

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Eine voxelbasierte morphometrische Untersuchung  
hirnmorphologischer Auffälligkeiten bei Patienten mit  
idiopathischem Restless Legs Syndrom (RLS)

Carolin Ilg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. D. Sander
	2. Univ.-Prof. Dr. J. Schlegel

Die Dissertation wurde am 28.05.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.



*Meiner lieben Mutter Christa Ilg,  
Idas wunderbarer Oma*



# Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u><a href="#">Abkürzungsverzeichnis</a></u>	7
<u>2</u>	<u><a href="#">Vorwort</a></u>	9
<u>3</u>	<u><a href="#">Einleitung</a></u>	11
3.1	<u><a href="#">Grundlagen des RLS</a></u>	11
3.1.1	<u><a href="#">Ätiologie</a></u>	11
3.1.2	<u><a href="#">Diagnosekriterien</a></u>	15
3.1.3	<u><a href="#">Einteilung des RLS</a></u>	20
3.1.4	<u><a href="#">Differenzialdiagnostische Einordnung</a></u>	21
3.1.5	<u><a href="#">Zusatzdiagnostik</a></u>	24
3.1.6	<u><a href="#">Therapie</a></u>	26
3.2	<u><a href="#">Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie (VBM)</a></u>	27
3.3	<u><a href="#">Ziel der Untersuchung</a></u>	29
<u>4</u>	<u><a href="#">Methoden</a></u>	31
4.1	<u><a href="#">Patienten und Probanden</a></u>	31
4.2	<u><a href="#">Morphometrische Analyse</a></u>	31
4.2.1	<u><a href="#">MRT-Messung</a></u>	31
4.2.2	<u><a href="#">Bildbearbeitung</a></u>	32
4.2.3	<u><a href="#">Statistische Auswertung der MRT-Daten</a></u>	33
<u>5</u>	<u><a href="#">Ergebnisse</a></u>	35
5.1	<u><a href="#">Basisparameter</a></u>	35
5.2	<u><a href="#">RLS-spezifische Parameter</a></u>	35
5.3	<u><a href="#">VBM Daten</a></u>	37
<u>6</u>	<u><a href="#">Diskussion</a></u>	39
6.1	<u><a href="#">Hintergrund und Ergebnisse</a></u>	39
6.2	<u><a href="#">Vergleich zu anderen morphometrischen Studien</a></u>	39
6.3	<u><a href="#">Nuklearmedizinische Studien</a></u>	40
6.4	<u><a href="#">Physiologische Basis von Grauwertänderungen in der MRT</a></u>	41
6.5	<u><a href="#">Zur Funktion des Pulvinar</a></u>	42
6.6	<u><a href="#">Thalamus und sensomotorische RLS-Symptome</a></u>	43
6.7	<u><a href="#">Thalamus und zirkadiane Rhythmik der RLS-Symptome</a></u>	44

<a href="#"><u>6.8</u></a>	<a href="#"><u>Thalamus und dopaminerges System</u></a>	45
<a href="#"><u>6.9</u></a>	<a href="#"><u>Thalamus und gestörter Eisenhaushalt bei RLS-Patienten</u></a>	46
<a href="#"><u>7</u></a>	<a href="#"><u>Zusammenfassung</u></a>	47
<a href="#"><u>8</u></a>	<a href="#"><u>Literaturverzeichnis</u></a>	49
<a href="#"><u>9</u></a>	<a href="#"><u>Anhang</u></a>	57
<a href="#"><u>9.1</u></a>	<a href="#"><u>Diagnostische Kriterien des RLS</u></a>	57
<a href="#"><u>9.2</u></a>	<a href="#"><u>Konjunktionsanalyse Regensburg</u></a>	59
<a href="#"><u>9.3</u></a>	<a href="#"><u>Fragebogen zur Beurteilung des RLS</u></a>	61
<a href="#"><u>9.4</u></a>	<a href="#"><u>Anamnesebogen</u></a>	65

