate mit verzögerter Freisetzung dieses Problem beheben, ist noch unklar. Bei langfristiger Behandlung von RLS wurden die Bewegungsanomalien, die nach Behandlung von Morbus Parkinson mit Sinemet auftreten, nur selten beobachtet. Es gibt zwei Probleme im Zusammenhang mit der Anwendung von Sinemet: 1) durch die kurze Halbwertszeit des Arzneimittels kommt es häufig zu einer Verschlechterung der Schlafqualität in den Morgenstunden, was noch durch die Tatsache verstärkt wird, dass die Symptome häufig erst spät nachts auftreten, und 2) die Entwicklung eines Rebound-Effekts (46) oder einer Augmentation (47). Die Augmentation ist die Tendenz der Symptome, schon früher am Tage aufzutreten (z.B. morgens oder am späten Nachmittag anstelle von abends) und stärker ausgeprägt zu sein als die Symptome, die vor Behandlung mit Sinemet vorlagen. Die genauen Mechanismen, die zu dieser Augmentation führen, sind noch nicht bekannt, aber aus Erfahrung kann gesagt werden, dass Levodopa-Dosen über 300 mg/Tag häufig zu diesem Phänomen führen. Dabei sollte nicht versucht werden, diese Augmentation durch Erhöhung der Levodopa-Dosis zu überwinden, weil sich dadurch das Problem nur noch verschlimmern würde. Die beste

Behandlung ist die Umstellung auf ein anderes Dopaminergikum, wobei die meisten Fälle einer Augmentation schon innerhalb weniger Tage oder Wochen auf den Levodopa-Entzug ansprechen. Dopamin-Rezeptoragonisten Mehrere Forschergruppen haben in jüngerer Zeit die Anwendung des Dopamin-Rezeptoragonisten Pergolid (Permax) bei der Behandlung von RLS untersucht (48-51). In einer offenen Studie verglichen Earley und Allen Permax und Sinemet und fanden, dass Permax dieselbe Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen besitzt wie Sinemet, wobei bei Permax nur minimale Augmentation auftrat (48). Dieselbe Forschergruppe beobachtete in einer randomisierten Doppelblindprüfung gegen Placebokontrolle, dass Permax die Symptome bei allen Probanden signifikant verbesserte und wiederum nur wenige Nebenwirkungen aufwies (49). In ihrer randomisierten Doppelblindprüfung im Crossover-Design zum Vergleich von Permax und Levodopa/Carbidopa fanden Staedt et al., dass bei 9 von 11 Patienten eine „vollständige Linderung der Unruhe“ und bei den restlichen zwei Patienten „eine fast vollständige Linderung“ vorlag; ein Patient in der L-Dopa- Gruppe zeigte eine „vollständige Linderung der nächtlichen Unruhe (50)“. Neun Patienten litten unter Permax an starker Übelkeit, die mit Domperidon erfolgreich behandelt wurde. Eine neuere Studie von Silber et al. ergab gute therapeutische Wirkungen bei Verwendung von Permax bei Patienten, die auf Sinemet nicht ansprechen oder bei denen unter Sinemet inakzeptable Augmentationswirkungen auftraten; diese Forscher beobachteten aber zahlreiche Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit und Nasenverstopfung (51). Wegen der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den Patienten in ihrer Studie schlagen diese Forscher den Ärzten vor, Pergolid nur bei denjenigen Patienten anzuwenden, die eine Levodopa-Therapie nicht vertragen. Typische Dosierungen von Pergolid sind 0,1 mg bis 0,6 mg, wobei das Arzneimittel in geteilten Dosen vor dem Schlafengehen und bei Bedarf nachmittags eingenommen wird. Die Pergolid-Dosis muss vorsichtig von 0,05 mg/Tag erhöht werden, um eine symptomatische Hypotonie zu vermeiden.

