

Restless-Legs Syndrom

Dr. med. Jurka Meichtry¹, Prof. Dr. med. Johannes Mathis^{1,2}

¹ Schlaf-Wach-Zentrum, Inselspital, Freiburgstrasse 10, 3010 Bern

² ab 2020: Neurozentrum Bern, Schänzlistrasse 33, 3013 Bern, johannes.mathis@hin.ch

Diagnose

Die Bewegungsunruhe der Beine, das sog. Restless-Legs Syndrom (RLS) ist eine sensible und motorische neurologische Störung, welche hauptsächlich die Beine betrifft. Die Diagnose RLS kann vom Arzt gestellt werden, wenn alle folgenden vier Fragen klar bejaht werden und wenn das Ausmass dieser Symptome zu einer beeinträchtigten Lebensqualität führt:

- (1) das Bedürfnis die Beine zu bewegen, häufig begleitet von Missempfindungen in den Beinen,
- (2) Abliegen verstärkt die Beschwerden und das Bedürfnis die Beine zu bewegen
- (3) Aufstehen und sich Bewegen vermindert die Beschwerden
- (4) am Abend oder in der Nacht verschlimmern sich die Symptome.

Der Arzt muss RLS Beschwerden abgrenzen, von schlafbezogenen Beinkrämpfen, von Gelenksbeschwerden z. B. bei Arthrose, Muskelschmerzen, Beinödemen z.B. bei Krampfadern oder vom gewohnheitsmässigen «Tic-artigen» Fusswippen im Sitzen. Eine manchmal schwierige Abgrenzung besteht zu Erkrankungen der peripheren Nerven (Polyneuropathie), zu Durchblutungsstörungen der Beine und zum engen Spinalkanal, obwohl das wichtigste Merkmal nämlich die Verschlimmerung in Ruhe und die Besserung bei Aktivität bei diesen Krankheiten meistens fehlt. Die RLS Diagnose wird wahrscheinlicher, wenn weitere Familienmitglieder ersten Grades betroffen sind, wenn man bei einer Schlafableitung periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) nachweisen kann, und wenn die Beschwerden bereits auf kleine Dosen mit einem dopaminergen Medikament eindeutig gelindert werden.

Der Schweregrad der Beschwerden kann am einfachsten anhand vom Zeitpunkt des Beginns der Beschwerden im Tagesverlauf abgeschätzt werden. Bei einem leichten RLS beginnen die Symptome erst am Abend im Bett, bei einem mittelschweren schon vorher ab 18.00 Uhr, z.B. beim Fernsehen und bei einer sehr schweren Form sogar schon am Nachmittag vor 18.00 Uhr.

Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit im Verlauf des Lebens an RLS zu erkranken ist bei der europäischen Bevölkerung mit 5% bis 12% deutlich grösser als bei der asiatischen mit 1% bis 8%. In der afrikanischen Bevölkerung wird die Wahrscheinlichkeit auf weniger als 1% geschätzt, was möglicherweise durch ungenügende epidemiologische Studien bei der afrikanischen Bevölkerung erklärt sein könnte. Frauen erkranken häufiger als Männer an RLS, was durch die Schwangerschaft(en) erklärt wird.

Ursachen

RLS tritt gehäuft während der Schwangerschaft, bei Eisenmangel und bei Nierenerkrankungen im Endstadium auf. Die RLS Symptome während der Schwangerschaft verschwinden meistens nach der Entbindung. Zwischen 25% bis 35% der Patienten mit Eisenmangel erkranken an RLS. Patientinnen mit Nierenfunktionserkrankung im Endstadium sind sehr häufig durch RLS betroffen. Die Dialyse bewirkt kaum Linderung, hingegen verschwinden die RLS-Symptome nach einer Nierentransplantation oft sogar vollständig. Gehäuft wird auch bei Multipler Sklerose, Migräne oder nach Hirnschlag ein RLS diagnostiziert. Bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Angststörungen tritt gehäuft ein RLS auf, unabhängig von der medikamentösen Therapie. Medikamente zur Behandlung einer Depression können aber in seltenen Fälle ein RLS verschlimmern, zum Beispiel bei 5% unter Duloxetin oder bei 2% unter Citalopram. Viel häufiger, nämlich in 28% führt Mirtazapin zur Verschlechterung eines RLS, weshalb dieses Antidepressivum bei RLS Patienten besser vermieden werden sollte. Weitere, bei RLS Patienten nicht erlaubte Medikamente sind alle Neuroleptika (gegen Psychosen) und alle Medikamente gegen Übelkeit (z.B. Metoclopramid) mit der Ausnahme von Domperidon.

Pathophysiologie

RLS ist vererbbar. In Genomstudien wurden sechs Gene charakterisiert, die am Eisen- und Dopamin-Stoffwechsel beteiligt sind. Aufgrund des therapeutischen Ansprechens auf eine dopaminerge Therapie wurde die Meinung vertreten, dass ein Mangel an Dopamin im Zentralnervensystem (ZNS) ein RLS verursachen kann. Jedoch hat sich gezeigt, dass trotz hoher Dopamin-Konzentrationen im ZNS ein RLS auftreten kann. Deshalb wird aktuell die Hypothese vertreten, dass nicht ein Mangel, sondern tagesabhängige Konzentrationsschwankungen des Dopamins im ZNS zu einem RLS führen können. Eisen spielt eine wichtige Rolle als Kofaktor für Eiweisse, welche für die Dopaminproduktion (Tyrosin-Hydroxylase) und den Dopamintransport im ZNS zuständig sind. Ein Eisen-Mangel führt somit indirekt zu einem Mangel an Dopamin im Zentralnervensystem (Zu wenig und am falschen Ort).