# 1 Abkürzungsverzeichnis

DAT	Dopamintransporter
DBM	Deformationsbasierte Morphometrie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
LM	Limb Movements
PET	Positron Emission Tomography
PLM	Periodic Limb Movements
PLMS	Periodic Limb Movements in Sleep
PNP	Polyneuropathie
REM	Rapid Eye Movements
RLS	Restless Legs Syndrom
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Time to Echo (MRT)
TB	Tensorbasierte Morphometrie
TR	Time to Repeat (MRT)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VBM	Voxelbasierte Morphometrie



## 2 Vorwort

Bereits im 17. Jahrhundert beschrieb der englische Arzt Willis sehr treffend das Syndrom „Unruhiger Beine“ (Willis 1672), das der schwedische Arzt Ekbom 1945 als eigenständiges Krankheitsbild zum Restless Legs Syndrom (RLS) zusammenfasste (Ekbohm 1945). Nach Schätzungen aktueller multinationaler Studien gehört das RLS mit einer Prävalenz von 5-10 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Hening 2004b).

Das RLS ist gekennzeichnet durch einen überwiegend in Ruhe auftretenden Bewegungsdrang, der häufig mit unangenehmen Parästhesien der Beine einhergeht. Die Beschwerden treten verstärkt am Abend und in der Nacht auf und sistieren bei Bewegung.

Einer groß angelegten multinationalen Studie zu Folge, an der 182 Hausärzte und 23052 nicht selektierte Patienten teilnahmen, leiden 3,4 % der hausärztlichen Patienten an einem behandlungsbedürftigen RLS (Allen, Walters et al. 2005). 96,7 % der erfassten Patienten wandten sich wegen quälender sensorischer Symptome an den Hausarzt, 88,4 % wegen Schlafstörungen (Einschlafstörung, Durchschlafstörung und verminderte Schlafqualität), die für 43 % der Patienten zugleich das am meisten beeinträchtigende Symptom darstellten. Untersuchungen konnten zeigen, dass in 5-9 Prozent das RLS die Ursache einer Schlafstörung ist (Coleman, Pollak et al. 1980; Kales, Bixler et al. 1982). Aufgrund des andauernden Schlafdefizits, verbunden mit Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen, klagen 50 % der Patienten über ein gemindertem Wohlbefinden, 47 % über Energiemangel, 40 % über gestörte Tagesaktivitäten (Arbeit, Familie, Sozial). Bei 20 % kommt es zu einer Beeinträchtigung der privaten Beziehung, bei 23 % sind die Partner nachts während der RLS-Symptome ebenfalls wach. 8,6 % sind wegen Müdigkeit vom Arbeitsplatz abwesend (Allen, Walters et al. 2005).

Angesichts geschätzter 800000 RLS-Patienten in Deutschland kommt der Erkrankung eine erhebliche gesellschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung zu. Trotz der großen Zahl Betroffener, ist die Erkrankung häufig unterdiagnostiziert und v.a. unter Hausärzten wenig bekannt. So wurde im oben genannten Kollektiv nur bei

6,2 % der Patienten, die sich mit RLS-Symptomen an ihren Hausarzt wandten, die richtige Diagnose gestellt. Rückenbeschwerden, Depression, Schlafstörung, Neuropathie und Arthritis (Hening, Walters et al. 2004) waren die häufigsten Fehldiagnosen. Therapeutisch wurden hauptsächlich Schmerzmedikamente verabreicht. Den richtig diagnostizierten RLS-Patienten wurden nur in 44 % der Fälle dopaminerge Substanzen verordnet (Hening, Walters et al. 2004).

