

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Professor Dr. med. Marianne Dieterich

Vergleich von Levetiracetam (Keppra®) versus L-Dopa/Benserazid (Restex®) als  
Monotherapie des Restless-Legs-Syndroms in einer prospektiven,  
randomisierten, Cross-over-Doppelblindvergleichstudie

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

vorgelegt von  
Anastasia Simakov  
aus Saratov  
2013

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Viktor Arbusow  
Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber  
Priv. Doz. Dr. Wolfgang Büchele

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jan Rème

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h .c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2013

*Meiner Mutter und Ihrer „Ne discere cessa“ gewidmet*

## Abkürzungsverzeichnis

|               |   |
|---------------|---|
| AI            | Arousal Index   |
| AI ohne PLMAI | Gesamtzahl aller Arousals ohne PLMS assoziierte Arousals  |
| EEG           | Elektroenzephalogramm   |
| EMG           | Elektromyographie   |
| GABA          | Gamma-Aminobuttersäure  |
| L-DOPA        | Levodopa  |
| n             | Anzahl  |
| PLM           | Periodic Limb Movements, Periodische Beinbewegungen   |
| PLMAI         | Periodic Limb Movements in Sleep (periodische Beinbewegungen im Schlaf), assoziiert mit Arousals  |
| PLMI          | Periodic Limb Movement Index  |
| PLMD          | Periodic Limb Movement Disorder (vom RLS abzugrenzende Erkrankung, die Periodische Bewegungen der Extremitäten ohne sensible Symptome verursacht) |
| PLMS          | Periodic Limb Movements in Sleep, Periodische Beinbewegungen im Schlaf  |
| RLS           | Restless-Legs-Syndrom   |
| PSG           | Polysomnographie  |
| TAI           | Total Arousal Index   |
| TST           | Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit  |

# Gliederung

## 1. Einleitung

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1.1.1 Restless-Legs-Syndrom          | 5  |
| 1.1.2 Diagnosekriterien              | 6  |
| 1.1.3 Definition von Beinbewegungen  | 7  |
| 1.2 Pathogenese des RLS              | 8  |
| 1.3 Therapie des RLS                 | 8  |
| 1.4 Prüfsubstanz                     | 10 |
| 1.4.1 Wirkungsmechanismus            | 10 |
| 1.4.2 Pharmakologische Eigenschaften | 11 |
| 1.4.3 Resorption                     | 11 |
| 1.4.4 Elimination                    | 12 |
| 1.4.5. Nebenwirkungen                | 13 |
| 1.4.6 L-DOPA                         | 13 |

## 2. Fragestellung dieser Arbeit 15

## 3. Patienten und Methoden 16

|   |    |
|---|----|
| 3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien | 16 |
| 3.2 Patienten                           | 16 |
| 3.3 Studiendesign                       | 17 |
| 3.4 Testverfahren                       | 19 |
| 3.4.1 PSG                               | 19 |
| 3.5 Statistische Methoden               | 20 |

## 4. Ergebnisse 21

|  |    |
|--|----|
| 4.1 Lineare Analyse der Schlafparameter    | 22 |
| 4.2. Friedmann-Analyse der Schlafparameter | 28 |
| 4.3. Subjektive Nebenwirkungen             | 33 |

## 5. Diskussion 34

## 6. Zusammenfassung 38

## 7. Literaturverzeichnis 40

## 8. Danksagung 56

# 1. Einleitung

## 1.1.1 Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 5 bis 10 % der Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Ekblom 1945, Lavigne und Montplaisir 1994). Das RLS tritt in jedem Lebensalter auf, die Häufigkeit der Erkrankung steigt im höheren Alter (Allen et al. 2003). Etwa 13-23 % der erwachsenen Patienten schildern retrospektiv RLS-Symptomatik vor dem 10. Lebensjahr, 25% der Patienten geben den Beginn der Symptomatik zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr an (Allen et al. 2003, Piccietti et al. 2007). Es sind doppelt so viele Frauen als Männer betroffen (Berger et al. 2004).

Das RLS ist charakterisiert durch unangenehme, oft quälende Dys- oder Parästhesien der Beine, seltener der Arme, die vorwiegend in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden auftreten und mit einem Bewegungsdrang und motorischer Unruhe verbunden sind. Die Beschwerden können einseitig, beidseitig oder alternierend auftreten und sind typischerweise durch Bewegung oder Aktivität zu lindern bzw. zu beseitigen. Die Ausprägung der Symptomatik folgt einer zirkadianen Rhythmik, die sich umgekehrt proportional zur Körpertemperaturkurve verhält und somit zu einer Zunahme der Beschwerden am Abend bis kurz nach Mitternacht führt (Trenkwalder et al. 1999). Mehr als 90 % der RLS-Patienten haben entweder Ein- oder Durchschlafstörungen, die häufig in Tagesmüdigkeit oder Tagesschläfrigkeit mündet (Allen und Early 2001, Allen et al. 2003a).

In mehreren Arbeiten konnte eine familiäre Häufung des RLS nachgewiesen werden; 40 bis 60 % der RLS-Patienten haben eine positive Familienanamnese (Ondo und Jankovic 1996, Montplaisir et al. 1997, Winkelmann et al. 2000), sodass eine genetische Prädisposition angenommen werden kann. Zumindest bei den RLS-Patienten mit einem früheren Symptombeginn vermutet man Genorte auf den Chromosomen 9p (RLS3) (Chen et al. 2004), 12q (RLS1) (Desautels et al. 2001) und 14q (RLS2) (Bonati et al. 2003), die für das RLS verantwortlich sein sollen.

Ebenso wurde ein weiterer mit RLS assoziierter Genort auf Chromosom 2q (Pichler et al. 2006), sowie auf Chromosom 20p (Levchenko et al. 2006) identifiziert.

Für die Genorte auf den Chromosomen 14q, 9q und 20p nimmt man einen autosomal-dominanten Erbgang an, für den Genort auf Chromosom 12q ein autosomal-rezessives Modell (Levchenko et al. 2006).

Neben einem hauptverantwortlichen Gen könnten weitere Gene das Alter bei Manifestation, die Schwere des RLS und die Motorik mitbestimmen. Bisher konnte allerdings noch kein

verantwortliches Gen identifiziert werden (Kemlink et al. 2007).

### **1.1.2 Diagnosekriterien**

Die klinisch-diagnostischen Kriterien für das RLS wurden von der Internationalen RLS-Studiengruppe IRLSSG 1995 definiert (Walters et al. 1995) und 2003 revidiert (Allen et al. 2003). Die Diagnosekriterien des RLS lassen sich nach Walters et al. (1995) in folgenden Minimal- und Zusatzkriterien zusammenfassen:

#### **Minimalkriterien:**

1. Bewegungsdrang der Extremitäten, üblicherweise assoziiert mit sensiblen Symptomen
2. Motorische Unruhe
3. Die Symptome verschlechtern sich oder treten nur in Ruhe auf (im Liegen, Sitzen); sie können zumindest teilweise und vorübergehend durch Aktivität gelindert werden
4. Die Symptome verschlechtern sich am Abend oder in der Nacht

#### **Zusatzkriterien:**

1. Schlafstörungen und ihre Konsequenzen
2. Unwillkürliche Bewegungen (periodic limb movements – PLM)
  - a) Periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic limb movements in sleep – PLMS)
  - b) Unwillkürliche Bewegungen im Wachzustand und in Ruhe
3. Neurologische Untersuchung: Diese ist ebenso wie das Elektromyogramm und die Nervenleitgeschwindigkeit beim idiopathischen RLS unauffällig. Bei sekundären Formen können klinische und laborchemische Merkmale einer zugrundeliegenden anderen Erkrankung auftreten.
4. Klinischer Verlauf: initial meist fluktuierend, später kontinuierlich oder progredient
5. Positive Familienanamnese

Die Modifikationen von 2003 (Allen et al. 2003a) ändern nicht die Diagnose der untersuchten Patienten. Die Änderungen der Minimalkriterien betreffen dabei folgende Punkte: Kriterium 2, die motorische Unruhe, wird nicht mehr gefordert. Kriterium 3 wurde in zwei einzelne Kriterien unterteilt: Auftreten/Verschlechterung in Ruhe und Besserung der Beschwerden durch Bewegung. Die Zusatzkriterien wurden aufgeteilt in unterstützende Kriterien (Familienanamnese, unwillkürliche Bewegungen, Ansprechen auf dopaminerge Therapie) und assoziierte Kriterien (klinischer Verlauf, Schlafstörungen, körperliche und laborchemische Untersuchung).

### **1.1.3 Definition von Beinbewegungen**

Neben diesen sensorischen Symptomen treten bei den Patienten auch motorische Störungen in Form von sogenannten „periodic movements in sleep“ (PMS) auf (Montplaisir et al. 1992). Da diese ruckartigen, unwillkürlichen Bewegungen, ähnlich Myoklonien, vorwiegend der Beine, aber auch der Arme (Boghen und Peyronnard 1976, Montplaisir et al. 1985) nicht nur im Schlaf vorkommen (Hening et al. 1986, Trenkwalder et al. 1993a), wird auch der Überbegriff „periodic leg/limb movement“ (PLM) verwendet (Montplaisir et al. 1992).

90 % der Patienten mit RLS berichten von periodischen Beinbewegungen während des Schlafs (PLMS) (Montplaisir et al. 1997).

Am häufigsten treten die Bewegungen in oberflächlichen Stadien des Non-REM-Schlafes auf, sie können jedoch auch in tiefen Non-REM-Schlafphasen beobachtet werden (Wayne et al. 2000).

Die Objektivierung von PLMS erfolgt üblicherweise durch die Ableitung mit einem Oberflächen-EMG über beiden Musculi tibiales anteriores während der Polysomnografie nach Standardkriterien (Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association 1993).

Die internationale Klassifikation von Schlafstörungen (Atlas Task Force of the American Sleep Association 2005) definiert PLMS als Bewegung von 0,5 bis 5 Sekunden Dauer, die in Serien von 4 oder mehr und in Intervallen von 20 bis 40 Sekunden während des Schlafes auftreten. In der Ableitung mittels EMG muss die Muskelaktivität mindestens bei 25 % der Höhe des zu Beginn der Schlafstudie abgeleiteten EMG-Bio-Kalibrations-Signals liegen. Ein zusätzliches Charakteristikum ist die häufige Assoziation mit Arousals, d. h., dass durch die Bewegung eine kurzzeitige Weckreaktion oder ein Übergehen in ein oberflächlicheres Schlafstadium bedingt wird (Atlas of the Task Force of the American Sleep Disorders Association 1993). Ein Arousal zeigt sich bei der Polysomnografie im EEG als Alpha-Aktivität, als Übergang in ein leichtes Schlafstadium oder als Manifestation eines K-Komplexes.

PLMS können ein unspezifisches, dem Schlaf assoziiertes Symptom darstellen. PLMS können auch bei anderen Erkrankungen bzw. Schlafstörungen auftreten, wie z. B. beim Restless-Legs-Syndrom, bei Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe. Ebenso können sie bei Normalpersonen im höheren Lebensalter meist in geringerer Anzahl auftreten (Ancoli-Israel et al. 1991).

Einen Krankheitswert besitzen PLMS dann, wenn sie häufig mit Weckreaktionen (Arousals) verbunden sind, somit den Schlaf fragmentieren und zu Tagesmüdigkeit führen (Stiasny et al. 2002). Der Schlaf, der normalerweise durch Erholung und motorische Inaktivität



gekennzeichnet ist, wird durch die unwillkürliche Beinbewegung und der damit verbundenen Unterbrechung des Schlafstadiums fragmentiert.

Von einer „Periodic Limb Movement Disorder“ (PLMD) spricht man, wenn das Auftreten von PLMS zu subjektiven Beschwerden der Patienten führt. In der Klassifikation der Schlafstörungen wird unter dem Begriff Periodic Limb Movement Disorder das Auftreten von PLM im Schlaf, die Fragmentierung des Schlafzyklus durch PLMS-Arousal sowie die damit verbundenen Schlafstörungen und/oder ausgeprägte Tagesmüdigkeit als Beschwerdebild zusammengefasst (Atlas of the Task Force of the American Sleep Disorders Association 2005). Die Häufigkeit der PLM bei Erkrankten reicht von milden Formen mit wenigen Bewegungen bis hin zu schweren Verläufen mit über 100 Bewegungen, die sich typischerweise in einem Intervall von 5 bis 90 Sekunden in der Phase des Non-REM-Schlafes wiederholen. Typisch ist ein Intervall zwischen 20 und 40 Sekunden (Atlas of the Task Force of the American Sleep Disorders Association 2005).

Da PLMS auch bei anderen Erkrankungen (insbesondere Schlafstörungen) und auch bei gesunden Personen auftreten können, sind die PLMS nicht pathognomonisch für RLS und nicht als Marker für die Erkrankung zu betrachten, d. h. nicht spezifisch, aber typisch (Colemann et al. 1980).

## **1.2 Pathogenese des RLS**

Die Pathogenese des RLS und PLMS bleibt bis jetzt unklar. Eine Störung im Dopaminsystem, opioidergen Neurotransmittersystem, peripheren Nervensystem sowie im Eisenstoffwechsel wird jedoch vermutet (Hennig et al. 1999, O’Keeffe 1996, Trenkwalder et al. 1996).

Inwieweit diese Strukturen an einem eventuell vorhandenen primären Auslösemechanismus beteiligt sind oder ob sie jeweils einen unterschiedlichen Beitrag an der Entstehung der sensormotorischen und motorischen Komponente der Erkrankung haben, ist bisher noch unklar.

## **1.3 Therapie**

Die medikamentöse Therapie der Wahl bei RLS sind Dopaminergika (Hennig et al. 1999).

L-DOPA gilt hierbei als Medikament erster Wahl bei leichtem bis mittelschwerem RLS sowie bei PLMS (Trenkwalder et al. 2005).

Die Alternative zu L-Dopa stellen die Dopamin-Agonisten (DA) dar. Von ihnen wird berichtet, dass sie die RLS-Symptome verbessern und ein geringeres Risiko für Augmentationen aufweisen als L-DOPA (Silber et al. 1997, Ferini-Strambi 2002).

Circa 20–30 % der Patienten unter Therapie mit DA entwickeln eine Augmentation, im Vergleich dazu sind es 60–80 % der Patienten unter L-DOPA (Allen und Early 1996).

Der Begriff „Augmentation“ bezeichnet eine Änderung der klinischen Symptomatik nach Behandlungsbeginn: Die RLS-Symptomatik beginnt früher am Tag, involviert andere Körperteile und nimmt in ihrer Schwere zu. In randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigten Cabergolin (Stiasny et al. 2000), Pergolid (Winkelmann et al. 1998, Trenkwalder et al. 2004a), Pramipexol (Montplaisir et al. 1999) oder Ropinirol (Adler et al. 2004) eine ausgeprägte Wirksamkeit bei RLS. Falls die DA nicht ausreichend wirken oder Kontraindikationen ihre Anwendung verbieten, können auch Opiate wie Codein (Ekbom 1960, Sandyk et al. 1987a), Dihydrocodein (Ekbom 1960), Methadon (Hening et al. 1986, Walters et al. 2001) oder Oxycodon (Sandyk et al. 1987a, Walters et al. 2001) als Medikamente der ersten Wahl erfolgreich eingesetzt werden.

