

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Restless-Legs-Syndrom als Nebenwirkung
bei „modernen“ Antidepressiva

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Torsten Gallwitz

aus
Hindelang

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: - Prof. Dr. M. Schmauß

-

Mitberichterstatter: - Prof. Dr. H. Lochmüller

-

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Thomas Messer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2007

1 Gliederung

1	Gliederung.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Historisches	5
2.2	Phänomenologie des RLS	6
2.2.1	Allgemeine Beschreibung	6
2.2.2	Diagnosekriterien des RLS - Minimalkriterien:.....	8
2.2.3	Zusatzkriterien	9
2.2.3.1	Unterstützende Kriterien	9
2.2.3.2	Assoziierte Kriterien	10
2.2.4	Weitere Definitionen	11
2.3	Epidemiologie des RLS.....	11
2.4	Therapeutische Prinzipien beim RLS.....	12
2.5	Das idiopathische RLS	13
2.5.1	Befunde zur Rolle des ZNS	14
2.5.2	Befunde zur Rolle des peripheren Nervensystems.....	15
2.5.3	Befunde zur circadianen Rhythmik.....	16
2.5.4	Genetik	16
2.5.5	Zusammenfassung.....	17
2.6	Das symptomatische RLS	18
2.6.1	Ursachen des symptomatischen RLS	18
2.6.2	Eisenmangel, Ferritinmangel	18
2.6.3	Rückenmarksläsionen.....	18
2.6.4	Läsionen peripherer Nerven od. Nervenwurzeln	19
2.6.5	Niereninsuffizienz	19
2.6.6	Schwangerschaft.....	20
2.6.7	Medikamente	20
2.7	Fragestellung dieser Arbeit	21
2.8	Übersicht über die bisherige Literatur im Hinblick auf die Fragestellung.....	21
2.8.1	RLS und Depression.....	21
2.8.2	Antidepressiva und RLS.....	22

2.8.3	RLS und Akathisie	29
3	Patienten und Methoden.....	31
3.1	Studiendesign und Untersucher.....	31
3.2	Medikamente	32
3.3	Einschlusskriterien	33
3.4	Ausschlusskriterien	33
3.5	Fragebogen / Datenblatt	34
4	Resultate.....	37
4.1	Patienten	37
4.2	Diagnosen.....	38
4.3	Auftreten von RLS in Abhängigkeit von der antidepressiven Medikation.....	39
4.4	Vorbestehendes leichtes RLS.....	42
4.5	Comedikation	42
4.6	Einfluss des Geschlechts	44
4.7	Einfluss des Alters.....	44
4.8	Dosisabhängigkeit	46
4.9	Einfluss der Diagnose.....	46
4.10	Wann tritt ein RLS als Nebenwirkung einer antidepressiven Therapie auf?	47
4.11	Behandlungsverlauf bei neu aufgetretenem RLS.....	47
5	Diskussion	48
6	Zusammenfassung.....	56
7	Referenzen.....	58
8	Danksagung.....	71

2 Einleitung

2.1 *Historisches*

Ein Überblick über die historische Entwicklung der Erkenntnisse über das RLS mit Bibliographie der Originalquellen findet sich bei Hening (2004). Danach hat Willis 1672 als erster das RLS beschrieben und dabei bereits die motorischen und sensorischen Anteile der Symptomatik herausgearbeitet und sogar eine Therapiemöglichkeit (Opiat) aufgezeigt:

Wherefore, in some, whilst they would indulge sleep, in their beds, immediately follow leapings up of the tendons, in their arms and legs, with cramps, and such unquietness and flying about of their members, that the sick cannot more sleep, than those on the rack.

Once I was consulted with for a noble woman, who was in the day-time cruelly tormented with the pain about the heart, and vomiting, but in the night she was hindered from sleep, though it seemed to approach, by reason of these kind of convulsive distempers invading her, with it; nor indeed could she sleep all the night, unless she had taken a large dose of Laudanum.

Bereits 1861 beschrieb T. Wittmaack das gehäufte gemeinsame Auftreten des Restless legs Syndrom mit Angst- und Depressionserkrankungen. Er schlug daher die Bezeichnung „Anxietas tibiaram“ vor. Die RLS-Beschwerden wurden in der Folge lange Zeit – bis vor

etwa 15 bis 20 Jahren – als psychiatrische Störung oder als ein Ausdruck der Hysterie verstanden (Wittmaack 1861, Cameron 1944, Kuny und Blättler 1988, Kuny 1991).

Ekbom publizierte 1945 eine umfangreiche Arbeit über „Restless legs“. Dabei beschrieb er das Krankheitsbild bereits sehr detailliert. So erwähnt er z.B. die zeitliche Abfolge der Symptomatik (zuerst sensorisch, dann motorisch), die Linderung durch Aktivität, das nächtliche Beschwerdemaximum und die familiäre Häufung. In dieser Arbeit wurde auch die Bezeichnung „Restless legs Syndrom“ eingeführt.

Die Gruppe um Lugaresi schließlich beschrieb 1968 die Assoziation von RLS (welche sie nunmehr als „nocturnal myoclonus“) bezeichneten mit nächtlichen periodischen Bewegungen der Extremitäten. Diese werden heute als periodic limb movements (PLM) bezeichnet .

Seit 1990 gibt es Anstrengungen, das RLS zu klassifizieren und systematische diagnostische Kriterien zu erarbeiten. Der aktuelle Stand wird im folgenden Abschnitt aufgeführt.

2.2 Phänomenologie des RLS

2.2.1 Allgemeine Beschreibung

Das Restless Legs Syndrom ist eine Erkrankung, die sich durch sensible Missempfindungen und einen imperativen Bewegungsdrang auszeichnet. Hiervon sind vor allem die untere Extremität und besonders die Unterschenkel betroffen. Kurzfristige Linderung erlangen die Patienten meist durch Bewegung der jeweiligen Extremität oder durch Umhergehen. Die Beschwerden treten überwiegend in Ruhe auf und manifestieren sich hauptsächlich in den Abendstunden oder nachts (Trenkwalder et al. 1999).

Bei dem RLS handelt es sich um eine klinische Diagnose. Diese basiert auf anamnestischen Angaben der Betroffenen. Polysomnographische Untersuchungen können die Diagnose durch Objektivierung vorhandener Schlafstörungen und den Nachweis von PLM (periodic limb movements) unterstützen.

Fast alle Betroffenen leiden im Verlauf der Erkrankung an Ein- und/oder Durchschlafstörungen (Allen und Early 2001, Allen et al. 2003a). Wenn Schlafstörungen auftreten, ist dies meist der Anlass für die Patienten, sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Die Diagnosekriterien für das Restless Legs Syndrom wurden 1995 durch die Internationale Restless Legs Syndrome Study Group IRLSSG (Walters et al. 1995) aufgestellt und 2003 modifiziert (Allen et al. 2003, Hening, 2004).

Zur Diagnose des Restless Legs Syndroms sind die vier deskriptiven Minimalkriterien obligat, Zusatzkriterien können optional vorhanden sein.

2.2.2 Diagnosekriterien des RLS - Minimalkriterien:

Im Folgenden sind die 4 Minimalkriterien des RLS aufgeführt - welche für die Diagnosestellung alle vorhanden sein müssen - und ergänzende Erläuterungen (Hening, 2004).

1. Bewegungsdrang der Beine, üblicherweise assoziiert mit unangenehmen Missempfindungen

Die Missempfindung wird fast immer als “in der Tiefe lokalisiert” beschrieben und ist üblicherweise nicht im Gelenkbereich lokalisiert und wird nicht durch eine Bewegung ausgelöst.

2. Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Zeiten von Ruhe oder Inaktivität

Ein RLS tritt typischerweise in Ruhepositionen auf, in denen die der Schwerkraft entgegengerichteten Beinmuskeln entspannt sind. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind positionsabhängige Missempfindungen durch Pathologien im Bereich der Beine und die sog. hypotensive Akathisie (Cheshire, 2000). Letztere wird durch einen Blutdruckabfall im Sitzen ausgelöst, bessert sich aber bei flachem Hinlegen.

3. Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Missempfindungen werden teilweise oder völlig gelindert durch Bewegung wie Gehen oder Strecken.

Dabei ist zu beachten, dass grundsätzlich alle Aktivitäten, die das motorische System stimulieren, geeignet sind, RLS-Beschwerden zu verringern – also auch Armbewegungen oder mentale motorische Aktivität.

4. Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Missempfindungen sind abends oder nachts stärker als tags oder treten nur abends oder nachts auf.

Grundsätzlich ist der circadiane Rhythmus und die Melatonin-Sekretion bei RLS Patienten relativ normal. Betroffene mit alteriertem circadianem Rhythmus (z.B. Schichtarbeiter) können ein Beschwerdemaximum zu untypischen Tageszeiten haben.

2.2.3 Zusatzkriterien (Hening, 2004)

2.2.3.1 Unterstützende Kriterien

1. Positive Familienanamnese

Das familiär auftretende RLS folgt einem autosomal dominanten Erbgang mit inkompletter Penetranz.

2. Vorhandensein von PLM (periodic limb movements)

Neben sensorischen Symptomen treten bei den Patienten auch motorische Störungen in Form von so genannten „periodic movements in sleep“ (PMS) auf (Montplaisir et al. 1986). Die meisten RLS Patienten haben im Schlaf mehr als 5 PMS pro Stunde (was als signifikant betrachtet wird). Das Bewegungsmuster ähnelt dem Babinski Reflex und tritt vorwiegend im Non-REM-Schlaf auf (Smith, 1985).

Da diese ruckartigen, unwillkürlichen Bewegungen, ähnlich Myoklonien, vorwiegend der Beine, aber auch der Arme (Montplaisir et al. 1985, Michaud et al., 2000), nicht nur im Schlaf vorkommen (Hening et al. 1986, Trenkwalder et al. 1993), wird auch der Überbegriff „periodic leg/limb movement“ (PLM) verwendet (Montplaisir et al. 1992).

PLM sprechen sehr gut auf dopaminerge Substanzen an und werden durch Dopaminantagonisten provoziert (Yang et al., 2005)

3. Ansprechen auf dopaminerge Behandlung

Bereits seit 1982 ist bekannt, dass RLS in der Regel gut auf L-Dopa bzw. Dopaminagonisten anspricht (Akpinar, 1982). In der Praxis wird dieses Ansprechen als Diagnosebestätigung angewandt - „ex juvantibus“.

2.2.3.2 Assoziierte Kriterien

1. Variabler klinischer Verlauf, typischerweise chronisch und oft progressiv
2. Normale Untersuchungsbefunde bei der idiopathischen und familiären Form (Hening, 2004).
3. Schlafstörungen bei der Mehrheit der Patienten (Hening, 2004)

2.2.4 Weitere Definitionen

Ein „schweres RLS“ liegt vor, wenn die Symptomatik mindestens 3mal pro Woche auftritt, ernsthafte Störung des Nachtschlafs bewirkt und auch tagsüber nennenswerte Beschwerden verursacht.

Ein „chronisches RLS“ wird über eine Dauer von mindestens 3 Monaten definiert.

2.3 Epidemiologie des RLS

Über die Epidemiologie des RLS existieren zahlreiche Publikationen, die zu sehr variablen Ergebnissen kommen. Danach liegt die Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung bei 5-15 % (Rothdach et al., 2000; Phillips et al., 2000; Ulfberg et al, 2001; Ohayon u. Roth, 2002; Nichols et al., 2003; Zucconi et al., 2004; Berger et al., 2004; Rijsman et al, 2004; Bjorvatn et al., 2005). Die Mehrzahl dieser Studien findet eine Zunahme der Erkrankung mit zunehmendem Lebensalter und ein deutlich erhöhtes Risiko für Frauen im Vergleich zu Männern.

In einer aktuellen Arbeit von Högl et al (2005) wurden in Österreich ca. 700 Personen zufällig im Alter von 50 aufwärts ausgewählt und nach den Symptomen eines RLS befragt. In dieser großen Stichprobe ergab sich eine Gesamtprävalenz von 10,6 %. Die Prävalenz bei den Frauen lag bei 14,2 % und bei den Männern bei 6,6 %. 33,8 % der von RLS Betroffenen hatten ein leichtes RLS, die übrigen ein mäßiggradiges oder schweres RLS. Bei keinem dieser Patienten war ein RLS vordiagnostiziert oder behandelt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Prävalenz des RLS in der Bevölkerung bei knapp 10 % liegen dürfte, wobei die Erkrankung mit zunehmendem Alter häufiger auftritt und Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.

2.4 Therapeutische Prinzipien beim RLS

Bei einer deutlichen Minderung der Lebensqualität wird die Indikation zur symptomatischen medikamentösen Behandlung gestellt. Es stehen eine ganze Reihe wirksamer Substanzen zur Verfügung.

Als Medikamente erster Wahl sind dopaminerge Substanzen zu nennen (Akpınar, 1982; Collado-Seidel et al. 1999, Hening et al. 2004): L-DOPA in Kombination mit einem Dopamin-Decarboxylase-Hemmer wie Carbidopa oder Benserazid (Montplaisir et al. 1986, Trenkwalder et al. 2003). Eine gute Wirksamkeit zeigen auch Dopaminagonisten wie Cabergolin (Stiasny et al. 2000), Pergolid (Trenkwalder et al. 2004b), Pramipexol (Montplaisir et al. 1999) oder Ropinirol (Adler et al. 2004). Trotz der hervorragenden Wirkung einer Vielzahl von Parkinson-Medikamenten beim RLS gibt es keinen Hinweis auf eine gemeinsame Pathogenese beider Erkrankungen (Tan et al., 2002) oder ein erhöhtes Risiko für M. Parkinson bei bestehendem RLS (Ondo et al., 2002).

Bei sehr starken RLS-Beschwerden oder Versagen dopaminerger Substanzen können auch Opiate wie Codein (Ekbom 1960, Sandyk et al. 1987), Dihydrocodein (Ekbom 1960), Methadon (Hening et al. 1986, Walters et al. 2001) oder Oxycodon (Sandyk et al. 1987, Walters et al. 2001) erfolgreich eingesetzt werden.

Der Opiat-Rezeptor Antagonist Naloxon hebt die therapeutische Wirkung von Opiaten auf, nicht aber die von dopaminergen Substanzen (Walters, 2002)

Benzodiazepine wie Clonazepam (Montagna et al. 1984, Saletu et al. 2001) und Antikonvulsiva wie Carbamazepin (Zucconi et al. 1989), Gabapentin (Garcia-Borreguero et al. 2002a, Happe et al., 2001) oder Valproat (Shapira, 2004) sind Therapieoptionen der zweiten Wahl. Erfolge wurden auch für Magnesium, Clonidin, Ketamin (Shapira, 2004, Kapur und Friedman, 2002). In einem Fall, der sich als äußerst therapieresistent erwies – die Beinbewegungen hörten auch in tiefer Sedierung nicht auf, was aber wegen einer diagnostischen Maßnahme unbedingt nötig war – erwies sich die intravenöse Gabe von Physostigmin als wirksam (Alpert et al., 2005).

