

Restless Legs-Syndrom (RLS) und Periodische Extremitätenbewegungen

Dr. med. Charles Lange
Somnologe (DGSM)

- Schlafmedizinisches Zentrum der Pneumologischen Klinik -



Florence Nightingale Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie

www.kaiserswerther-diakonie.de

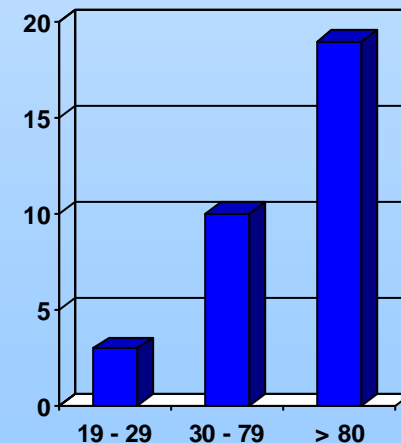
Das Restless Legs-Syndrom (RLS) ...

... ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 5-10 % eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Erhebung unter 1803 zufällig ausgewählten Erwachsenen in Kentucky
(Phillips et al., 2000):

18 – 29 Jahre	3 %
30 – 79 Jahre	10 %
über 80 Jahre	19 %

(RLS-Symptome in mehr als 4 Nächten pro Monat)



Restless Legs-Syndrom (RLS)

Symptomatik

- überwiegend untere Extremität betroffen (selten auch obere Extremität),
 - motorische Unruhe / **Bewegungsdrang** (insbes. in Ruhe)
 - **Dysästhesie/Parästhesie**
 - Einschlafen der Beine
 - Wadenkrämpfe
- Auftreten einseitig, beidseitig oder alternierend
- **zirkadiane Rhythmik**
 - überwiegend abendl. und nächtl. Auftreten
(in Ruhe und antiproportional zur Körpertemperaturkurve)
- **Besserung** bei Bewegung/Aktivität
- Ein- und Durchschlafstörung (90 %) mit resultierender Tagesmüdigkeit, körperl. Abgeschlagenheit, Monotonieintoleranz, Konzentrationsstörungen, Kurzzeitgedächtnisstörung, Sekundenschlaf, ggf. auch depressive Komponente (morgendl. Antriebsstörung, Freudlosigkeit, Grübelneigung)



Restless Legs-Syndrom (RLS)

Diagnostik

Klinische Diagnose!

Obligate Kriterien

- Bewegungsdrang mit Dysästhesie/Parästhesie
- Bewegungsdrang in Ruhe
- Besserung bei Bewegung / Aktivität
- zirkadiane Rhythmik

Supportive Kriterien

- Positive Familienanamnese
- Periodische Beinbewegungen (PLMS)
- Ansprechen auf dopaminerge Therapie („L-Dopa-Test“)

International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995; Allen et al, 2003

Restless Legs-Syndrom (RLS)

Ätiologie / Epidemiologie

Primäres RLS

- 40 – 80 % aller Fälle
- Beginn ca. 30. LJ
- Therapiebedürftigkeit ab 50. – 60. LJ

1. familiäre Häufung

autosomal-dominant (vollst. Penetranz)

Chromosom 2q, 4, 9p, 12q, 14q, 17 und 20q

2. Idiopathisches nichtfamiliäres RLS

Sekundäres RLS

- Eisenmangelanämie
- Schwangerschaft (11 – 20 %), Remission post partum
- diverse neurologische Erkrankungen

Therapie

der

„**Grunderkrankung**“ !

- P
- Tri- + Tetrazyklische Antidepressiva
- - Metoclopramid (MCP, Paspertin ©)
- Rheumatische Polyarthritis (25 %)
- Stoffwechselerkrankungen: Vit. B12- und Folsäuremangel (27 %), Hypo- und Hyperthyreose, Porphyrrie
- Niereninsuffizienz (22 – 30 %)

Restless Legs-Syndrom (RLS)

Diagnostik

Klinische Diagnose!