Antiepileptika werden ebenfalls als Medikamente der zweiten Wahl beim RLS eingesetzt.

Die am besten untersuchten Antikonvulsiva bei RLS sind Carbamazepin, Gabapentin und Valproinsäure. Von Carbamazepin wird berichtet, dass die RLS-Symptomatik sowie manche PSG-Parameter (Schlaffeffizienz, Schlaflatenz) unter Behandlung subjektiv verbessert wird, PLMS jedoch nicht (Lundvall et al. 1983).

Zwei Open-Label-Gabapentin-Studien haben gezeigt, dass die Patienten unter 300 bis maximal 2400 mg/d Gabapentin eine wesentliche Erleichterung der RLS-Symptomatik haben (Adler 1997).

Eine zweite Studie mit 300 bis 2000 mg/d Neurontin (Mellick und Mellick 1996) berichtet, dass alle diese Patienten kein Rebound-Phänomen aufweisen, das häufig mit der dopaminergen Therapie assoziiert.

Eine Studie, in der Ropinirol mit Gabapentin in der RLS-Behandlung verglichen wird, zeigt bei beiden Medikamenten eine PLMS-Reduktion und die Verbesserung der sensormotorischen RLS-Symptome (Happe et al. 2003).

Eine randomisierte placebokontrollierte Studie (Eisensehr et al. 2004) hat gezeigt, dass die Valproinsäure im Vergleich zum Levodopa die Intensität und Dauer von RLS-Symptomen verringern kann. Die Schlafparameter (PLMS, PLMAI) unter der Behandlung mit L-DOPA haben jedoch deutlich abgenommen. So wurde Valproinsäure nicht als Medikament der ersten Wahl empfohlen, sondern als Alternative bei Dopaminergika-Toleranz oder bei Augmentation. Die positive Wirkung von manchen Antiepileptika auf subjektive

Beschwerden bei RLS bietet den Hintergrund zur Frage, ob auch andere Antiepileptika zur RLS-Behandlung beitragen könnten.

## 1.4 Prüfsubstanz

Levetiracetam (Keppra®) ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

### 1.4.1 Wirkmechanismus

Die Wirkung von Levetiracetam ist hoch stereoselektiv: Nur das S-Enantiomer von Levetiracetam kann im Gehirn gebunden werden und wirkt antiepileptisch. Das R-Enantiomer sowie auch die Metabolite von Levetiracetam zeigen keine Auswirkung auf die neuronale Aktivität. Nicht von Levetiracetam angesprochen werden die klassischen Prinzipien der Epilepsie-Therapie wie Steigerung der GABA-vermittelten Neurotransmission, Inhibition von exzitatorischen Natrium-Kanälen vom T-Typ oder Inhibition von durch niedrige Spannungen aktivierten Ca-Kanälen vom T-Typ.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Levetiracetam keinen direkten Einfluss auf GABA-Rezeptoren hat (Klitgaard 2001).

Ein gewisser indirekter Einfluss konnte jedoch nachgewiesen werden. Levetiracetam kann die negative allosterische Hemmung am GABA<sub>A</sub>- und Glycin-Rezeptor durch Zink und  $\beta$ -Carboline aufheben, die in der Lage sind, den Durchfluss von Chlorid durch die GABA- und Glycin-Rezeptor-Kanäle zu vermindern (Coulter 1999, De Deyn et al. 1992).

Dadurch wird die hemmende Wirkung von GABA abgeschwächt und es kommt zu einer Steigerung der zerebralen Erregbarkeit.

Levetiracetam bindet spezifisch an das synaptische Vesikelprotein SV2A im Gehirn (Lynch et al 2004), was vermutlich eine entscheidende Rolle für den Wirkmechanismus von LEV spielt. SV2 Proteine sind im ZNS weitverbreitete Proteinbestandteile von Membranen synaptischer Bläschen, die in 2 Hauptisoformen (SV2A, SV2B) und einer Nebenisoform (SV2C) exprimiert werden. SV2 Proteine werden im Gehirn differentiell exprimiert. SV2A ist in fast allen Neuronen vorhanden, SV2B zeigt eine etwas eingeschränkte Verteilung (Bajjalieh et al. 1994) und SV2C wird nur einer kleinen Gruppe von Neuronen im basalen Vorderhirn und in caudalen Bereichen des Gehirns exprimiert (Janz and Sudhof 1999).

SV2A ist ein 90 kD großes Protein, welches strukturell verwandt mit transmembranären Transportproteinen ist, jedoch selbst keine Transportaktivität besitzt. Man vermutet, dass es ein Modulator der präsynaptischen Vesikelfunktion ist (Janz, and Sudhof 1994) und z. B. an der Regulation der SNARE-(Soluble NSF-attachement-sensitive receptor)-Komplexe, einer

Gruppe von Membranproteinen, die die Vesikelfusion mit der präsynaptischen Membran und somit der Exozytose von Neurotransmittern vermitteln, beteiligt ist (Matveeva et al. 2008).

Lynch et al. zeigten an genmanipulierten Mäusen, dass das LEV-Derivat [3H]ucb 30889 ohne SV2A nicht an synaptische Vesikel binden kann (Lynch et al. 2004).

Außerdem wurde bei genetisch manipulierten, geräuschsensitiven Mäusen eine überzeugende Korrelation zwischen Affinität der untersuchten LEV-Derivate zu SV2A und der antikonvulsiven Wirkung der Substanz nachgewiesen (Lynch et al. 2004).

Der Mechanismus, durch den die Bindung von LEV an das SV2A in einer antiepileptischen Aktivität resultiert, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Rolle der SV2-Proteine als Regulatoren der zuvor beschriebenen SNARE-Komplexe ist jedoch ein richtungsweisender Ansatz.

Diese Mechanismen tragen dazu bei, die gute Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zu erklären.

#### ***1.4.2 Pharmakokinetische Eigenschaften***

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, den Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, den Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

#### ***1.4.3 Resorption***

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt damit nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1000 mg zweimal täglich. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

## Verteilung

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %). Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

## Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). An der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom-P450-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin werden zwei Nebenmetaboliten identifiziert: Der eine entsteht durch eine Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch eine Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde in vivo eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

### **1.4.4 Elimination**

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder die wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg. Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden. Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 bzw. 24 % der verabreichten Dosis. Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Daher muss die Dosis bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden.

### **1.4.5 Nebenwirkungen**

Zu den bekannten Levetiracetam-Nebenwirkungen gehören:

Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit, Somnolenz

Häufig: Amnesie, Ataxie, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Agitation, Depression, emotionale Labilität, Aggression, Insomnie, Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken, abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken

Gastrointestinale Beschwerden: Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anorexie, Gewichtszunahme

Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel

Augenleiden: Diplopie, verschwommenes Sehen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie

Störungen des Blut- und Lymphsystems: Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie

### **1.4.6. L-DOPA (Restex®)**

Als zweites Vergleichsmedikament wurde in dieser Studie L-DOPA in Kombination mit Benserazid (Handelsname Restex®) verwendet.

Da Dopamin als biogenes Amin selbst nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, wird L-DOPA (L-3,4-Dihydroxy-phenylalanin; Levodopa) als Prodrug gegeben, das in vivo durch Decarboxylierung in Gliazellen in Dopamin umgewandelt wird. Die Bioverfügbarkeit von L-DOPA schwankt stark; es unterliegt einer starken Verstoffwechselung. Bei alleiniger oraler Gabe von L-DOPA gelangt weniger als 1 Prozent unmetabolisiert in das Gehirn. Um die Effekte dieses Neurotransmitters in der Peripherie einzudämmen, wird ein Decarboxylase-Inhibitor wie Benserazid oder Carbidopa dazugegeben. Die Decarboxylase-Inhibitoren können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, hemmen aber in der Peripherie die Metabolisierung und damit die Aktivierung von L-DOPA in Dopamin. Somit wird die zentrale Bioverfügbarkeit des Neurotransmitters gesteigert und die peripheren Wirkungen des gebildeten Dopamins und seiner weiteren Umwandlungsprodukte vermindert.

Als erstes Medikament zur Behandlung des RLS wurde im Jahr 2000 L-DOPA unter dem Namen Restex® zugelassen. Die Wirkung von L-DOPA tritt schnell ein. Die Wirkdauer beträgt 4-5 Stunden. Für Betroffene mit abendlichen Beschwerden reichen ein bis zwei Tabletten kurz vor dem Schlafengehen meist aus. Bei Durchschlafstörungen ist eine Kombination mit einem retardierten Präparat empfehlenswert (Collado-Seidel et al. 1999).

Schwere Nebenwirkungen wie Psychosen, Dyskinesien, die eine Parkinsontherapie begleiten, wurden bisher bei RLS-Patienten nicht beobachtet. L-DOPA kann aber vegetative Nebenwirkungen (Übelkeit, Völlegefühl im Magen, Erbrechen) sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Arrhythmie) verursachen (Aktories et al. 2004).

Die Wirksamkeit von L-DOPA wurde bisher in einer einzigen placebokontrollierten Doppelblindstudie geprüft. Außerdem werden – da die L-DOPA-Therapie häufig mit der Augmentation und dem Rebound-Phänomen sowie anderen Nebenwirkungen einhergeht – weitere Behandlungsalternativen benötigt.

## 2 Fragestellung

In dieser explorativen Studie sollte die Wirkung des Medikaments Levetiracetam (LEV) auf PLM und RLS-Parästhesien geprüft werden. Wir verglichen die Wirksamkeit der Levetiracetam-Therapie gegen die Standardbehandlung mit L-Dopa/Benserazid (Restex<sup>®</sup>)-Therapie sowie beide Medikamente mit einer Baseline-nacht im Cross-Over-Design und bewerteten die Änderung der Zahl periodischer Beinbewegungen im Schlaf, der damit assoziierten polygrafisch dokumentierten und subjektiven Schlafqualität und der RLS-Parästhesien.

Bei der Erarbeitung des Studiendesigns wurden folgende Prüfhypothesen formuliert:

- Levetiracetam wirkt auf PLM im Schlaf und RLS-Parästhesien
- Levetiracetam wirkt bei RLS-Parästhesien
- Es gibt Unterschiede in der Wirksamkeit der L-DOPA- und Levetiracetam-Therapie
- Die Effekte von L-DOPA und Levetiracetam korrelieren mit dem Ausmaß der periodischen Beinbewegungen



### **3. Patienten und Methoden**

#### ***3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien***

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten haben die minimalen diagnostischen Kriterien, die von der International RLS Study Group aufgestellt wurden, erfüllt. Diese Patienten im Mindestalter von 25 Jahren hatten mindestens 10 PLM pro Stunde totaler Schlafzeit und litten die letzten 6 Monate vor der Studie unter der RLS-Symptomatik.

Sie wurden ausführlich über Studieninhalte aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit schwerer Polyneuropathie, zusätzlich zu PLMS bestehenden ausgeprägten Schlafstörungen (z. B. Schlafapnoesyndrom, Arousal-Störungen), bei Einnahme nicht in der Studie vorgesehenen Medikamenten, Patienten mit ZNS-Infektionen, demyelinisierender Erkrankung, degenerativer neurologischer Erkrankung, fokalen neurologischen Strukturanomalien, akuter Psychose, Suizidgefahr, psychiatrischen Erkrankungen, psychischen oder Verhaltensproblemen, welche die Fähigkeit an einer Studienteilnahme beeinträchtigen, geistiger Retardierung, bei Medikamenten- und/oder Alkoholmissbrauch, klinisch relevanten abnormalen Laborwerten sowie schwangere und stillende Frauen.

#### ***3.2 Studienplanung***

In einer vorhergehenden Studie wurde in der Neurologischen Klinik der LMU München ein anderes Antiepileptikum (Valproinsäure, VPA) mit L-Dopa für die Behandlung des RLS verglichen (Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S 2004). Diese Studie war in ihrem Aufbau dieser Doktorarbeit sehr ähnlich. Sie zeigte hochsignifikante Unterschiede für die Reduktion der Beinbewegungen und der beinbewegungsassoziierten Arousals. Die subjektiven Parameter, gemessen durch den Restless-Legs-Syndrom-Score (IRLSS) waren nicht verschieden. Daher wurde diese Studie in Anlehnung an die vorherige Studie geplant, was den Studienzeitraum, die Patientenzahl und die auszuwertenden Parameter angeht.

Es wurden insgesamt 10 Patienten untersucht: 3 Männer sowie 7 Frauen im Alter von 48 bis 81 Jahren. Ein Patient schied nach der Baseline-Nacht wegen sehr schwerer Schlafapnoe aus. Zwei Patienten beendeten wegen einer Verstärkung der RLS-Symptomatik nach Absetzung der regulären RLS-Medikation die Studie vorzeitig.

Die Gesamtstudiendauer pro Patient erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen.