2.5 Das idiopathische RLS

Der Begriff **Idiopathie** (von griechisch *ιδιος* „eigen“ und *πάθος* „Leiden“) wird in Verbindung mit Krankheiten verwendet, die selbstständig entstehen. Bei einer idiopathischen Erkrankung existiert (noch) keine bekannte, beweisbare Ursache im Sinne einer Entstehung durch äußere Einflüsse (Umweltfaktoren), sondern vermutlich oder auch bereits nachgewiesenermaßen sind sie anlagebedingt (<http://de.wikipedia.org/wiki/Idiopathisch>)

Typischerweise beschäftigt sich medizinische Wissenschaft mit der Aufklärung dieser „noch nicht bekannten Ursachen“ einer idiopathischen Erkrankung. Dies nicht zuletzt um zu einer kausalen Behandlungsmöglichkeit zu gelangen. In diesem Abschnitt soll zusammenfassend über den derzeitigen Kenntnisstand zu den Ursachen des idiopathischen RLS informiert werden.

2.5.1 Befunde zur Rolle des ZNS (Überblick bei Winkelmann u. Trenkwalder, 2001)

- Untersuchungen des Bereitschaftspotentials bei periodischen Beinbewegungen im Schlaf sprechen gegen eine primär corticale Generierung der Bewegungen (Trenkwalder et al., 1993)
- Videoaufzeichnungen zeigen Ähnlichkeiten der Bewegungen mit dem Babinski-Reflex, weswegen eine Reduktion supraspinaler Hemmungen der Pyramidenbahn eine Rolle spielt.
- Auch der humane Flexorenreflex der Fußsohle (ein Schutzreflex) wurde untersucht. Bei RLS-Patienten ist die Schwelle der Auslösung im Vergleich zu Gesunden niedriger, auch zeigt der Reflex bei den Patienten Tendenzen, sich auf andere Muskelgruppen auszubreiten. Dieser Befund könnte ebenfalls Folge einer verminderten Inhibition sein.
- Untersuchungen mittels transkranieller Magnetstimulation zeigten zwar eine normale motorische Schwelle und normale motorisch evozierte Potentiale. Jedoch ist in der gepaarten transkraniellen Magnetstimulation die intracorticale Inhibition im Vergleich zu Gesunden signifikant reduziert. Auch ist die corticale „silent period“ verkürzt (welche durch corticale inhibitorische Interneurone vermittelt wird). Dagegen ist die silent period bei L-Dopa-behandelten RLS-Patienten vergleichsweise verlängert.
- Analysen der Hirnstamm-Reflexe (z.B. Blink-Reflex) ergaben bei RLS-Patienten durchwegs unauffällige Befunde.
- Patienten mit spinocerebellärer Ataxie Typ 1, 2 und 3 haben ein deutlich erhöhtes Risiko für RLS (in einer Studie mit 58 Patienten hatten 28 % ein RLS im Gegensatz zu 10 % der Kontrollgruppe – Abele et al., 2001). Da sich in dieser Studie kein Anhalt für eine Ursache im peripheren Nervensystem fand, wird dies als Hinweis für eine zentrale Genese gewertet.
- Bildgebende Verfahren (SPECT, PET, MRT) zeigten keine strukturellen Veränderungen
Veränderungen des Gehirns und keine eindeutigen Auffälligkeiten im Dopamin-Stoffwechsel.

- In der hochauflösenden funktionellen MRT zeigte sich bei RLS-Patienten während der akuten Symptomatik eine Aktivierung des Kleinhirns, des Thalamus, des Nucleus ruber und des Hirnstamms nahe der Formatio reticularis (Bucher et al., 1997).
- Glasauer (2001) stellt die Theorie auf, dass das RLS spinalen Ursprungs sein könnte. Diese These wird u. a. dadurch unterstützt, dass das Gesicht nie von den Beschwerden betroffen ist. Auch haben Patienten mit Rückenmarksläsionen oft sehr ausgeprägte periodic limb movements (welche ja dem RLS sehr nahe stehen).

2.5.2 Befunde zur Rolle des peripheren Nervensystems

- Neurographische Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Ausprägung eines RLS und Schädigung der myelinisierten Nervenfasern, welche durch diese Technik erfasst werden (Bliwise et al., 1989). Dies schließt jedoch eine relevante Pathologie im Bereich der dünnen unmyelinisierten Nervenfasern (small fibre neuropathy) nicht aus.
- Mit der Fragestellung einer small fibre neuropathy befassten sich Schattenschneider et al. (2004). Sie untersuchten die unmyelinisierten Nervenfasern mittels des „quantitative nociceptor axon reflex test“. Sie fanden in ihrer Studie keinen Hinweis darauf dass eine „small fibre neuropathy“ in relevanter Weise an der Genese des RLS beteiligt ist.
- Ein zweifellos interessanter, aber schwer zu interpretierender Fall ist der eines Patienten, der nach einer bds. Oberschenkelamputation ein RLS entwickelte, welches gut auf L-Dopa ansprach (Hanna et al., 2004). Es liegt hier sozusagen ein restless legs syndrome without legs vor. Der Umstand, dass die Symptomatik zeitnah zur Amputation auftrat, lässt diesen Fall als Argument für die Pathogenese im peripheren Nervensystem erscheinen.

- Ferner gibt es zahlreiche Berichte zu RLS bei Polyneuropathien (siehe Punkt 2.6.4), was ebenfalls auf eine Rolle des peripheren Nervensystems in der Ätiologie vermutlich auch des idiopathischen RLS hinweist.

2.5.3 Befunde zur circadianen Rhythmik

RLS nimmt im Sitzen oder Liegen zu und die Beschwerden haben einen tageszeitlichen Höhepunkt abends bzw. nachts. Dies warf die Frage auf, ob es sich dabei um ein und dasselbe Phänomen handelt – weil wir üblicherweise abends bzw. nachts eher sitzen oder liegen als tagsüber – oder ob hier zwei voneinander unabhängige Phänomene vorliegen.

- Trenkwalder et al. (1999) sowie Hening et al. (1999) klärten unter Verwendung des suggested immobilization test und Polysomnographie zunächst, dass es unabhängig von der motorischen Aktivität eine tageszeitliche Schwankung des RLS mit abendlichem bzw. nächtlichem Maximum gibt.
- Hening et al. (1999) fanden deutliche Hinweise darauf, dass diese circadiane Rhythmik mit der circadianen Schwankung der Körpertemperatur zusammenhängen könnte. Die Körpertemperatur erreicht normalerweise gegen 18-19.00 Uhr ein Maximum und fällt dann ab, um gegen ca. 4.00 morgens ihr Minimum zu erreichen. In der Zeit dieses Temperaturabfalls sind die RLS-Beschwerden am stärksten.

2.5.4 Genetik

Von den sicher diagnostizierten RLS Patienten weisen über 50 % eine positive Familienanamnese auf. Der exakte Vererbungsmodus ist noch unbekannt, wahrscheinlich

handelt es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang mit hoher Penetranz. Hinsichtlich Symptomatik und Behandlung existieren keine Unterschiede zwischen sporadischen und genetisch bedingten RLS-Patienten. Der einzig relevante Unterschied scheint zu sein, dass das Manifestationsalter der genetischen Fälle einige Jahre niedriger liegt (Winkelmann und Trenkwalder, 2001). Die Expressivität des RLS bei den betroffenen Familienangehörigen kann sehr unterschiedlich sein, die „periodic limb movements“ stellen möglicherweise eine abortive Form des RLS dar (Walters et al., 1990).

2.5.5 Zusammenfassung

Ursprünglich wurde das RLS wegen der peripheren Lokalisation der Beschwerden als eine Krankheit des peripheren Nervensystems angesehen. Die Forschungsergebnisse der letzten 2 Jahrzehnte legten dann jedoch nahe, dass es sich um eine Erkrankung des Zentralen Nervensystems handelt. Der primäre anatomische Ort, der die Erkrankung auslöst, ist jedoch weiterhin unbekannt und es stellt sich mehr und mehr die Frage, ob es einen solchen umschriebenen Ort überhaupt gibt. Eher erscheint es so, dass Veränderungen der Integration zentraler **und** peripherer Mechanismen der Erkrankung zugrunde liegen (Winkelmann und Trenkwalder, 1991).

2.6 Das symptomatische RLS

2.6.1 Ursachen des symptomatischen RLS

2.6.2 Eisenmangel, Ferritinmangel

Seit langem ist ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und RLS-Symptomatik bekannt (Ekblom, 1956). Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Serumferritin und RLS-Symptomatik und empfahlen Eisengabe zur RLS-Behandlung (Sun et al., 1998; Kryger et al., 2002; Earley et al., 2000).

Der Zusammenhang Eisenmangel / RLS wurde in der Literatur immer wieder diskutiert und teilweise kontrovers bewertet. In einer Populationsstudie (Berger et al., 2002) wurden das Vorhandensein von RLS und Parameter des Eisenstoffwechsels von 365 älteren Patienten erfasst. Die Prävalenz von RLS lag bei 9,8 %. Ein Zusammenhang von Eisen- oder Ferritinmangel mit RLS konnte nicht nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass die vielzitierte Verbindung von RLS und Eisen in „Veränderungen der komplexen Regulation des Eisenstoffwechsels“ zu suchen ist. Eine probatorische Eisengabe bei RLS-Symptomatik erbrachte in einer entsprechenden Studie keinen Benefit (Davis et al., 2000).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit (Trenkwalder et al., 2005) wird die Bestimmung des Serum-Ferritins bei RLS-Patienten empfohlen. Im Falle eines erniedrigten Ferritins wird man zunächst ausschließlich oder zumindest zusätzlich zur üblichen RLS-Therapie den Eisenmangel behandeln.

2.6.3 Rückenmarksläsionen

In einer Gruppe von 161 konsekutiven Patienten ohne RLS, die eine Spinalanästhesie erhielten, entwickelten 8,7 % ein RLS. Dieses war vorübergehend, hielt im Mittel 33 Tage an

(Hogl et al., 2002). Ein Patient mit akuter transverser Myelitis entwickelte ein schweres RLS, welches hervorragend auf den Dopaminagonisten Pergolid ansprach (Brown et al., 2000). Auch Hemmer et al. (1995) beschrieben einen Patienten mit RLS infolge einer Myelitis, Winkelmann et al (2000) berichten von RLS im Rahmen einer Syringomyelie. Weitere Befunde zu RLS infolge einer Rückenmarkläsion finden sich bei Hartmann et al. (1999).

2.6.4 Läsionen peripherer Nerven od. Nervenwurzeln

In vielen Arbeiten zum RLS wird über eine periphere Polyneuropathie als mögliche (Mit-) Ursache eines RLS spekuliert. Es gibt Berichte zu RLS bei Polyneuropathien infolge Diabetes (Rutkove et al., 1996), Kryoglobulinämie (Gemignani et al., 1997), Amyloidosen (Salvi et al., 1990) und hereditärer PNP (Gemignani et al., 1999). Systematische Untersuchungen zu dieser Thematik sind rar. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (Lopes et al., 2005) wurde berichtet, dass RLS bei Typ II-Diabetikern gehäuft auftritt (27 %) und hierbei insbesondere mit peripherer Neuropathie assoziiert ist. Ein Patient entwickelte nach einer beidseitigen Beinamputation ein RLS, welches auf L-Dopa ansprach. Die Autoren (Hanna et al., 2004) spekulieren, dass das RLS in diesem Fall als Sonderform des Phantomschmerzes aufgefasst werden könnte. Ein weiteres Beispiel für das symptomatische RLS bei peripher neurologischen Schädigungen ist das gelegentlich bei Wurzelläsionen zu beobachtende RLS (Walters et al., 1996).

2.6.5 Niereninsuffizienz

Terminale Niereninsuffizienz geht gehäuft mit RLS einher (Goffredo Filho et al., 2003; Sonka und Kemlink, 2004). Da diese Patienten auch überdurchschnittlich häufig an Anämie, Eisenmangel und Polyneuropathie leiden, ist noch nicht endgültig klar, ob es sich um eine von diesen Faktoren unabhängige Comorbidität handelt. Goffredo Filho et al. (2003) verglichen die Laborparameter Hämoglobin, Eisen, Kreatinin, Parathormon, Calcium und Phosphat von

Dialysepatienten mit und ohne RLS. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Durch Nierentransplantation kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz und RLS durchwegs eine dramatische Verbesserung bzw. ein Verschwinden des RLS erreicht werden (Winkelmann et al., 2002)

2.6.6 Schwangerschaft

In der Schwangerschaft tritt häufig ein RLS auf. In epidemiologischen Studien wurde eine Häufigkeit von 20 % (Suzuki et al., 2003), 23 % (Lee et al., 2001) bzw. 26 % (Manconi et al., 2004) ermittelt. Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass das RLS v.a. im 3. Schwangerschaftsdrittel auftrat und oft nahe dem Entbindungszeitpunkt wieder abklang. Eine befriedigende Erklärung für dieses Phänomen steht noch aus. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit reduzierten Plasmaspiegeln von Ferritin und Folsäure (Lee et al., 2001).

2.6.7 Medikamente

Einer Vielzahl von Medikamenten wird die Nebenwirkung RLS zugeschrieben. Die zugrunde liegenden Publikationen sind ganz überwiegend Fallberichte. Neben Antidepressiva (siehe unten) existieren Berichte über Cimetidin (O'Sullivan und Greenberg, 1993), Carbamazepin (Milne, 1992), Lithium (Terao et al., 1991), Zonisamid (Chen et al., 2003), Coffein (Lutz, 1978), Olanzapin (Kraus et al., 1999), Promethazin (Ekbohm, 1960), Pimozid (Akpınar, 1982), Risperidon und Haloperidol (Wetter et al., 2002).

2.7 Fragestellung dieser Arbeit

Bei der Erarbeitung des Studiendesigns wurden folgende Fragen formuliert:

- Ist die Provokation eines RLS eine häufige Nebenwirkung von modernen Antidepressiva?
- Gibt es relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen im Hinblick auf das Risiko, ein RLS auszulösen?
- Nach welcher Latenz und bei welcher Dosis tritt ggf. ein RLS auf?
- Beeinflussen die in der Praxis häufigen Comedikationen mit trizyklischen Antidepressiva, Benzodiazepinen und Neuroleptika das Risiko, ein RLS zu entwickeln?

