

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Restless Legs Syndrom

**Entwicklungsstufe: S2k**

**Federführend:** Dr. Anna Heidbreder, Innsbruck  
Prof. Dr. Claudia Trenkwalder,  
Kassel/Göttingen

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen  
Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen  
Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1.1**

AWMF-Versionsnr.: 5.1

Vollständig überarbeitet: 25.06.2022

Gültig bis: 24.06.2027

Kapitel: Schlafstörungen

**Zitierhinweis**

Heidbreder A., Trenkwalder C. et al., Restless Legs Syndrom, S2k-Leitlinie, 2022; Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[anna.heidbreder@i-med.ac.at](mailto:anna.heidbreder@i-med.ac.at)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.



Swiss Neurological Society  
Schweizerische Neurologische Gesellschaft  
Société Suisse de Neurologie  
Società Svizzera di Neurologia

## Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

## Beteiligte Fachgesellschaften

Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Österreichische Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (ÖGSM)

Schweizerische Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)

## Redaktionskomitee

Heidbreder A<sup>1\*</sup>, Trenkwalder C<sup>2\*</sup>, Bachmann CG<sup>3</sup>, Bartl M<sup>4</sup>, Fulda S<sup>5</sup>, Habersack L<sup>6</sup>, Maihöfner C<sup>7</sup>, Mathis J<sup>8</sup>, Muntean L<sup>2</sup>, Schneider B<sup>9</sup>, Stefani A<sup>1</sup>, Paulus J<sup>6</sup>, Young P<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich

<sup>2</sup> Paracelsus-Elena-Klinik Kassel, Klinikstraße 16, 34128 Kassel

<sup>3</sup> Somnodiagnosics, Martinistrasse 63–65, 49080 Osnabrück

<sup>4</sup> Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie; Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

<sup>5</sup> Sleep Medicine Unit, Neurocenter of Southern Switzerland, Via Tesserete 46, CH-6900 Lugano, Schweiz

<sup>6</sup> RLS e. V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung, Schäufeleinstraße 35, 80687 München

<sup>7</sup> Klinik für Neurologie, Klinikum Fürth, Jakob-Henle-Straße 1, 90766 Fürth

<sup>8</sup> Neurozentrum Bern, Schänzlistrasse 45, CH-3013 Bern, Schweiz

<sup>9</sup> Kinderkrankenhaus St. Marien, Zentrum für Neuropädiatrie und Schlafmedizin, Grillparzerstraße 9, 84036 Landshut

<sup>10</sup> Medical Park Bad Feilnbach Reithofpark, Reithof 1, 83075 Bad Feilnbach

\* Koordination

## 06.12.2022 – Bitte beachten Sie folgende Korrektur

Auf den Seiten 9, 34 (Abbildung 1), 39 (Tabelle 4) und 42 wurde die orale Eisensubstitution von 325 mg Eisensulfat korrigiert auf "80 bis 100 mg Eisen-Ionen (Fe<sup>2+</sup>)". [Anmerkung: Die Korrektur auf S. 39 unten vom 14.09.2022 ist damit hinfällig.]

Außerdem wurde auf S. 33 folgende Fußnote ergänzt: \* 325 mg Eisen-II-Sulfat ((entspricht 65 mg Eisen-Ionen (Fe<sup>2+</sup>) (US-Präparate); entspricht 80 bis 100 mg Eisen-Ionen (Fe<sup>2+</sup>) (Präparate in Deutschland, Österreich und der Schweiz)).

## 14.09.2022 – Bitte beachten Sie folgende Korrektur

Auf S. 33 und S. 39 (Tabelle 4) wurde „Eisen-III-Sulfat“ auf „Eisen-II-Sulfat“ korrigiert.

## Was gibt es Neues?

### Diagnose/Zusatzuntersuchungen

Die essenziellen Diagnosekriterien für die Diagnose des Restless Legs Syndroms (RLS) wurden 2014 durch die International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) erarbeitet und in einer Konsensuskonferenz abgestimmt. Sie schließen, anders als in den vorherigen Diagnosekriterien, nun auch explizit den Ausschluss von Differenzialdiagnosen ein und ermöglichen somit eine bessere Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen. Außerdem wurden Spezifikationen für den klinischen Verlauf und die Signifikanz der Beschwerden formuliert und ergänzt, die eine klinische Einordnung des Schweregrads und des Verlaufs der Beschwerden erlauben. Die Diagnose wird klinisch gestellt, wenn die Diagnosekriterien (siehe Definition und Klassifikation) erfüllt sind. Zur RLS-Diagnosestellung ist die Durchführung einer Polysomnographie nicht zwingend erforderlich, sie kann jedoch hilfreich sein, da der Nachweis von gesteigerten periodischen Beinbewegungen in der Polysomnographie ein unterstützendes Kriterium in der RLS-Diagnosestellung darstellt. Eine Polysomnographie sollte durchgeführt werden, wenn schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen werden sollen und unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Verdacht auf Parasomnien, Hypersomnien und Insomnien. Die Bestimmung des Eisenstoffwechsels (Serumferritin, Transferrinsättigung, Eisen und Eisenbindungskapazität) und des Blutbilds soll bei allen Personen mit RLS durchgeführt werden, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose und bei Therapiebeginn als auch immer dann, wenn es im Verlauf zu einer Verschlechterung der RLS-Symptomatik kommt. Generell gibt es keine validierten Fragebögen, die zur alleinigen RLS-Diagnosestellung empfohlen werden können. Screeningfragebögen können jedoch im Rahmen eines mehrstufigen Verfahrens eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass ein persönliches Gespräch Teil des diagnostischen Prozesses ist. Zur Erfassung des RLS-Schweregrads und zur Charakterisierung des RLS sind im deutschen Sprachraum drei Assessments validiert worden: die Schweregradskala der Internationalen RLS-Studiengruppe (International RLS Severity Scale – IRLS), die RLS-6-Skalen und die Augmentation Severity Rating Scale (ASRS). Die Anwendung dieser Skalen ist nur sinnvoll für die Quantifizierung von



Symptomen bei bereits diagnostiziertem RLS und sollte zur Verlaufsbeurteilung bei RLS-Patientinnen und -Patienten eingesetzt werden.

Die frühere Unterteilung in primäre und in sekundäre RLS-Formen wurde durch ein Konzept ersetzt, nach welchem das Krankheitsbild RLS durch Interaktionen zwischen genetischen, sozio-ökonomischen und Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten entsteht, weshalb die Bezeichnung „sekundäres RLS“ nicht mehr verwendet werden soll.

## Therapie

Die Indikation der medikamentösen Therapie soll durch die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Schlafqualität bestimmt werden. Die Initiierung der chronischen/kontinuierlichen medikamentösen Therapie sollte so spät wie möglich erfolgen. Medikamente, die ein RLS verstärken können, sollen erfragt werden und entsprechend modifiziert werden. Alle komorbiden Faktoren und Erkrankungen sollen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (siehe Tabelle 2).

RLS-Differenzialdiagnosen sollen erkannt und spezifisch behandelt werden (siehe Tabelle 3).

Bei leichtgradigem RLS und Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  soll eine orale Eisensubstitution erfolgen. Bei mittel- bis schwergradigem RLS oder oraler Eisenunverträglichkeit/Kontraindikation sollte eine intravenöse Behandlung durchgeführt werden. Wenn unter Eisensubstitution keine suffiziente Symptomreduktion erreicht ist oder die Voraussetzungen für eine Eisensubstitution nicht erfüllt sind, sind für die Behandlung des RLS in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Non-Ergot (NE)-Dopaminagonisten als Medikamente der ersten Wahl zugelassen und nachweislich wirksam. Zur Prävention einer Augmentation soll dabei die Dosierung eines Dopaminagonisten so niedrig wie möglich sein, in jedem Fall innerhalb der für das RLS zugelassenen Dosis, und nur eine dopaminerge Substanz eingesetzt werden. Eine Therapie des RLS sollte zu Beginn mit einem NE-Dopaminagonisten oder mit einem Gabapentinoid (Gabapentin/Pregabalin) erfolgen (off-label use). Levodopa soll nicht zur kontinuierlichen Behandlung eingesetzt werden, sondern nur intermittierend und/oder zu diagnostischen Zwecken mit einer maximalen Dosis von 100 mg. Bei einer Augmentation oder Therapieversagen bei mittel- bis schwergradigem RLS unter o. g. Medikation können als Medikamente zweiter Wahl Opioide wie Oxycodon/Naloxon ret. oder andere retardierte Opioide (off-label use) eingesetzt werden. Cannabinoide, Magnesium und Benzodiazepine können in der Behandlung des RLS nicht empfohlen werden. Nicht medikamentöse Therapieoptionen können allein oder zusätzlich angewendet werden, Evidenz liegt hier für die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS), Bewegungstraining (z. B. Fahrradfahren während der Dialyse, Yoga) und die Infrarot-Licht-Therapie vor. Der Einsatz von Akupunktur, pneumatischer Kompression, endovaskulärer Laserablation, Kryotherapie und Phytotherapie kann aufgrund der fehlenden Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

Für die Diagnose des RLS müssen sowohl in der Schwangerschaft als auch bei Kindern und Jugendlichen alle Diagnosekriterien erfüllt sein. Bei Schwangeren mit RLS sollte eine Eisensubstitution erfolgen, wenn der Ferritinwert  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  beträgt. Im Kindes- und Jugendalter ist kein Medikament, das zur Therapie des RLS bei Erwachsenen zur Verfügung steht, zugelassen. Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl im Kindes- und Jugendalter ist die Eisensubstitution.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### 1. Definition und Klassifikation

Das RLS wird anhand von essenziellen Diagnosekriterien definiert. Es werden Spezifikationen für den klinischen Verlauf und die Signifikanz der Beschwerden formuliert und ergänzt.

Essenzielle Diagnosekriterien des Restless Legs Syndroms:

- Drang, die Beine zu bewegen, meist begleitet oder ausgelöst durch Missempfindungen oder ein Unruhegefühl der Beine
- Der Drang, die Beine zu bewegen, und die begleitenden unangenehmen Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhe oder Inaktivität, wie Liegen oder Sitzen.
- Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen bessern sich durch Bewegung, wie Laufen, Gehen oder Strecken, teilweise oder sogar vollständig, zumindest solange die Bewegung anhält.
- Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen in Ruhe oder Inaktivität treten nur am Abend oder in der Nacht auf oder verschlimmern sich am Abend oder in der Nacht.
- Das Auftreten der obigen Merkmale darf nicht durch Symptome einer anderen medizinischen Diagnose oder eines Verhaltenszustands erklärbar sein (z. B. Myalgie, venöse Stauung, Beinödeme, Arthritis, Beinkrämpfe, Positionsdiskomfort, habituelles Foot-Tapping).

Grundsätzlich unterscheiden sich die Diagnosekriterien von Personen mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit nicht von denen anderer. Explizite Diagnosekriterien für Menschen mit Demenz liegen bisher nicht vor. In manchen Fällen berichten Patientinnen und Patienten von Beschwerden, die nicht den üblichen Charakteristika des RLS entsprechen, die dann als atypisches RLS bezeichnet werden. Auch bei atypischen Formen des RLS müssen alle Diagnosekriterien des RLS erfüllt sein.

### 2. Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie des RLS ist bisher unvollständig geklärt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der Dopamin- und Eisenmetabolismus eine relevante Rolle spielen.

Eine positive Familienanamnese ist v. a. bei Patientinnen und Patienten mit frühem Beginn des RLS häufig und liegt hier bei einer Häufigkeit zwischen 40 und 92 %. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten Risiko-Loci für RLS identifizieren. MEIS1, BTBD9, SCOR1/MAP2K4, PTPRD und TOX3 sind mit einem erhöhten RLS-Risiko assoziiert. Verschiedene Studien weisen auf die Rolle der Hypoxie in der Pathogenese des RLS hin.

### 3. Diagnostik

Das RLS ist eine neurologische, sensomotorische Bewegungsstörung, die primär von Neurologinnen und Neurologen und Schlafexpertinnen und Schlafexperten diagnostiziert werden sollte, aber auch von jeder Ärztin oder jedem Arzt diagnostiziert werden kann. Die Diagnose des Restless Legs

Syndroms soll klinisch gestellt werden, wenn die Diagnosekriterien (siehe Definition und Klassifikation) erfüllt sind.

Zur RLS-Diagnosestellung ist die Durchführung einer Polysomnographie nicht zwingend erforderlich, sie kann jedoch hilfreich sein, da das Auftreten von gesteigerten periodischen Beinbewegungen ein unterstützendes Kriterium in der RLS-Diagnosestellung darstellt. Die Polysomnographie sollte durchgeführt werden, wenn schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen werden sollen und unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Verdacht auf Parasomnien, Hypersomnien und Insomnien. Die Bestimmung des Eisenstoffwechsels (Serumferritin, Transferrinsättigung, Eisen und Eisenbindungskapazität) und des Blutbilds soll bei allen Personen mit RLS durchgeführt werden, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose und bei Therapiebeginn als auch immer dann, wenn es im Verlauf zu einer Verschlechterung der RLS-Symptomatik kommt. Generell gibt es keine validierten Fragebögen, die zur alleinigen RLS-Diagnosestellung empfohlen werden können.

Screeningfragebögen können jedoch im Rahmen eines mehrstufigen Verfahrens eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass ein persönliches Gespräch Teil des diagnostischen Prozesses ist. Zur Erfassung des RLS-Schweregrads und zur Charakterisierung des RLS sind im deutschen Sprachraum drei Assessments validiert worden: die Schweregradskala der Internationalen RLS-Studiengruppe (International RLS Severity Scale – IRLS), die RLS-6-Skalen und die Augmentation Severity Rating Scale (ASRS). Die Anwendung dieser Skalen ist nur sinnvoll für die Quantifizierung von Symptomen bei bereits diagnostiziertem RLS und sollte zur Verlaufsbeurteilung bei RLS-Patientinnen und -Patienten eingesetzt werden.

#### **4. Komorbides Restless Legs Syndrom, Differenzialdiagnosen**

Die frühere Unterteilung in primäre und in sekundäre RLS-Formen wurde zunehmend infrage gestellt und durch ein Konzept ersetzt, nach welchem das Krankheitsbild RLS durch Interaktionen zwischen genetischen und sozioökonomischen Faktoren, Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten entsteht, weshalb die Bezeichnung „sekundäres RLS“ nicht mehr verwendet werden soll. Zur Differenzialdiagnose des RLS werden neben der ausführlichen Anamnese (entspr. Diagnosekriterien) die üblichen neurophysiologischen Untersuchungen wie Neurographie und Elektromyographie eingesetzt. Alle komorbiden Faktoren und Erkrankungen sollen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (siehe Tabelle 2).

RLS-Differenzialdiagnosen sollen erkannt und spezifisch behandelt werden (siehe Tabelle 3).

#### **5. Therapie**

Die Indikation der medikamentösen Therapie soll durch die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Schlafqualität bestimmt werden. Die Initiierung der kontinuierlichen medikamentösen Therapie sollte so spät wie möglich erfolgen. Medikamente, die ein RLS verstärken können (siehe Kapitel Komorbiditäten, Differenzialdiagnosen) sollen erfragt und entsprechend modifiziert werden. Bei komorbiden Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläre, psychiatrische Erkrankungen etc.) und RLS soll eine Behandlung der RLS-Symptome sorgfältig überprüft werden (siehe Kapitel Komorbiditäten/Differenzialdiagnosen).



Bei der initialen Therapie eines Restless Legs Syndroms sollte zunächst bei leichtgradigem RLS und Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  eine orale Eisensubstitution mit 80 bis 100 mg Eisen-Ionen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) zweimal täglich mit jeweils 100 mg Vitamin C erfolgen. Bei mittel- bis schwergradigem RLS oder oraler Eisenunverträglichkeit/Kontraindikation sollte bei Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder einer Transferrinsättigung  $< 20 \%$  eine intravenöse Behandlung mit Ferrocarboxymaltose (FCM) einmal 1000 mg oder 500 mg zweimal innerhalb einer Woche durchgeführt werden. Wenn unter Eisensubstitution keine suffiziente RLS-Behandlung erreicht ist oder die Voraussetzungen für eine Eisensubstitution nicht erfüllt sind, sind für die Behandlung des RLS in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Non-Ergot (NE)-Dopaminagonisten zur Behandlung des RLS als Medikamente der ersten Wahl zugelassen und nachweislich wirksam

- Rotigotin (2 mg/24 h niedrigste wirksame Dosis; maximal zugelassene Dosis: 3 mg/24 h)
- Ropinirol (0,5–2 mg (maximal zugelassene Dosis: 4 mg) (Österreich off-label use))
- Pramipexol (0,18 mg niedrigste wirksame Dosis; maximal zugelassene Dosis: 0,52 mg).

Zur Prävention einer Augmentation soll dabei die Dosierung eines Dopaminagonisten so niedrig wie möglich sein und nur eine dopaminerge Substanz eingesetzt werden. Kombinationstherapien dopaminerger Substanzen sind nicht zur Behandlung eines RLS zugelassen. Eine Therapie des RLS sollte zu Beginn mit einem NE-Dopaminagonisten oder mit einem Gabapentinoid (Gabapentin/Pregabalin) erfolgen (off-label use). Levodopa/Dopa-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI) soll nicht zur kontinuierlichen Behandlung eingesetzt werden, sondern nur intermittierend und/oder zu diagnostischen Zwecken mit einer maximalen Dosis von 100/25 mg.

Bei einer Augmentation oder Therapieversagen bei mittel- bis schwergradigem RLS unter o. g. Medikation können als Medikamente zweiter Wahl Opioide wie Oxycodon/Naloxon ret. oder andere retardierte Opioide (off-label use) eingesetzt werden.

Sollte eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten nicht ausreichend sein, kann eine Kombinationstherapie mit einem Opioid und/oder einem Gabapentinoid erfolgen, deren Zusammenstellung und Dosierung jedoch im individuellen Fall erfolgen muss, ohne dass hier konkrete Empfehlungen abgegeben werden können, zumal diesbezüglich keine Studiendaten vorliegen.

Cannabinoide, Magnesium und Benzodiazepine können in der Behandlung des RLS nicht empfohlen werden.

Nicht medikamentöse Therapieoptionen können allein oder zusätzlich angewendet werden, Evidenz liegt hier für die tDCS, das Bewegungstraining (z. B. Bettfahrrad während der Dialyse, Yoga) und die Infrarotlicht-Therapie vor. Der Einsatz von Akupunktur, pneumatischer Kompression, endovaskulärer Laserablation, Kryotherapie und Phytotherapie kann aufgrund der fehlenden Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

## 6. Augmentation

Die Augmentation soll erfragt werden und wird klinisch/anamnestisch diagnostiziert. Folgende Kriterien sollen zur Diagnose einer Augmentation vorliegen:

- Vorverlagerung des Symptombeginns der RLS-Beschwerden um ca. 2 Stunden
- mögliche Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile
- eine Zunahme der Intensität der Beschwerden seit dem Beginn der Therapie
- eine Abnahme der Wirkung der dopaminergen Medikation
  - Mimics und eine Opioid-induzierte Hyperalgesie sollen ausgeschlossen werden.
  - Zur Vermeidung der Augmentation soll die Behandlung des RLS primär mit einem Gabapentinoid erfolgen oder die Dosis jeder dopaminergen Medikation so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die Augmentation soll in folgenden Schritten behandelt werden (siehe Abb. 3):

- Kontrolle des Eisenmetabolismus: Bei Serumferritinwert  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder Transferrinsättigung  $< 20 \%$  soll Eisen substituiert werden (i. v. oder oral, abhängig vom klinischen Bild).
- Es soll primär eine Dosisreduktion der dopaminergen Medikation bis zu der maximalen zugelassenen Dosierung erfolgen; die Medikation kann auf mehrere Einnahmen aufgeteilt werden (keine Studien verfügbar).
- Bei Augmentation unter Levodopa soll man auf Dopaminagonisten umstellen.
- Bei Augmentation unter Dopaminagonisten soll eine Umstellung auf ein langwirksames Medikament (z. B. Rotigotin-Pflaster) oder eine Kombination mit einem Opiat erfolgen.
- Opiate können eingesetzt werden, um die Gesamtdosis der Dopaminergika zu reduzieren.

## 7. RLS in der Schwangerschaft

Die Diagnosekriterien des Schwangerschafts-assoziierten RLS entsprechen den allgemeinen Diagnosekriterien des RLS. In der Behandlung des RLS in der Schwangerschaft sollten potenzielle Faktoren, die ein RLS verstärken können, ausgeschlossen und, wenn möglich, behandelt werden (andere schlafbezogene Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen). Auch bei Schwangeren mit RLS sollte eine Eisensubstitution erfolgen, wenn der Ferritinwert  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  beträgt. Ob das Eisen dann oral oder intravenös verabreicht werden sollte, ist bisher nicht durch Studien untersucht.

Die i. v.-Gabe von Eisen in der Schwangerschaft ist sicher, sie sollte allerdings erst nach dem ersten Trimenon erfolgen, wenn die Embryogenese beendet ist. Eine vor dem zweiten Trimenon erforderliche Eisensubstitution sollte oral erfolgen. Ferrocarmaltose ist Mittel der ersten Wahl für die ab dem zweiten Trimenon mögliche i. v.-Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft. Levodopa/Carbidopa kann für die Therapie von refraktärem RLS in der Schwangerschaft verwendet werden (100/25 mg bis 200/50 mg Standard oder retardiert zur Nacht oder am Abend). Die Tagesdosis von Levodopa sollte 200 mg nicht überschreiten. Die Kombination mit Benserazid sollte wegen embryotoxischer Nebenwirkung nicht gegeben werden. Dopaminagonisten sollten in der Schwangerschaft vermieden werden.

Niedrig dosiertes Oxycodon/Naloxon (5–20 mg/Tag) kann zur Behandlung bei sehr schwerem, therapierefraktärem RLS in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Opiate sollten über

möglichst kurze Zeiträume verabreicht werden. Kombinationen von Oxycodon mit Paracetamol, Aspirin oder Ibuprofen sollten aufgrund der Nebenwirkungen (z. B. hyperkinetische Störungen) vermieden werden. Niedrig dosiertes Clonazepam kann bei ansonsten therapierefraktärem RLS im zweiten und dritten Trimenon verabreicht werden (0,5–1 mg zur Nacht). Zolpidem/Zopiclon und andere Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sollten wegen möglicher Risiken für das ungeborene Kind nicht verwendet werden, da bisher keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen. Dies gilt ebenso für Gabapentin und Pregabalin, die für die Therapie des RLS in der Schwangerschaft nicht verwendet werden sollten. Gabapentin hatte in tierexperimentalen Studien toxische Effekte bei der Synaptogenese gezeigt.

## 8. RLS im Kindes- und Jugendalter

Die Diagnosekriterien des RLS im Kinder- und Jugendalter entsprechen den allgemeinen Diagnosekriterien des RLS. Der Bewegungsdrang und/oder die Missempfindungen sollten mit den eigenen Worten des Kindes/Jugendlichen beschrieben werden.