### 3.3 Studiendesign

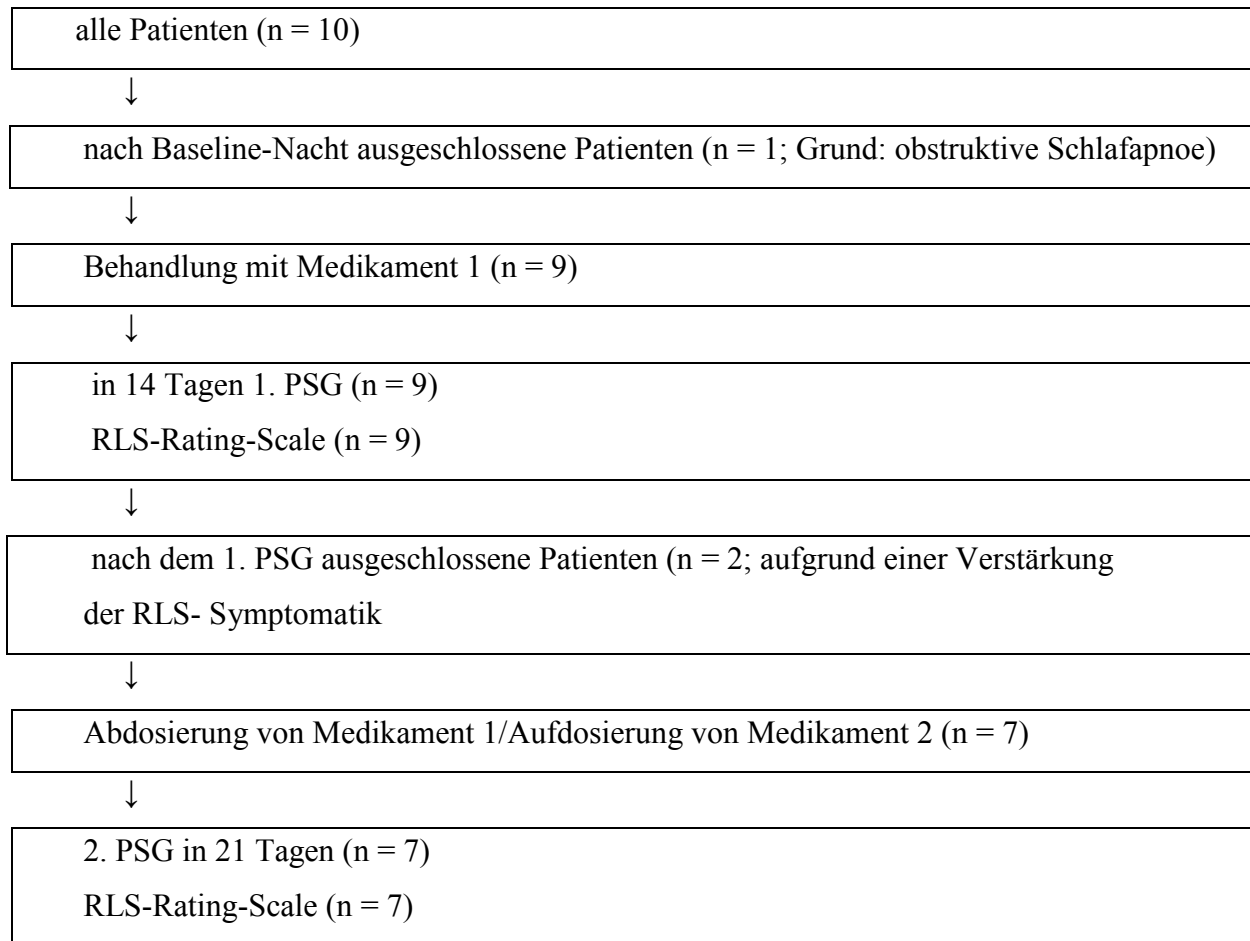
Alle an der Studie teilnehmenden Patienten erhielten dreimal an zwei aufeinanderfolgenden Nächten eine Polysomnografie im interdisziplinären Schlaflabor des Klinikums der Universität München - Großhadern; die erste der jeweils zwei Nächte diente als Eingewöhnungsnacht an die Laborbedingungen. Die darauffolgende Nacht dokumentierte das Ausmaß der RLS-Symptomatik.

Der erste Untersuchungsblock diente zur Dokumentation der Baseline. Falls vor Untersuchungsbeginn eine Medikation gegen RLS bestand, wurde diese 1 Woche vor dem ersten Untersuchungsblock abgesetzt. Im Folgenden wurde jeder Patient zweimal für jeweils zwei Nächte erneut einbestellt, wobei er vor dem nächsten Wiedereinbestellungstermin jeweils 2 Wochen lang 250 mg L-DOPA in Kombination mit Benserazid oder 1000 mg Levetiracetam eingenommen hatte.

Zwischen den beiden Untersuchungsblöcken wurde über 2 Wochen jeweils auf das andere Mittel umgestellt.

In jedem Untersuchungsblock erhielten die Patienten Fragen zum Schweregrad der Erkrankung (RLS-Rating-Scale), die auf der Schweregradskala der IRLSSG zur Selbsteinschätzung der Beschwerden durch den Patienten basieren (Trenkwalder et al. 1995, Collado-Seidel et al. 1999, Trenkwalder et al. 2001, IRLSSG 2003, Hening und Allen 2003, Allen et al. 2003b).

Die Schweregradskala besteht aus zehn Fragen, wobei pro Antwort 0 bis 4 Punkte vergeben werden. Bei maximal 40 Punkten ist der Schweregrad des RLS wie folgt abgestuft: 0 bis 10 Punkte: milde Beschwerden, 11 bis 20 Punkte: mäßige Beschwerden, 21 bis 30 Punkte: schwere Beschwerden und 31 bis 40 Punkte: sehr schwere Beschwerden (IRLSSG 2003). Abschließend schätzten die Patienten den Schweregrad der RLS-Beschwerden in den letzten zwei Wochen nach der Behandlung mit Medikament 1 und drei Wochen nach der Aufdosierung von Medikament 2.

**Tbl. 1 Übersicht des Studiendesigns**

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde eine sorgfältige Anamnese erhoben, eine Blutentnahme (10 ml) sowie ein Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt. Die Folgeuntersuchung beinhaltete eine Besprechung der Therapie sowie der PSG und eine Blutentnahme zur Medikamentenspiegelkontrolle.

Während der gesamten Studiendauer führten die Patienten ein Schlaftagebuch über Art, Schwere und Häufigkeit der nächtlichen Bewegungsstörungen und die damit verbundenen Ein- und Durchschlafstörungen.

Jeder Patient bekam eine jeweils gleich aussehende Kapsel (250 mg L-DOPA oder 1000 mg Levetiracetam). Die Medikamentenpackungen wurden mit Medikament 1 und Medikament 2 beschriftet. Da die Studie doppelblind war, wussten weder der Patient noch der Prüfer, welches Medikament in welchem Untersuchungsblock eingesetzt war. Der Medikamentenspiegel wurde bei jedem Patienten in jedem Untersuchungsblock bestimmt.

Nach Studienabschluss wurde die Kodierung aufgehoben, die PSG ausgewertet, die Nebenwirkungen berücksichtigt, die RLS-Rating-Scale sowie das Schlafbuch in die Beurteilung einbezogen. Alle Daten wurden erfasst und statistisch analysiert.

### 3.4 Testverfahren

#### 3.4.1 Polysomnographie (PSG)

Alle Patienten erhielten eine diagnostische Polysomnografie nach Standardkriterien. Für die Aufzeichnung wurde ein digitales System verwendet (Brainlab, Schwarzer, München, Deutschland). Mit den Kanälen F3-A2, C3-A2, C4-A1, O2-A1 des Elektroenzephalogramms wurden die Hirnströme abgeleitet. Augenbewegungen wurden mit dem bilateralem Elektro-Okulogram (EOG) erfasst. Der submentale Muskeltonus wurde durch EMG-Elektroden am M. submentalis aufgezeichnet. Eine Messung von Atemparametern erfolgte mittels nasalem und oralem Flow. Nächtliche periodische Beinbewegungen wurden an beiden Beinen über Oberflächen-EMG an beiden Mm.tibiales anteriores abgeleitet. Die Sauerstoffmessung erfolgte mit dem Pulsoxymeter. Zu den Schlafableitungen wurde zusätzliche eine EKG-Aufzeichnung durchgeführt.

Die Einteilung in Schlafstadien erfolgte nach den Empfehlungen von Rechtschaffen und Kales (1968). PLM und Arousal wurden nach den Richtlinien der Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association (1997) bewertet.

Mittels PSG wurden folgende Schlafparameter erfasst:

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>TST (Total Sleep Time)</b> | Schlafzeit abzüglich aller Wachzeiten und Pausen (Angabe in Minuten)  |
| <b>Schlafeffizienz</b>        | Quotient aus TST/Bettzeit (Begin der Nachtableitung bis Ende) x 100 (Angabe in %)   |
| <b>Latenz zum Stadium 2</b>   | Zeit nach dem „Licht aus“ bis zum Beginn des Schlafstadium 2 (Angabe in Minuten)  |
| <b>REM-Latenz-</b>            | Zeit zwischen Schlafbeginn und erster REM-Epoche (Angabe in Minuten)  |
| <b>Wachstadium</b>            | im PSG gemessene Wachzeit zwischen Schlafbeginn und dem endgültigen Erwachen (Angabe in Minuten)  |
| <b>Stadium 1</b>              | charakterisiert durch ein niederfrequentes EEG im Bereich von 4–7 Hz und Amplituden von 40-70 $\mu$ V (Angabe in Minuten)   |
| <b>Stadium 2</b>              | zeichnet sich durch eine dominierende Hirnaktivität in Thetafrequenzbereich aus. Zusätzlich treten Schlafspindeln mit einer Frequenz von 12–14 Hz und einer Mindestdauer von 0,5 Sekunden sowie K-Komplexe auf. |
| <b>Stadium 3 + 4</b>          | werden zusammen als Tiefschlaf bezeichnet (Angabe in  |

|  |   |
|--|---|
|  | Minuten)  |
| <b>REM-Stadium</b>                                   | definiert durch das gleichzeitiges Auftreten einer relativ flachen, unregelmäßigen Hirnaktivität und schnellen Augenbewegungen . Die Grundaktivität ähnelt oft dem Stadium 1 oder Wachstadium |
| <b>PLMI (Periodic Limb Movements Index)</b>          | Gesamtzahl der PLM pro TST ( Angabe in Stunden)   |
| <b>TAI (Total Arousal Index)</b>                     | Gesamtzahl aller Arousals pro TST ( Angabe in Stunden)  |
| <b>PLMAI ( Periodic Limb Movement Arousal Index)</b> | die Zahl aller PLMS, die mit Arousals assoziiert sind (Angabe in Stunden)   |
| <b>AI ohne PLMAI (Arousal Index ohne PLMAI)-</b>     | Gesamtzahl aller Arousals ohne Arousals, die mit PLMS assoziiert sind   |

Die Medikamentenspiegel wurden im interdisziplinären Schlaflabor des Klinikums der Universität München - Großhadern analysiert.

### 3.5 Statistische Methoden

Die polysomnografischen Parameter und die Ergebnisse der Fragebögen wurden mithilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms formatiert (Excel, Microsoft, Redmond) und anschließend mit einem Statistikprogramm (SPSS 13.0, SPSS Inc., Chicago) analysiert.

Alle PSG-Daten wurden anhand eines Testes aus Normalverteilung, Schapiro-Wilktest ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde in unserer Studie bei  $p < 0,05$  angenommen. Bei der Analyse waren 4 Parameter statistisch nicht normal verteilt: Latenz zum Stadium 2, Stadium 3+4, PLMAI,  $TAI_{gesamt}$  (s. Tabelle 2). Die restlichen Parameter waren normal verteilt. Die normal verteilten Parameter der PSG-Untersuchung wurden nach einem allgemeinen linearen Modell mit Messwiederholungen ausgewertet. Für die nicht normal verteilten Stichproben kam dagegen der Friedmann-Test zum Einsatz.

Um den Einfluss von Keppra auf PLM- und RLS-Symptome zu überprüfen, wurden folgende Parameter verglichen: TST, Schlafeffizienz, Latenz zum Stadium 2, REM-Latenz, Wachstadium, Stadium 1, Stadium 2, Stadium 3 + 4, REM-Stadium, PLMI, PLMAI,  $TAI_{gesamt}$ , AI ohne PLMAI, RLS ohne PLMAI, PLS ohne PLMAI, RLS-Rating-Scale.

## 4. Ergebnisse

Es nahmen insgesamt 10 Patienten im Alter von  $n = 64 \pm 10$  Jahren an der Studie teil, davon 3 Männer und 7 Frauen.

Insgesamt wurden 14 PSG-Parameter zwischen 3 Untersuchungsblöcken der Studie ausgewertet. Es wurde die Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

4 Parameter waren anhand des Shapiro-Wilk-Testes nicht normal verteilt (s. Tabelle 2, rot). Die restlichen 10 normal verteilten Parameter wurden nach einem allgemeinen linearen Modell mit Messwiederholungen ausgewertet. Die nicht normal verteilten Parameter wurden nach dem Friedman-Test ausgewertet.

Tbl. 2: Test auf Normalverteilung der Schlafparameter bei 10 Patienten

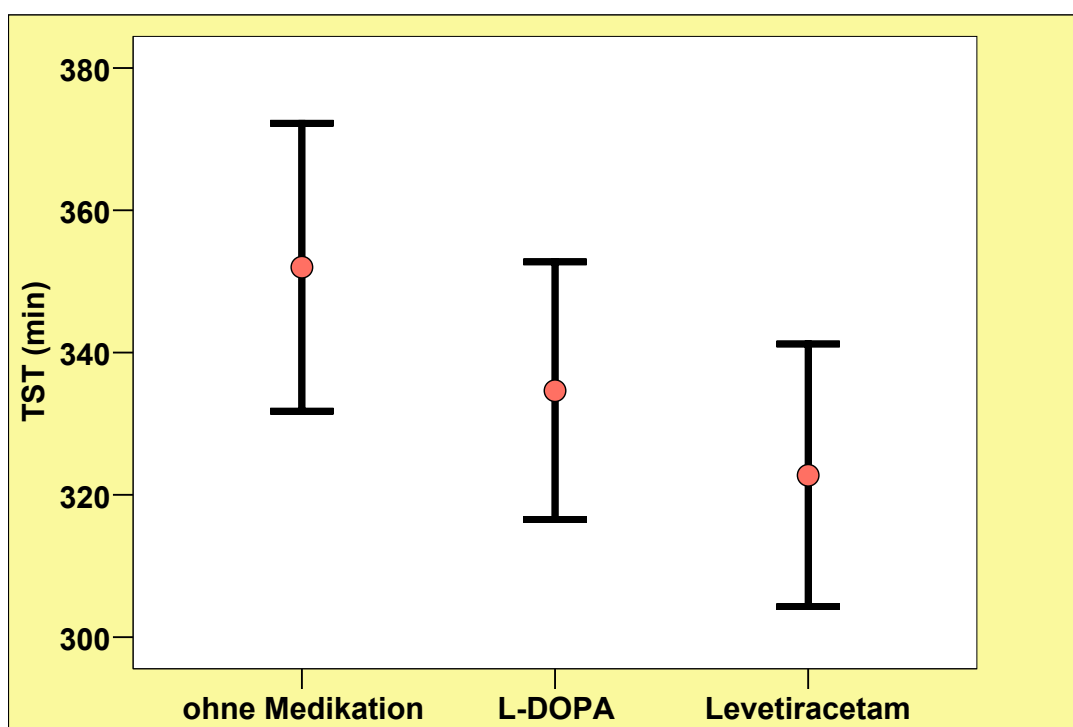
| Schlafparameter       | <i>p</i>     |
|-----------------------|--------------|
| TST                   | <b>0,401</b> |
| Schlafeffizienz (%)   | <b>0,239</b> |
| Latenz zum Stad. 2    | <b>0,026</b> |
| REM-Latenz            | <b>0,398</b> |
| Wachstadium           | <b>0,308</b> |
| Stadium 1             | <b>0,112</b> |
| Stadium 2             | <b>0,628</b> |
| Stadium 3+4           | <b>0,048</b> |
| REM-Stadium           | <b>0,865</b> |
| PLMI                  | <b>0,072</b> |
| PLMAI                 | <b>0,000</b> |
| TAI <sub>gesamt</sub> | <b>0,000</b> |
| AI ohne PLMAI         | <b>0,243</b> |
| RLS- Rating- Scale    | <b>0,651</b> |

## 4.1 Lineare Analyse der Schlafparameter

### 4.1.1 Gesamte Schlafzeit (TST)

In der Analyse zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen 3 Gruppen.