Gibt es – im Falle eines nicht tolerablen Antidepressiva-induzierten RLS – eine klare Empfehlung für eine andere Substanz(klasse)?

2.8 Übersicht über die bisherige Literatur im Hinblick auf die Fragestellung

2.8.1 RLS und Depression

Patienten mit RLS haben sehr häufig eine Depression oder zumindest einige depressive Symptome (Picchietti und Winkelmann, 2005; Hornyak et al, 2005). Schwangere mit RLS – und dies sind immerhin über 20 % aller Schwangeren – zeigen vermehrt depressive

Symptome (Lee et al., 2001). Es gibt auch Hinweise darauf, dass unter depressiven Patienten das RLS gehäuft auftritt (Picchiatti und Winkelmann, 2005).

2.8.2 Antidepressiva und RLS

Da diese Studie sich mit „modernen Antidepressiva“ befasst, wird hier nur auf diese im Detail eingegangen – nicht auf die trizyklischen Antidepressiva. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass auch für trizyklische Antidepressiva RLS als Nebenwirkung beschrieben ist (Yeragani et al., 1988; Ware et al., 1984). Es werden hier zunächst die Fallberichte zu einzelnen Substanzen aufgeführt, die ein RLS auslösten. Im Anschluss folgt die Darstellung der Studien, die sich der Zusammenhangsfrage systematisch widmeten.

Sertralin

Hargrave et al (1998) beschreiben einen 71jährigen Patienten mit vorbestehendem RLS, welches mit Lorazepam 1 mg/d langfristig zufriedenstellend behandelt war. Als er wegen einer depressiven Episode mit 25 mg Sertralin pro Tag anbehandelt wurde, kam es nach 1 Woche zu einer massiven Exacerbation des RLS. Die Antidepressiva-Behandlung musste abgebrochen werden, der Patient lehnte eine Behandlung mit einem anderen Medikament ab.

Fluoxetin

Bakshi (1996) berichtete den Fall einer 22jährigen Patientin mit vorbestehendem minimalem RLS (milde Symptomatik etwa 1mal monatlich), die wegen einer Depression mit Fluoxetin behandelt wurde. Zwei Wochen nach Behandlungsbeginn beklagte sie eine Zunahme der

RLS-Symptomatik – diese trat nun wöchentlich auf. Dosissteigerungen von Fluoxetin auf 40 mg und 60 mg führten jeweils zu einer weiteren Verschlechterung. Sie hatte nun täglich ausgeprägte Beschwerden infolge RLS und brach schließlich die antidepressive Behandlung ganz ab. Danach war sie hinsichtlich des RLS anhaltend beschwerdefrei.

Dorsey et al. (1996) führten eine polysomnographische Untersuchung an 9 mit Fluoxetin behandelten Patienten durch. Sie fanden bei 44 % der Patienten aber keinem Teilnehmer der Kontrollgruppe klinisch signifikante periodic limb movements. Die Ausprägung war milde (durchschnittlich 10 Ereignisse pro Stunde).

Paroxetin

Sanz-Fuentenebro et al. (1996) publizierten eine Kasuistik über einen 33-jährigen Patienten, der wegen eines depressiven Syndroms im Rahmen einer Anpassungsstörung erstmalig antidepressiv mit 20 mg Paroxetin behandelt wurde. Es kam bereits in der 2.

Behandlungswoche zu einer deutlichen Verbesserung der affektiven Symptomatik. Jedoch entwickelte der Patient ein ausgeprägtes RLS. Er hatte ähnliche Symptome in der Vergangenheit bereits gelegentlich in sehr milder Form verspürt, auch seine Mutter litt unter einem RLS. Aufgrund der RLS-Symptomatik brach der Patient nach 4 Wochen die antidepressive Behandlung ab, das RLS klang innerhalb weniger Tage ab. Es kam jedoch im Verlauf wieder zu einer Zunahme der depressiven Symptome, weswegen Paroxetin nach 2 Monaten wieder angesetzt wurde. Prompt trat auch das RLS wieder auf, sogar in noch größerer Intensität.

Venlafaxin

Salin-Pascual et al. (1997) untersuchten polysomnografisch den Effekt von Venlafaxin auf 8 gesunde Freiwillige. Diese erhielten 2 Nächte 75 mg/d und 2 Nächte 150 mg/d. 6 der 8

Versuchspersonen zeigten daraufhin periodische Beinbewegungen (PLMS) in signifikanter Häufigkeit (ca. 25 pro Stunde). 2 der 6 davon Betroffenen entwickelten zusätzlich ein manifestes RLS. Dieses klang innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen des Medikaments wieder ab.

Mirtazapin

Agargün et al. (2002) veröffentlichten einen Bericht über einen 45jährigen Patienten, der wegen einer Depression auf Mirtazapin eingestellt wurde. Kurz nach (< 1 Woche) der Dosiserhöhung von 15 auf 30 mg/d entwickelte er ein typisches RLS. Er hatte nie zuvor RLS-typische Beschwerden gehabt. Das RLS wurde polysomnografisch bestätigt. Der Pat. erhielt daraufhin zusätzlich zu Mirtazapin 1 mg Clonazepam pro Tag, woraufhin sich das RLS weitgehend besserte.

Bonin et al (2000) beschreiben einen 33jährigen Patienten mit rezidivierender depressiver Störung. Dieser wurde nach 8monatiger Behandlung wegen unzureichender Besserung von Doxepin 100 mg/d (Comedikation Valproat und Zopiclon) auf Mirtazapin 15 mg/d (Comedikation unverändert) umgestellt. Nach einer Woche entwickelte er ein typisches RLS. Die Symptomatik trat jeweils eine halbe Stunde nach der Einnahme von Mirtazapin auf und führte schließlich zu einer Umstellung auf Fluvoxamin 100 mg/d, worunter das RLS innerhalb einer Woche abklang.

Pae et al. (2004) berichten 2 Fälle von Mirtazapin-induziertem RLS mit der Besonderheit, dass bei der erneuten Gabe von Mirtazapin nach einer mehrmonatigen Pause kein RLS mehr auftrat.

Bei Fall 1 handelte es sich um eine 56jährige Patientin, die wegen einer major depression Mirtazapin erhielt (keine Dosisangabe). Nach 5 Tagen trat ein RLS auf, das 4 Tage nach Absetzen von Mirtazapin wieder sistierte. Nachdem sie eine Weile mit Paroxetin behandelt

wurde und auch eine medikamentenfreie Episode stattfand, erhielt sie schließlich nach 7 Monaten erneut Mirtazapin, ohne dass ein RLS auftrat. Dieser Fall wurde auch an anderer Stelle publiziert (Bahk, Pae et al., 2002).

Fall 2 war eine 56jährige Patientin mit major depression, die mit Mirtazapin 15 mg/d anbehandelt wurde. Am 5. Tag wurde die Dosis auf 30 mg gesteigert, woraufhin sie ein RLS entwickelte, es erfolgte Therapieumstellung und schließlich –abbruch. Wegen eines Rezidivs wurde sie 4 Monate später wiederum mit Mirtazapin 15 mg und schließlich 30 mg/d behandelt, ohne ein RLS zu entwickeln.

Teive et al. (2002) berichten von einer 82jährigen Patienten mit vorbestehendem familiärem RLS, deren RLS sich 1 Monat nach Beginn einer Behandlung mit Mirtazapin markant verschlechtert hatte. Nach Absetzen von Mirtazapin gingen die RLS-Beschwerden wieder zurück.

Mianserin

Das tetrazyklische Mianserin wird eigentlich in der Regel nicht zu den „modernen Antidepressiva“ gezählt. Historisch gesehen nimmt es eine Zwischenstellung ein zwischen den „klassischen“ trizyklischen Antidepressiva und den „modernen“ selektiven Antidepressiva. Es soll hier Erwähnung finden wegen seiner Ähnlichkeit zu Mirtazapin in Bezug auf Struktur und Wirkungsmechanismus.

Paik et al. (1989) beschreiben 3 Patientinnen, die nach Beginn einer Mianserin-Behandlung ein RLS entwickelten.

Fall 1 war eine 44jährige depressive Patientin, bei der eine Behandlung mit Mianserin begonnen wurde. Es wurde innerhalb einer Woche auf 90 mg/d aufdosiert. Am 10. Behandlungstag entwickelte sie typische RLS-Beschwerden. Die zusätzliche Gabe von 10 mg Diazepam führte zu keiner Besserung. Eine Dosisreduktion brachte die Symptomatik zum

Verschwinden, erneute Aufdosierung rief sie prompt wieder hervor. Schließlich wurde die Patientin auf 100 mg Amitriptylin umgestellt und das RLS klang ab.

Fall 2 war eine 49jährige depressive Patientin, die innerhalb einer Woche auf 60 mg/d Mianserin eingestellt wurde. Am 8. Behandlungstag entwickelte sie ein RLS. Nach Umstellung auf Amitriptylin verschwand dieses innerhalb von 3 Tagen wieder.

Fall 3 war eine 45jährige Frau mit Depression, bei der Mianserin innerhalb einer Woche auf 90 mg aufdosiert wurde. 2 Wochen nach Behandlungsbeginn trat ein RLS auf, welches nach Dosisreduktion auf 30 mg/d rasch wieder abklang.

Markkula und Lauerma (1997) berichten von insgesamt 6 Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen Mianserin und RLS zu bestehen scheint.

Fall 1 war ein 54jähriger Mann mit schwerem idiopathischem RLS, das sich als therapieresistent auf verschiedene geeignete Substanzen erwies. Er war mit Mianserin 90 mg/d wegen einer zudem bestehenden Depression behandelt. Nachdem Mianserin auf Trazodon umgesetzt wurde, kam es zu einer sofortigen Besserung des RLS.

Fall 2 war eine 71jährige Patientin mit Angststörung. Sie war mit Amitriptylin und Perphenazin vorbehandelt. Nach Umstellung auf Mianserin entwickelte sie ein schweres RLS. Dieses klang nach Umstellung auf Doxepin ab.

Fall 3 war ein 29jähriger Mann mit Depression und Panikstörung, der über die Symptome eines RLS klagte. Diese verschwanden, als die vorbestehende Mianserin-Medikation auf Fluvoxamin umgestellt wurde.

Fall 4 war eine 59jährige Frau, der wegen Schlafstörungen aufgrund eines RLS Mianserin verschrieben wurden. Die Schlafstörungen nahmen daraufhin zu. Nach Absetzen von Mianserin und Gabe von Clonazepam verschwanden alle Symptome.

Fall 5 war ein 78jährige Frau, die unter schwerem, therapieresistentem RLS litt. Ihr wurden verschiedenste Medikamente verordnet, unter anderem Amitriptylin und Citalopram, ohne dass sich deswegen an der Symptomatik etwas verändert hätte. Die Gabe von 30 mg Mianserin pro Tag jedoch verschlechterte ihr RLS massiv.

Fall 6 war eine 53jährige Frau, die wegen einer Depression mit Doxepin 100 mg und Mianserin 60 mg pro Tag vorbehandelt war. Ihr Hauptproblem waren Schlafstörungen und Missempfindungen in den Beinen. An diesen änderte sich durch Absetzen von Doxepin nichts, jedoch eine Halbierung der Mianserin-Dosis brachte sie zum Verschwinden.

Bupropion

Im Gegensatz zu dem bisher Gesagten scheint das Antidepressivum Bupropion kein RLS auszulösen bzw. sogar eine positive Auswirkung auf ein vorbestehendes RLS zu haben. Es existieren zwei Berichte, denen zu Folge Bupropion periodische Beinbewegungen im Schlaf bei depressiven Patienten reduziert (Nofzinger et al., 2000 und Malek-Ahmadi, 1999). Die Autoren vermuten den dopaminergen Effekt von Bupropion als Ursache für diesen Effekt.

Systematische Studie: Kein Zusammenhang zwischen Antidepressiva-Einnahme und Restless Legs Syndrom bei Insomniepatienten (Brown et al., 2005)

In einer retrospektiven Studie (1998-2000) prüften Schlafmediziner aus den USA an 200 konsekutiven Patienten, die wegen einer Einschlafstörung untersucht wurden, systematisch eine mögliche Assoziation von Antidepressiva-Einnahme und RLS. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer war 51 Jahre, 60 % waren Frauen. 90 der Patienten (45 %) erfüllten die diagnostischen Kriterien eines RLS, dabei waren Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer. 112 (65 %, m = w) wiesen die Diagnose einer Depression auf, 76 (38 %) nahmen aktuell Antidepressiva ein. Dies waren bei 36 Patienten SSRI (Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin), bei 21 Patienten trizyklische AD (meist Amitriptylin). Bei 34 Patienten kamen sonstige AD zum Einsatz (18mal Trazodon, 7mal Bupropion, 5mal Nefazodon, 4mal Venlafaxin, 3mal Buspiron, 2mal Mirtazapin, 1mal Lithium). Eine statistisch relevante

Assoziation zwischen RLS und Antidepressiva jeglichen Typs sowie bestimmter Antidepressiva-Klassen war nicht nachweisbar.

Systematische Studie: Erhöhtes RLS-Risiko durch regelmäßige Einnahme von Nicht-Opiat-Analgetika, kein erhöhtes Risiko durch Einnahme von SSRI oder TZA (Leutgeb u. Martus, 2002)

In einer auf Angst- und Depressionserkrankungen spezialisierten Praxis wurden 243 Patienten nach den Symptomen eines RLS befragt, und zwar vor und mindestens 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Zum Einsatz kamen in relevantem Ausmaß die Substanzen Amitriptylin, Trimipramin, Clomipramin, Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin. Nicht selten (in 13 % der Fälle) wurden auch TZA und SSRI kombiniert. In einem beträchtlichen Teil waren die Patienten bereits vor „Behandlungsbeginn“ mit antidepressiven Substanzen vorbehandelt, wurde die Behandlung während des Beobachtungszeitraums gewechselt oder wurden zusätzlich Neuroleptika verabreicht. Nach statistischer Analyse der Resultate zeigte sich kein erhöhtes Risiko für ein RLS unter Antidepressiva- oder Neuroleptika-Einnahme. Einzig die regelmäßige Einnahme von Nicht-Opiat-Analgetika war mit einem deutlich erhöhten RLS-Risiko behaftet. Die Studie wird als methodisch mangelhaft angesehen und die Resultate sind möglicherweise durch die sehr umfassenden Ausschlusskriterien, die teilweise willkürlichen Einteilungen und das hochselektierte Patientengut bedingt (Berger, 2003).

