

Restless Legs Syndrom (RLS)

Definition des RLS

Essenzielle Kriterien

- Bewegungsdrang der Beine, meist verbunden mit unangenehmen Missempfindungen der Beine (Kribbeln, Ziehen, Brennen, Krämpfe, Schmerzen), eventuell auch Mitbeteiligung der Arme
- Auftreten oder Verstärkung der Symptome in Ruhe oder Inaktivität
- völlige oder teilweise Besserung durch Bewegung (zumindest solange die Bewegung anhält)
- Verstärkung der Symptomatik gegen Abend oder nachts

Diagnoseunterstützende Kriterien

- positive Familienanamnese
- Ansprechen auf dopaminerge Therapie
- unwillkürliche Bewegungen (periodische Beinbewegungen im Schlaf-PLMS oder im Wachzustand-PLMW)

Assoziierte Kriterien

- typisch klinischer Verlauf: Frühform <50a, Spätform >50a
- Schlafstörungen
- unauffällige neurologische Untersuchung

Klinisches Bild

Das klinische Bild des RLS tritt typischerweise nur in Ruhe, beim Einschlafen, wiederholt im Verlaufe der Nacht oder bei körperlicher oder psychischer Entspannung auf (typische Auslösesituationen neben dem Einschlafen sind Theaterbesuche, lange Autofahrten, Ruhigstellung der Extremitäten durch Gipsverbände etc.). Die Patienten berichten in dieser Situation von unangenehmen Parästhesien, die sich ausgehend vom Sprunggelenk über die Unterschenkel und Knie bis zum Oberschenkel ausbreiten können oder aber in einer Etage sistieren und ein- oder beidseitig auftreten. Selten sind auch Arme und Hände betroffen. Die Missempfindungen werden in der Regel nicht oberflächlich und hautnah, sondern "tief in den Muskeln oder Knochen" verspürt. Nur Bewegung vermag die Beschwerden kurzfristig zu lindern. Der Bewegungsdrang ist so imperativ, dass die Patienten ständig die Beine bewegen oder massieren müssen. Nach einem Zeitraum von wenigen Minuten bis zu einer Stunde verringern sich die Beschwerden so weit, dass der Patient wieder zu Bett gehen kann. Kaum entspannt sich der Betroffene, treten die Beschwerden erneut auf. Dieser Circulus vitiosus führt zu schweren Schlafstörungen und in Folge zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität. Nur bei ganz milden Verläufen ist es den Patienten möglich, trotz der Parästhesien zu schlafen.

Das RLS ist durch einen chronischen, aber fluktuierenden Verlauf gekennzeichnet. Beschwerdefreie Intervalle variabler Dauer können vorkommen. Vor allem der Erkrankungsbeginn ist durch von Nacht zu Nacht unterschiedliche Dauer und Intensität der Symptome charakterisiert. Insgesamt zeigt sich jedoch eine Progredienz der Erkrankung mit zunehmendem Lebensalter.

Epidemiologie

In der ersten detaillierten Beschreibung schätzte Ekbom 1945 die Prävalenz des RLS auf 5 % in der Normalbevölkerung. Nach neueren epidemiologischen Studien geht man davon aus, dass etwa 10-15 % der Bevölkerung davon betroffen sind. Frauen scheinen laut den meisten Studien doppelt so häufig wie Männer betroffen zu sein. Zählt man nur die RLS-Patienten, die über beeinträchtigende Symptome mindestens zweimal pro Woche klagen, so liegt die Prävalenz bei Erwachsenen zwischen 2 und 3%.

Einteilung und Pathophysiologie

Man unterscheidet die idiopathische Form von den symptomatischen Formen.