Die Patienten ohne Medikation haben die höchsten TST-Werte erreicht (s. Abbildung 1). Zwischen den Patienten, die medikamentöse Behandlung bekommen haben, haben die Patienten unter L-DOPA-Therapie höhere TST-Werte gezeigt und unter LEV-Therapie niedrigere Werte. Somit war der TST-Wert bei den Patienten unter L-DOPA-Therapie im Vergleich zu den Patienten unter LEV-Therapie statistisch besser,  $p=0,637$ .

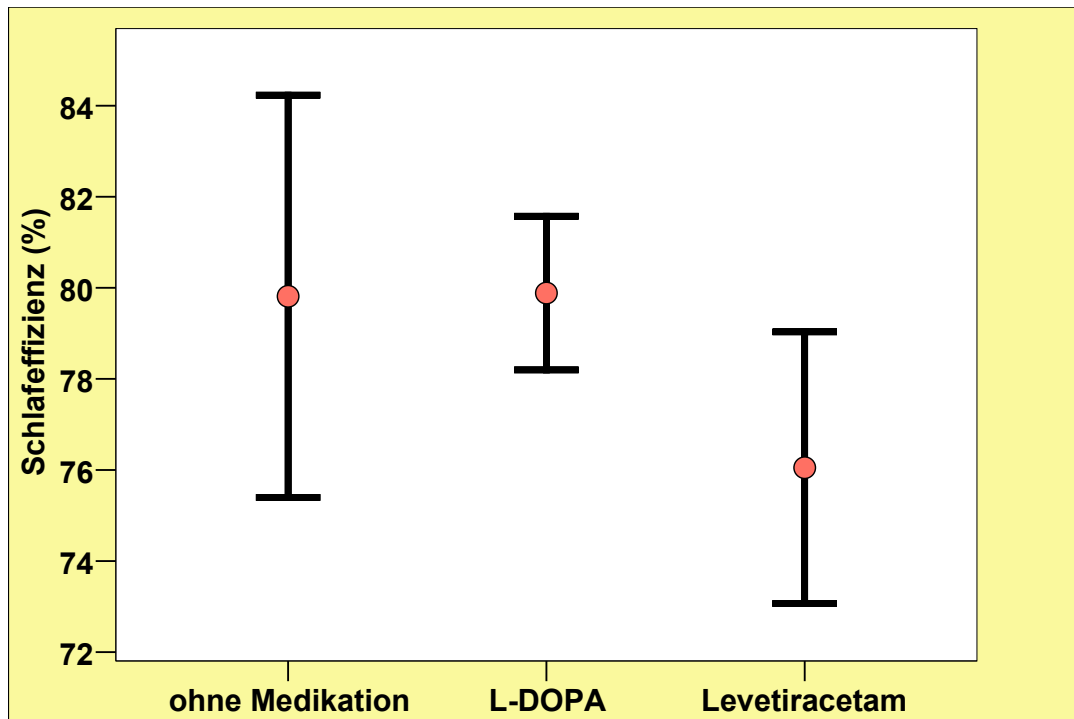


**Abb. 1: Vergleich mittlerer Gesamtschlafzeit (TST) ohne Therapie und L-DOPA bzw. Levetiracetam.**

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte (rot markiert) mit Standardabweichung der Gesamtschlafzeit unter drei verschiedenen Bedingungen.

#### 4.1.2 Schlafeffizienz

Die statistische Analyse zeigte, dass zwischen der Schlafeffizienz von Patienten ohne Medikation und unter L-DOPA kein wesentlicher Unterschied besteht. Die Schlafeffizienz bei den Patienten unter LEV-Behandlung fiel zwar geringer aus als bei den Patienten unter L-DOPA-Therapie, weist aber keine statistische Signifikanz auf (s. Abbildung 2).



**Abb. 2: Vergleich der Schlafeffizienz ohne medikamentöse Therapie und L-DOPA bzw. und Levetiracetam**

#### 4.1.3. REM-Latenz

Die Analyse der REM-Latenz zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Bedingungen.

Die Patienten unter L-DOPA-Therapie haben den höchsten Wert erreicht. Die Mittelwerte der Gruppe von Patienten ohne Medikation sowie Patienten unter LEV-Therapie waren annähernd gleich (s. Abbildung 3).



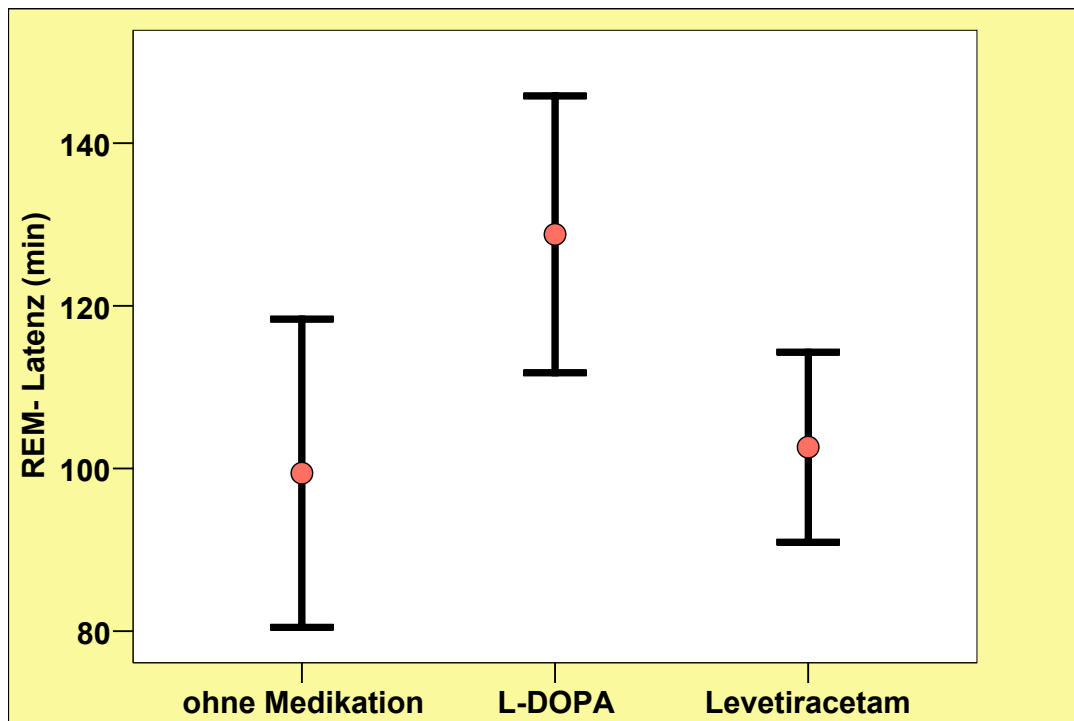
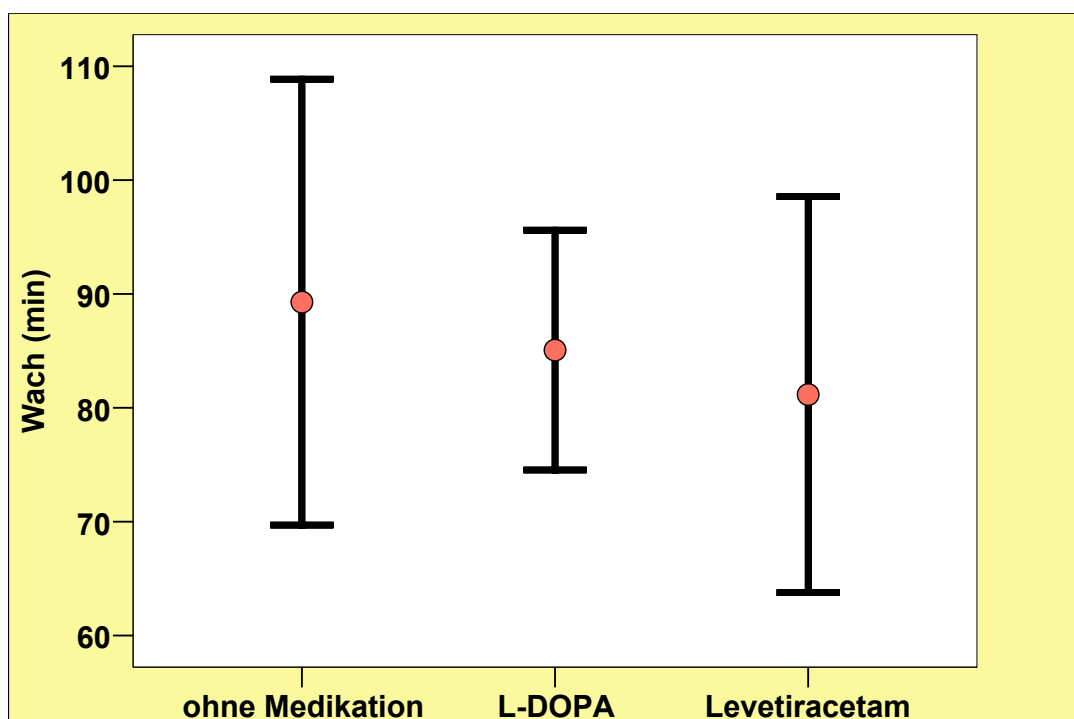


Abb. 3: Vergleich der REM-Latenz ohne medikamentöse Therapie und L-DOPA bzw. LEV.

#### 4.1.4. Wachstadium

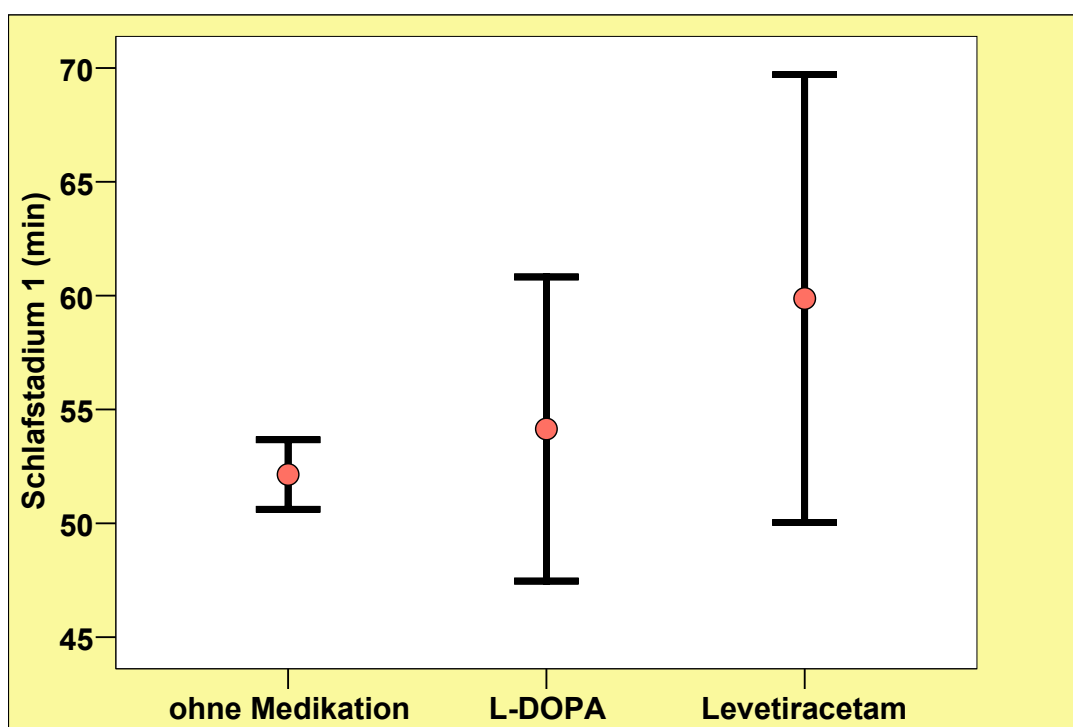
Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen. Die Wachstadium-Werte der Patientengruppe ohne Medikation sowie unter L-DOPA und LEV-Behandlung waren statistisch gleich (s. Abbildung 4).



**Abb. 4: Vergleich von Wachstadium ohne medikamentöse Therapie und L-DOPA bzw. Levetiracetam**

#### **4.1.5. Schlafstadium 1**

In der Analyse zeigte sich der höchste Wert bei den Patienten unter Levetiracetam Behandlung (mehr als 10%). Der Wert bei den Patienten ohne Medikation war der niedrigste Wert. Die Patienten unter L-DOPA-Behandlung haben den mittleren Wert erreicht. Jedoch bestanden zwischen diesen 3 Bedingungen keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Abbildung 5).



**Abb. 5: Vergleich von Schlafstadium 1 ohne Medikation und L-DOPA bzw. Levetiracetam**

#### **4.1.6. Schlafstadium 2**

In der statistischen Analyse zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen. Die Schlafstadium-2-Werte der Patientengruppe ohne Medikation sowie unter L-DOPA und LEV-Behandlung waren statistisch gleich (s. Abbildung 6).