Bislang gibt es kein etabliertes pathophysiologisches Modell des RLS. Neurophysiologische, pharmakologische und bildgebende Untersuchungen haben jedoch zum Verständnis der Erkrankung beigetragen. Die Beeinflussung der Symptome durch zentral wirksame Medikamente deutet darauf hin, dass das RLS Folge einer Schädigung oder Funktionsstörung im Zentralen Nervensystem ist. Welche Areale des ZNS genau an der Entstehung des RLS beteiligt sind, ist nicht bekannt. Das gute Ansprechen auf dopaminerge und opioide Substanzen lässt eine Beteiligung des entsprechenden Neurotransmittersystems vermuten (Montplaisir, Lorrain et al. 1991). In eine ähnliche Richtung weisen Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie, die eine Aktivierung des Cerebellums und Thalamus während sensibler RLS-Symptome, und des Nucleus ruber sowie des Hirnstammes während motorischer Phänomene, zeigten. Neurophysiologische Untersuchungen deuten auf eine Disinhibition spinaler Bahnen hin (Tergau, Wischer et al. 1999).

Strukturelle Veränderungen des Zentralen Nervensystems wurden bislang nicht beschrieben. Zur Überprüfung der Annahme, dass feine strukturelle Veränderungen im Gehirn bei der Krankheitsentstehung beteiligt sind oder durch diese bewirkt werden, wurden Patienten mit idiopathischem RLS mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) untersucht. Die VBM ist eine computergestützte statistische Methode zum Vergleich magnetresonanztomographischer Aufnahmen des Gehirns, mit der subtile, regional spezifische Unterschiede im Bereich der grauen und weißen Substanz analysiert werden können.

## 3 Einleitung

### 3.1 Grundlagen des RLS

#### 3.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie des RLS ist letztlich unklar, es werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Da das klinische Bild des primären RLS dem des sekundären RLS gleicht, geht man von einem gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus aus. Das gute Ansprechen zentral wirksamer Medikamente deutet auf eine Störung im zentralen Nervensystem hin (Stiasny und Oertel 2005). Welche Areale genau an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, ist bislang unbekannt. Folgende pathophysiologische Modelle werden diskutiert:

#### **Dopaminerge und opioiderge Mechanismen**

Die gute therapeutische Wirksamkeit dopaminerger Substanzen deutet auf eine funktionelle oder strukturelle Störung in diesem Transmittersystem hin. Eine Verschlechterung der Symptomatik durch Dopaminantagonisten wie Neuroleptika oder Antiemetika mit zentraler Wirkung (z.B. Metoclopramid) stützt diese Annahme (Winkelmann, Schadrack et al. 2001). Auch opioiderge Substanzen beeinflussen die RLS-Symptomatik günstig. Sowohl dopaminerge als auch opioiderge Substanzen sind primär zur Behandlung anderer Erkrankungen zugelassen. Während die dopaminergen Substanzen beim RLS bereits in vergleichsweise niedriger Dosierung wirksam sind, wirken die Opiate hingegen in ähnlichen Dosen wie in der Schmerztherapie, was für einen spezifischen Effekt dopaminerger Substanzen sprechen könnte (Stiasny und Oertel 2005). Zwischen dem opioidergen und dem dopaminergen System sind komplexe Wechselwirkungen bekannt, die einen sekundären Effekt opioidergere Substanzen auf das dopaminerge System vermuten lassen (Stiasny und Oertel 2005). So führt eine Aktivierung des Opioidrezeptors zu einer Dopaminausschüttung dopaminerger Nervenzellen (Walker, Thompson et al. 1987). Eine Deaktivierung (z.B. im Rahmen eines Opiatentzuges) führt zum sofortigen Abfall der Dopaminausschüttung. Dieser Effekt könnte das

vorübergehende Auftreten von RLS-Symptomen beim Opiatentzug erklären (Stiasny und Oertel 2005).