Folgende Kriterien können die Diagnose bei Kindern und Jugendlichen stützen:

1. polysomnographischer Befund mit Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS) > 5/Stunde
2. positive Familienanamnese bezüglich RLS bei einem Angehörigen 1. Grades
3. positive Familienanamnese bezüglich PLMS > 5/Stunde
4. positive Familienanamnese bezüglich Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) bei einem Angehörigen 1. Grades

Für Kinder und Jugendliche mit entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten wird zusätzlich der Einsatz eines klinischen Immobilisationstests (suggested clinical immobilisation test, SCIT) empfohlen sowie der Verzicht auf potenziell das RLS verstärkende Medikamente und Genussmittel. Dazu zählen z. B. Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin, Fluoxetin.

### Therapie:

Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl im Kindes- und Jugendalter ist die **Eisensubstitution**. Bei einem Serumferritin von  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  und entsprechendem Beschwerdebild soll eine orale Eisentherapie zur ausreichenden Besserung der Symptomatik des RLS erfolgen (orale Eisenbehandlung mit 3 mg/kg KG/Tag, Startdosis 1 mg/kg, welche alle 3–5 Tage um 1 mg/kg erhöht werden soll, bis eine ausreichende Symptombesserung erreicht ist).

Eine intravenöse Eisensubstitution (3–6 mg/kg KG) (max. 120 mg) soll bei Kindern und Jugendlichen stationär unter kinderfachärztlicher Aufsicht unter folgenden Bedingungen verabreicht werden:

1. Eine vorherige orale Eisentherapie über 3 Monate führte zu keinem adäquaten Erfolg,
2. die Eisentherapie wurde aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen oder
3. die orale Eisentherapie ergab keinen nennenswerten Anstieg des Serumferritinspiegels bei persistierenden Beschwerden.

Eine intravenöse Therapie kann ohne vorherigen Versuch einer oralen Therapie zum Einsatz kommen, wenn signifikante Begleiterkrankungen, welche die Eisenaufnahme behindern, vorliegen.

**Levodopa/Carbidopa** ist im pädiatrischen Bereich in einer Doppelblindstudie als wirksame Monotherapie bei RLS im Alter von 7 bis 12 Jahren untersucht. Aufgrund der im Erwachsenenalter beschriebenen hohen Augmentationsrate wird ein kontinuierlicher Einsatz jedoch nicht empfohlen.

**Non-Ergot-Dopaminagonisten:** Die Effektivität von transdermaletem Rotigotin konnte bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren in einer Dosis von 3 mg/24 h in einer prospektiven Multicenter-Studie nachgewiesen werden.

Aufgrund zu geringer Datenlage und fehlender Studien kann zu anderen Medikamenten, welche im Erwachsenenalter zum Einsatz kommen, keine Empfehlung zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ausgesprochen werden.

Die Verwendung von Clonazepam, Pergolid oder Clonidin ist in der Behandlung des Restless Legs Syndroms im Kindesalter obsolet.

Zur nicht medikamentösen Therapie des RLS können bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der fehlenden Studienlage ebenfalls keine Aussagen getroffen werden. Es sollte jedoch auf einen Verzicht auf potenziell das RLS verstärkende Medikamente und Genussmittel geachtet werden. Grundsätzlich ist wie bei allen Schlafstörungen auf eine begleitende gute Schlafhygiene zu achten. Gute Schlafhygiene zeichnet sich im Allgemeinen durch eine ausreichende Schlafmöglichkeit und feste Bettliegezeiten aus. Des Weiteren wird ein kühler, abgedunkelter und aufgeräumter Schlafraum mit einem eigenen Bett als förderlich angesehen. Der Medienkonsum soll eingeschränkt sein und eine Stunde vor dem Zubettgehen sollen keine elektronischen Geräte mehr genutzt werden.

## 9. Versorgungskoordination

Systematisch erhobene wissenschaftliche Daten zur Versorgung bei Patientinnen und Patienten mit RLS in unterschiedlichen Versorgungsbereichen liegen bisher nicht vor. Für eine strukturierte und koordinierte Versorgung sollte der Erstkontakt in der hausärztlichen Versorgung stattfinden, um dann gezielt eine fachärztliche Überweisung zu ermöglichen. Im Zuge der aktualisierten RLS-Leitlinie sollte auf eine konsequente Anwendung der Diagnosekriterien und Diagnosepfade geachtet werden.

Eine stationäre Behandlung sollte bei Augmentation zur Therapieumstellung und unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten bei schwerem RLS erfolgen.

## Inhalt

|           |                                                                      |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Definition und Klassifikation.....</b>                            | <b>14</b> |
| <b>2</b>  | <b>Pathophysiologie .....</b>                                        | <b>18</b> |
| <b>3</b>  | <b>Diagnostik.....</b>                                               | <b>20</b> |
| <b>4</b>  | <b>Komorbides Restless Legs Syndrom, Differenzialdiagnosen .....</b> | <b>24</b> |
| <b>5</b>  | <b>Therapie .....</b>                                                | <b>32</b> |
| <b>6</b>  | <b>Augmentation.....</b>                                             | <b>44</b> |
| <b>7</b>  | <b>RLS in der Schwangerschaft .....</b>                              | <b>46</b> |
| <b>8</b>  | <b>Restless Legs Syndrom (RLS) im Kindes- und Jugendalter .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>9</b>  | <b>Versorgungskoordination .....</b>                                 | <b>55</b> |
| <b>10</b> | <b>Selbsthilfe.....</b>                                              | <b>56</b> |
|           | <b>Literatur.....</b>                                                | <b>58</b> |

# 1 Definition und Klassifikation

## Schlüsselfragen

1. Wie lauten die aktuellen Diagnosekriterien?
2. Wie kann bei Personen mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit die Diagnose eines Restless Legs Syndroms gestellt werden?
3. Welche objektiven Befunde liegen bei einem Restless Legs Syndrom vor?
4. Gibt es ein atypisches Restless Legs Syndrom?

### 1. Wie lauten die aktuellen Diagnosekriterien?

Die essenziellen Diagnosekriterien für die Diagnose des Restless Legs Syndroms (RLS) wurden 2014 durch die International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) erarbeitet und in einer Konsensuskonferenz abgestimmt (1), sie spiegeln sich weitestgehend auch in den aktuellen Internationalen Kriterien für Schlafstörungen (ICSD-3) der American Academy of Sleep Medicine (AASM) wider (2). Die essenziellen Diagnosekriterien beinhalten, anders als die vorherigen Diagnosekriterien, nun auch den expliziten Ausschluss von Differenzialdiagnosen und ermöglichen somit eine bessere Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen. Zudem wurden hierbei Spezifikationen für den klinischen Verlauf und die Signifikanz der Beschwerden formuliert und ergänzt, die eine klinische Einordnung des Schweregrads und des Verlaufs der Beschwerden erlauben.

*Essenzielle Diagnosekriterien des Restless Legs Syndroms (alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein)*

1. Drang, die Beine zu bewegen, meist begleitet oder ausgelöst durch Missempfindungen oder ein Unruhegefühl der Beine<sup>1</sup>
2. Der Drang, die Beine zu bewegen, und die begleitenden unangenehmen Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhe oder Inaktivität, wie Liegen oder Sitzen.
3. Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen bessern sich durch Bewegung, wie Laufen, Gehen oder Strecken, teilweise oder sogar vollständig, zumindest solange die Bewegung anhält.<sup>2</sup>
4. Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen in Ruhe oder bei Inaktivität treten nur am Abend oder in der Nacht auf oder verschlimmern sich am Abend oder in der Nacht.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gelegentlich fehlen die Missempfindungen der Beine, und der Bewegungsdrang der Beine tritt ohne diese auf. Neben den Beinen können auch andere Bereiche des Körpers von Beschwerden betroffen sein, z. B. Arme.

<sup>2</sup> Bei sehr schweren Beschwerden kann die Verbesserung der Beschwerden durch Bewegung ausbleiben, sollte aber zu Beginn der Erkrankung vorhanden gewesen sein.

<sup>3</sup> Bei sehr schweren Beschwerden kann die Verschlechterung der Beschwerden am Abend oder in der Nacht ausbleiben, sollte aber zu Beginn der Erkrankung vorhanden gewesen sein.



5. Das Auftreten der obigen Merkmale darf nicht durch Symptome einer anderen medizinischen Diagnose oder eines Verhaltenszustands erklärbar sein (z. B. Myalgie, venöse Stauung, Beinödeme, Arthritis, Beinkrämpfe, Positionsdiskomfort, habituelles Foot-Tapping)<sup>4</sup>.

#### *Spezifikationen für den klinischen Verlauf des Restless Legs Syndroms*

- A. Chronisch persistierendes RLS: Unbehandelte Beschwerden treten mindestens zweimal wöchentlich seit mindestens einem Jahr auf.
- B. Intermittierendes/sporadisches RLS: Unbehandelt treten Beschwerden weniger als zweimal pro Woche innerhalb des letzten Jahres auf, mit mindestens fünf berichteten Ereignissen im Laufe des Lebens.

Die Kriterien zum klinischen Verlauf können nicht angewendet werden: bei Kindern, bei Gegebenheiten, die ein RLS provozieren, auslösen oder verursachen (z. B. durch Schwangerschaft oder durch spezifische Medikamente), und bei zeitlich begrenztem RLS.

#### *Spezifikationen für klinische Signifikanz des RLS*

Die Symptome des RLS verursachen ein relevantes Leid und eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen, Ausbildungs- oder anderen wichtigen Bereichen der Funktionalität durch den Einfluss auf Schlaf, Energie, Vitalität, tägliche Aktivität oder Verhalten.

## **2. Wie kann bei Personen mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit die Diagnose eines Restless Legs Syndroms gestellt werden?**

Ähnlich wie bei den Kindern kann die Diagnose bei Menschen, bei denen die Kommunikationsfähigkeit eingeschränkt ist, erschwert sein. Auch hier gelten die allgemeinen Diagnosekriterien. Die Beobachtung des Zeitpunkts des Auftretens von Beschwerden und der Ausschluss von möglichen Differenzialdiagnosen, die zu ähnlichen Symptomen führen können, ist dabei essenziell. Die Behandlung von Komorbiditäten kann die Differenzialdiagnose erleichtern.

Explizite Diagnosekriterien für Personen mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit (z. B. Demenz) liegen bisher nicht vor, und die Diagnose kann dadurch erschwert sein. Wichtig ist, an ein mögliches RLS bei agitierten Patientinnen und Patienten z. B. mit Demenz zu denken. Hinweise auf das Vorliegen eines RLS bei dementen Patientinnen und Patienten können sein: 1. durch Betreuer beobachtete klinische Hinweise, z. B. das Reiben der Beine, Unfähigkeit, die Beine stillzuhalten, starke Agitation während der Nacht, 2. eine positive Familienanamnese, 3. das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie, 4. beobachtete periodische Beinbewegungen im Schlaf, 5. Einschlafstörungen, 6. besserer Schlaf während des Tages, 7. niedriges Serumferritin und 8. Komorbiditäten wie z. B. schwere Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, periphere Neuropathien oder Radikulopathien (3) (4).

<sup>4</sup> Diese Erkrankungen oder Umstände, oft als „RLS-Mimics“ bezeichnet, werden häufig mit RLS-Beschwerden verwechselt, da sie ähnliche Symptome aufweisen und oft die o. g. Kriterien 1–4 erfüllen. RLS kann natürlich auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten, sollte aber, wenn die Diagnose RLS gestellt wird, dann im Ausmaß, Ausprägung oder Charakterisierung von der anderen komorbiden Erkrankung klar zu unterscheiden/abgrenzbar sein.

### 3. Welche objektiven Befunde liegen bei einem Restless Legs Syndrom vor?

Die Diagnose des Restless Legs Syndroms wird klinisch gestellt. Sind die o. g. Diagnosekriterien erfüllt, kann das RLS diagnostiziert werden. Dafür sind keine objektiven Befunde notwendig.

Unterstützende Kriterien für das Vorliegen einer RLS sind: 1. periodische Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) oder während des Wachseins (PLMW), die durch die Zunahme von PLM im Alter oder andere medizinische Gründe (Medikation, andere Erkrankungen) nicht hinreichend erklärt sind; (PLM nehmen mit dem Alter physiologischerweise zu) (5). 2. das Ansprechen auf eine dopaminerge Medikation (zumindest am Anfang ihres Einsatzes); 3. positive Familienanamnese für RLS bei einem Verwandten 1. Grades, 4. Fehlen einer relevanten Tagesschläfrigkeit (6) (1). Die auszuschließenden Differenzialdiagnosen und zu behandelnden Komorbiditäten werden in Kapitel 4 erläutert.

### 4. Gibt es ein atypisches Restless Legs Syndrom?

In manchen Fällen berichten Betroffene von Beschwerden, die nicht den üblichen Charakteristika des RLS entsprechen und die dann als atypisches RLS bezeichnet werden. Auch bei atypischen Formen des RLS müssen die Diagnosekriterien des RLS erfüllt sein. Die Beschwerden betreffen bei atypischem RLS meist nicht primär die Beine, sondern oft andere Körperregionen, dabei wird in Fallbeschreibungen von Symptomen im Bereich des Gesichts, des Bauchs, des Genitalbereichs (auch als Restless Genital Syndrome (RGS) bezeichnet), der Blase und im Bereich der Lendenwirbelsäule berichtet. Die Anamnese kann in diesen Fällen erschwert sein, da der Drang zur Bewegung und eine Verbesserung der Beschwerden durch Bewegung dabei nur schwer zu erfragen sind (7). Davon zu unterscheiden ist das „Phantom“-RLS, das im Bereich von Amputationen auftreten kann und genauso wie das klassische RLS auf eine dopaminerge Therapie anspricht (8).

## Zusammenfassung Definition und Klassifikation

- Das RLS wird anhand von essenziellen Diagnosekriterien definiert. Es werden Spezifikationen für den klinischen Verlauf und die Signifikanz der Beschwerden formuliert und ergänzt.
- Essenzielle Diagnosekriterien des Restless Legs Syndroms:
  - Drang, die Beine zu bewegen, meist begleitet oder ausgelöst durch Missempfindungen oder einem Unruhegefühl der Beine
  - Der Drang, die Beine zu bewegen, und die begleitenden unangenehmen Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhe oder Inaktivität, wie Liegen oder Sitzen.
  - Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen bessern sich durch Bewegung, wie Laufen, Gehen oder Strecken, teilweise oder sogar vollständig, zumindest solange die Bewegung anhält.
  - Der Drang, die Beine zu bewegen, und die unangenehmen Missempfindungen in Ruhe oder Inaktivität treten nur am Abend oder in der Nacht auf oder verschlimmern sich am Abend oder in der Nacht.
  - Das Auftreten der obigen Merkmale darf nicht durch Symptome einer anderen medizinischen Diagnose oder eines Verhaltenszustands erklärbar sein (z. B. Myalgie, venöse Stauung, Beinödeme, Arthritis, Beinkrämpfe, Positionsdiskomfort, habituelles Foot-Tapping).
- Grundsätzlich unterscheiden sich die Diagnosekriterien für Personen mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit nicht von denen für andere Personen.
- Explizite Diagnosekriterien für Menschen mit Demenz liegen bisher nicht vor.
- In manchen Fällen berichten Patientinnen und Patienten von Beschwerden, die nicht den üblichen Charakteristika des RLS entsprechen, die dann als atypisches RLS bezeichnet werden. Auch bei atypischen Formen des RLS müssen alle Diagnosekriterien des RLS erfüllt sein.

## 2 Pathophysiologie

### Schlüsselfragen

1. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms?
2. Welche genetischen Faktoren sind für das Restless Legs Syndrom bekannt?
3. Welche Rolle spielt der Eisenmetabolismus?
4. Welche Rolle spielt Dopamin?
5. Gibt es andere Faktoren, die in der Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms eine Rolle spielen?
6. Sind spezifische ZNS-Regionen betroffen?

#### 1. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms?

Die genaue Pathophysiologie des RLS ist bisher unvollständig geklärt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung bei der, neben genetischen Faktoren, der Dopamin- und Eisenmetabolismus eine relevante Rolle spielen. Zudem weisen verschiedene Studien darauf hin, dass eine periphere Hypoxie (9) (10) (11) (12) (13) eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie des RLS spielt.

#### 2. Welche genetischen Faktoren sind für das Restless Legs Syndrom bekannt?

Eine positive Familienanamnese ist v. a. bei Patientinnen und Patienten mit frühem Beginn des RLS (vor dem 45. Lebensjahr) häufig und liegt zwischen 40 und 92 % (14). Genomweite Assoziationsstudien (Genomwide Association Studies, GWAS) konnten Risiko-Genloci für RLS identifizieren. Insbesondere die bereits bekannten 6 Loci, in denen die Gene für MEIS1, BTBD9, SCOR1/MAP2K4, PTPRD und TOX3 annotiert sind, sind mit einem erhöhten RLS-Risiko assoziiert. Zudem konnten 13 weitere Risiko-Loci identifiziert werden, welche eine Rolle in der neuronalen Entwicklung, der Anlage von Axonen und der Synapsen-Formation spielen und im Zusammenhang mit der neuronalen Differenzierung stehen (15). Eine neue transkriptomweite Assoziationsstudie identifizierte 13 Assoziationen, von denen 6 in den vorherigen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) nicht beschrieben wurden. Eine dieser Assoziationen ist in den dopaminergen Stoffwechselweg involviert (16).

#### 3. Welche Rolle spielt der Eisenmetabolismus?

Eisenmangel ist einer der am meisten beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen. Bei RLS betrifft der Eisenmangel das zentrale Nervensystem (ZNS). Dies wurde sowohl durch Studien, die erniedrigte Ferritin- und erhöhte Transferrinwerte im Liquor von RLS-Patientinnen und -Patienten dokumentierten, als auch durch bildgebende Untersuchungen, die v. a. in der Substantia nigra, aber auch in anderen Hirnarealen einen erniedrigten Eisenanteil zeigten, belegt. Hierbei wird von einer Eisenregulationsstörung des ZNS ausgegangen (17). Neue Erkenntnisse dazu kommen zudem von einer Studie, die einen mitochondrialen Eisenmangel mit assoziierter mitochondrialer Dysfunktion zeigte (18).

#### 4. Welche Rolle spielt Dopamin?

Die Rolle von Dopamin in der Pathogenese des RLS ist seit Langem bekannt, dies unter anderem aufgrund der guten therapeutischen Wirksamkeit von Levodopa und dopaminergen Substanzen. Bildgebende Untersuchungen mittels SPECT und PET fanden zudem erniedrigte striatale Dopamin-D2-Rezeptorbindungen (19), die auf ein erhöhtes synaptisches Dopamin hinweisen. Außerdem zeigte sich die Aktivität des Enzyms Tyrosin-Hydroxylase, das die Synthese von Levodopa katalysiert, im Striatum und in der Substantia nigra bei RLS erhöht (20). Insgesamt weisen diese Daten auf einen präsynaptischen hyperdopaminergen und postsynaptischen hypodopaminergen Status hin (21).

#### 5. Gibt es andere Faktoren, die in der Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms eine Rolle spielen?

Verschiedene Studien weisen auf die Rolle der Hypoxie in der Pathogenese des RLS hin. Die Prävalenz von RLS steigt in Bevölkerungsgruppen in Bergregionen im Vergleich zu denen, die in niedriger Höhe leben (10) (11). Eine periphere Hypoxie (9) und eine Aktivierung des Hypoxie-induzierenden Faktors (z. B. HIF-alpha) (13) wurden bei RLS beobachtet.

#### 6. Sind spezifische ZNS-Regionen betroffen?

Bildgebende Studien konnten keine oder keine konsistenten strukturellen ZNS-Veränderungen zeigen. Die meisten Veränderungen befanden sich in Hirnarealen, die Teil des sensomotorischen oder limbischen/nozizeptiven Netzwerks sind (22) (23). Mittels funktioneller MRT-Studien (fMRT) konnten Erkenntnisse über ZNS-Regionen gewonnen werden, welche auf eine sensomotorische Dysfunktion bei RLS hinweisen. Diese sollen eine reduzierte funktionelle Konnektivität dopaminergem Stoffwechselwege widerspiegeln, mit einer Adaptation der sensomotorischen Dysfunktion im Thalamus (24). Bemerkenswert ist, dass zwei unabhängige Studien eine Änderung der thalamischen Konnektivität unter dopaminergem Therapie zeigten, die auf einen therapeutischen Effekt hinweisen könnte (25) (26). Bildgebende Verfahren sind weiterhin wichtiger Bestandteil der Forschung, spielen im klinischen Alltag jedoch noch keine relevante Rolle.

#### Zusammenfassung Pathophysiologie

- Die genaue Pathophysiologie des RLS ist bisher unvollständig geklärt.
- Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei welcher der Dopamin- und der Eisenmetabolismus eine relevante Rolle spielen.
- Eine positive Familienanamnese ist v. a. bei Patientinnen und Patienten mit frühem Beginn des RLS häufig, mit einer Häufigkeit zwischen 40 und 92 %. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten Risiko-Loci für RLS identifizieren. MEIS1, BTBD9, SCOR1/MAP2K4, PTPRD und TOX3 sind mit einem erhöhten RLS-Risiko assoziiert.
- Verschiedene Studien weisen auf die Rolle der Hypoxie in der Pathogenese des RLS hin.

### 3 Diagnostik

#### Schlüsselfragen

1. Wer kann ein RLS diagnostizieren?
2. Wie wird ein RLS diagnostiziert?
3. Was sind RLS-Mimics und wie werden sie ausgeschlossen?
4. Ist eine Polysomnographie zur RLS-Diagnosestellung nötig, ausreichend oder hilfreich?
5. Welche Labordiagnostik ist zur RLS-Diagnosestellung nötig, ausreichend oder hilfreich?
6. Welche Assessments (inkl. Fragebögen) sind validiert für RLS?

#### 1. Wer kann ein RLS diagnostizieren?

Das Syndrom der unruhigen Beine ist eine neurologische schlafbezogene Bewegungsstörung, die primär von Schlafexperten und Schlafexpertinnen sowie Neurologen und Neurologinnen diagnostiziert wird, aber auch von jedem Arzt oder jeder Ärztin diagnostiziert werden kann.

#### 2. Wie wird ein RLS diagnostiziert?

Die RLS-Diagnose ist eine klinische Diagnose, die auf den subjektiven Aussagen der Patientin oder des Patienten beruht. Eine ausführliche und gezielte Anamnese, die insbesondere die fünf essenziellen Diagnosekriterien erfragt, ist daher die Basis der Diagnostik. Wo immer möglich, sollten die beobachteten Symptome selbst beschrieben werden, um eine Abgrenzung von anderen Erkrankungen, Zuständen und Symptomen zu erlauben, die denen des RLS gleichen, den sogenannten RLS-Mimics.