Obligate Kriterien

- Bewegungsdrang mit Dysästhesie/Parästhesie
- Bewegungsdrang in Ruhe
- Besserung bei Bewegung / Aktivität
- zirkadiane Rhythmik

Supportive Kriterien

- **Positive Familienanamnese**
- Periodische Beinbewegungen (PLMS)
- Ansprechen auf dopaminerge Therapie („L-Dopa-Test“)

International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995; Allen et al, 2003

Restless Legs-Syndrom (RLS)

Diagnostik

Klinische Diagnose!

Obligate Kriterien

- Bewegungsdrang mit Dysästhesie/Parästhesie
- Bewegungsdrang in Ruhe
- Besserung bei Bewegung / Aktivität
- zirkadiane Rhythmik

Supportive Kriterien

- Positive Familienanamnese
- **Periodische Beinbewegungen (PLMS)**
- Ansprechen auf dopaminerge Therapie („L-Dopa-Test“)

International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995; Allen et al, 2003



Periodic Limb Movement-Syndrome (PLMS)

Definition

- mindest. 4 aufeinanderfolgende Bewegungen von 0,5 bis 5 Sekunden Dauer in Intervallen von 5 bis 90 Sekunden
- Auftreten unilateral / bilateral, simultan / alternierend
- Nachweis mittels PSG (Aktimetrie/Video)

- PLMs im Schlaf unspezifisch (bei ca. 30 % der Bevölkerung ab dem 50. LJ), pathologisch ist ein PLM-Index $> 5/h$
- Therapie nur bei klinischen Beschwerden (Tagesmüdigkeit)
- Therapie der Grunderkrankung oder Pharmakotherapie wie beim RLS

- Häufige Nebendiagnose bei: Narkolepsie, OSAS, Parkinson-Syndrom, ADHD, MS u.a. Erkrankungen mit spinalen Läsionen.

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Diagnostik: technische Untersuchungen

Polygraphie (PG) mit Aktimetrie

keine Erfassung von Arousals, kein Bezug der Beinbewegungen zu Schlafstadien.

Polysomnographie (PSG)

- Tagesmüdigkeit Leitsymptom
- junge Pat. mit schwerem RLS vor dopaminerger/opioider Dauerbehandlung
- bei V.a. zusätzliche SBAS
- Gutachterliche Stellungnahme

(verlängerte Einschlafzeit, erhöhter Arousalindex, häufige Wachphasen, verminderter Tief- und REM-Schlaf, Schlafstadienbezug von Beinbewegungen nachweisbar)

Elektromyographie / Elektroneurographie

differenzialdiagn. Abgrenzung von Polyneuropathien (beim idiopathischen RLS ist ein altersentsprechender Befund zu erwarten)

