

Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. Min-Suk Yoon
Dienstort: Evangelisches Krankenhaus Hattingen
Klinik für Neurologie und Stroke Unit

Klinische, elektrophysiologische und nervensonographische Charakterisierung einer
Patientenkohorte mit Restless-Legs-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr- Universität Bochum

vorgelegt von
Miriam Wilma Fels
aus Mönchengladbach
2018

Dekan: Hr. Prof. Dr. med. Ralf Gold

Referent: Hr. Prof. Dr. med. Min-Suk Yoon

Korreferent: Hr. Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Höffken

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2019

Für meine Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 DEFINITION RESTLESS-LEGS-SYNDROM	6
1.2 EPIDEMIOLOGIE	6
1.3 PATHOGENESE	6
1.3.1 PRIMÄRES (IDIOPATHISCHES) RESTLESS-LEGS-SYNDROM	7
1.3.1.1 GENETIK	7
1.3.1.2 DOPAMIN	8
1.3.1.3 EISEN	9
1.3.1.4 WEITERE BETEILIGTE NEUROTRANSMITTERSYSTEME	10
1.3.2 SEKUNDÄRES (SYMPTOMATISCHES) RESTLESS-LEGS-SYNDROM	11
1.4 RESTLESS-LEGS-SYNDROM UND POLYNEUROPATHIEN	13
1.5 VERLAUF	14
1.6 DIAGNOSTIK	14
1.6.1 ESSENTIELLE KRITERIEN	14
1.6.2 UNTERSTÜTZENDE KRITERIEN	15
1.6.3 ASSOZIIERTE KRITERIEN	15
1.6.4 DIAGNOSEINDEX	15
1.7 THERAPIE	16
1.7.1 GENERELLES ZUR THERAPIE	16
1.7.2 THERAPIE-EMPFEHLUNGEN DER IRLSSG	17
1.7.3 THERAPIE BEI KOMPLIKATIONEN	18
2 ZIELSETZUNG	19
2.1 PRIMÄRER ENDPUNKT	19
2.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	19
3 PROBANDEN UND METHODEN	20
3.1 STUDIENDESIGN	20
3.2 PATIENTEN UND PROBANDEN	20

3.3	GERÄTE	20
3.4	METHODEN	21
3.4.1	ABLAUF	21
3.4.2	ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG	21
3.4.3	NERVENSONOGRAPHIE	22
3.4.3.1	AKTUELLE STUDIENLAGE	24
3.4.3.2	STUDIE	25
3.4.4	ELEKTRONEUROGRAPHIE	26
3.4.4.1	AKTUELLE STUDIENLAGE	27
3.4.4.2	STUDIE	27
3.5	STATISTISCHE BERECHNUNGEN	28
4	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>29</u>
4.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN	29
4.2	KLINISCHE BEFUNDE	29
4.3	BEFUNDE DER ELEKTRONEUROGRAPHIE	34
4.4	BEFUNDE DER NERVENSONOGRAPHIE	39
4.5	KORRELATION ZWISCHEN KLINISCHEN, ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UND NERVENSONOGRAPHISCHEN PARAMETERN	43
4.6	VERSORGUNGSSITUATION	43
5	<u>DISKUSSION</u>	<u>44</u>
5.1	STUDIE	44
5.1.1	ANALYSE IM HINBLICK AUF ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA	45
5.1.2	ANALYSE IM HINBLICK AUF POLYNEUROPATHIEN	47
5.1.3	NERVENSONOGRAPHIE	52
5.2	METHODENKRITIK	54
5.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN	54
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>56</u>
7	<u>QUELLENVERZEICHNIS</u>	<u>57</u>
8	<u>ANHANG</u>	<u>63</u>

Abkürzungsverzeichnis

Chr.	<u>C</u> hromosom
CIDP	<u>C</u> hronisch <u>i</u> nflammatorisch <u>d</u> emyelinisierende <u>P</u> olyneuropathie
CMT	<u>C</u> harcot- <u>M</u> arie- <u>T</u> ooth-Polyneuropathie
CSA	<u>C</u> ross <u>s</u> ectional <u>a</u> rea (Englisch): Querschnittsfläche
DA	<u>D</u> opamin <u>a</u> gonist
DAT	<u>D</u> opamin <u>t</u> ransporter
ENG	<u>E</u> lektroneurographie
iRLS	<u>I</u> diopathisches, primäres <u>R</u> estless- <u>L</u> egs- <u>S</u> yndrom
IRLSSG	<u>I</u> nternational <u>R</u> estless <u>L</u> egs <u>S</u> yndrome <u>S</u> tudy <u>G</u> roup
MRT	<u>M</u> agnetresonanz <u>t</u> omographie
MS	<u>M</u> ultiple <u>S</u> klerose
N.	<u>N</u> ervus (Lateinisch): Nerv
Nn.	<u>N</u> ervi (Lateinisch): Nerven
ns	<u>N</u> icht <u>s</u> ignifikant
NSS	<u>N</u> europathie- <u>S</u> ymptom- <u>S</u> core
PLM	<u>P</u> eriodic <u>L</u> imb <u>M</u> ovement
PNP	<u>P</u> olyneuropathie
PS	<u>P</u> arkinson <u>S</u> yndrom
RLS	<u>R</u> estless- <u>L</u> egs- <u>S</u> yndrom
SN	<u>S</u> ubstantia <u>n</u> igra
sRLS	<u>S</u> ekundäres, symptomatisches <u>R</u> estless- <u>L</u> egs- <u>S</u> yndrom

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 BETEILIGTE AREALE DES ZNS NACH [9]	7
ABBILDUNG 2 DOPAMIN-TAGESVERLAUF NACH [27].....	9
ABBILDUNG 3 THERAPIESCHEMA NACH [37].....	16
ABBILDUNG 4 STUDIENABLAUF	21
ABBILDUNG 5 PERIPHERER NERV NACH [67].....	22
ABBILDUNG 6 B-BILD-SONOGRAPHIE DES N. TIBIALIS, LINKS, HÖHE KNIEKEHLE.....	23
ABBILDUNG 7 KORRELATION DES RLS SCHWEREGRADS MIT DER AMPLITUDE DES N. TIBIALIS.....	35
ABBILDUNG 8 NETZWERKERKRANKUNG	44

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 NERVENSONOGRAPHIE, LANDMARKEN	24
TABELLE 2 REFERENZWERTE NERVENSONOGRAPHIE.....	25
TABELLE 3 REFERENZWERTE DER ELEKTRONEUROGRAPHIE	28
TABELLE 4 REFERENZWERTE DER SCHWEREGRADEINTEILUNG DER POLYNEUROPATHIEN.....	28
TABELLE 5 P-WERTE	28
TABELLE 6 DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	29
TABELLE 7 KLINISCHE BEFUNDE	30
TABELLE 8 PRIMÄRES RLS.....	31
TABELLE 9 SEKUNDÄRES RLS.....	32
TABELLE 10 GESAMTERGEBNISSE ENG	34
TABELLE 11 ENG PRIMÄRES RLS.....	36
TABELLE 12 ENG SEKUNDÄRES RLS.....	37
TABELLE 13 GESAMTBEFUNDE NERVENSONOGRAPHIE	39
TABELLE 14 NERVENSONOGRAPHIEBEFUNDE IRLS	40
TABELLE 15 NERVENSONOGRAPHIEBEFUNDE SRLS.....	41

1 Einleitung

1.1 Definition Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS), auch als Willis-Ekbom-Disease bezeichnet, ist eine sensomotorische Erkrankung. Bereits 1685 wurde das Krankheitsbild durch Thomas Willis erwähnt. Die Zusammenfassung als eigenständiges Syndrom erfolgte jedoch erstmalig im Jahr 1945 durch Karl-Axel Ekbom [59]. Das Restless-Legs-Syndrom ist gekennzeichnet durch einen unwillkürlichen Bewegungsdrang der Beine, seltener auch der Arme, welcher meist in Kombination mit Parästhesien der betroffenen Extremitäten, wie beispielsweise Kribbeln, Ziehen oder Stechen bis hin zu krampfartigen Beschwerden, auftritt. Diese Beschwerden treten ausschließlich in Ruhe, d.h. sitzend oder liegend sowie bei Inaktivität auf. Die Symptomatik wird insbesondere abends und während der Nacht verstärkt. Die Bewegung der betroffenen Extremitäten führt zu einer Linderung der Beschwerden. Diese Kriterien wurden von der 1995 gegründeten International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), deren Arbeitsauftrag die Publikationen standardisierter und international geltender Richtlinien ist, festgelegt [9].

1.2 Epidemiologie

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine in den westlichen Industrienationen häufig vorkommende neurologische Erkrankung, deren Prävalenz in der erwachsenen Population zwischen 2 - 15 % liegt. In Deutschland sind ca. 4 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen [17]. Jedoch wird das Restless-Legs-Syndrom häufig nicht als solches wahrgenommen oder von Ärzten übersehen und aus diesem Grunde nicht diagnostiziert, sodass eine höhere Dunkelziffer vermutet wird [8, 14, 75]. Frauen sind durchschnittlich doppelt so häufig betroffen wie Männer [8, 21, 59]. Neben Erwachsenen können auch Kinder und Jugendliche von einem RLS betroffen sein. Für diese Altersgruppe wird eine Prävalenz von ca. 2 % beschrieben [60].

1.3 Pathogenese

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine multifaktorielle Netzwerkerkrankung, deren Pathogenese komplex und noch nicht vollständig geklärt ist. Neben Dysregulationen unterschiedlicher zerebraler Stoffwechselwege, werden Dysfunktionen verschiedener Areale des zentralen und peripheren Nervensystems als wichtige Bestandteile in der Entstehung der Erkrankung vermutet. Es wird eine primäre (idiopathische) Form des Restless-Legs-Syndroms von einer sekundären (symptomatischen) Form des Restless-Legs-Syndroms unterschieden.

1.3.1 Primäres (idiopathisches) Restless-Legs-Syndrom

Verantwortlich für die primäre (idiopathische) Form des Restless-Legs-Syndroms (iRLS) sind sowohl genetische Prädispositionen als auch Dysregulationen des Dopamin- und Eisenstoffwechsels sowie Fehlfunktionen verschiedener Areale des Gehirns. Zu diesen Regionen werden vor allem die Basalganglien, insbesondere die Substantia nigra (SN), der motorische und prämotorische Kortex sowie die Pyramidenbahnen gezählt (vgl. Abbildung 1) [76].

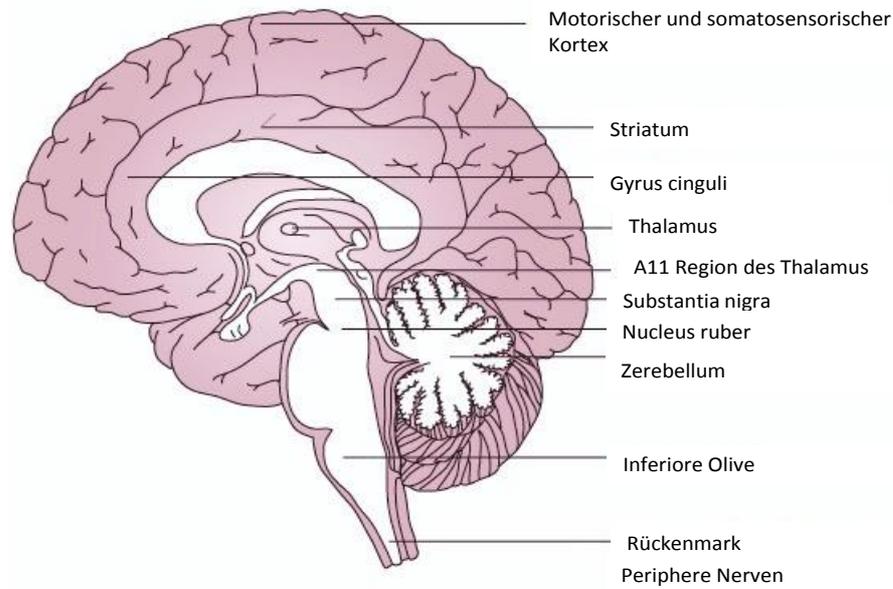


Abbildung 1 Beteiligte Areale des ZNS nach [9]

1.3.1.1 Genetik

Es ist anzunehmen, dass genetische Komponenten einen großen Einfluss haben, da nicht nur bei bis zu 50 % der betroffenen Patienten eine positive Familienanamnese zu eruieren ist, sondern auch Zwillingsstudien eine Erbllichkeit von bis zu 50 % aufgezeigt haben [21, 84].

In Kopplungsstudien wurden acht Genloci identifiziert, die mit dem Restless-Legs-Syndrom assoziiert werden. Diese Regionen sind: *RLS1* (Chromosom (Chr.) 12q), *RLS2* (Chr. 14q), *RLS3* (Chr. 9p), *RLS4* (Chr. 2q), *RLS5* (Chr. 20p), *RLS6* (Chr. 4q), *RLS7* (Chr. 17p) sowie *RLS8* (Chr. 19p). Der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem oder mehreren dieser Genloci und dem Auftreten des Restless-Legs-Syndroms existiert bislang nicht [77, 84].

Mit Hilfe genomweiter Assoziationsstudien konnten bislang fünf Genvariationen identifiziert werden, denen eine signifikante Assoziation mit der Entstehung des Restless-Legs-Syndroms nachgewiesen wurde: *MEIS1* (Chr. 2), *BTBD9* (Chr. 6), *PTPRD* (Chr. 9), *SKOR1/MAP2K5/LBXCOR1* (Chr. 15) und *TOX3* (Chr. 16) [21, 28, 76]. Personen, die entweder die entsprechenden Genvariationen des *MEIS1*, *BTBD9* oder *SKOR1/MAP2K5/LBXCOR1* in ihrem Genom tragen, haben

ein um 50 % erhöhtes Risiko an einem Restless-Legs-Syndrom zu erkranken. Homozygote Träger aller drei Varianten haben ein 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Restless-Legs-Syndroms [84].

Inwiefern die einzelnen Genmutationen Einfluss auf die Pathogenese des Restless-Legs-Syndroms haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Bekannt ist bislang, dass die Gene *MEIS1*, *BTBD9* und *SKOR1/MAP2K5/LBXCOR1* wichtig für die embryonale Entwicklung, insbesondere die Ausbildung der Extremitäten und des ZNS, sind. Weitere bekannte Funktionen dieser Gene sind Anhang 1 zu entnehmen.

1.3.1.2 Dopamin

Eine deutliche Besserung der RLS-Symptomatik nach Gabe von L-DOPA beziehungsweise Dopaminagonisten und eine Verschlechterung der Symptomatik durch Dopaminantagonisten führt zu der Annahme, dass eine Dysregulation des dopaminergen Systems an der Pathogenese beteiligt ist. Bekannt ist, dass dem Restless-Legs-Syndrom keine Degeneration dopaminergener Neurone zugrunde liegt. Diese Tatsache unterscheidet das Restless-Legs-Syndrom beispielsweise grundlegend von einem Parkinson-Syndrom, bei dem es zu einer Degeneration nigrostriataler Neurone kommt, was im Jahr 2003 erstmalig durch Connor et al. nachgewiesen wurde [20]. Allen et al. konnten demonstrieren, dass im Liquor betroffener RLS-Patienten kein Mangel an Dopaminmetaboliten, sondern eine erhöhte Konzentration jener vorliegt [5].

PET-Studien ergaben teils kontroverse Ergebnisse im Hinblick auf das Bindungspotential der Dopamin D₂Rezeptoren. Es wird davon ausgegangen, dass bei RLS-Patienten eine Erhöhung der Konzentration des striatalen Dopamins vorliegt. Dieser Zustand führt möglicherweise konsekutiv zu einer Herabregulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren und somit folglich zum Auftreten des Restless-Legs-Syndroms [2, 30].

Die Dopamin-Sekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, der für die tageszeitabhängige Variabilität der RLS-Symptomatik verantwortlich ist. Die Dopamin-Aktivität nimmt im Tagesverlauf progredient ab und hat ihren Tiefpunkt am späten Abend beziehungsweise in der frühen Schlafphase. Erreicht die Dopamin-Konzentration eine kritische Grenze, wird ein Auftreten der RLS-Symptomatik getriggert, sodass es besonders bei späteren Tageszeiten zum Auftreten beziehungsweise einer Verstärkung der Symptomatik kommt. Eine protektive Periode besteht während der späteren Schlafphase und am frühen Morgen, während der für gewöhnlich keine Symptome auftreten (vgl. Abbildung 2) [27].

Werden Dopaminagonisten oder L-DOPA-Präparate am Abend verabreicht, so kommt es zu einem Anstieg der Dopaminaktivität über die kritische Grenze hinweg und auf diese Weise zu einer Verbesserung der Symptomatik. Werden diese Medikamente jedoch über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann eine Desensibilisierung der Rezeptoren beobachtet werden, die eine gewisse Toleranz entwickeln und zu einem negativen Feedback führen. Daraus resultiert, dass die zelluläre Dopamin-Synthese gedrosselt wird, sodass die Dopamin-Aktivität wieder abnimmt. Folglich fällt die Dopaminkonzentration im Tagesverlauf erheblich ab, dessen Konsequenzen eine verstärkte Medikamententoleranz und eine gravierendere nächtliche Symptomatik sind. Zusätzlich sinkt die Dopamin-Aktivität bereits zu einem früheren Zeitpunkt unter die kritische Grenze. Dieser Prozess bewirkt ein verfrühtes und verstärktes Einsetzen der Symptomatik (vgl. Abbildung 2) [27].

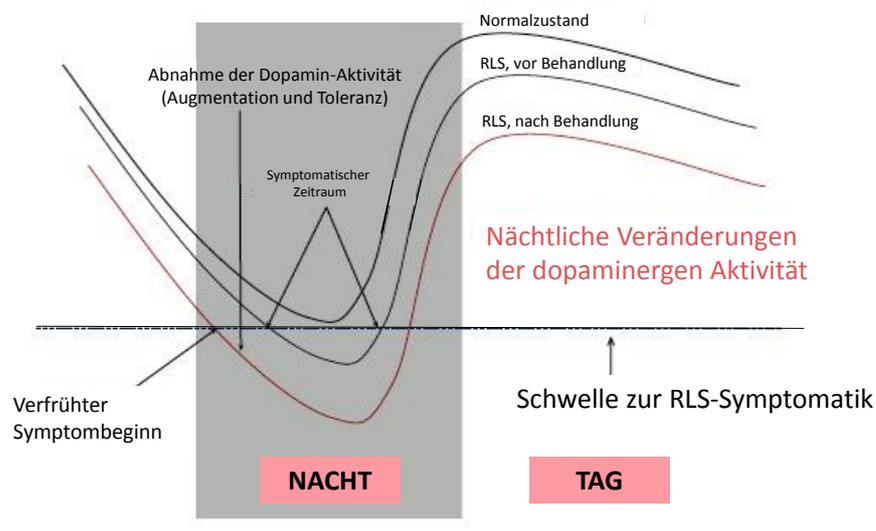


Abbildung 2 Dopamin-Tagesverlauf nach [27]

1.3.1.3 Eisen

Ergebnisse unterschiedlicher neuropathologischer, bildgebender sowie autoptischer Studien legen die Vermutung nahe, dass sowohl eine gestörte zerebrale Eisenaufnahme als auch eine gestörte Expression von Eisentransportproteinen wesentlich an der Pathogenese beteiligt sind. So postulierten zu Beginn der 50er Jahre Nordlander et al. erstmalig einen Zusammenhang zwischen Erkrankungen, die zu einer verminderten Verfügbarkeit von Eisen im Körper, insbesondere im Gehirn, führen und dem vermehrten Auftreten einer RLS-Symptomatik. Bei bis zu 43 % der RLS-Patienten liegt ein Eisenmangel vor [58]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die orale oder intravenöse Eisensubstitution zu einer Besserung der Beschwerden führt [23, 24]. Es wird vermutet, dass niedrige Eisenspiegel (<50 ng/ml) generell mit der Entstehung und Beschwerdeprogredienz des Restless-Legs-Syndroms zusammenhängen [21, 35].

Earley et al. fanden im Liquor von RLS-Patienten erniedrigte Ferritin- und erhöhte Transferrinwerte. Die entsprechenden Serumwerte unterschieden sich nicht signifikant von denen gesunder Probanden [26]. Eine MRT-Studie konnte in der Substantia nigra signifikant und im Putamen mit etwas geringerer Signifikanz verminderte Eisenkonzentrationen darstellen. Diese Ergebnisse waren jeweils proportional zum Schweregrad des Restless-Legs-Syndroms [7]. Earley et al. demonstrierten mittels einer weiteren MRT-Studie, dass vor allem Patienten mit einem früh einsetzenden Restless-Legs-Syndrom niedrige Eisenspiegel in der Substantia nigra aufwiesen [25]. In Neuromelanin-Zellen der Substantia nigra wurden deutlich erniedrigte Konzentrationen von Eisentransportproteinen, des divalenten Metalltransporter-Proteins 1 und des Metalltransporters 1, gefunden. Diese entsprechen einer nicht ausreichenden Hochregulation der Proteine als Reaktion auf einen lokalen Eisenmangel. Folge ist ein gestörter Transport des Eisens in Neuronen [1].

Weiterhin wird angenommen, dass Eisenmangel zu einer verringerten Überlebenszeit dopaminerger Zellen führt [73]. Eisen ist ein Co-Faktor für die Synthese der zytosolischen Tyrosinhydroxylase, sodass niedrige Eisenspiegel durch Störung der Dopaminsynthese verminderte Dopamin-Konzentrationen zur Folge haben [7]. Eine dysfunktionale Eisenaufnahme dopaminerger Neurone führt zu einer Störung der Dopamin-Synthese und beziehungsweise oder der Regulation von Dopamin-Transportern und -Rezeptoren [43].