In den meisten Fällen ist eine ausführliche und gezielte Anamnese ausreichend, um ein RLS zu diagnostizieren. Herausfordernd wird eine Diagnosestellung, wenn die Kommunikation beeinträchtigt ist, wenn andere Erkrankungen, die zu den Differenzialdiagnosen des RLS gehören, vorliegen oder wenn RLS-Symptome sehr mild und/oder selten sind.

#### 3. Was sind RLS-Mimics und wie werden sie ausgeschlossen?

Seit 2014 ist den vier essenziellen Diagnosekriterien des RLS (Bewegungsdrang der Beine, Besserung mit Bewegung, Auftreten in Ruhe und vornehmlich am Abend und in der Nacht, siehe Kapitel Definition und Klassifikation) ein fünftes Kriterium hinzugefügt worden: Die von der Patientin, vom Patienten beschriebenen RLS-Symptome können nicht vollständig durch die Symptome von anderen gleichzeitig bestehenden Erkrankungen oder Verhaltensweisen erklärt werden. Diese Erkrankungen sind zum einen die Differenzialdiagnosen des RLS (siehe Kapitel Differenzialdiagnosen), zum anderen die sogenannten RLS-Mimics, Erkrankungen, welche die ersten vier essenziellen RLS-Diagnosekriterien erfüllen.

Ein typisches Beispiel für RLS-Mimics sind nächtliche Wadenkrämpfe. Sie treten vornehmlich in Ruhe und in der Nacht auf, sind mit einem starken Bewegungsdrang verbunden und bessern sich durch die Bewegung deutlich. Eine Person mit nächtlichen Wadenkrämpfen würde daher die vier

Hauptkriterien des RLS korrekterweise positiv beantworten, ohne dabei tatsächlich ein RLS zu haben. Dies ist einer der Gründe, warum eine reine Fragebogendiagnostik derzeit nicht ausreichend zuverlässig für die Diagnose des RLS ist. Dieses ist auch der Grund, warum – wo immer möglich – die Patientin oder der Patient gebeten wird, seine möglichen RLS-Symptome zu beschreiben, um eine Abgrenzung von den RLS-Mimics zu erlauben.

Zu den häufigeren RLS-Mimics gehören neben den nächtlichen Wadenkrämpfen auch lagebedingte Dysästhesien, Arthritis, venöse Insuffizienz, Beinödeme und Einschlafmyoklonien.

#### **4. Ist eine Polysomnographie zur RLS-Diagnosestellung nötig, ausreichend oder hilfreich?**

Zur RLS-Diagnosestellung ist die Durchführung einer Polysomnographie weder nötig noch ausreichend, sie kann jedoch hilfreich sein.

Die Polysomnographie ist derzeit die einzige Untersuchung, die die exakte Registrierung von periodischen Beinbewegungen im Schlaf erlaubt (27). Das Auftreten von häufigen periodischen Beinbewegungen ist ein unterstützendes Kriterium in der RLS-Diagnosestellung. Häufige periodische Beinbewegungen finden sich jedoch auch bei einem großen Anteil von Patientinnen und Patienten mit anderen Schlafstörungen wie z. B. Personen mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und auch Personen aus der Allgemeinbevölkerung ohne spezifische Schlafstörungen. Im Allgemeinen steigt die Häufigkeit von periodischen Beinbewegungen im Schlaf mit dem Alter deutlich an, sodass die diagnostische Bedeutung eines Nachweises von periodischen Beinbewegungen abnimmt.

Eine Polysomnographie ist auch dann empfohlen, wenn schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen werden sollen (28). Dies ist dann der Fall, wenn eine schlafbezogene Atemstörung vermutet wird, insbesondere wenn schon Schnarchen oder Atmungspausen beobachtet worden sind, die Patientin/der Patient übergewichtig ist oder über Tagesschläfrigkeit klagt. Unter bestimmten Voraussetzungen ist eine Polysomnographie auch indiziert bei Verdacht auf Parasomnien, Hypersomnien und Insomnien (29). Eine Polysomnographie kann auch dann hilfreich sein, wenn das Ausmaß der Ein- und Durchschlafstörungen deutlich ausgeprägter ist, als es die Schwere der RLS-Symptome vermuten lässt.

#### **5. Welche Labordiagnostik ist zur RLS-Diagnosestellung nötig, ausreichend oder hilfreich?**

Derzeit gibt es keine Labordiagnostik, die zur RLS-Diagnosestellung zwingend erforderlich ist. Es gibt jedoch labordiagnostische Untersuchungen, die in der Differenzialdiagnostik des RLS hilfreich sind (siehe Kapitel Differenzialdiagnostik).

Darüber hinaus ist jedoch eine Bestimmung des Eisenstoffwechsels bei allen Personen mit RLS erforderlich, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose wie auch vor Therapiebeginn und immer dann, wenn es im Verlauf zu einer Verschlechterung der RLS-Symptomatik kommt (30) (31).

Zur ausreichenden Charakterisierung des Eisenstoffwechsels wird die Bestimmung aller folgenden Laborwerte empfohlen: Serumferritin, Transferrin und Transferrinsättigung, Eisen und Eisenbindungskapazität sowie ein Blutbild. Eine Bestimmung der löslichen Transferrin-Rezeptoren ist hingegen weder nötig noch hilfreich. Es wird dringend empfohlen, dass die Blutabnahme morgens



und nüchtern erfolgt, wenn möglich, sollte auch das vorherige Abendessen wenig oder gar kein (rotes) Fleisch enthalten (30).

Zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels bei RLS sind die laboreigenen Referenzwerte nur bedingt geeignet, da die ihr zugrunde liegende Population alle Personen, also auch Personen mit Eisenmangel oder Anämie, einschließt. Gemäß Empfehlungen der Internationalen RLS Study Group (IRLSSG) (30) kann schon bei einer Transferrinsättigung unter 45 % zusammen mit einem Serumferritinwert  $\leq 100 \mu\text{g/l}$  und in Abhängigkeit vom RLS-Schweregrad eine Eisensubstitution erwogen werden (siehe Kapitel Therapie).

## 6. Welche Assessments (inkl. Fragebögen) sind validiert für RLS?

Generell gibt es keine validierten Fragebögen, die zur alleinigen RLS-Diagnosestellung empfohlen werden können, da diese im Allgemeinen sehr sensitiv, aber wenig spezifisch sind\*(32).

Screeningfragebögen können jedoch im Rahmen eines mehrstufigen Verfahrens eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass ein persönliches Gespräch Teil des diagnostischen Prozesses ist.

Zur Diagnosestellung des RLS sind im deutschen Sprachraum bislang vier Verfahren validiert worden, drei davon sind RLS-Screeningfragebögen: a) 3 Fragen, verwendet bei epidemiologischen Untersuchungen (33), b) der RLS-Diagnose-Index (34), c) ein RLS-Screeningfragebogen (35) und der Levodopa-Test (36). Diese Verfahren sind jedoch in den Jahren 2002 bis 2009 publiziert worden und in der Folgezeit nicht weiter unabhängig validiert worden, sodass sie – besonders unter Beachtung der neuen RLS-Kriterien von 2014 – heute nicht mehr zur alleinigen RLS-Diagnosestellung empfohlen werden können.

Zur Erfassung des RLS-Schweregrads und zur Charakterisierung des RLS sind im deutschen Sprachraum drei Assessments validiert worden: die Schweregradskala der Internationalen RLS-Studiengruppe (International RLS Severity Scale – IRLS (37)), die RLS-6-Skalen (38) und die Augmentation Severity Rating Scale (ASRS, (39)). Die Anwendung dieser Skalen ist nur sinnvoll für die Quantifizierung von Symptomen bei bereits diagnostizierten RLS-Patientinnen und -Patienten.

Die IRLS ist eine Interview-Skala, bei dem die RLS-Patientin oder der -Patient bezüglich der RLS-Symptomatik in der letzten Woche befragt wird (37). Die IRLS-Skala besteht aus 10 Fragen, deren Punktwerte aufsummiert werden und kann einen Gesamtscore zwischen 0 und 40 betragen. Anhand des IRLS-Gesamtscores wird der aktuelle RLS-Schweregrad als leicht (1–10), mittelschwer (11–20), schwer (21–30) oder sehr schwer (31–40) eingeteilt (siehe Tabelle 1). Eine Version der IRLS, die von Patientinnen und Patienten selbst ausgefüllt wird, ist kürzlich auch im deutschen Sprachraum evaluiert worden (40).

\* Die allermeisten Personen mit einem RLS werden durch RLS-Screeningfragebögen erkannt, da diese Instrumente eine hohe Sensitivität haben. In der Gruppe der Personen, die durch einen RLS-Screeningfragebogen identifiziert werden, haben jedoch die meisten Personen kein RLS, sondern z. B. RLS-Mimics (niedriger positiver prädiktiver Wert) (32).

Tabelle 1: Schweregradeinteilung nach IRLS-Schweregradskala

| RLS-Schweregradeinteilung anhand der IRLS (Schweregradskala der Internationalen RLS-Studiengruppe) |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Gesamtwert                                                                                         |                       |
| 0                                                                                                  | keine RLS-Beschwerden |
| 1–10                                                                                               | leichtes RLS          |
| 11–20                                                                                              | mittelschweres RLS    |
| 21–30                                                                                              | schweres RLS          |
| 31–40                                                                                              | sehr schweres RLS     |

Die RLS-6-Skalen ergänzen die IRLS durch eine differenzierte Erfassung der RLS-Symptomatik zum Zeitpunkt des Schlafengehens, während der Nacht und während des Tages in Ruhe und bei Bewegung (38).

Die ASRS-Skala beinhaltet die Dokumentation der RLS-Symptomatik vor Therapiebeginn und eine Verlaufsbeobachtung der Symptomatik (39). Durch den Vergleich der Beobachtungen vor und während einer pharmakologischen Behandlung kann eine Augmentation diagnostiziert werden (siehe Kapitel Augmentation).

### Zusammenfassung und Empfehlung Diagnostik

- Das RLS ist eine neurologische sensomotorische Bewegungsstörung, die primär von Neurologinnen und Neurologen, Schlafexpertinnen und Schlafexperten diagnostiziert werden sollte, aber auch von jeder Ärztin oder jedem Arzt diagnostiziert werden kann.
- Die Diagnose des Restless Legs Syndroms soll klinisch gestellt werden, wenn die Diagnosekriterien (siehe Definition und Klassifikation) erfüllt sind.
- Zur RLS-Diagnosestellung ist die Durchführung einer Polysomnographie nicht zwingend erforderlich, sie kann jedoch hilfreich sein, da das Auftreten von gehäuft periodischen Beinbewegungen ein unterstützendes Kriterium in der RLS-Diagnosestellung darstellt.
- Die Polysomnographie sollte durchgeführt werden, wenn schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen werden sollen und unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Verdacht auf Parasomnien, Hypersomnien und Insomnien.
- Die Bestimmung des Eisenstoffwechsels (Serumferritin, Transferrin und Transferrinsättigung, Eisen und Eisenbindungskapazität) und des Blutbilds soll bei allen Personen mit RLS durchgeführt werden, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose und bei Therapiebeginn und immer dann, wenn es im Verlauf zu einer Verschlechterung der RLS Symptomatik kommt.
- Generell gibt es keine Fragebögen, die zur alleinigen RLS-Diagnosestellung empfohlen werden können.
- Screeningfragebögen können jedoch im Rahmen eines mehrstufigen Verfahrens eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass ein persönliches Gespräch Teil des diagnostischen Prozesses

ist.

- Zur Erfassung des RLS Schweregrads und zur Charakterisierung des RLS sind im deutschen Sprachraum drei Assessments validiert worden: die Schweregradskala der Internationalen RLS-Studiengruppe (International RLS Severity Scale – IRLS), die RLS-6-Skalen und die Augmentation Severity Rating Scale (ASRS). Die Anwendung dieser Skalen ist nur sinnvoll für die Quantifizierung von Symptomen bei bereits diagnostizierten Patientinnen und Patienten und sollte zur Verlaufsbeurteilung bei RLS-Patientinnen und -Patienten erfolgen.

## 4 Komorbides Restless Legs Syndrom, Differenzialdiagnosen

### Schlüsselfragen

1. Welche Ursachen von komorbiden RLS-Formen sind wichtig?
2. Welches sind die klinisch relevanten Differenzialdiagnosen des RLS?
3. Welches sind die „Red Flags“, bei denen auch an andere oder zusätzliche Differenzialdiagnosen (Mimics) gedacht werden sollte?
4. Welche diagnostischen Verfahren sind notwendig, um sowohl die komorbiden Formen wie auch die Differenzialdiagnosen des RLS ausreichend zu erfassen?
5. Welche Komorbiditäten oder Ko-Medikationen können RLS verschlechtern?

#### 1. Welche Ursachen von komorbiden RLS-Formen sind wichtig?

Zwischen der ätiologischen Differenzierung der „sekundären“ oder „komorbiden“ RLS-Formen, der Differenzialdiagnose zu RLS-Mimics, den assoziierten Komorbiditäten und Folgekrankheiten bestehen unscharfe Grenzen (40). Oft fehlen wissenschaftliche Studien zu der Frage, ob eine Zweitkrankheit kausal ein RLS provoziert oder wegen gemeinsamen ätiologischen Faktoren gehäuft mit RLS auftritt, ob die Zweitkrankheit selbst ein „RL-like-Syndrom“ verursachen kann oder ob es sich sogar um eine gehäufte Folgekrankheit bei Restless Legs handelt. Eine Polyneuropathie kann sich z. B. durch ein „rein polyneuropathisches“ Bild oder primär in Form eines RLS präsentieren, oder beide Syndrome können gemischt vorliegen. Allein das Vorhandensein mehrerer neurologischer und internistischer Krankheiten erhöht die Inzidenz von Restless-Legs-Beschwerden und lässt vermuten, dass die kumulative Krankheitslast entscheidender ist als das Vorhandensein einer bestimmten Krankheitsursache (42). Zur Frage, ob das Restless Legs Syndrom mit einer erhöhten Mortalität einhergeht oder nicht, existieren widersprüchliche Studien, obschon dies in Anbetracht der gehäuften psychiatrischen und kardiovaskulären Komorbiditäten sowie der gehäuften Suizidgedanken bei RLS-Patientinnen und -Patienten vermutet wird (43).

Die frühere Unterteilung in eine primäre und sekundäre RLS-Form wurde zunehmend infrage gestellt und durch ein Konzept ersetzt, nach welchem das Krankheitsbild RLS durch Interaktionen zwischen genetischen, sozioökonomischen und Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten entsteht (44) (45) (46),

weshalb die Bezeichnung „sekundäres RLS“ durch den neuen Begriff des „komorbiden RLS“ ersetzt wurde. Daraus folgt die praktische Konsequenz, möglichst alle komorbiden Faktoren frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln.

### *Eisenmangel*

Eisenmangel und erniedrigter Ferritinspiegel sind mittlerweile als Komorbidität eines RLS gut bekannt. Möglicherweise erhöht ein Eisenmangel auch das Risiko einer Augmentation (45). Als Ursache eines Eisenmangels im Gehirn wird ein behinderter Eisentransport über die Blut-Hirn-Schranke angenommen (30). Man kann spekulieren, ob in Zukunft der in der MRT oder im Ultraschall gemessene Eisengehalt in gewissen Hirnarealen noch verlässlichere Informationen über das wahre Eisendefizit bringen wird (47).

Die bei Dialyse-Patientinnen und -Patienten beobachteten erniedrigten Eisenspiegel wurden als Risikofaktor für das Auftreten eines RLS interpretiert (48). Inwieweit bei Schwangeren die Verstärkung von RLS-Beschwerden pathophysiologisch mit einem Eisenmangel erklärt werden kann, ist bislang nicht abschließend geklärt. Bei Patientinnen und Patienten mit ADHS, welche gleichzeitig an RLS litten, wurde gehäuft ein erniedrigter Eisenspiegel nachgewiesen (49).

### *Urämie und Lebererkrankungen*

Etwa ein Viertel aller Patientinnen und Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz leidet unter einem RLS (50). In welchem Ausmaß sich die RLS-Beschwerden nach einer Nierentransplantation bessern können, hängt stark von der Funktion des Transplantats ab. Eine systematische Metaanalyse zeigte auch bei chronischen Lebererkrankungen eine erhöhte Prävalenz von RLS (51).

### *Angststörungen, Depression, Demenz*

Bei RLS-Patientinnen und -Patienten werden gehäuft auch Angststörungen und/oder depressive Störungen diagnostiziert (43). Ob es sich hierbei um eine Assoziation wegen ähnlicher Ursachen (Genetik, Dopaminmangel) oder um einen kausalen Zusammenhang handelt, ist derzeit nicht klar. Bei der agitierten Depression bestehen ein vermehrter Bewegungsdrang und eine generelle innere Unruhe, aber keine Akzentuierung in den Beinen und keine zirkadiane Rhythmik. Eine motorische Unruhe besonders gegen Abend wird bei dementen Personen im Rahmen des „Sun Downing Syndroms“ beobachtet, was bis zur Schlaf-Wach-Umkehr führen kann. Da diese Form der Unruhe v. a. in Alters- und Pflegeheimen oft auch mit Neuroleptika therapiert wird, ist die Abgrenzung vom RLS besonders wichtig, weil Neuroleptika bekanntlich bei RLS kontraindiziert sind.

### *Polyneuropathie*

Die Polyneuropathie (PNP) kann RLS-ähnliche Symptome (RLS-Mimics) hervorrufen oder sich in Form eines komorbiden RLS präsentieren (41) (52). In elektrophysiologischen Studien wurden sehr unterschiedliche Häufigkeiten von 5–54 % in PNP-Patientinnen und -Patienten gefunden, welche die diagnostischen Kriterien für RLS erfüllten (52). Die großen Unterschiede sind vermutlich durch die unterschiedlichen Ursachen der PNP, aber auch durch oft erschwerte Anamnese bei komorbider PNP bedingt. Eine kontrollierte Studie an Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathien ergab nur in

der Subgruppe der hereditären Polyneuropathien eine statistisch erhöhte Prävalenz an RLS von 19,4 % (53). In anderen Studien wurden aber auch bei erworbenen Ursachen eine erhöhte Prävalenz an RLS beschrieben, wie z. B. bei der diabetischen (Small-Fiber)-PNP, bei der Kryoglobulinämie, bei der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (v. a. Typ 2), bei den hereditären Ataxien (v. a. SCA Typ 3, Friedreich-Ataxie), beim fragilen X-Syndrom, bei der chronisch-inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) sowie bei Patientinnen und Patienten nach Poliomyelitis. Die hohe Prävalenz von RLS besonders bei schmerzhaften Polyneuropathieformen hat zur Hypothese einer zentralen Sensitivierung geführt. Es wird vermutet, dass eine subklinische PNP-Form sogar bei vermeintlich idiopathischem RLS ursächlich eine Rolle spielen könnte (54).

Eine besondere Bedeutung hat die sog. Small-Fiber-Polyneuropathie, bei welcher vorwiegend die dünnen, nicht bemerkten Nervenfasern betroffen sind. Einerseits ist diese Form der Polyneuropathie v. a. zu Beginn klinisch schwieriger zu erkennen und andererseits existieren Hinweise, dass sie als ein komorbides RLS vorliegt (55).

Zum RLS im Rahmen anderer neurologischer und internistischer Erkrankungen siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: RLS bei anderen neurologischen oder internistischen Erkrankungen (46)**

| RLS bei neurologischen Erkrankungen              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RLS und idiopathisches Parkinson-Syndrom         | Es existieren mittlerweile ausreichend Studien und Metaanalysen, die darstellen, dass die Gesamt-Prävalenz des RLS beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) erhöht ist (56) (44) (57).                                                                                                                                                          |
| RLS und atypische Parkinson-Syndrome             | Die Multisystematrophie (MSA) zeigt in den bislang publizierten Studien unterschiedliche Prävalenzen eines RLS zwischen 5 % und 28 % (56). Die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) zeigt ebenfalls eine erhöhte Prävalenz für ein RLS, wogegen bislang für die kortikobasale Degeneration keine erhöhte Prävalenz gezeigt werden konnte (56). |
| RLS und essenzieller Tremor                      | Die Prävalenz wird mit bis zu 33 % angegeben (56).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| RLS und hereditäre Ataxien                       | Für die Friedreich-Ataxie, die spinozerebelläre Ataxie SCA3 (Machado-Joseph-Ataxie), die SCA6 und SCA7 wurde in verschiedenen Studien eine erhöhte RLS-Prävalenz nachgewiesen (56).                                                                                                                                                                |
| Multiple Sklerose und andere spinale Affektionen | Die Prävalenz von RLS bei MS wird mit 13 bis 65 % angegeben (58). Die Prävalenz für RLS ist beim Vorliegen spinaler MS-Herde besonders erhöht.                                                                                                                                                                                                     |
| Migräne und RLS                                  | In systematischen Reviews wurde eine mittlere Prävalenz um 15–20 % errechnet (59).                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Narkolepsie                                      | Narkolepsie-Patientinnen und -Patienten leiden auch gehäuft an RLS (60).                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| RLS bei internistischen und anderen Erkrankungen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Chronische Schmerzen                             | Bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen und Fibromyalgie leidet ca. ein Drittel an RLS (61). Patientinnen und Patienten mit Myalgien beschreiben RL-ähnliche Symptome, welche oft nicht alle diagnostischen RLS-Kriterien erfüllen.                                                                                               |
| Schilddrüsenerkrankungen                         | Es wird vermutet, dass Schilddrüsenfunktionsstörungen, vor allem die Hyperthyreose, aber auch die Hypothyreose nach behandelter Hashimoto-Thyreoiditis, zu einer Verschlechterung von RLS-Beschwerden                                                                                                                                              |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | führen können, auch wenn dies nicht die RLS-Ursache ist (62).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) und obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) | Die Prävalenz von RLS ist bei COPD-Patientinnen und -Patienten erhöht (63).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen                                       | Mehrere, aber nicht alle epidemiologischen Studien zeigten eine Assoziation zwischen RLS einerseits und arterieller Hypertonie bzw. kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen andererseits (42) (46).                                                                                                                                                                                                                                |
| Hautkrankheiten                                                                         | Bei der Psoriasis wurde für RLS nach den üblichen diagnostischen Kriterien eine Prävalenz um 15 % gefunden, bei der atopischen Dermatitis in einer Studie sogar um 40 % (64) .                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Reizdarm und Reizblase                                                                  | Bei Patientinnen und Patienten mit einem Reizdarmsyndrom wurde bei bis zu einem Viertel auch ein RLS diagnostiziert, welches alle diagnostischen Kriterien erfüllt. Sowohl bei der Zöliakie wie auch beim Morbus Crohn wurde eine gehäufte Prävalenz von RLS bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten beschrieben. Zwischen RLS und dem Reizdarmsyndrom besteht eine bidirektionale Beziehung mit gehäuftem gleichzeitigem Vorkommen (65). |
| Vitamin-D-Mangel                                                                        | In einigen Studien an RLS-Patientinnen und -Patienten wurde ein reduzierter Vitamin-D-Wert im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt, wobei die Substitution nicht in allen Studien auf die RLS-Beschwerden gewirkt hat (66).                                                                                                                                                                                                    |

## 2. Welches sind die klinisch relevanten Differenzialdiagnosen des RLS?

### *Beschwerden bei Polyneuropathie (PNP) im Vergleich zu RLS*

Die Parästhesien beginnen bei der PNP meistens symmetrisch sockenförmig an den Füßen, während RLS-Beschwerden meistens auf Höhe der Unterschenkel beginnen. Die Beschwerden bei PNP werden üblicherweise als Ameisenlaufen, Taubheitsgefühl oder Brennen beschrieben und oberflächlich in der Haut lokalisiert. Beim RLS werden die Symptome viel eher in der Tiefe in den Muskeln, im Knochen oder in den Gelenken lokalisiert. Obwohl die sensiblen Symptome nachts im Bett auch bei PNP zunehmen können, sodass die Bettdecke kaum ertragen wird, sind diese gewöhnlich auch tagsüber vorhanden und durch Bewegung kann in der Regel keine vollständige und anhaltende Erleichterung erzielt werden. Bei der klinischen Untersuchung findet man einen herabgesetzten Vibrationssinn und fehlende Achillessehnen-Reflexe, die Bestätigung der Diagnose erfolgt mittels neurophysiologischer Methoden.