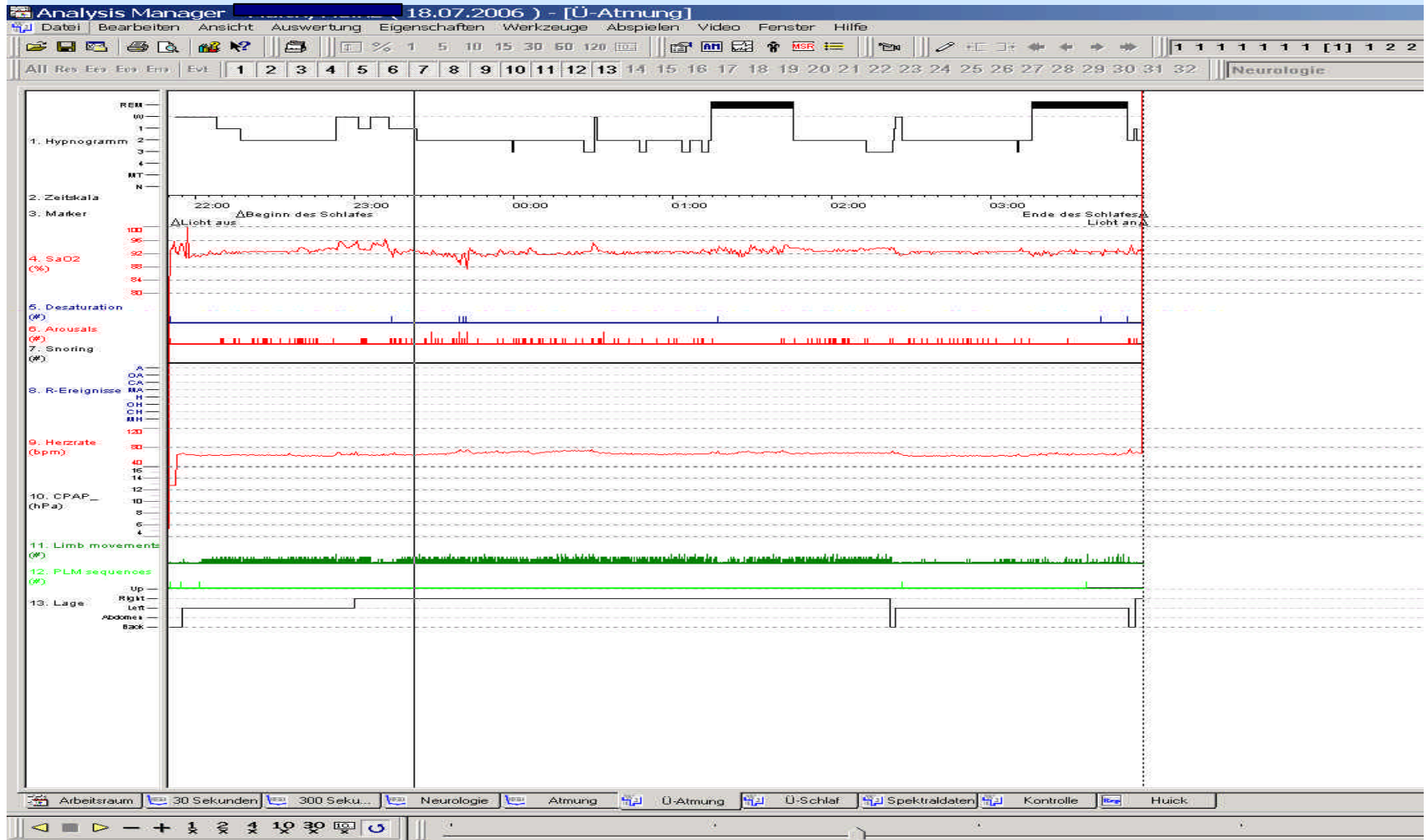
Laboruntersuchungen

BB, Ferritin, Transferrin, Serumeisen, Nierenfunktionswerte, TSH (ggf. T_3 und fT_4), Vit. B_{12} und Folsäure, Blutzucker



