

Restless-Legs-Syndrom in der neurologischen Praxis

Einfache Diagnose – schwierige Langzeittherapie

G. KARLBAUER, I. EISENSEHR

Das Restless-Legs-Syndrom ist unter Neurologen und Nervenärzten längst keine unbekannte Erkrankung mehr. Durch umfassende Aufklärung in den eigenen Reihen und auch der Betroffenen haben in den letzten Jahren Diagnostik und Therapie eine erfreulich positive Wende genommen.



© Archiv

Viele Artikel über das Restless-Legs-Syndrom (RLS) sind nicht nur in zahlreichen ärztlichen Journalen erschienen (z. B. NEUROTRANSMITTER 3/2005), auch in den großen Tageszeitungen und im Fernsehen wurde das Krankheitsbild nicht zuletzt durch die Aktivitäten der Selbsthilfevereinigung RLS e. V. bekannt gemacht.

Mit der zunehmenden Bekanntheit steigt auch die Zahl der Patienten. Ähnlich wie beim Diabetes handelt es sich meist um eine lebenslange Behandlung und Begleitung bei einer bisher ätiologisch unklaren und somit unheilbaren Erkrankung. Mit der Diagnose sind die Probleme daher nicht gelöst, sondern sie beginnen erst. Dieser Artikel soll die Besonderheiten der Erkrankung und die „Fallstricke“ im Praxisalltag beleuchten. Er stützt sich neben der Auswertung der

Evidenced-based medicine auf die Untersuchung und Betreuung von weit mehr als 1.000 RLS-Patienten in den letzten zehn Jahre.

Diagnostik und Indikation zur Therapie

Die RLS-Diagnostik ist für einen Neurologen üblicherweise eine einfache Angelegenheit; oft kann daher bei typischen Beschwerden eine „Schreibtischdiagnose“ gestellt werden. In der kurzen Tabelle rechts sind die essenziellen Kriterien des RLS nach Modifikation durch die internationale RLS Study Group aufgeführt. Diese Kriterien differenzieren jedoch nicht zwischen einem idiopathischem und einem sekundärem RLS. Unserer Erfahrung nach wird diese Basisdiagnostik häufig weder von Hausärzten noch von Neurologen durchgeführt („meine

Blutwerte sind in Ordnung“). Wir empfehlen folgende Untersuchungen:

- **Medikamentenanamnese:** insbesondere alle Psychopharmaka und Metoclopramid abfragen,
- **Labordiagnostik:** Blutbild; Vitamin B12, Folsäure, Lyme-Serologie, Lues-Serologie, Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate, TSH, Eisen, Transferrin und Ferritinspiegel.

Die Häufigkeitsangaben für das sekundäre RLS sind in der Literatur sehr hoch, in der Praxis sicher deutlich niedriger, dennoch sollten vor allem die Ferritinspiegel beachtet werden, denn anhand eines normalen Eisenspiegels kann ein Eisenmangel nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine jüngste Studie zeigte, dass Eiseninfusionen schon bei niedrigen, aber noch normalen Ferritinspiegeln (kritischer Wert < 50) wirksam sind.

Bei den Psychopharmaka können praktisch alle Neuroleptika, aber auch zahlreiche Antidepressiva ein RLS auslösen oder verstärken. Insbesondere Mirazapin, das oft bei RLS mit zusätzlichen Depressionen oder Schlafstörungen besonders empfohlen wurde, hat unserer Erfahrung nach ein besonders hohes Potenzial.

Des Weiteren gilt natürlich auch beim RLS die alte Regel, dass eine Krankheit nicht vor der anderen schützt. Das gleichzeitige Vorliegen einer Polyneuropathie (PNP) ist aufgrund der Altershäufigkeiten nicht selten (etwa 10% der Fälle) und führt oft dazu, dass die RLS-Komorbidität übersehen wird. Eine PNP kann das RLS verstärken und muss bei der Auswahl der medikamentösen Therapie berücksichtigt werden.

Schwierig ist die RLS-Diagnostik bei folgenden seltenen Verlaufsformen:

- streng einseitiges RLS,
- proximales oder „zentrales“ RLS mit Beginn beispielsweise in der Nackenmuskulatur,
- aufgehobene Circadianik oder kontinuierlich vorhanden,
- RLS plus Agitation zum Beispiel bei Depression,
- kein Ansprechen auf L-Dopa (zirka 5–10% der Betroffenen),
- keine vermehrten Beinbewegungen im Schlaflabor (10%).