## **PRIMAERE PHARMAKOLOGISCHE ARZNEIMITTEL**

Dopamin-Vorläufer und Dopamin-Rezeptoragonisten Benzodiazepine Opiode Antikonvulsiva Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Nasenverstopfung, Übelkeit, Halluzinationen, Obstipation und Hypotonie. Bromocriptin (Parlodel) wurde nur eingeschränkt hinsichtlich der Behandlung von RLS und PLMS untersucht, wobei die Ergebnisse gemischt sind. Walters et al. berichteten hervorragende Ergebnisse bei Anwendung von Parlodel (52), während andere Gruppen von der Wirksamkeit dieses Arzneimittels weniger beeindruckt waren. Typische therapeutische Dosierungen sind 5 mg bis 15 mg, und die Nebenwirkungen entsprechen denen unter Permax. Kürzlich wurden zwei neue Dopamin-Rezeptoragonisten von der FDA zur Behandlung der Parkinson-Krankheit genehmigt. Diese Arzneimittel - Pramipexol (Mirapex) und Ropinerol (ReQuip) - durchlaufen derzeit Wirksamkeits- und Dosisfindungsstudien für Patienten mit RLS. Auch Tolpicon (Tasmar) wurde vor kurzem von der FDA zur Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen, aber seine Rolle bei der Behandlung von RLS ist noch unklar. OPIOIDE Narkotika haben ihren Nutzen bei der Behandlung von RLS klar erwiesen, und sie sind wahrscheinlich auch bei der Behandlung von PLMS wirksam. Walters et al. beobachteten, dass Oxycodon in einer mittleren Tagesdosis von 15,9 mg zu klinischen Vorteilen führt (d.h. verminderte subjektive Symptome, bessere Schlafqualität und verringerte Anzahl PLMS), während Kaplan et al. (in einer Doppelblindstudie von Propoxyphennapsylat (Darvon-N) in einer Dosis von 200 mg pro Nacht) eine Besserung der subjektiven Symptome und eine Abnahme der motorischen Gesamttätigkeit, aber keine signifikante Verringerung der Anzahl PLMS fanden (53, 54). In einer Studie an Patienten, die nur an PLMS aber nicht an RLS litten, wurde gefunden, dass nur eine begrenzte Anzahl dieser Patienten auf die Anwendung von Opioiden anspricht (55). Codein,