1.3.1.4 Weitere beteiligte Neurotransmittersysteme

Ein weiteres an der Pathogenese beteiligtes Neurotransmittersystem ist das glutamaterge System.

A2 δ -Agonisten wie Gabapentin, Pregabalin oder Gabapentin-Enacarbil, die zur Therapie des Restless-Legs-Syndroms eingesetzt werden, vermindern die Glutamat-Freisetzung. Allen et al. wiesen 2013 bei RLS-Patienten eine vermehrte glutamaterge Aktivität des Thalamus mit Hilfe von MRT-Untersuchungen nach. Deshalb wird u. a. ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nächtlichen Arousals, die zu Schlafstörungen führen und einer verminderten thalamo-kortikalen Aktivität vermutet [6].

Opioide haben sich als effektive Therapeutika erwiesen, sodass zusätzlich eine Fehl- und beziehungsweise oder Unterfunktion der opioidergen Systems wahrscheinlich ist [79]. Opioide zeigen einen protektiven Effekt auf dopaminerge Zellen [73]. Hinweise auf ein Defizit an endogenen Opioiden erbrachten zum Beispiel die Ergebnisse von Walters et al. aus dem Jahr 2009. Sie zeigten in einer post-mortem-Studie eine signifikant verminderte Konzentration von β -

Endorphinen und Met-Enkephalin im Thalamus von RLS-Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten [80].

Der negative Effekt von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf die RLS-Symptomatik, erklärt die Annahme, dass der Neurotransmitter Serotonin an der Pathogenese des Restless-Legs-Syndroms beteiligt ist. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin in einem erhöhten Risiko für ein Restless-Legs-Syndrom resultiert, sodass eine Dysregulation eine Verschlechterung der Symptomatik zur Folge hat, da vermutet wird, dass es an der dopaminergen Transmission im nigrostriatalem System beteiligt ist und zusätzlich Einfluss auf die Aktivität von Vorderhornzellen und sensiblen Neuronen hat [42].

1.3.2 Sekundäres (symptomatisches) Restless-Legs-Syndrom

In Folge anderer Erkrankungen kann sich das Restless-Legs-Syndrom als sekundäre (symptomatische) Verlaufsform (sRLS) manifestieren. Eine Behandlung der ursächlichen Erkrankungen führt in der Regel zur Regression des Restless-Legs-Syndroms, weshalb es aus therapeutischer Sicht von essentieller Bedeutung ist, zugrundeliegende Erkrankungen zu identifizieren. In der Literatur werden unterschiedliche potentielle sekundäre Ursachen diskutiert. Neben Eisenmangel (vgl. Abschnitt 1.3.1.3) und Polyneuropathien (vgl. Abschnitt 1.4) zählen exemplarisch folgende Ursachen:

KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN/ KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN: Es wird kontrovers diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen dem sRLS und kardiovaskulären Risikofaktoren beziehungsweise Erkrankungen besteht. Insgesamt sprechen die Ergebnisse diverser Studien für eine positive Korrelation. In großen Studien aus dem Jahr 2013 mit 30262 weiblichen und 22786 männlichen Teilnehmern aus den USA, wiesen Winter et al. für Frauen eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines RLS und unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und verringerter körperlicher Betätigung nach. Es zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen den zentralen kardiovaskulären Erkrankungen (Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt und Schlaganfall) und einem RLS [86]. Bei den männlichen Studienteilnehmern fanden sie keine starken positiven Korrelationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und RLS. Myokardinfarkte und Schlaganfälle wiesen eine Assoziation mit dem RLS auf [85]. De Vito et al. beschrieben eine positive Korrelation zwischen Adipositas und Hypercholesterinämie mit RLS und eine negative Korrelation zwischen arteriellem Hypertonus und RLS [22]. Patienten, die an einer generalisierten oder abdominellen

Adipositas leiden, haben eine 40-70 % erhöhte Wahrscheinlichkeit an RLS zu erkranken [22, 29, 85, 86].

MEDIKAMENTE: Bislang wurde eine Vielzahl von Medikamenten identifiziert, denen ein kausaler Zusammenhang mit der Entstehung der Beschwerden zugeordnet wurde. Dazu zählen vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sowie weitere Neuroleptika (vgl. Abschnitt 1.4.1.3, vgl. Anhang 3) [56, 78].

MULTIPLE SKLEROSE: Die Prävalenzen für eine Komorbidität zwischen Multipler Sklerose (MS) und RLS variieren zwischen 13,3 % - 65,1 % [69, 70]. Der Ursprung wird in unterschiedlichen gestörten Stoffwechselprozessen vermutet. Durch den entzündlichen Prozess im Körper bei einer MS kommt es zum einen zur Aktivierung von NO-Synthetasen und damit zu einer gesteigerten Produktion von NO, welches wiederum die Bildung Myelin-bildender Proteine supprimiert, woraus eine verminderte Myelinisierung resultiert. Diese führt dann zu den Beschwerden der MS und des RLS [69]. Zum anderen bildet der Körper vermehrt Zytokine, welche eine verringerte Freisetzung von intrazellulär gespeichertem Eisen bewirken. Durch den Eisenmangel wird weniger Dopamin produziert, sodass dies potentiell ein RLS auslösen kann [69]. Zusätzlich können Demyelinisierungen von Neuronen der A11-Region zu einer Dysfunktion des dopaminergen Stoffwechsels führen. Dies scheint bei Patienten mit spinalen Läsionen eine Rolle zu spielen [40].

MIGRÄNE: Die Prävalenz eines RLS bei vorliegender Migräne wird auf 8,7- 39,0 % geschätzt und die Prävalenz von Migräne bei einem RLS auf 15,1 - 62,6 % [68]. An der Pathogenese der Migräne sind die zerebralen Gefäße beteiligt. Zusätzlich wird postuliert, dass es während einer Migräne-Attacke zu einer Freisetzung von Dopamin aufgrund einer Hypersensitivität der Dopaminrezeptoren (DR) bei einem sonst bestehenden Dopamindefizit kommt. Zu Beginn einer Migräneattacke werden hypersensitive zentrale präsynaptische DR durch niedrige Plasmakonzentrationen des Dopamins stimuliert. Dies führt zu Prodromalsymptomen wie Gähnen oder Schläfrigkeit. Steigende Dopaminkonzentrationen, die jedoch nicht ausreichend hoch sind, um eine trigeminovaskuläre Aktivierung zu inhibieren, stimulieren wiederum postsynaptische DR, die zu Übelkeit, Erbrechen und niedrigen Blutdruckwerten führen [12]. Zusätzlich gibt es eine mögliche sekundäre Beteiligung des Eisenstoffwechsels bei Migränepatienten. Hinweise auf eine Beteiligung des Eisens demonstrierten Kruit et al. in einer MRT-Studie, die eine Akkumulation von zerebralem Eisen zeigte [50].

DEPRESSION: Als ursächlich für die Entwicklung eines RLS bei Patienten, die an einer depressiven Erkrankung leiden, wird u. a. eine dopaminerge Unterfunktion vermutet. Zusätzlich werden

gemeinsame genetische Veränderungen nicht ausgeschlossen. Eine weitere mögliche Verbindung zwischen diesen Erkrankungen bilden Begleiterscheinungen des RLS wie beispielsweise eine ausgeprägte Müdigkeit. Li et al. konnten ein erhöhtes Risiko für an RLS- erkrankten Frauen für die Entwicklung von Depressionen zeigen [51].

SCHWANGERSCHAFT: Während der Schwangerschaft kommt es in 10 - 34 % zum Auftreten eines RLS. Postpartal wird in der Regel ein komplettes Sistieren des Beschwerdekompleses beschrieben, zu einem geringen Teil persistiert das RLS. Es wird davon ausgegangen, dass der erhöhte Eisenbedarf während der Schwangerschaft, bei beispielsweise ungenügender Zufuhr, zu niedrigen Hämoglobinwerten führt. Zusätzlich kann es zum Auftreten von Vitamindefiziten kommen. Diese Faktoren werden als potentielle Faktoren für die Pathogenese des RLS angesehen werden. Eine positive Familienanamnese und hohe Östrogenspiegel während der Schwangerschaft werden als weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines mit der Schwangerschaft assoziiertes RLS angesehen [21, 37].

Zusätzlich zu der Tatsache, dass einzelne Erkrankungen zu dem Beschwerdebild des Restless-Legs-Syndroms führen können, wurde festgestellt, dass mit steigenden Komorbiditäten das Risiko für ein Restless-Legs-Syndrom steigt. Der Zusammenhang zwischen Komorbidität und Inzidenz des RLS ist höher als der zwischen Komorbidität und Prävalenz von Restless-Legs-Syndromen. Dies führt zu der Annahme, dass sich das Restless-Legs-Syndrom vor allem auf bereits bestehenden Erkrankungen aufлагert. Das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und Komorbiditäten beeinflusst möglicherweise das Alter bei Symptombeginn und den Schweregrad des RLS [59].

1.4 Restless-Legs-Syndrom und Polyneuropathien

Als weitere ursächliche Erkrankung für ein Restless-Legs-Syndrom werden die Polyneuropathien diskutiert. Der genaue Kausalzusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen ist noch nicht vollständig aufgeklärt. So variieren die Angaben der Prävalenzen, die in der Literatur zu finden sind. Es zeigte sich eine weite Spannbereite zwischen 5,2 - 54 %. Die Prävalenzen sind je nach zugrundeliegender Form der Neuropathie unterschiedlich. Bei Patienten mit einer chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) konnte in einer Studie von Rajabally et al. eine Prävalenz von bis zu 40 % gezeigt werden [64]. Hattan et al. beschrieben für die hereditäre motorisch- sensible Neuropathie Typ 2 und die hereditäre sensorische und autonome Neuropathie höhere Prävalenzen für ein zusätzlich vorliegendes RLS als für andere Polyneuropathien (19,4 % bei hereditären PNPs vs. 9,2 % bei erworbenen PNPs) [41]. Allgemein geben Patienten, die an einer Polyneuropathie leiden, oft schmerzhafte Dysästhesien an. Als

Erklärung für die Entstehung der Symptomatik werden potentiell gestörte absteigende, dopaminerge Leitungsbahnen und eine zusätzlich geschädigte periphere sensible Modulation in Betracht gezogen. Alternativ wird eine Schädigung der C-Fasern („Small fiber“) als ursächlich vermutet [13, 34].

So liefert die genaue Untersuchung der peripheren Nerven wertvolle Informationen. Die Nerven können zum einen durch die bewährte Elektroneurographie untersucht werden. Zum anderen etabliert sich zunehmend die Nervensonographie als wichtige Methode. Es ließen sich sowohl für demyelinisierende als auch für nicht-demyelinisierende Neuropathien morphologische Veränderungen darstellen [46, 48, 49, 61, 62].

1.5 Verlauf

In der Mehrheit der Fälle zeigt das Restless-Legs-Syndrom einen schleichenden Verlauf, wobei auch Fälle mit raschem Progress bekannt sind. Zusätzlich wird zwischen einer früher einsetzenden „Early“- und später einsetzenden „Late“-Onset-Form unterschieden. Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine genauen Cut-Off-Werte, um zwischen diesen beiden Formen zu differenzieren. Empirische Cut-Off-Werte liegen zwischen 30 -45 Jahren. Kennzeichen einer frühen Manifestation sind im Vergleich zur späten Manifestation:

- geringere Schwere des Restless-Legs-Syndroms,
- langsamerer Progress,
- positive Korrelation mit positiver Familienanamnese,
- vermehrte Restless-Legs-Syndrom-Symptomatik in den Armen,
- häufiger primäres Restless-Legs-Syndrom,
- höherer Index an periodischen Beinbewegungen mit Mikroarousals,
- erhöhte Periodic-Limb-Movements im Wachzustand,
- geringerer Zusammenhang mit Eisenmangel [3].

Manifestiert sich die Krankheit in höherem Alter, so handelt es sich häufiger um eine sekundäre Form [83].

1.6 Diagnostik

1.6.1 Essentielle Kriterien

Allen et al. beschreiben essentielle, obligate Kriterien, um die Diagnose eines RLS stellen zu können:

1. Bewegungsdrang der Beine, ggf. auch der Arme, meist in Verbindung mit unangenehmen Missempfindungen der betroffenen Extremität(en);
2. Auftreten beziehungsweise Verstärkung in Ruhesituationen;
3. Besserung beziehungsweise Beseitigung der Beschwerden durch Bewegung;
4. Zunahme der Beschwerden abends oder nachts [9, 10].

1.6.2 Unterstützende Kriterien

Die Verdachtsdiagnose „Restless-Legs-Syndrom“ wird durch das Auftreten fakultativer Kriterien wie das Ansprechen auf dopaminerge Behandlung, positive Familienanamnese sowie periodische Beinbewegungen im Schlaf und im Wachzustand unterstützt. Um eine Symptomatik, die eigentlich auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist, nicht fälschlicherweise als Restless-Legs-Syndrom zu interpretieren, ist es wichtig, die unterstützenden Kriterien zu erfragen. Krankheiten, die ein Restless-Legs-Syndrom imitieren können, werden als sog. „RLS-Mimics“ bezeichnet. Dazu zählen unter anderem die große Gruppe der Polyneuropathien [10].

1.6.3 Assoziierte Kriterien

Durch den ständigen Bewegungsdrang und die kontinuierliche Rastlosigkeit hervorgerufen, können sich für die Patienten auch sog. assoziierte Probleme ergeben. Zu diesen zählen zum Beispiel Schlafstörungen, fehlende Entspannungsmöglichkeiten oder eine den Tag über auftretende Leistungsinsuffizienz [10].

1.6.4 Diagnoseindex

Die Diagnose Restless-Legs-Syndrom ist eine klinische Diagnose, die mittels anamnestischer Befragung des Patienten gestellt wird. Der 2012 von der IRLSSG publizierte Diagnoseindex (vgl. Anhang 2) kann zur Diagnosestellung herangezogen werden. Dieser beinhaltet insgesamt zehn Fragen, die sich sowohl auf die essentiellen, als auch die assoziierten und unterstützenden Kriterien beziehen [56]. Wird nur nach den essentiellen Kriterien gefragt, liegen laut Benes et al. die Sensitivität bei 94,2 %, die Spezifität bei 81,7 %, der positive prädiktive Wert bei 82,6 % und der negative prädiktive Wert bei 93,8 %. Bei einem Cut-Off-Wert von ≥ 11 Punkten für eine zuverlässige RLS-Diagnose mittels Diagnoseindex liegt die Sensitivität bei 93,0 %, die Spezifität bei 98,9 %, der positive prädiktive Werte bei 96,1 % und der negative prädiktive Wert bei 93,7 % [9, 16].

1.7 Therapie

1.7.1 Generelles zur Therapie

Laut aktueller Leitlinie (Stand 2012) wird eine medikamentöse, symptomatische Therapie erst bei einem hohen Leidensdruck erwogen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu verhindern beziehungsweise zu verzögern. Wenn möglich, sollen das Restless-Legs-Syndrom verschlechternde Medikamente abgesetzt werden. Liegt ein symptomatisches Restless-Legs-Syndrom vor, so sollte vor Beginn einer pharmakologischen Therapie versucht werden, die Grunderkrankung suffizient zu behandeln, da dies häufig bereits zu einer Linderung der Symptomatik führt [76]. Kann so keine ausreichende Beschwerdelinderung erreicht werden, stehen für eine medikamentöse Behandlung verschiedene Medikamentenklassen zur Verfügung, die in folgendem Schema zusammengefasst sind:

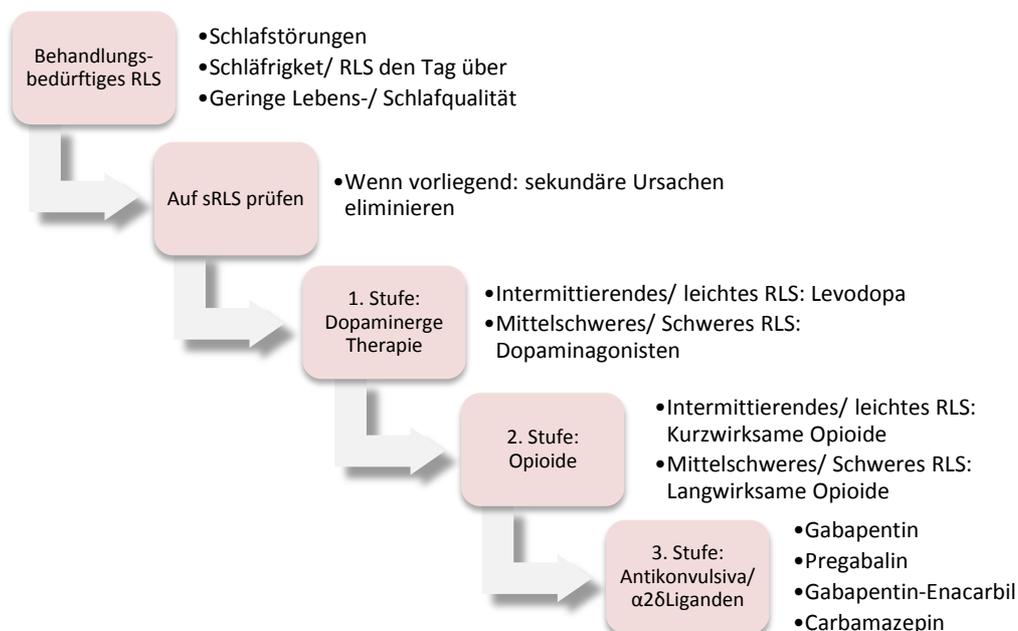


Abbildung 3 Therapieschema nach [37]

Die erste Stufe der medikamentösen Therapie bilden Dopamin und dopaminerge Medikamente. In Deutschland sind zur Therapie des intermittierend auftretenden und leichten RLS Levodopa-Präparate in Kombination mit Dopadecarboxylasehemmern zugelassen. Bei mittelschwerem und schwerem RLS werden die Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin empfohlen und zugelassen [76]. Für den Einsatz der Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin sowie Pergolid werden keine generellen Therapieempfehlungen ausgesprochen. Zwar konnte deren Effektivität nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der Einnahme der Medikamente und der Entwicklung von Fibrosen und Herzklappenerkrankungen.

Diese Medikamente können als off-label-Therapien eingesetzt werden, wenn andere Wirkstoffklassen keine ausreichende Wirkung zeigen und ein Benefit für den Patienten zu erwarten ist [31]. Zu den Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere mit Levodopa-haltigen Präparaten, gehört vor allem die Augmentation, die eine paradoxe Verschlechterung der Erkrankung als Folge einer langfristigen Gabe dopaminerger Medikamente beschreibt. Dosierte werden sollten die Levodopa-Benserazid oder -Carbidopa-Präparate bis maximal 200-300 mg, um das Auftreten von Augmentation zu verhindern. Eisendefizite triggern möglicherweise ein früheres Auftreten von Augmentationen, sodass eine Substitution von Eisen bei diesen Patienten zu einer Besserung der Symptomatik führen kann [52].

Treten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf und beziehungsweise oder lässt die Wirksamkeit der Medikamente nach, ist eine Umstellung auf Opioide möglich, welche die 2. Stufe im Behandlungsschema des Restless-Legs-Syndroms darstellen. Eingesetzt wird beispielsweise Oxycodon [56, 81].

Kommt es unter der Therapie zu einer erneuten Symptomverschlechterung, kann weiter auf Antikonvulsiva oder $\alpha 2\delta$ -Liganden eskaliert werden. Da es sich bei den Antikonvulsiva um einen Off-Label-Einsatz handelt, werden diese erst eingesetzt, wenn dopaminerge und opioiderge Medikamente keine ausreichende Wirkung mehr erzielen können [56].

1.7.2 Therapie-Empfehlungen der IRLSSG

Die IRLSSG empfiehlt zur initialen Therapie:

- Beginn mit DA oder $\alpha 2\delta$ -Liganden, abhängig von individuellen Patientencharakteristika;
- bei Patienten mit Schlafproblemen, Insomnie oder Angststörungen sollte die initiale Gabe von $\alpha 2\delta$ -Liganden erwogen werden;
- die Einnahme der Medikation sollte mit dem Einsetzen der Beschwerden korrelieren;
- Patienten, deren Beschwerden tagsüber auftreten, sollten langwirksame Medikamente verschrieben bekommen; bei diesen Patienten sollte insbesondere auf einen Wirkverlust und das Auftreten von Augmentation geachtet werden;
- bei Patienten mit schweren Symptomen, Adipositas, Depression und kognitiven Defiziten sollte die initiale Gabe von DA erwogen werden;
- die Verfügbarkeit und Kosten der Medikamente sollten mit in die Entscheidung einfließen;
- kann die Symptomatik nicht durch eine niedrigdosierte Monotherapie kontrolliert werden, so sollte eine Kombination aus DA und $\alpha 2\delta$ -Liganden erwogen werden [31].

Zu den Empfehlungen der IRLSSG zur evidenzbasierten Langzeit-Therapie vgl. Anhang 4. Insgesamt können keine Level A-Empfehlungen hinsichtlich einer Therapiedauer von mehr als sechs Monaten beziehungsweise einem Jahr ausgestellt werden, weil keine länger dauernden Therapiestudien durchgeführt worden sind. Weiterhin existieren keine generellen Dosierungsempfehlungen für die verschiedenen Medikamentenklassen, da die Dosierung jeweils individuell an den Patienten angepasst wird. Oft sind bereits niedrige Dosierungen ausreichend, um eine Besserung der Beschwerden zu erreichen. Zusätzlich soll durch die niedrigen Dosierung die Rate an auftretenden Nebenwirkungen möglichst moderat gehalten werden [56]. Auf eine langfristige Gabe von Benzodiazepinen sollte verzichtet werden, da die dauerhafte Gabe zu starker Abhängigkeit führen kann und ein Risiko von Akkumulation im Körper birgt. Es gibt zudem keine Studien, die die Effektivität von Benzodiazepinen bei vom RLS-betroffenen Patienten belegen [31, 76].