Nur in Zweifelsfällen, in denen ein Therapieversuch mit L-Dopa bis 250 mg/Tag keine Wirkung zeigt, ist unser Erfahrung nach noch eine Schlaflabordiagnostik sinnvoll, um die periodic limb movements (PLMS) nachzuweisen, die bei über 90% der Patienten vorhanden sind. Häufiger sehen wir Patienten, bei denen

Essenzielle Kriterien des RLS

1. Bewegungsdrang der Beine, üblicherweise begleitet von unangenehmen Sensationen
2. Bewegungsdrang oder Sensationen ausschließlich oder verstärkt in Ruhe
3. teilweise oder vollständige Besserung der Beschwerden durch Bewegung
4. Auftreten der Beschwerden nur abends oder nachts beziehungsweise stärkeres Auftreten zu diesen Zeiten als tagsüber

im Schlaflabor zufällig eine erhöhte Inzidenz für PLMS gefunden wurde, mit der Frage eine Therapie einzuleiten. Wenn die PLMS nicht zu eindeutigen Arousal-Reaktionen geführt haben und der Patient subjektiv keine RLS-Symptome beklagt, ist dies unseres Erachtens nicht sinnvoll.

Fast jeder RLS-Patient hat bereits eine Selbsttherapie eingeleitet, bevor er einen Arzt aufsucht. Dabei handelt es sich meist um externe physikalische Maßnahmen wie Umhergehen, Beine einreiben, kalt abduschen oder besondere Positionen einnehmen, die Erleichterung bringen. Viele Patienten kommen damit über Jahre oder Jahrzehnte sehr gut zurecht, denn letztlich handelt es sich wie bei den Medikamenten um eine nur symptomatische, aber wirksame Therapie. Die Indikationsstellung für ein medikamentöses Vorgehen sollte daher an der subjektiven und objektiven Patientenbeeinträchtigung (Schlafstörungen, Rückzug aus Abendveranstaltungen etc.) und nicht an der Diagnose festgemacht werden. Ein Großteil aller RLS-Patienten hat bereits alternativmedizinische Behandlungen versucht, fast immer ohne Erfolg. Gerade am Beginn einer Behandlung macht es jedoch wenig Sinn, hier als „Schulmediziner“ auf Konfrontationskurs zu gehen, man sollte die Patienten jedoch warnen, zu viel Geld für diese Maßnahmen auszugeben.

Medikamentöse und Stufentherapie

„Nur ein aufgeklärter Patient ist ein guter Patient!“ Dieser Satz wird umso wichtiger, je mehr es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Ohne Akzeptanz der meist genetischen Ursachen des RLS und der Einsicht in die Notwendigkeit einer meist lebenslangen Pharmakotherapie mit – im Urteil der Patienten – „starken“ Medikamenten wird kein guter Behandlungserfolg erzielt und der Patient eines Tages enttäuscht die Praxis wechseln. Welche Faktoren erschweren diese Akzeptanz?

- Die letztlich unklare Ursache der RLS,
- der stark fluktuierende Verlauf mit Spontanremissionen besonders zu Beginn,
- echte oder „Nocebo“-Nebenwirkungen der Medikation,

— eine suboptimale Therapie durch den Arzt beispielsweise durch Nichtbeachtung von Augmentation.

Wir geben in unserer Praxis jedem Patienten eine Informationsbroschüre mit und diskutieren den Inhalt beim nächsten Besuch, außerdem verweisen wir Betroffene auf die RLS-Selbsthilfegruppe (siehe Kasten S. 54), und fordern ihn zum Beitritt auf. Ferner sprechen wir die wichtigsten Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente im Vorfeld durch.

Ähnlich der Schmerztherapie hat sich bei der RLS-Behandlung ein Stufenschema durchgesetzt:

L-Dopa: In der Regel wird die Therapie bei den meisten Patienten mit L-Dopa begonnen. L-Dopa ist schnell wirksam, relativ preisgünstig und meist gut verträglich. Restex® stellt bislang noch das einzige explizit zugelassene Präparat für RLS dar. Die Verteilung der Einzeldosen muss an die Symptomatik angepasst werden. L-Dopa muss mit ausreichend Abstand zum Essen eingenommen werden, da sonst die Resorption beeinträchtigt wird. L-Dopa retard alleine ist unser Erfahrung nach kaum wirksam. Ein Einnahmeschema bei einem Patienten mit leichterem RLS sieht häufig so aus: Abendessen 18:00 Uhr, 1 Tablette Restex® um 19:00 Uhr, 1 Tablette Restex® +1 Tablette Restex retard® um 22:00 Uhr.