Eine häufige Präsentation einer „Small-Fiber“-Neuropathie ist das „Burning Feet Syndrome“ (BFS). Die brennenden Dysästhesien oder Kribbelparästhesien, ein Schwere- oder Schwellungsgefühl treten in aller Regel symmetrisch auf und betreffen vorwiegend die Fußsohlen. Häufig wird über eine Verstärkung der Symptomatik durch Wärme oder Bewegung resp. eine Besserung der Beschwerden durch kühlende Bäder und ruhiges Hochlagern der Beine berichtet. Ähnlich wie beim RLS akzentuieren sich die Beschwerden des BFS in der zweiten Tageshälfte und v. a. nachts.

Die Patientinnen und Patienten berichten, dass sie die Wärme unter der Bettdecke nicht mehr ertragen, und sie müssen ähnlich wie RLS-Betroffene deswegen das Bett verlassen, um ein kaltes Fußbad zu nehmen. Die wichtigste und häufigste Ursache des BFS ist der Diabetes mellitus, welcher im Frühstadium oft nur durch einen pathologischen Glukose-Belastungstest erkennbar ist. Klinisch findet man oft lediglich einen leicht herabgesetzten Vibrationssinn.

Weitere Differenzialdiagnosen siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3: Differenzialdiagnosen/RLS-Mimics (41) (68)**

| Differenzialdiagnosen/RLS-Mimics                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| positional discomfort                           | unangenehme ziehende Schmerzen in den Gelenken nach längerem Sitzen in derselben Position, aber nicht im Liegen, mit Erleichterung durch einfachen Positionswechsel                                                                                                                                                                                                       |
| enger Spinalkanal, Radikulopathien              | Belastungsabhängige Rückenschmerzen, zum Teil mit Ausstrahlung, hauptsächlich beim Abwärtsgehen oder beim Liegen in Rückenlage. Linderung beim Hinsetzen oder Einnehmen einer gebückten Haltung                                                                                                                                                                           |
| Claudicatio intermittens                        | Schmerzzunahme beim Gehen, Erleichterung beim Stillstehen, Sitzen oder Hinlegen. Kein Bewegungsdrang, keine zirkadiane Rhythmik                                                                                                                                                                                                                                           |
| Varikosis                                       | Zunahme der Beschwerden beim längeren Stehen, Erleichterung beim Hochlagern, oft objektive Befunde des chronisch venösen Symptomenkomplexes                                                                                                                                                                                                                               |
| Arthrose/Arthritis                              | Symptomatik vorwiegend im Gelenkbereich, Zunahme bei Belastung, keine zirkadiane Rhythmik                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Morton-Neuralgie/ Tarsaltunnelsyndrom           | Belastungsabhängige brennende Schmerzen in umschriebenem Innervationsgebiet am Fuß bei Pseudoneurom eines N. digitalis, selten bilateral. Keine zirkadiane Rhythmik und keine Besserung durch Bewegung                                                                                                                                                                    |
| willentliche Fußbewegungen (Fußklopfen/ Wippen) | Rhythmisches Wippen mit den Füßen bei Langeweile oder in ängstlichen Zuständen. Keine sensiblen Beschwerden, kein Bewegungsdrang. Keine zirkadiane Symptomatik                                                                                                                                                                                                            |
| Einschlafstereotypien                           | rhythmische Bewegungen des Kopfes (Jactatio capitis) oder des Körpers (Jactatio corporis) im Wachzustand unmittelbar vor dem Einschlafen, ohne sensible Beschwerden, aber mit starkem Bedürfnis, die Bewegungen auszuführen                                                                                                                                               |
| Fußtremor                                       | rhythmische Bewegungen der Füße, einseitig, beidseitig oder seitenalternierend                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tic-Krankheiten                                 | Ähnlich wie beim RLS können die unwillkürlichen Stereotypien bei den Tic-Krankheiten nur für eine begrenzte Zeit willentlich unterdrückt werden und eine zunehmende innere Spannung zwingt letztendlich dazu, die Bewegung zuzulassen, was zur Linderung führt. Verstärkung bei Anspannung und Stress und Abnahme in entspannter Umgebung. Keine zirkadiane Abhängigkeit. |
| hypotensive Akathisie                           | Bei Patientinnen und Patienten mit orthostatischer Hypotonie auftretende, innere Unruhe im Sitzen, Akzentuierung in den Beinen möglich. Erleichterung durch Umhergehen. Keine Beschwerden im Liegen, keine zirkadiane Rhythmik                                                                                                                                            |
| orthostatischer Tremor                          | Subjektiv „Schwindel“ oder Standunsicherheit ausschließlich bei längerem Stillstehen, verschwindet beim Gehen, beim Sitzen oder beim Liegen. Keine sensiblen Sensationen, keine zirkadiane Rhythmik                                                                                                                                                                       |
| Einschlafmyoklonus                              | Isolierte Zuckung des ganzen Körpers mit Betonung der Beine unmittelbar vor dem Einschlafen. Besonders gehäuft in unbequemer Stellung z. B. im Sitzen und unter Stimulantien (Koffein, Ritalin). Die Zuckung kann von kurz dauernden sensiblen Sensationen begleitet sein, kein Bewegungsdrang. Wichtig ist eine Abgrenzung von                                           |



|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | periodischen Beinbewegungen im Wachzustand (PLMW)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| propriospinaler Myoklonus                              | Ähnlich wie Einschlafmyoklonus, aber repetitiv und rumpfbetont (z. B. Klappmesser-Phänomen). Neben spinalen Läsionen oder einer gestörten supraspinalen Inhibition wurde teilweise eine funktionelle Ursache vermutet.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Faszikulationen, Myokymien                             | Gutartige Faszikulationen ohne Muskelschwäche sind v. a. an den Wadenmuskeln häufig. Myokymien treten fokal v. a. periokulär sporadisch bei Schläfrigkeit auf. Lokalisation der Beschwerden klarer umschrieben als RLS                                                                                                                                                                                                                                        |
| painful legs and moving toes                           | Permanente, irreguläre wippende Bewegungen der Zehen, seltener der Finger um 1–2 Hz, welche nicht begleitet sind von Bewegungsdrang, bei Bewegung eher zunehmen und nur für kurze Zeit willkürlich unterdrückt werden können. Keine sensiblen Beschwerden, kein zirkadianer Rhythmus                                                                                                                                                                          |
| nächtliche Wadenkrämpfe                                | Meist plötzliche Kontraktion eines einzigen Muskels, meistens Waden- oder Fußmuskeln, oft aus dem Schlaf heraus. Eine sekundäre Ausbreitung auf weitere Muskeln ist häufig. Erleichterung durch Dehnen oder Umhergehen                                                                                                                                                                                                                                        |
| Akathisie                                              | Kombination aus Bewegungsunruhe – insbesondere der Beine – in Verbindung mit innerer Unruhe. Die Betroffenen haben Schwierigkeiten, eine ruhige Position im Sitzen und im Stehen beizubehalten, und müssen entweder aufstehen, herumgehen, ständig das Standbein wechseln oder im Sitzen ständig die Beine bewegen oder den Oberkörper nach vorn und hinten schaukeln. Keine Missempfindungen, keine zirkadiane Rhythmik und meist auch keine Schlafstörungen |
| Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) | Bewegungsdrang bei innerer Unruhe, wobei Einschlafschwierigkeiten und gehäufte PLMS vorkommen. Keine sensiblen Beschwerden. Übergänge zu RLS und eine genetische Verwandtschaft zwischen den beiden Krankheiten sind aber möglich.                                                                                                                                                                                                                            |
| Restless Genital Syndrom                               | Die unangenehmen Sensationen sind nicht in den Beinen, sondern im Genitale lokalisiert, welche ebenfalls hauptsächlich in Ruhe gegen Abend auftreten und durch Aktivität (inkl. sexuelle Tätigkeiten) gelindert werden. Keine Lustgefühle. Oft assoziiert mit typischen RLS-Beschwerden                                                                                                                                                                       |

### 3. Welche sind die „Red Flags“, bei denen auch an andere oder zusätzliche Differenzialdiagnosen (Mimics) gedacht werden sollte?

1. oberflächliche anstatt tiefliegende Sensationen (Polyneuropathie, siehe oben)
2. Eng umschriebene Lokalisation (einzelner Muskel, umschriebenes Dermatom) ist verdächtig auf Muskelkrämpfe oder Nerven-Kompressionssyndrome
3. Ein Bewegungsdrang, bedingt durch eine innere Unruhe, die den ganzen Körper betrifft, ist verdächtig auf eine Akathisie.
4. Belastungsabhängige Schmerzen in den Beinen sprechen für eine Claudicatio oder Arthrose, Rückenschmerzen für einen engen Spinalkanal.
5. Ein- oder Durchschlafstörungen ohne eindeutige Relation zu typischen RLS-Beschwerden sind verdächtig auf eine psychophysiologische Insomnie, welche auch beim behandelten RLS persistieren kann, oder können Hinweis auf eine affektive Störung sein.
6. Beschwerden im Sitzen, aber nicht im Liegen, lassen an orthostatische oder haltungsbedingte Ursachen denken.

7. Wenn motorische Phänomene (Zuckungen, rhythmische Bewegungen) gegenüber subjektiven Sensationen im Vordergrund stehen, sollte man an Krämpfe, Myoklonien oder stereotype Bewegungsstörungen denken.

#### 4. Welche diagnostischen Verfahren sind notwendig, um sowohl die komorbiden Formen wie auch die Differenzialdiagnosen des RLS ausreichend zu erfassen?

In einem ersten Schritt genügt die umfassende Anamnese, welche das Erfragen von Gebrauch von ungünstigen Genussmitteln und kontraindizierten Medikamenten einschließt. Eine begrenzte Anzahl von Laboruntersuchungen ist sinnvoll, welche idealerweise nüchtern erfolgen sollten (siehe auch Kapitel 3.5):

1. Hämatologie
2. Elektrolyte inkl. Ca, Mg
3. Eisenstatus (Serumferritin, Transferrinsättigung, Eisen und Eisenbindungskapazität)
4. Nieren- und Leberfunktionsparameter
5. TSH, ev. T3/T4
6. B12, Folsäure
7. Nüchtern glukose, HbA1c
8. evtl. Schwangerschaftstest

Weitergehende Zusatzuntersuchungen im Schlaflabor auf neurologischem, rheumatologischem oder psychiatrischem Fachgebiet sind nur nötig, wenn klinische Hinweise für schwerwiegende Komorbiditäten bestehen (siehe oben). Das diagnostische Vorgehen und die Nutzung der PSG sind im Kapitel 3 dargestellt.

Die Untersuchung auf das Vorliegen einer Polyneuropathie (PNP) ist bei Vorliegen von entsprechenden klinischen Hinweisen sinnvoll. Diese sieht primär eine Elektroneurographie vor, die bei Nachweis einer PNP eine weitere ätiologische Diagnostik erfordert. Eine Small-Fiber-Neuropathie wird aber in der Elektroneurographie verpasst und erfordert die Durchführung spezieller Diagnosemethoden (siehe Leitlinie „Diagnostik und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“) (69).

#### 5. Welche Komorbiditäten oder Ko-Medikationen können RLS aggravierend?

Eine aktuelle Medikamentenanamnese ist zur Eingrenzung der RLS-Beschwerden notwendig. Neuroleptika wirken antidopaminerg und führen deswegen zu einer Verstärkung eines vorbestehenden RLS oder können ein solches auslösen. Anekdotisch wurde auch bei Antiemetika, Antihistaminika und bei Lithium eine Aggravation von RLS-Beschwerden beschrieben. Antidepressiva können ein RLS auslösen oder verstärken, der größere Teil der depressiven RLS-Patientinnen und -Patienten profitiert aber von einer Behandlung mit Antidepressiva. Das größte Risiko besteht bei Mirtazapin und evtl. bei Citalopram, Paroxetin, Venlafaxin oder anderen SSRI-Antidepressiva. Bupropion führte nicht zu einer Verschlechterung des RLS, aber zu einer Abnahme von PLMS, und bei

Trazodon, Nefazodon und Doxepin wurde in den wenigen Studien zumindest keine Zunahme von PLMS beobachtet, weshalb diese Antidepressiva auch bei RLS verträglich sein sollten (66).

Ein Bewegungsdrang mit innerer Unruhe kann auch bei gewissen Intoxikationen (z. B. Crack-Dancer's-Syndrom bei Kokainabusus) auftreten. Besonders wichtig ist die Abgrenzung von RLS-Beschwerden zum „Dopamin- oder Serotonin-Überstimulations-Syndrom“.

Ob Genussmittel wie Kaffee, Alkohol oder Nikotin die RLS-Beschwerden verschlechtern oder sogar lindern, ist nach wie vor nicht in größeren wissenschaftlichen Studien geklärt worden (41) (70).

#### **Zusammenfassung und Empfehlungen komorbides RLS, Differenzialdiagnosen**

- Die frühere Unterteilung in primäre und in sekundäre RLS-Formen wurde durch ein Konzept ersetzt, nach welchem das Krankheitsbild RLS durch Interaktionen zwischen genetischen, sozioökonomischen und Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten entsteht, weshalb die Bezeichnung „sekundäres RLS“ nicht mehr verwendet werden soll.
- Zur Differenzialdiagnose des RLS werden neben der ausführlichen Anamnese (entspr. Diagnosekriterien) die üblichen neurophysiologischen Untersuchungen wie Neurographie und Elektromyographie eingesetzt.
- Alle komorbiden Faktoren und Erkrankungen sollen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (siehe Tabelle 2).
- RLS-Differenzialdiagnosen sollen erkannt und spezifisch behandelt werden (siehe Tabelle 3).

## 5 Therapie

### Schlüsselfragen

1. Warum sollte ein RLS behandelt werden?
2. Wann sollte ein RLS behandelt werden?
3. Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?
4. Welche nicht medikamentösen Therapieoptionen sind möglich und sinnvoll und stehen zur Verfügung?

#### 1. Warum sollte ein RLS behandelt werden?

Das Restless Legs Syndrom hat mit 5–10 % der Bevölkerung eine der höchsten Prävalenzen neurologischer Erkrankungen in Westeuropa und den USA (71). Aufgrund fehlgeleiteter und verzögerter Diagnosestellungen und Therapien einerseits sowie Therapiekomplicationen wie Augmentation andererseits stellt das RLS eine hohe sozioökonomische Belastung für die Gesundheitswesen westeuropäischer Länder dar (72). Grundsätzlich ist der Leidensdruck der Patientinnen und Patienten ausschlaggebend für den Beginn einer Therapie. Außerdem weist eine zunehmende Anzahl von Studien auf eine Assoziation von RLS mit kardiovaskulären Erkrankungen hin (73–75), sodass eine suffiziente RLS-Behandlung auch mögliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie den nächtlichen Blutdruckanstieg oder die Steigerung der Herzfrequenz reduzieren kann (73).

#### 2. Wann sollte ein RLS behandelt werden?

Das entscheidende Kriterium für die Indikation zur Behandlung des RLS ist die Beeinträchtigung der Lebens- und Schlafqualität aufgrund von imperativem Bewegungsdrang, Schmerz, Insomnie wie auch von Tagesmüdigkeit. Bei Patientinnen und Patienten mit komorbiden Erkrankungen (kardiovaskulär, psychiatrisch, obstruktives Schlafapnoesyndrom) und RLS sollte eine Behandlung dieser Komorbiditäten sorgfältig überprüft werden (siehe Kapitel 4). Sind die Diagnosekriterien des RLS erfüllt, Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten erkannt und adäquat behandelt, wird eine intermittierende oder eine kontinuierliche Therapie mit einer Dosis, so niedrig wie möglich, durchgeführt. Die kontinuierliche Behandlung sollte in möglichst niedriger Dosierung und so spät wie möglich erfolgen.

#### 3. Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?

Vor Beginn einer medikamentösen Therapie des RLS sollten komorbide Erkrankungen identifiziert und spezifisch behandelt werden (siehe Kapitel Komorbides Restless Legs Syndrom, Differenzialdiagnose), zudem sollten Komedikationen, die RLS-Beschwerden verstärken können, möglichst umgestellt werden.

### Substanzen mit ausreichender Evidenz zum Wirksamkeitsnachweis

#### Eisen

Eine in 2019 publizierte Metaanalyse nach den Maßgaben der Cochrane Collaboration, die zehn zwischen 2004 und 2017 veröffentlichte Studien zur Eisenbehandlung des RLS (sieben Studien

intravenöse Applikation, drei p. o.-Applikation) umfasste, zeigte eine niedrige bis mäßige Überlegenheit der Eisenbehandlung mit einer signifikanten Verbesserung des RLS-Schweregrads im Vergleich mit Placebo bei mäßiger Evidenz, auch wenn die Ferritinwerte zu Studienbeginn normal waren (76). Im Expertenkonsens wurde für den deutschsprachigen Raum ein Serumferritin von  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder eine Transferrinsättigung von 20 % oder weniger für die generelle Indikation der Eisensubstitution, entweder oral oder intravenös, festgelegt. Sollte sich unter einer oralen Therapie kein Anstieg des Serumferritinwerts erreichen lassen, sollte frühzeitig eine intravenöse Therapie begonnen werden, Gleiches gilt bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für eine orale Eisensubstitution. Für die orale Administration wird Eisen-II-Sulfat\* eingesetzt (30). Die Nebenwirkungen der deshalb häufig abgebrochenen oralen Eiseneinnahme sind v. a. gastrointestinal mit Obstipation und Übelkeit.

Die intravenöse Eisengabe sollte bei oraler Eisenunverträglichkeit oder mittel- bis schwergradigem RLS mit Ferrocarmaltose (FCM) erfolgen, wobei das Ferritin nicht mehr als 300  $\mu\text{g}$  betragen soll und die Transferrinsättigung nicht über 40 % liegen soll, um eine mögliche Eisenüberlagerung (Kumulation von Eisen in der Leber) zu vermeiden.

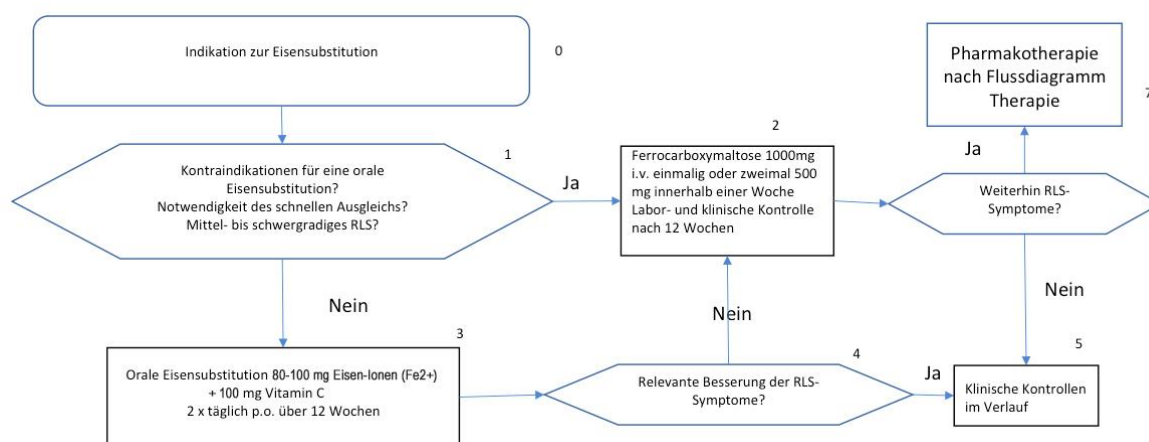
Zwölf Wochen nach i. v.-Administration von FCM sollte eine Laborkontrolle der Eisenstoffwechselparameter erfolgen, um einen möglichen Abfall des Ferritinspiegels bei persistierenden oder sich verschlechternden Beschwerden zu erfassen. Eine klinische Evaluation sollte ebenfalls zu diesem Zeitpunkt erfolgen, weil nach zwölf Wochen in einer RCT eine signifikante Verbesserung der RLS-Symptomatik berichtet wurde (77).\*\*

\* 325 mg Eisen-II-Sulfat ((entspricht 65 mg Eisen-Ionen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (US-Präparate); entspricht 80 bis 100 mg Eisen-Ionen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (Präparate in Deutschland, Österreich und der Schweiz))

\*\* Unter i.v.-Administration von hochmolekularen Eisendextranen können anaphylaktische Reaktionen auftreten, weshalb diese aufgrund des „nicht akzeptablen Risikos“ nicht eingesetzt werden sollten (78). Hochmolekulare Eisendextrane sind in Deutschland allerdings nicht mehr zugelassen und somit auch nicht verfügbar.

Zur Behandlung des RLS sollte primär Eisen eingesetzt werden. Auch bei einer Symptomverschlechterung des RLS im Behandlungsverlauf oder bei einer Augmentation sollte nach diesen Maßgaben eine Eisensubstitution reevaluiert werden (siehe Kapitel Augmentation).

Abbildung 1: Algorithmus Eisensubstitution



### Non-Ergot-Dopaminagonisten

Die zur Behandlung von RLS in Deutschland zugelassenen Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin sind Medikamente der ersten Wahl. Die orale Behandlung mit Pramipexol und Ropinirol in nicht retardierter Aufbereitungsform hat dabei den Vorteil eines schnelleren Wirkungseintritts, ist aber zugleich kürzer wirksam als das transdermal applizierte Rotigotin. Dies ist über 24 h kontinuierlich wirksam, wovon insbesondere Patientinnen und Patienten mit RLS-Symptomen auch im Tagesverlauf profitieren. Alternativ kann auch die retardierte Aufbereitungsform von Pramipexol oder Ropinirol verabreicht werden. Deren Wirksamkeit wurde für RLS jedoch nicht in systematischen Studien untersucht und ist damit nicht nachgewiesen; sie müssen bei fehlender Zulassung in Deutschland, Österreich und der Schweiz off-label verordnet werden. Die Eindosierung von Dopaminagonisten sollte mit der niedrigsten Dosis erfolgen und dann nachfolgend individuell zur optimalen Symptomlinderung titriert werden. Dabei sollte jedoch die für RLS empfohlene Höchstdosis (siehe unten) jeweils nicht überschritten werden. In Österreich ist Ropinirol rezeptierbar und erstattungsfähig, der Einsatz beim RLS jedoch off-label.