Systematische Studie: Verbesserung eines vorbestehenden RLS durch SSRI (Dimmit und Riley, 2000)

Es existiert eine Arbeit, die im Gegensatz zu all den genannten Studien untersuchte, ob ein vorbestehendes RLS durch SSRI auch verbessert werden kann. Sie befragten schriftlich Patienten, die sich seit durchschnittlich 8 Monaten unter SSRI-Behandlung befanden, der Rücklauf lag bei 66 Fragebogen. Retrospektiv bestanden bei 65 % dieser Studienteilnehmer

Symptome eines RLS vor Behandlungsbeginn. Von diesen Patienten erfuhren 58 % durch die SSRI-Behandlung eine Linderung der Symptome, bei 12 % verschwanden sie ganz. Andererseits verschlechterten sich die Symptome bei 12 %. Von denen, die vor der Behandlung kein RLS hatten, entwickelten 9 % eines.

Systematische Studie: Deutlich größere Häufigkeit von PLMS bei Insomniepatienten, die SSRI bzw. Venlafaxin einnehmen (Yang et al, 2005)

In dieser neueren Arbeit wurden prospektiv 274 Patienten, die zur Schlaflabor-Diagnostik überwiesen wurden und Antidepressiva einnahmen bzgl. der Häufigkeit von PLMS untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden Pat., die Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin einnahmen („SSRI-Gruppe“), sowie Patienten, die Venlafaxin oder Bupropion einnahmen. Als wesentliches Resultat wurden deutlich häufigere PLMS in der SSRI und Venlafaxin Gruppe gefunden, nicht jedoch in der Bupropion Gruppe (Kontrollgruppe 5,2 PLMS pro Stunde, SSRI 12,6/Std., Venlafaxin 13,6/Std, Bupropion 4,3/Std.).

2.8.3 RLS und Akathisie

Das Auftreten eines RLS gerade im Zusammenhang mit einer psychopharmakologischen Medikation wirft die Frage auf, ob es sich beim RLS nicht etwa um eine Akathisie handelt und wie dies ggf. zu unterscheiden ist.

Bei genauer Anamnese sollten die beiden Zustandsbilder unterscheidbar sein. RLS tritt bevorzugt im Liegen auf, Akathisie im Stehen. RLS tritt bevorzugt nachts auf, Akathisie ist dagegen nicht auf eine Tageszeit beschränkt. RLS ist in den meisten Fällen auf die Beine begrenzt, Akathisie umfasst den ganzen Körper. Beim RLS fehlen üblicherweise die für die Akathisie typischen psychischen Phänomene wie Nervosität, allgemeine Unruhe, Reizbarkeit und Dysphorie (Bakshi, 1996).

Walters et al. (1991) gingen dieser Frage mit einer polysomnografischen Untersuchung nach. Sie verglichen Beschwerdebild und polysomnografische Befunde von Patienten mit neuroleptika-induzierter Akathisie mit denen von Patienten mit idiopathischem RLS. Dabei ergaben sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede, letztere überwogen. In beiden Gruppen fanden sich Schlafstörungen, jedoch bei den RLS Patienten wesentlich ausgeprägter. RLS Patienten hatten im Gegensatz zu Akathisie Patienten verlängerte Einschlafzeiten. Alle RLS Patienten hatten periodische Beinbewegungen im Schlaf, jedoch nur die Hälfte derer mit Akathisie. Die von der Akathisie Betroffenen beklagten in erster Linie „innere Unruhe“, die RLS Patienten dagegen „Missempfindungen in den Beinen“, gefolgt von „motorischer Unruhe“.

Andererseits gibt es auch – abgesehen von der ähnlichen Symptomatologie – weitere Hinweise auf eine „Verwandtschaft“ von Akathisie und RLS: Akathisie wird durch Dopamin-Rezeptor-Blockade hervorgerufen, RLS durch dopaminerge Medikamente gebessert. Sowohl Akathisie als auch RLS können teilweise durch Opioide oder Clonidin gebessert werden (Walters et al., 1991).

Man kann zusammenfassend davon ausgehen, dass RLS und Akathisie im Wesentlichen unterschiedliche Zustandsbilder sind, wenngleich die Unterscheidung im Einzelfall schwierig sein kann.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Untersucher

5 Psychiater/-innen in 4 Praxen führten die Studie im Verlauf eines Jahres durch. Es handelte sich um eine prospektive, naturalistische Studie. In deren Verlauf wurde bei neu auf ein „modernes“ Antidepressivum eingestellten Patienten untersucht, ob sich ein RLS als Nebenwirkung einstellte. Der Ablauf der Behandlung (insbesondere die Auswahl des Medikaments, Zeitpunkt der Visiten) wurde durch die Studie nicht beeinflusst.

Im Verlauf des Untersuchungszeitraums wurden in den teilnehmenden Praxen alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Beobachtung aufgenommen. Die Patienten wurden vor Behandlungsbeginn sowie bei den ersten beiden Visiten nach Behandlungsbeginn nach den Symptomen eines RLS befragt. Hierbei wurden die in Abschnitt 2.2.2 aufgeführten diagnostischen Kriterien des RLS angewandt.

Die relevanten Daten wurden in einem hierfür entworfenen Datenblatt erfasst (siehe Abschnitt 3.5).

In den teilnehmenden Praxen wird in der Mehrzahl der Fälle die Einstellung auf ein Antidepressivum mit einem „modernem“ Medikament, d.h. mit selektivem Rezeptorprofil, begonnen. Daher wurden in dieser Studie nur Antidepressiva mit selektivem Rezeptorprofil untersucht.

3.2 Medikamente

Bei der Pathophysiologie depressiver Störungen sind Veränderungen des zentralnervösen Stoffwechsels einiger Neurotransmitter besonders relevant für die Entstehung oder Unterhaltung der Symptomatik. Es handelt sich um Serotonin (HT), Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA). Die meisten heute bekannten Antidepressiva beeinflussen eines oder mehrere dieser Transmittersysteme. „Moderne Antidepressiva“ zeichnen sich durch eine hohe Affinität an Serotonin-, Noradrenalin- und/oder Dopaminrezeptoren aus ohne zusätzlich an andere Rezeptoren zu binden. Demgegenüber beeinflussen „ältere“ Antidepressiva zusätzlich andere Transmittersysteme im ZNS, z.B. acetylcholinerge oder histaminerge Systeme (Benkert u. Hippus, 2005).

Folgende Substanzen wurden in dieser Arbeit untersucht:

- Citalopram: Selektiver Serotonin(5HT₁)-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI)
- Escitalopram: Selektiver Serotonin(5HT₁)-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI), S-Enantiomer des Citalopram-Razemats
- Duloxetin: Selektiver Serotonin(5HT₁)- und Noradrenalin(NA)-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI)
- Fluoxetin: Selektiver Serotonin(5HT₁)-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI)
- Mirtazapin: zentral wirksamer präsynaptischer α_1 -Antagonist (weniger auch α_2 -Antagonist), dadurch indirekte Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Transmission. Postsynaptischer 5-HT₂- und 5-HT₃-Antagonismus führt zu vermehrter Stimulation von 5-HT₁-Rezeptoren. Wird als „noradrenerg-spezifisch-serotonerges Antidepressivum“ (NASSA) bezeichnet. Daneben auch relevante antihistaminerge Wirkung

- Paroxetin: Selektiver Serotonin(5HT₁)-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI). Daneben sehr schwache anticholinerge Potenz
- Reboxetin: Selektiver Noradrenalin(NA)-Rückaufnahme-Inhibitor (NARI)
- Sertralin: Selektiver Serotonin(5HT₁)-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI). Daneben Affinität zum σ -Rezeptor (klinische Signifikanz unklar)
- Venlafaxin: Selektiver Serotonin(5HT₁)- und Noradrenalin(NA)-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI). In niedrigen und mittleren Dosierungen ist die NA-Rückaufnahme-Hemmung gering. Daneben geringfügige DA-Rückaufnahme-Hemmung

Sämtliche Informationen stammen aus Benkert und Hippus (2005).

3.3 Einschlusskriterien

Alle im Untersuchungszeitraum neu auf ein Antidepressivum eingestellten Patienten über 18 Jahren der Diagnosegruppen F30 bis F45 (ICD10) wurden grundsätzlich in die Beobachtung aufgenommen. Als „Neueinstellung“ wurde definiert, dass der Patient seit mindestens 3 Monaten kein Antidepressivum erhalten hatte.

3.4 Ausschlusskriterien

- Diagnose, die zur Einstellung auf ein Antidepressivum führt, ist nicht aus dem Bereich F30 bis F45.
- Der Patient hatte vor Beginn der Antidepressiva-Behandlung ein behandlungsbedürftiges RLS (erhielt eine Medikation deswegen)

- Begleitmedikation aus anderen Gründen (z.B. Parkinson, Epilepsie) mit bekanntermaßen gegen RLS wirksamen Medikamenten: L-Dopa, Dopaminagonisten, Carbamazepin, Gabapentin, Opiat. Ausnahme: Benzodiazepin (siehe unten).
- Im Hinblick auf die Fragestellung wurde bewusst eine Comedikation mit Benzodiazepinen, Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva zugelassen.

3.5 Fragebogen / Datenblatt

Für jeden in die Studie aufgenommenen Patienten wurde ein Datenblatt angelegt. Dieses ist unterteilt in die Abschnitte Patientenidentifikation, medizinisch relevante Daten, Ersteinstellung, Visite 2 und Visite 3.

Bei der Aufnahme in die Studie waren die ersten drei der genannten Punkte zu erfassen: zunächst die studienrelevanten persönlichen Daten (Initialen, Geburtsdatum, Geschlecht). Sodann wurde die Diagnose in ICD 10 Kurzform vermerkt (also z. B. F32 o. F41). Das Vorhandensein eines RLS wurde erfragt unter Verwendung der Kriterien von Hening (2004). Ein nicht behandlungsbedürftiges RLS führte nicht zum Studienausschluss. Das neu angesetzte Antidepressivum wurde angekreuzt. Ferner wurde vermerkt, ob eine der Comedikationen Benzodiazepin, trizyklisches Antidepressivum oder Neuroleptikum zum Einsatz kam.

Bei Visite 2 und 3 wurde jeweils das Visitendatum notiert und – unter Verwendung der Kriterien von Hening (2004) – abgefragt, ob ein RLS neu aufgetreten war bzw. ein vorbestehendes RLS sich verschlechtert hatte. Wenn dies der Fall war, wurde die Dosis notiert, unter der dies eingetreten war. Auch wurde abgefragt, nach wie viel Tagen nach Therapiebeginn das RLS auftrat bzw. sich verschlechterte. Es wurde geklärt, ob diese

Nebenwirkung eine Therapieumstellung erforderte. Auch wurde wiederum die Comedikation (Benzo, TZA, Neuroleptikum) vermerkt und ggf. ein Abbruch aus anderen Gründen vermerkt.

Der Abstand zwischen den einzelnen Visiten war nicht festgelegt. Der Fragebogen wurde nach eingehender Absprache der Studienärzte erstellt. Er sollte genau die Informationen erbringen, die zur Beantwortung der „Fragen an diese Studie“ (Siehe Abschnitt 2.7) nötig waren. Weitere Details wurden bewusst nicht erfasst, um den Aufwand für die Studienärzte so zu begrenzen, dass der Fragebogen in jeweils höchstens 5 Minuten pro Patientenkontakt ausgefüllt werden konnte.

SSRI / RLS INTERNER VERMERK / PATIENTEN-NAME OD. – NR.:

----- vor Auswertung
abtrennen --

Patientenidentifikation: Initialen (NN, VN) Geb.datum

Med. relevante Daten: Geschlecht: M W Diagnose: F

Vorbestehendes nicht behandlungsbedürftiges RLS ? JA NEIN

Ersteinstellung: Datum Komedikation NL Benzo TZA

Eingestellt auf :

- Citalopram
- Escitalopram
- Paroxetin
- Fluoxetin
- Sertralin
- Venlafaxin
- Mirtazapin
- Reboxetin

2. Visite

Datum

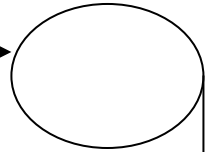
Komedikation NL Benzod TZA

RLS neu aufgetreten bzw. Verschlechterung eines vorbestehenden nicht behandlungsbedürftiges RLS ?

JA

NEIN

falls
nein



Frage

Falls Ja: RLS unter welcher Dosis mg

RLS wie viele Tage nach Th.beginn

Therapieumstellung wg. RLS nötig

JA

NEIN

Falls Therapieumstellung: umgestellt auf :

Therapieabbruch/-umstellung aus anderen Gründen als RLS vor/bei 2.Visite?

JA

NEIN

3. Visite

Datum

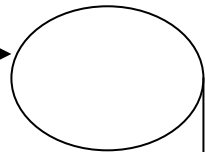
Komedikation NL Benzod TZA

RLS neu aufgetreten bzw. Verschlechterung eines vorbestehenden nicht behandlungsbedürftiges RLS ?

JA

NEIN

falls
nein



Frage

Falls Ja: RLS unter welcher Dosis mg

RLS wie viele Tage nach Th.beginn

Therapieumstellung wg. RLS nötig

JA

NEIN

Therapieabbruch/-umstellung aus anderen Gründen als RLS vor/bei 3.Visite?

JA

NEIN

4 Resultate

4.1 Patienten

271 Patienten beendeten die Studie, davon 89 männliche (33 %) und 182 weibliche (67 %). Die drop-out-Rate lag bei 17 % (ohne die Patienten, die wegen eines neu aufgetretenen RLS die Behandlung abbrachen). 23 Patienten hatten vor Behandlungsbeginn ein leichtes (nicht behandlungsbedürftiges RLS).

Das mediane Alter der Patienten lag bei 46 Jahren, der jüngste Patient war 18, der älteste 87 Jahre alt.