1.7.3 Therapie bei Komplikationen

Zu den Hauptgründen einer nicht suffizienten Therapie zählen zum einen der Wirkverlust der Medikamente und zum anderen das Auftreten von Augmentation. Die IRLSSG empfiehlt in diesen Fällen zunächst die Überprüfung der Serum-Ferritin-Werte und die orale Substitution von Eisen, wenn der Serum-Ferritin-Wert $<75 \mu\text{g/ml}$ liegt. Zudem sollte nach Lebensstiländerungen, einer ausreichenden Compliance und Änderungen in medizinischen Belangen gefragt werden [31]. Im Falle eines Wirkverlustes sollte die Dosis nur mit Vorsicht erhöht werden und gegebenenfalls eine weitere Medikamentenklasse hinzugenommen werden. Handelt es sich um eine Monotherapie, kann ein Dopamin- oder ein $\alpha 2\delta$ -Agonist eindosiert werden [31]. Kommt es zum Auftreten von Augmentation, welche im Verlauf bei allen dopaminergen Medikamenten und auch bei Einnahme von Tramadol auftreten kann, sollten Dosissteigerungen sorgfältig abgewogen werden beziehungsweise das dopaminerge Medikament weggelassen und stattdessen ein Opioid, $\alpha 2\delta$ -Agonisten oder ein anderes dopaminerges Medikament eingesetzt werden [31].

2 Zielsetzung

2.1 Primärer Endpunkt

Primäres Ziel dieser nichtinterventionellen Studie ist die Erfassung der Häufigkeit von Polyneuropathien bei vordiagnostiziertem Restless-Legs-Syndrom. Neben standardisiertem Vorgehen, das eine Elektroneurographie impliziert, werden mit Hilfe einer innovativen bildgebenden Methode, der Nervensonographie, die Nerven der unteren Extremitäten auf das Ausfallmuster untersucht.

2.2 Sekundäre Endpunkte

- a) Korreliert die Schwere des Restless-Legs-Syndroms mit dem Schweregrad der gemessenen Polyneuropathie?
- b) Wie ist die Versorgungssituation betroffener Patienten, wenn die Diagnose trotz ihrer Häufigkeit eine unbekannte Dunkelziffer aufweist?

3 Probanden und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie, in der Patienten mit einem Restless-Legs-Syndrom mittels Nervensonographie und Elektroneurographie auf das Vorliegen einer Polyneuropathie untersucht worden sind.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ruhr Universität Bochum genehmigt (# 4856).

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 34 Patienten, die sich alle mit der Teilnahme an der Studie einverstanden erklärten und freiwillig teilgenommen haben. Der Untersuchungsablauf beinhaltete gemäß Studienprotokoll jeweils eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung, eine Nervensonographie und eine Elektroneurographie. Rekrutiert wurden vom RLS betroffene Patienten aus RLS-Selbsthilfegruppen in Bochum und Herne sowie Patienten, die sich in stationärer Behandlung im St. Josef Hospital in Bochum befanden. Die Rekrutierungen und Untersuchungen wurden in der Zeit zwischen Frühjahr 2015 und Winter 2016 in der neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals in Bochum durchgeführt.

3.2 Patienten und Probanden

EINSCHLUSSKRITERIEN: Alter \geq 18 Jahre; Restless-Legs-Syndrom nach Kriterien der IRLSSG (2012).

AUSSCHLUSSKRITERIEN: Kein Restless-Legs-Syndrom nach den Kriterien der IRLSSG (2012).

ABBRUCHKRITERIEN: Wunsch des Patienten, die Teilnahme abzubrechen.

3.3 Geräte

Zur Datenakquisition der nervensonographischen Befunde wurde das Ultraschallgerät Aplio XG (Toshiba Medicals, Tochigi, Japan) eingesetzt. Zur Durchführung der Elektroneurographie (ENG) wurde das Medtronic 4 Channel Electromyography Device (Medtronic, Meerbusch, Deutschland) verwendet.

3.4 Methoden

3.4.1 Ablauf

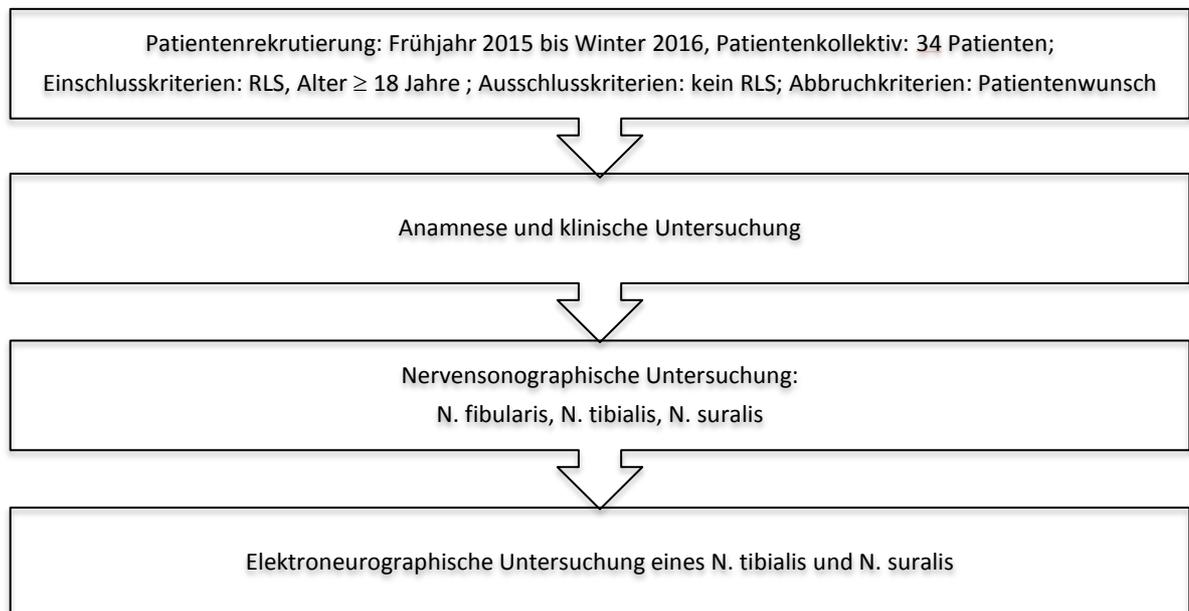


Abbildung 4 Studienablauf

3.4.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Zur strukturierten und einheitlichen Erfassung der Anamnese und der Untersuchung erfolgte der Einsatz eines eigens für die Studie entworfenen Fragebogens (vgl. Anhang 2).

Zu Beginn wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Erfasst wurden u. a. Gewicht, Größe, Alter, Vorerkrankungen, Medikamentenanamnese, Familienanamnese insbesondere im Hinblick auf neurologische Vorerkrankungen.

Es erfolgte eine Überprüfung der Diagnose durch den Diagnoseindex der IRLSSG sowie die Feststellung des Schweregrades des RLS mit Hilfe der Schweregrad-Skala (International RLS Severity Scale) der IRLSSG. Hierbei wurden die Patienten nach ihren subjektiven Empfindungen der Symptome gefragt, unter anderem nach Schwere, Beeinträchtigung von Schlaf und Stimmungslage sowie Häufigkeit des Auftretens der Symptomatik. Es waren maximal 40 Punkte zu erreichen. Unterschieden wurde zwischen mildem (0 - 10 Punkte), mittelgradigem (11 - 20 Punkte), schwerem (21-30 Punkte) und sehr schwerem RLS (31- 40 Punkte).

Ausführlich gefragt wurden nach neuropathischen (beispielsweise Kribbelparästhesien, brennenden Schmerzen oder elektrischen Schlägen), motorischen (beispielsweise Muskelkrämpfen/ Muskelzuckungen, ungewollten Spontanbewegungen oder Atrophien) und autonomen Symptomen (beispielsweise Schwindelgefühle, Diarrhoe, Obstipation oder Urininkontinenz). Der Neuropathie-Symptom-Score (NSS) wurde bei Patienten mit

diagnostizierter Polyneuropathie durchgeführt und diente der Quantifizierung polyneuropathischer Beschwerden. Erfragt wurde die Symptomatik an Fuß und beziehungsweise oder Unterschenkel sowie die Lokalisation, der Zeitpunkt einer potentiellen Exazerbation und welche Maßnahmen eine Linderung der Beschwerden bewirken. Die maximale Gesamtpunktzahl liegt bei zehn Punkten, wobei null den niedrigsten Wert bildet und keine neuropathischen Symptome bedeutet und zehn der höchst mögliche Wert ist und eine sehr schwere Symptomatik impliziert.

3.4.3 Nervensonographie

Die Nervensonographie, die erst seit den späten 1980er Jahren als diagnostisches Werkzeug eingesetzt wird, nimmt immer mehr an Bedeutung zu. So wird sie beispielsweise zur Diagnostik von Engpass-Syndromen, zur Darstellung von Tumoren peripherer Nerven oder Nervenverletzungen und seit einiger Zeit auch zur Untersuchung bei dem Verdacht auf Polyneuropathien eingesetzt. Da die Ultraschalluntersuchung eine für die Patienten angenehme Untersuchungsmethode ist, die interaktiv ist und ohne ionisierende Strahlung funktioniert, wird sie gerne verwendet [72].

Ein peripherer Nerv setzt sich aus vielen einzelnen Nervenfasern, den Axonen, zusammen. Die Axone sind von lockerem Bindegewebe, dem Endoneurium, umgeben. Das Perineurium, bestehend aus Bindegewebe, legt sich wie ein Mantel um die einzelnen Axone und bündelt diese, sodass Nervenfaszikel gebildet werden. Als äußere Hülle um die einzelnen Nervenfaszikel und das perifaszikuläre Binde- und Fettgewebe herum, befindet sich das Epineurium, welches hauptsächlich aus Kollagenfasern besteht (vgl. Abbildung 5) [67].

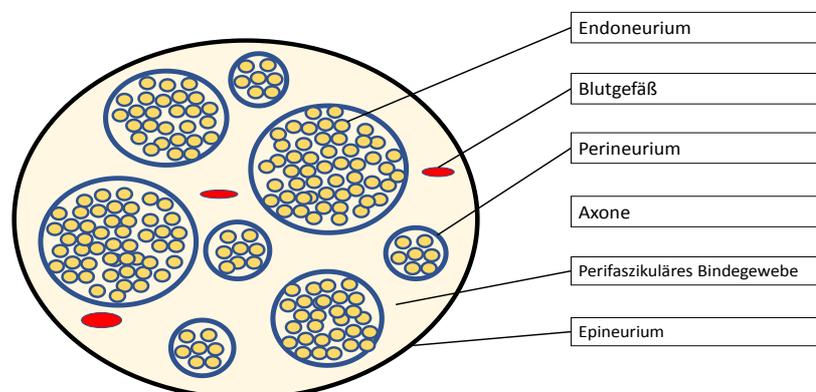


Abbildung 5 Peripherer Nerv nach [67]

Die morphologische Struktur des anatomischen Nervs kann mittels Nervensonographie visualisiert werden. Abbildung 6 zeigt die sonographische Darstellung des Nervus (N.) tibialis. Der Nerv imponiert im Transversalschnitt als rundlich-ovale Struktur. Diese ist in der Regel vom Epineurium, einem echoreichen Randsaum, und perineuralem Fettgewebe umgeben. Im Inneren des Nervs stellen sich die einzelnen Nervenfaszikel als echoarme Strukturen, umgeben von echoreichem interfazikulärem Bindegewebe dar. Der Nerv hat im Ultraschall Ähnlichkeit mit Honigwaben. Werden sehr dünne Nerven untersucht oder befinden sich um die zu untersuchende Struktur herum viele andere Strukturen, so kann es passieren, dass die beschriebene Struktur des Nervs nicht sichtbar wird, sondern der Nerv durch eine eher homogene Echogenität imponiert. Neben dem Transversalschnitt kann der Nerv auch mittels Longitudinalschnitt beurteilt werden [11, 18, 65].

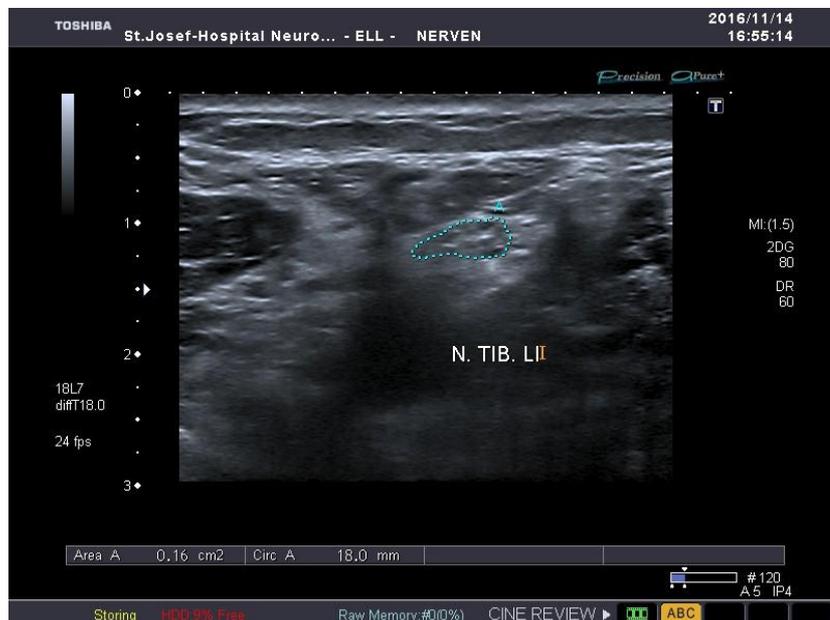


Abbildung 6 B-Bild-Sonographie des N. tibialis, links, Höhe Kniekehle

Zur Darstellung der Nerven wird ein 12 MHz Linearschallkopf für die oberflächlicheren Nerven und ein 18 MHz Linearschallkopf für die tiefer liegenden Nerven verwendet. Um potentielle Artefakte, wie eine Anisotropie zu vermeiden, sollte stets darauf geachtet werden, den Schallkopf senkrecht zu der untersuchenden Struktur zu positionieren, um eine kontrastreiche Darstellung des Nervs zu erhalten. Ein zu hoher Druck auf den Schallkopf während des Untersuchungsvorgangs sollte vermieden werden. Die Extremitäten befinden sich während des Untersuchungsvorgangs in der Neutral-Null-Stellung, um artifizielle Nervenveränderungen zu vermeiden. Die Querschnittsflächen werden am inneren Rand des echoreichen Epineuriums mit Hilfe einer kontinuierlichen Messung bestimmt. Die Landmarken zur Darstellung der zu untersuchenden Nerven sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1 Nervensonographie, Landmarken

Nerv	Landmarke
<i>N. fibularis</i>	Am Fibularkopf und in der Fossa poplitea
<i>N. tibialis</i>	In der Fossa poplitea und am Knöchel (Malleolus lateralis)
<i>N. suralis</i>	Zwischen dem medialen und lateralen Kopf des M. gastrocnemius

3.4.3.1 Aktuelle Studienlage

In PubMed liegen derzeit keine Daten zu nervensonographischen Untersuchungen beim Restless-Legs-Syndrom vor. Jedoch gibt es bereits Studien, die mittels Nervensonographie unterschiedliche Erkrankungen charakterisiert haben und den Nutzen des Ultraschalls als diagnostisches Werkzeug hervorgehoben haben. Hierzu zählen unter anderem:

CHRONISCH-INFLAMMATORISCH-DEMYELINISIERENDE-POLYNEUROPATHIE: Ergebnisse aus MRT- und Nervensonographie-Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse im Sinne von signifikant vergrößerten Querschnittsflächen (Cross sectional areas- CSA) des N. tibialis in der Fossa poplitea und deutlich vergrößerte CSAs des N. fibularis [61]. Resultat dieser Studien war, dass der Nervenultraschall zur Abgrenzung zwischen akuten und chronischen autoimmunen Neuropathien angewendet werden kann [36, 48].

MULTIFOKALE MOTORISCHE NEUROPATHIE: Bereits 2005 zeigten Beekman et al. im Rahmen einer Studie pathologisch hypertrophierte Nerven der oberen Extremitäten bei Patienten mit multifokal motorischer Neuropathie [15]. Kerasnoudis et al. bestätigten diese Befunde. Sie fanden bei betroffenen Patienten vergrößerte CSAs der Nn. medianus und ulnaris im Bereich des Unterarmes sowie des N. tibialis [49].

MULTIFOKALE ERWORBENE DEMYELINISIERENDE SENSIBLE UND MOTORISCHE NEUROPATHIE: An anatomischen Engstellen (Karpaltunnel, Ellenbogen) zeigten sich vergrößerte Querschnittsflächen bei Patienten mit multifokal erworbener demyelinisierender sensibler und motorischer Neuropathie. Diese Werte korrelierten mit Ergebnissen aus neurographischen Untersuchungen. Nervenleitungsblöcke bestanden hauptsächlich in den distalen Segmenten des N. medianus und am Ellenbogen im Verlauf des N. ulnaris [49].

DIABETISCHE NEUROPATHIE: Bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit diabetischer Neuropathie, ließen sich sonographisch vergrößerte Querschnittsflächen peripherer Nerven

darstellen. Allerdings war das Ausmaß der Querschnitts-Vergrößerung nicht so ausgeprägt wie es bei den autoimmunen entzündlichen Polyneuropathien der Fall war [62].

SARKOIDOSE: Bei Patienten mit Sarkoidose ließen sich vergrößerte Querschnittsflächen in den peripheren Beinnerven darstellen. Diese zeigten jedoch keine signifikante Korrelation mit Befunden aus elektroneurographischen Untersuchungen. In der Elektroneurographie zeigte sich bei diesen Patienten ein sensomotorischer axonaler Verlust in unterschiedlichen peripheren Nerven. Weder die Nervensonographie noch die ENG korrelierten mit funktionalen Einschränkungen [47].

POST-GUILLAIN-BARRÉ-SYNDROM: Bei Patienten mit einem Post-Guillain-Barré-Syndrom zeigten sich signifikant vergrößerte Querschnittsflächen. Es wird angenommen, dass der primär inflammatorisch demyelinisierende Prozess zu einem entzündlichen Ödem und erhöhtem endoneuralen Druck in den peripheren Nerven führt. Diese Vorgänge resultieren letztendlich in Nervenschäden. Zusätzlich ließen sich nervensonographisch in proximalen und distalen Nervenabschnitten morphologische Veränderungen, als Zeichen der immunologisch vermittelten Entzündung, darstellen [45, 46].

CHARCOT-MARIE-TOOTH-NEUROPATHIE: Martolini et al. zeigten, dass die Querschnittsfläche des N. medianus bei Patienten, die an der hereditären Neuropathie Charcot-Marie-Tooth leiden, deutlich vergrößert waren [54].

3.4.3.2 Studie

Es wurden die Nn. tibialis, fibularis und suralis nach der oben beschriebenen Technik untersucht. Die 2013 von Kerasnoudis et al. definierten Werte der Nervensonographie dienten in dieser Studie als Referenzwerte (vgl. Tabelle 2) [44].

Tabelle 2 Referenzwerte Nervensonographie

	N. fibularis		N. suralis	N. tibialis	
	Fibulakopf	Kniekehle		Kniekehle	Malleolus lat.
Referenzbereich (mm ²)	2,5 - 11,7	4 - 13,2	0,54 - 3,01	3,46 - 9,26	3,07 - 13,79

3.4.4 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie ist eine Methode zur elektrophysiologischen Untersuchung peripherer motorischer und sensibler Nerven. Sie dient der Identifizierung von Reizleitungsstörungen. Bestimmt werden die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die von Muskel und Nerv abgeleiteten Antwortpotenziale in Amplitude, Dauer und Form [74].

Faserdicke, Länge der Internodalsegmente und die Hauttemperatur haben Einfluss auf die Nervenleitgeschwindigkeit. Diese nimmt mit sinkender Hauttemperatur ab, sodass die Untersuchung bei einer konstanten Hauttemperatur von 34 ° Celsius erfolgen sollte. Die Elektroneurographie wird zur Diagnostik von demyelinisierenden und axonalen Nervenschädigungen eingesetzt. Von der Nervenleitgeschwindigkeit lässt sich auf die Beschaffenheit der Myelinscheiden schließen, da diese positiv mit der Myelinscheidendicke korreliert. Somit sind Leitungsblöcke und Leitungsverzögerungen Hinweise auf demyelinisierende Erkrankungen. Eine Analyse der Amplituden der Antwortpotenziale gibt einen Hinweis auf die Anzahl motorischer und sensibler Axone, sodass bei Amplitudenreduktion von einer Axondegeneration auszugehen ist [71].

Zur Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit muss der Nerv an mindestens zwei Stellen im Verlauf stimuliert werden. Abgeleitet werden die erzeugten Antwortpotenziale, an einem möglichst nur von diesem Nerv innervierten Muskel. Im Falle des N. tibialis wird hierfür am Fußgelenk und in der Fossa poplitea stimuliert. Ausgewertet werden die distal motorische Latenz (DML), die Nervenleitgeschwindigkeit und die Amplitude des motorischen Antwortpotenzials (MAP). Zur Beurteilung des proximalen Nervenabschnitts werden zusätzlich die F-Wellen als Zeichen der antidrom fortgeleiteten Aktionspotenziale in Richtung Rückenmark, und damit Erregung der motorischen Vorderhornzellen, registriert. Das Erscheinungsbild der F-Wellen ist sehr variabel, da immer unterschiedliche Motoneurone erregt werden. Diese zeichnen sich durch eine gewisse Fluktuation von Latenz, Amplitude und Konfiguration aus, weshalb sich die Diagnostik auf die Bestimmung der minimalen Latenz von ca. 10 - 20 F-Wellen beschränkt. Hier wird die minimale F-Wellenlatenz in Millisekunden ermittelt [71].