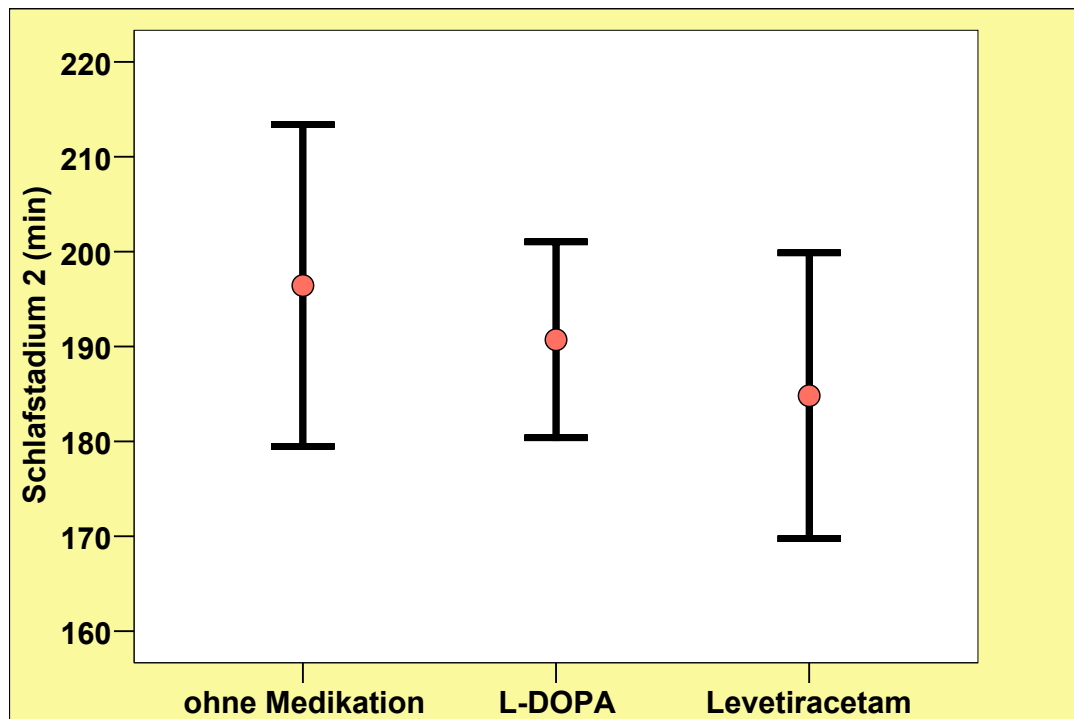
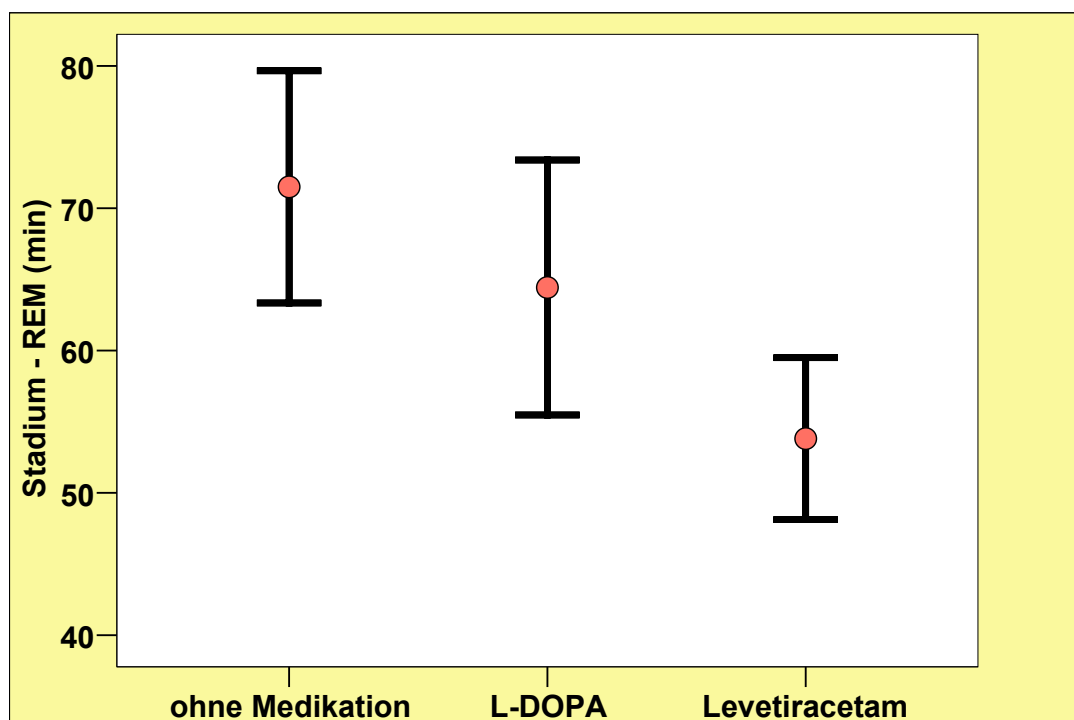


Abb. 6: Vergleich von Schlafstadium 2 ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV

#### 4.1.7 REM-Stadium

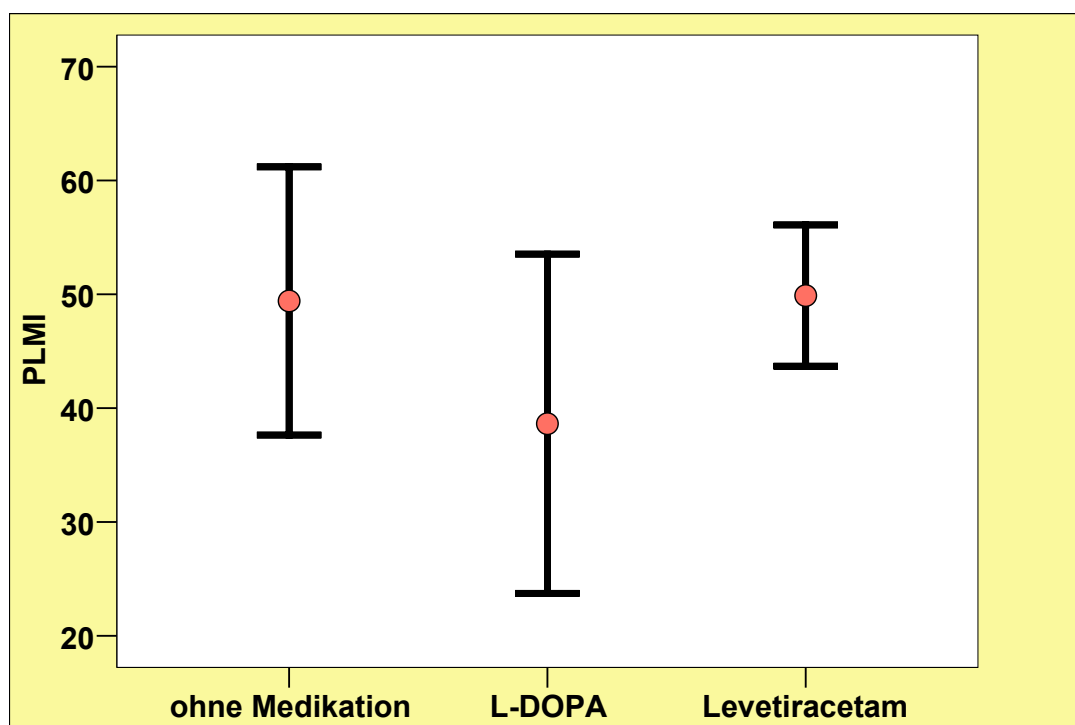
Bei der Analyse des REM-Stadiums zeigte sich, dass der REM-Stadium-Wert unter LEV-Therapie am kürzesten ist. Die Patienten ohne medikamentöse Behandlung wiesen den höheren Wert auf, gefolgt von dem Wert der Patienten unter L-DOPA-Behandlung. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Abbildung 7).



**Abb. 7: Vergleich von REM-Stadium ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV****4.1.8. Periodic Limb Movements Index (PLMI)**

Die Analyse des PLMI ergab, dass die Werte der PLMI bei den Patienten unter L-DOPA-Behandlung statistisch signifikant geringer ausfielen als unter Levetiracetam oder ohne Medikation ( $p=0,021$ ).

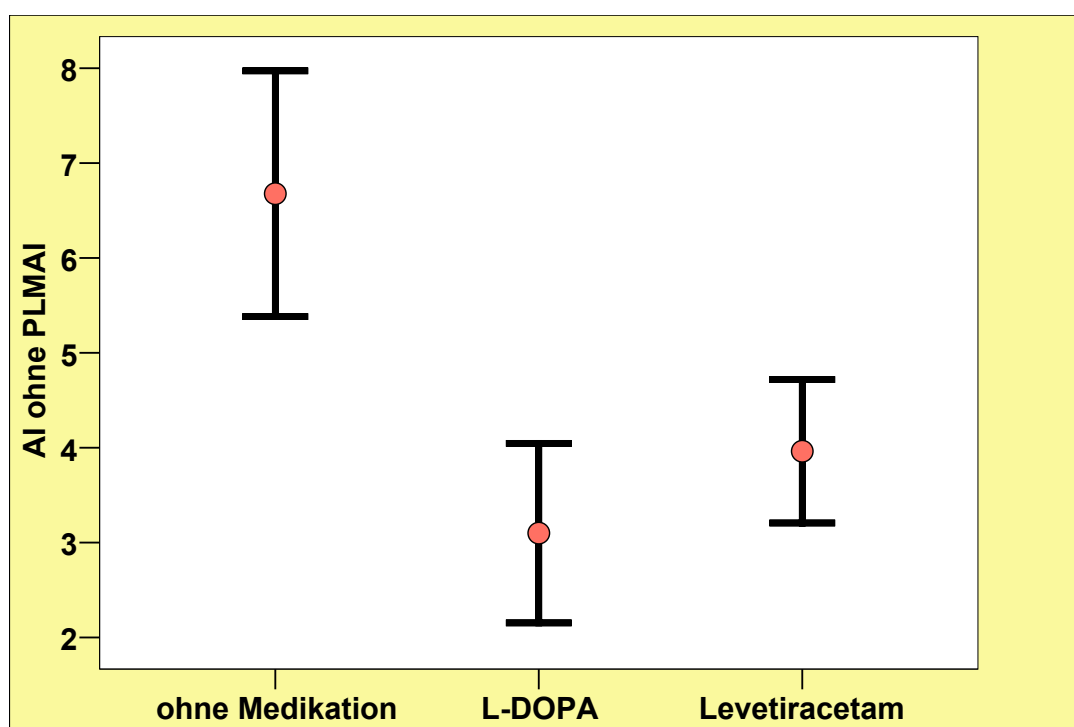
Die PLMI-Werte bei den Patienten unter LEV-Behandlung und ohne medikamentöse Behandlung waren statistisch gleich (s. Abbildung 8).

**Abb. 8: Vergleich von PLMI ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV****4.1.9. Arousal-Index ohne Periodic Limb Movements Arousal-Index (AI ohne PLMAI)**

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen. Zwischen den Patienten ohne Medikation und Patienten unter L-DOPA-Behandlung ließ sich ein Trend zu höheren Werten bei Patienten ohne Medikation hinsichtlich des AI ohne PLMAI nachweisen (s. Tabelle 3). Die Werte der Patientengruppe unter L-DOPA- und LEV-Behandlung waren statistisch gleich (s. Abbildung 9).

Tbl. 3: AI ohne PLMAI bei verschiedener Medikation mit Standardabweichung

|                 | n  | Mittelwert            | Minimum | Maximum |
|-----------------|----|-----------------------|---------|---------|
| ohne Medikation | 7  | <b>6,677 ± 3,4</b>    | 1,8     | 11,7    |
| L-DOPA          | 7  | 3,100 ± <b>2,5</b>    | 0,2     | 7,6     |
| LEV             | 8  | 3,963 ± <b>2,1387</b> | 1,6     | 7,6     |
| gesamt          | 22 | 4,552 ± <b>3,0017</b> | 0,2     | 11,7    |



**Abb.9: Arousal-Index ohne Periodic Limb Movements Arousal-Index (AI ohne PLMAI) im Vergleich ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV**

#### 4.1.10. RLS-Rating-Scale

In der statistischen Analyse zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen. Es wurden keine statistischen Unterschiede in der subjektiven Symptomatik, die mittels RLS-Rating-Scale erfasst war, zwischen den Patienten unter L-DOPA und LEV-Behandlung festgestellt (s. Abbildung 10).

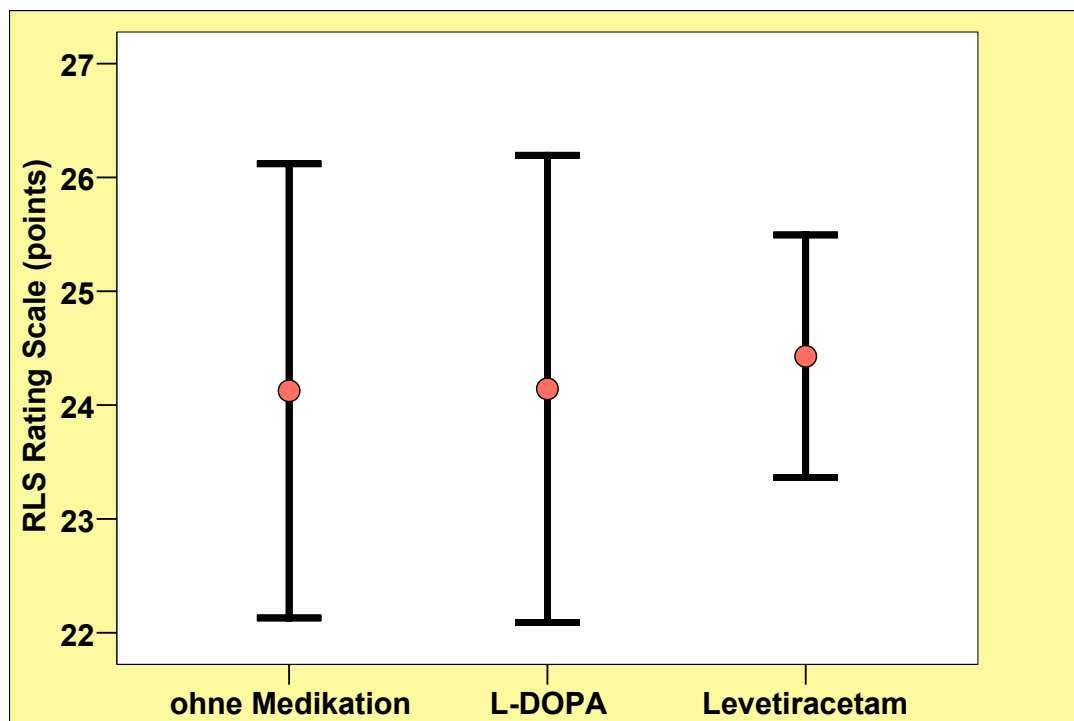


Abb. 10: Vergleich der RLS-Rating-Scale ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV

#### 4.2. Friedmann-Analyse der Schlafparameter

##### 4.2.1. Latenz zum Schlafstadium 2

In der Analyse zeigte sich der höchste Wert bei den Patienten unter L-DOPA-Behandlung. Der statistische Wert bei den Patienten mit LEV-Behandlung war in der Analyse der niedrigste Wert. Die Patienten ohne Medikation haben mittlere Werte gezeigt (s. Abbildung 11).

Es zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen.