Typische Nebenwirkungen von Dopaminagonisten, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung, sind neben Ödemen Übelkeit orthostatische Dysregulation, Schwindel und Benommenheit (79). Bei Persistieren schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen trotz Antiemetikagabe (Domperidon) sollte der Dopaminagonist abgesetzt und umgestellt werden.

Nebenwirkungen im Rahmen der bei RLS relativ niedrig dosierten Dopaminagonisten, über die vor Therapieeinleitung zwingend aufgeklärt werden muss, sind Impulskontrollstörungen wie Libidosteigerung, Kauf-, Spiel- oder Esssucht (80), bei deren Auftreten der Dopaminagonist jedoch abgesetzt werden muss. Unter einer stabilen Dopaminagonistentherapie (durchschnittliche Pramipexoläquivalenzdosis 0,52 mg) zeigten 12,4 % der RLS-Patientinnen und -Patienten eine Impulskontrollstörung mit zwanghaftem Essen, Kauf von Nahrungsmitteln oder Bekleidung, Trichotillomanie oder Glücksspiel (81).

Eine weitere, selten auftretende Nebenwirkung sind einerseits gesteigerte Wachheit nachts und andererseits Tagesmüdigkeit sowie Schlafattacken am Tage, bei denen das Führen eines Kfz oder die Ausführung von Tätigkeiten mit potenziellem Verletzungsrisiko unterlassen werden müssen und das Präparat sofort abgesetzt werden sollte.

Grundsätzlich sollte nur eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten durchgeführt werden. Rotigotin-Pflaster sollten nach einer vorangegangenen allergischen Reaktion nicht wieder eingesetzt werden. Sollte eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten nicht ausreichend sein, kann eine Monotherapie mit einem Gabapentinoid oder eine Kombinationstherapie eines Dopaminagonisten mit einem Opioid und/oder einem Gabapentinoid erfolgen. Deren Zusammenstellung und Dosierung bei der Kombinationstherapie müssen jedoch im individuellen Fall erfolgen, ohne dass hier konkrete Empfehlungen gegeben werden können, da diesbezüglich keine Studiendaten vorliegen (82).

### *Rotigotin*

Die RLS-Zulassung besteht beim Rotigotin-Pflaster für Dosierungen von 1 bis 3 mg. Die empfohlene Dosis beträgt dabei 2 mg, weil in der Zulassungsstudie eine weitere Aufdosierung auf 3 mg keine signifikante Verbesserung in der IRLS (RLS-Schweregrad) gezeigt hat (83). Die Ausscheidung von Rotigotin erfolgt überwiegend renal, dennoch waren auch Dosisanpassungen unter Hämodialyse bei Niereninsuffizienz im Endstadium nicht notwendig (67). Häufigste Nebenwirkung ist eine lokale Hautunverträglichkeitsreaktion an den Applikationsstellen. Eine Metaanalyse (84) berichtete niedrigere Augmentationsraten unter transdermaler Behandlung mit Rotigotin (1, %, 7 Studien) im Vergleich zu einer oralen Dopaminagonistenbehandlung (7,2 %, 48 Studien). In einer RCT konnte unter Rotigotin-Pflaster mit moderatem bis schwergradigem RLS eine signifikante Senkung nächtlicher PLMS-assoziierter Herzfrequenzzunahmen und nächtlicher PLMS-assoziierter systolischer Blutdruckanstiege beobachtet werden (85).

### *Ropinirol*

Die empfohlene Dosierung von Ropinirol soll initial 0,25 mg betragen und dann in Abhängigkeit von der Symptomlinderung und Verträglichkeit bis 2 mg aufdosiert werden, eine Zulassung besteht bis zu einer Maximaldosis von 4 mg (82). Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse hat Ropinirol-assozierte Übelkeit eine Prävalenz von bis zu 37 % bei Patienten mit RLS (86). Ropinirol wird hepatisch über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert (87), das durch Nikotin induziert und durch Raucherentwöhnung herunterreguliert wird (88), sodass bei Ropinirolbehandlung bei gleichzeitigem Gebrauch von Nikotin ein Dosismonitoring erforderlich sein kann (89).

### *Pramipexol*

Dieser ebenfalls nicht ergoline Dopaminagonist soll mit einer empfohlenen Initialdosis von 0,18 mg eindosiert werden und dann zur Prävention einer Augmentation möglichst niedrig gehalten werden. Die Richtlinien einer Task Force aus IRLSSG, EURLSSG und RLS-Stiftung empfehlen, dass Pramipexol bis zu einer Gesamttagesdosis von maximal 0,52 mg auftitriert werden soll (82). In einer Arbeit von Allen et al. (2014) (90) war als Maximaldosis 0,50 mg pro Tag verabreicht worden, die jedoch bereits eine Augmentation erzeugen konnte. Die Ausscheidung von Pramipexol erfolgt renal, weshalb bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen sollte.



*Ergot-Dopaminagonisten*

Seit der letzten RLS-Leitlinie in 2012 sind keine neuen Studien zum Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin erschienen, der aufgrund von fibrotischen Herzklappenveränderungen unter Cabergolinbehandlung gegenwärtig zur RLS-Behandlung nicht indiziert ist.

*Levodopa*

Mehrere randomisierte, doppelblind kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Levodopa zur Behandlung des RLS nachgewiesen und Levodopa/Benserazid ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Therapie des RLS zugelassen. Aufgrund der hohen Augmentationsraten bei täglich verabreichten Levodopa-Dosierungen, insbesondere bei Dosen  $\geq 200$  mg, soll Levodopa nicht mehr zur kontinuierlichen Therapie eingesetzt werden, wie auch in bereits mehreren internationalen Konsensus-Leitlinien empfohlen (78). Levodopa sollte nur noch zu diagnostischen Zwecken (36) und zur intermittierenden Therapie mit maximal 100 mg aufgrund des Risikos exzessiver Selbstmedikation eingesetzt werden.

*Gabapentinoide*

In Deutschland besteht keine Zulassung zur RLS-Behandlung für die Gabapentinoide Pregabalin und Gabapentin. Gabapentin ist bei RLS wirksam mit einer Dosis von 800 mg und bei urämischem RLS mit 200 mg (78) und soll mit einer Dosierung so niedrig wie möglich bis maximal 1800 mg, verteilt auf mehrere Einzelgaben pro Tag, auftitriert werden. Pregabalin ist bei moderatem bis schwergradigem RLS wirksam bei Dosierungen zwischen 150 und 450 mg bei jeweils einmaliger Einnahme eine bis drei Stunden vor dem Zubettgehen (78). Beide Substanzen werden renal eliminiert, weshalb bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen sollte.

Beide Pharmaka binden an eine Untereinheit von Kalziumkanälen ( $\alpha 2\delta$ -Rezeptoren) und bewirken dadurch einen verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle. Dadurch werden weniger exzitatorische Transmitter freigesetzt, was zu einer verminderten neuronalen Aktivität führt. Dieser Mechanismus liegt möglicherweise der antikonvulsiven, der anxiolytischen wie auch der antinozizeptiven Wirkung bei neuropathischem Schmerz zugrunde. Die Verschreibung dieser Substanzen bei RLS kann bei besonders schmerzhafter Ausprägung wie auch bei Impulskontrollstörungen unter Dopaminagonisten oder einer Angststörung als Komorbidität gerechtfertigt werden. Zugleich ist das Augmentationsrisiko bei Gabapentinen signifikant geringer (78, 91) (84). Auch zeigen sich unter Gabapentinen die in mehreren Dopaminagonistenstudien eine konsistente Reduktion von periodischen Extremitätenbewegungen im Schlaf (PLMS) und eine Verbesserung der subjektiven Schlafbeurteilung, jedoch nicht von anderen objektiven Schlafparametern in der Polysomnographie (92, 93). Eine RCT, die Placebo, Pregabalin und Pramipexol verglich, zeigte unter Pregabalin eine signifikante Zunahme von Tiefschlaf und eine Verbesserung der Aufrechterhaltung des Schlafs mit signifikant reduziertem Aufwachen nach Einsetzen des Schlafs (94). Insgesamt sind beide Pharmakagruppen effektiv bei der Behandlung sensorischer RLS-Symptome.

Möglicherweise dosisabhängige Nebenwirkungen der Gabapentinoide, die besonders bei älteren Menschen auftreten, sind Schwindel, periphere Ödeme, Gangunsicherheit, Ataxie, Benommenheit und Sehstörungen. Diese ausgeprägten Nebenwirkungen sind möglicherweise auch verantwortlich

für die im Vergleich mit Placebo extrem hohen Abbruchraten bei mehreren Studien (95–97). Ferner gab die US Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung heraus, dass Gabapentin wie auch Pregabalin zu schweren Atmungsstörungen bei gleichzeitig vorliegenden respiratorischen Risikofaktoren führen können. Dies gilt es bei der Verordnung zu beachten.

### *Opioide*

Seit einer großen Multicenter-Studie kann die Behandlung von RLS mit retardiertem Oxycodon/Naloxon als wirksam und sicher eingestuft werden (98). Seit 2014 ist retardiertes Oxycodon/Naloxon in einer Dosierung mit einer Initialdosis von 2 x 5/2,5 mg bis maximal 2 x 30/15 mg pro Tag als Behandlung zweiter Wahl bei Versagen anderer Therapien für mittelgradiges bis schweres RLS zugelassen. Oxycodon/Naloxon wird sowohl hepatisch wie auch renal metabolisiert, sodass bei Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erfolgen sollte und die Verabreichung bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert ist. Oxycodon ist ein  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonist, während Naloxon Nebenwirkungen wie Obstipation antagonisieren soll. Weitere typische Nebenwirkungen von Oxycodon sind Hyperhidrosis, Pruritus, Müdigkeit und Benommenheit. Generell sollte bei RLS mit einem komorbiden Schlafapnoesyndrom die Eindosierung eines Opioids vorsichtig und unter Überwachung der Respiration erfolgen, da Opiode in höherer Dosierung eine Atemdepression bewirken können (99) (100). Polysomnographische Daten liegen aus der Zulassungsstudie für Oxycodon nicht vor, auch war ein Schlafapnoesyndrom ein Ausschlusskriterium (98).

Die chronische Anwendung von Opioiden kann zu einer Toleranzentwicklung wie auch zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Eine regelmäßige Beobachtung der Opiodeinnahme zur Vermeidung einer Abhängigkeit sollte vor allem bei einer Neigung zu Substanzabhängigkeiten erfolgen (78). Generell kann unter hochdosierter Opioidbehandlung eine Opioid-induzierte Hyperalgesie auftreten, was eine Medikamentenumstellung auf ein anderes Opioid in Äquivalenzdosis erfordern kann (101). In der bereits erwähnten Multicenter-Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen doppeltverblindeter Studie und anschließend 40 Wochen offener Studienfortsetzung keine Augmentation unter dem retardierten Opioid beobachtet (98). Unter Opioiden sind Augmentationen bisher v. a. anhand von Fallbeispielen unter Tramadol beschrieben worden (102), wobei Tramadol als einziges Opioid eine serotonerge Wirkkomponente aufweist und deshalb bei RLS nicht eingesetzt werden sollte.

Obwohl die Wirksamkeit von Tilidin bei RLS bisher nicht in einer RCT untersucht worden ist, kann die Verschreibung bei RLS gerechtfertigt werden, diese erfolgt für die Indikation RLS im Off-label-Gebrauch.

### **Fehlende Evidenz zum Wirksamkeitsnachweis pharmakologischer Therapie**

#### *Cannabinoide*

Die Wirksamkeit der Phytocannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) ist bisher noch nicht für RLS in einer RCT untersucht worden, sodass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlungen zum Einsatz von Cannabinoiden bei RLS gegeben werden können und eine Behandlung nicht erfolgen soll (103).

### *Magnesium*

Die orale Magnesiumeinnahme wird häufig anekdotisch zur Behandlung von Krämpfen in der Beinmuskulatur empfohlen, weshalb dieses auch für RLS immer wieder vorgeschlagen wird. Ein systematischer Review zu Magnesium bei RLS konnte jedoch anhand von drei Fallserien und vier Fallberichten sowie einer einzigen RCT kein eindeutiges Ergebnis zur Wirksamkeit von Magnesium bei RLS zeigen (104), weshalb RLS nicht mit Magnesium behandelt werden soll.

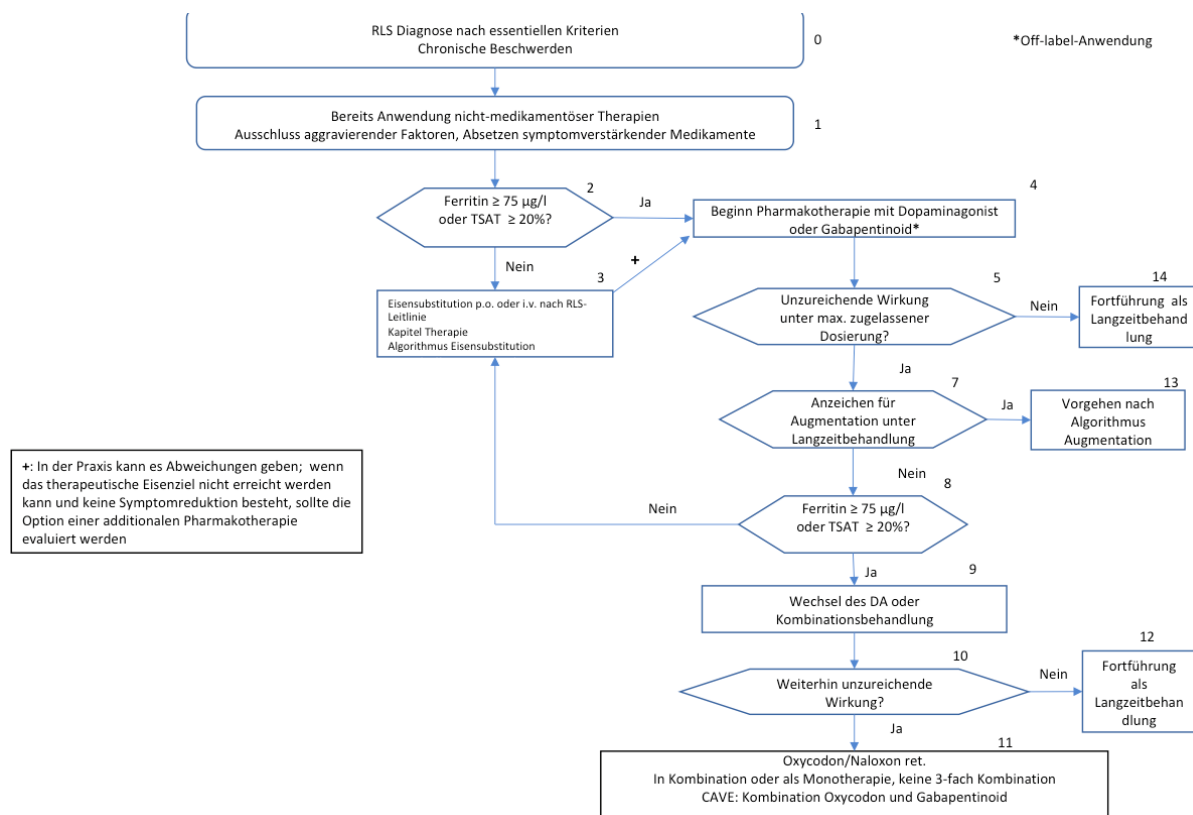
### *Benzodiazepine*

Carlos et al. (102) konnten keine einzige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Benzodiazepinen ermitteln, die in eine Metaanalyse nach den Maßgaben der Cochrane Collaboration eingeschlossen werden könnte. Diese Leitlinie folgt diesen Schlussfolgerungen nach Prüfung der Literatur und Expertenkonsens, sodass mangels ausreichender Studiendaten die Wirksamkeit von Benzodiazepinen bei RLS gegenwärtig nicht bekannt ist und deshalb keine RLS-Behandlung mit Benzodiazepinen durchgeführt werden soll.

Tabelle 4: Medikamentöse Behandlungsoptionen des RLS

| Pharmakotherapie des Restless Legs Syndroms |                                      |                                                              |                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wirkstoffgruppe                             | Präparat                             | Min.-/Max.-Dosierung                                         | Hinweise                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mittel der 1. Wahl</b>                   |                                      |                                                              |                                                                                                                                                                                          |
| Eisenpräparate                              | Eisen-Ionen (Fe <sup>2+</sup> )      | 80–100 mg täglich + 100 mg Vitamin C p. o.                   | bei leichtgradigem RLS und Ferritin ≤ 75 µg/l oder Transferrinsättigung < 20 %                                                                                                           |
|                                             | Ferrocarmaltose                      | 1000 mg Einmalgabe i. v.                                     | bei mittel- bis schwergradigem RLS und Ferritin ≤ 75 und nicht > 300 µg/l oder Transferrinsättigung < 20 %; oder Unverträglichkeit oder Resorptionsstörungen bei oraler Eisenapplikation |
| Dopaminergika                               | Pramipexol                           | 0,18–0,52 mg                                                 | durchschnittliche Dosis in klinischen Studien 0,52 mg, retardierte Form als Off-label-Anwendung                                                                                          |
|                                             | Ropinirol                            | 0,25–4 mg                                                    | mittlere Dosis in klinischen Studien: 0,5–1 mg<br>retardierte Form als Off-label-Anwendung                                                                                               |
|                                             | Rotigotin                            | 1–3 mg                                                       | empfohlene Dosis 2 mg, in der Zulassungsstudie keine Besserung unter der Gabe von 3 mg                                                                                                   |
| Pregabalin und Gabapentin                   | Gabapentin                           | 200–1800 mg<br>in mehreren Dosierungen über den Tag verteilt | Off-label-Anwendung                                                                                                                                                                      |
|                                             | Pregabalin                           | 150–450 mg<br>150–300 mg Einmaldosis am Abend                | Off-label-Anwendung                                                                                                                                                                      |
| <b>Mittel der 2. Wahl</b>                   |                                      |                                                              |                                                                                                                                                                                          |
| Opioide                                     | Oxycodon/<br>Naloxon ret.            | 2 x 5/2,5–2 x 10/5 mg;<br>max: 2 x 30/15 mg                  | mittlere wirksame Dosis: 2 x 10/5 mg, Schlafapnoesyndrom beachten, ggf überprüfen. NW: Übelkeit, Allergien, Kopfschmerzen                                                                |
| <b>Sporadisches/intermittierendes RLS</b>   |                                      |                                                              |                                                                                                                                                                                          |
| Dopaminergika                               | Levodopa/<br>Decarboxylase-inhibitor | 100 mg/25 mg                                                 | möglichst nur 100 mg/d, hohes Risiko der Augmentation, nach Möglichkeit nur intermittierende Gabe oder zu diagnostischen Zwecken                                                         |

Abbildung 2: Flussdiagramm: Medikamentöser Behandlungsalgorithmus



## 5. Welche nicht medikamentösen Therapieoptionen sind möglich und sinnvoll und stehen zur Verfügung?

### Nicht medikamentöse Therapien

#### Therapien mit ausreichender Evidenz zum Wirksamkeitsnachweis

##### Bewegungstraining (Exercise)

Seit Veröffentlichung der letzten RLS-Leitlinie hat zwischenzeitlich eine Studie bei Menschen mit Urämie und RLS bei dreimal wöchentlicher Dialyse mit Bettfahrrädern eine Linderung von RLS-Symptomen bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz gezeigt (78, 106). Bei urämischen Patientinnen und Patienten mit RLS soll daher Dialyse mit Bettfahrrädern durchgeführt werden, dies kann als nicht medikamentöse Therapieoption empfohlen werden. Ausreichende Evidenz für eine Verbesserung der Schlafqualität und eine Reduktion der Symptomschwere besteht weiterhin für Yoga (107, 108). Unklar bleibt dabei allerdings, welche Aspekte des Bewegungstrainings zur Linderung der RLS-Beschwerden beitragen und wann der optimale Trainingszeitpunkt ist, da vermehrtes Training am Nachmittag oder Abend generell eher in einer Zunahme der RLS-Symptome nachts zu resultieren scheint (78, 109). Zu diesen Fragestellungen sind jedoch weitere Studien notwendig.

*Spinale Gleichstromstimulation*

Inzwischen haben eine doppelt verblindete und eine einfach verblindete kontrollierte und randomisierte Studie von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen eine Linderung der klinischen RLS-Symptome durch anodale transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS) gezeigt. Es wurde eine Reduktion der spinalen Exzitabilität nachgewiesen, das Verfahren ist als sichere Methode anzusehen (110) (111). Obwohl weitere Studien zur klinischen Anwendbarkeit und zur Wirksamkeit als Dauertherapie durchgeführt werden sollten, kann die tsDCS als nicht medikamentöse Therapieoption empfohlen werden.

*Infrarotlicht-Therapie*

Eine einfach verblindete, kontrollierte und randomisierte Studie an 60 Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und RLS zeigte im Vergleich der Anwendung der Infrarottherapie (IRL) an Akupunkturpunkten und einer Scheinbehandlung eine signifikante Reduktion des IRLS (RLS-Schweregrads) durch die IRL (112). Eine weitere kontrollierte und verblindete Studie zeigte ebenfalls eine relevante Verbesserung der RLS-Symptomatik bei 34 randomisierten RLS-Patientinnen und -Patienten durch IRL (113). Der Vergleich zweier unterschiedlicher Systeme zur Infrarottherapie zeigte eine Symptomreduktion in beiden Gruppen ohne relevante Unterschiede (113, 114). Eine weitere unkontrollierte Studie zeigte ebenfalls eine Symptomverbesserung durch IRL (115). Der Wirkmechanismus der Behandlung ist bislang nicht geklärt, es bestehen Vermutungen hinsichtlich der Wirkung von Stickstoffmonoxid auf die Gefäße der Beine. Die Infrarotlicht-Therapie kann als nicht medikamentöse Therapieoption empfohlen werden.

*Schlafhygiene*

Obwohl es derzeit keine Evidenz zur Effektivität von Schlafhygiene bei RLS gibt, ist diese grundsätzlich bei allen Schlafstörungen als sinnvoll und ggf. auch als diagnostisch hilfreich anzusehen.