Behandlung

In einem ersten Schritt wird die Medikamentenliste überprüft. Medikamente, die indirekt die Dopamin-Konzentration vermindern, wie zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid sollten vermieden werden. Ein Medikamentenwechsel (z.B. Vermeidung von Mirtazapin) kann bereits zu einer Linderung des RLS führen. Nichtmedikamentöse Massnahmen wie regelmässige körperliche Bewegung und ein regelmässiger Schlaf-Wach-Rhythmus reduzieren die RLS-Beschwerden. Die Bestimmung des Eisenstatus (Ferritin, Transferrinsättigung, totale Eisenbindungskapazität und freies Eisen) ist bei allen Patientinnen mit RLS gefordert. Bei verminderten Ferritin-Werten unter 50 µg/L bis 75 µg/L soll eine Therapie mit Eisentabletten oder, etwas effizienter, mit Eiseninfusionen erfolgen.

Erst in einem zweiten Schritt, wenn eine medikamentöse Therapie unumgänglich ist, werden die alpha-2-delta Liganden ($\alpha_2\delta$ -Liganden) Gabapentin oder Pregabalin bzw. die Dopamin-Agonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin) eingesetzt.

Im Gegensatz zur Behandlung des Parkinsonsyndroms werden für die Therapie des RLS viel tiefere Tagesdosierungen verwendet. Der Einnahmezeitpunkt ist ungefähr zwei Stunden vor Beginn der Symptome. Die Startdosis von Pramipexol beträgt 0.125 mg/d, die Maximaldosis von 0.75 mg/d sollte nicht überschritten werden. Die Startdosis von Ropinirol beträgt 0.25 mg/d und sollte nach langsamer Steigerung der Dosis maximal 4 mg/d betragen. Die Startdosis von Rotigotin (Hautpflaster) beträgt 1mg/d und wird wöchentlich um 1mg/d bis zur wirksamen Tages- oder Maximaldosis (3 mg/d) gesteigert. Bekannte häufige Nebenwirkungen der Dopamin-Agonisten sind Übelkeit und Kopfschmerzen. Selten aber schwerwiegender sind ungewöhnliche Impulskontrollstörungen, bei welchen die Betroffenen eine Esssucht, eine Kaufsucht oder eine Sex-Sucht entwickeln. Patientinnen müssen darüber informiert sein. Falls dies auftritt, muss die Therapie gestoppt werden.

Die «Augmentation» ist eine paradoxe Reaktion auf die RLS Medikamente. Nach einer initialen Symptomverbesserung kommt es unter medikamentöser Therapie im späteren Verlauf zu einer zeitlichen (früher im Tagesverlauf) und anatomischen Ausbreitung (auch Arme und Körperstamm) der RLS-Symptome. Das grösste Risiko einer Augmentation besteht unter L-Dopa, diese Nebenwirkung tritt aber auch bei der Behandlung mit Dopamin-Agonisten auf. Zeichen einer Augmentation sollten in der Sprechstunde systematisch erfragt werden. Abhängig vom Schweregrad der Augmentation wird die Therapie angepasst. Bei milder Form kann ev. eine Umverteilung der Medikamenteneinnahme helfen. Bei schwereren Fällen ist eine Umstellung auf ein Medikament mit verzögerter Wirkstoffabgabe (Retard-Präparat) (z.B. von Pramipexol oder Ropinirol auf Rotigotin), oder ein Wechsel von Dopamin haltigen Medikamenten auf einen $\alpha_2\delta$ -Liganden oder auf ein Opioid nötig. Der Eisenstatus sollte unbedingt geprüft werden.

Da die Dopamin-Agonisten häufig zur Augmentation führen, gewinnen die $\alpha_2\delta$ -Liganden zunehmend an Bedeutung in der Behandlung des RLS. Die Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin wurde in klinischen Studien belegt und das Risiko einer Augmentation ist deutlich geringer. Die wirksame Tagesdosis von Gabapentin liegt zwischen 900 mg/d und 2400 mg/d, was auf 2 bis 3 Dosierungen pro Tag aufgeteilt wird. Die wirksame Tagesdosierung von Pregabalin liegt zwischen 150 mg/d und 450 mg/d, welche ca. 2 Stunden vor Symptombeginn eingenommen wird. Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Beinödeme und Gewichtszunahme führen häufig zum vorzeitigen Abbruch der

Therapie. Eine vorsichtige und langsame Dosissteigerung ist deshalb besonders wichtig. Die $\alpha_2\delta$ -Liganden-Therapie kann ein Stimmungstief verschlechtern, weshalb diese Medikation in Absprache mit dem behandelnden Psychiater eingeleitet werden sollte. Bei Patientinnen, die weder auf Dopamin-Agonisten, noch auf $\alpha_2\delta$ -Liganden ansprechen, sind Opiode eine Möglichkeit, wobei aber Nutzen und Risiko (cave Suchtentwicklung) sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen.

Wichtig sind besondere Vorkehrungen in enger Zusammenarbeit mit dem Hausarzt oder dem Spezialisten im Hinblick auf eine Schwangerschaft, vor jeder Operation oder falls ein Eintritt in ein Altersheim oder Pflegeheim geplant ist. Weiterführende Informationen und ein spezielles Merkblatt für den Spitaleintritt finden sie auf der WEB Seite der Schweizerischen RLS Selbsthilfegruppe (www.restless-legs.ch).