Wichtig ist der rechtzeitige Übergang auf länger wirksame Substanzen, wenn

- die L-Dopa-Tagesdosis 400 mg überschreitet,
- L-Dopa schlecht verträglich ist,
- der Nachtschlaf häufig unterbrochen ist,
- sich das RLS im Sinne einer Antizipation früher am Tag bemerkbar macht.

Dopaminagonisten: Diese wirken deutlich länger als L-Dopa, sind wesentlich teurer und konnten bisher nur off label verschrieben werden. Je nach Bundesland stellte dies ein großes Hindernis für die adäquate Behandlung von RLS-Betroffenen dar. Mit der schon bald erfolgten Zulassung von Ropinirol und Pramipexol speziell für die Indikation RLS wird sich dieser skandalöse Zustand in naher Zukunft ändern. Im Frühjahr 2006 wird der neue Agonist Rotigotin in

Hilfe auf breiter Front von der RLS e. V.

Vor einigen Jahren war das Restless-Legs-Syndrom (RLS) nur wenigen Menschen bekannt. Die vielen Leidensgeschichten unserer Mitglieder, die jahrelang von Arzt zu Arzt gelaufen sind, zeigen dies immer wieder. Eine der vordringlichsten Aufgaben unserer Vereinigung ist es deshalb, die Öffentlichkeit über das RLS zu informieren. Unsere Ansprechpartner sind natürlich vordringlich die Betroffenen, die unter dem RLS leiden und selbst interessiert sind, mehr darüber zu erfahren. Die Medien sind ein wichtiger Partner für unsere Öffentlichkeitsarbeit.

In den von uns durchgeführten Patientenseminaren werden RLS-Betroffene und Interessierte, teilweise unter professioneller Leitung von Neurologen, umfassend und aktuell über das RLS informiert. Neueste Informationen aus Wissenschaft und Praxis, aber auch Leserbriefe, die meist Erfahrungsberichte sind und oft zu einem besseren Verständnis zwischen Arzt und Patient führen, finden sich in unserer Mitgliederzeitung „**Restless Legs aktuell**“. Unser soeben erschienener „**Ratgeber für behandelnde Ärzte und Betroffene**“ ist unter Mitwirkung namhafter Wissenschaftler und Praktiker entstanden und erfreut sich großer Nachfrage.

Unermüdlich sind mehr als 80 Ansprechpartner als Leiter von Selbsthilfegruppen in Deutschland tätig, die unsere Vereinigung mit Informationsständen auf Veranstaltungen wie Gesundheitstagen und Kongressen vertreten.

Wir bieten aber auch Ärzten konkrete Hilfen an, zum Beispiel durch unsere Flyer „**Kurz-Information**“ und die umfassendere „**Patienten-Information**“, die im Wartezimmer ausgelegt werden kann. Die „**Ärzte-Informationsmappe**“ bietet einen Überblick, spezieller sind unsere „**Leitfäden für Anästhesisten,**

für Schwangere und bei Chemotherapie“. Weit über 1.000 „**Kostenerstattungsanträge**“ für die noch Off-label-Substanzen Pramipexol, Pergolid und Cabergolin haben vielen Betroffenen geholfen, sich mit Krankenkassen auseinander zu setzen und zu einigen.

Eng arbeiten wir mit unserem ärztlich-wissenschaftlichen Beirat und RLS-Spezialisten zusammen, die viele unserer Mitglieder betreuen und unsere Öffentlichkeitsarbeit durch Fachreferate bei Veranstaltungen unterstützen. Wir kooperieren ferner mit Forschungsabteilungen vieler Universitäten und unterstützen diese auch finanziell bei der Ursachenforschung des RLS.

Eine wichtige – und delikate – Aufgabe ist auch, das Krankheitsbild bei den Krankenkassen und Versicherungen bekannt zu machen.

Über unsere „Hotline“ finden Betroffene ärztlichen Rat und Hilfe. Gerne erweitern wir diese; wenn Sie sich ehrenamtlich engagieren wollen, melden Sie sich bei uns!