Für eine Empfehlung unzureichende Studienlage:

*Endovaskuläre Laserablation (ELA)*

Bei moderatem bis schwergradigem RLS mit komorbider venöser Insuffizienz konnte in einer randomisierten, nicht verblindeten kontrollierten Studie gezeigt werden, dass ELA zu einer Linderung oder Elimination der RLS-Symptome führen kann, weshalb bei komorbider venöser Insuffizienz eine ELA vor Einleitung oder Fortführung einer medikamentösen Therapie nach den Untersuchungsergebnissen dieser Studie diskutiert wurde (116) (117). Aufgrund des Studiendesigns und der bisher fehlenden Replikation ist eine Empfehlung hier jedoch nicht ableitbar.

*Kryotherapie*

Eine randomisierte, einfach verblindete Studie hatte eine signifikante RLS-Symptomlinderung bei einer Ganzkörperkryotherapie über 10 Tage mit jeweils 2 min in einer Kältekammer mit –60 Grad Celsius im Vergleich zu –10 Grad in der Kältekammer sowie lokaler Kälteanwendung an den Extremitäten gezeigt (118). Aufgrund des Studiendesigns und der bisher fehlenden Replikation ist eine Empfehlung hier jedoch nicht ableitbar.

*Pneumatische Kompression*

Bisher konnte nur eine Sham-kontrollierte Studie mit Einsatz einer pneumatischen Kompression der Beine eine signifikante ( $p=0.006$ ) Reduktion in der IRLS-Schweregradskala im Vergleich von Verumgruppe und Shamgruppe zeigen (119). Auch wenn dieses Verfahren mit einem akzeptablen Risiko verbunden ist, ist eine Empfehlung hier aktuell jedoch nicht ableitbar (78, 116).

*Akupunktur*

Die bereits in 2008 von Cui et al. publizierte Metaanalyse nach den Richtlinien der Cochrane Collaboration hatte keine signifikante Evidenz für Akupunktur als wirksames und sicheres Behandlungsverfahren bei RLS gefunden (120). Eine nachfolgende Arbeit zeigte in einer einfach verblindeten, mit Sham-Akupunktur kontrollierten Studie eine Besserung in der IRLS-Schweregradskala (121). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Studienlage zu heterogen und als nicht ausreichend zu werten, es gibt keinen hinreichenden Nachweis für die Wirksamkeit der Ohrakupunktur.

*Phytotherapie*

Eine in 2019 von Kwon et al. (122) publizierte Metaanalyse zur Behandlung von RLS mit Pfingstrosenwurzel (*Paeoniae Radix*) analysierte 12 Studien und konnte aufgrund der niedrigen Qualität der Methodik aller Studien keine konkreten Schlussfolgerungen ziehen und deshalb keine Empfehlung zur Behandlung von RLS geben. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keinen hinreichenden Nachweis für die Wirksamkeit, eine Empfehlung für die Phytotherapie ist hier somit nicht ableitbar.

**Zusammenfassung und Empfehlung Therapie**

- Die Indikation zur medikamentösen Therapie soll durch die Beeinträchtigung der Lebensqualität und Schlafqualität bestimmt werden.
- Die Initiierung der medikamentösen Therapie sollte so spät wie möglich erfolgen.
- Medikamente, die ein RLS verstärken können (siehe Kapitel Komorbiditäten, Differenzialdiagnosen) sollen erfragt und entsprechend modifiziert werden.
- Bei komorbiden Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläre, psychiatrische Erkrankungen etc.) und RLS soll eine medikamentöse Behandlung der RLS-Symptome sorgfältig überprüft werden (siehe Kapitel Komorbiditäten/Differenzialdiagnosen).
- Bei der initialen Therapie eines Restless Legs Syndroms sollte zunächst bei leichtgradigem RLS und Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  eine orale Eisensubstitution mit 80 bis 100 mg Eisen-Ionen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) zweimal täglich mit jeweils 100 mg Vitamin C erfolgen.
- Bei mittel- bis schwergradigem RLS oder oraler Eisenunverträglichkeit/Kontraindikation sollte bei Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder einer Transferrinsättigung  $< 20 \%$  eine intravenöse Behandlung mit Ferrocarmaltose (FCM) einmal 1000 mg oder 500 mg zweimal innerhalb einer Woche durchgeführt



werden.

- Wenn unter Eisensubstitution keine suffiziente RLS-Behandlung erreicht ist oder die Voraussetzungen für eine Eisensubstitution nicht erfüllt sind, sind für die Behandlung des RLS in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Non-Ergot (NE)-Dopaminagonisten zur Behandlung der ersten Wahl zugelassen und nachweislich wirksam:
  - Rotigotin (2 mg/24 h niedrigste wirksame Dosis, max. 3 mg/24 h)
  - Ropinirol (0,5 mg bis max. 2 mg; max. zugelassen 4 mg) (Österreich off-label use)
  - Pramipexol (0,18 mg bis max. 0,52 mg)
- Zur Prävention einer Augmentation soll dabei die Dosierung nur eines Dopaminagonisten so niedrig wie möglich sein und nur eine dopaminerge Substanz eingesetzt werden. Kombinationstherapien dopaminergere Substanzen sind nicht zur Behandlung zugelassen.
- Eine Therapie des RLS sollte zu Beginn mit einem NE-Dopaminagonisten oder mit einem Gabapentinoid (Gabapentin/Pregabalin (off-label use)) erfolgen.
- Levodopa soll nicht zur kontinuierlichen Behandlung, sondern nur intermittierend und zu diagnostischen Zwecken mit einer maximalen Dosis von 100 mg eingesetzt werden.
- Bei einer Augmentation oder Therapieversagen bei mittel- bis schwergradigem RLS unter o. g. Medikation können als Medikamente der zweiten Wahl Opioide wie Oxycodon/Naloxon ret. oder andere Opioide (off-label use) eingesetzt werden.
- Sollte eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten nicht ausreichend sein, kann eine Kombinationstherapie mit einem Opioid und/oder einem Gabapentinoid erfolgen, deren Zusammenstellung und Dosierung jedoch im individuellen Fall erfolgen müssen, ohne dass hier konkrete Empfehlungen gegeben werden können, zumal diesbezüglich keine Studiendaten vorliegen.
- Cannabinoide, Magnesium und Benzodiazepine können in der Behandlung des RLS nicht empfohlen werden.
- Nicht medikamentöse Therapieoptionen können allein oder zusätzlich angewendet werden, Evidenz liegt hier für die tDCS, das Bewegungstraining (z. B. Bettfahrrad während der Dialyse, Yoga) und die Infrarotlicht-Therapie vor.
- Der Einsatz von Akupunktur, pneumatischer Kompression, endovaskulärer Laserablation, Kryotherapie und Phytotherapie kann aufgrund der fehlenden Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

## 6 Augmentation

1. Wie wird eine Augmentation diagnostiziert?
2. Wie sollte die Augmentation behandelt werden?
3. Kann man eine Augmentation vermeiden?

### 1. Wie wird eine Augmentation diagnostiziert?

Augmentation ist eine Komplikation der dopaminergen Therapie des Restless Legs Syndroms. Die Augmentation soll erfragt werden und wird klinisch-anamnestisch diagnostiziert. Sie ist durch Definitionskriterien festgelegt (123) und beinhaltet die folgenden Symptome:

- a) Eine Vorverlagerung des Symptombeginns der RLS-Beschwerden um ca. 2 Stunden im Vergleich zum Symptombeginn vor der dopaminergen Behandlung
- b) die mögliche Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile
- c) eine Zunahme der Intensität der Beschwerden seit dem Beginn der Therapie und
- d) eine Abnahme der Wirkung der dopaminergen Medikation bei gleicher Dosis (82).

Augmentation sollte unterschieden werden von: natürlichen Fluktuationen des RLS mit vorübergehender Verstärkung der Symptome, Toleranz gegen Arzneimittel, Zunahme der Symptome aufgrund anderer Verschlechterungsfaktoren (82). Ebenso sollte eine Opioid-induzierte Hyperalgesie unter hohen Dosierungen von Opiaten ausgeschlossen werden (124). Toleranz gegen dopaminerge Medikamente kann bereits ein Frühzeichen einer Augmentation sein. Ein möglicher Vorläufer der Augmentation könnte bereits in einer Abnahme der Wirkung der Medikation vor der nächsten Einnahme bestehen. Eine Augmentation tritt am häufigsten unter Levodopa auf, aber auch häufig unter Dopaminagonisten, vor allem, wenn die empfohlene Dosierung überschritten wird (125) (siehe Therapie des RLS).

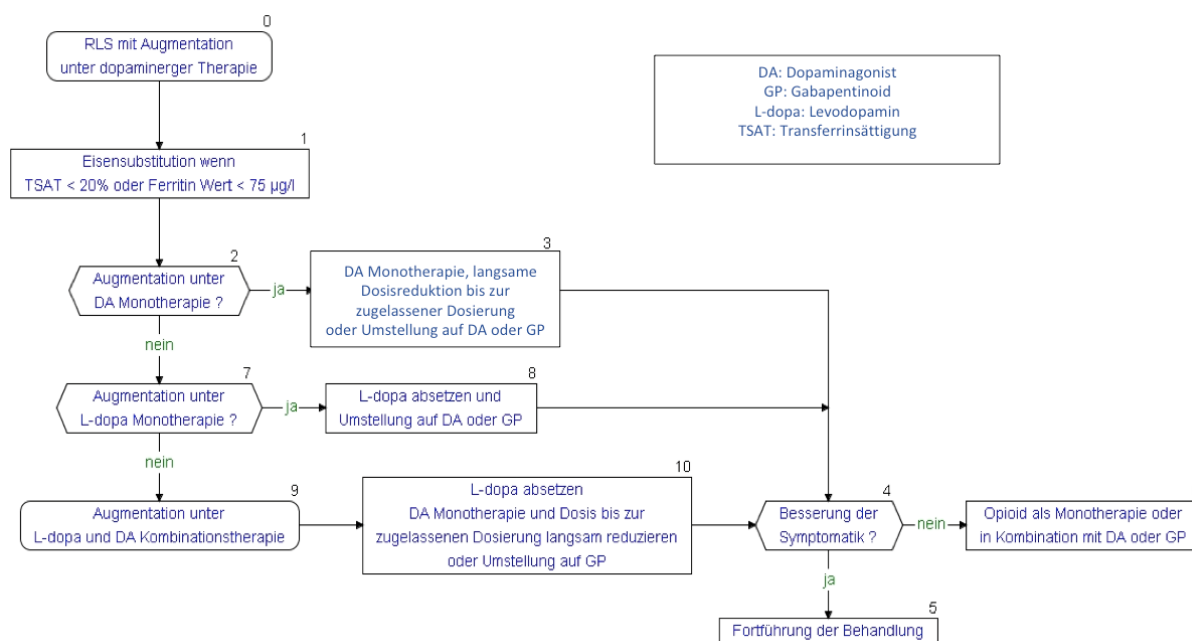
### 2. Wie sollte die Augmentation behandelt werden?

Im ersten Schritt sollte der Eisenmetabolismus überprüft und Eisen ggf. substituiert werden (siehe Kapitel Therapie) (30) (82).

Es sollte immer eine Reduktion der dopaminergen Medikation auf die geringstmögliche Dosis erfolgen, in jedem Fall sollte nur die maximal zugelassene Dosierung eingesetzt werden, die Medikation kann innerhalb von 24 Stunden auf mehrere Einnahmen aufgeteilt werden. Bei Augmentation unter Levodopa sollte die Therapie auf Dopaminagonisten umgestellt werden. Bei Augmentation unter Gabe eines kurz wirksamen Dopaminagonisten kann eine Umstellung auf ein langwirksames Medikament (z. B. Rotigotin-Pflaster) erfolgen (126). Entweder sollte eine langsame Dosisreduktion der dopaminergen Substanz bzw. eine Medikamentenpause erfolgen oder es sollten überbrückend Opiate gegeben werden. Bei dopaminerger Vorbehandlung und Augmentation sind Gabapentionoide oft weniger wirksam (127). Falls diese Therapiestrategien scheitern, sollte man dann weitere Therapieoptionen in Betracht ziehen. Zunächst können Opiate eingesetzt werden (98). Oxycodon/Naloxon ist als Medikament zweiter Wahl in Deutschland für die Therapie des RLS

zugelassen. Komorbiditäten (z. B. bekannte schwere Obstipation, schlafbezogene Atemstörungen) sollten überprüft und zusätzlich behandelt werden. Opiate können allein oder in Kombination mit Dopaminagonisten verabreicht werden. Therapiestudien zu Kombinationstherapien liegen allerdings nicht vor.

**Abbildung 3: Therapiealgorithmus der Augmentation**



### 3. Kann man eine Augmentation vermeiden?

Augmentation kann nur sicher vermieden werden, wenn keine dopaminerge Therapie verabreicht wird. Eine Therapie kann primär mit einem Gabapentinoid erfolgen, die Dosis jeder dopaminergen Medikation sollte so niedrig wie möglich gehalten werden und die maximal empfohlene Dosierung zur Behandlung des RLS soll nicht überschritten werden. Ein Eisenmangel muss vor Beginn einer dopaminergen RLS-Behandlung erkannt und, falls erforderlich, mit Eisenpräparaten (siehe Kapitel Therapie) substituiert werden.

### Zusammenfassung und Empfehlung Augmentation

- Die Augmentation soll erfragt werden und wird klinisch/anamnestisch diagnostiziert.
- Folgende Kriterien sollen zur Diagnose einer Augmentation vorliegen:
  - Vorverlagerung des Symptombeginns der RLS-Beschwerden um ca. 2 Stunden
  - mögliche Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile
  - eine Zunahme der Intensität der Beschwerden seit dem Beginn der Therapie
  - eine Abnahme der Wirkung der dopaminergen Medikation
- Mimics und eine Opioid-induzierte Hyperalgesie sollen ausgeschlossen werden.

- Zur Vermeidung der Augmentation soll die Behandlung des RLS primär mit einem Gabapentinoid erfolgen oder die Dosis jeder dopaminergen Medikation so niedrig wie möglich gehalten werden.
- Die Augmentation soll in folgenden Schritten behandelt werden (siehe Abb. 3):
  - Kontrolle des Eisenmetabolismus: Wenn der Ferritin-Wert  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder die Transferrin-Sättigung  $< 20 \%$  beträgt, soll Eisen substituiert werden (i. v. oder oral abhängig vom klinischen Bild).
  - Es soll primär eine Dosisreduktion der dopaminergen Medikation bis zu der maximalen zugelassenen Dosierung erfolgen; die Medikation kann in mehrere Einnahmen aufgeteilt werden (keine Studien verfügbar).
  - Bei Augmentation unter Levodopa soll auf Dopaminagonisten oder ein Gabapentinoid umgestellt werden.
  - Bei Augmentation unter Dopaminagonisten soll nach Dosisreduktion eine Umstellung auf ein langwirksames Medikament (z. B. Rotigotin-Pflaster), ein Gabapentinoid oder eine Kombination mit einem Opiat erfolgen.
  - Opiate können eingesetzt werden, um die Dopaminergika zu reduzieren.
  - Oxycodon/Naloxon ist als Medikament zweiter Wahl in Deutschland für die Therapie des RLS zugelassen. Komorbiditäten (z. B. bekannte schwere Obstipation, schlafbezogene Atemstörungen) sollten vor Therapiebeginn mit einem Opiat überprüft und behandelt werden.
  - Oxycodon/Naloxon kann als Monotherapie (RCT mit Wirksamkeitsnachweis vorhanden) oder in Kombination mit Dopaminagonisten (keine Studien verfügbar) verabreicht werden.

## 7 RLS in der Schwangerschaft

### Schlüsselfragen

1. Wie wird die Diagnose des RLS in der Schwangerschaft gestellt?
2. Welche Therapieoptionen für die Behandlung in der Schwangerschaft sind möglich?
  - a. Nicht pharmakologische Behandlung
  - b. Pharmakologische Therapie

### Allgemeines

RLS tritt häufig in der Schwangerschaft auf, 15–38,8 % der Schwangeren sind hiervon betroffen, diese meistens im dritten Trimenon (128, 129). Bei Schwangeren, die bereits vor Beginn der Schwangerschaft an einem RLS gelitten haben, verstärken sich die Symptome vor allem im dritten Trimenon häufig (128). Dennoch leiden aber auch viele Schwangere erstmalig in der Schwangerschaft

unter einem RLS (129). Der typische klinische Verlauf des RLS während der Schwangerschaft zeigt sich mit einem Höhepunkt der Symptome im dritten Trimenon und einem deutlichen Rückgang der Beschwerden kurz nach der Geburt (130).

### **1. Wie wird die Diagnose des RLS in der Schwangerschaft gestellt?**

Zur Diagnose des Schwangerschafts-assoziierten RLS werden ebenfalls die RLS-Diagnosekriterien der IRLSSG empfohlen (1, 130). Für die Diagnose des RLS müssen auch bei Schwangeren alle fünf essenziellen Kriterien erfüllt sein (1). Bisherige Studien bei Schwangeren ergaben keine Hinweise darauf, dass bei einem Schwangerschafts-assoziierten RLS andere Diagnosekriterien verwendet werden sollten (1). Andere häufig mit der Schwangerschaft assoziierte Beschwerden oder Schlafstörungen sollten ebenfalls ausgeschlossen werden.

### **2. Welche Therapieoptionen für die Behandlung in der Schwangerschaft sind möglich?**

#### **Allgemeine Maßnahmen:**

Vor Beginn einer RLS-spezifischen Therapie sollten potenzielle Faktoren, die ein RLS verstärken können, ausgeschlossen und, wenn möglich, behandelt werden. Dazu gehören z. B. schlafbezogene Atemstörungen (SBAS), die therapiert werden sollten, da es sonst zu einer Verschlechterung der RLS-Beschwerden kommen kann (131). Besteht bei der Schwangeren eine antidepressive Behandlung, sollte diese überprüft und, wenn nötig, angepasst werden, da z. B. die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs, beispielsweise Citalopram, Paroxetin) die RLS-Symptome verschlechtern können. Alternativ kann z. B. Bupropion für die Behandlung einer Depression bei schwangeren Patientinnen verabreicht werden, wenn andere nicht medikamentöse Therapien, wie eine Gesprächstherapie oder andere psychotherapeutische Interventionen, nicht ausreichend wirksam waren. Die Umstellung bzw. Behandlung mit Bupropion sollte jedoch im ersten Trimenon dringend vermieden werden. Die Patientinnen müssen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt werden (130).

#### **Nicht medikamentöse und medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft:**

##### *a. Nicht pharmakologische Behandlung*

Mäßige sportliche Aktivität kann generell in der Schwangerschaft empfohlen werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Auch Yoga kann durchgeführt werden. Massage und pneumatische Kompression, die als Gegenreiz für die unangenehmen RLS-Beschwerden wirken, können während Schwangerschaft und Stillzeit angewandt werden (keine Studien verfügbar).

##### *b. Pharmakologische Therapie*

##### *Eisensubstitution*

Der Eisenwert der Schwangeren sinkt aus physiologischen Gründen bis zum dritten Trimenon auf bis zu 50 % ab. Eine orale Eisengabe ist deshalb für alle Schwangeren, auch ohne RLS, mit Ferritinwerten < 30 µg/l empfohlen.

Bei Schwangeren mit RLS wie bei anderen Patientinnen und Patienten mit RLS soll eine Eisensubstitution erfolgen, wenn der Ferritinwert  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  beträgt (30, 130). Ob das Eisen dann oral oder intravenös verabreicht werden sollte, ist bisher nicht durch Studien untersucht.

Die i. v.-Gabe von Eisen in der Schwangerschaft ist sicher, sie darf allerdings erst nach dem ersten Trimenon appliziert werden, wenn die Embryogenese beendet ist (132). Eine vor dem zweiten Trimenon erforderliche Eisensubstitution sollte oral erfolgen.

Als orale Eisensubstitution für die Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft werden 2-wertige Eisenpräparate ( $\text{Fe}^{2+}$ -Präparate) oder Eisen-(III)-Komplexe (die erst seit Kurzem auf dem europäischen Markt verfügbar sind) empfohlen in einer Dosierung von 160–200 mg/Tag (133). Eisencarboxymaltose ist Mittel der ersten Wahl für die i. v.-Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft (133).

#### *Dopaminerge Medikation*

Levodopa/Carbidopa (NICHT Benserazid) kann für die Therapie von refraktärem RLS in der Schwangerschaft verwendet werden (100/25 mg bis 200/50 mg Standard oder retardiert zur Nacht oder am Abend). Die Tagesdosis von Levodopa sollte 200 mg nicht überschreiten (130). Die Kombination mit Benserazid sollte wegen embryotoxischer Nebenwirkung nicht gegeben werden (Benserazid wird in den wachsenden Knochen eingebaut) (130). Dopaminagonisten sollten in der Schwangerschaft und während der Stillperiode vermieden werden.

#### *Opiate*

Niedrig dosiertes Oxycodon/Naloxon (5–20mg/Tag) kann zur Behandlung bei sehr schwerem, therapierefraktärem RLS in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Opiate sollten so kurz wie möglich verabreicht werden. Kombinationen von Oxycodon mit Paracetamol, Aspirin oder Ibuprofen sollten aufgrund der Nebenwirkungen (z. B. hyperkinetische Störungen (134)) vermieden werden.

#### *Benzodiazepine/Benzodiazepin-Rezeptoragonisten*

Niedrig dosiertes Clonazepam kann bei ansonsten therapierefraktärem RLS im zweiten und dritten Trimenon verabreicht werden (0,5–1 mg zur Nacht). Zolpidem/Zopiclon und andere Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sollten wegen möglicher Risiken für das ungeborene Kind nicht verwendet werden, da bisher keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen.

Gabapentin und Pregabalin sollten für die Therapie des RLS in der Schwangerschaft nicht verwendet werden. Für Pregabalin gibt es keine ausreichenden Daten über die Sicherheit in der Schwangerschaft. Gabapentin hatte in tierexperimentellen Studien toxische Effekte bei der Synaptogenese (135).