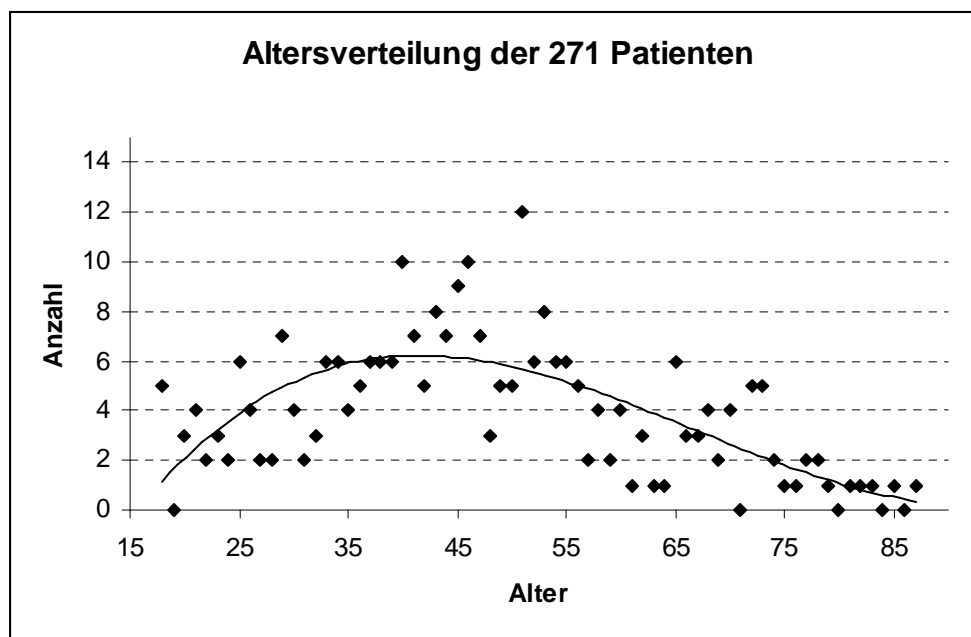


Abbildung 4.1: Altersverteilung der Studienpatienten

4.2 Diagnosen

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien stammten die für die Indikation zur Behandlung mit einem Antidepressivum maßgeblichen Diagnosen aus den ICD10-Gruppen F30 bis F45. Im einzelnen war die Diagnosenverteilung unter den 271 Patienten folgendermaßen:

F31	4 %
F32	40 %
F33	27 %
F34	2 %
F40	2 %
F41	10 %
F42	4 %
F43	8 %
F45	3 %

Tabelle 4.1: Diagnosenverteilung der Studienpatienten

Das Hauptgewicht lag also auf den affektiven Störungen (F3), die zusammen bei 73 % der Patienten die Indikation zur Behandlung mit einem Antidepressivum darstellten. In graphischer Form dargestellt ergibt sich nachfolgendes Bild:

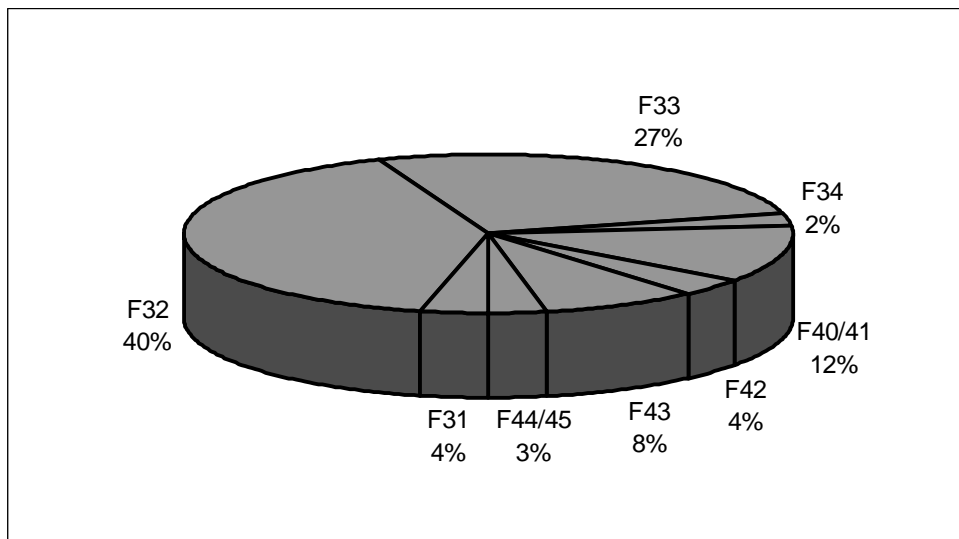


Abbildung 4.2: Diagnosenverteilung der Studienpatienten

4.3 Auftreten von RLS in Abhängigkeit von der antidepressiven Medikation

Das primäre Ziel dieser Studie war festzustellen, ob und ggf. wie häufig einzelne Antidepressiva ein RLS auslösen oder ein vorbestehendes RLS verschlechtern. Die Ergebnisse sind hier in tabellarischer und grafischer Form dargestellt:

	N	RLS-Fälle	RLS-Fälle in %
Mirtazapin	53	15	28
Paroxetin	20	2	10
Sertralin	13	1	8
Escitalopram	16	1	6
Venlafaxin	20	1	5
Duloxetin	41	2	5
Fluoxetin	25	1	4
Citalopram	58	1	2
Reboxetin	25	0	0
N	271	24	9

Tabelle 4.2: Häufigkeit der eingesetzten Medikation und der neu aufgetretenen RLS-Fälle.

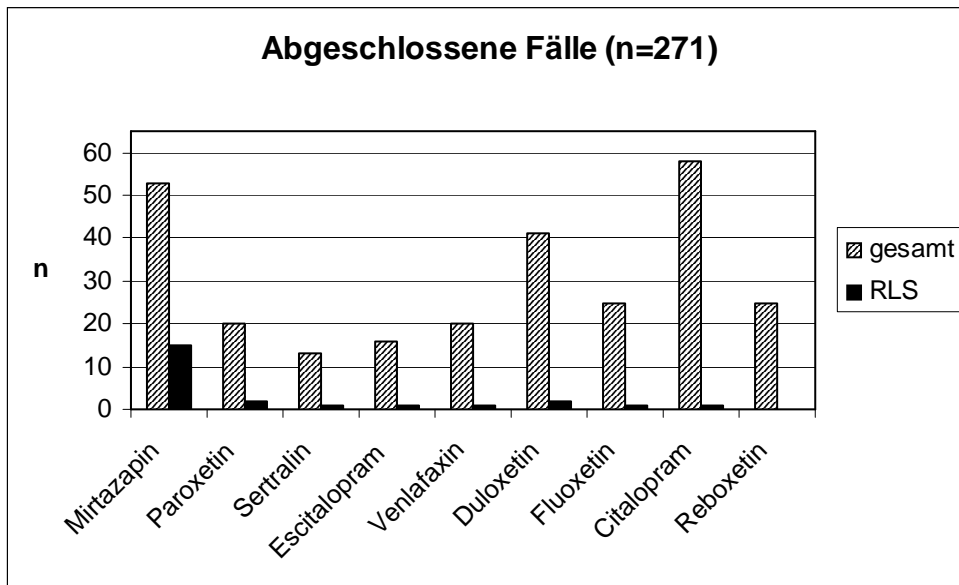


Abbildung 4.3: Häufigkeit der einzelnen Medikationen und Anteil von neuen RLS-Fällen (absolute Zahlen)

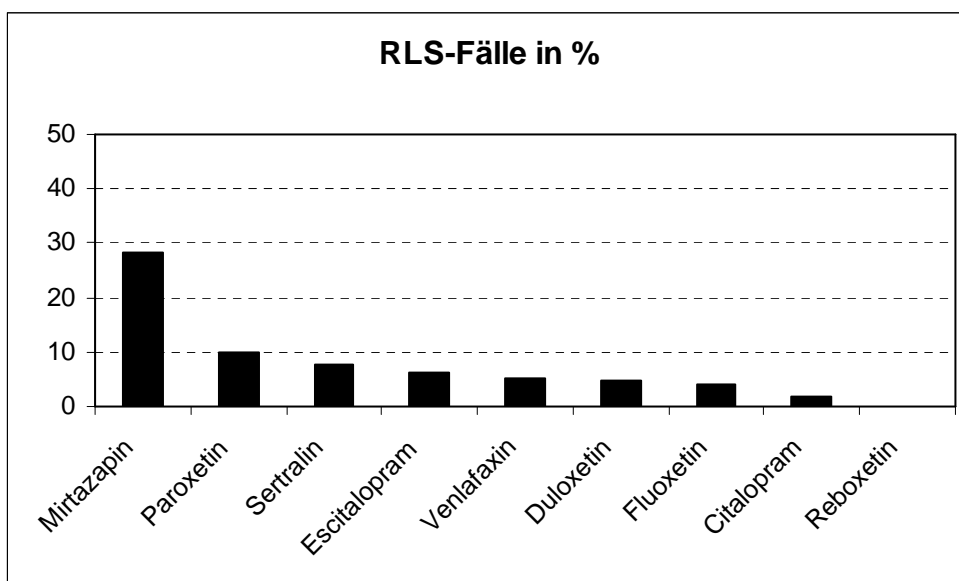


Abbildung 4.4: Prozentuale Häufigkeit von neuen RLS-Fällen bei den einzelnen Medikationen

Es zeigt sich hier, dass von den Medikamenten Mirtazapin, Duloxetin, Citalopram und Reboxetin so viele Patienten eingeschlossen wurden, dass eine halbwegs zuverlässige Aussage möglich ist (jeweils > 20). Für Paroxetin, Sertralin, Escitalopram und Venlafaxin ist

die Aussagekraft aufgrund der relativ geringen Fallzahl (≤ 20) etwas eingeschränkt. Die Hauptaussagen sind:

- RLS tritt bei allen modernen Antidepressiva außer Reboxetin auf
- unter Mirtazapin stellt RLS mit 28 % Häufigkeit eine häufige Nebenwirkung dar
- bei den übrigen modernen Antidepressiva ist RLS mit 2-10 % Häufigkeit eine gelegentlich auftretenden Nebenwirkung.
- Sowohl in der Gruppe der reinen SSRI (Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin, Fluoxetin) als auch in der Gruppe der SNRI (Duloxetin, Venlafaxin) liegt die Häufigkeit des medikamenteninduzierten RLS durchschnittlich bei knapp 5 %.

Da in der bisherigen Literatur immer wieder kontrovers diskutiert wird, ob ein RLS unter Antidepressiva tatsächlich überhaupt auf die Medikation zurückzuführen ist oder auf andere Umstände, wurden zusätzlich eine Reihe von Fragen überprüft:

- Ist das medikamenteninduzierte RLS durch ein vorbestehendes leichtes RLS zu erklären?
- Spielt die Comedikation (trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) eine Rolle?
- Spielt das Geschlecht eine Rolle?
- Hat das Alter einen Einfluss?
- Besteht eine Dosisabhängigkeit?
- Spielt die Diagnose eine Rolle?
- Nach welcher Zeit tritt ein RLS auf?

4.4 Vorbestehendes leichtes RLS

23 der 271 Patienten hatten vor Behandlungsbeginn mit Antidepressiva bereits ein leichtes RLS. Von diesen 23 Patienten erlitten 3 (=13 %) durch die Antidepressiva-Einnahme eine merkliche Verschlechterung des RLS. Von 247 Patienten, die zu Behandlungsbeginn keine RLS-Anamnese hatten entwickelten 20 (= 8 %) unter Antidepressiva ein RLS. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,72$).

4.5 Comedikation

Als potentiell relevante Comedikationen wurden Benzodiazepine (Benzo), Neuroleptika (NL) und trizyklische Antidepressiva (TZA) erfasst. Die Resultate sind in Tabelle 4.3 a-c veranschaulicht. Als statistisches Verfahren kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

Comedikation Benzo		Keine Benzo	
Kein RLS	RLS	Kein RLS	RLS
42 (93 %)	3 (7 %)	205 (91 %)	21 (9 %)
Unterschied nicht signifikant ($p=0,78$)			

Tabelle 4.3 a: Die Häufigkeit eines neu aufgetretenen RLS unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der Patienten, die zusätzlich Benzodiazepine erhalten hatte und den Patienten ohne eine derartige Comedikation.

Comedikation NL		Keine NL	
Kein RLS	RLS	Kein RLS	RLS
19 (95 %)	1 (5 %)	228 (92 %)	19 (8 %)
Unterschied nicht signifikant (p=0,82)			

Tabelle 4.3 b: Die Häufigkeit eines neu aufgetretenen RLS unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der Patienten, die zusätzlich ein Neuroleptikum erhalten hatte und den Patienten ohne eine derartige Comedikation.

Comedikation TZA		Keine TZA	
Kein RLS	RLS	Kein RLS	RLS
30 (94 %)	2 (6 %)	217 (91 %)	22 (9 %)
Unterschied nicht signifikant (p=0,72)			

Tabelle 4.3 c: Die Häufigkeit eines neu aufgetretenen RLS unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der Patienten, die zusätzlich ein trizyklisches Antidepressivum erhalten hatte und den Patienten ohne eine derartige Comedikation.

4.6 Einfluss des Geschlechts

Von 164 weiblichen Patientinnen entwickelten 18 (= 11 %) ein RLS, von 83 männlichen Patienten 6 (= 7 %). Dies ist kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test, $p=0,53$).

4.7 Einfluss des Alters

Das Alter hatte in der Mirtazapin-Gruppe einen tendenziellen, aber nicht signifikanten Einfluss auf das Risiko, unter antidepressiver Behandlung ein RLS zu bekommen: die betroffenen Patienten waren im Median 55 Jahre alt, die übrigen Patienten dagegen im Median nur 47 Jahre. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Whitney-Mann U-Test, $p = 0,64$). In der Gruppe der übrigen serotonergen Antidepressiva gab es keinen Altersunterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die ein RLS entwickelten und den übrigen Patienten (medianes Alter in beiden Gruppen 44 Jahre). Die Reboxetin-Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen, da in dieser Gruppe kein Patient ein RLS entwickelte.