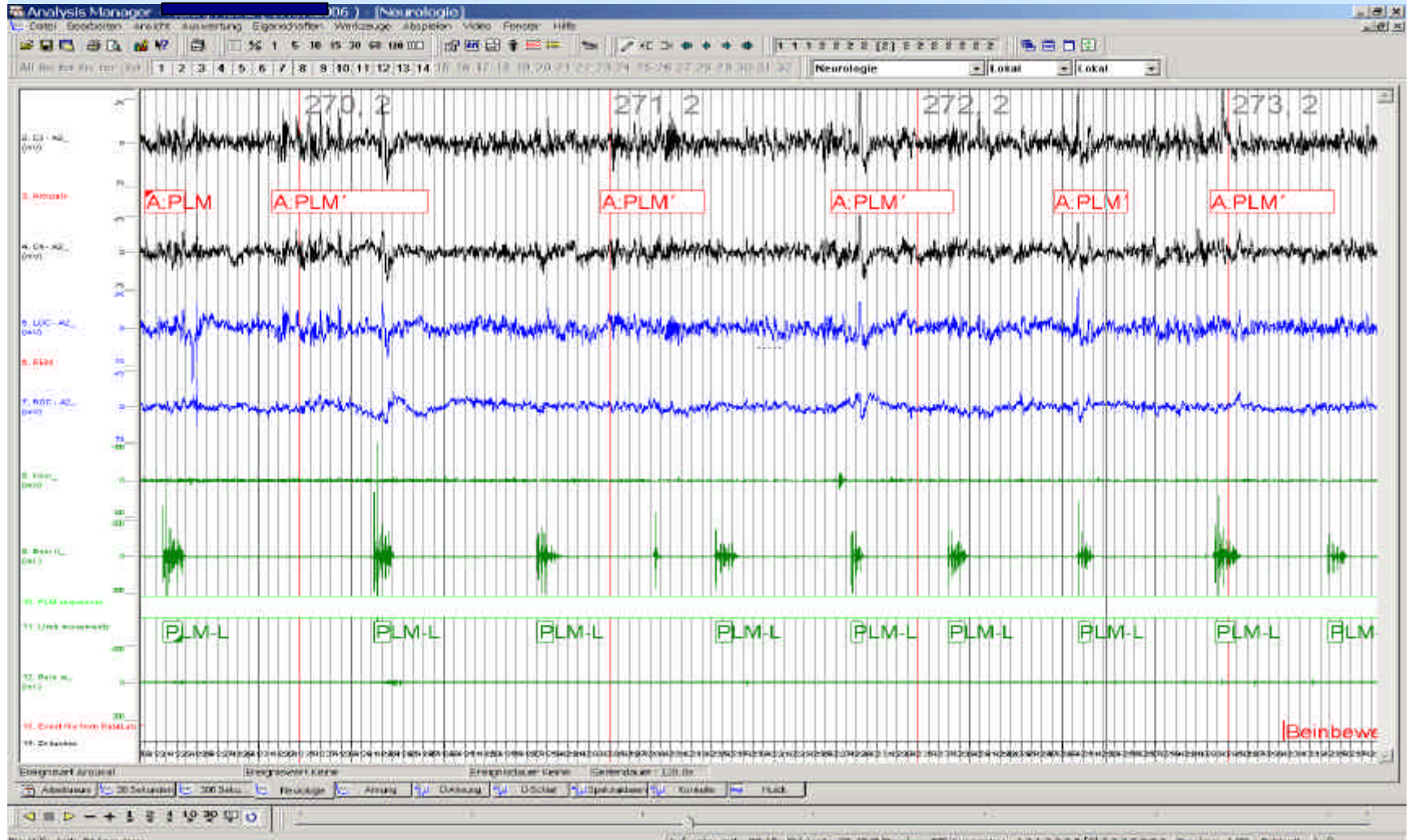
Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Polysomnographie



Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Polysomnographie



Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Differentialdiagnosen

Einschlafmyoklonien
Wadenkrämpfe / Elektrolytstörung

Polyneuropathie (pPNP)
Radikulopathien
Kompressionssyndrome peripherer Nerven
Spinale Prozesse
Cerebrale Krampfanfälle

pAVK
Chronische venöse Insuffizienz
Beinvenenthrombose
Fibromyalgie
Myofasiales Schmerzsyndrom
Raynaud Phänomen
Komplexes Regionales Schmerzsyndrom Typ I (früher Morbus Sudeck)
REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Differentialdiagnosen

Fibromyalgie

ist ein Syndrom, bei dem die Schmerzschwellen für Muskel-, Sehnen-, Skelett- und Gelenkschmerzen abgesenkt sind, d.h. die Patienten empfinden Schmerzen an Stellen, die bei der Normalbevölkerung schmerzlos sind. Periphere Schmerzauslöser sind meist vorhanden. So tritt dieses Syndrom meist nach schwereren Verletzungen (Halswirbelsäulenverletzung oder Operationen) auf. Eine gestörte Stressverarbeitung, die meist schon in der Kindheit zugrunde gelegt wird, ist ein laufender Motor für diese bio-psycho-soziale Störung. Eine echte Heilung gibt es kaum, aber doch viele Maßnahmen um die Schmerzen erträglich zu halten. Genaue Ursachen kennen wir nicht ebenso gibt es keinen Laborwert, der für die Krankheit beweisend wäre.