Zur Untersuchung der sensiblen Nerven, wird an einer Stelle stimuliert und das Summenaktionspotential entweder proximal, im Sinne der antidromen oder distal im Sinne einer orthodromen Ableitung gemessen. Die Ableitungen ergeben meist identische Nervenaktionspotenziale. Da die Messung sensibler Nerven aufgrund niedriger Amplituden störanfällig ist, werden Mittelwertbildner, sog. Averager, eingesetzt, um Artefakte zu verhindern.

Ähnlich der Untersuchung motorischer Nerven werden zunächst niedrige Reizstärken eingesetzt, welche langsam erhöht werden bis maximale Amplituden der Antwortpotenziale erreicht werden. Stimuliert wird an der unteren Extremität im distalen Dritten des N. suralis [71].

3.4.4.1 Aktuelle Studienlage

Die Prävalenz von Restless-Legs-Syndromen bei vorbestehender Polyneuropathie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Gemignani et al. berichten über eine häufige Komorbidität zwischen Restless-Legs-Syndrom und schmerzhafter Polyneuropathie. In einer weiteren Studie stellten sie eine Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms von 30 % bei 97 Patienten mit Polyneuropathie fest [34]. In einer retrospektiven Analyse, die 102 PNP-Patienten auf Symptome eines Restless-Legs-Syndroms hin überprüfte, präsentierten sie eine Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms von 40,2 % [32]. Nineb et al. berichteten über noch höhere Prävalenzen von bis zu 54 % eines Restless-Legs-Syndroms bei gleichzeitig vorliegender Polyneuropathie [57]. Bastia et al. führten eine Studie mit 82 PNP-Patienten durch. Sie fanden ein zugleich vorliegendes RLS bei 27 % der Patienten [13]. Jedoch gibt es auch Studien, die diese Ergebnisse nicht bestätigen und geringe Prävalenzen publizierten. So zeigte beispielsweise eine Studie aus dem Jahr 1995 eine Prävalenz von nur 5,2 % [66].

3.4.4.2 Studie

Um eine mögliche bislang unbekannte Polyneuropathie bei an der Studie teilnehmenden Patienten zu diagnostizieren beziehungsweise bereits bekannte Polyneuropathien beurteilen zu können, wurde eine elektroneurographische Untersuchung durchgeführt. Da Polyneuropathien gleichzeitig die Beschwerden eines Restless-Legs-Syndroms imitieren können, sollte eine Verwechslung ausgeschlossen werden [56].

Zusätzlich diente diese Untersuchung als Vergleichsuntersuchung zu der Nervensonographie.

Es erfolgte die elektroneurographische Untersuchung eines N. tibialis und eines N. suralis. Die Untersuchungsbedingungen entsprachen denen von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlenen Kriterien [55]. Die Bewertung der abgeleiteten Potentiale erfolgte anhand von laboreigenen Referenzwerten, angelehnt an die von Stoehr et al. publizierten Referenzwerte (vgl. Tabelle 3) [71].

Tabelle 3 Referenzwerte der Elektroneurographie

Nerv	Latenz (ms)	NLG (m/s)	Amplitude (μV)	F-Antwort (ms)
<i>N. tibialis</i> - motorisch	< 5,1	> 40,6	> 5,0	< 58
<i>N. suralis</i> - sensibel (< 40 Jahre)		> 41,3	> 4,9	
<i>N. suralis</i> - sensibel (> 40 Jahre)		> 39,3	> 3,8	

Die Einteilung der Schweregrade in leichte (+), mittelschwere (++) und schwere (+++) Polyneuropathie erfolgte anhand der Ausprägung der Amplituden in Anlehnung an unser Neurographielabor [71] (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4 Referenzwerte der Schweregradeinteilung der Polyneuropathien

Schweregrad	Amplitude
Schwere PNP (+++)	< 1 $\mu\text{V}/\text{mV}$
Mittelschwere PNP (++)	2-3 $\mu\text{V}/\text{mV}$
Leichte PNP (+)	4-5 $\mu\text{V}/\text{mV}$
Keine PNP (-)	> 5 $\mu\text{V}/\text{mV}$

3.5 Statistische Berechnungen

Zur Analyse der im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurde die Version 15.03 des Programms Microsoft Office Excel 2017 benutzt, die in ein Datenblatt eingespeist worden sind. Zur weiteren Bearbeitung wurden ausgewählte Daten in das Statistikprogramm GraphPad Prism Version 6 eingefügt.

Alle Werte sind, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet (vgl. Tabelle 5). Zur Berechnung statistischer Signifikanzen zwischen zwei Gruppen wurde der unverbundene t-Test bei Normalverteilung und die Mann-Whitney-U-Statistik bei Nichtnormalverteilung eingesetzt. Zur Korrelation signifikanter Werte wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

Tabelle 5 P-Werte

Symbol	P-Wert
p*	P < 0.05
p**	P < 0.01
p***	P < 0.0001

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 6 zusammengefasst. Das Patientenkollektiv, das prospektiv untersucht wurde, besteht aus insgesamt 34 Patienten, von denen 13 männlich und 21 weiblich waren. Das Durchschnittsalter betrug $67,4 \pm 15,0$ Jahre. Der BMI lag im Durchschnitt bei $27,7 \pm 7,4 \text{ kg/m}^2$. Vier Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Ein Eisenmangel war zum Untersuchungszeitpunkt bei insgesamt vier Patienten bereits diagnostiziert worden. Neun Patienten konnten keine Angabe zu dem Eisenstatus angeben, da dieser vor Studienteilnahme nicht abgeklärt worden war.

Zur Einteilung der Patienten in primäres und sekundäres Restless-Legs-Syndrom wurde die Einteilung nach Whittom et al. zur Hilfe angewendet, welche die Erkrankung in Early- und Late-Onset-RLS differenziert (vgl. Abschnitt 1.5) [83].

Es gibt insgesamt zehn Patienten, die der Gruppe des primären Restless-Legs-Syndroms zugeordnet wurden. Bei Symptombeginn waren diese Patienten im Durchschnitt $27,1 \pm 13,2$ Jahre alt und damit jünger als 45 Jahre. 24 Patienten bilden die Kohorte des sekundären Restless-Legs-Syndroms. Diese Patienten erkrankten nach dem 45. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter zu Erkrankungsbeginn lag bei $60,2 \pm 7,1$ Jahren.

Tabelle 6 Demographische Daten

	Ges. Kohorte	Primäres RLS	P-Wert	Sekundäres RLS
	n=34	n=10		n=24
<i>Weiblich (Männlich)</i>	21 (13)	7 (3)		14 (10)
<i>Alter \pmSD (Jahre)</i>	$67,4 \pm 15,0$	$55,4 \pm 20,5$	$p < 0,05$	$72,4 \pm 8,2$
<i>Alter bei Onset \pmSD (Jahre)</i>	$50,5 \pm 17,8$	$27,1 \pm 13,2$	$p < 0,0001$	$60,2 \pm 7,1$
<i>BMI \pmSD (kg/m^2)</i>	$27,7 \pm 7,4$	$31,1 \pm 7,4$	$p > 0,05$	$26,3 \pm 3,9$
<i>Diabetes mellitus Typ 2</i>	4	3		1
<i>Eisenmangel</i>	4	2		2
<i>Eisenstatus ungeklärt</i>	9	2		7

4.2 Klinische Befunde

Patienten mit iRLS erreichten in der RLS-Scale niedrigere Werte als Patienten mit sRLS (vgl. Tabelle 7). Patienten aus der Gruppe des iRLS waren durchschnittlich mit einer mildereren Medikation behandelt als Patienten mit sRLS. Zehn der insgesamt untersuchten Patienten berichteten über

eine positive Familienanamnese, von denen sechs Patienten an einem primären Restless-Legs-Syndrom und vier an einem sekundären Restless-Legs-Syndrom litten.

Tabelle 7 Klinische Befunde

	Ges. Kohorte n=34	Primäres RLS n=10	P-Wert	Sekundäres RLS n=24
RLS-Scale \pm SD (Punkte)	28,9 \pm 8,0	26,3 \pm 8,2	p > 0.05	30 \pm 7,9
Positive Familienanamnese	10	6	p < 0.05	4
RLS- Medikationsklasse	2,2	1,9		2,3

Die Gruppen wurden mit Hilfe der RLS-Scale in mildes, mittelgradiges, schweres und sehr schweres Restless-Legs-Syndrom eingestuft (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9).

PRIMÄRES RESTLESS-LEGS-SYNDROM: Von den insgesamt zehn Patienten mit primärem Restless-Legs-Syndrom erkrankten vier bereits im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter und litten unter mittelgradigem bis schwerem RLS. Sie erhielten entweder keine Medikation oder Medikamente der Stufen 2 oder 3. Drei berichteten über eine positive Familienanamnese. Der Schweregrad der anderen sechs Patienten lag im Bereich eines schweren oder sehr schweren RLS. Diese Patienten erhielten eine stärkere (Stufenschema 2 oder 3) Medikation. In drei Fällen lag eine positive Familienanamnese vor. IRLS-Patienten wiesen signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf, als sRLS-Patienten.

SEKUNDÄRES RESTLESS-LEGS-SYNDROM: Bei zwei der insgesamt 24 Patienten mit sekundärem Restless-Legs-Syndrom lag ein mildes oder mittelgradiges RLS vor. Bei ihnen war weder ein Eisenmangel noch eine positive Familienanamnese vorbekannt. Anamnestisch ließen sich häufig mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen eruieren. Diese Patienten wurden ausschließlich mit L-DOPA- (Stufe 1) behandelt. Zudem lag jeweils eine milde axonale Polyneuropathie vor. Sie erkrankten im Alter zwischen 59 und 65 Jahren. Die Patienten mit schwerem und sehr schwerem RLS bildeten den Großteil der Kohorte (91,7 %). Bei vier Patienten ließ sich eine positive Familienanamnese eruieren. 90% wurden mit mindestens einem Präparat der Stufe 2 oder 3 gemäß dem Stufenschema medikamentös behandelt (82% der sRLS-Kohorte). Die Häufigkeit der Polyneuropathien in der Gruppe sRLS betrug 60%. Im Vorfeld ist bei 25% der Patienten mit sekundärem RLS keine laborchemische Abklärung des Eisen- und Ferritingehalts im Serum erfolgt. Zwei Patienten gaben an, unter einem Eisenmangel zu leiden.

Als weitere häufige Diagnosen, die potentiell für ein sekundäres Restless-Legs-Syndrom prädisponieren, wurden in beiden Kohorten Spinalkanalstenosen beziehungsweise operativ versorgte Spinalkanalstenosen, die rheumatoide Arthritis, Hypo- und Hyperthyreosen und das Obstruktive-Schlafapnoe-Syndrom genannt.

Tabelle 8 Primäres RLS

Nr.	Ge- schlecht, Alter	BMI	RLS- Scale	RLS-DI	Alter bei Beginn	Krank- heits- dauer	FA	Eisen- mangel	NSS	PNP	Vorerkrankungen	Nebendiagnosen	RLS- Medikamente
Mittelgradiges RLS													
34	m, 48	25,7	16	11	20	28	Ja	Unklar	10	-	-	-	Rotigotin-Pflaster
17	w, 22	27,3	17	12	21	1	-	-	-	-	Art. Hypertonie	Depression	-
12	w, 37	24,4	20	8	10	27	ja	-	-	-	Art. Hypertonie	-	-
Schweres RLS													
2	w, 76	23,7	22	17	36	40	Ja	-	10	+	Hypercholesterinämie	Spinalkanalstenose	Levodopa Pramipexol
43	w, 58	31,3	23	16	35	23	-	Ja	10	-	Art. Hypertonie Hypercholesterinämie	Spinalkanalstenose	Rotigotin-Pflaster Doxepin
1	w, 86	29,1	24	11	8	78	ja	-	8	+++	Art. Hypertonie Ex-Nikotinabusus Diabetes mellitus Typ 2	Spinalkanalstenose Rheumatoide Arthritis	Gabapentin Tilidin
Sehr schweres RLS													
6	m, 60	33,6	33	18	18	42	-	-	8	+	Art. Hypertonie Nikotinabusus Diabetes mellitus Typ 2 Hypercholesterinämie	Niereninsuffizienz	Pramipexol
36	m, 45	45,5	33	12	42	3	-	-	0	-	Art. Hypertonie	OSAS	Levodopa Rotigotin-Pflaster Pregabalin
41	w, 43	42	37	19	38	5	Ja	Unklar	-	-	Art. Hypertonie Ex-Nikotinabusus Diabetes mellitus Typ 2	Rheumatoide Arthritis	Pramipexol Gabapentin
22	w, 79	28,1	38	18	43	36	Ja	ja	10	-	Art. Hypertonie	Ex-Spinalkanalstenose Rheumatoide Arthritis	Rotigotin-Pflaster Pregabalin Fentanyl-Pflaster

Art. Hypertonie = arterielle Hypertonie; BMI = Body Mass Index; OSAS = Obstruktives Schlafapnoesyndrom; Z. n. = Zustand nach.

Tabelle 9 Sekundäres RLS

Nr.	Ge- schlecht, Alter	BMI	RLS- Scale	RLS-DI	Alter bei Beginn	Krank- heits- dauer	FA	Eisen- mangel	NSS	PNP	Vorerkrankungen	Nebendiagnosen	RLS- Medikamente
Mildes RLS													
11	m, 71	31,9	10	12	65	6	-	-	8	+	Art. Hypertonie	-	Levodopa
Mittelgradiges RLS													
18	m, 67	23,9	11	10	59	8	-	-	5	+	Art. Hypertonie Ex-Nikotinabusus Ehemals schädliche C2- Konsum	Z. n. Prostatacarcinom	Levodopa
Schweres RLS													
21	w, 76	21,3	21	14	64	12	-	-	-	-	Ex-Nikotinabusus	Meningeom Rheumatoide Arthritis	Levodopa Pramipexol
4	w, 68	32,5	22	10	59	9	-	-	-	-	Schädlicher C2-Konsum	Vitamin B12-Mangel	Ropinirol
19	w, 76	25	23	12	50	26	-	unklar	-	-	-	Migräne	Levodopa Pramipexol
8	w, 74	28,6	28	15	58	16	-	-	9	+	Art. Hypertonie Hypercholesterinämie	Hypothyreose	Levodopa
7	w, 77	25,6	28	15	56	21	-	-	7	+++	-	-	Pramipexol
3	w, 88	30	29	16	54	34	-	-	-	+	Art. Hypertonie Z. n. Myokardinfarkt	-	Levodopa Pramipexol Trazodon
10	w, 76	31,6	30	18	58	18	ja	-	8	++	Art. Hypertonie Ex-Nikotinabusus Diabetes mellitus Typ 2	Z. n. Uterusmyom	Levodopa Tilidin
39	m, 88	24,9	30	15	64	10	-	-	10	++	Art. Hypertonie	Parkinson-Syndrom Hyperthyreose	Pramipexol Lamotrigin Mirtazapin
40	w, 65	24,2	30	16	57	4	-	unklar	9	++	Ex-Nikotinabusus	CIDP Hypothyreose	Rotigotin-Pflaster

Sehr schweres RLS

35	m, 90	26,9	32	14	62	21	-	-	10	+	Art. Hypertonie Nikotinabusus	Z. n. Prostatacarcinom	Tilidin
37	m, 70	22,9	33	18	48	5	ja	Ja	-	-	-	-	Pramipexol Pregabalin
15	w, 75	18,8	33	15	73	2	ja	-	7	++	-	-	Ropinirol
23	m, 76	25,1	33	16	59	13	-	unklar	5	+	Art. Hypertonie	OSAS	Pramipexol
9	m, 76	29,4	35	15	60	16	-	-	9	+	Art. Hypertonie schädlicher C2-Konsum	-	Pregabalin Duloxetin
42	w, 80	28,3	35	16	79	3	-	Ja	10	++	Art. Hypertonie Nikotinabusus	Z. n. Spinalkanalstenose	Levodopa
13	w, 73	19,6	36	14	62	11	-	-	-	-	Nikotinabusus	Asthma bronchiale	Levodopa
33	w, 78	27,6	36	14	51	2	-	-	9	+	Art. Hypertonie Nikotinabusus	Hypothyreose Angststörung	Pramipexol Pregabalin Amitriptylin
5	m, 76	26,1	37	13	65	11	-	unklar	9	+++	-	-	Pramipexol
16	m, 71	25,6	37	12	66	5	-	-	-	-	Art. Hypertonie	Z. n. Prostatacarcinom OSAS Niereninsuffizienz	Levodopa Pramipexol Targin
14	w, 78	21,5	37	12	66	12	-	-	-	-	-	-	Levodopa Pramipexol Targin
20	w, 70	32,7	40	12	59	11	-	unklar	8	+++	Ex-Nikotinabusus Hypercholesterinämie	-	Levodopa Pramipexol Amitriptylin
38	m, 88	26,6	40	15	51	17	ja	unklar	10	+++	Art. Hypertonie	-	Pramipexol Tilidin

Art. Hypertonie = arterielle Hypertonie; BMI = Body Mass Index; OSAS = Obstruktives Schlafapnoesyndrom; NI = Niereninsuffizienz; Z. n. = Zustand nach.

4.3 Befunde der Elektroneurographie

Zur Abklärung von Reizleitungsstörungen peripherer motorischer und sensibler Nerven wurde bei jedem Patienten eine elektroneurographische Untersuchung durchgeführt (vgl. Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12).

Eine Polyneuropathie konnte bei insgesamt 18 Patienten erstmalig nachgewiesen beziehungsweise bestätigt werden, womit die Prävalenz für Polyneuropathien in der Gesamtkohorte bei 53 % liegt. Der Großteil dieser Erkrankungen zählt zu der Gruppe des sRLS.

Bei zwei Patienten mit iRLS wurde eine Polyneuropathie erstmalig diagnostiziert (schweres RLS: n = 1; sehr schweres RLS: n = 1). Bei einem weiteren Patienten aus der Gruppe mit schwerem RLS konnte eine bereits im Vorfeld diagnostizierte Polyneuropathie bei vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 bestätigt werden.

Bei elf Patienten und somit 44 % der Kohorte mit sRLS erfolgte die erstmalige Diagnosestellung einer Polyneuropathie (mildes RLS: n = 1; mittelschweres RLS: n = 1; schweres RLS: n = 5; sehr schweres RLS: n = 8).

Elektroneurographisch manifestierte sich bei 94 % der Patienten eine primär axonale Polyneuropathie. Es zeigten sich häufig drastische Reduktionen der Amplituden bei hingegen adäquat ausgeprägten Nervenleitgeschwindigkeiten. Jeweils ein Patient aus der Gruppe des iRLS und sRLS präsentierte Zeichen einer gemischt axonal-demyelinisierenden Polyneuropathie. In den Untersuchungsbefunden der Elektroneurographie zeigte sich bei diesen Patienten eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit bei zusätzlich vermindert ausgeprägten Amplituden. In der statistischen Berechnung zeigte sich eine Korrelation zwischen den Amplituden des N. tibialis bei Patienten mit Polyneuropathie und dem Schweregrad des RLS. Je schwerwiegender die Polyneuropathie, desto gravierender war die von den Patienten beschriebene Symptomatik des Restless-Legs-Syndroms (vgl. Abbildung 7).

Tabelle 10 Gesamtergebnisse ENG

	Gesamtkohorte	Primäres RLS	Sekundäres RLS
	n= 34	n= 10	n= 24
<i>PNP neu diagnostiziert</i>	13	2	11
<i>PNP bestätigt</i>	5	1	4
<i>PNP ausgeschlossen</i>	16	7	9

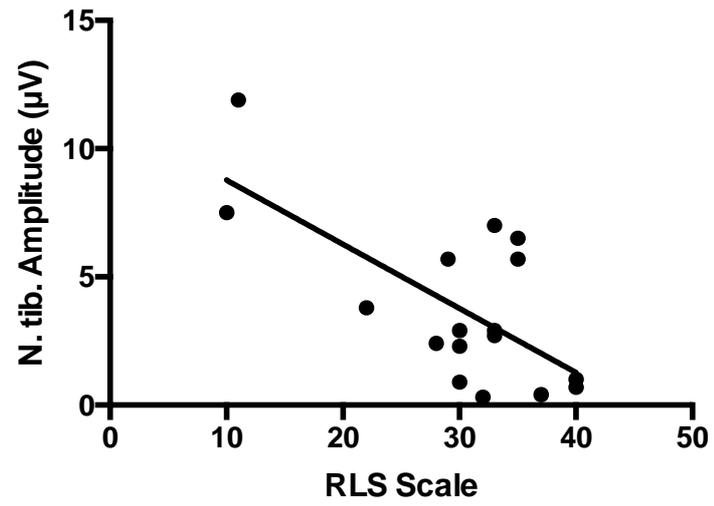


Abbildung 7 Korrelation des RLS Schweregrads mit der Amplitude des N. tibialis

Tabelle 11 ENG Primäres RLS

Nr.	N. tibialis, motorisch					N. suralis, sensibel				PNP-Schweregrad	PNP-Form	PNP-Diagnose
	Malleolus- M. abductor hallucis		Kniekehle- M. abductor hallucis			NLG (m/s)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)	NLG (m/s)			
	F-Welle (ms)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)							
Mittelgradiges RLS												
34	52,6	3,8	10,5	13,8	8,9	47	3,2	6,4	43,8	-	-	-
17	45,6	5,1	18,1	12,5	14,1	59,5	2,6	20	53,8	-	-	-
12	53,3	5,8	15,9	14,1	11	50,6	3,4	9,9	41,2	-	-	-
Schweres RLS												
2	51,8	6,9	5,4	16,2	5,1	36	6,7	3,8	20,9	+	gemischt	Neudiagnose
43	49,5	3,2	8,6	12,1	5,1	49,4	nd	nd	nd	-	-	-
1		10,7	0,1	27,1	0	18,9	nd	nd	nd	+++	axonal	Bekannte PNP
Sehr schweres RLS												
6	50,1	4,1	8,1	12,3	4,6	46,3	3,4	2,7	41,2	+	axonal	Neudiagnose
36	48,8	4,8	13,3	12,6	9,9	48,7	2	6,1	70	-	-	-
41	45,8	3,6	13,1	11,4	9,5	48,1	2,5	10	56	-	-	-
22	46,5	3,5	9,2	11,6	7,1	44,4	2,8	2,4	50	-	-	-

Pathologische Werte sind definiert als > der oberen Cut-Off-Referenzbereiches (vgl. Tabelle 12) und fettgedruckt hervorgehoben.