### Zusammenfassung RLS in der Schwangerschaft

- Die Diagnosekriterien des Schwangerschafts-assoziierten RLS entsprechen den allgemeinen Diagnosekriterien des RLS.
- In der Behandlung des RLS in der Schwangerschaft sollen potenzielle Faktoren, die ein RLS verstärken können, ausgeschlossen und, wenn möglich, behandelt werden (andere schlafbezogene Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen).
- Bei Schwangeren mit RLS soll eine Eisensubstitution erfolgen, wenn der Ferritinwert  $\leq 75 \mu\text{g/L}$  unterschreitet. Ob das Eisen dann oral oder intravenös verabreicht werden soll, ist bisher nicht durch Studien untersucht.
- Die i. v.- Gabe von Eisen in der Schwangerschaft ist sicher, es soll allerdings erst nach dem ersten Trimenon appliziert werden, wenn die Embryogenese beendet ist.
- Eine vor dem zweiten Trimenon erforderliche Eisensubstitution soll oral erfolgen.
- Ferrocarmaltose (500–1000mg) ist Mittel der ersten Wahl für die i. v.-Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft.
- Levodopa/Carbidopa kann für die Therapie von refraktärem RLS in der Schwangerschaft verwendet werden (100/25 mg bis 200/50 mg Standard oder retardiert zur Nacht oder am Abend).
- Die Tagesdosis von Levodopa soll 200 mg nicht überschreiten. Die Kombination mit Benserazid soll wegen embryotoxischer Nebenwirkung nicht gegeben werden.
- Dopaminagonisten sollen in der Schwangerschaft vermieden werden.
- Niedrig dosiertes Oxycodon/Naloxon (5–20mg/Tag) kann zur Behandlung bei sehr schwerem, therapierefraktärem RLS in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Opiate sollten so kurz wie möglich verabreicht werden. Kombinationen von Oxycodon mit Paracetamol, Aspirin oder Ibuprofen sollten aufgrund der Nebenwirkungen (z. B. hyperkinetische Störungen) vermieden werden.
- Niedrig dosiertes Clonazepam kann bei ansonsten therapierefraktärem RLS im zweiten und dritten Trimenon verabreicht werden (0,5–1 mg zur Nacht).
- Zolpidem/Zopiclon und andere Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sollen wegen möglicher Risiken für das ungeborene Kind nicht verwendet werden, da bisher keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen.
- Gabapentin und Pregabalin sollen für die Therapie des RLS in der Schwangerschaft nicht verwendet werden. Für Pregabalin gibt es nicht ausreichend Daten über die Sicherheit in der Schwangerschaft. Gabapentin hatte in tierexperimentellen Studien toxische Effekte bei der Synaptogenese.



## 8 Restless Legs Syndrom (RLS) im Kindes- und Jugendalter

### Schlüsselfragen:

1. Wie wird die Diagnose des RLS im Kindes- und Jugendalter gestellt?
2. Welche Therapieoptionen für die Behandlung des RLS im Kindes- und Jugendalter sind möglich?

### Allgemeines

Im Kindes- und Jugendalter tritt RLS unabhängig vom Geschlecht mit einer Prävalenz von 1,9–3,6 % (England, Türkei, USA) auf (136, 137), wobei die Diagnose trotz Vorliegen aller Diagnosekriterien in der klinischen Praxis zu selten gestellt wird und als nur vorübergehendes Phänomen oder „Wachstumsschmerz“ verkannt wird. Erwachsene berichten rückblickend meist von einem frühen Symptombeginn im Alter von 10–20 Jahren (138, 139). Ein erhöhtes Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen mit mindestens einem erkrankten Elternteil scheint vorzuliegen (137, 140). Das RLS bei Kindern und Jugendlichen hat einen signifikanten Einfluss auf Verhalten und schulische Leistungen, ferner auch auf Schlaf, Stimmung, Kognition und Funktion (141).

### 1. Wie wird die Diagnose des RLS im Kindes- und Jugendalter gestellt?

Für die Diagnosestellung RLS im Kindes- und Jugendalter werden die Diagnosekriterien der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) empfohlen (1, 141) (Tabelle 5). Es sollten alle fünf essenziellen Kriterien erfüllt sein (1, 141). Kinder/Jugendliche beschreiben mit eigenen Worten die Symptome, wobei Unruhe und Missempfindungen in den Beinen eine entscheidende Rolle spielen. Der Untersucher, die Untersucherin sollte auf altersentsprechende Formulierungen achten (141).

**Tabelle 5: Kriterien für ein RLS im Kindes- und Jugendalter (1, 141)**

#### Kriterien für ein RLS im Kindes- und Jugendalter

1. Drang, die Beine (seltener die Arme) zu bewegen, in der Regel begleitet oder verursacht durch unangenehme Empfindungen in den Beinen
2. Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhephasen wie Liegen oder Sitzen.
3. Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen werden durch Bewegungen (z. B. Gehen, Dehnen) teilweise oder vollständig gelindert, zumindest solange die Aktivität andauert.
4. Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen sind abends oder nachts schlimmer oder treten nur abends/nachts auf.
5. Andere Erkrankungen oder Verhaltensstörungen können ausgeschlossen werden.

**Der Bewegungsdrang und/oder die Missempfindungen sollten mit den eigenen Worten des Kindes/Jugendlichen beschrieben werden.**

Folgende Nebenkriterien können die Diagnose RLS bei Kindern und Jugendlichen stützen (141):

1. polysomnographischer Befund mit Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS) > 5/Stunde
2. positive Familienanamnese bezüglich RLS bei einem Angehörigen 1. Grades
3. positive Familienanamnese bezüglich PLMS > 5/Stunde
4. positive Familienanamnese bezüglich Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) bei einem Angehörigen 1. Grades – wegweisend

Für Kinder und Jugendliche mit entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten wird zusätzlich der Einsatz eines klinischen Immobilisationstests (suggested clinical immobilisation test (SCIT)) empfohlen (142). In einigen Fällen kann der Diagnose eines RLS ein Nachweis von PLMS vorausgehen. PLMS klassifizieren sich durch kurz andauernde Bewegungen der Beine (0,5–10 s) (EMG > 8  $\mu$ V) im Schlaf. Aufgrund der hohen Korrelation von PLMS und RLS in Kindern und Jugendlichen sollte eine Polysomnographie (möglichst zwei Nächte) zur Messung durchgeführt werden (137, 138, 140). Bei auffälligen Schlafmustern und Tagesmüdigkeit, welche jedoch nicht durch ein RLS zu erklären sind, sollte das jüngst beschriebene Krankheitsbild der Restless Sleep Disorder (RSD) in Betracht gezogen werden, welche sich durch ein unruhiges Schlafmuster mit regelmäßigen, auffälligen schlafbezogenen Bewegungen darstellt (144). Eine hohe Komorbidität im Kindes- und Jugendalter weisen ADHS und RLS auf (137). Differenzialdiagnosen siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6: Differenzialdiagnosen der RLS im Kindes- und Jugendalter**

| Differenzialdiagnosen der RLS im Kindes- und Jugendalter |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Häufige Differenzialdiagnosen</b>                     |
| Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)   |
| positionsabhängige Missempfindungen                      |
| Muskelschmerzen                                          |
| Zerrungen/Verstauchungen                                 |
| Dermatitis                                               |
| Prellungen                                               |
| „Wachstumsschmerzen“/unklare Schmerzzustände             |
| <b>Seltene Differenzialdiagnosen</b>                     |
| Muskelkrämpfe der Beine                                  |
| Arthritis                                                |
| andere orthopädische Diagnosen                           |
| periphere Neuropathie                                    |
| Radikulopathie einschließlich spinaler Raumforderungen   |
| Myelopathie                                              |
| Fibromyalgie                                             |
| komplexes regionales Schmerzsyndrom                      |
| Arzneimittel- oder Toxika-induzierte Akathisie           |
| Sichelzellerkrankheit                                    |
| Vitaminmangelzustände                                    |

## 2. Welche Therapieoptionen für die Behandlung des RLS im Kindes- und Jugendalter sind möglich?

### *Pharmakologische Therapie*

Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl im Kindes- und Jugendalter ist die Eisensubstitution (30) – pathophysiologisch spielt hier die Eisen-Dopamin-Hypothese eine zentrale Rolle (145). Studien zeigten eine Korrelation zwischen erniedrigtem Serumferritin und dem Vorkommen von RLS (145–152). In Orientierung an der Studienlage (145–150) kann nach Erhebung eines Eisenstatus bei einem Serumferritin von  $\leq 75 \mu\text{g/ml}$  eine orale Eisentherapie zur Besserung der Symptomatik des RLS führen. Zu beachten ist, dass der Serumferritinspiegel während akuter oder chronischer Infektionen erhöht sein kann (30, 153).

Eine orale Eisenbehandlung mit 3 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag (145, 147–149) über drei Monate kann Schlafstörungen und PLMS bei Kindern mit RLS reduzieren (146, 148–151). Empfohlen ist eine Startdosis von 1 mg/kg KG, welche alle 3–5 Tage um 1 mg/kg KG erhöht werden soll, bis die Zieldosis erreicht ist. Erfolge einer Langzeittherapie (von bis zu 2 Jahren) konnten Dye et al. zeigen (148).

Die Wirkung kann bei Erkrankungen reduziert sein, welche die Absorption von Eisen beeinträchtigen (z. B. eosinophile Ösophagitis, gastroösophagealer Reflux, Zöliakie, Z. n. Darmresektion im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis). Das Nebenwirkungsprofil der oralen Eisentherapie im Kindes- und Jugendalter ist nicht ausreichend untersucht. Bekannt sind gastrointestinale Symptome, diskutiert werden ein verringertes Längenwachstum sowie eine veränderte Darmflora (30, 154).

Die Datenlage bezüglich intravenöser Eisensubstitution ist gering. Eine prospektive Fallstudie zeigte eine intravenöse Gabe von 1,2–6,6 mg/kg KG Eisen über 2 Stunden als eine alternative, effektive Methode bei Kindern und Jugendlichen, welche eine orale Eisensubstitution nicht tolerieren oder darauf unzureichend ansprechen (155). Auf Empfehlung der Expertenkommission der IRLSSG, basierend auf klinischer Erfahrung und Daten aus der Erwachsenenmedizin, kann eine intravenöse Eisensubstitution (3–6 mg/kg KG, max. 120 mg) bei Kindern und Jugendlichen stationär unter kinderfachärztlicher Aufsicht unter folgenden Bedingungen verabreicht werden:

Eine vorherige orale Eisentherapie über 3 Monate führte

1. zu keinem adäquaten Erfolg
2. wurde aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen oder
3. ergab keinen nennenswerten Anstieg des Serumferritinspiegels.

Eine intravenöse Therapie kann ohne vorherigen Versuch einer oralen Therapie zum Einsatz kommen, wenn signifikante Begleiterkrankungen, welche die Eisenaufnahme behindern, vorliegen. Bei ausbleibender Besserung der Symptomatik oder fehlendem Anstieg der Serumferritinspiegels bedarf es weiterführender Diagnostik (30).

Beschriebene Nebenwirkungen der Eisentherapie sind bei oraler Einnahme gastrointestinale Symptome (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen), bei der intravenösen Gabe Arzneimittelextravasate, vorübergehende Hypotonie sowie eine Eisenüberladung (156, 157). Bei Kindern und Jugendlichen mit mitochondrialen Erkrankungen oder einem aktiven systemischen Entzündungsprozess ist Vorsicht

geboten, da es theoretische Gründe zur Annahme gibt, dass sich Entzündungsgeschehen nach einer Eisenbehandlung aggravieren können. Kinder und Jugendliche mit Hämochromatose und RLS sollen keine Eisentherapie erhalten (30).

Im Kindes- und Jugendalter ist kein Medikament, das zur Therapie des RLS bei Erwachsenen zur Verfügung steht, zugelassen. Der Einsatz genannter Substanzen erfolgt grundsätzlich als Off-label-Anwendung, eine eingehende Aufklärung von Eltern und Patientinnen und Patienten (sofern vom Alter her möglich) über Nutzen und Risiken muss erfolgen. Eine pharmakologische Therapie kann nach eingehender Diagnosesicherung und entsprechendem Leidensdruck der Patientinnen und Patienten in Kombination mit nicht medikamentöser Therapie erwogen werden (158).

### **Dopaminerge Medikation**

**Levodopa/Carbidopa** ist im pädiatrischen Bereich in einer Doppelblindstudie als wirksame Monotherapie bei RLS im Alter von 7 bis 12 Jahren untersucht (158, 159). Auf Grund der im Erwachsenenalter beschriebenen hohen Augmentationsrate wird ein kontinuierlicher Einsatz jedoch nicht empfohlen.

### **Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten**

Die Wirksamkeit von transdermalem Rotigotin konnte bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren in einer Dosis von 3 mg/24 h in einer prospektiven Multicenter-Studie nachgewiesen werden (160).

Aufgrund zu geringer Datenlage kann zu anderen medikamentösen Therapieoptionen im Kindes- und Jugendalter keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Die Verwendung von Clonazepam, Pergolid oder Clonidin ist in der Behandlung des Restless Legs Syndroms im Kindesalter obsolet.

### *Nicht pharmakologische Behandlung*

Vor Beginn einer RLS-spezifischen Therapie sollten potenzielle Faktoren, die ein RLS verstärken bzw. auslösen können, ausgeschlossen und, wenn möglich, behandelt werden (161, 162). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Metoclopramid, Diphenhydramin sind bekannt für ihren aggravierenden Effekt auf die RLS-Symptomatik. Ob Genussmittel wie Kaffee, Alkohol oder Nikotin die RLS-Beschwerden verschlechtern oder sogar lindern, ist nach wie vor nicht in größeren wissenschaftlichen Studien geklärt worden (41) (70).

### *Schlafhygiene*

Schlafstörungen und Schlaflosigkeit sind häufige Symptome bei pädiatrischen RLS-Patientinnen und -Patienten (137,158). Obwohl es derzeit noch wenig Evidenz zur Wirksamkeit der Schlafhygiene bei RLS-Patientinnen und -Patienten gibt, ist diese grundsätzlich bei allen Schlafstörungen als sinnvoll und ggf. auch als diagnostisch hilfreich anzusehen (158, 161). Eine gründliche Anamnese ist demnach unerlässlich. Gute Schlafhygiene zeichnet sich im Allgemeinen durch eine ausreichende Schlafmöglichkeit und feste Bettliegezeiten aus. Des Weiteren wird ein kühler, abgedunkelter und aufgeräumter Schlafraum mit einem eigenen Bett als förderlich angesehen. Der Medienkonsum soll

eingeschränkt sein, und eine Stunde vor dem Zubettgehen sollen keine elektronischen Geräte mehr genutzt werden (158, 163).

#### *Körperliche Aktivität*

Regelmäßiges leichtes Aerobic und Krafttraining der unteren Extremitäten haben sich bei Erwachsenen als symptomlindernd erwiesen (109, 158). Es soll aber darauf geachtet werden, anstrengende körperliche Aktivitäten in der Zeit vor dem Zu-Bett-Gehen zu vermeiden, da dies die Symptomatik verstärken kann.

#### **Zusammenfassung Restless Legs Syndrom (RLS) im Kindes- und Jugendalter**

- Die Diagnosekriterien des RLS im Kinder- und Jugendalter entsprechen den allgemeinen Diagnosekriterien des RLS.
- Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl im Kindes- und Jugendalter ist die **Eisensubstitution**.
- Bei einem Serumferritin von  $\leq 75 \mu\text{g/ml}$  und entsprechendem Beschwerdebild soll eine orale Eisentherapie erfolgen.
- Eine intravenöse Eisensubstitution (3–6 mg/kg KG) (max. 120 mg) soll bei Kindern und Jugendlichen stationär unter kinderfachärztlicher Aufsicht unter folgenden Bedingungen verabreicht werden, wenn:
  - eine vorherige orale Eisentherapie über 3 Monate zu keinem adäquaten Erfolg führte
  - die orale Eisentherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde oder
  - die orale Eisentherapie zu keinem nennenswerten Anstieg des Serumferritinspiegels bei persistierenden Beschwerden führte.
- Eine intravenöse Therapie kann ohne vorherigen Versuch einer oralen Therapie zum Einsatz kommen, wenn signifikante Begleiterkrankungen, welche die Eisenaufnahme behindern, vorliegen.
- Levodopa/Carbidopa ist im pädiatrischen Bereich in einer Doppelblindstudie als wirksame Monotherapie bei RLS im Alter von 7 bis 12 Jahren untersucht. Aufgrund der im Erwachsenenalter beschriebenen hohen Augmentationsrate wird ein kontinuierlicher Einsatz jedoch nicht empfohlen.
- Die Wirksamkeit von transdermaleme Rotigotin konnte bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren in einer Dosis von 3 mg/24 h in einer prospektiven Multicenter-Studie nachgewiesen werden.
- Aufgrund zu geringer Datenlage und fehlender Studien kann zu anderen Medikamenten, welche im Erwachsenenalter zum Einsatz kommen, keine Empfehlung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ausgesprochen werden.

- Zur nicht medikamentösen Therapie des RLS können bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der fehlenden Studienlage ebenfalls keine Aussagen getroffen werden.

## 9 Versorgungskoordination

### Schlüsselfragen

1. Findet eine koordinierte Versorgung von RLS-Patientinnen und -Patienten statt?
2. Welche Primär- und Sekundärversorgung wäre wünschenswert?
3. Welche Schritte sind für eine Optimierung der sektorenübergreifenden Versorgung nötig?

#### 1. Findet eine koordinierte Versorgung von RLS-Patientinnen und -Patienten statt?

Systematisch erhobene wissenschaftliche Daten zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit RLS in unterschiedlichen Versorgungsbereichen liegen bisher nicht vor. Klinische Erfahrungen und epidemiologische Studien zur Prävalenz legen jedoch nahe, dass die primäre Versorgung im ambulanten Sektor insbesondere durch Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung erfolgt. Bei der Erstdiagnose eines RLS sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Neurologie oder Nervenheilkunde einbezogen werden. Falls die Diagnose erstmals von einem Schlafmediziner oder einer Schlafmedizinerin gestellt wird, sollte der Hausarzt/die Hausärztin die weitere Labordiagnostik durchführen (siehe Kapitel Diagnostik/Differenzialdiagnosen) und entscheiden, ob eine neurologische Vorstellung erforderlich ist. Bei komplizierten und/oder therapierefraktären Fällen ist nach fachärztlicher (neurologischer/schlafmedizinischer/pädiatrischer/neuropädiatrischer/psychiatrischer) Stellungnahme in Einzelfällen eine weiterführende, auch stationäre Diagnostik und/oder Therapieeinleitung notwendig.

#### 2. Welche Primär- und Sekundärversorgung wäre wünschenswert?

Das RLS hat mit nahezu 10 % eine hohe Prävalenz in der Gesamtbevölkerung und tritt gehäuft in Verbindung mit unterschiedlichen neurologischen, aber auch internistischen Erkrankungen auf. Für eine strukturierte und koordinierte Versorgung sollte der Erstkontakt deshalb in der hausärztlichen Versorgung stattfinden, um dann gezielt eine fachärztliche Überweisung (neurologisch/schlafmedizinisch/pädiatrisch/neuropädiatrisch/psychiatrisch) zu ermöglichen. Entsprechende Kriterien zur Diagnose eines RLS werden im Kapitel „Definition“ erläutert.

#### 3. Welche Schritte sind für eine Optimierung der sektorenübergreifenden Versorgung nötig?

Im Zuge der aktualisierten RLS-Leitlinie sollte auf eine konsequente Anwendung der Diagnosekriterien und Diagnosepfade geachtet werden. Entsprechend sollte wie empfohlen rechtzeitig eine erweiterte fachärztlich indizierte Diagnostik erfolgen. Weiterhin ist die Kooperation mit zertifizierten Schlaflaboren zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen oder Komorbiditäten empfehlenswert (z. B. von weiteren möglichen Schlafstörungen, z. B. schlafbezogenen Atmungsstörungen). Die Indikation für die Untersuchung in einem Schlaflabor ist insbesondere

gegeben, wenn sich die Erkrankung als therapierefraktär darstellt. Angemessene Abbildungen der im stationären Rahmen durchgeführten Leistungen im Fallpauschalensystem sind notwendig, um eine adäquate Versorgungsqualität zu gewährleisten. Bisher findet der Großteil der Diagnostik und Behandlung von RLS-Patientinnen und -Patienten im ambulanten Rahmen statt. Komplizierende Faktoren wie therapierefraktäre Beschwerden, eine ausgeprägte Augmentation, Komorbiditäten, Multimorbidität und weitere Schlafstörungen können jedoch dazu beitragen, dass eine suffiziente Versorgung und Therapieoptimierung im ambulanten Setting nicht umsetzbar sind. Der Behandlungsalgorithmus sollte unter Hinzuziehung dieser Aspekte angepasst werden. Im Fokus stehen hier die Therapierefraktärität trotz Präparatewechsel, Komorbiditäten wie ein schweres OSAS mit unzureichender Behandlung und die schwere Augmentation als Folge einer Medikamentenüberdosierung bis zur iatrogenen Intoxikation mit dopaminergen Substanzen. Hier kann eine Medikamenteneinstellung nur unter engmaschiger klinischer Kontrolle einschließlich Überwachung von Herz-Kreislauf-Parametern erfolgreich sein.

### **Zusammenfassung Versorgungskoordination**

- Systematisch erhobene wissenschaftliche Daten zur Versorgung bei Patientinnen und Patienten mit RLS in unterschiedlichen Versorgungsbereichen liegen bisher nicht vor.
- Für eine strukturierte und koordinierte Versorgung sollte der Erstkontakt in der hausärztlichen Versorgung stattfinden, um dann gezielt eine fachärztliche Überweisung zu ermöglichen.
- Im Zuge der aktualisierten RLS-Leitlinie sollte auf eine konsequente Anwendung der Diagnosekriterien und Diagnosepfade geachtet werden.
- Eine stationäre Behandlung sollte bei Augmentation und unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten bei schwerem RLS erfolgen.

## **10 Selbsthilfe**

### **Schlüsselfragen**

1. Wo können sich Menschen mit einem RLS im deutschsprachigen Raum Hilfe holen?
2. Was sind die Ziele und Aufgaben einer RLS-Selbsthilfe-Vereinigung?
3. Wie kann Kontakt zu der deutschen Selbsthilfe-Vereinigung aufgenommen werden?

#### **1. Wo können sich Menschen mit einem RLS im deutschsprachigen Raum Hilfe holen?**

- a) In Deutschland kommt hierfür in erster Linie die RLS e. V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung in Betracht. Die Vereinigung wurde 1995 als gemeinnützige Selbsthilfe-Vereinigung mit Sitz in München von RLS-Betroffenen gegründet. Sie ist Ansprechpartner für Betroffene, Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen und Interessierte. Um auch auf regionaler



Ebene präsent zu sein, gezielte Hilfe und aktuelle Informationen anbieten zu können, stehen deutschlandweit ca. 100 ehrenamtliche Ansprechpartner und Ansprechpartnerinnen in Selbsthilfegruppen zur Verfügung. Die Selbsthilfegruppen arbeiten selbstständig unter dem Dach der Restless Legs Vereinigung und werden von dieser organisatorisch unterstützt und gefördert, z. B. durch Informationsmaterial, monatliche Rund-Mails oder Weiterbildungsveranstaltungen.

- b) In der Schweiz existiert seit 1985 eine Restless-Legs-Selbsthilfegruppe: [www.restless-legs.ch](http://www.restless-legs.ch)
- c) Dagegen hat sich die Restless-Legs-Vereinigung in Österreich aufgelöst.