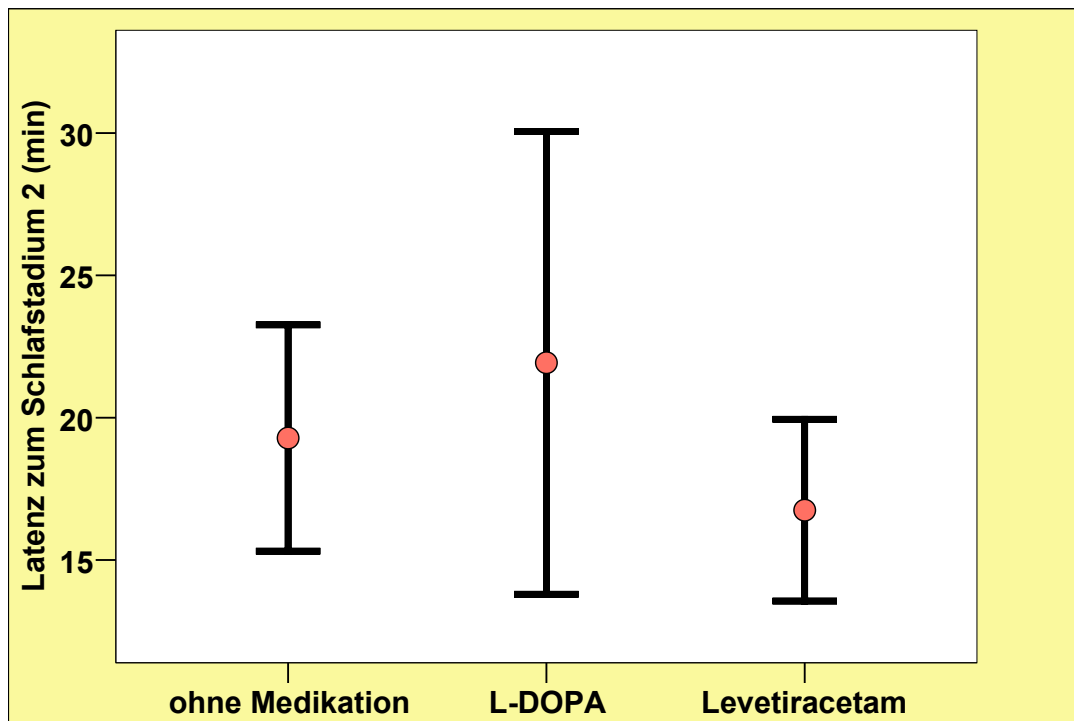
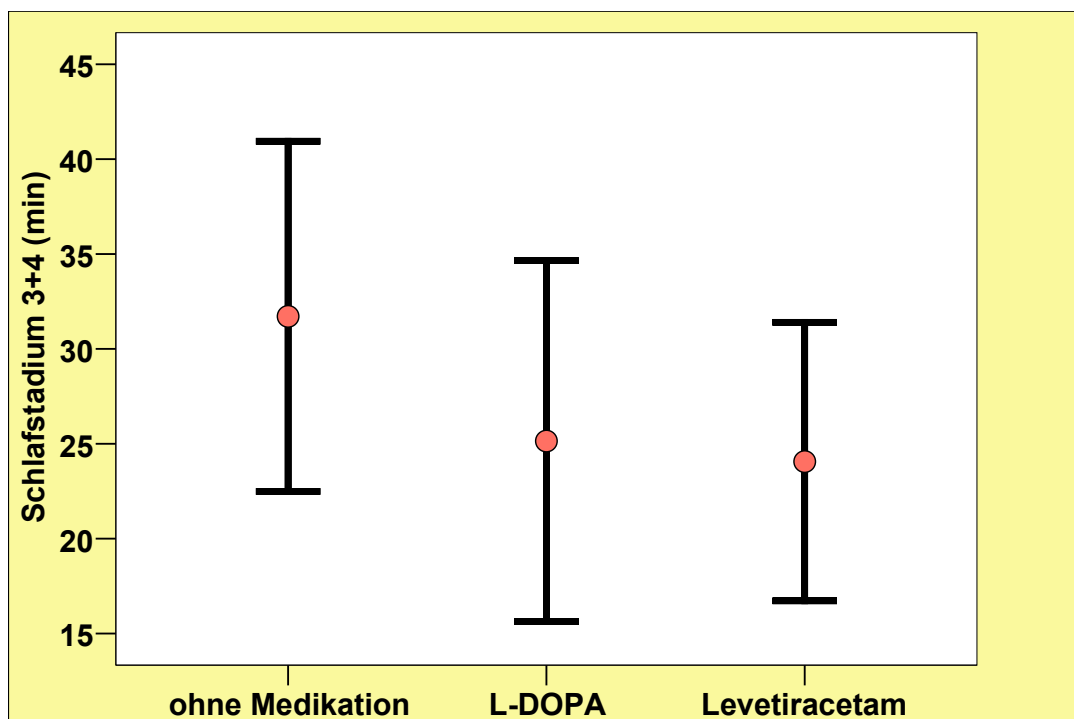


Abb. 11: Vergleich der Latenz zum Stadium 2 ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV

#### 4.2.2 Schlafstadium 3 + 4

In der Analyse zeigte sich, dass den höchsten Mittelwert die Patientengruppe ohne Medikation (>20%) hat. Zwischen den Patienten unter L-DOPA und LEV-Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 12).

Zwischen 3 vergleichbaren Bedingungen ließ sich keine Signifikanz nachweisen.



## Abb.12: Vergleich von Schlafstadium 3 + 4 ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV

### 4.2.3 Periodic Limb Movements Arousal-Index (PLMAI)

In der Analyse zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen 3 Bedingungen. Es konnte jedoch ein deutlicher Trend zu einer Verminderung des PLMAI unter LEV-Behandlung erkannt werden (s. Tabelle 4). Die Patienten ohne Medikation haben die höchsten PLMAI-Werte erreicht. Die Patienten unter L-DOPA-Therapie haben die mittleren PLMAI-Werte erreicht (s. Abbildung 13).

Tbl. 4: PLMAI bei verschiedener Medikation

|                 | n  | Mittelwert              | Minimum | Maximum |
|-----------------|----|-------------------------|---------|---------|
| ohne Medikation | 7  | <b>10,543 ± 17,6474</b> | 0,0     | 46,7    |
| L-DOPA          | 7  | 6,857 ± 11,1744         | 0,0     | 23,4    |
| LEV             | 8  | 3,988 ± 7,7185          | 0,0     | 22,8    |
| gesamt          | 22 | 6,986 ± 12,3354         | 0,0     | 46,7    |

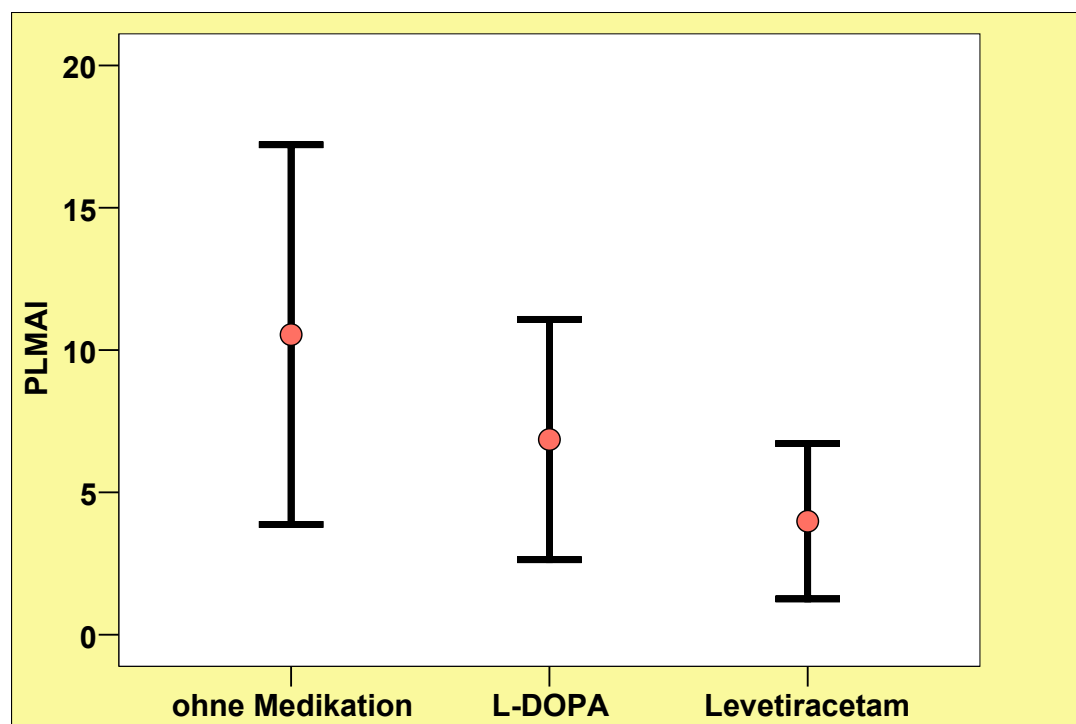


Abb. 13: Vergleich von PLMAI ohne Medikation und L-Dopa bzw. Levetiracetam



#### 4.2.4 Total Arousal Index ( $TAI_{gesamt}$ )

Bei der Analyse zeigte sich, dass  $TAI_{gesamt}$  bei den Patienten unter L-DOPA sowie unter LEV-Therapie deutlich niedriger als ohne Medikation war ( $p=0,011$ ). Somit ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten ohne Behandlung und mit medikamentöser Behandlung (s. Tabelle 5).

Zwischen den Patienten unter L-DOPA und LEV-Therapie ist jedoch kein deutlicher statistischer Unterschied zu erkennen (s. Abbildung 14).

Tbl.5:  $TAI_{gesamt}$  bei verschiedener Medikation

|                 | n  | Mittelwert           | Minimum | Maximum |
|-----------------|----|----------------------|---------|---------|
| ohne Medikation | 7  | $17,220 \pm 15,5300$ | 4,4     | 48,5    |
| L-Dopa          | 7  | $9,957 \pm 11,2227$  | 1,8     | 28,7    |
| LEV             | 8  | $7,950 \pm 9,3363$   | 1,6     | 30,4    |
| gesamt          | 22 | $11,538 \pm 12,2657$ | 1,6     | 48,5    |

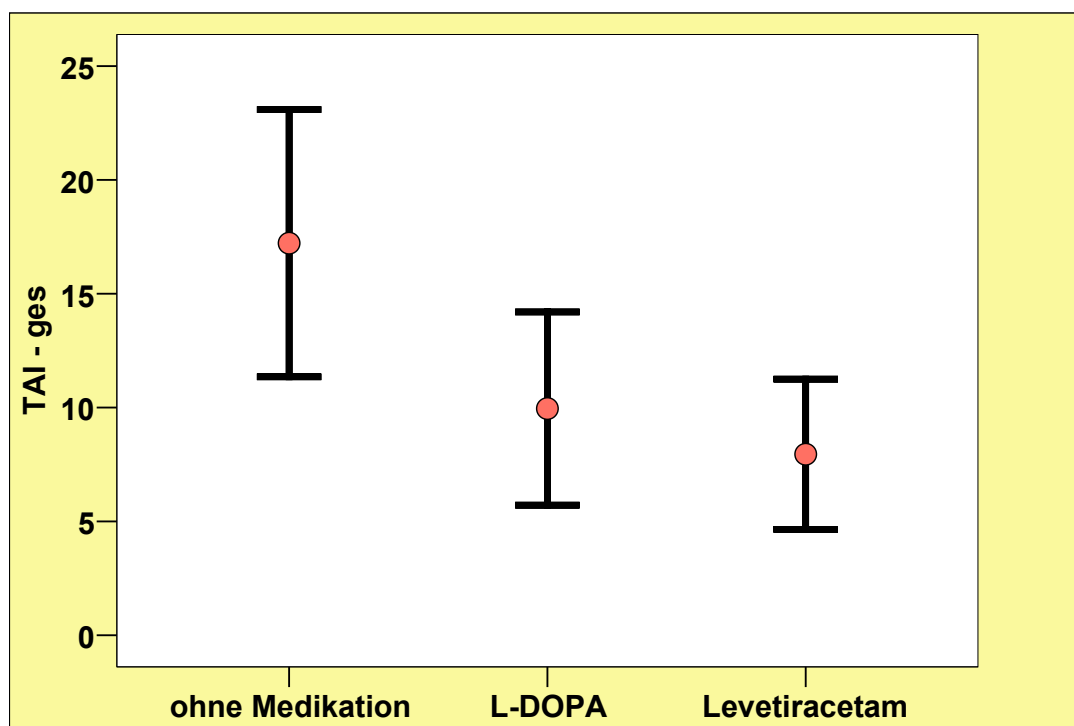


Abb. 14: Vergleich von  $TAI_{gesamt}$  ohne Medikation und L-DOPA bzw. LEV

### 4.3.Subjektive Nebenwirkungen

Insgesamt sind bei allen Patienten medikamentöse Nebenwirkungen aufgetreten, davon 13 in der L-DOPA-Gruppe und 9 in der LEV-Gruppe. Die Objektivierung der Nebenwirkungen wurde anhand der Nebenwirkung-Fragebogen erfasst. Schwindel und Müdigkeit haben 3 Patienten unter L-DOPA-Therapie sowie 3 Patienten unter LEV-Therapie angegeben. Flatulenz, Reizbarkeit, Apathie und Rückenschmerzen sind in beiden Gruppen in der Gleichzahl aufgetreten. Übelkeit hatten 2 Patienten der LEV-Gruppe sowie 4 Patienten der L-DOPA-Gruppe. Kopfschmerzen wurden von 1 Patient unter LEV-Behandlung sowie 4 Patienten unter L-DOPA-Behandlung erwähnt. 1 Patient der LEV-Gruppe berichtete über Verstärkung des Tinnitus. Bei 2 Patienten unter L-DOPA-Therapie kam es zu verschwommenem Sehen, bei 2 anderen zum Schwitzen. Eine Patientin wurde unter Aufdosierung der L-DOPA psychomotorisch unruhig, hatte starke Herzklopfen, sodass die Untersuchung an dem Tag abgebrochen werden musste und später fortgesetzt wurde. Ein Patient berichtete über rote Augen unter L-DOPA-Therapie (s. Tabelle 6).

Schwerwiegende unerwünschte oder unerwartete Nebenwirkungen sind unter beiden Medikamenten nicht aufgetreten.

Tabelle 6: Nebenwirkungen beider Medikamente während der Studie

| <b>Levetiracetam 1000 mg</b> | <b>L-DOPA 250 mg</b>            |
|------------------------------|---------------------------------|
| Schwindel (n = 4)            | Schwindel (n = 3)               |
| Müdigkeit (n = 3)            | Müdigkeit (n = 2)               |
| Tinnitus (n = 1)             | Reizbarkeit (n = 2)             |
| Reizbarkeit (n = 2)          | Übelkeit (n = 4)                |
| Übelkeit (n = 2)             | Flatulenz (n = 2)               |
| Flatulenz (n = 2)            | Rückenschmerzen (n = 2)         |
| Rückenschmerzen (n = 2)      | Kopfschmerzen (n = 4)           |
| Kopfschmerzen (n = 1)        | Apathie (n = 1)                 |
| Apathie (n = 1)              | verschwommenes Sehen (n = 2)    |
|                              | Schwitzen (n = 2)               |
|                              | rote Augen (n = 1)              |
|                              | psychomotorische Unruhe (n = 1) |
|                              | Herzklopfen (n = 1)             |

## 5. Diskussion

Die vorliegende explorative Studie dokumentiert die Ergebnisse der jeweils 2-wöchigen Behandlung mit L-DOPA sowie mit Levetiracetam, verglichen mit Baseline-Nacht von Patienten mit gesichertem RLS. Die Bewertung erfolgte sowohl durch die Auswertung mehrerer Schlafparameter als auch durch die Patienten selbst mittels RLS-Rating-Scale.

