

Restless legs und nächtlicher Myoklonus

■ J. Mathis

Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern

Summary

Mathis J. [Restless legs and nocturnal myoclonus]. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1999;150:176–88.

The restless legs syndrome (RLS) is a frequent chronic neurological illness, characterised by strange unpleasant sensations in the legs or less often in the arms, which occur predominately in the evening while sitting or lying in the bed with prompt relieve while standing up and walking. Some patient report involuntary movements which may persist during sleep in form of "periodic movements in sleep" (PLMS). The main consequence in RLS may be a severe insomnia and sometimes an abnormal daytime sleepiness which may be accompanied by depression and suicidal ideas. PLMS are also known as an isolated phenomenon without clinical complaints or may be associated with insomnia or daytime sleepiness.

A genetically based neurotransmitter disturbance in the spinal cord is suspected. The diagnosis should be established clinically, and electrophysiological and laboratory tests are needed to differentiate between an idiopathic and a number of symptomatic forms. The latter occur in association with a polyneuropathy, iron deficiency anaemia, uraemia, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis or gravidity. Beside causal therapies in some symptomatic forms L-DOPA, dopamin agonists, benzodiazepines and opiates can be used for symptomatic therapy.

Zusammenfassung

Das «Restless legs»-Syndrom (RLS) ist eine häufige chronisch neurologische Erkrankung, charakterisiert durch schwer zu beschreibende unangenehme Sensationen in den Beinen und seltener in den Armen, welche vorwiegend gegen Abend, beim ruhigen Sitzen oder im Bett auftreten und den Patienten zwingen, wieder aufzustehen und herumzugehen. Einige Patienten empfinden in der gleichen Situation auch unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, welche häufig im Schlaf in Form von periodischen Beinbewegungen (PLMS) weiter persistieren. Die Folge davon sind eine Einschlafinsomnie und seltener eine abnorme Tagesschläfrigkeit, in schweren Fällen begleitet von Depression und Suizidgedanken. Als Ursache wird eine genetisch verankerte Neurotransmitter-Störung in gewissen spinalen Bahnen vermutet. Die Diagnose wird klinisch gestellt, und zur Abgrenzung zwischen der idiopathischen und den symptomatischen Formen sollen elektrophysiologische und labormässige Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Symptomatische Formen sind bekannt bei Polyneuropathie, Eisenmangel-Anämie, Urämie, Diabetes mellitus, Rheumatoider Arthritis oder während einer Schwangerschaft. Nebst der kausalen Behandlung bei gewissen symptomatischen Formen stehen L-DOPA, DOPA-Agonisten, Benzodiazepine und Opiate zur Verfügung.

Korrespondenz:

PD Dr. J. Mathis

Leitender Arzt

Neurologische Klinik

Inselspital

3010 Bern

e-mail: mathis@insel.ch

terisiert durch schwer zu beschreibende unangenehme Sensationen in den Beinen und seltener in den Armen, welche vorwiegend gegen Abend, beim ruhigen Sitzen oder im Bett auftreten und den Patienten zwingen, wieder aufzustehen und herumzugehen. Einige Patienten empfinden in der gleichen Situation auch unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten, welche häufig im Schlaf in Form von periodischen Beinbewegungen (PLMS) weiter persistieren. Die Folge davon sind eine Einschlafinsomnie und seltener eine abnorme Tagesschläfrigkeit, in schweren Fällen begleitet von Depression und Suizidgedanken. Als Ursache wird eine genetisch verankerte Neurotransmitter-Störung in gewissen spinalen Bahnen vermutet. Die Diagnose wird klinisch gestellt, und zur Abgrenzung zwischen der idiopathischen und den symptomatischen Formen sollen elektrophysiologische und labormässige Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Symptomatische Formen sind bekannt bei Polyneuropathie, Eisenmangel-Anämie, Urämie, Diabetes mellitus, Rheumatoider Arthritis oder während einer Schwangerschaft. Nebst der kausalen Behandlung bei gewissen symptomatischen Formen stehen L-DOPA, DOPA-Agonisten, Benzodiazepine und Opiate zur Verfügung.

Geschichte

Die erste Beschreibung des Restless-legs-Syndroms (RLS) wird Thomas Willis zugeschrieben, der bereits 1685 einen Patienten mit den typischen Beschwerden beschrieben hat [1]. Das Auftreten der Beschwerden in der damaligen Zeit wird in Zusammenhang gebracht mit der gleichzeitigen Ausbreitung des Kaffeegenusses in Europa ab 1615 [2]. Wittmaack [3] nannte das Krankheitsbild «Anxietas tibiaram» und vermutete eine hysterische Ursache. H. Oppenheim erkannte 1923 die familiäre Komponente und Ask-Upmark [4] und Nordlander [5] wiesen auf den Zusammenhang mit einer Anämie hin. Ekblom war der erste, der die Begriffe «irritable legs» [6] und später «restless

legs» [7] verwendete. Seither wird das Krankheitsbild auch «Ekbom-Syndrom» oder «Wittmaack-Ekbom-Syndrom» [8] genannt. Ursächlich vermutete Ekbom ein vaskuläres Geschehen [6]. Schon in den ersten Publikationen wurde immer wieder auf das Vorkommen analoger Beschwerden in den oberen Extremitäten hingewiesen. Der Vorschlag, deswegen besser den Begriff «restless limbs» zu benützen, kommt von Bornstein [9].

Das verwandte Krankheitsbild der periodischen Beinbewegungen im Schlaf (periodic leg [oder limb] movements in sleep; PLMS) wurde klinisch 1953 erstmals von Symonds beschrieben [10] unter dem Namen des «nächtlichen Myoklonus». Die Gruppe von Lugaresi führte [11] später polysomnographische Registrierungen durch und beschrieb auch Patienten mit PLMS ohne RLS.

Die heutige Therapie der Wahl mit L-Dopa oder DOPA-Agonisten wurde 1982 erstmals durch Akpinar und Mitarbeiter angewandt [12]. Trotz der vielen guten Publikationen zu diesem Thema im englischen [13–15] und im deutschen Sprachraum [16–19] ist die Krankheit auch bei vielen Ärzten nur schlecht bekannt. In der Schweiz beträgt die Latenz vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung im Mittel 20 Jahre.

Epidemiologie

Das Restless-legs-Syndrom ist eine häufige Erkrankung, wobei meist Prävalenzen zwischen 0,5 und 5% [20, 21] angegeben wurden, ohne geschlechtsspezifische Unterschiede. Viel höhere Prävalenzen bis zu 10–15%, wie sie z.B. für den Raum Quebec angegeben wurden [22], sind vermutlich auf sogenannte «Gründer-Effekte» zurückzuführen. Unter Patienten mit Insomnie stellt das RLS mit etwa 10–20% eine besonders grosse Gruppe dar.

Klinik

Diagnostische Kriterien

Als minimale diagnostische Kriterien für das Restless-limbs-Syndrom wurden von einer internationalen Studiengruppe die untenstehenden Symptome definiert [23], wobei 1–4 obligatorisch vorhanden sein müssen und 5–9 als fakultativ gelten:

1. Drang, die Extremitäten zu bewegen, oft assoziiert mit Parästhesien oder Dysästhesien;
2. motorische Unruhe;

3. Verschlimmerung der Beschwerden in Ruhe und mindestens vorübergehend Erleichterung durch Bewegung;
4. Verschlechterung der Beschwerden am Abend und in der Nacht;
5. Schlafstörungen;
6. a. periodische Extremitätenbewegungen im Schlaf;
b. unwillkürliche Extremitätenbewegungen im Wachzustand und in Ruhe;
7. normaler Neurostatus bei der idiopathischen Form;
8. Tendenz zu Verschlechterung im mittleren und höheren Alter;
9. positive Familienanamnese, entsprechend einer autosomal dominanten Vererbung.