Komplexes Regionales Schmerzsyndrom Typ I (früher Morbus Sudeck)

Nach Bagateltraumen kann es als überschießende Reaktion des Zentralnervensystems zu unangenehmen Brennschmerzen, die in der Tiefe empfunden werden kommen. Die Finger oder Handgelenke sind deutlich druckschmerzhaft. Regelmäßig dabei ist eine Lähmung und eine Sensibilitätsstörung in der betroffenen Extremität. Auffällige Störungen des vegetativen Nervensystems in Form von Durchblutungsstörungen in den Knochen und der Haut kommen vor. Das Haar- und Nagelwachstum ist gesteigert und die Temperaturregelung ist gestört.

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Differentialdiagnosen

Polyneuropathie

Die Polyneuropathie ist eine diffuse, meist symmetrische Nervenschädigung. Die langen Nerven sind meist zuerst betroffen. Aus diesem Grund beginnen die Schmerzen, oft ist es nur ein Taubheitsgefühl, in den Beinen mit sockenförmiger oder stutzenförmiger Ausbreitung.

Ursache dieser Nervenschädigung ist bei etwa 30% der Patienten eine Zuckerkrankheit, bei 30% ist chronischer Alkoholismus ursächlich. Bei etwa 30% finden wir keine Ursache. Die restlichen 10% haben ein breites Spektrum an Ursachen. Eine Polyneuropathie kann wiederum die Ursache für ein RLS sein.

Myofaszielles Schmerzsyndrom

Muskelverspannungen, Muskelverkürzungen, Myogelosen, verschiedene Namen für Störungen, die man heute neutral als Myofaszielles Syndrom (myo gr. Muskel, fascia lat. Bindegewebe) bezeichnet. Dabei bilden sich schmerzhafte Knoten im Muskel entweder durch Überbelastung oder durch andere Schädigungen, die dann in verschiedenste Regionen ausstrahlen und andere Störungen imitieren können. Diese Ausstrahlung geschieht in Form von Schmerzen oder Bämstigkeit, die Ausstrahlungsmuster sind dabei sehr konstant.

Raynaud Phänomen

Kleine Arterien können sich in Händen und Füßen, z.B. nach einem Kältereiz, verkrampfen und die Blutzufuhr drosseln. Es kommt zu einer Weißverfärbung, anschließend bekommt die Haut ein bläuliches Kolorit, zuletzt als Ausdruck der reaktiv vermehrten Durchblutung verfärben sich die betroffenen Glieder rot. Der vorübergehende Sauerstoffmangel führt zu beträchtlichen Schmerzen.



Restless Legs-Syndrom (RLS)

Schweregradeinteilung

International Restless Legs Study Group, 2003: Walters et al.

1. Wie beurteilen Sie Ihre Beschwerden in den Beinen oder Armen aufgrund des RLS insgesamt ?
2. Wie stark empfinden Sie insgesamt den Zwang, sich wegen der Beschwerden bewegen zu müssen ?
- ...10. Wie stark wird Ihre Stimmungslage von dem RLS beeinflusst, z.B. Verärgerung, Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Ängstlichkeit oder Gereiztheit ?

4	=	sehr stark
3	=	stark
2	=	mäßig
1	=	gering
0	=	nicht vorhanden

31- 40 Punkte	sehr stark ausgeprägtes Syndrom	(Schweregrad 7-8)
21- 30 Punkte	stark ausgeprägtes Syndrom	(Schweregrad 5-6)
11- 20 Punkte	mäßig ausgeprägtes Syndrom	(Schweregrad 3-4)
1 - 10 Punkte	gering ausgeprägtes Syndrom	
0 Punkte	kein RLS	

Restless Legs-Syndrom (RLS)

Pathophysiologie ...?