Idiopathisches RLS

Bei diesem kann zum Teil ein autosomal-dominanter Erbgang (positive Familienanamnese bei 50–68% der Fälle) verfolgt werden. Es werden eine Frühform und eine Spätform unterschieden. Ein krankheitsauslösendes „RLS-Gen“ konnte bisher nicht identifiziert werden, aber bei genomweiten Assoziationsstudien betroffener Familien konnten vor Kurzem von zwei verschiedenen Forschergruppen drei Genregionen identifiziert werden, deren Träger ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Die drei Gene mit den Namen MEIS1, BTBD9 und

LBXCOR1 spielen eine Rolle in der embryonalen Wegfindung von Nervenzellfortsätzen und der Ausbildung bestimmter Zellen im Rückenmark. Weiters zeigte sich eine Assoziation des BTBD9-Gen mit periodischen Beinbewegungen in der Nacht. Einige Merkmalsträger zeigten keine klinischen Symptome, jedoch gehäuft periodische Beinbewegungen, sodass eine Untergruppe von Patienten mit „nonrestless“ RLS postuliert wird. Letzlich wird ein komplexer Vererbungsmechanismus angenommen, der nicht durch eine monogenetische Vererbung gekennzeichnet ist.

Die pathophysiologischen Mechanismen des RLS sind noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch haben auch neurophysiologische, zirkadiane, pharmakologische und bildgebende Verfahren zum Verständnis der Erkrankung beigetragen. Neben einer Hyperexzitabilität spinaler Bahnen wird eine Dysfunktion subkortikaler dopaminergere Systeme angenommen, für die vor allem eine Störung des Eisenmetabolismus verantwortlich gemacht wird. Da eine dopaminerge Medikation zu einer eindrucksvollen symptomatischen Besserung der Erkrankung führt und der Ursprung der dopaminergen Innervation des Rückenmarks in einem kleinen Kerngebiet (A11-Zellen im Mittelhirn) in der Nähe des für die zirkadiane Rhythmik relevanten Nucleus suprachiasmaticus zu finden ist, wird diesen A11-Zellen derzeit eine zentrale Rolle in der Erkrankung zugeschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass eine Läsion dieses Kerngebiets im Versuchstier RLS-ähnliche Veränderungen induziert.

Symptomatisches RLS

Die häufigste Ursache des symptomatischen RLS ist die Schwangerschaft (30 %), wobei sich die Symptome nach der Entbindung in der Regel wieder von selbst zurückbilden. Weitere häufige Ursachen sind: Eisenmangel (bei 25 % latent: ohne Anämie, ohne mikrozytäres BB und bei noch normalem Serumeisen mit lediglich erniedrigten Ferritinwerten), Urämie (23-30 %), besonders bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [1] und rheumatoider Arthritis [2]. Sehr häufig tritt das RLS auch symptomatisch im Rahmen einer Polyneuropathie [3] auf. Ebenso wurden sekundäre Formen in Anschluss an eine spinale Anästhesie, bei spinalen Läsionen, bei Hyper- [4] beziehungsweise Hypothyreose [5] sowie bei Vitamin B₁₂- und Folsäuremangel beschrieben. Nicht selten zeigt sich auch eine Co-Morbidität von RLS mit Morbus Parkinson [6]. Zahlreiche Medikamente können ein RLS induzieren oder zumindest deutlich verschlechtern. Hierzu zählen vor allem Dopamin-Rezeptor blockierende Pharmaka, insbesondere Neuroleptika und Antiemetika. Seltener rufen auch tri- und tetrazyklische Antidepressiva, SSRIs, Lithium, H2-Blocker und Koffein RLS-Symptome hervor.

Auch Kinder können bereits am RLS erkranken, wobei die ähnliche Symptomatik noch häufiger verkannt wird als im Erwachsenenalter. Sie beklagen häufig abendliche oder nächtliche Schmerzen der Beine, die meist als "Wachstumsschmerzen" fehlinterpretiert werden. Möglicherweise ist eine "Attention deficit hyperactivity disorder" oder das Syndrom des hyperaktiven Kindes klinischer Ausdruck eines RLS im Kindesalter. Typische Anzeichen sind ausgeprägte Unruhe beim Zubettgehen mit heftiger Aktivität in den Beinen sowie häufiges Umdrehen im Bett und mehrfaches nächtliches Erwachen, gefolgt von Aufstehen. Bei Kindern ist bei klinischem RLS-Verdacht in jedem Fall eine Schlaflaboruntersuchung notwendig.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen die mitunter schmerzhaften Missempfindungen des RLS von den Schmerz- und Sensibilitätsstörungen bei Polyneuropathien [7] (etwa im Rahmen eines Diabetes mellitus [8]) unterschieden werden. Letztere erfahren in der Regel keine wesentliche Beeinflussung durch Bewegung; sie sind meist auch nicht mit Bewegungsdrang verbunden und zeigen vor allem nicht die klassische Koppelung an Phasen der Ruhe beziehungsweise die Abendstunden und das Zubettgehen wie das RLS.