Sensible Störungen

Im Vordergrund stehen schwierig zu beschreibende Missempfindungen in den Beinen, meist in den Waden, gelegentlich auch in den Oberschenkeln oder in den Füßen und in etwa 20% auch in den Armen. Meist treten die Missempfindungen beidseitig auf, ein Seitenüberwiegen oder ein Seitenalternieren ist aber möglich. Die Patienten beschreiben die Sensationen als Kribbeln, Stechen, Ziehen, Reissen, Spannen oder seltener als eigentlichen Schmerz. Eigentliche Schmerzen treten häufiger bei älteren Patienten auf und besonders dann, wenn die Beine aus äusserlichen Gründen nicht früh genug bewegt werden können, wie z.B. bei längeren Reisen im Flugzeug. In Ekboms Serie [7] standen bei 10% die Schmerzen so im Vordergrund, dass er dieser Variante den Namen «Asthena crurum dolorosa» gab. Patienten mit einer symptomatischen Form, z.B. bei Polyneuropathie, können neuropathische Schmerzen meist klar von den RLS-Beschwerden abgrenzen [9]. Die RLS-Sensationen werden in der Tiefe der Extremität lokalisiert, so dass sie früher auch als Knochenparästhesien [3] bezeichnet wurden. Viele Patienten klagen über schwere oder müde Beine oder sogar über eine Schwäche. Die Schwäche kann aber willentlich meist überwunden werden und zwingt im Gegensatz zu der Claudicatio intermittens nicht zum Anhalten. Beschrieben sind auch Patienten mit diffusen Rückenschmerzen, von welchen mehrere wegen Verdacht auf eine Diskushernie operiert wurden [13]. Eine unserer Patientinnen wurde am Hüftgelenk operiert. Die Sensationen treten in erster Linie am Abend beim entspannten Sitzen oder im Bett auf. Die Dauer bis zum Auftreten der Beschwerden liegt zwischen sofort bis zu 2 Stunden nach dem Hinsetzen oder

Hinlegen (Mittel 25 Minuten) [24]. Das wichtigste Kriterium für die Abgrenzung zu anderen Parästhesien ist die Besserung bei Bewegung. Die Patienten sind jeweils gezwungen, aufzustehen und herumzugehen. Der Drang, die Beine zu bewegen, kann nur vorübergehend unterdrückt werden, ist aber letztlich unwiderstehlich, so dass diese Beinbewegungen teilweise unwillkürlich auftreten. Besser als der Zeitpunkt kann aber die Art der Bewegungen willkürlich beeinflusst werden. Gewisse Patienten bewegen die Füße im Sitzen oder Liegen, andere sind gezwungen, aufzustehen und herumzugehen. Noch andere nehmen ein heisses Bad oder massieren sich die Unterschenkel. Einige Patienten erleben eine gewisse Erleichterung durch kalte oder heisse Bäder oder reiben sich die Beine ein. Die Beschwerden sollen gelegentlich während der Dauer einer febrilen Erkrankung verschwinden [20].

Etwa 90% der Patienten leiden an einem schwer gestörten Nachtschlaf. In schweren Fällen müssen die Patienten fast die ganze Nacht herumgehen und finden erst am frühen Morgen für einige Stunden Schlaf. Deswegen nennen sich die Patienten der amerikanischen Patientenorganisation auch die «Nightwalker» [25]. Es ist dementsprechend unumgänglich, das RLS bei jeder chronischen Insomnie in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen und gezielt nach den typischen Beschwerden zu fragen. Immerhin steckt bei etwa 10–20% der chronischen Insomnien ein RLS dahinter [26]. Die Verstärkung der Symptome am Abend und zu Beginn der Nacht ist nicht allein durch die Ruhe und die liegende Körperlage erklärt. Es häufen sich die Hinweise für eigentliche zirkadiane Faktoren [19, 27, 28]. Dieser zirkadiane Einfluss soll bei Transatlantikreisen parallel mit der «Jet-lag-Schläfrigkeit» zu einem Auftreten der Beschwerden während des Tages führen. Saisonale Fluktuationen wurden ebenfalls beobachtet [2], gezielte Studien diesbezüglich sind aber bisher nicht publiziert.

Am Tag und bei körperlicher Aktivität sind die Beschwerden in den leichteren Fällen weniger stark ausgeprägt oder fehlend. Sie können aber auch auftreten *nach* grösseren Anstrengungen [7]. Verschiedentlich wurde darauf hingewiesen, dass auch eine psychische Komponente eine Rolle spielt, indem die Missempfindungen bei langweiligen Vorstellungen viel eher auftreten als bei Themen, die den Patienten interessieren [13, 20]. Neben der körperlichen Ruhe, welche meist zusammenfällt mit einer sitzenden oder liegenden Position, empfinden Patienten auch Müdigkeit oder Stress und seltener Kälte oder Wärme als auslösende Faktoren [24].

Durch die meist deutliche Abhängigkeit von der Tageszeit und von körperlicher Aktivität bzw. Ruhe sowie der Lokalisation in der Tiefe unterscheiden sie sich von den konstant vorhandenen Parästhesien bei Neuropathien oder den anstrengungsabhängig auftretenden Schmerzen bei der peripher arteriellen Verschlusskrankheit. Gelegentlich können die Beschwerden aber sehr stark sein und den ganzen Tag über anhalten, so dass sie zu schweren reaktiven Depressionen und Suizidgedanken führen [9].

Motorische Störungen

Häufig werden die motorischen Erscheinungen nur als Reaktion auf die sensiblen Missempfindungen interpretiert, und Ekbohm selbst beschreibt noch 1987 [8] ausschliesslich diese Art von klinischen Beschwerden. Der von Symonds beschriebene und damals als epileptisch interpretierte «nächtliche Myoklonus» [10] wird heute als Synonym für «periodische Beinbewegungen im Schlaf» (PLMS) verwendet, obschon bei den Patienten von Symonds die Beschwerden meist schon im Wachzustand begannen. Bornstein [9] hat darauf hingewiesen, dass die motorischen Manifestationen bei einigen Patienten ganz im Vordergrund stehen oder allein vorkommen und unterschiedlich stark willentlich beeinflusst werden können. Die polysomnographischen Untersuchungen durch Lugaresi [11] haben gezeigt, dass mindestens zwei verschiedene Arten von unwillkürlichen Bewegungen unterschieden werden müssen. Die meisten von Symonds beschriebenen Fälle traten mehrheitlich im Wachzustand oder in der Einschlafphase auf und führten nicht selten zu einer Einschlafinsomnie. Diese unwillkürlichen Bewegungen im Wachzustand ohne das Vorhandensein von sensiblen Missempfindungen werden heute unter den Begriffen «dyskinesia while awake» (DWA) oder «daytime myoclonus» [29, 30] subsumiert und auch vom ausschliesslich im Schlaf auftretenden «nächtlichen Myoklonus» abgegrenzt. Die letzteren werden auch «periodische Beinbewegungen im Schlaf» genannt («periodic leg movements in sleep»; PLMS; [23]). Weil die unwillkürlichen Beinbewegungen, welche noch im Wachzustand beginnen, häufig im Schlaf persistieren, werden beide Formen zusammen als «periodic leg movements» oder – weil auch die Arme betroffen sein können – vielmehr als «periodic limb movements» (PLM) [31] bezeichnet. Der Übergang zwischen dem eher aperiodischen «daytime myoclonus» zu den periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) ist fließend und nach unserer

Erfahrung gekoppelt an den gleichzeitigen Übergang vom Wachzustand in den Schlaf.