Der Bewegungsdrang und die unwillkürlichen Beinbewegungen, die Hauptsymptome des RLS, deuten auf eine Störung im Bereich der Basalganglien, insbesondere des Striatums, hin. Untersuchungen des dopaminergen Systems mit nuklearmedizinischen Methoden ergaben widersprüchliche Ergebnisse (Wetter, Eisensehr et al. 2004). Sowohl in Bezug auf den präsynaptischen Dopaminstoffwechsel als auch die Dopaminrezeptorbindung wurde eine Reduktion (Turjanski, Lees et al. 1999; Michaud, Soucy et al. 2002) und normale Werte (Trenkwalder, Walters et al. 1999; Eisensehr, Wetter et al. 2001) beschrieben. Insgesamt deuten die Ergebnisse jedoch eher auf eine funktionelle Störung des dopaminergen Systems, als auf einen absoluten Dopaminmangel hin (Stiasny und Oertel 2005).

### **Störungen im Eisenstoffwechsel**

Neben einer dopaminergen Funktionsstörung scheint Eisenmangel ein prädisponierender Faktor für die klinische Manifestation des RLS zu sein. Als Messparameter wird der Ferritinspiegel herangezogen. Zwei Studien konnten eine inverse Korrelation der Serumferritinkonzentration mit dem Schweregrad des RLS zeigen (O'Keeffe, Gavin et al. 1994; Sun, Chen et al. 1998). In einer Studie ließ sich durch Anheben niedrignormaler Ferritin-Werte mit Eisen-Infusionen auf hochnormale Werte eine durchschnittliche Besserung der RLS-Beschwerden um ca. 40 % (Davis, Rajput et al. 2000) erzielen. Im Liquor von Patienten mit normalen Serum-Werten für Ferritin und Transferrin zeigten sich häufig erniedrigte Ferritin- und erhöhte Transferrin-Werte (Earley 1999), was auf einen zentralen Eisenmangel im Sinne einer Eisenverwertungsstörung hinweist (Stiasny und Oertel 2005). Quantitative MR-Untersuchungen zeigen eine Korrelation erniedrigter Eisenwerte in der Substantia nigra und im Putamen mit dem RLS-Schweregrad (Allen, Barker et al. 2001). Für die Dopamin-Synthese aus L-Dopa benötigt das Enzym Tyrosinhydroxylase Eisen. Die dopaminerge Funktionsstörung im Striatum ließe sich somit mit dem Eisenmangel dopaminerner Zellen in der Substantia nigra erklären, wengleich in den oben erwähnten nuklearmedizinischen Untersuchungen kein resultierender Dopaminmangel nachgewiesen werden konnte.

In einer neuropathologischen Untersuchung der Neuromelaninzellen von Gehirnen an RLS erkrankter Patienten zeigte sich eine Abnahme von Ferritin und Divalent-Metal-Transporter 1 und eine Zunahme von Transferrin, welche die Hypothese einer Eisenstoffwechselstörung zu bestätigen scheint. Im Gegensatz zur Annahme eines primären Eisenmangels, welcher eine gesteigerte Expression der Transferrinrezeptoren zur Folge hätte, zeigte sich eine Reduktion der Transferrinrezeptoren. Daraus folgern die Autoren, dass ein Defekt im Eisen-Regulator-Protein 1 der Neuromelaninzellen so zunächst zu einer Destabilisierung der mRNA des Transferrinrezeptors und darüber zu einem sekundären, zellulären Eisenmangel führen könnte (Connor, Wang et al. 2004).

### **Einfluss zirkadianer Rhythmik**

Die ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit einer nächtlichen Betonung der Beschwerden ist ein pathognomonisches Merkmal des RLS. Korrespondierend dazu scheint die Wirksamkeit von L-Dopa nachts erhöht (Garcia-Borreguero, Larrosa et al. 2004). Der zirkadiane Abfall der Melatoninausschüttung scheint den sensorischen und motorischen Symptomen des RLS voranzugehen. Eine inhibitorische Wirkung der nachlassenden Melatoninausschüttung auf die zentrale Dopaminausschüttung könnte die Verschlechterung der Symptomatik abends und in der Nacht erklären (Hening, Walters et al. 1999).