Weiters sind vor allem Wurzelreizsymptome (Dermatomverlauf!), Wadenkrämpfe (schmerzhafte, manchmal auch tastbare, Muskelinduration), arterielle Durchblutungsstörungen der Beine und chronisch venöse Insuffizienz, Neuroleptika-induzierte Akathisie (Medikamentenanamnese!), painful legs and moving toes sowie benigne Einschlafmyoklonien differenzial-diagnostisch vom RLS abzugrenzen. Selbstverständlich können auch verschiedene Krankheitsbilder parallel auftreten.

Diagnostik

Jeder Patient muss sowohl anamnetisch, labordiagnostisch als auch neurologisch untersucht werden. Bei Verdacht auf eine multifaktorielle Insomnie ist der Weg ins Schlaflabor unumgänglich.

Laboruntersuchungen

Um sekundäre Formen des RLS von der idiopathischen Form eindeutig abgrenzen zu können, zählen folgende Untersuchungen zur Routinediagnostik: Differenzialblutbild, Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Nüchternblutzucker, eventuell mit HbA_{1c}, Vitamin B₁₂, Folsäure, Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff) und Schilddrüsenparameter.

Neurologische und neurophysiologische Untersuchungen

Neurologisch sollte vor allem auf eine Polyneuropathie, einen spinalen Herd und andere neurologische Erkrankungen als mögliche Ursache für ein sekundäres RLS geachtet werden.

Weitere neurophysiologische Untersuchungen umfassen Aktigrafie, Elektroneurografie (NLG) und Myografie (EMG). Letztere spielen in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von symptomatischem RLS im Rahmen peripherer Neuropathien eine besondere Rolle. Die Durchführung bildgebender Verfahren ist in der Routinediagnostik in der Regel nicht erforderlich.

L-Dopa-Test:

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 (siehe auch Leitlinien der DGN).

Die Polysomnografie ist der Goldstandard in der objektiven RLS-Diagnostik und vermittelt Einblicke in die Störungen der Mikro- und Makrostruktur des Schlafes. In der Mikrostruktur zeigt sich bei mehr als 90% der RLS-Patienten das Auftreten von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (periodic leg movements in sleep, PLMS). Die Makrostruktur des Schlafes ist gekennzeichnet durch vermehrte Wachstadien (Ein-, Durch- und Ausschlafstörungen), verminderte Schlaffeffizienz, reduzierte effektive Schlafzeit und erhöhte Aufwachanzahl. Die Schlafarchitektur zeigt vermehrte Dämmerstadien S1, reduzierte Stadien S2 und S3 + S4 sowie erhöhten Stadienwechsel.

Das RLS ist selten die alleinige Ursache von Schlafstörungen, da gerade RLS-Patienten erhöhte Depressions- und Angstscores aufweisen. Bei einer multifakoriellen Insomnie ist die Bewegungsstörung oft nur ein Teilaspekt. Die Polysomnografie hilft nicht nur, andere Aspekte zu objektivieren (zum Beispiel schlafbezogene Atmungsstörungen), sondern kann Arzt und Patienten auch die Therapieentscheidung erleichtern.