Nach den Kriterien der amerikanischen Schlafgesellschaft (ASDA) [32] werden die Beinbewegungen nach der Dauer der EMG-Aktivität in «leg movements» (wenn kürzer als 5 Sekunden) oder in die eigentliche «Restless-legs-Aktivität» (wenn länger als 5 Sekunden) eingeteilt. Ausserdem werden die Beinbewegungen unterteilt in solche mit oder ohne Aufwachreaktionen im EEG und solche, die mit einer Atmungsstörung wie z. B. einer Hypopnoe einhergehen. Diese Einteilung ist bedeutsam, weil einerseits Atmungsstörungen zu Weckreaktionen führen und dann die Ursache von Beinbewegungen darstellen können und andererseits, weil Beinbewegungen, welche zu einer Weckreaktion im EEG führen, möglicherweise einen ungleich höheren Krankheitswert haben als solche, die ohne Weckreaktion auftreten. Aus dieser Einteilung wird auch ersichtlich, dass nicht nur die periodischen, sondern alle Beinbewegungen erfasst werden sollen, und zwar sowohl während den Schlafstadien wie auch im Wachzustand. Die Untergruppe der *periodischen* Beinbewegungen ist definiert durch das Auftreten von 4 oder mehr Bewegungen in einer Folge mit Abständen zwischen 5 und 90 Sekunden. Es ist offensichtlich, dass der Begriff der «Periodizität» durch die grosse Breite der Bewegungsintervalle erheblich strapaziert wird.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)

Das RLS ist in nahezu 100% assoziiert mit PLMS [33]. Umgekehrt leidet nur ein kleiner Teil der Patienten mit PLMS auch an einem RLS. Die Häufigkeit der Beinbewegungen ist offenbar relativ konstant von Nacht zu Nacht, [34] und eine Häufigkeit von mehr als 5 pro Stunde wird als abnorm angesehen [35]. PLMS finden sich bei älteren, gesunden Personen über 60 Jahren in bis zu 58% [36, 37]. Bei einer Reihe von neurologischen Erkrankungen wie Schlafapnoesyndrom (SAS) [38], Narkolepsie [39, 40] und REM-Schlaf-Verhaltensstörung [41] sind PLMS ebenfalls gehäuft nachweisbar. Die Beinbewegungen als Begleitphänomen der Weckreaktionen bei SAS sind gleichmässig über die Nacht verteilt, die atmungsunabhängigen idiopathischen PLMS treten dagegen bevorzugt in der ersten Nachthälfte auf [40]. Briellman und Mitarbeiter [42] fanden ein durchschnittlich kürzeres Intervall bei den idiopathischen PLMS im Vergleich zu den ebenfalls periodisch erscheinenden Apnoe-assoziierten Beinbewegungen beim SAS.

Einige Patienten mit PLMS leiden an einer Tagesschläfrigkeit, während andere über eine Insomnie klagen. Der Krankheitswert der isolierten PLMS ist nicht klar [43]. Auf jeden Fall korrelieren die klinischen Beschwerden nicht mit dem Bewegungsindex [37, 43]. Eine Unterscheidung von PLMS-Patienten mit Insomnie von solchen mit Tagesschläfrigkeit anhand eines längeren Bewegungsintervalls bei letzteren ist zwar statistisch möglich [44], erlaubt aber im Einzelfall keine diagnostische Zuordnung. Isolierte PLMS sollen nur im Sinne einer Ausschlussdiagnose als Ursache einer Tagesschläfrigkeit oder einer Insomnie postuliert werden. In diesen Fällen soll aber eine probatorische Therapie mit niedriger Dosierung und kurzfristigen Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere muss ein Rebound-Effekt bei L-DO-PA-Präparaten vermieden werden. Das Auftreten eines RLS anstelle der PLMS wäre sicherlich ein schlechter Tausch. Medikamente können die subjektiven Beschwerden verbessern, ohne dass dabei der PLMS-Index abnimmt. Man stellt sich vor, dass in solchen Fällen die Weckschwelle heraufgesetzt wird.

Die PLMS treten vorwiegend in den Leichtschlafstadien auf [45] und werden im Tiefschlaf manchmal und im REM-Schlaf meistens unterdrückt. Einzig bei erhöhtem Muskeltonus wie z. B. bei zentralen Paresen [46] oder bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) [41] persistieren die PLMS auch im REM-Schlaf. Im Gegensatz zu den PLMS persistiert der pathologische fragmentarische Myoklonus [47] auch im REM-Schlaf. Hierbei handelt es sich um eine unregelmässige kurzdauernde Spontanaktivität in verschiedenen Muskeln, vergleichbar mit Faszikulationen, dessen Krankheitswert ebenfalls noch unklar ist.

Bei Schlafapnoe-Patienten unter Behandlung mit nächtlicher Überdruckbelüftung wurde eine Zunahme oder sogar ein Neuauftreten von PLMS beschrieben [48]. An diese Möglichkeit soll bei Schlafapnoe-Patienten gedacht werden, bei denen die Tagesschläfrigkeit unter CPAP persistiert oder sogar eine Einschlafinsomnie auftritt, ohne dass dies durch technische Probleme mit der Überdruckbelüftung erklärt werden könnte.

Neuropsychiatrische Symptome und assoziierte Erkrankungen

Viele RLS-Patienten sind auch psychisch auffällig. Eine Depression fand sich in etwa 60% [33, 49] und Spannungskopfschmerzen in etwa 30%. Andere psychosomatische Beschwerden wie Angstsyndrome, irritables Kolon sind ebenfalls gehäuft.

Die Depression geht den RLS-Beschwerden nicht selten voraus, so dass diese nicht unbedingt eine Folge der chronischen Beschwerden darstellt. Es ist denkbar, dass beide Symptomenkomplexe eine gemeinsame Ursache haben [13].

Im Gegensatz zu anderen psychosomatischen Kranken verschweigen die RLS-Patienten häufig ihre Symptome selbst vor den engsten Angehörigen oder auch beim behandelnden Arzt. Vermutlich besteht die Angst, die ungewöhnlichen Sensationen gar nicht verständlich darstellen zu können und sich dabei nur lächerlich zu machen. Sobald sich aber die ärztliche Aufmerksamkeit auf diesen Beschwerdekomplex richtet, und wenn der Arzt sich gut informiert und einfühlsam zeigt, dann berichten die Patienten ausführlich und sehr erleichtert, ja fast logorrhöisch wirkend über die jahrelang einsam erduldeten Qualen [9].

Prädisponierende Faktoren

Zigarettenrauchen wurde in Einzelfällen als Auslöser von RLS beschrieben [50]. In einer gezielten Studie [51] waren aber RLS-Beschwerden unter Zigarettenrauchern nicht häufiger zu finden als unter Nichtrauchern, so dass dieser Zusammenhang nicht gesichert ist. In einer häufig zitierten Arbeit von Lutz [2] findet sich die Angabe, dass alle seine Patienten nach Sistieren von Koffein beschwerdefrei wurden. Ein negativer Einfluss von Koffein und auch von Schokolade auf die RLS-Beschwerden wurde auch von anderen beobachtet [52]. Die Anzahl periodischer Beinbewegungen im Schlaf und die Prävalenz der RLS-Beschwerden sind erhöht bei vermehrtem Alkoholgenuß, und zwar besonders deutlich bei Frauen, ohne dass dies durch eine Begleit-Polyneuropathie erklärt wäre [53]. Als weitere auslösende Momente wurden Schwangerschaften, Kinderkrankheiten, Medikamente oder Ischias angegeben [23].