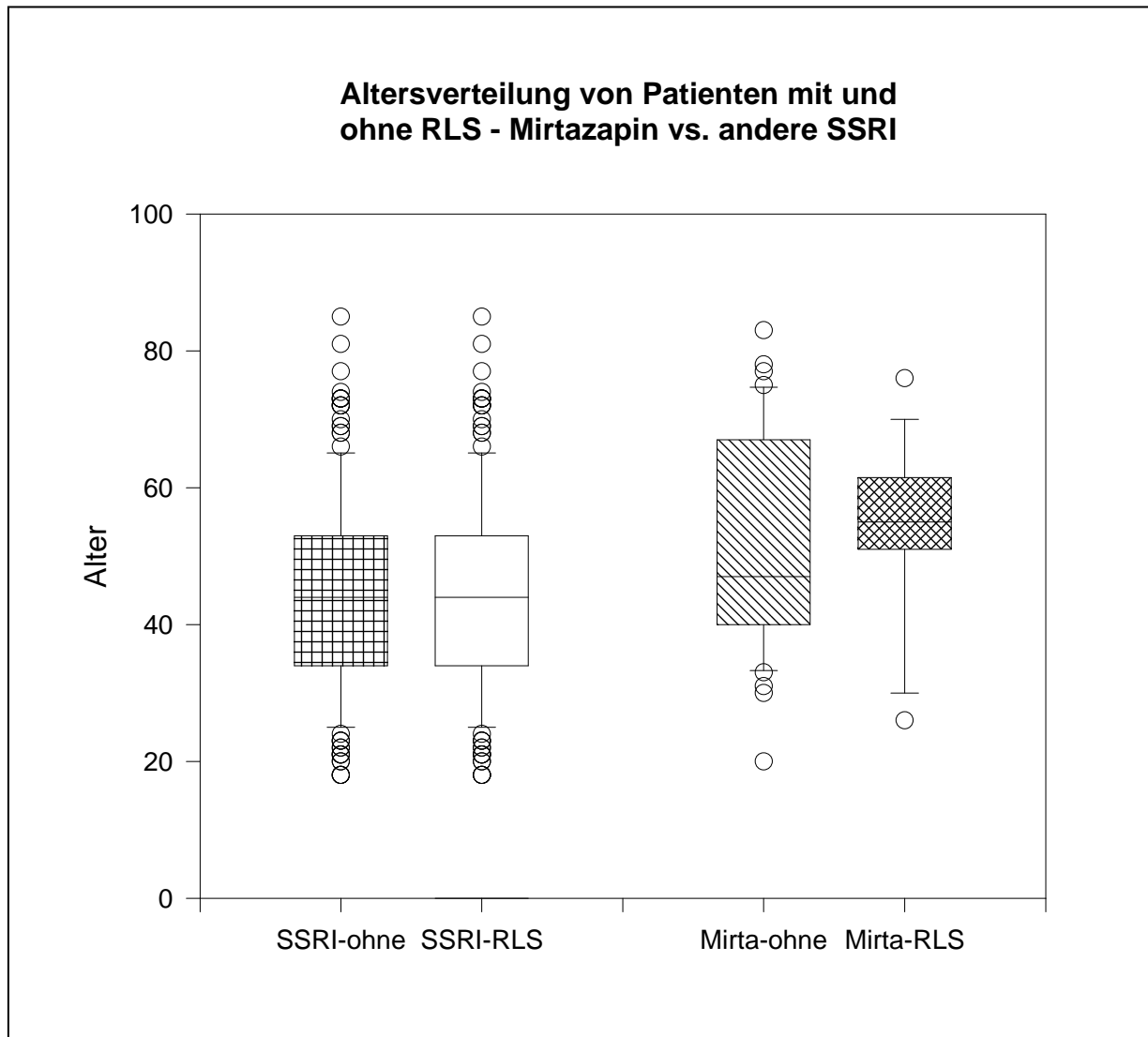


Abbildung 4.5: Altersverteilungen von Patienten, die kein RLS entwickelten verglichen mit denen, die ein RLS entwickelten, dargestellt als sog. Box-Plot. Die beiden linken Plots zeigen die SSRI-Gruppe, die beiden rechten Plots die Mirtazapin-Gruppe. Es zeigt sich ein Tendenz dahingehend, dass von RLS betroffene Patienten der Mirtazapin-Gruppe etwas älter sind als die nicht betroffenen Mirtazapin-Patienten.

4.8 Dosisabhängigkeit

Die Dosis der antidepressiven Medikation scheint schwach mit dem Risiko eines RLS zu korrelieren: bei 24 neu aufgetretenen RLS-Fällen kam es insgesamt 4mal erst bei einer Dosiserhöhung zu einem RLS, noch nicht bei der initial geringeren Dosis. Dies war einmal bei Paroxetin, einmal bei Duloxetin und zweimal bei Mirtazapin der Fall. Andererseits trat bei Mirtazapin bereits 5mal schon in der sehr niedrigen Dosierung von 15 mg ein RLS auf.

4.9 Einfluss der Diagnose

Die Diagnose scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu haben, dass ein RLS unter antidepressiver Medikation auftritt. Dies zeigt ein vergleichender Blick auf die Abbildungen 4.2 und 4.5

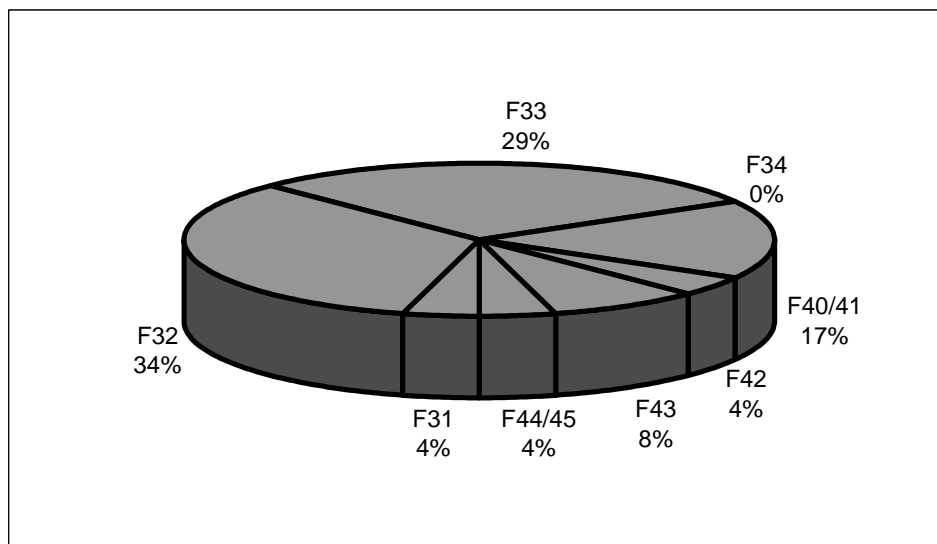


Abbildung 4.6: Diagnosenverteilung der Patienten, bei denen unter antidepressiver Medikation ein RLS auftrat (n=24).

F31	1
F32	8
F33	7
F34	0
F40	0
F41	4
F42	1
F43	2
F45	1

Tabelle 4.4: Diagnosenverteilung der Patienten mit neu aufgetretenem RLS (n=24)

4.10 Wann tritt ein RLS als Nebenwirkung einer antidepressiven Therapie auf?

Den Angaben der Patienten zufolge trat das RLS zwischen dem 1. und dem 23. Behandlungstag auf, in der Mehrzahl der Fälle (86%) in der ersten Woche. Statistisch betrachtet trat das RLS im Median nach 2,5 Tagen auf (Range 1-23 Tage).

4.11 Behandlungsverlauf bei neu aufgetretenem RLS

Bei insgesamt 24 Patienten trat ein RLS neu auf oder verschlechterte sich unter der antidepressiven Medikation. Bei 12 dieser Patienten (= 50 %) musste das Antidepressivum deswegen umgestellt oder abgesetzt werden. Bei den anderen 12 Patienten war die Nebenwirkung tolerabel und hatte keinen Einfluss auf die weitere Behandlung. Bei einigen Betroffenen verlор sich das RLS sogar im weiteren Verlauf wieder. Da vom Studiendesign her nicht vorgesehen war, ein spontanes Abklingen des RLS nachzuverfolgen, können hierzu keine genauen Zahlen genannt werden.

5 Diskussion

Die Assoziation RLS / Depression / Antidepressiva hat enorme klinische Bedeutung. Patienten mit RLS haben sehr häufig eine Depression oder zumindest einige depressive Symptome (Picchietti und Winkelmann, 2005; Hornyak et al, 2005). Schwangere mit RLS – und dies sind immerhin über 20 % aller Schwangeren – zeigen vermehrt depressive Symptome (Lee et al., 2001). Es gibt auch Hinweise darauf, dass unter depressiven Patienten das RLS gehäuft auftritt (Picchietti und Winkelmann, 2005).

Da ein RLS in der Regel zu ausgeprägten Schlafstörungen führt, interferiert es mit der Schwere und Behandlung einer Depression. So berichten z. B. Fawcett et al. (1990) in einer 1-Jahres-Follow-up-Studie, dass Insomnie einer der Risikofaktoren für einen Suizid bei Patienten mit affektiven Erkrankungen ist. Abnormer Schlaf war (neben stärkerer Ausprägung der Depressivität vor Behandlungsbeginn) in einer longitudinalen psychotherapeutischen Behandlungsstudie korreliert mit einem schlechteren Outcome. Die betroffenen Patienten hatten eine niedrigere Genesungsrate und ein höheres Rezidivrisiko (Thase et al., 1996).

Dem Thema dürfte in naher Zukunft noch erheblich mehr Interesse zuteil werden. Es stellt sich auch eine hohe Coinzidenz von RLS und Angst/Depression dar (Winkelmann et al, 2005). Um das Erscheinen der Originalarbeit herum lancierten die Autoren zahlreiche Veröffentlichungen in Zeitschriften für Mediziner (z. B. Ströhle, 2006; Winkelmann et al., 2006) ihre Ergebnisse und postulieren: „Mediziner sollten diesen Zusammenhang stärker im Hinterkopf haben, wenn sie RLS-Patienten behandeln. Denn eine medikamentöse Therapie müsse Wechselwirkungen und Nebeneffekte bei diesem Krankheitskomplex besonders berücksichtigen“. Es wird auf die Notwendigkeit kontrollierter klinischer Studien hingewiesen, um die optimale Psychopharmakotherapie zu etablieren, die der großen Zahl von Patienten mit der Komorbidität RLS und Angst/Depression gerecht wird. Am Rande bemerkt, scheint eine weitere psychiatrische Erkrankung gehäuft mit RLS einherzugehen – das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS). Laut einer Übersichtsarbeit von Cortese et al.

(2005) haben bis zu 44 % der Patienten mit ADS auch RLS-Symptome und bis zu 26 % der RLS-Patienten haben ADS-typische Beschwerden.

Der bisherige Informationsstand zu dieser Fragestellung ist mehr als widersprüchlich.

Zahlreiche Kasuistiken legen die Möglichkeit eines Antidepressiva-induzierten RLS nahe.

Paik et al. (1989), Bakshi (1996), Dorsey et al. (1996), Markkula und Lauerma (1997),

Hargrave et al. (1998), Sanz-Fuentenebro et al. (1996), Salin-Pascual et al.(1997), Bonin et al

(2000), Agargün et al. (2002), Teive et al. (2002), Pae et al. (2004). Zahlenmäßig überwiegen

bei den kasuistisch berichteten Patienten die Medikamente Mianserin und Mirtazapin –

welche sich strukturell ähnlich sind.

Es existieren aber kaum systematische Studien. Diese Studien (Leutgeb und Martus, 2002;

Brown et al., 2005; Dimmit und Riley, 2000; Yang et al, 2005) , die verständlicherweise

schwerer wiegen als Kasuistiken, scheinen die Assoziation RLS / Antidepressiva zu

widerlegen. Während die beiden erstgenannten Studien keinen Zusammenhang sehen, finden

Dimmit und Riley sogar eine tendenzielle Verbesserung der RLS-Symptomatik unter

Einnahme von SSRI. Lediglich Yang et al. fanden eine Zunahme von periodic limb

movements (die dem RLS sehr nahe stehen) unter Behandlung mit serotonergen

Antidepressiva.

Für den in der Praxis tätigen Arzt ist die Situation mehr als unbefriedigend. Er hat es jeden

Tag mit Patienten zu tun, bei denen der fragliche Zusammenhang RLS / Antidepressiva eine

Rolle spielt. Etwa 10 % der Bevölkerung leiden unter einem RLS, so dass allein aus diesem

Grund ca. jeder 10. Patient, der sich wegen depressiver Symptome vorstellt, davon betroffen

ist. Andererseits sind viele Patienten, die sich wegen RLS-typischer Beschwerden vorstellen,

mit Antidepressiva behandelt. Die neurologische Fachliteratur (z. B. Gerloff u. Danek, 2003)

empfiehlt hier ganz schlicht „Absetzen der Antidepressiva“ – was in der Praxis natürlich ein

Problem darstellt, da die wenigsten Patienten Antidepressiva grundlos erhalten. Auch stehen

der kritiklosen Empfehlung des Absetzens von Antidepressiva die o.g. systematischen Studien

entgegen, die den Zusammenhang Antidepressiva / RLS negieren. Schließlich hatte jeder der an der Studie teilnehmenden Ärzte/innen einen oder mehrere eigene Fälle, die diesen Zusammenhang zumindest nahe legten. Diese Studie wurde daher durchgeführt, um diese für den praktischen Arbeitsalltag relevanten Fragen endlich zu klären. Die Studie wurde ganz bewusst so konzipiert, dass sie keine Kosten und nur einen minimalen Zeitaufwand verursacht. Andernfalls wäre es utopisch gewesen, eine auf einen längeren Zeitraum (ca. 1 Jahr) angelegte „Multi-Center-Studie“, die für die beteiligten Studienärzte keinerlei Benefit außer dem Erkenntnisgewinn bringt, erfolgreich zu Ende zu führen.

Wesentliches Resultat der Studie ist, dass das Antidepressiva-induzierte RLS eindeutig existiert. Dabei ergab sich – als weiteres wichtiges Resultat – dass es erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen gibt. Während die reinen SSRI und die SNRI ein durchschnittliches Risiko von ca. 5 % für die Auslösung eines RLS haben, scheint Reboxetin kein RLS auszulösen. Dagegen löst Mirtazapin bei fast 30 % aller Patienten ein RLS aus. Dies ist umso frappierender, als es als einziges untersuchtes Medikament sedierend ist. Demzufolge wird es bevorzugt bei Patienten mit Schlafstörungen oder Agitation im Rahmen der zu behandelnden Depression eingesetzt. Zumindest diese Patienten sollten auf die Möglichkeit eines RLS als Nebenwirkung hingewiesen werden – andernfalls werden sie dieses dahingehend interpretieren, dass das neu angesetzte Medikament das Gegenteil von dem bewirkt, was es soll. Derartiges ist gerade in der Anfangsphase einer Behandlung oft fatal und führt zum Behandlungsabbruch durch den Patienten. Der Arzt, dem diese Nebenwirkung von Mirtazapin nicht vertraut ist, wird aus den Klagen des Patienten möglicherweise die Notwendigkeit einer Dosissteigerung ableiten und das Problem damit evtl. noch verstärken. Immerhin zeigte sich bei einem Teil der Patienten eine Dosisabhängigkeit des RLS.

Ein ebenfalls relevantes Resultat der Studie ist, dass das Antidepressiva-induzierte RLS in der Regel innerhalb der ersten Behandlungstage auftritt. Dadurch ist die Problematik besser kalkulierbar. Es genügt, den Patienten bei der ersten Wiedervorstellung nach Behandlungs-

beginn nach RLS-Symptomen zu fragen. Wenn bis dahin keine aufgetreten sind, ist in der Regel auch kein RLS mehr zu erwarten. Für den neurologischen Aspekt ist dies eine besonders wichtige Information. Wenn ein antidepressiv behandelter Patient sich wegen RLS-typischen Beschwerden vorstellt, ist eine Verursachung durch das Antidepressivum nur dann wahrscheinlich, wenn ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der Antidepressiva-Behandlung und Beginn des RLS vorliegt.