Die objektiven Ergebnisse zeigen, dass das Levetiracetam keine wesentliche Wirkung auf verschiedene Schlafparameter hat. Es ließ sich eine Tendenz zur Verminderung des PLMAI unter LEV-Therapie feststellen, die statistisch nicht signifikant war. Dieser Effekt wurde auch bei anderen Antiepileptika in früheren Studien nicht beobachtet: Valproinsäure zeigten keinen Einfluss auf PLMAI (Eisensehr et al. 2004). Unter Gabapentin kam es ebenfalls zu keiner signifikanter Verminderung des PLMAI (Garcia-Borreguero et al. 2002). Andererseits kam es zu keiner Verbesserung der Schlaffeffizienz und einer Verminderung der Schlaflatenz, wie z. B. unter Carbamazepin (Zucconi 1989). Eine Zunahme des Tief- und REM-Schlafes sowie Abnahme der REM-Latenz unter Levetiracetam wie in früherer Studie mit Patienten mit fokaler Epilepsie (Ben-Menachem et al. 2003) konnte in unserer Studie nicht belegt werden. Da dies eine explorative Studie war, war die Zahl der eingeschlossenen Patienten gering, ihre Stärke liegt aber im Cross-over Design mit Einschluss eines Vergleichs mit Baseline-Nacht.

Es ist zu vermuten, dass die Wirkung von Levetiracetam bei RLS-Syndrom und auf den Schlaf anders ausfällt, als bei anderen Antiepileptika. Es ist bekannt, dass die antiepileptische Wirkung von Levetiracetam sich grundsätzlich von klassischen Antiepileptika unterscheidet, z. B. bei der Beeinflussung der Kalzium-Kanal-Aktivität: Carbamazepin und Gabapentin inhibieren durch hohe Spannungen im aktivierten Kalzium-Kanal vom L-Typ. Für Levetiracetam wurde hingegen ein Einfluss auf den Spannungs-aktivierten Kalzium-Kanal vom N-Typ und teilweise auch auf die Spannungs-aktivierten Kanäle vom Typ P/Q nachgewiesen, während der Natrium-Strom unbeeinflusst bleibt (Zona et al. 2001, Lukyanetz et al. 2002).

Diese Hemmung des N-Typ-Kalzium-Kanals könnte durch Interaktion von LEV mit dem präsynaptischen Vesikelprotein SV2A erklärt werden. Es wurde die starke Neigung zu Anfällen bei SV2A- und SV2A/SV2B-Knock-out-Mäusen beschrieben, während SV2B-Knock-out-Mäuse diese nicht zeigen. Somit wird eine antiepileptische Wirkung des Vesikelproteins vermutet (Crowder et al. 1999). SV2A-Vesikelprotein interagiert über einen unklaren Mechanismus mit dem synaptischen Vesikelprotein Synaptotagmin (Kim und Catterall 1997), das ferner mit dem N-Typ-Kalzium-Kanal einen Proteinkomplex bildet und direkt und indirekt seine Aktivität reguliert (Zamponi 2003).

So könnte die Hemmung des N-Typ-Kalzium-Kanals nach der Bindung von LEV an SV2A erklärt werden.

Was den Mechanismus der Levetiracetam-Wirkung bei RLS angeht, so lässt sich vermuten, dass die Beeinflussung des GABA-Systems, die für den Pathomechanismus des RLS von Bedeutung ist, eine entsprechende Rolle spielt. Aus den früheren Studien ist bekannt, dass die Befreiung von Dopamin- und/oder Serotonin-Neurotransmittern und die daraus resultierende Erhöhung der GABA-Konzentration im Hirn die Wirkung von Antiepileptika im RLS erklärt (Reimann 1983).

Es besteht jedoch kein direkter Einfluss von Levetiracetams auf die GABA-Rezeptoren (Klitgaard 2001).

Die Whole-Cell-Patch-Clamp-Messungen an Kulturen mit hippocampalen und zerebellaren Granulazellen zeigen, dass Keppra den GABA-vermittelten Ionenfluss nur wenig und erst bei einer sehr hohen Konzentration beeinflusst. Levetiracetam vermindert die negative allosterische Hemmung von Zink und  $\beta$ -Carbolinen am GABA<sub>A</sub>- und Glycin-Rezeptor. Dadurch wird der Chloridfluss wieder ermöglicht, woraus eine Senkung der zerebralen Erregbarkeit resultiert (Rigo et al. 2002).

Somit besteht ein indirekter Einfluss auf die GABA-Rezeptoren im Vergleich zu anderen Antiepileptika. Darüber hinaus lässt sich vermuten, dass dieser mäßige Effekt auf Schlafqualität und PLMS mit dieser indirekten Wirkung verbunden ist.

Die mäßige Wirkung von LEV bei RLS könnte ebenfalls durch die Wirkung von LEV an SV2A erklärt werden. Es wird vermutet, dass LEV seine Wirkung am SV2A-Protein nur unter pathophysiologischen Bedingungen entfaltet und die Mechanismen der Anfallsgenerierung und -ausbreitung beeinflusst, ohne die physiologische Neurotransmission im Gehirn zu alterieren. Diese Hypothese wurde in Studien von Yang et al. demonstriert, in welchen LEV während schneller Stimulationsserien, die einer epileptischen Aktivität entsprachen, einen stärkeren Einfluss auf die synaptische Antwort von Neuronen erzeugte als während niederfrequenterer Stimulationsraten (Yang et al 2007, Lynch et al 2004, Klitgaard 2001).

Da solche pathophysiologische Bedingungen bei RLS nicht vorkommen, kann LEV die Funktion von SV2A nicht modulieren und somit bei RLS nicht adäquat wirken.

Auf PLMS hatte Levetiracetam im Vergleich zu L-DOPA genauso wie andere Antiepileptika keinen Einfluss (Eisensehr et al. 2004).

Unsere Studie zeigte, dass nur L-Dopa, nicht aber Levetiracetam PMLS signifikant ( $p = 0,021$ ) senken kann. Dieser Effekt von L-DOPA wurde bereits in mehreren Studien belegt (Trenkwalder et al. 1995). Die signifikante Verminderung von PLMS unter L-Dopa unterstützt die Hypothese, dass die Dysfunktion in dem dopaminergen System eine Hauptrolle

in der Pathogenese der RLS spielt (Chesson et al. 1999).

Die subjektive RLS-Symptomatik, die mittels RLS-Rating-Scale erhoben werden konnte, scheint unter Levetiracetam genauso wie unter L-DOPA besser zu sein. Diese Diskrepanz zwischen der fehlenden Beeinflussung der Schlafparameter und der Verbesserung der subjektiven RLS-Beschwerden unter Levetiracetam kann an verschiedenen Faktoren liegen: z. B. an dem Verteilungsmuster und der Rezeptorbindung von Levetiracetam im Gehirn (vermehrte Bindung in der grauen Substanz, vor allem im Gyrus dentatus, im Colliculus superior, in Kerngebieten des Thalamus und im Cerebellum, in der weniger ausgeprägten Verteilung im zerebralen Kortex, Striatum und Hypothalamus (Fuks et al. 2003) oder an der Beteiligung von verschiedenen Neurotransmittersystemen bei der Entstehung der RLS-Symptomatik. Letztendlich bleibt unklar, warum Levetiracetam die subjektiven Beschwerden ohne größere Auswirkungen auf die Schlafparameter lindern kann.

Eine Besserung der subjektiven RLS-Beschwerden unter Therapie mit Antiepileptika wurde bereits beschrieben. Unter Pregabalin zeigte sich eine signifikante Besserung der RLS-Symptomatik, a.e. durch den besseren Effekt auf neuropathische Schmerzen und dadurch bessere Konsolidierung des Schlafes (Garcia-Borreguero et al. 2002, Sommer et al. 2007).

Es wurde sogar bessere Wirkung von Antiepileptika als von DA bei den neuropathischen Formen des RLS beschrieben (Ehrenberg 2000). Somit es ist nicht auszuschließen, dass Levetiracetam ebenfalls eine gewisse Wirkung auf RLS-Parästhesien hat und deswegen subjektive Beschwerden lindern kann. Da das LEV kein Einfluss auf die zentrale nozizeptive Neurone und dadurch Reduktion den Kalziumeinstrom in die Nervenzellen wie Pregabalin hat (Gilron et al 2005), bleibt sein Wirkungsmechanismus auf die neuropathischen Beschwerden unklar.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Studienergebnisse durch die verschiedenen Kriterien ungünstig beeinflusst worden sind. Es wurden RLS-Patienten in die Studie eingeschlossen, die mindestens 10 PLM pro Stunde totaler Schlafzeit hatten. Dieses Kriterium haben wir unter anderen zur Beurteilung des Therapieerfolges von Levetiracetam gewählt. PLMS stellen für das RLS ein wichtiges objektiv messbares Kriterium dar. Aber nicht alle RLS-Patienten weisen erhöhte PLMI auf und nicht alle Patienten mit PLMS haben ein RLS (Trenkwalder et al. 2001).

Es bleibt nach wie vor unklar, inwieweit die PLMS zur Pathogenese des RLS beitragen. Außerdem konnte dieses Kriterium niemals bei allen Patienten zuverlässig gemessen werden, da die Schlagbeeinträchtigung und die PLMS bei allen Patienten in sehr unterschiedlichem Ausmaß auftraten. (Walther et al. 2008).

Jedoch bleibt der PLMI bis heute ein einziger objektiv messbarer Parameter des RLS. Deshalb wurde in unserer Studie auch ein subjektives Kriterium, RLS-Rating-Scale, für den Therapieerfolg benutzt. Dieses Kriterium scheint aber auch unzuverlässig zu sein, da die

subjektiven Angaben von objektiven abweichen können. Denn die Beschwerden sind bei jedem Patient sehr unterschiedlich und individuell. Zum Beispiel betrug bei dem Patient 1 der PLMI unter LEV-Therapie 51,9 und RLS-Rating-Scale 20 Punkte. Unter L-Dopa war der PLMI deutlich weniger: 18,53. Subjektiv zeigte sich aber bei RLS-Rating-Scale von 22 Punkten kein wesentlicher Unterschied. Somit konnte keine Korrelation zwischen den Effekten von L-DOPA und Levetiracetam und dem Ausmaß der periodischen Beinbewegungen nachgewiesen werden.

Die Compliance der Patienten muss auch infrage gestellt werden: Jeder Patient bekam zu jedem Untersuchungsblock jeweils eine Medikamentenpackung mit genauem Einnahmeplan. Dies konnte aber bei der ambulanten Behandlung nur eingeschränkt kontrolliert werden. Es wurde zwar der Medikamentenspiegel bei jeder PSG abgenommen, die präzise Kontrolle der eingenommenen Tabletten war aber aus logistischen Gründen nicht möglich.

Levetiracetam scheint insgesamt gut verträglich zu sein. Die häufigsten Nebenwirkungen bei unseren Patienten waren die bekannten Hauptnebenwirkungen, die in verschiedenen Studien bereits belegt sind: Schwindel, Somnolenz und Kopfschmerz (Schorvon SD et al. 2004). Es kam zu keiner kardialen Nebenwirkung im Vergleich zu L-DOPA. Die Augmentation unter LEV-Behandlung wurde nicht beobachtet.

Unsere explorative Studie hat gezeigt, dass Levetiracetam zwar einen guten Effekt auf RLS-Parästhesien hat, Dopaminergika zeigen jedoch eine bessere Wirkung auf PLMS sowie auf die subjektive RLS-Symptomatik. Daher kann diese Studie keine direkte Empfehlung für Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl bei RLS geben, aber gibt Anlass zur Vermutung, dass Levetiracetam eine Wirkung bei RLS hat. LEV kann daher als Off-label-Alternative bei Unverträglichkeit von Dopaminergika oder Kontraindikationen bei RLS-Behandlung überlegt werden.

Die bereits in mehreren RLS-Studien belegte gute Wirkung von verschiedenen Antiepileptika zeigt weiteren Forschungsbedarf vor allem mit den Antiepileptika neuer Generation, wie z.B. Lamotrigin oder Vigabatrin. In weiteren klinischen Studien sollten die Effekte der Antiepileptika auf den Schlaf und RLS-Symptomatik evaluiert werden um eine neue Behandlungsstrategien bei L-DOPA- Unverträglichkeit zu eröffnen.

## 6. Zusammenfassung

Die erfolgreiche Behandlung des RLS mit L-DOPA und DA wurde bereits in zahlreichen Forschungen belegt. Um eine neue Perspektive in der Therapie des RLS zu eröffnen wurde in der vorliegenden prospektiven explorativen Studie untersucht ob durch Gabe des Antiepileptikums Levetiracetam eine Verbesserung der RLS-Symptomatik zu erreichen ist.

Im Cross-over-Design mit L-DOPA und Baseline-Nacht wurde Levetiracetam mittels Polysomnografie und Fragebogen untersucht. Von 10 Patienten schied ein Patient nach der Baseline-Nacht wegen sehr schwerer Schlafapnoe aus. Zwei Patienten beendeten die Studie wegen einer Verstärkung der RLS-Symptomatik nach Absetzung der regulären RLS-Medikation vorzeitig. Die Gesamtstudiendauer pro Patient erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen.

Jeder Patient bekam jeweils zwei Wochen lang 250 mg L-DOPA in Kombination mit Benserazid oder 1000 mg Levetiracetam.

Alle Patienten erfüllten die RLS-Hauptkriterien gemäß der Internationalen RLS Study Group (IRLSSG). Zur Objektivierung von PLMS wurde eine diagnostische Polysomnographie nach Standardkriterien im interdisziplinären Schlaflabor des Klinikums der Universität München-Großhadern durchgeführt. Mittels PSG wurden folgende Schlafparameter erfasst: Gesamtschlafzeit (TST), Schlaffeffizienz, Latenz zum Schlafstadium 2, REM-Latenz, Wachstadium, Schlafstadium 1, Schlafstadium 2, Schlafstadium 3+4, REM-Stadium, PLMI, TAI, PLMAI, AI ohne PLMAI.

Es zeigte sich, dass das Levetiracetam keine größere Wirkung auf verschiedene Schlafparameter hat. Es ließ sich zwar eine deutliche Tendenz zur Verminderung des PLMAI (ca. 4%) feststellen diese war aber statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Wirkung von LEV bei RLS-Syndrom und im Schlafmechanismus anders ausfällt. Ob es mit der Hemmung des N-Typ Kalzium-Kanals nach der Bindung an SV2A-Vesikelprotein oder indirektem Einfluss auf die GABA-Rezeptoren verbunden ist, bleibt unklar.

Unsere Studie zeigte, dass nur L-DOPA im Gegensatz zu Levetiracetam PLMS signifikant senken kann ( $p=0,021$ ). Dieses Effekt wurde bereits in zahlreichen Studien belegt und spricht für die zentrale Rolle des dopaminergen Systems in der Pathogenese des RLS.

Es wurden keine statistischen signifikanten Unterschiede in der subjektiven Symptomatik, die mittels RLS-Rate-Scale erfasst war, zwischen den Patienten unter L-DOPA und LEV-Behandlung festgestellt. Warum diese Verbesserung der subjektiven RLS-Beschwerden unter LEV genauso wie unter L-DOPA auftritt und an welchen Faktoren es liegt (z.B. Eingreifen

ins dopaminerge System) bleibt ebenfalls unklar. Die Linderung der RLS-Parästhesien unter LEV kann auch durch die ähnliche Wirkung von Pregabalin auf die neuropathische Schmerzen erklärt werden. Das genaue Wirkungsmechanismus von LEV in dem Fall bleibt unbekannt.