Verlauf

RLS-Beschwerden können in jedem Alter beginnen. Etwa 40% beginnen vor dem 20. Lebensjahr und etwa 12% sogar vor dem 10. Lebensjahr [25]. Allerdings sind die Beschwerden bei frühem Beginn oft gering ausgeprägt, und etwa 70% dieser Patienten suchen erst in der 4. Lebensdekade ärztlichen Rat [25]. Bei sehr frühem Beginn sind die häufigsten Fehldiagnosen «Wachstumsschmerzen» oder hyperkinetisches Syndrom bzw. kindliches POS («attention deficit hyperactivity disorder»; ADHD). Bei Kindern mit diagnostiziertem ADHD

wurde in 20% ein RLS nachgewiesen [54]. 94% der Patienten leiden an einer Insomnie, und bei 80% werden PLMS nachgewiesen. Eine signifikante Tagesschläfrigkeit besteht bei 46% der Männer und bei 22% der Frauen [55].

Bei rund $\frac{2}{3}$ der Patienten ist im Verlauf eine Zunahme der Beschwerden zu erwarten [56], und nur etwa 16% beschreiben Remissionen von wenigen Monaten Dauer. Die Symptome beginnen oft einseitig oder einseitig betont an den Beinen, in etwa 30% seitenwechselnd, und in 20 bis 50% sind unabhängig vom Schweregrad auch die Arme betroffen. Im Verlauf der Erkrankung breiten sich die Beschwerden auf andere Körperregionen aus und treten zunehmend auch unabhängig von einer circadianen Rhythmik während des ganzen Tages auf. Der früheste Zeitpunkt ihres Auftretens im Tagesverlauf kann geradezu als Gradmesser für den Schweregrad der Erkrankung verwendet werden. Ein Auftreten der Symptome nach dem Zubettgehen gilt als milde Form, ein Auftreten bereits ab etwa 18.00 gilt als mittelschwer und bei Symptomen schon vor 18.00 spricht man von einem schweren RLS [57]. Pathogenetisch interessant, aber unklar ist die Beobachtung, dass sich die Beschwerden praktisch nie bis in das Gesicht ausbreiten [58]. Die Ausdehnung der Beschwerden auch auf die Tagesstunden ist besonders belastend. Dies erfolgt innerhalb eines Jahres bei etwa 40% der symptomatischen und der sporadischen idiopathischen, aber nur bei 14% der familiären Formen [24, 59].

Ätiologie

Als Ursache der Restless legs wird eine genetisch verankerte Veranlagung vermutet, welche bei gewissen Patienten allein schon genügt, um Symptome auszulösen. Andere Patienten werden erst nach Hinzutreten eines äusseren Realisationsfaktors symptomatisch. Je nach Dominanz der vermuteten Ätiologie teilt man das Restless-legs-Syndrom ein in die idiopathische und in symptomatische Formen.

Idiopathische Form

In 30% bis 92% wird die Erkrankung familiär vererbt, wobei ein autosomal dominanter Erbgang mit hoher Penetranz angenommen wird [9, 24, 52, 55, 60–62]. Bei diesen Patienten mit positiver Familienanamnese wird nur selten eine Neuropathie gefunden. Das Risiko bei Verwandten ersten bzw. zweiten Grades ist auf etwa 20% bzw. 4% erhöht

(Labuda, 1997, mündliche Mitteilung). Linkage-Studien zur Identifikation der involvierten Gene werden zurzeit durchgeführt [63]. Studien an einzelnen Familien mit mehreren Generationen von betroffenen Patienten ergaben Hinweise für eine Antizipation mit zunehmend früherem Erkrankungsbeginn in nachfolgenden Generationen, was ein Hinweis auf eine dynamische Mutation («triplet repeat») sein könnte [61].

Symptomatische Formen

Restless-legs-Beschwerden wurden bei einer Vielzahl von physiologischen Zuständen und Erkrankungen beschrieben – meist allerdings als Einzelfälle (Tab. 1).

Table 1 a. Mögliche Ursachen bei RLS [15, 58]

	Häufigkeit eines RLS in % untersuchter Patienten	Referenz
Eisenmangel	43	[66]
Schwangerschaft	27	[67–69]
Urämie	17–40	[70, 71]
Diabetes mellitus	7–17	[72]
Rheumatoide Arthritis	25–30	[73, 74]
Polyneuropathie	5	[65]

b. Erkrankungen ohne gesicherten Zusammenhang (meist nur Einzelfälle)

- Fibromyalgie-Syndrom [75]
- Avitaminosen [21]
- Amyloidose [76]
- Sjögren-Syndrom [77]
- lumbosakrale Plexusläsion [78]
- Myelopathie [79]
- Morbus Parkinson [80]
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung [41]
- Schlafapnoesyndrom [81]
- chronisch obstruktive Pneumopathie (COPD) [82, 83]
- Gastrektomie [84]
- Karzinome [20]
- Mikroembolien [85]
- venöse Insuffizienz [86]
- essentieller Tremor [87]
- Hypothyreose [88]
- AIDS [89]
- Folsäuremangel [67]
- Vitamin-B₁₂-Mangel [15]

c. Medikamente, welche ein RLS auslösen oder verstärken können

- Neuroleptika [90]
- Lithium [91]
- Mianserin [92]
- Betablocker [93]
- trizyklische Antidepressiva [92]
- Antikonvulsiva [94]
- Histamin-Blocker [95]
- Sedativa-Entzug [83]
- Vasodilatativa-Entzug [96]
- Antiemetika (ausser Domperidon)
- Kalzium-Blocker

Bei einer Reihe von Erkrankungen fand man aber auch eine eindeutig erhöhte Prävalanz von RLS, was auf einen pathogenetischen Zusammenhang hindeutet.

Bei Patienten mit Urämie fand sich in 17 bis 40%, bei Patienten mit Diabetes mellitus in 7 bis 17% und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in 25–30% ein RLS. Das RLS ist auch assoziiert mit Eisenmangelanämie. Nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen ist eine Polyneuropathie allerdings ein Ausschlusskriterium für die Diagnose eines RLS. Nach vielen anderen Autoren ist dies aber eine von vielen Ursachen einer symptomatischen Form der gleichen Erkrankung [15, 24, 64]. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die meisten Neuropathien subklinisch verlaufen und eine elektrophysiologische Diagnostik deswegen angezeigt ist [24]. Eine Untersuchung bei Patienten mit elektrophysiologisch nachgewiesener Polyneuropathie unterschiedlicher Ursache ergab für das RLS eine Häufigkeit von 5,2% [65]. Diese Prävalenz wurde von den Autoren als erhöht interpretiert. Wegen den grossen regionalen Unterschieden in der RLS-Häufigkeit kann mit dieser nicht kontrollierten Untersuchung der immer vermutete Zusammenhang zwischen Polyneuropathie und RLS aber weder bewiesen noch ausgeschlossen werden. Die RLS-Beschwerden, die während der Schwangerschaft auftreten, bilden sich post partum meistens spontan zurück.

Pathogenese

Die Pathogenese und die Ätiologie des RLS sind unbekannt. Früher wurden insbesondere die vasculären Hypothesen [6] und eine psychogene Ursache [2, 3] favorisiert, während heute eine zentrale Neurotransmitter-Störung angenommen wird, welche genetisch vererbt oder über einen äusseren Realisationsfaktor zu dem selben Beschwerdekomples führt [24].

Aufgrund der therapeutischen Wirksamkeit von Dopamin-Präparaten einerseits und dem Auftreten von RLS und PLMS bei paraplegischen Patienten andererseits stehen die spinalen dopaminergen Bahnen im Mittelpunkt der Vermutungen. Die Wirksamkeit von Opiaten spricht für eine Beteiligung der ventralen tegmentalen Bahn (mesocorticolimbisch), während die dienzephalische Bahn wegen der Lokalisation der Neurone im kaudalen Thalamus und wegen ihrer modulierenden Funktion von Schmerz und Motorik diskutiert wird. Der Therapieeffekt von Opiaten oder L-DOPA kann durch Zugabe von Naloxon aufge-

hoben werden, was ebenfalls für die pathogenetische Bedeutung der Opioid-Rezeptoren spricht. Pharmakologische Studien sprechen für eine verminderte Aktivität der Opiat- und/oder Serotonin-Neurotransmittersysteme relativ zu einer Überaktivität im adrenergen System [58]. Das gehäufte Auftreten des RLS bei Eisenmangelanämie wird dahingehend erklärt, dass Eisen auch beim Dopaminstoffwechsel und beim Aufbau der Dopamin-Rezeptoren im ZNS benötigt wird [66].