Für Informationen, Rat und Anregungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Besuchen Sie auch unsere Homepage www.restless-legs.org. Ärzte-Informationsmappen und Kostenerstattungsanträge können bei unserer Geschäftsstelle angefordert werden. Der Ratgeber ist für 10 EUR (im Umschlag mit Briefmarken im Wert von 2 EUR) bei uns zu beziehen.

RLS e. V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung, Schäufeleinstr. 35, 80687 München, Tel. (0 89) 55 02 88 80, Fax (0 89) 55 02 88 81 E-Mail: RLS_eV@t-online.de

Lilo Habersack, Vorstandsvorsitzende

Pflasterform auf dem Markt kommen, jedoch zunächst nur für die Indikation Parkinson, die RLS-Zulassung wird voraussichtlich leider erst etwa ein Jahr später erfolgen. Rotigotin ist eine non-ergotaminerge Substanz, die bei den Zulassungsstudien sehr wirksam und sicher war und aller Voraussicht nach die

Palette der jetzigen Substanzen sinnvoll erweitern wird.

Bei den ergotaminergen Substanzen gibt es das Problem der Fibrosegefahr (Pergolid, Cabergolin, Dihydroergocryptin), weshalb von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie jährlich transösophageale Herzechos empfohlen werden.

Cabergolin mit einer 24-Stunden-Wirkdauer und einer hervorragenden Wirkstärke, wird daher schwieriger einzusetzen sein.

Generell gibt es einige Therapiebesonderheiten mit den Agonisten, die für alle Substanzen gelten:

- Therapie langsam beginnen, initial die L-Dopa-Dosis noch belassen,
- Patienten auf die Möglichkeit der initialen Übelkeit vorbereiten und Domperidon auf einem separaten Rezept mit verschreiben,
- verzögerten Wirkeintritt mit Patienten besprechen, um Enttäuschungen zu vermeiden,
- langsam ausreichend hoch dosieren (bis 0,25 mg Ropinirol helfen nicht),
- Dosierung an das zeitliche Auftreten der Beschwerden anpassen (bei Symptomen auch am Nachmittag ist außer bei Cabergolin daher immer eine kleinere Mittagsdosis nötig),
- Patienten darauf hinweisen, dass Agonisten immer und regelmäßig eingenommen werden müssen; bei RLS-Spitzen soll eine andere Substanz als Bedarfsmedikation hinzugenommen werden.

Opiate: Die Opioide und Opiate stellen eine ganz wesentliche und noch zu wenig eingesetzte Alternative für die Behandlung des mittelschweren und schweren RLS dar und kommen auch in Frage, wenn dopaminerge Substanzen nicht wirksam oder verträglich sind.

Opiate sind sehr gut und schnell wirksam, in vielen Applikationsarten verfügbar und teilweise relativ preiswert. Die viel diskutierte Suchtgefahr ist bei überwiegendem Einsatz von Retardpräparaten in praxi zu vernachlässigen. Auch die oft genannte mögliche Atemdepression haben wir nie beobachtet. Unserem Eindruck nach sind die Augmentationsphänomene bei Opiaten am geringsten ausgeprägt. Problematisch bei Opiaten ist die schlechte Datenlage bezüglich adäquater Studien. Dies liegt auch daran, dass bei fast allen Substanzen der Patentschutz abgelaufen ist oder bald ausläuft, sodass die Hersteller leider kein Interesse an entsprechenden Untersuchungen haben. Unsere Erfahrungen zeigen, dass etwa 40–50% der Patienten von Opiaten deutlich profitieren und diese alleine oder in Kombination mit Agonisten ein-

nehmen können. Nachfolgend einige generelle Hinweise für den Umgang mit Opiaten:

- ▶ Opiate sollten wie Agonisten einschleichend dosiert werden (gegebenenfalls Domperidon-Zugabe bei Übelkeit).
- ▶ Bei Obstipation sollte rechtzeitig Lactulose gegeben werden (darf dann auch, obwohl rezeptfrei, verschrieben werden).
- ▶ Tilidin-, Fentanyl- und Buprenorphin-Pflaster haben sich bei uns besonders bewährt.
- ▶ Tilidintropfen eignen sich vor allem als Bedarfsmedikation bei besonderen Ereignissen wie Theaterbesuchen oder Flügen.