Für den weiteren Behandlungsverlauf unter neu aufgetretenem RLS kann man nach unseren Erkenntnissen folgende Empfehlungen abgeben: sollte die Symptomatik nicht allzu ausgeprägt sein, kann die Medikation beibehalten werden. Möglicherweise klingt das RLS in absehbarer Zeit sogar wieder ab. Bei intolerablen RLS-Beschwerden kann auf ein anderes Antidepressivum umgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass darunter ebenfalls ein RLS auftritt, ist keinesfalls allzu hoch. Am sichersten dürfte die Umstellung auf Reboxetin sein, da dies kein RLS auslöst. Wenn das primäre Medikament Mirtazapin war, wird man in den meisten Fällen auf eine Medikamentenkombination mit einem zusätzlichen sedierenden Medikament umstellen.

Auch der Frage der Bedeutung einer Comedikation wurde in dieser Studie nachgegangen. Es wurden die 3 Substanzklassen untersucht, die häufig – meist zum Zwecke der Sedierung – zusammen mit Antidepressiva gegeben werden: Benzodiazepine, Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva. Aus theoretischen Erwägungen wäre zu erwarten gewesen dass Benzodiazepine zu einer geringeren RLS-Wahrscheinlichkeit führen (Benzodiazepine sind bei RLS wirksame Medikamente) und Neuroleptika bzw. trizyklische Antidepressiva das Risiko eines RLS erhöhen (für beide Substanzklassen sind kasuistisch medikamenteninduzierte RLS beschrieben). Diese Vermutung hat sich nicht bestätigt. Keine der untersuchten Comedikationen hatte eine signifikante Auswirkung auf das RLS-Risiko.

Die Tatsache, dass die gleichzeitige Benzodiazepin-Einnahme die Inzidenz von RLS nicht signifikant verringert, hat uns überrascht. Denn Benzodiazepine werden häufig als mögliche

Therapieoption bei schwierig zu behandelndem RLS genannt (siehe z. B. Trenkwalder et al., 2005; Alpert et al., 2005; Wetter et al., 2003). Eine mögliche Erklärung für dieses überraschende Resultat könnte die Art des verwendeten Benzodiazepins sein: in den Therapieempfehlungen wird üblicherweise Clonazepam als Behandlungsoption genannt. Bei unseren Patienten kamen in erster Linie Zopiclon und Zolpidem wegen Schlafstörungen als Comedikation zum Einsatz sowie Diazepam zur Sedierung. In einer weiteren systematischen Studie zum Auftreten von RLS bei Antidepressiva-Behandlung (Brown et al., 2005) wurde auch kein Unterschied in der RLS-Häufigkeit in Abhängigkeit von Benzodiazepin-Einnahme gefunden.

Im Übrigen hatten auch die Faktoren Alter, Geschlecht und Diagnose keinen relevanten Effekt auf das RLS-Risiko.

Die Frage, was der Grund für das durch serotonerge Antidepressiva hervorgerufene RLS ist, können wir durch unsere Studie nicht klären. An anderer Stelle wurde dieser Frage bereits im Tierversuch nachgegangen: Bei mit hohen Dosen Fluoxetin behandelten Ratten kam es zu einer moderaten Hemmung der Catecholamin-Synthese im Gehirn, insbesondere in Dopaminreichen Arealen wie dem Striatum (Baldessarini und Marsh, 1990). Dies mag eine mögliche Erklärung darstellen. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass noradrenerge oder dopaminerge Antidepressiva ohne zusätzliche serotonerge Wirkung kein RLS als Nebenwirkung auslösen oder dieses sogar verbessern. So war in unserer Studie Reboxetin das einzige Medikament, das in keinem Fall ein RLS auslöste.

Unsere Resultate werfen aber eine weitere Frage auf: warum ist das Risiko ein RLS zu entwickeln, unter Mirtazapin mehrfach höher als unter den anderen serotonergen Antidepressiva? Die im Vergleich zu reinen SSRI zusätzlich vorliegende noradrenerge Wirkkomponente dürfte nicht verantwortlich sein: in diesem Fall wären auch unter Duloxetin und Venlafaxin ähnlich hohe RLS-Raten zu erwarten. Möglicherweise liegt die Sonderrolle

von Mirtazapin in dem von den anderen Medikamenten unterschiedlichen Rezeptorprofil begründet.

Mirtazapin verfügt über einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus. Über eine spezifische Blockade der präsynaptischen α_2 -Autorezeptoren erhöht es die noradrenerge Neurotransmission (de Boer, Nefkens, and van Helvoirt). Darüberhinaus wird die serotonerge Neurotransmission über zwei komplementäre Mechanismen verstärkt: einerseits führt eine α_1 -Adrenorezeptorstimulation zu einer erhöhten Aktivität im präsynaptischen serotonergen Neuron, andererseits werden postsynaptische 5-HT₂ und 5-HT₃ Rezeptoren selektiv blockiert und 5-HT₁ Rezeptoren stimuliert. Eine niedrige Affinität für α_1 -adrenerge, cholinerge und dopaminerge Rezeptoren und eine vergleichsweise hohe Affinität für Histaminrezeptoren erklärt das spezifische Nebenwirkungs- bzw. Verträglichkeitsprofil. Ob hinsichtlich der Auslösung oder Verstärkung eines RLS ein kausaler Zusammenhang besteht, bleibt spekulativ. Möglicherweise könnte die bei Mirtazapin stark ausgeprägte selektive Stimulation der postsynaptischen serotonergen 5-HT₁ Rezeptoren oder eine dopaminerge Hypofunktion verantwortlich sein (Earley et al. 2000, Shapira 2004).

Eine gewisse Unterstützung für diese Theorie ist, dass auch unter Mianserin relativ häufig ein RLS aufzutreten scheint (Paik et al., 1989; Markkula und Lauerma, 1997). Allerdings müsste man dann auch unter Nefazodon ein hohes RLS-Risiko erwarten, da hier das Rezeptorprofil ähnlich ist. Dies zu überprüfen war uns nicht möglich, da Nefazodon in Deutschland vom Markt genommen wurde.

Ein weiterer Aspekt bedarf der Diskussion: auf den ersten Blick hin erscheinen unsere Ergebnisse in deutlichem Widerspruch zu denen anderer systematischer Studien zu stehen, die das Ziel hatten, den Zusammenhang Antidepressiva / RLS aufzuklären. Um diesen Widerspruch aufzulösen, ist ein Blick auf die Methodik der entsprechenden Studien nötig.

Dimmit und Riley (2000) fanden als wesentliches Resultat, dass die Gabe von SSRI bei vielen Patienten ein vorbestehendes RLS verbessert. Dazu wurde eine retrospektive Fragebogenstudie durchgeführt. Zuallererst fällt auf, dass 65 % der Patienten vor Studienbeginn ein RLS hatten – eine extrem hohe Quote. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass von RLS betroffene Patienten mehr Interesse an der Befragung hatten und den Fragebogen eher beantworteten als davon unbelastete Patienten. Von den Patienten, die geantwortet hatten, erfuhren 58 % durch die SSRI-Behandlung eine Linderung der Symptome, bei 12 % verschwanden sie ganz – Hauptergebnis der Studie. Andererseits verschlechterten sich die Symptome bei 12 %. Von denen, die vor der Behandlung kein RLS hatten, entwickelten 9 % eines. Betrachtet man die beiden letzten Zahlen, löst sich der Widerspruch zu unseren Resultaten auf. Der Frage, ob ein vorbestehendes RLS durch Antidepressiva auch verbessert werden kann, wurde in unserer Studie nicht nachgegangen und sie ist mit den erhobenen Daten auch nicht zu beantworten. Nicht zuletzt erscheint es sehr fraglich, ob eine retrospektive Befragung nach erfolgter antidepressiver Behandlung geeignet ist, die RLS-Symptomatik vor Behandlungsbeginn exakt zu erheben.

Ebenfalls in einer retrospektiven Studie untersuchten Brown et al. (2005) an Patienten mit Schlafstörungen eine mögliche Assoziation von Antidepressiva-Einnahme und RLS. Es wurde ein statistischer Zusammenhang gesucht zwischen den Patienten, die ein RLS hatten und solche, die Antidepressiva einnahmen. Hier erscheint unsere Feststellung bedeutsam, dass ein Antidepressiva-induziertes RLS kurze Zeit nach Therapiebeginn auftritt und im Verlauf wieder abklingen kann. Sowohl Patienten, die eine Antidepressiva-Behandlung wegen eines neu aufgetretenen RLS abgebrochen hatten, als auch solche, deren RLS inzwischen wieder abgeklungen waren, wurden durch o.g. Studienansatz nicht erfasst. Daher erscheint das Studiendesign nicht optimal zur Klärung der Zusammenhangsfrage. Ferner wurde zwar mit 91 antidepressiv behandelten Patienten eine relativ große Zahl erfasst, jedoch waren sämtliche Antidepressiva vertreten, auch Lithium und Buspiron wurden als Antidepressiva „gezählt“. Dies resultiert in einer sehr kleinen Anzahl von Patienten pro Einzelsubstanz. Mit dem RLS-

Hauptverursacher Mirtazapin waren in der genannten Studie gerade einmal 2 Patienten behandelt worden.

In der Studie von Leutgeb und Martus (2002) wurden 243 Patienten nach den Symptomen eines RLS befragt, und zwar vor und mindestens 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Diese Studie ähnelt der unseren vom Design am ehesten, da es sich auch um eine prospektive Beobachtung handelt. Allerdings ist der Abstand zwischen den beiden Beobachtungszeitpunkten (mindestens 6 Monate) so groß, dass wiederum sowohl Patienten, die eine Antidepressiva-Behandlung wegen eines neu aufgetretenen RLS abgebrochen hatten, als auch solche, deren RLS inzwischen wieder abgeklungen waren, durch den Studienansatz nicht erfasst wurden. Zum Einsatz kamen in relevantem Ausmaß die Substanzen Amitriptylin, Trimipramin, Clomipramin, Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin – Mirtazapin als RLS-Hauptverursacher kam nicht vor.

5 Zusammenfassung

In 4 nervenärztlichen Praxen wurden neu auf ein Antidepressivum eingestellte Patienten prospektiv unter der Fragestellung beobachtet, ob bei ihnen auf die Gabe des Antidepressivums hin ein Restless legs Syndrom auftrat bzw. ein vorbestehendes leichtes RLS sich verschlechterte. Da Ersteinstellungen in den teilnehmenden Praxen in den meisten Fällen mit „modernen“ selektiven Antidepressiva vorgenommen werden, wurde die Studie auf diese Medikamente begrenzt (Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Escitalopram, Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin und Mirtazapin). Insgesamt entwickelten 9 % der Patienten ein RLS. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung variierte unter den eingesetzten Medikamenten. Am ausgeprägtesten ist das Problem bei Mirtazapin, auf das hin bei 28 % der Patienten ein RLS auftrat bzw. sich verschlechterte. Dagegen trat unter Reboxetin kein einziger RLS-Fall auf. Bei den übrigen Antidepressiva lag die Quote der neu aufgetretenen bzw. verschlechterten RLS bei 5-10 %. Das durch Antidepressiva induzierte RLS trat typischerweise in den ersten Behandlungstagen auf.

Es wurde ferner untersucht, ob die Faktoren Geschlecht, Alter, Diagnose, vorbestehendes leichtes RLS oder psychotrope Begleitmedikation (Benzodiazepine, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva) einen Einfluss auf das Risiko hatten, ein RLS hervorzurufen. Dies war nicht der Fall. Bei der Hälfte der Patienten (12 von 24), die ein RLS entwickelt hatten, musste deswegen die antidepressive Behandlung abgebrochen oder umgestellt werden. Die Fallzahl der umgestellten Patienten war zu gering, um zu einer klaren Empfehlung für diese Situation zu gelangen. Meist wurde auf trizyklische Antidepressiva umgestellt, ein RLS-Rezidiv trat in keinem Fall auf. Die andere Hälfte der betroffenen Patienten hatte nur so geringe RLS-Symptome, dass sie sich dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt fühlten, in einigen Fällen klang das RLS sogar im weiteren Behandlungsverlauf wieder ab.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist die Beantwortung der lange kontrovers diskutierten Frage, ob Antidepressiva ein RLS hervorrufen können. Die Antwort ist eindeutig „ja“, und zwar im Falle von Mirtazapin mit einer unerwartet hohen Deutlichkeit – mehr als ein Viertel der damit behandelten Patienten entwickelten RLS-Symptome.

6 Referenzen

A

Abele M, Bürk K., Laccone F., Dichgans J., Klockgether T.: Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *J Neurol.* 2001; 248: 311-14

Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, Anderson WM, Hentz JG: Ropinirole for restless legs syndrome - A placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004;62:1405-1407

Agargün MY, Kara H, Ozbek H, et al.: Restless legs syndrome induced by mirtazapine (letter). *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1179

Akpinar S: Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982; 39: 739

Allen RP; Earley CJ : Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *Journal of clinical neurophysiology* 2001; 18: 128-47

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir, the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group: 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 Medicine* 2003;4:101-119

Alpert CC; Tobin DP; Dierdorf SF: Physostigmine for the acute treatment of restless legs syndrome. *Anesthesia and analgesia* 2005; 101: 726-7

B

Bahk WM; Pae CU; Chae JH; Jun TY; Kim KS : Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56 : 209-10.

Bakshi R.: Fluoxetine and restless legs Syndrome. J Neurol Sci 1996; 142:151-2.

Baldessarini RJ, Marsh E: Fluoxetine and side effects. Arch Gen Psychiatry 1990; 47, 191-192

Benkert O, Hippus H: Antidepressiva. In: Benkert O, Hippus H: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Springer Verlag, 5. Auflage, 2005: 1-100.

Berger K: Non-opioid analgesics and the risk of restless leg syndrom – a spurious association? Sleep Medicine 2003; 4:351-2

Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al.: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004; 164: 196-202

Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK: Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population – the MEMO-study. J Neurol 2002; 249: 1195-9

Bliwise DL, Ingham RH, Date ES, Dement WC: Nerve conduction and creatinine clearance in aged subjects with periodic movements in sleep. J Gerontol 1989; 44: 164-7.

Bonin B, Vandel P, Kantelip JP: Mirtazapine and restless legs syndrome: a case report (letter). Therapie 2000; 55: 655-6.

Brown LK, Heffner JE, Obbens EA: Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. Sleep 2000; 23: 591-4

Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS: Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. Sleep Med 2005; 6: 443-50

Bucher S., Seelos KC., Oertel WH., Reiser M., Trenkwalder C.: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. Ann Neurol. 1997; 41: 639-45

C

Cameron DE. Observations on the Patterns of Anxiety. Am J Psychiatry 1944;101:36-41

Chen JT, Garcia PA, Alldredge BK : Zonisamide-induced restless legs syndrome. Neurology 2003; 60: 147

Cheshire WP: Hypotensive akathisia.: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting. *Neurology* 2000; 55: 1923-6.