Mittels MR-Untersuchungen konnten nie strukturelle ZNS-Abnormitäten nachgewiesen werden [97], und auch die Hirnstammreflexe und evozierten Potentiale waren meist normal [97]. Briellman et al. [98] fanden eine verminderte Habituation des Blinkreflexes, und Wechsler et al. [99] fanden beim Blinkreflex eine dritte Komponente, welche bei Gesunden nur bei sehr hohen Reizstärken auftritt. Untersuchungen der Hirndurchblutung mittels funktionellem MRI [100] haben gezeigt, dass bei den rein sensiblen Sensationen bilateral das Kleinhirn und kontralateral der Thalamus aktiviert werden. Sobald die motorischen Phänomene hinzutreten findet sich zusätzlich eine deutliche Aktivierung im Bereich des Nc. ruber und im Bereich der Formatio reticularis des Hirnstamms. Im Gegensatz zu der willkürlichen Simulation solcher Bewegungen fand sich aber nie eine Aktivierung im motorischen Kortex und im Globus pallidus. Die unwillkürliche Natur dieser Bewegungen wurde auch unterstrichen durch das Fehlen eines kortikalen Bereitschaftspotentials [101].

Elektrophysiologische Untersuchungen des peripheren Nervensystems wurden nur an kleinen Kollektiven durchgeführt und ergaben meist normale Neurographien, aber teilweise abnorme myographische oder bioptische Befunde [99, 102]. Über eine fraglich erhöhte Prävalenz von RLS bei Patienten mit Polyneuropathie verschiedener Ursache wurde in einer allerdings nicht kontrollierten Studie berichtet [65].

Differentialdiagnose

Eine Polyneuropathie kann sich in mehr oberflächlich lokalisierten Parästhesien und Dysästhesien äussern ohne Abhängigkeit von der Tageszeit oder von körperlicher Ruhe, kann aber auch die Ursache von typischen RLS Beschwerden darstellen. Bei einem solchen Verdacht ist eine weitere ätiologische Abklärung der Polyneuropathie im Hinblick auf behandelbare Formen unabdingbar.

Differentialdiagnostisch müssen ausserdem nächtliche Muskelkrämpfe (Crampi nocturni),

das «burning feet syndrome», eine Meralgia parvaesthetica, eine medikamentöse Akathisie, ein Fibromyalgiesyndrom und die vaskuläre oder neurogene Claudicatio intermittens abgegrenzt werden.

Die Akathisie nach Neuroleptika-Medikation ist eine motorische Unruhe, die in der Regel vorwiegend am Tag auftritt und nicht durch sensible Reizerscheinungen in den Beinen, sondern durch eine «innere Unruhe» ausgelöst wird. Trotz diesen Unterschieden zwischen der Neuroleptika induzierten Akathisie und dem RLS bestehen noch viel mehr Gemeinsamkeiten. Neuroleptika verschlechtern auch die Beschwerden beim RLS [103, 104], und es werden therapeutisch bei beiden Erkrankungen dieselben Medikamentengruppen eingesetzt.

Abklärungen

Die Diagnose des RLS muss klinisch gestellt werden. Bei der Anamneseerhebung ist es besonders wichtig, Einfühlungsvermögen zu zeigen und den Patienten bei der schwerfälligen Beschreibung seiner «unbeschreiblichen» Symptome stets ernst zu nehmen. Die Familienanamnese ist besonders wichtig, man muss sich aber bewusst sein, dass diese nicht selten falsch negativ ausfällt.

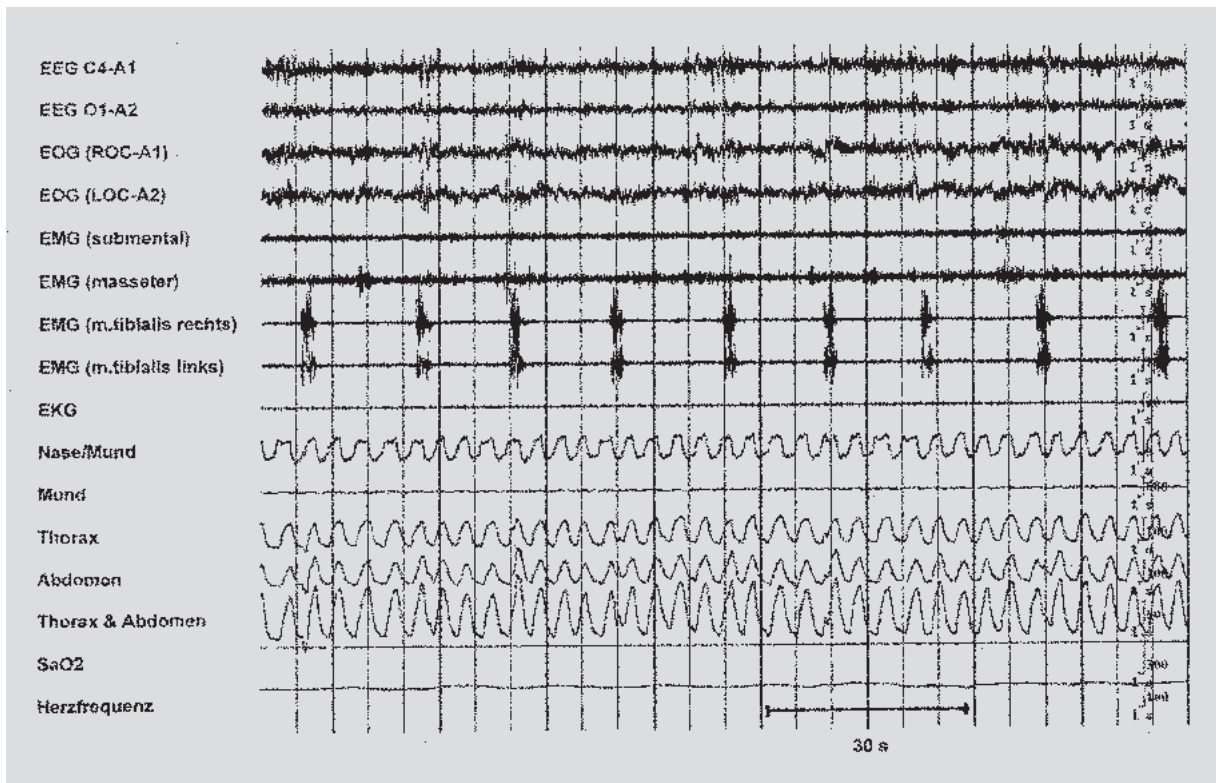
Die meisten Fälle sind zwar idiopathisch, aber trotzdem muss nach assoziierten Faktoren aktiv gesucht werden. Bei der klinischen Untersuchung muss der Arzt Zeichen für eine Radikulopathie, Myelopathie, Parkinson Syndrome, rheumatoide Arthritis und eine Hypothyreose suchen. Diverse Medikamente müssen als Ursache ausgeschlossen werden (Tabelle 1c). Laboruntersuchungen sollten einen Schwangerschaftstest, Harnstoff, Kreatinin, Glukose-Tagesprofil, Hb_{A1c}, Eisen, Ferritin, B₁₂, Folsäure, rotes Blutbild und TSH einschliessen.