### **Schmerzverarbeitendes System**

Sogenannte Flexorreflexuntersuchungen an RLS-Patienten zeigten eine gesteigerte Reflexantwort während des Schlafes, was als Ausdruck einer gestörten spinalen Erregungsübertragung interpretiert wurde (Bara-Jimenez, Aksu et al. 2000). Aus der Schmerzforschung weiss man, dass mechanische Reize durch eine zentrale Sensibilisierung zu einer gesteigerten Antwort spinaler Nervenzellen oder Nervenbahnen führen können (Simone, Sorkin et al. 1991; Dougherty, Willis et al. 1998; Pertovaara 1998). Dieses Phänomen wird klinisch als neurogene mechanische Hyperalgesie bezeichnet (LaMotte, Shain et al. 1991; Treede und Magerl 2000). In ähnlicher Weise zeigen RLS-Patienten ein gesteigertes Schmerzempfinden auf mechanische Reize. Wie die übrigen RLS-Symptome ist diese Hyperalgesie in den Beinen stärker ausgeprägt als in den Armen und abends ausgeprägter als am Tag.

Daraus wird zum einen eine Funktionsstörung absteigender modulierender Nervenbahnen, zum anderen eine Funktionsstörung auf der Ebene des peripheren Nervensystems diskutiert. Dopaminerge Substanzen sollen die mechanische Hyperalgesie um bis zu 70 % bessern, was wiederum auf eine Funktionsstörung schmerzmodulierender supraspinaler Strukturen, wie Basalganglien und absteigende dopaminerge Bahnen hinweist (Stiasny-Kolster, Magerl et al. 2004; Stiasny und Oertel 2005). Die Rolle der zentralen Schmerzverarbeitung beim RLS wurde in einer Diprenorphin-PET-Studie untersucht. Das Bindungsverhalten von Diprenorphin, einem nicht selektiven Opioid-Rezeptor-Liganden, korrelierte negativ mit dem Schweregrad des RLS, d.h. je schwerer die Symptome ausgeprägt waren, desto mehr endogene Opioide wurden ausgeschüttet (von Spiczak, Whone et al. 2005).

### **Störung der kortikalen Hemmung**

In einer EEG-Analyse wurde eine Bereitschaftsaktivierung im Bereich des motorischen Kortex mit PLM in Zusammenhang gebracht (Rau, Hummel et al. 2004). TMS-Untersuchungen berichten über eine tageszeitunabhängige Störung kortikaler Hemmmechanismen, welche sowohl Arme als auch Beine betrafen (Tergau, Wischer et al. 1999; Stiasny-Kolster, Haeske et al. 2003). Ursache der Unterdrückung kortikaler Hemmmechanismen könnte die Zunahme der eingehenden sensiblen Impulse sein, wie in einer TMS-Studie gezeigt (Ridding und Rothwell 1999). Diese gestörte Hemmung besserte sich ebenfalls mit der Einnahme dopaminerger Substanzen (Stiasny-Kolster, Haeske et al. 2003). In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse geht man derzeit jedoch eher von einer sekundären als einer primären Funktionsstörung kortikaler Regelkreise aus.

### **Spinale Strukturen**

Die beschriebenen Flexorreflexuntersuchungen und die mechanische Hyperalgesie weisen auf eine Beteiligung des Rückenmarks hin. So kommen PLM regelmäßig bei Patienten mit Rückenmarkläsionen vor, v.a. mit komplettem Querschnittsyndrom, wengleich mit geringer tageszeitlicher Schwankung und geringerem Ansprechen auf dopaminerge Medikamente. Andererseits lassen sich nicht bei allen RLS-Patienten PLM nachweisen und PLM werden auch bei Erkrankungen, die nicht primär auf Rückenmarksläsionen beruhen, beschrieben. Spinale Mechanismen

scheinen also eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des RLS einzunehmen, das RLS als Ganzes jedoch nicht hinreichend zu erklären (Stiasny und Oertel 2005).