- [AGB](#)
- [Sponsoren](#)
- [Wissenschaftlicher Beirat](#)
- [Impressum](#)

Quellen-URL: <http://akh-consilium.at/indikation/Restless-Legs-Syndrom-RLS/Diagnose>

Verweise:

- [1] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/niereninsuffizienz.htm
- [2] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/polyarthritits.htm
- [3] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/polyneuropathien.htm
- [4] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/hyperthyreose.htm
- [5] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/hypothyreose.htm
- [6] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/parkinson.htm
- [7] <http://akh-consilium.at/indikation/Polyneuropathien>
- [8] http://akh-consilium.at/K:/daten_act/diabetes_mellitus.htm

Restless Legs Syndrom (RLS)

Eine Therapieindikation zur derzeit ausschließlich symptomatischen Therapie ist in folgenden Fällen gegeben:

- Der Patient ist durch die sensomotorischen Beschwerden subjektiv stark beeinträchtigt.
- Es bestehen Ein- und Durchschlafstörungen assoziiert mit dem RLS.
- Es besteht vermehrte Tagesmüdigkeit, für die außer der RLS- und PLMS-Symptomatik keine Ursache gefunden werden kann.

Nach Ausschluss einer symptomatischen Ursache, wobei insbesondere bei Eisenmangel eine Ferritinanhebung auf mehr als 45 mg/l empfohlen wird, stellen abendliche dopaminerge Medikamente, wie L-Dopa (in Kombination mit einem peripheren Decarboxylase-Inhibitor, wie Benserazid oder Carbidopa) und Dopaminagonisten die Therapie erster Wahl dar.

Eine Evidenzklasse-A-Empfehlung besteht auch für das Antiepileptikum Gabapentin.

Die Schwere der Symptomatik, die zeitliche Verteilung der Beschwerden, der Grad der Schlafstörung und die vorbestehenden medikamentösen Nebenwirkungen (z.B. Augmentation) sollten in die Therapieentscheidung einfließen.

Die meisten klinischen Studiendaten sind derzeit zu den Non-Ergot-Dopaminagonisten Ropinirol und Pramipexol publiziert. In Österreich sind nur L-Dopa (Restex-Tabletten und -Retardkapseln) und Pramipexol (Sifrol) spezifisch für die Behandlung des RLS zugelassen. Ropinirol (Requip) ist frei verschreibbar und erstattungsfähig, der Einsatz beim RLS ist jedoch off-label.

Bei sehr ausgeprägter RLS-Symptomatik oder bei jüngeren Patienten ist den Dopaminagonisten jedoch primär gegenüber L-Dopa der Vorzug zu geben, nicht nur als Alternativstrategie bei Wirkverlust einer bereits ausreichend hoch dosierten L-Dopatherapie oder beim Auftreten von Augmentationsphänomenen. L-Dopa gilt mittlerweile beim RLS mit intermittierenden Beschwerden oder leichter Ausprägung als ein Mittel der ersten Wahl mit einer Dosisgrenze von 300mg/Tag, da sonst ein höheres Risiko für Augmentation besteht.

Dopaminagonisten können im Gegensatz zu L-Dopa oft nicht als Bedarfsmedikation eingesetzt werden. Die häufigste Nebenwirkung von Dopaminagonisten stellt die initiale Übelkeit dar, daher ist ein langsames Auftitrieren der Dosis empfehlenswert. Nach Beginn mit einer niedrigen Dosis (zum Beispiel 0,25mg Ropinirol) in der Regel zwei Stunden vor dem Schlafengehen ist je nach Verträglichkeit alle zwei bis drei Tage eine Dosiserhöhung (zum Beispiel um weitere 0,25mg Ropinirol jeden dritten Tag) bis zu einer deutlichen Beschwerdeverbesserung oder Symptombefreiheit anzuraten. Eine zusätzliche Domperidon-Medikation führt zu einer besseren Verträglichkeit.

Bezüglich der Schlafarchitektur scheint, zumindest was den Akuteffekt betrifft, L-Dopa die neutralere Substanz zu sein. Bereits niedrige Dosen von Dopaminagonisten führen zwar zu einer Verbesserung der Schlaffeffizienz, jedoch im Gegensatz zu L-Dopa zu einer Zunahme der Leichtschlafstadien und der Arousals.

Eine Therapie mit Dopaminagonisten ist im Schnitt dreimal so teuer wie mit L-Dopa, wobei derzeit noch keine Vergleichsstudie einen offensichtlichen Vorteil der Dopaminagonisten belegen kann, welche jedoch das Budget für Arzneimittel mehr belasten.