Elektrophysiologie

Das Polyneuropathie-Screening mittels Neurographien (mit Nadelableitungen) und Nadelmyographien halten wir für angezeigt. Immerhin sollte der Nachweis einer Polyneuropathie zur Weiterabklärung «behandelbarer Polyneuropathien» veranlassen. Andere Autoren verzichten bei positiver Familienanamnese darauf.

Immobilisierungstests [105, 106] dienen zur Objektivierung des Schweregrades. Dabei wird der Patient im Wachzustand aufgefordert möglichst bewegungslos auf einem Liegestuhl zu liegen. Die auftretenden unterschiedlichen Formen von

Abbildung 1 Regelmässige periodische Beinbewegungen, erkennbar an der EMG-Ableitung vom M. tibialis anterior beidseits.



unwillkürlichen Bewegungen können dann qualitativ und quantitativ mittels EMG-Elektroden erfasst werden. Untersuchungen im Wachzustand haben eine grosse Variation der unwillkürlichen Muskelaktivität gezeigt [107]. Die Kontraktionen dauerten zwischen 0,67 und 5,71 Sekunden. Die Frequenz variierte zwischen 121 und 389 pro Stunde. Interessant ist bei gewissen Patienten die Beobachtung eines konstanten Rekrutierungsmusters von den proximalen Muskeln hin zu den distalen [19].

Eine Video-Polysomnographie soll zum Ausschluss eines SAS oder Parasomnien durchgeführt werden. Die Objektivierung einer mehr oder weniger periodischen Muskelaktivität in den Extremitätenmuskeln im Wachzustand oder im Schlaf (PLMS) (Abb. 1) unterstützt die klinische Diagnose eines RLS.

Therapie

Assoziierte Erkrankungen müssen spezifisch therapiert werden; insbesondere sollen Mangelerscheinungen behoben werden. Bereits der indirekte Hinweis auf einen Eisenmangelzustand bei tief normalem Ferritin (unter 50 µg/l) sollte genügen, um probatorisch eine Eisensubstitution zu versuchen [66, 108]. Bei den urämisch bedingten RLS hat die Nierentransplantation bei weitem den besten Effekt auf die RLS-Beschwerden. Medikamente, welche die RLS-Symptome verschlimmern könnten (Tab. 1c), sollten vermieden werden.

Unter den nicht medikamentösen Massnahmen sind der Verzicht auf Alkohol und Kaffee, eventuell auch eine Einschränkung des Nikotin- und Schokoladegenusses, zu nennen. Gelegentlich hilft ein heisses Fussbad, mässige physische Aktivität am Abend oder eine Lymphdrainagebehandlung. Vibration im Innervationsgebiet des N. suralis hat

Tabelle 2 Therapieschema

1. Spezifische Behandlung assoziierter Erkrankungen (Tab. 1a)
2. Eisensubstitution, wenn Ferritin <50 µg/l
3. Nicht medikamentöse Massnahmen
– Vermeiden von RLS-auslösenden Medikamenten (Tab. 1c)
– Einschränkung von Koffein und Alkohol, evtl. auch Nikotin und Schokolade
– regelmässige Schlafzeiten u. a. schlafhygienische Massnahmen
– mässige körperliche Aktivität in den Abendstunden
4. Symptomatische Therapie
1. Wahl: Pergolid (Pramipexol oder Ropinirol) oder Levodopa
2. Wahl: Rivotril, Neurontin bei schmerzhaften Formen
3. Wahl: Opioide

keinen Effekt gezeigt, während anekdotisch ein gewisser Effekt durch die transkutane Elektrostimulation beschrieben wurde. Viele Patienten empfinden den Kontakt mit einer Patientenvereinigung als sehr hilfreich¹. Aktuelle Informationen können auch im Internet bezogen werden (z.B. <http://www.rls.org/>).

Als Mittel erster Wahl für die symptomatische Behandlung gelten der Dopa-Agonist Pergolid sowie Levodopa. Im direkten Vergleich mit den nachstehend aufgeführten Opiaten oder Benzodiazepinen haben die Dopaminpräparate eindeutig die beste Wirkung gezeigt [24]. Levodopa zeigt eine anhaltende Wirkung über mehrere Jahre und vermindert sowohl die subjektiven Beschwerden wie auch die Häufigkeit der PLMS. Bei Beschwerden später im Verlauf des Nachtschlafes soll eine galenische Form mit langer Wirkdauer eingesetzt werden. Die Tablette sollte in jedem Fall auf nüchternen Magen genommen werden, um die Resorption zu verbessern. Vorübergehende Nebenwirkungen wie Nausea oder Insomnie können auftreten. Die von der Parkinsontherapie gefürchteten Dyskinesien wurden hier auch bei Langzeitbehandlungen nicht beschrieben. Nicht weniger unangenehm ist jedoch ein Rebound-Effekt der RLS-Symptome am frühen Morgen oder am späteren Nachmittag (sog. «RLS-daytime-augmentation»). Unter Standard-Levodopa tritt diese Nebenwirkung bei 50–80% trotz gutem Behandlungserfolg auf. Jeder Patient sollte unbedingt zu Beginn der Behandlung auf diese Nebenwirkung aufmerksam gemacht werden. Ein Studie hat gezeigt, dass die RLS-Vorverschiebung in den späten Nachmittag besonders häufig auftritt bei Patienten, welche ihre Beschwerden schon primär relativ früh, d. h. vor 18.00 Uhr, hatten und wenn die Abenddosis über 200 mg gesteigert werden musste [57]. Diese maximale Abenddosis sollte deswegen nicht überschritten werden. Wenn die RLS-Beschwerden zu anderer Tageszeit auftreten, kann Levodopa auch zu diesen Zeiten gegeben [109] oder auf Pergolid umgestellt werden [56, 110]. Ob die «daytime augmentation» unter Therapie mit langwirkenden Levodopa-Präparaten auch auftritt, wird z. Z. untersucht. Bei sehr hohen Dosen sollte Levodopa ausgeschlichen und nicht abrupt abgesetzt werden. Bei Therapieresistenz soll auch eine Kombinationsbehandlung mit Benzodiazepinen oder Dopa-Agonisten versucht werden.

¹ Adresse der Schweizerischen Selbsthilfegruppe «Restless-Legs»: Frau M. Hofer, Bünishoferstrasse 30, 8706 Feldmeilen.

Pergolid wird ebenfalls als Mittel erster Wahl eingesetzt. Es ist ein langwirkender Dopa-Agonist, dessen Wirkung beim RLS in 70 bis 90% sehr gut ist [24, 110–112]. Wegen der zwar harmlosen, aber sehr häufigen (bis 60%) [112] Nebenwirkungen wie Nausea, unspezifischen Schwindelbeschwerden und Insomnie musste das Mittel aber bei etwa 15–25% der Patienten wieder abgesetzt werden. Wegen den hypotonen Nebenwirkungen oder den seltenen Herzrhythmusstörungen soll unbedingt einschleichend dosiert und engmaschig überwacht werden. Die Nausea kann mit einer Zwischenmahlzeit oder durch eine Vorbehandlung mit Domperidon [113] gelindert werden. Als Anfangsdosis gilt 0,05 mg etwa 2 Stunden vor dem Schlafengehen und in der Folge sind Steigerungen um 0,05 mg alle 2–3 Tage bis auf 0,8 mg möglich. In der Regel genügen Dosen um 0,15–0,20 mg. Die «RLS-daytime-augmentation» ist weniger ausgeprägt als bei L-DOPA, kommt aber doch in etwa 15–27% vor allem nachmittags und gegen Abend vor und muss mit einer zusätzlichen Dosis von 0,05–0,25 mg Pergolid mittags therapiert werden, so dass gewisse Patienten auf Tagesdosen von 1,0 mg kommen. Im Unterschied zum Standard-Levodopa führen die mittäglichen Dosen weniger zu einer weiteren Verschiebung der Beschwerden bis in den Vormittag hinein und damit zu einer nochmaligen Dosissteigerung [112]. Wir empfehlen, bereits vor Beginn einer Therapie mit Pergolid Domperidon prophylaktisch einzusetzen. Domperidon ist dabei den übrigen Antivertiginosa vorzuziehen, weil es seltener Dyskinesien hervorruft. Die Insomnie muss evtl. vorübergehend mit einem Benzodiazepin überbrückt werden. Der früher verwendete Agonist Bromocriptin [39, 114] ist weniger wirksam als Levodopa, hat eine kürzere Wirkzeit und ist auch teurer als Pergolid. Ein positiver Effekt wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten auch bereits nachgewiesen bei den neuesten Dopamin-Agonisten Pramipexol [115] und Ropinirol [116], und grössere Studien werden zurzeit durchgeführt.