## **2. Was sind die Ziele und Aufgaben der deutschen RLS-Vereinigung?**

- a) Betreuung, Beratung, Information der Mitglieder und Betroffenen bei Selbsthilfegruppen-Treffen
- b) Zusammenarbeit mit Forschung und Wissenschaft sowie Unterstützung der Ursachenforschung, z. B. durch Gründung der weltweit ersten RLS-Neurobiobank, durch die Vergabe des Lilo-Habersack-Preises für Nachwuchsforscher und Nachwuchsforscherinnen sowie durch finanzielle Förderung von Forschungsprojekten
- c) Herausgabe von Fachliteratur, z. B. „Informationsbuch und Ratgeber für behandelnde Ärztinnen und Ärzte und Betroffene“, „Leben mit unruhigen Beinen“ und „Wenn die Beine Kopf stehen“ sowie einer Mitgliederzeitung
- d) eine wöchentliche Hotline mit RLS-Spezialisten und Spezialistinnen
- e) Leitfäden für RLS bei Schwangerschaft, für postoperatives Management (Anästhesie), Dialyse, Eisenmangel, für Kinder, für die Pflege, bei Schlafapnoe
- f) Der Vereinigung stehen medizinisch-wissenschaftliche Beiräte zur Seite, weltweit angesehene Spezialisten und Spezialistinnen auf dem Gebiet der RLS-Forschung und -Therapie.

## **3. Wie kann ich Kontakt zur deutschen Selbsthilfe-Vereinigung aufnehmen?**

RLS e. V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung

Postanschrift: Deutsche RLS-Vereinigung e. V.; Schäufeleinstraße 35, 80687 München,

Website: [www.restless-legs.org](http://www.restless-legs.org),

E-Mail: [info@restless-legs.org](mailto:info@restless-legs.org),

Telefon: +49 (0) 89 550 28 88 - 0

## Literatur

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860–73.
2. International classification of sleep disorders. 3rd ed. 2014. Darien, IL: AASM: American Academy of Sleep Medicine.
3. Richards KC, Allen RP, Morrison J, Fry L, Kovach CR, Rangel A, et al. Nighttime Agitation in Persons with Dementia as a Manifestation of Restless Legs Syndrome. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Jul;22(7):1410–4.
4. Figorilli M, Puligheddu M, Ferri R. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease and Periodic Limb Movements in Sleep in the Elderly with and without Dementia. *Sleep Med Clin.* 2015 Sep;10(3):331–42, xiv–xv.
5. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Jun;7(6):533–43.
6. Gamaldo C, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. Evaluating daytime alertness in individuals with Restless Legs Syndrome (RLS) compared to sleep restricted controls. *Sleep Med.* 2009 Jan;10(1):134–8.
7. Turrini A, Raggi A, Calandra-Buonaura G, Martinelli P, Ferri R, Provini F. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr;38:50–5.
8. Raggi A, Ferri R. Phantom Restless Legs Syndrome. *Eur Neurol.* 2019;81(5–6):302–8.
9. Salminen AV, Rimpilä V, Polo O. Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology.* 2014 May;82(21):1856–61.
10. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, Fredrickson PA, Mahowald MW. Prevalence of Restless Legs Syndrome Among Native South Americans Residing in Coastal and Mountainous Areas. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1345–7.
11. Gupta R, Ulfberg J, Allen RP, Goel D. High prevalence of restless legs syndrome/Willis Ekbom Disease (RLS/WED) among people living at high altitude in the Indian Himalaya. *Sleep Med.* 2017 Jul;35:7–11.
12. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve.* 2009 Oct;40(4):556–61.
13. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol.* 2011
14. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2006 Jun;10(3):179–83.

15. Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV., Pütz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017
16. Akçimen F, Sarayloo F, Liao C, Ross JP, Oliveira RDB, Dion PA, et al. Transcriptome-wide association study for restless legs syndrome identifies new susceptibility genes. *Commun Biol.* 2020 Jul;3(1):373.
17. Ferré S, García-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2019 Apr;25(2):113–25.
18. Haschka D, Volani C, Stefani A, Tymoszek P, Mitterling T, Holzknecht E, et al. Association of mitochondrial iron deficiency and dysfunction with idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2019 Jan;34(1):114–23.
19. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelmann J, Zee PC, et al. Altered Brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Medicine.* 2014.
20. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain J Neurol.* 2009 Sep;132(Pt 9):2403–12.
21. Earley CJ, Uhl GR, Clemens S, Ferré S. Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): plastic changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation. *Sleep Med.* 2017 Mar;31:71–7.
22. Rizzo G, Li X, Galantucci S, Filippi M, Cho YW. Brain imaging and networks in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2017 Mar;31:39–48.
23. Stefani A, Mitterling T, Heidebreder A, Steiger R, Kremser C, Frauscher B, et al. Multimodal Magnetic Resonance Imaging reveals alterations of sensorimotor circuits in restless legs syndrome. *Sleep.* 2019 Dec;42(12).
24. Kocar TD, Müller HP, Kassubek J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: a meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420941670.
25. Tuovinen N, Stefani A, Mitterling T, Heidebreder A, Frauscher B, Gizewski ER, et al. Functional connectivity and topology in patients with restless legs syndrome: a case-control resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):448–58.
26. Lee YS, Ku J, Kim KT, Chang H, Earley CJ, Allen RP, et al. Resting-state connectivity and the effects of treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2020 Mar;67:33–8.
27. Ferri R, Fulda S, Allen RP, Zucconi M, Bruni O, Chokroverty S, et al. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European

- Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Med.* 2016 Oct;26:86–95.
28. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. AWMF; 2020.
  29. Riemann D. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016. *Somnologie.* 2017;(21):2–44.
  30. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018 Jan;41:27–44.
  31. Leclair-Visonneau L, Vecchierini MF, Schröder C, Charley Monaca C. French Consensus: How to diagnose restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Oct;174(7–8):508–14.
  32. Fulda S, Allen RP, Earley CJ, Högl B, Garcia-Borreguero D, Inoue Y, et al. We need to do better: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy of restless legs syndrome screening instruments. *Sleep Med Rev.* 2021 Aug;58:101461.
  33. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population – the MEMO-Study. *J Neurol.* 2002 Sep;249(9):1195–9.
  34. Benes H, Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med.* 2009 May;10(5):515–23.
  35. Stiasny-Kolster K, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Baum E, Ries V, Oertel WH. Validation of the restless legs syndrome screening questionnaire (RLSSQ). *Somnologie – Schlafforschung Schlafmed.* 2009;(13):37–42.
  36. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the „L-DOPA test“ for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006 Sep;21(9):1333–9.
  37. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):121–32.
  38. Kohnen R, Martinez-Martin P, Benes H, Trenkwalder C, Högl B, Dunkl E, et al. Rating of daytime and nighttime symptoms in RLS: validation of the RLS-6 scale of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med.* 2016 Apr;20:116–22.
  39. García-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou GM, Hornyak M, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007 Aug;8(5):455–63.

40. Sharon D, Allen RP, Martinez-Martin P, Walters AS, Ferini Strambi L, Högl B, et al. Validation of the self-administered version of the international Restless Legs Syndrome study group severity rating scale – The sIRLS. *Sleep Med.* 2019 Feb;54:94–100.
41. Mathis, J. Restless Legs Syndrom, Klinik, Ätiologie, Pathophysiologie, Abklärung, Therapie, Kasuistiken. Differentialdiagnose Und Abklärung. Bremen.: Edited by Claudio Bassetti. UNI-MED Science.; 2014.
42. Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, Trenkwalder C, Berger K. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology.* 2014 Jun 3;82(22):2026–33.
43. Wipperf B, Winkelmann JW. The Long-Term Psychiatric and Cardiovascular Morbidity and Mortality of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements of Sleep. *Sleep Med Clin.* 2021 Jun;16(2):279–88.
44. Bartl M, Winkelmann J, Högl B, Paulus W, Trenkwalder C. [Frequent neurological diseases associated with the restless legs syndrome]. *Nervenarzt.* 2018 Oct;89(10):1156–64.
45. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):994–1005.
46. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14):1336–43.
47. Garcia-Malo C, Wanner V, Miranda C, Romero Peralta S, Agudelo L, Cano-Pumarega I, et al. Quantitative transcranial sonography of the substantia nigra as a predictor of therapeutic response to intravenous iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2020 Feb;66:123–9.
48. Mao S, Shen H, Huang S, Zhang A. Restless legs syndrome in dialysis patients: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2014 Dec;15(12):1532–8.
49. Lopez R, Micoulaud Franchi JA, Chenini S, Gachet M, Jaussent I, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep.* 2019 May 1;42(5):zsz027.
50. Ghanei Gheshlagh R, Farajzadeh M, Zarei M, Baghi V, Dalvand S, Sayehmiri K. The Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *Basic Clin Neurosci.* 2017 Apr;8(2):105–12.
51. Gupta R, Gupta R, Kumar N, Rawat VS, Ulfberg J, Allen RP. Restless legs syndrome among subjects having chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021 Aug;58:101463.
52. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Association between restless legs syndrome and peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2423–42.

53. Hattán E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):955–60.
54. Happe S, Zeitlhofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol*. 2003 Mar;250(3):362–5.
55. Bergmann M, Heidbreder A, Stefani A, Raccagni C, Brandauer E, Rudzki D, et al. Signs of sympathetic and endothelial cell activation in the skin of patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2021 Aug;84:227–36.
56. Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):948–64.
57. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2020 Jan;45(1):121–8.
58. Ozdogar AT, Kalron A. Restless legs syndrome in people with multiple sclerosis: An updated systematic review and meta-analyses. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103275.
59. Ghasemi H, Khaledi-Paveh B, Abdi A, Jalali R, Salari N, Vaisi-Raygani A, et al. The Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2020;2020:2763808.
60. Black J, Reaven NL, Funk SE, McGaughey K, Ohayon MM, Guilleminault C, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med*. 2017 May;33:13–8.
61. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018 Dec;52:198–210.
62. Green ME, Bernet V, Cheung J. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol*. 2021;12:725829.
63. Thi Truong BE, Sung FC, Lin CL, Hang LW, Teng YK, Tzeng YL. A follow-up study on restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease population. *Sleep Med*. 2021 Apr;80:9–15.
64. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016 Oct;29:63–75.
65. Guo J, Pei L, Chen L, Chen H, Gu D, Peng Y, et al. Bidirectional association between irritable bowel syndrome and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2021 Jan;77:104–11.
66. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018 Apr;38:131–40.

67. Dauvilliers Y, Benes H, Partinen M, Rauta V, Rifkin D, Dohin E, et al. Rotigotine in Hemodialysis-Associated Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016 Sep;68(3):434–43.
68. Mathis, J, Meichtry, J. „Auf Komorbiditäten achten: Restless-Legs-Syndrom – Diagnostik und Therapie.“, *BrainMAG.* 2021 Jun;(6):44–50.
69. Schlereth, T. S2k-Leitlinie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. *DGNeurologie* 3 1. 2020;
70. Oksenberg A. Alleviation of severe restless legs syndrome (RLS) symptoms by cigarette smoking. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2010 Oct 15;6(5):489–90.
71. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology – frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22 Suppl 18:S420–423.
72. Trenkwalder C, Tinelli M, Sakkas GK, Dauvilliers Y, Ferri R, Rijsman R, et al. Socioeconomic impact of restless legs syndrome and inadequate restless legs syndrome management across European settings. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):691–706.
73. Boulos MI, Wan A, Black SE, Lim AS, Swartz RH, Murray BJ. Restless legs syndrome after high-risk TIA and minor stroke: association with reduced quality of life. *Sleep Med.* 2017 Sep;37:135–40.
74. Duarte GS, Alves M, Silva MA, Camara R, Caldeira D, Ferreira JJ. Cardiovascular events reported in randomized controlled trials in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2020 Jan;65:13–7.
75. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol.* 2014 Jun;261(6):1051–68.
76. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 4;1(1):CD007834.
77. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017 Oct;32(10):1478–82.
78. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)(§). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018 Jul;33(7):1077–91.
79. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;2011(3):CD006009.
80. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* 2018 Jan;41(1):19–75.



81. Pourcher E, Rémillard S, Cohen H. Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment. *J Neurol Sci.* 2010 Mar 15;290(1–2):52–6.
82. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016 May;21:1–11.
83. Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, et al. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):710–20.
84. Liu GJ, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, et al. Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2504.
85. Bauer A, Cassel W, Benes H, Kesper K, Rye D, Sica D, et al. Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome: An RCT. *Neurology.* 2016 May 10;86(19):1785–93.
86. Kurin M, Bielefeldt K, Levinthal DJ. Prevalence of Nausea and Vomiting in Adults Using Ropinirole: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018 Mar;63(3):687–93.
87. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Oct;39(4):243–54.
88. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Nov;55(11):1353–68.
89. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2008 Aug 15;4(4):371–2.
90. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):621–31.
91. Allen RP. Restless legs syndrome/Willis Ekbom disease: evaluation and treatment. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2014 Apr;26(2):248–62.
92. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Giarolli L, Bottasini V, et al. Pramipexole versus ropinirole: polysomnographic acute effects in restless legs syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Apr;26(5):892–5.
93. Winkelmann JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016 Dec 13;87(24):2585–93.



94. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*. 2014 Apr 1;37(4):635–43.
95. Bogan RK, Bornemann MAC, Kushida CA, Tr  n PV, Barrett RW. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jun;85(6):512–21.
96. Lal R, Ellenbogen A, Chen D, Zomorodi K, Atluri H, Luo W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Aug;35(4):165–73.
97. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, Poceta JS, Walters AS, Barrett RW. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2011 Jun 15;7(3):282–92.
98. Trenkwalder C, Bene   H, Grote L, García-Borreguero D, H  gl B, Hopp M, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1141–50.
99. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2001 Nov;16(6):1105–9.
100. Rose AR, Catcheside PG, McEvoy RD, Paul D, Kapur D, Peak E, et al. Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic pain on long term opioid therapy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014 Aug 15;10(8):847–52.
101. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia – when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet Lond Engl*. 2019 Apr 13;393(10180):1558–68.
102. Hoque R, Chesson ALJ. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2010 Feb 15;6(1):79–83.
103. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, McCartney D, Benson MJ, McGregor IS, et al. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev*. 2020 Oct;53:101339.
104. Marshall NS, Serinel Y, Killick R, Child JM, Raisin I, Berry CM, et al. Magnesium supplementation for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019 Dec;48:101218.

105. Carlos K, Prado GF, Teixeira CD, Conti C, de Oliveira MM, Prado LB, et al. Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 20;3(3):CD006939.
106. Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Kyriakides T, et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC Nephrol*. 2013 Sep 11;14:194.
107. Innes KE, Selfe TK. The Effects of a Gentle Yoga Program on Sleep, Mood, and Blood Pressure in Older Women with Restless Legs Syndrome (RLS): A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2012;2012:294058.
108. Innes KE, Selfe TK, Montgomery C, Hollingshead N, Huysmans Z, Srinivasan R, et al. Effects of a 12-week yoga versus a 12-week educational film intervention on symptoms of restless legs syndrome and related outcomes: an exploratory randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2020 Jan 15;16(1):107–19.
109. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2006 Oct;19(5):487–93.
110. Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimulat*. 2014 Oct;7(5):636–42.
111. Zeng M, Wang L, Cheng B, Qi G, He J, Xu Z, et al. Transcutaneous Spinal Cord Direct-Current Stimulation Modulates Functional Activity and Integration in Idiopathic Restless Legs Syndrome. *Front Neurosci*. 2020;14:873.
112. Mohammadi MM, Raygani AAV, Ghobadi A, Samadzadeh S, Salari N. Effect of Near-Infrared Light Therapy Based on Acupoints on the Severity of Restless Legs Syndrome in Patients Undergoing Hemodialysis: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Med Res*. 2018 Jun;16(1–2):1–8.
113. Mitchell UH, Johnson AW, Myrer B. Comparison of two infrared devices in their effectiveness in reducing symptoms associated with RLS. *Physiother Theory Pract*. 2011 Jul;27(5):352–9.
114. Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option. *Physiother Theory Pract*. 2011 Jul;27(5):345–51.
115. Guffey JS, Motts S, Barymon D, Wooten A, Clough T, Payne E, et al. Using near infrared light to manage symptoms associated with restless legs syndrome. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(1):34–44.
116. Xu XM, Liu Y, Jia SY, Dong MX, Cao D, Wei YD. Complementary and alternative therapies for restless legs syndrome: An evidence-based systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018 Apr;38:158–67.

117. Hayes CA, Kingsley JR, Hamby KR, Carlow J. The effect of endovenous laser ablation on restless legs syndrome. *Phlebology*. 2008;23(3):112–7.
118. Happe S, Evers S, Thiedemann C, Bunten S, Siegert R. Whole body and local cryotherapy in restless legs syndrome: A randomized, single-blind, controlled parallel group pilot study. *J Neurol Sci*. 2016 Nov 15;370:7–12.
119. Lettieri CJ, Eliasson AH. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest*. 2009 Jan;135(1):74–80.
120. Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006457.
121. Pan W, Wang M, Li M, Wang Q, Kwak S, Jiang W, et al. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2015;2015:343201.
122. Kwon S, Jin C, Cho SY, Park SU, Jung WS, Moon SK, et al. Paeoniae Radix-containing herbal medicine for patients with restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 May;35:329–41.
123. 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 Mar;4(2):101–19.
124. Chokroverty S. Opioid-induced hyperalgesia and dopamine-induced augmentation in an intractable and refractory case of RLS. *Sleep Med*. 2015 Oct;16(10):1304.
125. Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol*. 2010 Feb;257(2):230–7.
126. Trenkwalder C, Canelo M, Lang M, Schroeder H, Kelling D, Berkels R, et al. Management of augmentation of restless legs syndrome with rotigotine: a 1-year observational study. *Sleep Med*. 2017 Feb;30:257–65.
127. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I, Garcia Malo C, Cruz Velarde JA, Granizo JJ, Wanner V. Reduced response to gabapentin enacarbil in restless legs syndrome following long-term dopaminergic treatment. *Sleep Med*. 2019 Mar;55:74–80.
128. Darvishi N, Daneshkhah A, Khaledi-Paveh B, Vaisi-Raygani A, Mohammadi M, Salari N, et al. The prevalence of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) in the third trimester of pregnancy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2020 Apr 13;20(1):132.
129. Chen SJ, Shi L, Bao YP, Sun YK, Lin X, Que JY, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018 Aug;40:43–54.

130. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev.* 2015 Aug;22:64–77.
131. Delgado Rodrigues RN, Alvim de Abreu E, Silva Rodrigues AA, Pratesi R, Krieger J. Outcome of restless legs severity after continuous positive air pressure (CPAP) treatment in patients affected by the association of RLS and obstructive sleep apneas. *Sleep Med.* 2006 Apr;7(3):235–9.
132. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):31–8.
133. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Dec;296(6):1229–34.
134. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014 Apr;168(4):313–20.
135. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, O'Rourke NA, Park CY, Ozkan E, et al. Gabapentin receptor alpha2delta-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell.* 2009 Oct 16;139(2):380–92.
136. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Jan;53(1):40–7.
137. Picchietti D, 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 Aug;120(2):253–66.
138. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the „Night-Walkers“ survey. *Neurology.* 1996 Jan;46(1):92–5.
139. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1997 Jan;12(1):61–5.
140. Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohnau T, Lu Y, Winkler S, et al. Childhood-onset restless legs syndrome: clinical and genetic features of 22 families. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008 Jun 15;23(8):1113–21; quiz 1203.
141. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, Durmer JS, Kotagal S, Owens JA, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013 Dec;14(12):1253–9.
142. Ipsiroglu OS, Beyzaei N, Berger M, Wagner AL, Dhalla S, Garden J, et al. „Emplotted Narratives“ and Structured „Behavioral Observations“ Supporting the Diagnosis of Willis-Ekbom Disease/Restless Legs Syndrome in Children with Neurodevelopmental Conditions. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Nov;22(11):894–905.

143. Picchietti DL, Rajendran RR, Wilson MP, Picchietti MA. Pediatric restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: parent-child pairs. *Sleep Med.* 2009 Sep;10(8):925–31.
144. DelRosso LM, Bruni O, Ferri R. Restless sleep disorder in children: a pilot study on a tentative new diagnostic category. *Sleep.* 2018 Aug 1;41(8).
145. Amos LB, Grekowitz ML, Kuhn EM, Olstad JD, Collins MM, Norins NA, et al. Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Clin Pediatr (Phila).* 2014 Apr;53(4):331–6.
146. Furudate N, Komada Y, Kobayashi M, Nakajima S, Inoue Y. Daytime dysfunction in children with restless legs syndrome. *J Neurol Sci.* 2014 Jan 15;336(1–2):232–6.
147. Rosen GM, Morrisette S, Larson A, Stading P, Barnes TL. Does Improvement of Low Serum Ferritin Improve Symptoms of Restless Legs Syndrome in a Cohort of Pediatric Patients? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2019 Aug 15;15(8):1149–54.
148. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med.* 2017 Apr;32:213–9.
149. Gurbani N, Dye TJ, Dougherty K, Jain S, Horn PS, Simakajornboon N. Improvement of Parasomnias After Treatment of Restless Leg Syndrome/Periodic Limb Movement Disorder in Children. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2019 May 15;15(5):743–8.
150. Tilma J, Tilma K, Norregaard O, Ostergaard JR. Early childhood-onset restless legs syndrome: symptoms and effect of oral iron treatment. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2013 May;102(5):e221-226.
151. Mohri I, Kato-Nishimura K, Kagitani-Shimono K, Kimura-Ohba S, Ozono K, Tachibana N, et al. Evaluation of oral iron treatment in pediatric restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2012 Apr;13(4):429–32.
152. Halac G, Sezer GM, Saglam NO, Tekturk P, Demir AD, Demir S, et al. The relationship between Willis-Ekbom disease and serum ferritin levels among children in Northwestern Turkey. *Neurosci Riyadh Saudi Arab.* 2015 Oct;20(4):336–40.
153. Hulthén L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hallberg L. Effect of a mild infection on serum ferritin concentration – clinical and epidemiological implications. *Eur J Clin Nutr.* 1998 May;52(5):376–9.
154. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1681S-1687S.
155. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018 Jan;41:27–44.

156. Grim K, Lee B, Sung AY, Kotagal S. Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic limb movement disorder using intravenous iron sucrose. *Sleep Med.* 2013 Nov;14(11):1100–4.
157. Pinski V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2008 May;10(5):335–8.
158. DelRosso L, Bruni O. Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2019;84:237–53.
159. England SJ, Picchietti DL, Couvadelli BV, Fisher BC, Siddiqui F, Wagner ML, et al. L-Dopa improves Restless Legs Syndrome and periodic limb movements in sleep but not Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in a double-blind trial in children. *Sleep Med.* 2011 May;12(5):471–7.
160. Elshoff JP, Hudson J, Picchietti DL, Ridel K, Walters AS, Doggett K, et al. Pharmacokinetics of rotigotine transdermal system in adolescents with idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med.* 2017 Apr;32:48–55.
161. Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev.* 2009 Apr;13(2):149–56.
162. Picchietti MA, Picchietti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Jun;15(2):91–9.
163. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, Jakobsen R, Lundervold AJ, Sivertsen B. Sleep and use of electronic devices in adolescence: results from a large population-based study. *BMJ Open.* 2015 Feb 2;5(1):e006748.

# Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Christian Gerloff  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org