Beteiligung dopaminerger und opioidergere Neurotransmittersysteme

Keine strukturellen Veränderungen des ZNS bei RLS beschrieben

SPECT / PET: vereinzelt grenzwertig erniedrigte dopaminerge striatale Rezeptorbindungen (Störung des dopaminergen striatalen Systems vs. sekundäre Phänomene)

MRT: Hinweise für eine Beteiligung von Hirnstamm- und Kleinhirnstrukturen

V.a. sekundäre Involvierung des medialen Schmerzsystems (Nucl. Caudatus, Putamen, Thalamus, Insulärer Cortex, Gyrus cinguli, orbitofrontaler Cortex, Amygdala) beim Auftreten von RLS Symptomen.

Disinhibition bzw. Sensibilisierung/Übererregbarkeit spinaler Bahnen mit Beteiligung des nozizeptiven Systems.

Beteiligung des peripheren und autonomen Nervensystems

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Medikamentöse Therapie (1)

- Therapiebedürftiges RLS
- Keine Kontraindikation für Dopaminergika
- Leicht- bis mittelgradiges RLS (bis 20 Punkte)

Restex 100 mg = € 0,36

Restex 100 mg ret. = € 0,51

Akpinar S: Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987; 10 (1): 69-79.

Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, et al.: A controlled study of additional SR-L-dopa in L-dopa responsive RLS with late night symptoms. Neurology 1999; 52: 285-290.

Kurzwirksame Dopaminagonisten

L-Dopa / Benserazid

Restex®

Levopar®

Levodopa®

Madopar®

PK-Levo®

(50/12,5 mg bis 250/50 mg)

- 100 / 25 mg bis 200 / 50 mg
L-Dopa / Benserazid etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen.
- Maximaldosis 400 mg /d

Keine Empfehlung / Zulassung:

L-Dopa / Carbidopa (+ Entacapon)

Levodopar compositum, Isicom, Nacom, Sinemet

Stalevo



Restless Legs-Syndrom (RLS)

Diagnostik

Klinische Diagnose!

Obligate Kriterien

- Bewegungsdrang mit Dysästhesie/Parästhesie
- Bewegungsdrang in Ruhe
- Besserung bei Bewegung / Aktivität
- zirkadiane Rhythmik

Supportive Kriterien

- Positive Familienanamnese
- Periodische Beinbewegungen (PLMS)
- **Ansprechen auf dopaminerge Therapie („L-Dopa-Test“)**

International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995; Allen et al, 2003

Restless Legs-Syndrom (RLS)

L-Dopa-Test

- Einmalige Gabe von 100mg L-Dopa nach Einsetzen der Beschwerden.
- Bestimmung des pharmakolog. Effekt anhand von Schweregradskalen.
- Sensitivität 88%, Spezifität 100% bei einer Verbesserung um $> 50\%$ auf der Schweregradskala (Stiasny-Kolster et al 2006).
- Eine fehlende Besserung (d.h. $< 50\%$ Besserung mit L-DOPA) schließt ein RLS jedoch nicht sicher aus.

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Medikamentöse Therapie (2)

- Therapiebedürftiges RLS
- Keine Kontraindikation für Dopaminergika
- Überschreiten der max. L-Dopa-Dosis
- **Augmentation**
- Mittel- bis schwergradiges RLS (21 bis 40 Punkte)

Stiasny-Kolster K et al. (2004a) Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome (RLS). *Neurology*, 63:2272-2279.

Stiasny-Kolster K et al. (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 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.

Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T et al.: A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-950.

Winkelmann J et al.: Treatment of restless legs syndrome with pergolide - an open clinical trial. *Mov Disord* 1998; 13 (3): 566-569.

langwirksame Dopaminagonisten

Ropinirol (Adartrel®)

Tag 1 und 2: 0,25 mg

Tag 3 bis 7: 0,5 mg

- Steigerung um 0,5 mg alle 7 d
- Zieldosis 2,0 mg
- Maximaldosis 4,0 mg
- 2 Stunden vor dem Zubettgehen

Pramipexol (Sifrol®) 0,088 – 0,7 mg

Lisurid (Dopergin®) 0,5 mg

Rotigotin (Neupro TTS®) 2 mg / 24 h,
(wöchentl. um 2 mg steigern, max. 8 mg)

Pergolid* 0,25 bis 1,25 mg

Cabergolin* (Cabaseril®) 2 – 6 mg

Restless Legs-Syndrom und Periodische Extremitätenbewegung * Pleura- und Herzklappenfibrose möglich

Charles Lange - Florence-Nightingale KH - Pneumologische Klinik

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Medikamentöse Therapie (3)

- Therapiebedürftiges RLS
- Kontraindikation für Dopaminergika
- Keine Kontraindikation für Opiode
- mittelgradiges bis schweres RLS (11 bis 40 Punkte)

Walters AS, Wagner ML, Hening WA et al.: Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. Sleep 1993; 16 (4): 327–332.