Opioide wurden mit Erfolg bei vielen Patienten eingesetzt [30, 117–119], gelten aber im Durchschnitt selbst bei hohen Dosen als weniger wirksam als L-DOPA [120]. Die schwach wirkenden Codein (40 mg) und Propoxyphen (65–130 mg) sind sinnvoll bei milder oder nur intermittierender Symptomatik. Stärkere Mittel wie Tilidin (50 mg), Oxycodon (4,5–15 mg) oder Methadon (5–30 mg) sollten eingesetzt werden bei sonst therapieresistenten Formen. Das Suchtpotential wird auch nach mehr als 15jähriger Behandlung als minimal eingestuft [118] und soll praktisch nur bei vorbelasteten Patienten ein Problem darstellen [117]. Trotzdem

werden aus diesen Gründen diese Mittel erst eingesetzt, wenn andere versagen [109].

Benzodiazepine, insbesondere Clonazepam (0,5–2 mg), wirken manchmal gut auf die subjektiven Beschwerden [109]. Elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass im Schlaf die Weckreaktionen vermindert werden, ohne aber die Häufigkeit der PLMS zu beeinflussen. Diese Medikamentengruppe sollte aber bei zusätzlich vorhandenem Schlafapnoesyndrom nicht verwendet werden, wegen der Verstärkung der Tagesschläfrigkeit und bei älteren Patienten wegen der Gefahr von nächtlichen Stürzen.

Carbamazepin [121] und Gabapentin [122, 123] wurden an kleineren Gruppen in offenen Studien mit Erfolg angewendet. Gabapentin scheint bei Patienten mit milden bis mässigen aber schmerzhaften Sensationen speziell nützlich zu sein. Bei Carbamazepin traten bei 40% der Patienten Nebenwirkungen auf, und wie bei den übrigen Benzodiazepinen wurde der PLMS-Index nicht beeinflusst.

Clonidin hat in einer kontrollierten Studie [124] ebenfalls einen eindeutigen Effekt gezeigt, wobei z.T. schon Dosen von 0,1–0,3 mg, z.T. erst Dosen von 0,9 mg wirksam waren. Auch Baclofen wurde an einer kleinen Zahl von 5 Patienten angewendet [125]. Es zeigte sich zwar eine Zunahme der PLMS-Häufigkeit, aber dennoch eine Minderung der Schlaffragmentierung zusammen mit einer Abnahme der EMG-Amplitude und einer Zunahme des Tiefschlafanteils. Über den Effekt auf die subjektiven Beschwerden wurde nicht berichtet.

In der Praxis wird man grundsätzlich mit Pergolid (0,05 mg), kombiniert mit Domperidon (3 × 10 mg) oder aber mit L-DOPA (62,5 mg) beginnen und je nach Therapieeffekt in Abständen von zwei bis drei Tagen die Dosis steigern. Bei Patienten, die nicht über längere Zeit darauf ansprechen, muss auf Benzodiazepine, einen der neuen Dopamin-Agonisten, Gabapentin oder in schweren Fällen direkt auf Opioide oder eine Kombinationsbehandlung gewechselt werden. In diesen Fällen, die initial gut auf die Dopaminpräparate angesprochen haben, bietet sich eine alternierende Therapie mit einem Zweitmedikament, z.B. Clonazepam, an. Beim Auftreten der «daytime-augmentation» unter L-DOPA kann auf einen Dopamin-Agonisten gewechselt werden.

Literatur

- Willis T. The London practice of physics. London: Thomas Basset & William Crooke; 1685.
- Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeineism. J Clin Psychiatry 1978;39:693–8.
- Wittmaack T. Pathologie und Therapie der Sensibilitätsneurosen. Leipzig: Schäfer; 1861.
- Ask-Upmark E. Contribution to the pathogenesis of the syndrome of restless legs. Acta Med Scand 1959;164:231–2.
- Nordlander NB. Therapy in restless legs. Acta Med Scand 1953;145:453–7.
- Ekbohm K. Asthenia crurum paraesthetica (Irritable legs). Acta Med Scand 1944;118:197–209.
- Ekbohm K. Restless legs. Acta Med Scand (Suppl.) 1945;158:1–123.
- Ekbohm K. Restless legs. In: Matthews WB, ed. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 543–50.
- Bornstein B. Restless legs. Psychiatr Neurol 1961;141:165–201.
- Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1953;16:166–71.
- Lugaresi E, Coccagna G, Gambi D, Berti Ceroni G, Poppi M. A propos de quelques manifestations nocturnes myocloniques (nocturnal myoclonus de Symonds). Rev Neurol (Paris) 1966;115:547–55.
- Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazid [Abstract]. Arch Neurol 1982;39:739.
- Gorman CA, Dyck PJ, Pearson JS. Symptom of restless legs. Arch Intern Med 1965;115:155–60.
- Krueger BR. Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. Mayo Clin Proc 1990;65:999–1006.
- O'Keefe ST. Restless legs syndrome. A review. Arch Intern Med 1996;156:243–8.
- Danek A, Pollmächer T. Restless-legs-syndrom. Nervenarzt 1990;61:69–76.
- Grandjean P. Das Restless-Legs-Syndrom – Neuere Aspekte. Schweiz Rundschau Med Prax 1997;86:732–6.
- Trenkwalder C, Stiasny K, Oertel WH. Therapie des idiopathischen und urämischen Restless-legs-Syndroms. Nervenarzt 1996;67:265–76.
- Trenkwalder C. Restless Legs Syndrom. Berlin: Springer; 1998.
- Ekbohm KA. Restless legs syndrome. Neurology 1960;10:868–73.
- Gibb WRG, Lees AJ. The restless legs syndrome. Postgrad Med J 1986;62:329–33.
- Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. Sleep 1997;17:739–43.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international restless legs syndrome study group. Mov Disord 1995;10:634–42.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinico-etiologic correlates. Neurology 1996;47:1435–41.
- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'night-walkers' survey. Neurology 1996;46:92–5.
- Zorick FJ, Roth T, Hartse KM, Piccione PM, Stepanski EJ. Evaluation and diagnosis of persistent insomnia. Am J Psychiatry 1981;138:769–73.
- Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. The restless legs syndrome: Evening vs morning restlessness. Sleep Res 1995;24:302.