Pentazocin (Talwin) und Methadon (Dolophin) wurden bereits zur Behandlung von RLS verwendet, wurden aber noch nicht formal untersucht. Die Anwendung von Fentanyl (Duragesic), einem in Form eines transdermalen Pflasters erhältlichen Opioids, wurden in anekdotischen Berichten vorteilhaft erwähnt, aber dieses Arzneimittel wurde noch nicht klinisch auf seine Wirksamkeit bei RLS untersucht. Die Anwendung starkerer Opioiden ist auf Patienten mit schwereren RLS- oder PLMS-Symptomen beschränkt, die nicht auf andere Therapien ansprechen. Die Dosierungen schwanken, aber typische Dosierungen für Patienten mit RLS sind: Codein - 15 mg bis 240 mg pro Tag; Propoxyphen - 130 mg bis 520 mg pro Tag; Oxycodon - 2,5 mg bis 20 mg pro Tag; Pentazocin - 50 mg bis 200 mg pro Tag; und Methadon - 5 mg bis 30 mg pro Tag. Nebenwirkungen von Opioiden sind u.a. Schwindel, Sedierung, Übelkeit und Erbrechen. Eine massige Toleranzentwicklung wurde beobachtet, aber einige Patienten bleiben viele Jahre lang mit gleichbleibender Wirkung auf einer konstanten Dosis ohne Hinweise, oder nur mit geringen Hinweisen, auf Abhängigkeit. Aufgrund der Angst vor Abhängigkeit und dem Stigma, mit dem Narkotika behaftet sind, sind viele Patienten nur schwer von einer Opioidtherapie zu überzeugen. Ein grosses Problem für viele Ärzte, die Opioiden verordnen, ist der kontrollierte Status dieser Arzneimittel, der eine zusätzliche behördliche Kontrolle erfordert. BENZODIAZEPINE Sedativa, die zur Behandlung von RLS und PLMS eingesetzt werden, verbessern am wirkungsvollsten die Schlafqualität und können auch die Wachsypmtome von RLS lindern, was aber noch nicht gültig nachgewiesen ist. Die Anzahl der PLMS verringert sich bei Anwendung von Benzodiazepinen nicht immer signifikant, aber einige Studien haben signifikante Abnahmen gezeigt (56). Typische Dosierungen zur Einnahme vor dem Schlafengehen sind: Clonazepam (Klonopin) 0,5 mg bis 4,0 mg; Temazepam (Restoril) 15 mg bis 30 mg; und Triazolam (Halcion) 0,125 mg bis 0,5 mg. Dosierungen für die Einnahme am Tag im Zusammenhang mit RLS sind weniger gut belegt. Diazepam (Valium) wurde jedoch bereits zur Behandlung von am Tag auftretenden Symptomen eingesetzt; eine typische Dosis beträgt 5 mg b.i.d. Nachteile dieser Medikamente sind u.a. mögliche Verwirrung oder Schläfrigkeit am Tage, insbesondere bei älteren Menschen. Alle Benzodiazepine können zu Abhängigkeit führen, wobei der Entzug bei einigen Patienten starke Beschwerden hervorrufen kann. ANTIKONVULSIVA Zu den vielversprechendsten neuen Antikonvulsiva zählt Gabapentin (Neurontin) (57, 58). In Dosierungen bis zu 2700 mg/Tag scheint Neurontin sich insbesondere zu eignen für die Behandlung leichter bis mittlerer RLS-Symptome von Patienten, die ihre sensorischen Missempfindungen als schmerzhaft beschreiben. Andere Antikonvulsiva, die zur Behandlung von RLS eingesetzt werden, sind u.a. Carbamazepin (Tegretol), das eine vorteilhafte Wirkung auf die subjektiven Symptome, Schlafatenz und Schlafeffizienz gezeigt hat (59,60), und Valproinsäure (Depakene). Sekundäre pharmakologische Arzneimittel Sekundäre Arzneimitteltherapien umfassen Behandlungen, die bisher noch weniger gut untersucht wurden oder deren Wirksamkeit eingeschränkt ist. Drei Studien, von denen zwei in nicht uraemischen und eine in uraemischen Patienten durchgeführt wurden, zeigten, dass das Antihypertonikum Clonidin (Catapres), ein zentral wirksamer alphaadrenerger Blocker, die subjektiven Beschwerden der Patienten wirksam verringert und das Einschlafen erleichtert (32, 61, 62). In einer Doppelblindprüfung wurde gefunden, dass Baclofen (Lioresal) die aufweckende Wirkung der PLMS verringert, und zwar hauptsächlich durch Verminderung der Reaktion auf die Bewegungen (63). Durch Verabreichung dieses Arzneimittels scheint sich die Intensität, aber nicht die Häufigkeit, der Bewegungen zu verringern. Seine Wirkung auf die Wachsypmtome der Patienten mit RLS ist noch unklar. Andere Medikamente, deren Wirksamkeit berichtet wurde (manchmal nur in einzelnen anekdotischen Berichten), sind u.a. betaadrenerge Blocker, Serotonin-Vorläufer, nicht-Benzodiazepin- Sedativa, Nichtopioid-Analgetika, Antidepressiva und Vasodilatoren (64). Andererseits können viele dieser Arzneimittel die Symptome der unruhigen Beine noch

verschlimmern, so dass ihre Anwendung nicht ohne weiteres empfohlen werden kann. Sie koennten fuer Patienten in Erwaegung gezogen werden, die auf etabliertere Mittel bisher nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben; die Patienten muessen aber wissen, dass nur minimale Hinweise auf eine Wirksamkeit existieren.

## **ZUSAMMENFASSUNG**

**Angesichts der Ergebnisse der juengsten Studien wissen wir nun, dass ein signifikanter Teil der allgemeinen Bevoelkerung bis zu einem gewissen Grad an RLS leidet. Obwohl die mangelnde Erkennung bisher die Bemuehungen der Patienten nach einer angemessenen medizinischen Behandlung erschwert hat, muss dies nicht so bleiben. Wie Ekbohm schon sagte: „Die Diagnose ist im allgemeinen einfach, wenn man das Syndrom kennt“. Es ist deshalb fuer Kliniker wichtig, sich mit den Symptomen dieser haeufigen Erkrankung vertraut zu machen, damit sie ihre Patienten bei der Suche nach einer angemessenen Therapie unterstuetzen koennen (2). Mit der Vielzahl von Medikationen, die heute fuer die Behandlung von RLS zur Verfuegung stehen, sollte es den Patienten - in enger Zusammenarbeit mit ihrem Arzt - moeglich sein, effektive Linderung eines Syndroms zu finden, das Willis als „ein Ort der groesstmoeglichen Folter“ bezeichnete (1).**

© Restless Legs Syndrome Foundation. All rights reserved. Revised: October 21, 2000 by Clint Hartman. [http://www.rls.org/medical\\_bulletin/mbgerman.htm](http://www.rls.org/medical_bulletin/mbgerman.htm)