Lauerma H, Markkula J: Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. J Clin Psychiatry 1999; 60 (4):241–244.

Opiode

- Oxycodon (2 – 3 x 25 mg)
- Tilidin
- Tramadol 100 bis 150 mg
- ggf. Kombinationstherapie mit kurz bis mittellang wirkenden Benzodiazepinen

Klinisch verbreitet

Kombination mit Dopaminergika möglich

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Medikamentöse Therapie (4)

- Therapiebedürftiges RLS
- Kontraindikation für Dopaminergika
- Kontraindikation für Opiode

Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E: Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984; 69 (6): 428–430.

Zucconi M et al.: Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. *Funct Neurol* 1989; 4 (3): 263–271.

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.

Diverse

Clonazepam

Carbamazepin 200 – 500 mg z.N.

Clonidin 0,5 mg z.N.

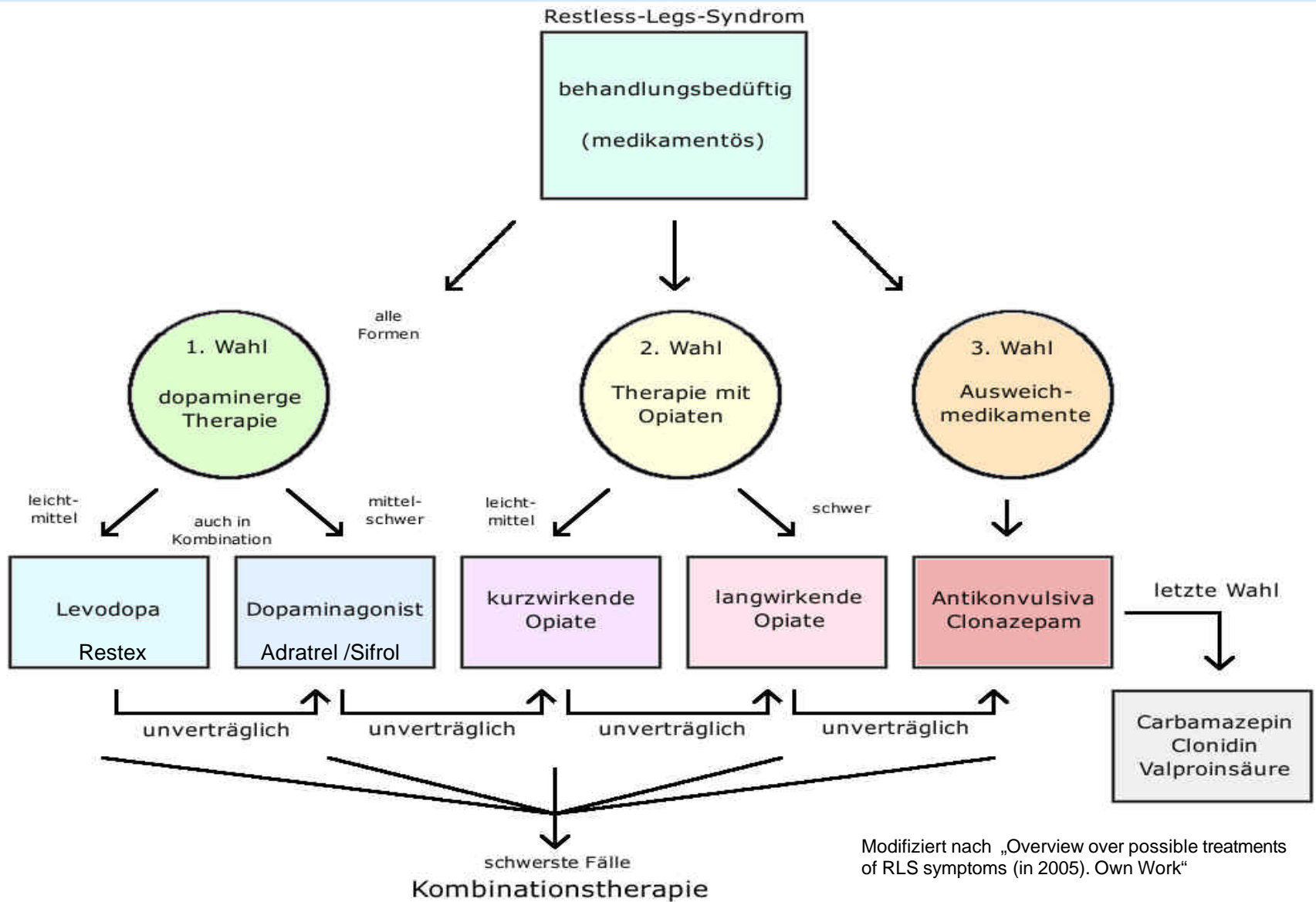
Valproat 300 mg z.N.