### **Genetik des RLS**

Der genaue Vererbungsmodus des RLS ist ungeklärt. Familienstudien lassen einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus vermuten (Trenkwalder et al., 1996). Insgesamt imponiert das RLS als eine sehr heterogene Erkrankung, so dass vermutlich mehrere genetische Faktoren zusammen kommen müssen, damit sich das Syndrom manifestiert. Derzeit arbeiten mehrere Forschergruppen mit Koppelungsanalysen an der Identifizierung eines möglichen RLS-Gens. Zunächst wurden eine Assoziation des RLS mit drei Abschnitten auf den Chromosomen 9, 12 und 14 vermutet (Desautels, Turecki et al. 2001; Bonati, Ferini-Strambi et al. 2003; Chen, Ondo et al. 2004). In einer kürzlich publizierten genomweiten Analyse wurde nun eine hoch signifikante Assoziation mit dem Gen MEIS1 (Chromosom 2p), dem Gen BTBD9 (Chromosom 6p) und weiteren Varianten innerhalb der Gene für die Proteinkinase MAP2K5 und dem Transkriptionsfaktor LBXCOR1 (Chromosom 15q) beschrieben. Dabei war jede genetische Variante mit einem um 50 % erhöhten Risiko an RLS zu erkranken assoziiert (Winkelmann, Schormair et al. 2007).

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend scheint keiner der beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen alleine das komplexe Syndrom der unruhigen Beine umfassend und hinreichend zu erklären. So geht man von einem Zusammenwirken verschiedener Pathomechanismen aus, die je nach Gewichtung die unterschiedliche Ätiologie und Ausprägungsform der Erkrankung begründen. Strukturelle Veränderungen im Gehirn konnten bislang weder pathologische Untersuchungen noch Untersuchungen mittels konventioneller Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen.

### **3.1.2 Diagnosekriterien**

1945 beschreibt Ekbom erstmals die klinischen Symptome eines bis dahin uneinheitlichen neurologischen Symptomenkomplexes und äußert Vermutungen über den möglichen Vererbungsmodus der Krankheit, welche sich im Wesentlichen durch

quälende Mißempfindungen in den Beinen, eine damit verbundene Bewegungsunruhe und einen nicht zu unterdrückenden Bewegungsdrang äußert (Ekbom 1945). Nach dem Hauptsymptom fasst Ekbom das Syndrom unter dem Namen „Restless Legs“ zusammen, das heute als Restless Legs Syndrom (RLS) verwendet wird. Erst 1995 wurden von der International RLS Study Group einheitliche Diagnosekriterien des RLS festgelegt, die es ermöglichen, das Krankheitsbild leichter zu erkennen und von differentialdiagnostisch relevanten neurologischen Krankheitsbildern, wie z.B. der Polyneuropathie oder Radikulopathie, abzugrenzen (Walters 1995). Diese Kriterien bilden die Grundlage der klinischen Diagnostik. Der Kriterienkatalog wurde 2003 in einer Konsensuskonferenz nach neuen Entwicklungen und Erkenntnissen der RLS-Forschung modifiziert (Allen, Picchietti et al. 2003).

**Vier Minimalkriterien** sind für die Diagnosestellung obligat (s. Anhang 9.1, Tab. 4):

### **1) Bewegungsdrang der Extremitäten, üblicherweise begleitet von sensiblen Symptomen**

Am Beginn der Symptomatik stehen spontan auftretende sensible Empfindungsstörungen, wie Parästhesien und Dysästhesien, die als äußerst unangenehm und quälend empfunden werden und von vielfältigem Charakter sind. Typischerweise werden Ziehen, Brennen, Kribbeln, dumpfe oder bohrende Schmerzen, fast ausschließlich in der Tiefe der Extremitäten berichtet. Am häufigsten betroffen sind die unteren Extremitäten mit Betonung der Füße und Unterschenkel, wobei sich die Gefühlsstörungen häufig von distal nach proximal ausbreiten und sowohl eine als auch beide Gliedmaßen betreffen können. Aus den unangenehmen sensiblen Sensationen resultiert ein ausgeprägter Drang nach Bewegung, der dem Patienten eine deutliche vorübergehende Linderung der Missempfindungen verschafft.