Während der LEV-Behandlung traten bei unseren Patienten keine bisher unbekannten Nebenwirkungen auf. Die Augmentation unter LEV wurde erfreulicherweise nicht beobachtet.

Durch die Verbesserung der subjektiven Symptomatik unter LEV-Behandlung kann die vorliegende Studie einen Beitrag zur alternativen Behandlung des RLS bei Unverträglichkeit von L-DOPA oder DA liefern.



## 7. Literaturverzeichnis

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

Akpinar S. Restless Legs Syndrome Treatment with Dopaminergic Drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69–79

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119

Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–213

Allen RP, Earley CJ. Restless Legs Syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128–147

Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11–19

Allen RP, Kuschida CA, Atkinson MJ, RLS QoL Consortium. Factor analysis of the international Restless Legs Syndrome Study Group's scale for restless legs severity. *Sleep Med* 2003b;4:133–135

Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496–500

Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993;16:748–759

Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders – Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota, 1997

Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders – Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota, 2005

Banno K, Delaive K, Qalld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000;1:221–229

Basleti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless Legs Syndrome: A clinical Study of 55 Patients. *Eur Neurol* 2001;45:53–63

Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:131-135

Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. 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 syndrom in an elderly general population-the MEMO-Study. *J Neurol* 2002;249:1195–1199

Bliwise DL, Ingham RH, Date ES, Dement WC. Nerve conduction and creatinine clearance in aged subjects with periodic movements in sleep. *J Gerontol* 1989; 44:164–167

Boghen D, Peyronnard JM. Myoclonus in Familial Restless Legs Syndrome. *Arch Neurol* 1976;33:368–370

Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M and Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485–1492

Botez MI, Lambert B. Folate Deficiency and Restless-Legs Syndrome in Pregnancy. *N Engl J Med* 1977;297:670

Bucher S, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41:639–645

Chen S, Ondo WG, Rao S, Li I, Chen Q and Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet*

2004;74:874–885

Chesson AL, Wise M, Davila D, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: An American Academy of Sleep Medicine Report: Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine.

Sleep 1999;22:961-968

Coleman RM, Periodic movements in sleep, nocturnal myoclonus und restless legs syndrome in: Sleeping and waking disorders. Menlo Park, CA 1982; 265–295

Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hilebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and Biochemical Findings in uremic patients with und without restless legs syndrome. Am J Kidney Dis 1998;31:324-328

Collado-Seidel V, Winkelmann J, Trenkwalder C. Aetiologie and treatment of restless legs syndrome. CNS Drugs 1999;12:9–20

Coulter DA. Chronic epileptogenesis cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. Epilepsia 1999;40:23–33

Crowder KM, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:15268–15273

Davis BJ, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. Eur Neurol 2000;43:70–75

De Deyn P, D'Hooge R, Marescau B and Pei Y-Q. Chemical model of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsant. Epilepsy Res 1992;12: 87–110

Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A and Rouleau GA. Indifikation of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. Am J Hum Genet 2001;69:1266–1270

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

- Earley CJ, Allen RP, Beard J, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623–628
- Early CJ, Heckler D, Allen RP: The Treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5:231–235
- Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945;158:4–122
- Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868–873
- Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C and Tatsch K. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001;57:1307–1309
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S.  
Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *Sleep Med* 2004;4:147–152
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S.  
Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med* 2003; 4:147–152
- Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in co-morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000;54:33-37
- Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med* 2002 ;3:23–25
- Fuks B, Gillard M, Michel P, Lynch B, Vertongen P, Leprince P, Klitgaard H and Chatelain P. Localization and photoaffinity labelling of the levetiracetam binding site in rat brain and certain cell lines. *Eur J Pharmacol* 2003;478;11–19
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X and Hernandez G.  
Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study *Neurology* 2002;59:1573–1579

Gemignani F, Marbini A. Restless legs syndrome and peripheral neuropathy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:555

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-1334

Glasauer FE. Restless Legs Syndrome. Spinal cord 2001;39:125–133

Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless legs syndrome in pregnancy. BMJ 1988;297:1101–1102

Gorman CA, Dyck PJ, Pearson JS. Symptoms of restless legs. Arch Intern Med 1965;115:155–160

Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology 2001;57:1717–1719

Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus Ropinirole in the Treatment of Idiopathic Restless Legs Syndrome. Neuropsychobiol 2003;48:82–86

Happe S, Trenkwalder C. Role of dopamine receptor agonist in treatment of restless legs syndrome. CNS Drugs 2004;18:27–36

Hening WA. Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome. Sleep Med 2004;5:285–292

Henig WA, Allen RP. Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures. Sleep Med 2003;4:95–97

Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder-A Review by the Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep 2004;27:560–583

Hening WA, Walters AS, Kavey N, Gidro-Frank S, Côte 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;22:901–912

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;64:1920–1924

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 J Med Sc* 1997;46:133–141

Janz R and Sudhof TC. SV2C is a synaptic vesicle protein with an unusually restricted localization: anatomy of a synaptic vesicle protein family. *Neuroscience* 1999;94:1279–1290

Janz R, Goda Y, Geppert M, Missler M, Südhof TC. SV2A and SV2B function as redundant  $\text{Ca}^{2+}$  regulators in neurotransmitter release. *Neuron* 1999;24:1003–1016

Kaplan PW, Allan RP, Buchholz DW, Walters KW. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717–723

Kapur N, Friedmann R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anästhesie Anlag* 2002;46:114–117

Kemlink D, Montagna P, Provini F, Stiasny-Kostler K, Oertel W, de Weerd A, Nevsimalova S, Sonka K, Högl B, Frauscher B, Poewe W, Trenkwalder C, Pramstaller PP, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Konofal E, Arnulf I, Hadjigeorgiou GM, Happe S, Klein C, Hiller A, Lichtner P, Meitinger T, Müller-Myshok B, Winkelmann J. Family-based association study of the loci 2 and 3 in a European restless legs syndrome population. *Mov Disord* 2007;15:207–212

Kim DK, Catterall WA.  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent and -independent interactions of the isoforms of the  $\alpha 1A$  subunit of brain  $\text{Ca}^{2+}$  channels with presynaptic SNARE proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14782–14786

- Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001;42:13–18
- Kraus T, Schuld A, Pollmächer T. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:478–479
- Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol* 1996a;184:16–48
- Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. *Sleep* 2001;24:183–187
- Lavigne GJ and Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739–743
- Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719–722
- Lee CH et al. PKA-mediated phosphorylation is a novel mechanism for levetiracetam, an antiepileptic drug, activating ROMK1 channels. *Biochem Pharm* 2008;76:225–235.
- Leis AA, Ross MA, Emori T, Matsue Y, Saito T. The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves. *Muscle Nerve* 1991;14:1202–1208
- Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, Riviere JB, Desautels A, Turecki G, Dube MP and Rouleau GA. Novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900–901
- Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless leg syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:497–500
- Löscher W, Reissmüller E, Ebert U. Antikonvulsant efficacy of gabapentin and levetiracetam in phenytoin-resistant kindled rats. *Epilepsy Res* 2002;40:63–77
- Lukyanetz EA, Shkryl VM and Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002;43:9–18

- Lynch BA., et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9861–9866
- Lundvall O, Abom P-E, Holm R. Carbamazepine in restless legs syndrome. A controlled Pilotstudy. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;25:323-324
- 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; 63:1065–1069
- Margineanu DG and Wülfert E. Ucb L059, a novel anticonvulsant, reduces bicuculline-induced hyperexcitability in rat hippocampal C. A.3 in vivo. *Eur J Pharmacol* 1995;286;321–325
- Matveeva EA, et al. Levetiracetam prevents kindling-induced asymmetric accumulation of hippocampal 7S SNARE complexes. *Epilepsia* 2008;49:1749-1758
- Mellick GA, Mellick LB. Management of Restless Legs Syndrome with Gabapentin ( Neurontin). *Sleep* 1996;19:224–226
- Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289–293
- Montplaisir J, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep, in Kryger M, Roth T, Dement W (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 402–409
- 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. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:456–463
- Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G. The Treatment of the Restless Legs Syndrome With or Without Periodic Leg Movements in Sleep. *Sleep* 1992;15:391–395



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

Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night to night variability in sleep apnea and sleep related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340–348

Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003;163:2323–2329

Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, Geisler P, Cassel W, Leroux M, Kohnen R, Stiasny-Kolster K. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;26:1040–1046

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547–554

O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200–203

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;15:154–158

O’Sullivan RL, Greenberg DB. H2 antagonists, restless legs syndrome, and movement disorders. *Psychosomatics* 1993;34:530–532

Paulus W and Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2006;5:878–886

Picchietti DL, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents-the Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120:253-66.

Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention- deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588–594

Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movement (PLM): their relationship to the sleep stages. *Sleep* 1993;16:572–577

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institute of Health Publications 204, US Government Printing Office, Washington DC, 1968

Reimann W. Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? *Eur J Pharmacol* 1983;94:341–344

Rigo J-M, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak I, Matagne A, and Klitgaard H. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *British J Pharmacol* 2002;136:659–672

Rijsman R, Neven AK, Graffelman W, et al. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. *Eur J Neurol* 2004;11:607–611

Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000; 54:1064–1068

Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle&Nerve* 1996;19:670–672

Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saletu 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

Sandyk R, Bamford CR, Gillmann MA. Opiates in the restless legs syndrome. *Intl J Neurosci* 1987;36:99–104

Schonbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M. Restless legs and sleep apnoea: random coincidence or causal relation. *Nervenarzt* 1990;61:306–311

Schorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind,

randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:1179–1186

Schubert M. Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation.  
*Z. EEG EMG* 1997;28:114–118

Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA. The role of pergolide in the management of restless legs syndrome. *J Sleep Res* 1995;24:366

Smith R: Confirmation of Babinski-like response in periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *Biol Psychiatry* 1987;22:1271–1273

Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;8:239–243

Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347-350

Stiasny-Kolster K, Haeske H, Tergau F, Müller HH, Braune HJ, Oertel WH. Cortical silent period is shortened in restless legs syndrome independently from circadian rhythm. *Clin Neurophysiol* 2003;56:381–389

Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Möller JC, Oertel WH, Rotigotine SP 666 Study Group: Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome-a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;19:1432–1438

Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Carsten Moller J, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1333–1339

Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, Emser W, Leroux M, Kohnen R, Oertel WH. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome (RLS). *Neurology* 2004;63:2272–2279

Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev*

2002;6:235–265

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

Strang RR. The symptom of restless legs. *Med J Aust* 1967; 1;1211–1213

Sun ER, Chen CA, Ho G et al. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371–377

Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060–1063

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;10:634–642

Trenkwalder C, Benes H, Happe S et al. Caldir Study Group. Results from the first active controls trial to investigate efficacy of cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome. *Sleep* 2005;28:277

Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:95–103

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;18:1184–1189

Trenkwalder C, Gracia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L. Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92–97

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

Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4:465–475

Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer Th, Wetter Th, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Krüger HP, Ramm S, Künzel M, Oertel WH. L-Dopa Therapy of Uremic and Idiopathic Restless Legs Syndrome: A Double-Blind, Crossover Trial. *Sleep* 1995;18:681–688

Triggs WJ, Mac Donnel RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992;32:345–351

Von Spiczak S, Whone AL, Hammers A et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an (11C) diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906–917

Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-Dopa/carbidopa for nocturnal movement disorder in uremia. *Sleep* 1996; 19:214–218

Walters AS. The International Restless Legs Syndrome Study Group: Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634–642

Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3:301–304

Walters AS, Hening W. Clinical presentation and neuropharmacology of restless Syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:225–237

Walters AS, Hening W, Coté L, Fahn S. Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: A syndrome related to the

endogenous opiates? *Adv Neurol* 1986;43:309–319

Walters AS, Hening WA, Kaye N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double blind randomized cross-over trial of bromocriptine and placebo in restless-legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24:455–8

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;14:339–345

Walters AS, Ondo W, Sethi K, Dreykluft T, Grunstein R. Ropinirol versus placebo in the treatment of restless legs syndrome (RLS): 12 week multicenter placebo-controlled study conducted in 6 countries. *Sleep* 2003;26:344

Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219–1220

Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. *Sleep* 1996;19:825–826

Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chikroverty S, Kavey N. Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327–332

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

Wayne H, Stiasny K. Involuntary movements during sleep. Handout for Tapas Seminar, 6th International congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. 2000, June 13.

Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassoudris A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug free patients with Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Sleep* 2000; 23:361–367

- Wetter TC, Winkelmann J, Eisensehr I. Current treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1727–1738
- Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944–950
- Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1993;114:216–222
- Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless leg syndrome with pergolide-an open clinical trial. *Mov Disord* 1998;13:566–569
- Winkelmann J, Wetter, Auer DP, Trenkwalder C. Periodic limb movements and restless legs syndrome in syringomyelia. *Mov Disord* 2000;15:752–753
- Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiologie des Restless-legs-Syndroms. Aktueller Stand der Forschung. *Nervenarzt* 2001;72:100–107
- Yang XF, Weisenfeld A, and Rothman SM. Prolonged Exposure to Levetiracetam Reveals a Presynaptic Effect on Neurotransmission. *Epilepsia* 2007
- Zamponi GW. Regulation of presynaptic calcium channels by synaptic proteins. *J Pharmacol Sci* 2003;92:79–83
- Zona, C Niespodziany I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu DG. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> and T-type Ca<sup>2+</sup> currents. *Seizure* 2001;10:279–286
- Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome: effect of carbamazepin treatment. *Funct Neurol* 1989;4:263–271
- Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:293–299

Zucconi M, Manconi M and Ferini Strambi L. Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. J Neurol Sci 2007;28:47–52



## **8. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Soheyl Noachtar danke ich herzlich für das Vertrauen und die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich bedanken bei Herrn Dr. med. Jan Rème für die geduldige Unterstützung und Korrektur meiner nicht immer „perfekten deutschen Sprache.“

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. Djyldyz Sydykova, Frau Dr. Agnes Rentenberger, Frau Dr. Susanne Kordik, Frau Dr. Alexandra Markl und Frau Dr. Veronika Reinisch für die liebevolle Unterstützung in den schwierigen Phasen meines Lebens und gute Zusammenarbeit in der Schönklinik Bad Aibling.

Mein besonderer Dank gebührt ebenfalls allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Schlaflabors Klinikum Großhadern für die Unterstützung beim Einarbeiten und Auswerten von Studienergebnissen.

Vor allem danke ich meiner Familie, meinem Mann Nikolaj und meiner Tochter Heidi, die mir mein Medizinstudium und meine Weiterbildung ermöglichten und immer für mich da sind.

Meiner Mutter, Privatdozentin Dr. Vasilenko Raisa und Privatdozentin Dr. Nadejda Demina danke ich für die großartige Möglichkeit diese Welt zu entdecken.