Tabelle 12 ENG Sekundäres RLS

Nr.	N. tibialis, motorisch					N. suralis, sensibel				PNP-Schweregrad	PNP-Form	PNP-Diagnose
	Malleolus- M. abductor hallucis		Kniekehle- M. abductor hallucis			NLG (m/s)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)	NLG (m/s)			
	F-Welle (ms)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)	Latenz (ms)	Amplitude (µV)							
Leichtgradiges RLS												
11	61,1	4,1	7,5	14,6	3,5	43,8	4,2	0,8	42,9	+	axonal	Neudiagnose
Mittelgradiges RLS												
18	45	4,5	11,9	13,6	8,4	46,2	3,8	3	42,1	+	axonal	Neudiagnose
Schweres RLS												
21	44,3	4,2	10,7	11,3	7,2	42,3	2,6	5,7	53,8	-	-	-
4	39,9	3,7	13,2	9,2	7,8	60	2,8	6,6	50	-	-	-
19	55	4,3	8,8	12,3	8	41,5	3,2	8	44,8	-	-	-
8	43,1	3,4	4,9	10,2	9,3	47,1	2,2	4,3	63,6	-	-	-
7	nd	5,1	2,4	14,8	0,5	39,2	2,7	2,4	51,9	+++	axonal	Neudiagnose
3	48,6	6,3	5,7	12,3	1,2	46,7	nd	nd	nd	+	axonal	Neudiagnose
10	55	3,9	2,9	10,7	0,8	51,5	3,1	0,2	45,2	++	axonal	Neudiagnose
39	58,4	5,1	2,3	14,6	1,4	44,5	nd	nd	58,4	++	axonal	Bekannte PNP
40	nd	6,7	0,9	27,8	0,5	18,5	nd	nd	nd	+++	gemischt	Bekannte PNP

Sehr schweres RLS												
35	50,1	4,1	8,1	12,3	4,6	46,3	3,4	2,7	41,2	+	axonal	Bekannte PNP
37	48,8	4,8	13,3	12,6	9,9	48,7	2	6,1	70	-	-	-
15	52,8	5,1	2,9	13,3	2,4	47	3,1	4,9	45,2	++	axonal	Neudiagnose
23	46,5	3,5	9,2	11,6	7,1	44,4	2,8	2,4	50	+	axonal	Neudiagnose
9	49,6	3,4	6,5	11,5	4,8	48,1	2,8	2	50	+	axonal	Neudiagnose
42	53	4,5	5,7	13,1	3,8	42,4	3	3,7	46,7	++	axonal	Neudiagnose
13	49,5	4	9,1	12,5	5,5	47,1	3,4	6,2	41,2	-	-	-
33	51,7	3,9	9,2	13	4,7	45,3	2,7	24	51,9	-	-	-
5	nd	4,8	0,4	14,5	0,3	40,2	0	0	0	+++	axonal	Bekannte PNP
16	51,8	5,2	9	14,2	5,5	48,9	2,5	6,8	58	-	-	-
14	54,1	4,6	8,3	13,2	5,6	45,3	2,8	5,1	50	-	-	-
20	nd	5,9	1	12,8	0,2	63,8	3,4	2	41,2	+++	axonal	Neudiagnose
38	nd	7,1	0,7	19,8	0,2	38,6	3,8	1,1	36,8	+++	axonal	Neudiagnose

Pathologische Werte sind definiert als > der oberen Cut-Off-Referenzbereiches (vgl. Tabelle 12) und fettgedruckt hervorgehoben.

4.4 Befunde der Nervenonographie

Mittels Nervenonographie erfolgte erstmalig die morphologische Darstellung der peripheren Nerven der Beine beim Restless-Legs-Syndrom. Es wurden die gemischt motorisch- sensiblen Nerven N. fibularis und N. tibialis sowie der sensible Nerv N. suralis untersucht (vgl. Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15).

In der Gruppe der Patienten mit primärem Restless-Legs-Syndrom zeigten zwei Patienten sowohl in der Nervenonographie als auch in der Elektroneurographie unauffällige Befunde. Bei den drei Patienten, bei denen im Rahmen dieser Studie eine PNP diagnostiziert wurde, ließen sich auch erstmalig morphologische Veränderungen der Beinnerven mittels Nervenonographie visualisieren. Fünf Patienten wiesen pathologische Werte beider Nn. tibialis auf, bei denen die Elektroneurographie noch unauffällig war.

Es gab zwei Patienten der Kohorte mit sekundärem Restless-Legs-Syndrom, bei denen weder nervenonographisch noch elektroneurographisch Pathologien dargestellt wurden. 13 Patienten wiesen Auffälligkeiten in beiden Untersuchungen auf. Zum ersten Mal gelang es im Rahmen dieser Studie bei sieben Patienten Auffälligkeiten darzustellen, die zum Untersuchungszeitpunkt noch zu keinen Veränderungen in der Elektroneurographie geführt haben. Bei einer Patientin (Nr. 10) der Gruppe mit sRLS ließen die Schallbedingungen keine suffiziente Untersuchung zu, sodass eine morphologische Beurteilung der Nerven nicht möglich war. Weiterhin präsentierte ein Patient (Nr. 15) im Nervenultraschall unauffällige Werte bei einer elektroneurographisch bestätigten Polyneuropathie.

Tabelle 13 Gesamtbefunde Nervenonographie

	Gesamtkohorte	Primäres RLS	Sekundäres RLS
	n= 34	n= 10	n= 24
<i>Auffällige Nervenonographie & Unauffällige Neurographie</i>	12	5	7
<i>Auffällige Nervenonographie & Auffällige Neurographie</i>	16	3	13
<i>Unauffällige Nervenonographie</i>	4	2	2
<i>Unauffällige Nervenonographie & Unauffällige ENG</i>	1	-	1
<i>Nicht beurteilbar</i>	1	-	1

NS = Nervenonographie; ENG = Elektroneurographie.

Tabelle 14 Nervensonographiebefunde iRLS

Nr.	Seite	N. fibularis		N. suralis	N. tibialis		PNP-Diagnose	Beurteilung
		Fibulakopf	Kniekehle		Kniekehle	Malleolus medialis		
Mittelgradiges RLS								
34	Rechts	8	4	1	9	9	-	unauffällig
	Links	9	6	2	9	10		
17	Rechts	7	nd	3	nd	7	-	unauffällig
	Links	5	nd	3	nd	7		
12	Rechts	8	7	5	32	7	-	auffällig
	Links	6	5	2	14	11		
Schweres RLS								
2	Rechts	7	7	2	20	6	+	auffällig
	Links	9	10	1	17	6		
43	Rechts	19	11	3	20	10	-	auffällig
	Links	14	14	2	30	20		
1	Rechts	21	21	3	16	10	+++	auffällig
	Links	18	18	2	9	7		
Sehr schweres RLS								
6	Rechts	13	8	2	17	9	+	auffällig
	Links	7	11	1	24	7		
36	Rechts	9	9	4	12	14	-	auffällig
	Links	10	7	1	12	10		
41	Rechts	17	10	4	16	7	-	auffällig
	Links	21	8	2	16	8		
22	Rechts	10	8	2	9	9	-	auffällig
	Links	8	9	2	13	7		

Pathologische CSA- Werte sind definiert als > der oberen Cut-Off-Referenzbereiches (vgl. Tabelle 8) und fettgedruckt hervorgehoben. Nd = not detectable = nicht messbar.

Tabelle 15 Nervensonographiebefunde sRLS

Nr.	Seite	N. fibularis		N. suralis	N. tibialis		PNP-Diagnose	
		Fibulakopf	Kniekehle		Kniekehle	Malleolus medialis		
Leichtgradiges RLS								
11	Rechts	26	11	2	19	9	+	auffällig
	Links	8	7	3	16	9		
Mittelgradiges RLS								
18	Rechts	8	6	1	16	10	+	auffällig
	Links	2	5	1	9	7		
Schweres RLS								
21	Rechts	13	13	3	13	11	-	auffällig
	Links	14	14	1	9	7		
4	Rechts	8	10	1	12	8	-	auffällig
	Links	7	10	1	10	9		
19	Rechts	10	10	1	12	6	-	auffällig
	Links	9	9	3	10	8		
8	Rechts	10	15	1	14	9	-	auffällig
	Links	14	13	3	11	13		
7	Rechts	9	9	2	11	11	+++	auffällig
	Links	13	13	2	10	10		
3	Rechts	10	10	1	12	7	+	auffällig
	Links	9	8	1	12	7		
10	Rechts	5	nd	3	nd	12	++	nicht beurteilbar
	Links	4	nd	5	nd	8		
39	Rechts	10	11	2	14	9	++	auffällig
	Links	12	9	1	29	6		
40	Rechts	17	13	4	16	9	+++	auffällig
	Links	13	9	4	14	9		

Sehr schweres RLS								
35	Rechts	13	10	3	20	11		
	Links	16	11	2	16	9	+	auffällig
37	Rechts	9	5	2	13	13		
	Links	11	6	2	13	13	-	auffällig
15	Rechts	8	8	2	9	9		
	Links	7	7	2	8	5	++	unauffällig
23	Rechts	7	7	3	18	11		
	Links	9	9	1	23	15	+	auffällig
9	Rechts	11	14	3	30	18		
	Links	9	10	3	20	6	+	auffällig
42	Rechts	12	7	3	11	9		
	Links	12	12	2	11	11	+	auffällig
13	Rechts	11	11	3	8	10		
	Links	9	9	1	9	12	-	unauffällig
33	Rechts	16	7	2	17	11		
	Links	13	6	3	12	10	-	auffällig
5	Rechts	17	9	3	8	8		
	Links	12	9	2	19	10	+++	auffällig
16	Rechts	7	9	1	19	10		
	Links	5	9	1	11	10	-	auffällig
14	Rechts	15	15	3	11	13		
	Links	9	9	3	10	10	-	auffällig
20	Rechts	4	4	2	6	nd		
	Links	8	8	4	11	nd	+++	auffällig
38	Rechts	20	7	4	14	12		
	Links	11	13	3	19	12	+++	auffällig

Pathologische CSA- Werte sind definiert als > der oberen Cut-Off-Referenzbereiches (vgl. Tabelle 8) und fettgedruckt hervorgehoben. Nd = not detectable = nicht messbar.

4.5 Korrelation zwischen klinischen, elektrophysiologischen und nervensonographischen Parametern

Hinsichtlich potentieller Korrelationen erfolgten unterschiedliche statistische Auswertungen klinischer, elektrophysiologischer und nervensonographischer Parameter.

So zeigte sich, dass in der Gesamtkohorte der Schweregrad des RLS, gemessen anhand der RLS-Scale, mit der Amplitude des N. tibialis nicht signifikant korreliert. Bei Patienten, die von einer Polyneuropathie betroffen sind, liegt jedoch eine positive Korrelation vor (vgl. Abbildung 7).

Zwischen dem Schweregrad und der Amplitude des N. suralis ließ sich weder in der Gesamtkohorte noch isoliert bei PNP-Patienten eine signifikante Korrelation demonstrieren.

Die Amplituden des N. tibialis und des N. suralis oder der RLS-Index korrelieren nicht mit den nervensonographisch dargestellten Querschnittsflächen des N. tibialis und des N. suralis.

4.6 Versorgungssituation

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus Selbsthilfegruppen, die in Bochum und Herne im Ruhrgebiet in Nordrhein-Westfalen ansässig sind, sowie von Patienten, die an die neurologische Klinik des St. Josef Hospitals in Bochum angebunden sind. In den Sitzungen der Selbsthilfegruppen wurde darüber berichtet, dass aus Sicht der betroffenen Patienten, ein Bedarf an gut über die Erkrankung informierten und in der Behandlung der Beschwerden erfahrenen Ärzten besteht.

5 Diskussion

5.1 Studie

Bei dem Restless-Legs-Syndrom handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Netzwerkerkrankung, deren Pathogenese sehr komplex ist und von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. Unterschieden werden eine primäre und sekundäre Form (vgl. 1.3). Es werden insbesondere für das sekundäre Restless-Legs-Syndrom viele potentiell auslösende Faktoren (vgl. Abbildung 8) in Betracht gezogen, die teils noch unzureichend erforscht sind und kontrovers diskutiert werden. Es ist also von essentieller Bedeutung, diese Punkte intensiver zu untersuchen und analysieren.

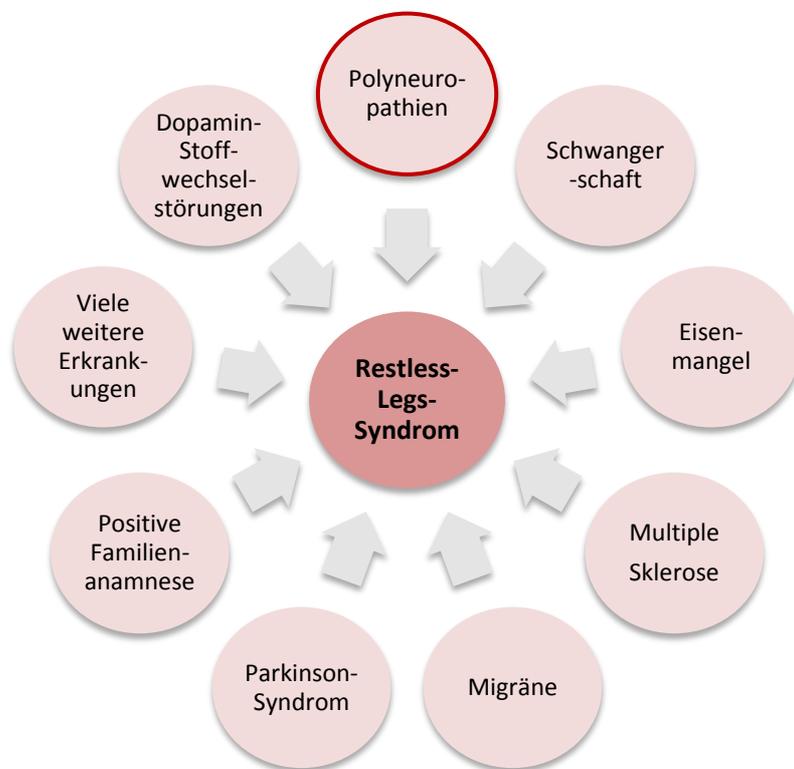


Abbildung 8 Netzwerkerkrankung

Um weitere Merkmale von RLS-Patienten erfassen und diese mit der Literatur vergleichen zu können, erfolgte eine sehr gründliche Charakterisierung einer Kohorte bestehend aus Patienten mit bereits vordiagnostiziertem Restless-Legs-Syndrom. Zur Untersuchung wurden methodisch neben einer ausführlichen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung die Elektroneurographie und als neue, ergänzende und innovative Methode die Nervensonographie eingesetzt.

Diese nichtinterventionelle Studie fokussierte einen Ast der Netzerkrankung, die Polyneuropathien. Es ist wichtig, den Zweig der Polyneuropathien als potentiellen Auslöser eines sekundären Restless-Legs-Syndroms weiter zu beleuchten, da ein Dissens darüber herrscht, ob Polyneuropathien eine Ursache für ein Restless-Legs-Syndrom darstellen können. Primäres Ziel der Studie war die Erfassung der Häufigkeit von Polyneuropathien bei Patienten mit vordiagnostiziertem Restless-Legs-Syndrom.

5.1.1 Analyse im Hinblick auf allgemeine Charakteristika

Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht dem durchschnittlich in der Literatur beschriebenen Profil der an dem Restless-Legs-Syndrom erkrankten Patienten. Die Aufteilung der Kohorte in zwei Gruppen erfolgte anhand anamnestischer Kriterien in primäres und sekundäres Restless-Legs-Syndrom, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen und, um nach weiteren Unterschieden und Ursachen zu fahnden.

Die Patienten waren im Durchschnitt $67,4 \pm 15,0$ Jahre alt. Das Alter der beiden Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt differierte signifikant ($p < 0,05$). So lag das durchschnittliche Alter der iRLS Gruppe bei $55,4 \pm 20,5$ Jahren und der sRLS Gruppe bei $72,4 \pm 8,2$ Jahren. Da das Risiko des Erwerbs von potentiellen RLS-auslösenden Erkrankungen mit den Lebensjahren zunimmt, steigt das Risiko dementsprechend mit dem Alter an, ein sekundäres Restless-Legs-Syndrom zu entwickeln [21, 59]. Zudem herrscht in der untersuchten Altersgruppe auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Polyneuropathie. Eine aktuelle groß angelegte Studie aus den Niederlanden an einem nicht vorselektierten Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren stellte eine Prävalenz von mindestens 4 % und eine zunehmende Häufigkeit von Polyneuropathien mit steigendem Alter fest [39].

Zusätzlich zeigte sich in der von uns untersuchten Kohorten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf das Erkrankungsalter zu Beginn der Beschwerden des Restless-Legs-Syndroms (iRLS: $27,1 \pm 13,2$ Jahre; sRLS: $60,2 \pm 7,1$ Jahre). Diese Ergebnisse stimmen mit denen bereits durchgeführter Studien überein, die ebenfalls ein niedrigeres Alter zu Erkrankungsbeginn bei Patienten mit iRLS festgestellt haben [39, 83].

Zudem zeigte sich in der zufällig zusammengestellten Kohorte eine Übereinstimmung mit der Literatur im Hinblick auf die Geschlechterverteilung. Mit 62 % an weiblichen Patienten wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen [8, 21, 59].

Die Heterogenität des untersuchten Patientenkollektivs spiegelt die Vielfalt der möglichen Ursachen für ein Restless-Legs-Syndrom wider (vgl. Abschnitt 1.4.2). Bei 60 % der Patienten mit iRLS konnte eine positive Familienanamnese eruiert werden. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass bei diesen Patienten genetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen (vgl. Abschnitt 1.4.1.1) [21, 84]. Vier Patienten mit sRLS berichteten über Verwandte, die auch an einem Restless-Legs-Syndrom leiden (11,7 %). Die Patienten mit genetischer Komponente zählen zu den Patienten mit gravierenderen Schweregraden. Dies lässt die Vermutung zu, dass eine zusätzliche familiäre Vererbung zu gravierenderen Beschwerden führt, was bereits vorher schon vermutet worden war [21, 84].

In der statistischen Berechnung zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Auftreten eines Restless-Legs-Syndroms und einer positiven Familienanamnese bei iRLS-Patienten. Dieser Befund bestätigt wiederum die Annahme, dass Patienten, die in niedrigerem Alter an einem Restless-Legs-Syndrom erkranken, häufig genetische Veränderungen in sich tragen, die Erkrankung beziehungsweise den Ausprägungsgrad beeinflussen.

Es ist weiterhin festzuhalten, dass nicht immer eine sichere Familienanamnese eruiert werden konnte. Die bewusste Wahrnehmung RLS-typischer Symptome ist erst in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, sodass beispielsweise über Großeltern oder Eltern von älteren Probanden nicht in jedem Fall eine konkrete Aussage getroffen werden konnte.

Insgesamt berichteten lediglich vier Patienten über einen manifesten Eisenmangel. Knapp ein Viertel (26 %) der untersuchten Patienten konnte keine Angabe zu dem Status des Eisenhaushaltes machen, da in ambulanten Untersuchungen im Vorfeld keine Abklärung auf diese Mangelerscheinung erfolgt worden war oder die Ergebnisse nicht rememberlich waren. Im Vergleich mit der Literatur, in der hohe Prävalenzen von Eisenmängeln mit bis zu 43 % der Patientenkollektive angegeben wurden, [58], scheint die geringe Rate von 11,8 % an vorbekanntem Eisenmangel oder Patienten unter Eisensubstitution gering zu sein. Wir halten es für möglich, dass unter den bis dato unauffälligen Patienten durchaus solche sein können, die einen okkulten Eisenmangel haben, sodass diesen Patienten eine Abklärung empfohlen worden ist. Zudem zeigt diese Tatsache, dass weiterhin ein Informationsbedarf über die Erkrankung des Restless-Legs-Syndroms besteht, damit diese potentiellen Ursachen, die sich ohne größeren Aufwand bestätigen oder ausschließen lassen, nicht ungeklärt bleiben. Da Studien gezeigt haben, dass die Eisensubstitution im Falle eines Eisenmangels häufig zu einer Linderung der Beschwerden führen kann und auch eine bessere Wirksamkeit von Medikamenten beobachtet werden konnte, sollte bei einem vom Restless-Legs-Syndrom betroffenen Patienten zusätzlich regelmäßige Kontrollen der Eisen- und Ferritinwerte erfolgen und Defizite ausgeglichen werden [4, 21, 23, 24, 35].

Die Gruppe der Patienten mit sRLS imponierte mit einer großen Diversität hinsichtlich des Spektrums an Vorerkrankungen. Zu diesen zählen neben den Polyneuropathien beispielweise eine rheumatologische Erkrankung, Eisenmangel, eine Hypo- oder Hyperthyreose oder ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom. So konnte nach gründlicher Anamnese und Untersuchung bei nahezu allen Patienten (96 %) der Gruppe mit sRLS die Hypothese der dem Restless-Legs-Syndrom potentiell zugrundeliegenden oder dazu beitragenden Erkrankung gestellt werden. Zusätzlich können diese Vorerkrankungen als potentielle auslösende Ereignisse beziehungsweise Verstärker interpretiert werden [22, 29, 85, 86].