- 28 Trenkwalder C, Walters AS, Hening W, et al. Circadian rhythm of patients with the idiopathic restless legs syndrome [Abstract]. *Sleep Res* 1995;24:360.
- 29 Walters A, Hening W, Kavey N, et al. Restless legs syndrome: A pleomorphic sensorimotor disorder [Abstract]. *Neurology* 1984;34:129.
- 30 Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986;36:1363-6.
- 31 Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993;16:572-7.
- 32 The Atlas Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993;16:749-59.
- 33 Montplaisir J, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T and Dement WB, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, London: W. B. Saunders; 1989. p. 402-9.
- 34 Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night to night variability in sleep apnea and sleep related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340-8.
- 35 Coleman RM, Pollack CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-21.
- 36 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496-500.
- 37 Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep* 1990;13:155-66.
- 38 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985;40:419-25.
- 39 Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J. Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. *Neurology* 1993;43:2134-6.
- 40 Culpepper WJ, Badia P, Shaffer J. Time-of night patterns in PLMS activity. *Sleep* 1992;15:306-11.
- 41 Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 1992;42:1371-4.
- 42 Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Pattern of muscle activity in legs in sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. *Eur Neurol* 1997;38:113-8.
- 43 Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical disturbance? *Sleep* 1997;19:219-23.
- 44 Ohanna N, Peled R, Rubin A, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements in sleep: Effect of clonazepam treatment. *Neurology* 1985;35:408-11.
- 45 Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movements (plm): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993;16:572-7.
- 46 Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994;17:733-8.
- 47 Broughton R, Tolentino MA. Fragmentary pathological myoclonus in NREM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:303-9.
- 48 Fry JM, Di Phillipa MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;96:89-91.
- 49 Blättler W, Mühlemann M. Restless legs und nächtliche Beinkrämpfe. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:115-7.
- 50 Mountfield JA. Restless leg syndrome relieved by cessation of smoking. *Can Med Ass J* 1985;133:426-7.
- 51 Lavigne GJ, Lobbezoo F, Rompré PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997;20:290-3.
- 52 Walters AS, Picchiatti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994;11:241-5.
- 53 Aldrich MS, Shipley JE. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:192-6.
- 54 Picchiatti DL, Walters AS. Attention-deficit hyperactivity disorder and periodic limb movement disorder in childhood [Abstract]. *Sleep Res*. 1994;23:303.
- 55 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
- 56 Silber MH. Restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:261-4.
- 57 Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
- 58 Walters AS, Hening W. Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:225-37.
- 59 French L. Restless legs syndrome. *J Fam Pract* 1997;44:242.
- 60 Walters AS, Picchiatti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-20.
- 61 Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11:389-94.
- 62 Mignot E. Behavioral genetics '97. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:1289-302.
- 63 Johnson W, Walters A, Lehner T, Coccagna G, Ehrenburg B, Lazzarini A, et al. Affecteds only linkage analysis of autosomal dominant restless legs syndrome. *Sleep Res* 1992;21:214.
- 64 Salvi F, Montagna P, Plasmati R, Rubboli G, Cirignotta F, Veilleux M, et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:522-5.
- 65 Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-2.
- 66 O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age and ageing* 1994;23:200-3.

- 67 Botez MI, Lambert B. Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy [letter]. *N Engl J Med* 1977;297:670.
- 68 Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *Br Med J* 1988;297:1101-2.
- 69 McParland P, Pearce JM. Restless leg syndrome in pregnancy [letter]. *Br Med J* 1988;297:1543.
- 70 Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966;16:359-61.
- 71 Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation – a case report. *Clin Transpl* 1986;138.
- 72 Machtey I. Restless legs and latent diabetes. *Br Med J* 1971;1:726.
- 73 Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:60-3.
- 74 Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1986;292:659-60.
- 75 Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *Br Med J* 1996;312:1339.
- 76 Heinze EG, Frame B, Fine G. Restless legs and orthostatic hypotension in primary amyloidosis. *Arch Neurol* 1967;16:497-500.
- 77 Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary sjögrens syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:1072-6.
- 78 Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy [letter]. *Sleep* 1996;19:825-6.
- 79 Hemmer B, Riemann D, Glocker FX, Lucking CH, Deuschl G. Restless legs syndrome after a borrelia-induced myelitis. *Mov Disord* 1995;10:521-2.
- 80 Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477-81.
- 81 Schönbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M. Restless legs und Schlafapnoesyndrom – zufällige Koinzidenz oder kausale Beziehung? *Nervenarzt* 1990;61:306-11.
- 82 Odegaard K. Restless legs and pulmonary disease. *Br Med J* 1971;1:670.
- 83 Spillane JD. Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. *Br Med J* 1970;4:796-8.
- 84 Banerji NK, Hurwitz LJ. Restless legs syndrome, with particular reference to its occurrence after gastric surgery. *Br Med J* 1970;4:774-5.
- 85 Harvey JC. Cholesterol crystal microembolization: a cause of the restless leg syndrome. *South Med J* 1976;69:269-72.
- 86 Popkin RJ. Restless legs. *J Am Geriatr Soc* 1963;11:570-3.
- 87 Lerner AJ, Allen CM. Hereditary essential tremor and restless legs syndrome [letter]. *Postgrad Med J* 1997;73:254.
- 88 Schlienger JL. Syndrome des membres inférieurs impatiens dû à une hypothyroïdie modérée. *La Presse Med* 1985;14:791.
- 89 Chebili S. SIDA et syndrome d'Ekbom. *Soins Psychiatr* 1990;30-3.
- 90 Blom S, Ekblom KA. Comparison between akathisia developing on treatment with phenothiazine derivatives and the restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1961;170:689-94.
- 91 Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991;30:1167-70.
- 92 Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989;155:415-7.
- 93 Morgan LK. Restless limbs: a commonly overlooked symptom controlled by «valium». *Med J Aust* 1967;2:589-94.
- 94 Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:151-4.
- 95 O'Sullivan RL, Greenberg DB. H2 Antagonists, restless leg syndrome, and movement disorders. *Psychosomatics* 1993;34:530-2.
- 96 O'Keefe ST, Lavan JN. Restless legs syndrome precipitated by cessation of vasodilator therapy. *Ir Med J* 1994;87:22-3.
- 97 Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:145-50.
- 98 Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996;11:710-4.
- 99 Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (Nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986;19:168-73.
- 100 Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
- 101 Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:95-103.
- 102 Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9.
- 103 Lang AE. Restless legs syndrome and parkinson's disease: insights into pathophysiology. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:476-8.
- 104 Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991;31:41-3.
- 105 Hening WA, Walters AS and Chokroverty S. A test for circadian variability of the restless legs syndrome in patients treated with opioids [abstract]. *Neurosci Abstr* 1988;14:908.
- 106 Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-9.
- 107 Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-62.
- 108 Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.

-
- 109 Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G. The treatment of the restless leg syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992;15:391-5.
-
- 110 Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1996;19:801-10.
-
- 111 Lin S, Kaplan J, Burger C, Fredrickson P. The effect of pergolide on the treatment of resistant restless legs syndrome. *Sleep Res* 1995;24:277.
-
- 112 Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA. Pergolide in the management of restless legs syndrome: An extended study. *Sleep* 1997;20:878-82.
-
- 113 Trenkwalder C, Winkelmann J, Stiasny K, Wetter T and Oertel WH. Treatment of the restless legs syndrome with pergolide [abstract]. *Neurology* 1997;48:A360.
-
- 114 Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:455-8.
-
- 115 Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexol in treatment of resistant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:497-500.
-
- 116 Estivil E, de la Fuente V, Barraquer A, Cilveti R. Use of ropinirol as a treatment of 10 patients with the restless legs syndrome [abstract]. *J Sleep Res* 1998;7:160.
-
- 117 Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ. Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am J Psychiatry* 1984;141:993-5.
-
- 118 Hening WA, Walters AS. Successful long-term therapy of restless legs syndrome with opioid medication [abstract]. *Sleep Res* 1989;18:241.
-
- 119 Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-32.
-
- 120 Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters K. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-23.
-
- 121 Telstadt W, Sorensen O, Larsen S, Lillevoid PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study. *Br Med J* 1984;288:444-6.
-
- 122 Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:148-51.
-
- 123 Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (neurontin) [letter]. *Sleep* 1996;19:224-6.
-
- 124 Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52-8.
-
- 125 Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann Neurol* 1984;15:234-9.