Gabapentin 100 – 1800 mg /d

Amitiptylin 20 – 50 mg /d



Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS



Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Nicht-medikamentöse

Therapie

Leichtes RLS

Unterstützend beim fortgeschrittenen RLS

Eiswasser

Wechselduschen

Frottieren und/oder Massieren

Elektrostimulation

Kognitive Verhaltenstherapie



Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

unwirksame Therapie

Keine Indikation,
sofern nicht ein ursächlicher
Zusammenhang nachweisbar ist

Zink

Vitamin B1

Vitamin B12

Vitamin C

Vitamin E

Dextran

Propranolol

Dt Ärztebl 2000; 97: A 2932–2940 [Heft 44]

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

Substanz	Publikation
Cimetidin	O Sullivan and Greenberg, 1993
Citalopram	Nader et al., 2007
Clozapin	Duggal and Mendhekar, 2007
Flunarizin	Michele et al., 1989
Fluoxetin	Bahk R, 1998
Haloperidol	Horiguchi et al., 1999
Interferon-Alpha	LaRochele and Karpa, 2004
Koffein	Lutz, 1978
Lithium	Heiman and Christie, 1986 ; Teruo et al., 1991
L-Thyronin	Tan et al., 2004
Methoxycarbonyl und Phenytoin	Drake, 1988
Mianserin	Pak et al., 1999; Marikala and Lautema, 1997
Mirtazepin	Boris et al., 2000; Bahk et al., 2002, Teruo et al., 2002, Agargun et al., 2002
Olanzapin	Kraus et al., 1998
Paroxetin	Sanz-Fuentenebro et al., 1996
Quetiopin	Furumai et al., 2005
Risperidon	Werner et al., 2002
Saccharine	De Groot, 2006
Sertalin	Hargrave and Beckley, 1998

Restless Legs-Syndrom (RLS) und PLMS

Zusammenfassung

- Häufige Erkrankung
- Dem Betroffenen oft nicht bewusst
- Ausschluß eines sekundären RLS / PLMS
 - BB, Elektrolyte, Kreatinin, TSH, Vit. B12 und Folsäure
 - Neurologische Erkrankung ?
- L-Dopa / Benserazid (Restex[®]) zunächst 100 mg /d („L-Dopa-Test“)
max. 400 mg /d
- Langwirksamer Dopaminagonist: Adartrel[®] / Sifrol[®]

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !**



Florence Nightingale Krankenhaus



Kaiserswerther
Diakonie

Von hier aus helfen.

Pneumologische Klinik
- Schlafmedizinisches Zentrum
Tel. 0211-409 2181

Dr. Charles Lange, MBA
LangeC@Kaiserswerther-Diakonie.de

www.kaiserswerther-diakonie.de