Es stellte sich im Verlauf des Rekrutierungszeitraumes die Frage, wie die Versorgungssituation betroffener Patienten ist. Da sich aufgrund der in der Literatur beschriebenen hohen Dunkelziffer an nicht-diagnostiziertem Restless-Legs-Syndrom vermuten lässt, [39], dass ein fortbestehender Informationsbedarf über die Krankheit besteht, ist es wichtig weiterhin Aufklärung zu betreiben. Insbesondere ältere Patienten, die seit vielen Jahren oder Jahrzehnten unter den RLS-Beschwerden leiden, berichteten über eine Besserung der ambulanten Versorgung durch das wachsende Verständnis über die Erkrankung. Gleichzeitig gaben sie an, dass weiterhin ein großer Bedarf an ambulanten Neurologen und informierten Hausärzten besteht, die die Versorgung der Patienten sicherstellen soll.

Die Tatsache, dass nach wie vor eine Mehrheit der Patienten nicht über ihren Eisenwert informiert waren und es eine sehr hohe Dunkelziffer an unerkannten Polyneuropathien bei den von uns untersuchten Patienten gab, ist ein Hinweis auf einen bestehenden Informationsbedarf. Gleichzeitig waren die Patienten gut über die Krankheit informiert, sowohl durch ihre behandelnden Ärzte, als auch durch die Selbsthilfegruppen. Dies kann als positive Entwicklung gewertet werden.

5.1.2 Analyse im Hinblick auf Polyneuropathien

Diese Studie bestätigt, dass das Restless-Legs-Syndrom häufig Patienten betrifft, die gleichzeitig an einer Polyneuropathie erkrankt sind. Die Prävalenz der Polyneuropathien beträgt in dieser Studie 53 %. In der Gesamtpopulation scheinen Polyneuropathien eine Prävalenz von ca. 1 % zu haben. Mit zunehmendem Alter werden Prävalenzen von bis zu 7 % verzeichnet. Viele Studien, die zur Erfassung der Prävalenz herangezogen worden sind, sind vor vielen Jahren durchgeführt worden. Aktuell wird von einer steigenden Inzidenz und damit auch Prävalenz ausgegangen [38]. Der Wert, der aus unserer Studie hervorgeht, ist folglich im Vergleich mit der Gesamtpopulation deutlich erhöht. Im Vorfeld dieser Studie durchgeführte Untersuchungen von RLS-Patienten ergaben vergleichsweise ähnliche Ergebnisse. Das Studiendesign dieser Studie ist im Vergleich zu

unserem insofern verschieden, als dass im Rahmen unserer Studie eine zufällig zusammengestellte Kohorte mit an Restless-Legs-Syndrom erkrankten Patienten auf Polyneuropathien untersucht wurde und nicht Kohorten mit Polyneuropathie-Patienten auf ein Restless-Legs-Syndrom hin untersucht worden sind. Insgesamt zeigt sich jedoch bei beiden Varianten mehrheitlich ein signifikant simultanes Auftreten von Restless-Legs-Syndrom und Polyneuropathien.

In unsere Studie wurden insgesamt 34 Patienten eingeschlossen, bei denen im Vorfeld die Diagnose eines Restless-Legs-Syndroms gestellt worden war. Die Kohorte wurde aufgeteilt in Patienten mit primärem und mit sekundärem Restless-Legs-Syndrom. Bei insgesamt 18 Patienten aus beiden Gruppen konnte eine Polyneuropathie erstmalig nachgewiesen beziehungsweise bestätigt werden. Die Prävalenz für Polyneuropathien in dieser Kohorte liegt somit bei 53 %. Der Großteil der von einer Polyneuropathie betroffenen Patienten zählt mit 83 % zu der Gruppe des sekundären Restless-Legs-Syndroms (17 % mit iRLS). Berechnet am Gesamtkollektiv leiden 9 % der iRLS-Patienten und 44 % der sRLS-Patienten an einer Polyneuropathie. In 15 dieser 18 Fälle (83 %) wurde eine Polyneuropathie erstmalig festgestellt. Die endgültige Diagnosestellung erfolgte nach Zusammenschau klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse.

Nicht nur unsere Studie deckte eine große Menge an PNP-Neudiagnosen auf. Beispielsweise konnten Hanewickel et al. bei mehr als der Hälfte ihrer untersuchten Patienten Polyneuropathien diagnostizieren. Sie schlossen somit auf eine hohe Dunkelziffer an unbemerkten und nicht diagnostizierten Polyneuropathien [39].

Die deutliche Mehrheit der Patienten (94 %) präsentierten elektroneurographisch eine primär axonale Polyneuropathie mit teils drastischer Amplitudenreduktionen. Zwei Patienten boten Zeichen einer gemischt axonal-demyelinisierenden Polyneuropathie. In der statistischen Berechnung zeigte sich eine Korrelation zwischen den Amplituden des N. tibialis bei Patienten mit Polyneuropathie und dem Schweregrad des Restless-Legs-Syndroms. Je schwerwiegender die Polyneuropathie, desto gravierender war die von den Patienten beschriebene Symptomatik des Restless-Legs-Syndroms. Dieser Befund ist ein weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen.

Aktuell gibt es eine Studie aus Deutschland, die sich mit der Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Restless-Legs-Syndrom und Polyneuropathien auseinandergesetzt hat. Weitere Studien wurden in Italien, den USA, Frankreich und England durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien variieren. Zusätzlich gibt es Studien, die eine Verbindungen zwischen dem Restless-Legs-Syndrom und Polyneuropathien sehen und solche, die diese Tatsache nicht bestätigen.

Zu letzteren zählen unter anderem Rutkove et al., die 1996 lediglich eine Prävalenz eines Restless-Legs-Syndroms von 5,2 % bei Patienten mit einer Polyneuropathie festgestellt haben [66]. Ebenfalls fanden Hattan et al. in einer Fall-Kontroll-Studie im Jahr 2009 keinen Unterschied zwischen zwei Gruppen bestehend aus PNP-Patienten und Nicht-PNP-Patienten (12,2 % im Vergleich zu 8,2 %) für das Auftreten eines Restless-Legs-Syndroms. Patienten mit einem RLS litten häufiger an einer hereditären Polyneuropathien, als an erworbenen Polyneuropathien. So beschrieben sie für die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 2 und die hereditäre sensorische und autonome Neuropathie höhere Prävalenzen für ein zusätzlich vorliegendes RLS (19,4 % bei hereditären PNPs vs. 9,2 % bei erworbenen PNPs) [41].

Im Gegensatz dazu gibt es eine Vielzahl von Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines Restless-Legs-Syndroms und der Grunderkrankung der Polyneuropathie gezeigt haben. In diesen Studien konnten Prävalenzen von bis zu 23 - 54 % detektiert werden [19, 32-34, 53, 57, 63, 64].

Polydefkis et al. beobachteten 2000 in 36 % eine Polyneuropathie bei amerikanischen RLS-Patienten. Bei solchen, die eine schmerzhafte Polyneuropathie getriggert durch eine small-fiber-PNP hatten, zeigten ein späteres Einsetzen der Beschwerden und keine positive Familienanamnese. Ihre Hypothese besagt, dass die Wirksamkeit von Medikamenten gegen neuropathische Schmerzen bei Patienten mit small-fiber-PNP-assoziiertem Restless-Legs-Syndrom höher ist, als bei Patienten ohne diese Assoziation. Diese Arbeitsgruppe untersuchte, ähnlich zu unserem Studienansatz, eine Kohorte von 22 RLS-Patienten auf das Vorliegen einer Polyneuropathie mittels einer Elektroneurographie, einer Hautbiopsie und einer standardisierten neurologischen Untersuchung [63].

Weitere Studien wählten einen anderen Ansatz und führten Studien durch, an denen Polyneuropathie-Patienten teilnahmen, mit der Frage, wie häufig das Restless-Legs-Syndrom bei dieser Patientengruppe vorliegt. Die Prävalenzen in diesen Studien waren mit durchschnittlich zwischen 18,1 – 54 % deutlich höher als die der Gesamtbevölkerung. Denn die Prävalenz der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 2 - 15 % [19, 32-34, 53, 57, 63, 64].

Eine italienische Arbeitsgruppe um Gemignani et al. führte mehrfach Studien zu diesem Thema durch. Sie untersuchten große Patientenkollektive auf das gleichzeitige Vorliegen eines Restless-Legs-Syndroms, wählten also einen anderen Untersuchungsansatz, als wir es taten. So fanden sie 2006 eine RLS-Prävalenz von 30 % bei Patienten heraus, die an einer erworbenen PNP litten, bei einer Gruppengröße von 97 Patienten. Es waren v.a. sensible Neuropathien, insbesondere immun-vermittelte Polyneuropathien. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 64,2 +/-

10,2 Jahren. Frauen waren häufiger betroffen als Männer [34]. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2007 untersuchten sie insbesondere PNPs, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus standen. In einer Kohorte bestehend aus 99 Patienten fanden sie eine RLS-Prävalenz von 33,3 % heraus [33]. 2009 ergab eine weitere Studie in 40,2 % der 102 untersuchten PNP-Patienten eine RLS-Symptomatik. Restless-Legs-Syndrom war häufig bei Patienten mit einer schmerzhaften PNP präsent und signifikant assoziiert mit einer reduzierten Dichte dünner Nervenfasern. Auch in dieser Studie zeigten sich mehr betroffene weibliche als männliche Patienten. Gemignani et al. stellten die Hypothese auf, dass womöglich eine nozizeptive Deafferentierung eine Rolle in der Entwicklung des Restless-Legs-Syndroms spielt [32].

Im Rahmen einer in Frankreich durchgeführten Studie fanden Nineb et al. 2007 bei 54 % aller 64 untersuchten Patienten, die an einer PNP erkrankt waren, ein zusätzliches Restless-Legs-Syndrom heraus. Diese Patienten waren signifikant älter als Patienten ohne ein Restless-Legs-Syndrom. Sie stellten die Hypothese auf, dass RLS bei Patienten mit PNP häufig übersehen wird [57]. Übereinstimmend mit dieser Vermutung, fanden auch wir eine große Anzahl an nicht-diagnostizierten Polyneuropathien (83 % der Gesamt-PNPs). Dies ist ein Hinweis darauf, dass es schwierig sein kann zwischen den Erkrankungen zu differenzieren, jedoch auch explizit danach gesucht und untersucht werden sollte, um diese behandelbare Ursache lindern zu können.

Rajabally et al. untersuchten 2010 eine englische Kohorte mit 28 CIDP Patienten auf die Prävalenz von Restless-Legs-Syndromen. Diese lag bei 39,3 % [64].

Im Zuge einer deutschen Studie wurde im Jahr 2010 die Häufigkeit von an Restless-Legs-Syndrom Erkrankten innerhalb einer Kohorte bestehend aus 227 Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-PNP untersucht. Boentert et al. fanden eine Prävalenz von 18,1 %, wobei durchschnittlich mehr Frauen an einem RLS erkrankt waren. Die betroffenen weiblichen Patienten litten zusätzlich unter schwerwiegenderen Symptomen als männliche Patienten. Zu erwähnen bleibt jedoch, dass Frauen den Großteil der Kohorte gebildet haben [19].

Luigetti et al. führten im Jahr 2013 in Italien eine Studie durch, im Rahmen derer 55 Patienten mit unterschiedlichen Formen von Polyneuropathien, der CIDP, der Charcot-Marie-Tooth-1A- oder hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen, auf das Vorliegen eines Restless-Legs-Syndroms untersucht wurden. Die CIDP und Charcot-Marie-Tooth-1A-Polyneuropathien wiesen erhöhte Prävalenzen von 23 % (CIDP) und 28 % (CMT1A) auf. Pathophysiologisch kommt es im Verlauf beider Erkrankungen besonders zu Schädigungen der langen Bahnen. Zusätzlich weist die CIDP eine inflammatorische Komponente auf. Entzündliche Vorgänge in Kombination mit der

Demyelinisierung der Nervenfasern mit sekundärer axonaler Degeneration beeinflussen womöglich die Pathogenese des Restless-Legs-Syndroms. Im Gegensatz dazu konnten sie für die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen kein vermehrtes Auftreten von RLS aufzeigen. Hier lag die festgestellte Prävalenz bei 6 %. Erklärt werden kann dieses fehlende Auftreten eines Restless-Legs-Syndroms durch einen weniger starken Befall und damit weniger ausgeprägten Schaden der langen Nervenfasern [53].

Ein anderer Ansatzpunkt als der, der vorher genannten Studien, wurde für ein Review angewandt, das 2012 von Weinstock et al. publiziert wurde. Sie untersuchten die Hypothese, dass es insbesondere immunologische systemische Prozesse im Körper sind, die die Entstehung eines RLS triggern. So untersuchten sie 54 unterschiedliche Krankheitsbilder im Hinblick auf deren immunologische Komponente und der Assoziation zu dem Auftreten eines sekundären Restless-Legs-Syndroms. Hierzu zählen neurologische, gastrointestinale, rheumatologische, metabolische, pulmonale sowie weitere Erkrankungen. Für 47 Krankheiten lagen Studien mit größeren Fallzahlen in kontrollierten Studien oder Fallserien vor. Insgesamt 89 % dieser Erkrankungen wiesen entweder inflammatorische und beziehungsweise oder immunologische Faktoren auf. Zusätzlich manifestierte sich bei ca. 40 % dieser Erkrankungen im Verlauf ein peripherer Nervenschaden. Weinstock et al. sahen in diesen Ergebnissen den Netzwerkcharakter des RLS und stellten unterschiedliche Hypothesen zur Bedeutung dieser Ergebnisse auf und zur Pathophysiologie des Restless-Legs-Syndroms auf:

1. Entzündliche Prozesse provozieren durch Veränderungen im Hecpidin-Stoffwechsel einen zentralen Eisenmangel, der wiederum Konsequenzen nach sich zieht (vgl. 1.3.1.3 Eisen);
2. Durch inflammatorische Vorgänge kommt es zu einer direkten Schädigung des zentralen und/oder peripheren Nervensystems durch humorale oder zelluläre Abwehrmechanismen;
3. Genvariationen, die mit dem RLS in Verbindung stehen, haben Einfluss auf inflammatorische Erkrankungen, Veränderungen des Immunsystems oder chronischen Infektionen [82].

Um diese Hypothesen beurteilen zu können, müssten weitergehende Untersuchungen der in unserer Studie untersuchten Patienten erfolgen. Diese sollten die Genese der diagnostizierten Polyneuropathien klären, damit eine Beurteilung erfolgen kann, ob es einen inflammatorischen oder immunologischen Ursprung gibt.

Unsere Ergebnisse bestätigen mit der von uns festgestellten Prävalenz von 53 % der Polyneuropathien bei RLS-Patienten zum einen die Hypothese, dass Polyneuropathien und das Restless-Legs-Syndrom häufig simultan vorliegen. Zum anderen ist die Tatsache, dass eine so

große Anzahl an Polyneuropathien erstmalig im Rahmen dieser Studie diagnostiziert worden ist, ein weiteres Indiz für eine noch nicht suffiziente Patientenversorgung im ambulanten Versorgungsbereich. Jeder Patient mit neu aufgetretenen RLS-Beschwerden sollte eine elektroneurographische Untersuchung erhalten, um diese potentiell behandelbare Ursache leitliniengerecht versorgen und dadurch eine Linderung der Beschwerden erreichen zu können. Angelehnt an die Hypothesen von Polydefkis et al. sollte gerade bei diesen Patienten eine medikamentöse Behandlung mit Medikamenten zur Behandlung neuropathischer Schmerzen initiiert werden, insbesondere wenn eine small-fiber-Neuropathie detektiert werden kann [63].

Polyneuropathien, denen eine primäre axonale Degeneration zugrunde liegt, haben eine größere Wahrscheinlichkeit, als primär demyelinisierende Prozesse für die Entwicklung eines RLS. Da die demyelinisierenden PNPs jedoch eine sekundäre axonale Schädigung bedingen, können auch diese RLS-Beschwerden auslösen [66].

5.1.3 Nervensonographie

Als allgemein etabliertes und ubiquitär eingesetztes Werkzeug zur Sicherung der Diagnose einer Polyneuropathie hat sich die Nervensonographie bislang noch nicht durchgesetzt. Dieses Verfahren hat sich in der Vergangenheit jedoch als sichere und effektive Methodik im Rahmen der Diagnostik von demyelinisierender Polyneuropathien erwiesen (vgl. 3.4.3.2). Zusätzlich bietet die Ultraschalldiagnostik eine für die Patienten erträglichere Alternative deren diagnostisches Potential in Zukunft noch weiter eruiert werden muss. Das Fehlen von ionisierender und damit schädlicher Strahlung ist ein weiteres positives Kriterium der Sonographie [72].

Diese Studie stellt den Versuch dar, zu klären, ob die Nervensonographie als neue Untersuchungsmethode zur Diagnostik bislang nicht bekannter Polyneuropathien bei RLS-Patienten verwendet werden kann. So wurde die Nervensonographie erstmalig zur Untersuchung bis dato Sonographie-naiver Patienten eingesetzt. Es erfolgte die sonographische Darstellung der Nn. fibularis, tibialis und suralis.

Mit Hilfe dieser Methode konnten wir bei allen 18 Patienten, die elektroneurographisch pathologische Befunde aufwiesen, auch morphologische Veränderungen der untersuchten Nerven nachweisen. Die Nerven präsentierten sich mit verbreiterten Durchmessern der Nn. tibialis, fibularis und suralis. Zusätzlich waren bei zehn weiteren Patienten morphologische Auffälligkeiten ohne neurographische Veränderungen zu detektieren. Bei vier Patienten waren die Nerven physiologisch konfiguriert. Ein Patient wies trotz einer Polyneuropathie keine

sonographischen Veränderungen auf. Und bei einer weiteren Patientin war eine Darstellung aller Nerven sonographisch leider nicht möglich.

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Amplituden des N. tibialis und N. suralis bei an Polyneuropathie erkrankten Patienten und den sonographisch dargestellten Querschnittsflächen des N. tibialis und des N. suralis.

Da der Zusammenhang zwischen dem Restless-Legs-Syndrom und Polyneuropathien bislang noch nicht mittels Nervensonographie untersucht worden ist, können keine vergleichenden Studien zu Rate gezogen werden.

Wie bereits erläutert, gibt es Erkrankungen, die periphere Nerven befallen, die in der Vergangenheit nervensonographisch untersucht worden sind. Dazu zählen wie beispielsweise das Guillain-Barré-Syndrom oder die CIDP, bei denen im Nervenultraschall pathologisch verdickte Nerven dargestellt werden konnten, die aus der Nervenschädigung resultierten. Bei diesen Krankheitsentitäten handelt es sich um primär demyelinisierende Verlaufsformen von Polyneuropathien. Für das Guillain-Barré-Syndrom sind zusätzlich auch axonale und gemischt demyelinisierende-axonale Formen beschrieben [45, 48, 49, 61, 87]. Bei der MMN finden sich im ENG demyelinisierend primär Leitungsblöcke [87]. Bei diabetischer PNP liegt ein vorwiegender demyelinisierender, weniger ausgeprägter axonaler Schaden vor [87]. Die CMT1 verläuft primär demyelinisierend [87]. Hieraus ergibt sich, dass es sich bei diesen Erkrankungen um primär demyelinisierend verlaufende Erkrankungen handelt. So gilt es in Zukunft auch solche Erkrankungen mit axonalem Befallsmuster weiter zu charakterisieren.

Elektroneurographisch präsentierten sich bei den von uns untersuchten Patienten vor allem axonale PNPs. Da diese auch alle Veränderungen in der Nervensonographie zeigten, ist dies ein Hinweis darauf, dass sich auch axonale PNPs nervensonographisch zeigen können. Dies muss mit weiteren Studien weiter untersucht werden.

In dieser Pilot-Studie hat sich die Nervensonographie als eine sichere und schnell durchzuführende Maßnahme in der Diagnostik von Polyneuropathien erwiesen. Wir stellen die Hypothese auf, dass Nervenschäden morphologisch mittels Ultraschalltechnik bereits dargestellt werden können, bevor sie sich elektroneurographisch präsentieren. Es bedarf weiterführender, größer angelegter Studien mit Verlaufskontrollen, um zu kontrollieren, ob diese Hypothese bestätigt werden kann. Zusätzlich muss geprüft werden, ob Patienten mit morphologischen Auffälligkeiten ohne pathologische Veränderungen in der Elektroneurographie im Verlauf eine Polyneuropathien entwickeln, die sich leitliniengerechnet elektroneurographisch nachweisen lässt.

5.2 Methodenkritik

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Pilotstudie. Dies erklärt, weshalb das untersuchte Patientenkollektiv mit 34 untersuchten Patienten klein ist. Im Vergleich mit anderen Studien, die sich mit der gleichen Thematik befassen, zeigt sich jedoch eine ähnliche Kohortengröße. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, können keine generellen, für die Allgemeinheit geltenden Aussagen getroffen werden. Es lassen sich jedoch Schlussfolgerungen ableiten, wobei es gilt, diese in Zukunft weiter zu beleuchten.

Wenngleich das Restless-Legs-Syndrom zu den häufigen neurologischen Erkrankungen in Deutschland zählt, ist die diagnostische Zuordnung des Restless-Legs-Syndroms eher lückenhaft, was sehr überraschend war. Da die aktuelle Studie keine interventionelle, sondern eine deskriptive Studie ist, konnten den Studienteilnehmern lediglich Empfehlungen zur weiteren Diagnostik und mögliche Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Weiterführende Studien sollten auch eine Untersuchung des Blutes beinhalten, um potentielle sekundäre Ursachen zu eruieren.