Andere Substanzen: Einige Antiepileptika sind hilfreich in der Behandlung des RLS, sind jedoch off label. Besonders Gabapentin und Pregabalin sind hier wirksam, wengleich die Potenz der Substanzen keinesfalls an Agonisten oder Opiate heranreicht. Carbamazepin, das in älteren RLS-Empfehlungen immer wieder genannt wird, ist aus unserer Sicht wirkungslos, ebenso wie Baclofen als Muskelrelaxanz. Gabapentin kann als Ergänzung einer Behandlung sinnvoll sein, insbesondere wenn zusätzlich beispielsweise eine PNP vorliegt. Andere dopaminerge Substanzen wie Selegelin, Amantadin oder Budipine sind bisher nicht untersucht und spielen in der RLS-Therapie keine Rolle.

Therapiefehler und Adaptionen

Aus unserer Sicht zeigen sich immer wieder die selben Fehler, wenn ein Patient sich vorstellt, dem „bisher kein Arzt helfen konnte“. Neben der möglichen Non-Compliance des Patienten, die jedoch häufig eine Folge fehlender Aufklärung

durch den Arzt ist, sollte folgenden Punkten in der Therapie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden:

- ▶ Es ist zu beachten, dass retardiertes L-Dopa allein meist wirkungslos ist.
- ▶ Eine zu hohe L-Dopa-Tagesdosis (über 400 mg) führt nur zu Augmentation.
- ▶ 5–10 % der Patienten sind Dopamin-Nonresponder, in diesen Fällen ist frühzeitig ein Opiat sinnvoll.
- ▶ L-Dopa ist ohne Abstand zu den Mahlzeiten einzunehmen.
- ▶ Eine Therapie mit Agonisten sollte initial mit Domperidon erfolgen.
- ▶ Agonisten sollten nicht zu niedrig oder in falscher Verteilung dosiert werden.
- ▶ Auf ein Opioid sollte nicht zu spät gewechselt werden (ca. 35 % unserer Patienten benötigen ein Opioid).
- ▶ Die Auswahl des richtigen Opioids ist zu beachten; retardierte Formen sind zu bevorzugen.
- ▶ Die oft begleitende Insomnie sollte zusätzlich behandelt werden.
- ▶ Wenn eine Begleiterkrankung vorhanden ist (z. B. Kniearthrose), gegen die eine dopaminerge Therapie nicht wirken kann, sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, der die Symptome „oft in einen Topf wirft“.

In einigen **besonderen Fällen** hat sich in der Praxis ein vom Stufenschema (s. o.) der RLS-Therapie abweichendes Vorgehen durchgesetzt:

RLS und Polyneuropathie: primäre Therapie mit Opioid oder Gabapentin (> 1.000 mg/Tag).

RLS und kardiale Erkrankung: primäre Gabe eines Opioids wegen kardialer Nebenwirkungen der Dopaminergika.

RLS in der Schwangerschaft: primäre Therapie mit Tilidin.

RLS und Depression: rechtzeitiger Therapieversuch mit SSRI (Depression verstärkt RLS; Verstärkung des RLS-Syndroms jedoch auch durch alle Antidepressiva möglich).

RLS und Insomnie: Therapieversuch mit Zopiclon oder Zolpidem trotz Gewöhnungsgefahr oder mit Trimipramin oder Clonazepam (dabei oft gutes Ansprechen des RLS, jedoch bleibt die Insomnie bestehen).

Literatur bei den Verfassern

Dr. med. Gunther Karlbauer

Sendlingerstr. 45,
80331 München,
E-Mail: gunther.karlbauer@dgn.de

PD Dr. med. Ilonka Eisensehr, München

Fazit

Das RLS stellt eine häufige Erkrankung in der neurologischen Praxis dar, bei dem der Neurologe oft zum Hausarzt und damit langjährigen Begleiter seiner Patienten wird.

Die frühzeitige Aufklärung der Patienten über die Art und die Chronizität der Erkrankung einschließlich eines Verweises an die RLS-Selbsthilfe sind wesentliche Punkte der Versorgung. Auch sollte der anfangs fluktuierende Charakter der Erkrankung berücksichtigt werden. Hier ist meist eine Basistherapie und zusätzlich eine Bedarfsmedikation für Erkrankungsspitzen sinnvoll. In der nahen Zukunft ist durch die Zulassung zweier Agonisten für die Indikation RLS eine deutliche Therapieerleichterung und eine erhöhte Rechtssicherheit für den Arzt zu erwarten. Der Stellenwert der Opiate in der Therapie des RLS wird sicherlich auch weiter zunehmen, hier sind dringend weitere Studien notwendig.