Antiepileptika wie Gabapentin oder Pregabalin scheinen besonders bei schmerzhaften sekundären RLS-Formen, z.B. bei Polyneuropathie, geeignet zu sein. Im Gegensatz zu Dopaminagonisten fördern sie REM- und Tiefschlafstadien bzw. scheinen in Bezug auf eine erwünschte Verbesserung der objektiven und subjektiven Schlafqualität den Dopaminagonisten teilweise überlegen.

Häufige pharmakologische RLS-Therapien

Wirkstoff		Mittlere Dosis mg
Levodopa	Levodopa/Benserazid	50/12,5-200/50
	Levodopa/Benserazid	50/12,5-200/50

	Levodopa/Carbidopa	50/12,5-200/50
Dopaminagonisten	Ropinirol	0,5-2
	Pramipexol	0,088-0,75
	Cabergolin	0,5-3
	Pergolid	0,25-0,75
Opioide	Tramadol	50-150
	Dihydrocodein	60
Antiepileptika	Gabapentin	300-2700
Benzodiazepine	Clonazepam	0,5-2,0

modifiziert nach Högl B. und der AG RLS der ÖPG, 2002.

Komplikationen in der RLS-Therapie

Während Langzeituntersuchungen bei RLS-Patienten keine Dyskinesien oder Toleranzentwicklungen und eine konstante Wirksamkeit bei 70 % der Behandelten zeigen konnten, wurden "Rebound-Phänomene", das heißt ein erneutes und verstärktes Auftreten der Symptome gegen Morgen bei Nachlassen der L-Dopa-Wirkung, beschrieben. Einige Patienten berichten auch über ein so genanntes "time shift", eine zeitliche Vorverschiebung der RLS-Symptomatik in den frühen Nachmittag, sowie über eine "Augmentation", das heißt eine Zunahme der Beschwerdeintensität, eine Ausbreitung der Symptome an den jeweiligen Extremitäten und ein erstmaliges Auftreten am Tag. Diese Komplikationen führen häufig zu einer ständigen Steigerung der Levodopa-Dosis. Augmentationsphänomene wurden jedoch auch bei Dopaminagonisten beobachtet, insbesondere bei Patienten, die aufgrund dieses Phänomens von L-Dopa bereits umgestellt wurden. In diesem Zusammenhang ist noch unklar, ob eine initial zu hohe L-Dopa-Dosis, eine schwere RLS-Symptomatik vor Therapiebeginn oder aber auch die Gesamtdauer der Therapie mögliche Risikofaktoren darstellen. Allgemein werden bei Auftreten der oben genannten Komplikationen eine Dosisreduktion von L-Dopa und anschließend die Umstellung auf einen Dopaminagonisten beziehungsweise auf eine Therapie zweiter Wahl durch den Facharzt oder Schlafmediziner empfohlen.

Herzklappenfibrosen unter Ergot-Agonisten:

Aufgrund beschriebener Herzklappenfibrosen und pleuraler Fibrosen gelten Ergot-Agonisten bei der Parkinsonerkrankung derzeit nicht mehr als Medikamente erster Wahl, wenn ein Dopaminagonist indiziert ist. Werden Ergot-Agonisten wie Pergolid oder Cabergolin jedoch bei Morbus Parkinson oder auch bei RLS-Patienten aus individuellen Indikationen verabreicht, wird eine Kontrolle des Herzechobefundes alle 6 Monate empfohlen.

RLS und Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit erniedrigtem Eisenspiegel sollte auf jeden Fall eine Substitution erfolgen. Wie beim idiopathischen RLS sind oft auch physikalische Maßnahmen (z. B. kalte Umschläge) hilfreich. Magnesium (300 mg) soll bis zu einem gewissen Grad wirksam sein. Die Symptomatik bildet sich in der Regel post partum zurück. In schweren Fällen ist im letzten Trimenon eine Therapie mit Clonazepam möglich.

- [AGB](#)
- [Sponsoren](#)
- [Wissenschaftlicher Beirat](#)
- [Impressum](#)

Quellen-URL: <http://akh-consilium.at/indikation/Restless-Legs-Syndrom-RLS/Therapie>