In zukünftigen Studienprotokollen sollten Folgeuntersuchungen integriert werden, um herauszufinden, ob sich mittels Nervensonographie prognostische Aussagen treffen lassen. Von weiterem Interesse wäre es festzustellen, ob die Nervensonographie eine Manifestation einer Polyneuropathie früher als die Elektroneurographie detektieren kann. Zusätzlich ist aufgrund der fehlenden Nachuntersuchung keine Überprüfung des Gesundheitszustandes, insbesondere hinsichtlich eines möglichen Therapieerfolges durch eine Änderung der Medikation, der untersuchten Patienten möglich.

5.3 Schlussfolgerungen

Wir sehen insgesamt eine hohe Assoziation zwischen dem Restless-Legs-Syndrom und den Polyneuropathien in der untersuchten Kohorte bei einem komorbiden Vorkommen von 53 %. Der Anteil der erstdiagnostizierten Polyneuropathien an den gesamt verzeichneten Polyneuropathien war mit 83 % überraschend hoch. Ähnlich wie viele Studien, die bereits im Vorfeld durchgeführt worden sind, können wir dieses komorbide Vorliegen beschreiben, einen Kausalzusammenhang jedoch nicht zweifelsfrei belegen.

Weiterhin hat sich die Nervensonographie als geeignete Methode zur Identifizierung von pathologisch geschädigten peripheren Nerven erwiesen.

Weitere zukünftige Studien müssen die von uns aufgestellten Hypothesen mit größeren Fallzahlen untersuchen. Zu diesen zählen folgende Punkte:

1. Patienten, die an einem Restless-Legs-Syndrom erkrankt sind, leiden häufig zusätzlich unter einer Polyneuropathie;
2. die Nervensonographie kann zur Detektion von axonalen Polyneuropathien eingesetzt werden;
3. die Nervensonographie kann Schädigungen peripherer Nerven morphologisch darstellen, bevor sich elektroneurographische Veränderungen präsentieren.

Ferner kann festgehalten werden, dass seitens der vom Restless-Legs-Syndrom betroffenen Patienten ein Wunsch und Bedarf nach gründlicher Diagnostik vorliegt. Folgende Eckpunkte werden von uns als wichtig zur Abklärung der Ursachen eines Restless-Legs-Syndroms angesehen und als Schema durchzuführen vorgeschlagen:

1. weitere Aufklärung von Hausärzten und niedergelassenen Neurologen über das Krankheitsbild des Restless-Legs-Syndroms, um eine gute Basisversorgung sicherzustellen;
2. ausführliche Anamneseerhebung, um potentiell für ein Restless-Legs-Syndrom prädisponierende Erkrankungen, Medikamente, eine positive Familienanamnese und weitere Punkte zu eruieren;
3. gezielte Suche mittels Elektroneurographie und Nervensonographie nach Polyneuropathien, da diese sich als häufige Komorbidität erwiesen haben;
4. laborchemische Analyse unterschiedlicher Blutwerte, wie beispielsweise des Hämoglobins, Ferritins, Eisenwertes, Vitamin B12-Werte, Nieren-, Schilddrüsen- und Leberwerte und weiteren Laborparameters, um potentielle Veränderungen zu detektieren, die ein Restless-Legs-Syndrom auslösen oder verstärken können;
5. wenn sich ein Restless-Legs-Syndrom mit gleichzeitig vorliegender Polyneuropathie bestätigt, sollten regelmäßige Kontrollen mittels Elektroneurographie, Nervensonographie sowie Überprüfungen der Blutwerte erfolgen, um den Verlauf zu beurteilen.

6 Zusammenfassung

Problem: Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine multifaktoriell bedingte Netzerkrankung mit komplexer Pathogenese. Unterschieden werden eine primäre (iRLS) und sekundäre (sRLS) Form des RLS. Bislang wurden viele Ursachen eines sRLS detektiert. Inwiefern Polyneuropathien (PNP) in die Pathogenese involviert sind, ist weiterhin ungeklärt. Aufgabe dieser Studie ist es zu untersuchen, wie häufig eine PNP bei Patienten mit RLS vorliegen.

Methode: Es erfolgte die prospektive Charakterisierung einer Kohorte bestehend aus 34 Patienten mit bereits nach den Kriterien der International Restless Legs Syndrom Study Group (IRLSSG) vordiagnostiziertem Restless-Legs-Syndrom. Nach Kategorisierung in iRLS und sRLS wurden zur Detektion potentieller PNPs methodisch neben einer ausführlichen Anamneseerhebung sowie körperlichen Untersuchung die bereits etablierte Elektroneurographie des N. tibialis und N. suralis und als neue, ergänzende und innovative Methode die Nervensonographie des N. fibularis, N. tibialis und des N. suralis eingesetzt.

Ergebnis: Von insgesamt 34 Patienten waren 10 Patienten von einem iRLS und 24 Patienten von einem sRLS betroffen. Das durchschnittliche Alter lag bei $67,4 \pm 15,0$ Jahren, 62 % der untersuchten Patienten waren weiblich. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Erkrankungsalter (iRLS: $27,1 \pm 13,2$ Jahre vs. sRLS: $60,2 \pm 7,1$ Jahre). Bei Patienten mit iRLS zeigte sich signifikant häufiger eine positive Familienanamnese als bei Patienten mit sRLS (iRLS: 60 % vs. sRLS: 16,7 %). 11,8 % der Patienten litten unter einem Eisenmangel (iRLS 20 % vs. sRLS 8,3 %). Bei insgesamt 18 von 34 Patienten präsentierte sich sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch eine sensomotorische axonale Polyneuropathie (iRLS: 17 % vs. sRLS: 83 %). Es bestand eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der PNP und der Ausprägung der RLS-Symptomatik. Weiterhin zeigten sich im Nervenultraschall vergrößerte Querschnittsflächen der peripheren Beinerven. Bei zehn Patienten mit normaler Elektroneurographie manifestierten sich Auffälligkeiten im Nervenultraschall. Eine Korrelation zwischen sonographischen und neurographischen Daten gab es nicht.

Diskussion: Diese Studie bestätigte die bisherige Annahme, dass eine positive Familienanamnese mit dem iRLS im Zusammenhang steht. Eisenmangel als häufige Ursache eines sRLS wurde bei einem großen Anteil der Patienten nicht abgeklärt. Wir bestätigen weiterhin die Hypothese, dass das RLS häufig Patienten betrifft, die gleichzeitig an einer Polyneuropathie erkrankt sind. Bei einem hohen Anteil von erstdiagnostizierten Polyneuropathien ist von einer noch nicht flächendeckenden Versorgung der RLS-Patienten auszugehen. Weiterhin hat sich die Nervensonographie als geeignete Methode zur Identifizierung von pathologisch geschädigten peripheren Nerven erwiesen. Größer angelegte Studien sind notwendig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

7 Quellenverzeichnis

1. Abboud, S. and D.J. Haile, A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*, 2000. 275(26): p. 19906-12.
2. Allen, R.P. and C.J. Earley, Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*, 1996. 19(3): p. 205-13.
3. Allen, R.P. and C.J. Earley, Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med*, 2000. 1(1): p. 11-19.
4. Allen, R.P. and C.J. Earley, The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2007. 22 Suppl 18: p. S440-8.
5. Allen, R.P., et al., Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med*, 2009. 10(1): p. 123-8.
6. Allen, R.P., et al., Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology*, 2013. 80(22): p. 2028-34.
7. Allen, R.P., et al., MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 2001. 56(2): p. 263-5.
8. Allen, R.P., et al., Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 2005. 165(11): p. 1286-92.
9. Allen, R.P., et al., Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 2003. 4(2): p. 101-19.
10. Allen, R.P., et al., Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*, 2014. 15(8): p. 860-73.
11. Bacigalupo, L., et al., [Ultrasonography of peripheral nerves]. *Radiologe*, 2003. 43(10): p. 841-9.
12. Barbanti, P., et al., Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci*, 2013. 34 Suppl 1: p. S67-70.
13. Bastia, J.K., et al., Neuropathy in a cohort of restless leg syndrome patients. *J Clin Neurosci*, 2015. 22(8): p. 1314-8.
14. Becker, P.M. and M. Novak, Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(8): p. 1441-60.
15. Beekman, R., et al., Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*, 2005. 65(2): p. 305-7.

16. Benes, H. and R. Kohnen, Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med*, 2009. 10(5): p. 515-23.
17. Berger, K. and T. Kurth, RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord*, 2007. 22 Suppl 18: p. S420-3.
18. Bianchi, S., C. Martinoli, and X. Demondion, Ultrasound of the nerves of the knee region: Technique of examination and normal US appearance. *J Ultrasound*, 2007. 10(2): p. 68-75.
19. Boentert, M., et al., Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey. *J Neurol*, 2010. 257(4): p. 646-52.
20. Connor, J.R., et al., Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 2003. 61(3): p. 304-9.
21. Daubian-Nose, P., M.K. Frank, and A.M. Esteves, Sleep disorders: A review of the interface between restless legs syndrome and iron metabolism. *Sleep Sci*, 2014. 7(4): p. 234-7.
22. De Vito, K., et al., Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol, and risk of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2014. 29(8): p. 1044-52.
23. Earley, C.J., D. Heckler, and R.P. Allen, The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med*, 2004. 5(3): p. 231-5.
24. Earley, C.J., D. Heckler, and R.P. Allen, Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2005. 6(4): p. 301-5.
25. Earley, C.J., et al., MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2006. 7(5): p. 458-61.
26. Earley, C.J., et al., Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 2000. 54(8): p. 1698-700.
27. Earley, C.J., et al., Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med*, 2014. 15(11): p. 1288-301.
28. Freeman, A.A. and D.B. Rye, The molecular basis of restless legs syndrome. *Curr Opin Neurobiol*, 2013. 23(5): p. 895-900.
29. Gao, X., et al., Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology*, 2009. 72(14): p. 1255-61.
30. Garcia-Borreguero, D. and A.M. Williams, Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*, 2010. 14(5): p. 339-46.
31. Garcia-Borreguero, D., et al., The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 2013. 14(7): p. 675-84.

32. Gemignani, F., et al., Restless legs syndrome and painful neuropathy-retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? *Pain Med*, 2009. 10(8): p. 1481-6.
33. Gemignani, F., et al., Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 2007. 12(1): p. 50-3.
34. Gemignani, F., et al., Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord*, 2006. 21(8): p. 1254-7.
35. Godau, J., et al., Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2008. 23(8): p. 1184-7.
36. Grimm, A., et al., The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*, 2015. 126(11): p. 2216-25.
37. Gupta, R., et al., Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol Scand*, 2016. 133(5): p. 320-9.
38. Hanewinkel, R., et al., The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*, 2016. 31(1): p. 5-20.
39. Hanewinkel, R., et al., Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*, 2016. 87(18): p. 1892-1898.
40. Hartmann, M., R. Pfister, and K. Pfaenhauer, Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 66(5): p. 688-9.
41. Hattar, E., C. Chalk, and R.B. Postuma, Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*, 2009. 72(11): p. 955-60.
42. Jhoo, J.H., et al., Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 2010. 74(6): p. 513-8.
43. Katsi, V., et al., The association of Restless Legs Syndrome with hypertension and cardiovascular disease. *Med Sci Monit*, 2014. 20: p. 654-9.
44. Kerasnoudis, A., et al., Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*, 2013. 124(9): p. 1881-8.
45. Kerasnoudis, A., et al., Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings in post Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst*, 2013. 18(3): p. 232-40.
46. Kerasnoudis, A., et al., Increased cerebrospinal fluid protein and motor conduction studies as prognostic markers of outcome and nerve ultrasound changes in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci*, 2014. 340(1-2): p. 37-43.
47. Kerasnoudis, A., et al., Sarcoid neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings. *J Neurol Sci*, 2014. 347(1-2): p. 129-36.

48. Kerasnoudis, A., et al., Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2015. 51(6): p. 846-52.
49. Kerasnoudis, A., et al., Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*, 2016. 54(5): p. 864-871.
50. Kruit, M.C., et al., Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 2010. 30(2): p. 129-36.
51. Li, Y., et al., Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women. *Am J Epidemiol*, 2012. 176(4): p. 279-88.
52. Lieske, B., et al., Intravenous iron administration in restless legs syndrome : An observational study in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr*, 2015.
53. Luigetti, M., et al., Restless leg syndrome in different types of demyelinating neuropathies: a single-center pilot study. *J Clin Sleep Med*, 2013. 9(9): p. 945-9.
54. Martinoli, C., et al., Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. 178(6): p. 1553-6.
55. Neurologie, D.G.f. S1-Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien [Internet]. 09.2012 [zitiert am 20.04.2017]]; Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0671_S1_Polyneuropathien_Diagnostik_2012_verlaengert.pdf.
56. Neurologie, D.G.f. S1-Leitlinie: Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) [Internet]. 09.2012 [zitiert am 01.04.2017]]; Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_06_2012_restless-legs-syndrom_rls_und_periodic_limb_movement_disorder_plmd.pdf.
57. Nunez, A., et al., Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur J Neurol*, 2007. 14(7): p. 788-92.
58. Nordlander, N.B., Therapy in restless legs. *Acta Med Scand*, 1953. 145(6): p. 453-57.
59. Ohayon, M.M., R. O'Hara, and M.V. Vitiello, Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*, 2012. 16(4): p. 283-95.
60. Picchietti, D.L. and H.E. Stevens, Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med*, 2008. 9(7): p. 770-81.
61. Pitarokoili, K., et al., Comparison of clinical, electrophysiological, sonographic and MRI features in CIDP. *J Neurol Sci*, 2015. 357(1-2): p. 198-203.
62. Pitarokoili, K., et al., Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve*, 2016. 54(1): p. 18-24.
63. Polydefkis, M., et al., Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*, 2000. 55(8): p. 1115-21.

64. Rajabally, Y.A. and R.S. Shah, Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2010. 42(2): p. 252-6.
65. Reimers, C.-D., *Sonographie der Muskeln, Sehnen und Nerven : Untersuchungstechnik und Befundinterpretation*. Dt. Ärzte-Verlag. 2004.
66. Rutkove, S.B., J.K. Matheson, and E.L. Logigian, Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 1996. 19(5): p. 670-2.
67. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Vol. 2. Auflage. 2009, Stuttgart: Thieme Verlag.
68. Schurks, M., et al., Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia*, 2014. 34(10): p. 777-94.
69. Sieminski, M., J. Losy, and M. Partinen, Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*, 2015. 22: p. 15-22.
70. Sorgun, M.H., et al., Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Turk J Med Sci*, 2015. 45(6): p. 1268-73.
71. Stoehr, M. and R. Pfister, *Klinische Studien und Neurographie - Lehrbuch und Atlas*. Vol. 6. Auflage. 2014, Stuttgart: Kohlhammer.
72. Suk, J.I., F.O. Walker, and M.S. Cartwright, Ultrasonography of peripheral nerves. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. 13(2): p. 328.
73. Sun, Y.M., et al., Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2011. 304(1-2): p. 93-101.
74. Todnem, K., et al., The non-linear relationship between nerve conduction velocity and skin temperature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989. 52(4): p. 497-501.
75. Trenkwalder, C., Restless legs syndrome: overdiagnosed or underdiagnosed? *Nat Clin Pract Neurol*, 2007. 3(9): p. 474-5.
76. Trenkwalder, C. and W. Paulus, Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*, 2010. 6(6): p. 337-46.
77. Trenkwalder, C., B. Hogl, and J. Winkelmann, Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol*, 2009. 256(4): p. 539-53.
78. Trenkwalder, C., et al., Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*, 2008. 23(16): p. 2267-302.
79. Walters, A.S., Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2002. 3(4): p. 301-4.
80. Walters, A.S., et al., Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci*, 2009. 279(1-2): p. 62-5.

81. Walters, A.S., et al., Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep*, 1993. 16(4): p. 327-32.
82. Weinstock, L.B., A.S. Walters, and P. Paueksakon, Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev*, 2012. 16(4): p. 341-54.
83. Whittom, S., et al., Age-at-onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. *Sleep Med*, 2007. 9(1): p. 54-9.
84. Winkelmann, J., et al., Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, 2007. 39(8): p. 1000-6.
85. Winter, A.C., et al., Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in men. *Am J Med*, 2013. 126(3): p. 228-35, 235 e1-2.
86. Winter, A.C., et al., Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in women. *Am J Med*, 2013. 126(3): p. 220-7, 227 e1-2.
87. X., H.A.L.C.H.R.S.G.F., *Neurologie Compact Für Klinik und Praxis*. Vol. 7. überarbeitete 2013, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

8 Anhang

Anhang 1 Genvariationen und deren Funktionen nach [85]

Gen	Funktion
MEIS1	<ul style="list-style-type: none">○ beteiligt an der Entstehung der Blutbildung, der Extremitäten und des Neuralrohrs○ ist unter anderem in der SN exprimiert○ assoziiert mit dem Eisen-Stoffwechsel
SKOR1/ MAP2K5/ LBXCOR1	<ul style="list-style-type: none">○ transkriptionaler Corepressor von LBX, der an der Expression GABAerger Neurone im Rückenmark beteiligt ist, welche wiederum für die Verarbeitung sensibler Reize notwendig sind
BTBD9	<ul style="list-style-type: none">○ Assoziation mit periodischen Beinbewegungen → Verbindung zwischen der sensiblen Komponente des RLS, den Missempfindungen und dem Bewegungsdrang○ Assoziation mit RLS und Serum-Ferritin○ Assoziation mit motorischen Komponenten.

Patientenfragebogen für die klinische Studie: Nervensonographische Untersuchung bei RLS

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen!

Die Fragen helfen uns den Verlauf ihrer Erkrankung weiter zu untersuchen. Bitte beantworten Sie kurz die jeweiligen Fragen und unterstreichen oder umkreisen Sie die zutreffenden Antworten.

Patient(in) Name:

Geburtsdatum:

Körpergewicht:

Körpergröße:

Anamnese

1. Wann wurde RLS erstmalig festgestellt? (Jahr)

2. Sind oder waren Sie in Behandlung? Falls ja: Seit wann?

3. Schreiben Sie bitte die Medikamente, die Sie aktuell zusätzlich einnehmen.

4. Unter welchen Vorerkrankungen leiden Sie?

11. Arbeiten oder haben Sie mit giftigen Stoffen (Farben, Lösungsmittel etc.) gearbeitet?

Ja Nein Wenn ja, welche?

12. Haben Sie wiederholt Muskelschmerzen, Gelenkschwellungen oder Hautveränderungen?

Ja Nein Wenn ja, wie oft und wo?

13. Gibt es in Ihrer Familie (Eltern, Großeltern, Geschwister) Nervenerkrankungen?

Ja Nein Wenn ja, welche?

14. Wurden bei Ihnen bereits einmal Ihre Eisen-/ Ferritinwerten überprüft?

Falls ja: wie waren diese Werte?

Eisen:

Ferritin:

15. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

Falls ja: Seit wann?

Wie wird dieser behandelt?

Sind bereits Komplikationen aufgetreten?

Falls ja: Welche?

16. Schätzen Sie bitte einmal selbst ein, wie schnell sich ihre Beschwerden zu Beginn der Erkrankung ausgebildet haben bzw. ihr Zustand verschlechtert hat?

schleichend

schnell

rasant

17. Wie stark fühlen Sie sich im täglichen Leben heute noch durch ihre Erkrankung beeinträchtigt?

gering

mäßig

stark

sehr stark

Restless-Legs-Diagnose-Index

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Empfehlungen der International Restless Legs Syndrome Study Group

Abb. 6.2 Restless-Legs-Diagnose-Index (RLS-DI) (Benes u. Kohnen 2009).