Cortese S; Konofal E; Lecendreux M; Arnulf I; Mouren MC; Darra F; Dalla Bernardina B : Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep* 2005;28:1007-13

D

Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *European Neurology* 2000;43:70-5

De Boer TF, Nefkens F, van Helvort A.: The alpha 2-adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacol* 1994; 253 1-2(1-1):R5-6.

Dimmit SB, Riley GJ. Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs syndrome (letter). *Arch Intern Med* 2000; 160: 712.

Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL: Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 437-42

E

Earley CJ, Allen RP, Beard JL.: Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res.* 2000; 62: 623-628

Earley CJ, Heckler D, Allen RP: The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5:231-35

Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945; 158: 4-122

Ekbom KA. Restless legs in blood donors. *Sven Lakartidn* 1956;53:3098-103

Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73

F

Fawcett J; Scheftner WA; Fogg L; Clark DC; Young MA; Hedeker D; Gibbons R: Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1189-94

G

Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave, Verger K, Masramon X, Hernandez G: Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double blind, cross-over study. *Neurology* 2002a;59:1573-1579

Garcia-Borreguero D; Larrosa O; de la Llave Y : Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. *Sleep medicine* 2002b; 3 Suppl: 17-21.

Gemignani F, Marbini A, DiGiovanni G et al.: Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1997; 152:218-23

Gemignani F, Marbini A, DiGiovanni G, Salih S, Terzano MG: Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1064-6

Gerloff C, Danek A: Restless Legs Syndrom (RLS). In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Herausg.) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*; Kohlhammer Verlag, 4. Auflage, 2003.

Glasauer FE : Restless Legs Syndrome. *Spinal cord* 2001; 39: 125-33

Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IE: Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2003 ; 61: 723-7

H

Hanna PA., Kumar S., Walters AS: Restless legs syndroms in a patient with above knee amputations: a case of phantom restless legs. *Clin. Neuropharmacol.* 2004 ; 27 : 87-89

Happe S; Klösch G; Saletu B; Zeitlhofer J: Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001; 57: 1717-9

Hargrave R, Beckley DF. Restless legs syndrome exacerbated by sertraline (letter). *Psychosomatics* 1998; 39:177-8

Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K: Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:288-9

Hemmer B, Riemann D, Lücking CH, Deuschel G: Restless legs syndrome after a borrelia induced myelitis. *Mov Disord* 1995; 10:521-2

Hening WA: Udine special section: Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome. *Sleep medicine* 2004; 5: 285-92.

Hening WA, Walters AS, Kavey N, Gidro-Frank S, Côté L, Fahn S: Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: Treatment with opioids. *Neurology* 1986;36:1363-1364

Hening WA., Walters AS, Wagner M., Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O: Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22: 901-12

Högl B; Kiechl S; Willeit J; Saletu M; Frauscher B; Seppi K; Müller J; Rungger G; Gasperi A; Wenning G; Poewe W: Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64: 1920-4

Hornyak M; Kopasz M; Berger M; Riemann D; Voderholzer U: Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *Journal Clin Psychiatry* 2005 ; 66 :1139-45

I

Inami Y, Horiguchi J, Nishimatsu O, et al. A polysomnographic study on periodic limb movements in patients with restless legs syndrome and neuroleptic-induced akathisia. *Hiroshima L med Sci* 1997; 46:133-41

K

Kapur N, Friedman R: Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002;46:114-7

Kraus T, Schuld A, Pollmächer T: Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 478-9

Kryger MH, Otake K, Foerster J : Low body stores of iron and restless legs syndrome : a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med* 2002; 3:127-32

Kugaya A., Seneca NM., Snyder PJ., Williams SA., Malison RT.; Baldwin RM., et al:
Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic
antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 413-420

Kuny ST, Blättler W. Psychische Befunde bei vermeintlich phlebologischen
Beinbeschwerden. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1988;118:18-22

Kuny ST. Psychiatrische Katamnese bei Patienten mit "restless legs".
Schweizerische medizinische Wochenschrift 1991;121:72-76

L

Lee KA; Zaffke ME; Baratte-Beebe K: Restless legs syndrome and sleep disturbance during
pregnancy: the role of folate and iron. *Journal of women's health & gender-based medicine*
2001; 10: 335-41

Leutgeb U, Martus P. Regular intake of non-opioid analgetics is associated with an increased
risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J Med Res* 2002;
7:368-78

Lopes LA; Lins Cde M; Adeodato VG; Quental DP; de Bruin PF; Montenegro RM Jr; de
Bruin VM: Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes.
Diabetes care 2005; 28 : 2633-6

Lutz EG: Restless legs, anxiety and caffeineism. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 693-8

M

Malek-Ahmadi P: Bupropion, periodic limb movement disorder, and ADHD [letter]. *J Am
Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 637-8

Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-
Strambi L, Granieri E: Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-9

Markkula J, Lauerma H. Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:53-8

Michaud M., Chabli A., Lavigne G., Montplaisis J.: Arm restlessness in patients with restless
legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15:289-93

Milne IK: Akathisisa associated with carbamazepine therapy. *N. Zld Med J* 1992; 105: 182-3

Montagna P, de Bianchi LS, Zucconi M, Crignotta F, Lugaresi E: Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurologica Scandinavia* 1984;69:428-430

Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G.: Familial restless legs with periodic movements in sleep: Electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology* 1985;35:130-134

Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard M. Restless Legs Syndrom and Periodic Movements in Sleep: Physiopathology and Treatment with L-Dopa. *Clinical Neuropharmacology* 1986;9:456-463

Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G.: Controversies in Sleep Medicine - The Treatment of the Restless Legs Syndrome With or Without Periodic Leg Movements in Sleep. *Sleep* 1992;15(5):391-395

Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938-943

N

Nichols DA, Allen Rp, Grauke JH, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2323-9

Nofzinger EA, Frasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J. Clin Psychiatry* 2000; 61: 858-62

O

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547-54

O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-3

Ondo WG, He Y, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl. 2): 271

Ondo WG., He Y., Rajasekaran S., Le WD.: Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A 11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 154-58

Ondo WG; Vuong KD; Jankovic J: Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol.* 2002; 59: 421-4

O'Sullivan RL, Greenberg DB: H₂ antagonists, restless legs syndrome, and movement disorders. *Psychosomatics* 1993; 34: 530-2

P

Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Chae JH, Lee CU, Lee SJ, Paik IH, Lee C : Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine- associated restless legs syndrome? *Psychiatry and clinical neurosciences* 2004; 58: 669-70

Paik I-H, Lee C., Choi B-M, Chae Y-L, Kim C-E: Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 415-7

Picchiatti D; Winkelman JW: Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;28:891-8

QR

Rijsman R, Neven AK, Graffelman W, et al. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. *Eur J Neurol* 2004; 11: 607-11

Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in augsburg Elderly. Neurology* 2000; 54: 1064-8

Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL: Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle and Nerve* 1996;19:670-2

S

Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saleu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) - Acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153–161

Salín-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colín R: Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 348-50

Salvi F, Montagna P, Plasmati R, Bubboli G, Cirignotta F, Veilleux M, Lugaresi E, Tassinari CA: Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:522-5

Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA. Opiates in the Restless Legs Syndrome. *Int J Neurosci* 1987;36:99-104

Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejedas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:482-4.

Schapira AHV : Restless legs syndrome: an update on treatment options. *Drugs* 2004;64: 149-58

Schattschneider J., Bode A., Wasner G., Binder A., Deuschl G., Baron R.: Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004; 251: 977-82

Schmidauer C; Sojer M; Seppi K; Stockner H; Högl B; Biedermann B; Brandauer E; Peralta CM; Wenning GK; Poewe W : Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Annals of neurology* 2005; 58; 630-4

Smith R: Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;8: 239-43

Sonka K, Kemlink D: Restless legs syndrome in 2004. *Prague medical report* 2004; 105: 337-56

Stiasny K, Robbecke J, Schuster P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline - an open clinical trial. *Sleep* 2000;23:349-354

Ströhle A: *Anxietas Tibiarum: Angsterkrankungen und Depression bei Patienten mit RLS.* *Neuro-Psychiatrische Zeitung* Mai 2006: 11

Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP: Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-377.

Suzuki K, Ohida T, Sone T, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Motojima S, Suga M, Ibuka E: The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep* 2003; 26: 673-7

T

Tan EK; Lum SY; Wong MC: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 33-6

Teive HAG, de Quadros A, Barros FC, Werneck LC. Worsening of autosomal dominant restless legs syndrome after use of mirtazapine: Case report. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2002; 60: 1025-9

Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1167-70

Thase ME; Simons AD; Reynolds CF: Abnormal electroencephalographic sleep profiles in major depression: association with response to cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 99-108

The International Restless Legs Syndrome Study Group (AS Walters – Group Organizer and Correspondent): Towards a better definition of the Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634-42

Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S: Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 102-110

Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W: Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1993;89:95-103

Trenkwalder C, Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, Kohnen R: One-Year Treatment with Standard and Sustained-Release Levodopa: Appropriate Long-Term Treatment of Restless Legs Syndrome?. *Mov Disord* 2003;18(10):1184-1189

Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, Swieca J, Polo O, Wetter TC, Ferini-Strambi L, de Groen H, Quail D, Brandenburg U, on behalf of the PEARLS Study Group: Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome - The PEARLS Study. *Neurology* 2004b; 62:1391-1397

Trenkwalder C; Paulus W; Walters AS: The restless legs syndrome. *Lancet neurology* 2005; 4 : 465-75

U

Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18-64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159-63

V

Von Spiczak S., Whone AL, Hammers A., et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an (11C)diprenorphine PET study. *Brain* 2005; 128: 906-17

W

Walters AS, Picchiotti D, Hening W, Lazzarini A: Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47: 1219-20

Walters AS., Henning W., Rubinstein M., Chokroverty S: A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991; 14:339-45

Walters AS, The International Restless Legs Syndrome Study Group: Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders* 1995;10:634-642

Walters AS, Wagner M, Hening WA: Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. *Sleep* 1996;19:825-6

Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, Sharma R, Hening W, Li L. Long-Term Follow-up on Restless Legs Syndrome Patients Treated with Opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-1109

Walters AS : Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep medicine* 2002; 3: 301-4

Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Pittard JT, Murphy M, Franklin D: Nocturnal myoclonus and tricyclic antidepressants. *Sleep Res* 1984; 13: 72

Wetter TC; Winkelmann J; Eisensehr I: Current treatment options for restless legs syndrome. Expert opinion on pharmacotherapy 2003; 4: 1727-38

Wetter TC; Brunner J; Bronisch T: Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 : 109-11

Winkelmann J, Wetter, Auer DP, Trenkwalder C: Periodic limb movements and restless legs syndrome in syringomyelia. *Mov Disord* 2000 ; 15 :752-53

Winkelmann J, Trenkwalder C: Pathophysiologie des Restless-legs-syndroms. Aktueller Stand der Forschung. *Nervenarzt* 2001; 72: 100-7

Winkelmann J; Stautner A; Samtleben W; Trenkwalder C : Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Movement disorders* 2002; 17: 1072-6

Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen H-J, Holsboer F, Trenkwalder C, Ströhle A: "Anxietas Tibiarum" - depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005; 252: 67-71

Winkelmann et al., 2006: http://www.psychiatrie-aktuell.de/news/detail_furInter.jhtml?itemname=news_147689

Wittmaack T.: Pathologie und Therapie der Sensibilitäts-Neurosen. In: Wittmaack T, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Schäfer E, Leipzig 1861;459

Wetter TC, Eisensehr I., Trenkwalder C.: Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5: 401-06

XY

Yang C, White DP, Winkelmann JW: Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005

Yeragani VK, Pohl R, Balon R: Tricyclics, akathisia, and jitteriness. J Clin Psychopharmacol 1988; 8: 295

Z

Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F: Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome: effect of carbamazepin treatment. Functional Neurology 1989;4:263-271

Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. Sleep med 2004; 5: 293-9

7 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bedanken bei:

-Herrn Dr. med. Klaus Rottach und seinen Kollegen für die Sammlung der Patientendaten

-Herrn Dr. med. Thomas Messer für die Betreuung während der Dissertation

-und bei meiner Ehefrau Sabine, die mir immer unterstützend zur Seite stand.

Lebenslauf

Name: Torsten Gallwitz

Geburtsdatum/-ort: 16. Januar 1964, in Hindelang

Familienstand: Verheiratet, einen Sohn

Religion: Römisch-katholisch

Wohnort: Aussiger Str. 13, 87600 Kaufbeuren
Tel.: 08341 / 67200

Eltern: Vater: Adolf Gallwitz, (verstorben 2004)
Mutter: Lotte Gallwitz, geb. Rasch, (verstorben 1994)

Geschwister: Bruder: Adolf Gallwitz, geb. 1951 (Dipl. Psychologe und
Professor an der Polizeifachschule)
Schwester: Heidrun Grunwald, geb. 1947 (Hausfrau)

Schulbildung: 1970-1974 Grundschule Sonthofen
1974-1983 Gymnasium Sonthofen
Allgemeine Hochschulreife 6/83, Note: 1,6

Studium: 1983-1988 Universität Ulm

Praktisches Jahr: 1988-89 Bundeswehrkrankenhaus Ulm mit Wahlfach HNO

Ärztliche Prüfung:
Ärztliche Vorprüfung 1985. Note 3
1. Abschnitt 1986 / Note 2
2. Abschnitt 1988 / Note 2
3. Abschnitt 1989 / Note 2

Arzt im Praktikum: 12/89 – 5/91 Schloßbergklinik Oberstaufen
(Gynäkologie und Innere Medizin)

Assistenzarzt: 6/91 – 10/92 Schloßbergklinik Oberstaufen (Innere Medizin)
10/92 – 03/04 Innere Abteilung Klinikum Kempten
(bis 7/97 Chefarzt Prof. Dr. Hiemeyer, ab 8/97 CA Dr. Angeli)

Facharztanerkennung: Innere Medizin (8/97)
03/99 – 03/04 Oberarzt der internistischen Aufnahme/
Intermediate Care Station

Zusatzbezeichnungen: Rehabilitationswesen, Naturheilverfahren

Fortbildung: -Fachkunde Rettungsdienst
 -Fortbildung „Leitender Notarzt“
 -Aufbau- und Abschlußkurs Sonographie
 -Seminare für Echokardiographie
 -Basisqualifikation Methadon-Substitution
 -Fachkunde Strahlenschutz
 -Qualifikationsnachweis „Schutzimpfungen“ 3/02

Eigene Praxis: Seit 01.04.2004 Internistische Praxis in Kaufbeuren,
 Hafenmarkt 12