Restless-Legs-Syndrom-Diagnose-Index (RLS-DI)																																								
<p>Definition des RLS: Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine sensomotorische Störung. Das Hauptsymptom ist ein Bewegungsdrang oder eine fokale Akathisie der Beine (bei manchen Personen auch der Arme). Der Bewegungsdrang ist oft mit unangenehmen Empfindungen assoziiert, die ohne offensichtliche sensorische Stimulation auftreten. Der Bewegungsdrang und alle begleitenden unangenehmen Empfindungen müssen sich unter Ruhe verschlechtern, durch Bewegung erleichtert werden und schlimmer am Abend oder in der Nacht mit einiger Besserung am Morgen sein.</p> <p>Definition des Bewegungsdrangs: Unter Bewegungsdrang versteht man ein unangenehmes bis qualvolles Unruhe-, Spannungs- oder/und Druckgefühl der Beine (meist tief im Inneren der Waden empfunden), das den Betroffenen zur Bewegung nötigt, um Linderung zu erfahren. Ist eine Entladung durch Bewegung nicht möglich, wird der aufgebaute Spannungsdruck immer explosiver bis hin zum Eindruck, dass die Beine zerbersten könnten. Die Zeitperiode für die Beurteilung der Items 1 bis 6 sind die vergangenen 7 Tage. Für die Bewertung der Items 8 bis 10 können anamnestiche Daten verwendet werden, es sei denn, eine neue aktuelle Schlaflabor- oder neurologische Untersuchung ist wegen der spezifischen Beschwerden eines Patienten indiziert (z. B. Rückenschmerz).</p>																																								
<p>Essenzielle Kriterien</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>regelmäßig vorhanden (an ≥ 5 von 7 Tagen)</th> <th>gelegentlich vorhanden (an 1 bis 4 von 7 Tagen)</th> <th>nicht vorhanden</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine (Arme)?</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. Verspüren Sie, wenn Sie den Bewegungsdrang haben, Missempfindungen der Beine (Arme) wie Kribbeln, Stechen, Ziehen, Schmerzen?</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Beginnen oder verschlechtern sich Bewegungsdrang/Missempfindungen, wenn Sie sich in Ruhe befinden (Liegen, Sitzen) oder sich nicht bewegen?</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Werden Bewegungsdrang/Missempfindungen teilweise oder vollständig durch Bewegung (z. B. Herumlaufen oder Stretching) gelindert?</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Nehmen Bewegungsdrang/Missempfindungen am Abend oder nachts im Vergleich zu tagsüber zu? (Das heißt, sie sind abends schlimmer als tagsüber oder treten nur abends oder nachts auf. Bei schwerem RLS sollte diese Bedingung früher erfüllt gewesen sein.)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-1</td> <td>Summe Item 1–5</td> </tr> </tbody> </table>						regelmäßig vorhanden (an ≥ 5 von 7 Tagen)	gelegentlich vorhanden (an 1 bis 4 von 7 Tagen)	nicht vorhanden		1. Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine (Arme)?	2	1	-4		2. Verspüren Sie, wenn Sie den Bewegungsdrang haben, Missempfindungen der Beine (Arme) wie Kribbeln, Stechen, Ziehen, Schmerzen?	2	1	-1		3. Beginnen oder verschlechtern sich Bewegungsdrang/Missempfindungen, wenn Sie sich in Ruhe befinden (Liegen, Sitzen) oder sich nicht bewegen?	2	1	-4		4. Werden Bewegungsdrang/Missempfindungen teilweise oder vollständig durch Bewegung (z. B. Herumlaufen oder Stretching) gelindert?	2	1	-4		5. Nehmen Bewegungsdrang/Missempfindungen am Abend oder nachts im Vergleich zu tagsüber zu? (Das heißt, sie sind abends schlimmer als tagsüber oder treten nur abends oder nachts auf. Bei schwerem RLS sollte diese Bedingung früher erfüllt gewesen sein.)	2	1	-1	Summe Item 1–5						
	regelmäßig vorhanden (an ≥ 5 von 7 Tagen)	gelegentlich vorhanden (an 1 bis 4 von 7 Tagen)	nicht vorhanden																																					
1. Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine (Arme)?	2	1	-4																																					
2. Verspüren Sie, wenn Sie den Bewegungsdrang haben, Missempfindungen der Beine (Arme) wie Kribbeln, Stechen, Ziehen, Schmerzen?	2	1	-1																																					
3. Beginnen oder verschlechtern sich Bewegungsdrang/Missempfindungen, wenn Sie sich in Ruhe befinden (Liegen, Sitzen) oder sich nicht bewegen?	2	1	-4																																					
4. Werden Bewegungsdrang/Missempfindungen teilweise oder vollständig durch Bewegung (z. B. Herumlaufen oder Stretching) gelindert?	2	1	-4																																					
5. Nehmen Bewegungsdrang/Missempfindungen am Abend oder nachts im Vergleich zu tagsüber zu? (Das heißt, sie sind abends schlimmer als tagsüber oder treten nur abends oder nachts auf. Bei schwerem RLS sollte diese Bedingung früher erfüllt gewesen sein.)	2	1	-1	Summe Item 1–5																																				
<p>Assoziierte und unterstützende Kriterien</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>eindeutig</th> <th>fraglich</th> <th>nein</th> <th>nicht beurteilbar/nicht durchgeführt</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6. Leidet der Patient/die Patientin unter Schlafstörungen? (Das heißt: verlängerte Einschlafzeit, Schlafunterbrechungen, verkürzte Schlafdauer in den letzten 7 Tagen)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7. Leidet ein Verwandter 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) unter Bewegungsdrang/Missempfindungen (Frage 1–5)?</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Haben sich Bewegungsdrang/Missempfindungen unter einer dopaminergen Therapie gebessert? (Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-4</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. Polysomnografie-Befunde: Hinweise für RLS (eindeutig = z. B. erhöhter PLM-Index $> 15/h$, PLMS-Arousal-Index $> 5/h$, PLMW)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-2</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. Können Bewegungsdrang oder Missempfindungen hinreichend durch andere medizinische Faktoren/Begleiterkrankungen erklärt werden (z. B. Muskelkrämpfe, lagebedingt, Polyneuropathie)? Hinweis: Bitte urteilen Sie „2 = nein“, wenn die Symptome auf medizinische oder pharmakologische Bedingungen zurückgehen, die ein „sekundäres“ RLS hervorrufen können (z. B. Anämie). Bitte geben Sie ggf. die Ursache für ein sekundäres RLS an:</td> <td>-4</td> <td>-1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>Gesamtsumme (Item 1–10)</td> </tr> </tbody> </table>						eindeutig	fraglich	nein	nicht beurteilbar/nicht durchgeführt		6. Leidet der Patient/die Patientin unter Schlafstörungen? (Das heißt: verlängerte Einschlafzeit, Schlafunterbrechungen, verkürzte Schlafdauer in den letzten 7 Tagen)	2	1	-1			7. Leidet ein Verwandter 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) unter Bewegungsdrang/Missempfindungen (Frage 1–5)?	2	1	0	0		8. Haben sich Bewegungsdrang/Missempfindungen unter einer dopaminergen Therapie gebessert? (Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten)	2	1	-4	0		9. Polysomnografie-Befunde: Hinweise für RLS (eindeutig = z. B. erhöhter PLM-Index $> 15/h$, PLMS-Arousal-Index $> 5/h$, PLMW)	2	1	-2	0		10. Können Bewegungsdrang oder Missempfindungen hinreichend durch andere medizinische Faktoren/Begleiterkrankungen erklärt werden (z. B. Muskelkrämpfe, lagebedingt, Polyneuropathie)? Hinweis: Bitte urteilen Sie „2 = nein“, wenn die Symptome auf medizinische oder pharmakologische Bedingungen zurückgehen, die ein „sekundäres“ RLS hervorrufen können (z. B. Anämie). Bitte geben Sie ggf. die Ursache für ein sekundäres RLS an:	-4	-1	2	0	Gesamtsumme (Item 1–10)
	eindeutig	fraglich	nein	nicht beurteilbar/nicht durchgeführt																																				
6. Leidet der Patient/die Patientin unter Schlafstörungen? (Das heißt: verlängerte Einschlafzeit, Schlafunterbrechungen, verkürzte Schlafdauer in den letzten 7 Tagen)	2	1	-1																																					
7. Leidet ein Verwandter 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) unter Bewegungsdrang/Missempfindungen (Frage 1–5)?	2	1	0	0																																				
8. Haben sich Bewegungsdrang/Missempfindungen unter einer dopaminergen Therapie gebessert? (Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten)	2	1	-4	0																																				
9. Polysomnografie-Befunde: Hinweise für RLS (eindeutig = z. B. erhöhter PLM-Index $> 15/h$, PLMS-Arousal-Index $> 5/h$, PLMW)	2	1	-2	0																																				
10. Können Bewegungsdrang oder Missempfindungen hinreichend durch andere medizinische Faktoren/Begleiterkrankungen erklärt werden (z. B. Muskelkrämpfe, lagebedingt, Polyneuropathie)? Hinweis: Bitte urteilen Sie „2 = nein“, wenn die Symptome auf medizinische oder pharmakologische Bedingungen zurückgehen, die ein „sekundäres“ RLS hervorrufen können (z. B. Anämie). Bitte geben Sie ggf. die Ursache für ein sekundäres RLS an:	-4	-1	2	0	Gesamtsumme (Item 1–10)																																			
<p>Hinweise: Items 5 bis 10: „eindeutig“: eindeutige klinische Befunde; „fraglich“: unsichere Werte (Item 8), unklare Aussagen des Patienten (Items 6 bis 8), widersprüchliche Befunde in der neurologischen Untersuchung (Item 10). Item 9: Bitte beurteilen Sie die PLM-Ergebnisse der Polysomnografie oder Aktigrafie entsprechend Ihrer eigenen Kriterien.</p>																																								
<p>© Dr. Heike Benes, Somni bene Institute for Medical Research and Sleep Medicine Ltd., Schwerin Germany – heike.benes@somnibene.de Version 3.1/11. April 2008</p>																																								

International RLS Severity Scale

Nach der Leitlinie der DGN und Empfehlungen der IRLSSG:

Beurteilungsbogen zum Restless Legs Syndrom International RLS Severity Scale Schweregrad-Skala (Untersucher-Version)

Bitte lassen Sie den Patienten/die Patientin in den folgenden 10 Fragen den Schweregrad seiner/ihrer Beschwerden einschätzen. Die Beurteilung sollte der Patient/die Patientin vornehmen und nicht der Untersucher, aber der Untersucher sollte für Erklärungen zur Verfügung stehen, falls dem Patienten/der Patientin etwas unklar ist. Der Untersucher kreuzt die Antworten des Patienten/der Patientin auf dem Fragebogen an.

In der letzten Woche ...

- (1) Wie stark würden Sie die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen einschätzen?
4 sehr
3 ziemlich
2 mäßig
1 leicht
0 nicht vorhanden
- (2) Wie stark würden Sie Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu müssen?
4 sehr
3 ziemlich
2 mäßig
1 leicht
0 nicht vorhanden
- (3) Wie sehr werden die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen durch Bewegung gelindert?
4 überhaupt nicht gelindert
3 ein wenig gelindert
2 mäßig gelindert
1 vollständig oder fast vollständig gelindert
0 Es mussten keine RLS-Beschwerden gelindert werden
- (4) Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden gestört?
4 sehr
3 ziemlich
2 mäßig
1 leicht
0 nicht vorhanden
- (5) Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer RLS-Beschwerden?
4 sehr
3 ziemlich
2 mäßig
1 leicht
0 nicht vorhanden
- (6) Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?
4 sehr
3 ziemlich
2 mäßig
1 leicht
0 nicht vorhanden

- (7) Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten?
- 4 sehr oft (das heißt an 6 bis 7 Tagen in der Woche)
 - 3 oft (das heißt an 4 bis 5 Tagen in der Woche)
 - 2 manchmal (das heißt an 2 bis 3 Tagen in der Woche)
 - 1 selten (das heißt an einem Tag in der Woche)
 - 0 überhaupt nicht
- (8) Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?
- 4 sehr (das heißt an 8 Stunden oder mehr an einem 24-Stunden-Tag)
 - 3 ziemlich (das heißt an 3 bis 8 Stunden oder mehr an einem 24-Stunden-Tag)
 - 2 mäßig (das heißt an 1 bis 3 Stunden oder mehr an einem 24-Stunden-Tag)
 - 1 leicht (das heißt an weniger als 1 Stunde oder mehr an einem 24-Stunden-Tag)
 - 0 überhaupt nicht
- (9) Wie sehr haben sich Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren Alltagsaktivitäten nachzugehen, z.B. ein zufriedenstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?
- | | |
|-------------------------------------|--|
| 4 <input type="checkbox"/> sehr | 1 <input type="checkbox"/> leicht |
| 3 <input type="checkbox"/> ziemlich | 0 <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| 2 <input type="checkbox"/> mäßig | |
- (10) Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z.B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich oder gereizt?
- | | |
|-------------------------------------|--|
| 4 <input type="checkbox"/> sehr | 1 <input type="checkbox"/> leicht |
| 3 <input type="checkbox"/> ziemlich | 0 <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| 2 <input type="checkbox"/> mäßig | |

IRLS-Gesamtscore

0= kein RLS, 1-10= mildes RLS, 11-20= mittelgradiges RLS, 21-30 schweres RLS, 31-40 sehr schweres RLS

Klinische neuropathische Symptomatik

Kreisen Sie bitte um ob die folgenden Symptomen bei Ihnen vorhanden sind, in welcher Stärke und wo?

Sensible Symptome

Kribbelparästhesien	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Prickeln („Ameisenlaufen“)	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Brennende Schmerzen	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Stechende Schmerzen	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Dumpfe Schmerzen	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Brenn- Gefühl	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Elektrische Schläge	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Schmerzüberempfindlichkeit	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Temperaturüberempfindlichkeit	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme

Taubheitsgefühle	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Pelzigkeitsgefühle	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Schmerz <u>un</u> empfindlichkeit	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Temperatur <u>un</u> empfindlichkeit	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme

Motorische Symptome

Muskelkrämpfe/Muskelzuckungen	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Ungewollte Spontanbewegungen	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Muskelschwäche	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Abbau der Muskelmasse (Atrophien)	kaum	leicht	mittel	stark
	Beine			Arme
Unsicheres Gangbild v.a. im Dunkeln	kaum	leicht	mittel	stark
Feinmotorikstörungen (Ungeschicklichkeit beim Schreiben, Schuhe binden, Zuknöpfen der Kleidung oder Greifen nach kleinen Gegenständen)				
	kaum	leicht	mittel	stark
Probleme beim Aufstehen aus dem Bett	kaum	leicht	mittel	stark

Stolpern beim Gehen	kaum	leicht	mittel	stark
Verwaschene Sprache	kaum	leicht	mittel	stark
Leise Stimme	kaum	leicht	mittel	stark

Autonome Symptome

Zu wenig Schweißabsonderung (warme, trockene Haut)

	kaum	leicht	mittel	stark
Verstärktes Schwitzen	kaum	leicht	mittel	stark
Probleme beim Halten des Urins	kaum	leicht	mittel	stark
Durchfälle	kaum	leicht	mittel	stark
Verstopfung	kaum	leicht	mittel	stark

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen, Ohrgeräusche)

	kaum	leicht	mittel	stark
Schwindelgefühlen	kaum	leicht	mittel	stark
Herzrasen oder Herzstolpern	kaum	leicht	mittel	stark
Haarwachstum	kaum	leicht	mittel	stark
Potenzstörungen	kaum	leicht	mittel	stark

Barthel-Index

Bitte ankreuzen.

1. Essen

Unabhängig, benutze Geschirr und Besteck.
Brauche Hilfe, z.B. beim Schneiden.
Total hilfsbedürftig.

2. Baden

Bade oder dusche ohne Hilfe
Bade oder dusche mit Hilfe

3. Waschen

Wäsche Gesicht, kämme, rasiere bzw. schminke mich, putze Zähne
Brauche Hilfe

4. An- und Auskleiden

Unabhängig, inkl. Schuhe anziehen
Hilfsbedürftig, kleide mich teilweise selbst an/aus
Total hilfsbedürftig

5. Stuhlkontrolle

Kontinent
Teilweise inkontinent
Inkontinent

6. Urinkontrolle

Kontinent
teilweise inkontinent
Inkontinent

7. Toilettenbenutzung

Unabhängig bei Benutzung der Toilette/des Nachtstuhls
Brauche Hilfe für z.B. Gleichgewicht, Kleidung aus-/anziehen, Toilettenpapier
Kann nicht auf Toilette/Nachtstuhl

8. Bett-/(Roll)-Stuhltransfer

Unabhängig (gilt auch für Rollstuhlfahrer)
Minimale Assistenz oder Supervision
Kann sitzen, brauche für den Transfer jedoch Hilfe
Bettlägerig

9. Bewegung

Unabhängiges Gehen (auch mit Gehhilfe) für mindestens 50m
Mindestens 50m Gehen, jedoch mit Unterstützung

Für Rollstuhlfahrer: unabhängig für mindestens 50m
 Kann mich nicht mindestens 50m fortbewegen

10. Treppensteigen

Unabhängig (auch mit Gehhilfe)
 Brauche Hilfe oder Supervision
 Kann nicht Treppensteigen

Neuropathie-Symptom-Score

Symptomatik Fuß/ Unterschenkel*			
	ja	nein	
Brennen	2	0	
Taubheitsgefühl	2	0	
Parästhesien	2	0	Punkte: 0-2
Schwächegefühl	1	0	
Krämpfe	1	0	
Schmerzen	1	0	Punkte: 0-1
Lokalisation			
Füße	2		
Unterschenkel	1		
woanders	0		Punkte: 0-2
Exazerbation			
Nachts vorhanden	2		
Am Tag und nachts vorh.	1		
Nur am Tag vorh.	0		
Pat. wird durch Symptome geweckt	Score von 1 addieren		Punkte: 0-3
Besserung der Symptome beim			
Gehen	2		
Stehen	1		
Sitzen oder Hinlegen	0		Punkte: 0-2
Gesamtscore			Punkte: 0-10

Anhang 3 Potentielle RLS-auslösende Medikamente nach [56]

Cimetidin	Mianserin
Citalopram	Mirtazapin
Clozapin	Östrogen
Flunarizin	Olanzapin
Fluoxetin	Paroxetin
Haloperidol	Phenytoin
Interferon-alpha	Quetiapin
Koffein	Risperidon
Lithium	Saccharine
L-Thyroxin	Sertralin
Methosuximid	Simvastatin (Muskelkrämpfe, PLM)

Anhang 4 Evidenzbasierten Langzeit-Therapie-Empfehlungen der IRLSSG [31]

Wirkstoff	Evidenzbasierte Langzeit-Therapieempfehlungen der IRLSSG [31]
<i>Pramipexol</i>	<p>Level A: bis zu 6 Monate</p> <p>Level B: bis zu 1 Jahr</p> <p>Möglich: bei 10-40 % der Patienten bis zu 10 Jahren, wenn die Therapie toleriert wird, keine Augmentation oder Wirkverlust auftreten</p>
<i>Ropinirol</i>	<p>Level A: bis zu 6 Monate</p> <p>Level B: bis zu 1 Jahr</p> <p>Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen</p>
<i>Rotigotin</i>	<p>Level A: bis zu 6 Monate</p> <p>Level B: bei 43% der Patienten bis zu 5 Jahre, wenn die Therapie toleriert wird, keine Augmentation oder Wirkverlust auftreten</p>
<i>Piribedil</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um eine Langzeit-Behandlung zu beurteilen
<i>Levodopa-Carbidopa/-Benserazid</i>	Level B: bei 24-40% der Patienten bis zu 2 Jahre, wenn die Therapie toleriert wird, keine Augmentation oder Wirkverlust auftreten
<i>Pergolide und Carbergoline</i>	Keine generelle Empfehlung ausgesprochen, nur bei Patienten mit therapie-refraktären Symptomen
<i>Gabapentin-Enacarbil</i>	<p>Level B: bis zu 1 Jahr</p> <p>Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen</p>
<i>Pregabalin</i>	<p>Level A: bis zu 1 Jahr</p> <p>Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen</p>

	beurteilen
<i>Gabapentin</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Tramadol</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Methadon</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Intrathekale Morphine</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Oxycodon</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Tetrabenazin</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Eisen</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Clonazepam</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen
<i>Levetiracetam</i>	Keine ausreichende Datenlage vorhanden, um Behandlung >1 Jahr zu beurteilen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen, die mich in den letzten Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit auf die unterschiedlichsten Arten unterstützt haben, danke sagen:

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Min-Suk Yoon für die letzten Jahre bedanken, in denen Sie mir tatkräftig in vielerlei Hinsicht zur Seite gestanden haben. Sei es als Mentor in beruflichen Dingen, auch weit über die Dissertation hinausgehend, als auch in persönlichen Dingen. Danke für die Möglichkeit, meine Dissertation unter Ihrer Betreuung schreiben zu können.

Ein weiterer besonders großer Dank geht an meine Betreuerin Frau Dr. med. Kalliopi Pitarokoili. Ohne Dich wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen. Danke für die unzähligen Stunden am Ultraschallgerät, für deine immerzu geduldige Art, dafür, dass du mir die Nervensonographie beigebracht hast und mich zu jeder Tageszeit in allen Dingen unterstützt hast.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals, hier insbesondere bei Herrn PD Dr. med. Christos Krogias und Frau Gabi Wieschniewski, dafür bedanken, dass wir so oft an das Ultraschallgerät konnten und für die vielen kompetenten Hilfestellungen während der Promotionszeit.

An dieser Stelle richte ich auch einen großen Dank an alle meine lieben Freunde, die mich während der Zeit unterstützt haben. Hier danke ich besonders meiner Freundin Alicia für unsere wochenlangen täglichen Doktorarbeit- und Masterarbeit-Abende, an denen wir an unseren Arbeiten gesessen und diskutiert haben, sowie meiner Freundin Jasmin für deine unbeschreiblichen Sprachkenntnisse und Hilfestellungen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder Yannick. Danke für eure unermüdliche Unterstützung in allen Belangen.

Lebenslauf

Zur Person

Name: Miriam Wilma Fels

Geburtsdatum: 05.02.1991

Geburtsort: Viersen

Facharztweiterbildung

seit September 2017:

Neurologische Klinik

St. Josef Hospital, Bochum, Deutschland

Hochschulausbildung

Oktober 2010 - Mai 2017:

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Ruhr Universität Bochum:

- **Praktisches Jahr:** Mai 2016 - April 2017;
Abschluss: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- **Freisemester:** November 2015 - April 2016
- **Klinisches Studium:** Oktober 2012 - Oktober 2015;
Abschluss: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- **Präklinisches Studium:** Oktober 2010 - September 2012; *Abschluss:* 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Dezember 2016 - April 2017

3. PJ-Tertial: Chirurgie

Marienhospital Witten, Witten, Deutschland

September - Dezember 2016

2. PJ-Tertial: Neurologie

St. Josef Hospital, Bochum, Deutschland

Mai - September 2016

1. PJ-Tertial: Innere Medizin

Allgemeines Krankenhaus Hagen, Hagen, Deutschland

Famulaturen und Hospitationen

September 2014:

Famulatur in der Neurologie

St. Josef Hospital, Bochum, Deutschland

August - September 2014:

Famulatur in der Tropenmedizin

Hospital de Doenças Tropicais Natan Portela, Teresina, Brasilien

- März 2014: **Famulatur in der Psychiatrie**
LWL Klinikum Bochum, Bochum, Deutschland
- März 2014: **Famulatur in einer neurologisch- psychiatrischen Praxis**
Praxis Dr. Blanke, Bochum, Deutschland
- August 2013: **Famulatur in einer kardiologisch- gastroenterologischen
Facharztpraxis**
*Fachärztliche Gemeinschaftspraxis Am Bunten Garten,
Mönchengladbach, Deutschland*
- März 2013: **Famulatur in der Pathologie**
*Pathologisches Institut der Ruhr Universität Bochum,
Deutschland*
- März 2013: **Famulatur in der Inneren Medizin**
*St. Franziskus Krankenhaus, Mönchengladbach,
Deutschland.*