### **2) Motorische Unruhe**

Der Drang, sich zu bewegen, um die Missempfindungen zu lindern, wird als Zwang empfunden und kann kaum willentlich kontrolliert werden. Dabei sind die Patienten jedoch in der Lage, sich willkürlich für eine bestimmte Bewegung zu entscheiden.

Aufstehen aus dem Bett, Drehen und Umherwälzen im Bett, Umhergehen, Ausstrecken und Anziehen der Beine, Dehnen der Waden, Schütteln, Reiben und Massieren der Extremitäten sind typische Bewegungsmuster. Warme oder kalte Fußbäder sind ein Versuch, die Missempfindungen durch einen Gegenreiz zu lindern (Trenkwalder 1998).

### **3) Manifestation oder Verschlechterung der Symptomatik in Ruhe, Reduktion der Beschwerden durch Aktivität**

Die Symptome werden durch Entspannung verstärkt, treten typischerweise in Ruhe, beim Sitzen und im Liegen auf und werden durch die beschriebenen Bewegungsmuster versucht zu kontrollieren.

### **4) Zirkadiane Rhythmik, mit Zunahme der Symptomatik abends und in der Nacht**

Bei unbehandelten RLS-Patienten treten die Beschwerden mit einer charakteristischen zirkadianen Rhythmik auf, die in einer Zunahme der Beschwerden abends und in der Nacht besteht. Bei medikamentös behandelten Patienten kann es abhängig von der Wirkdauer zu einem im Tagesverlauf früheren Beginn der Symptomatik kommen (sog. Augmentationsphänomen).

**Folgende Zusatzkriterien** stützen die Diagnose eines RLS:

#### **Ansprechen auf dopaminerge Therapie**

Bei einem Großteil der RLS-Patienten lässt sich die Beschwerdesymptomatik durch dopaminerge Substanzen lindern. In Zweifelsfällen kann zur Diagnosesicherung der sog. L-DOPA-Test durchgeführt werden. Bereits bei einmaliger Einnahme von 50-100 mg L-DOPA ist eine deutliche Beschwerdelinderung nach ein bis zwei Stunden zu erwarten (Trenkwalder, Wetter et al. 2001).

#### **Periodische Beinbewegungen**

Bei 80-90 % aller Patienten mit RLS lassen sich polysomnographisch periodische Beinbewegungen, sog. „periodic limb movements“ (PLM), nachweisen (Montplaisir, Boucher et al. 1997). Unter PLM werden unwillkürliche Bewegungstereotypien

zusammengefasst, die sowohl in allen Schlafstadien (PLMin Sleep, PLMS, auch „nocturnal myoclonus“) als auch im wachen Zustand (Periodic Movements While Awake, Dyskinesias While Awake) auftreten. Die unwillkürlichen Beinbewegungen im Schlaf werden vom Partner des Patienten berichtet und als Treten, Zucken und Stoßen mit den Beinen, in seltenen Fällen mit den Armen, beschrieben. PLMS lassen sich polysomnographisch nachweisen und sind charakterisiert durch eine, dem Babinski-Zeichen ähnliche, sich wiederholende, stereotype Dorsalflexion im Sprunggelenk und der großen Zehe, mit Abspreizen der kleinen Zehe. Die Bewegungen treten typischerweise in den Schlafstadien 1 und 2 auf und wiederholen sich mit einer Kontraktionsdauer von 0,5-5s in Intervallen von 20s bis 40s. Es müssen mindestens vier aufeinanderfolgende Sequenzen, die mindestens 5s, maximal 90s auseinanderliegen, nachgewiesen werden. In Verbindung mit den Fußbewegungen findet häufig eine Beugung im Knie- und Hüftgelenk statt. In ähnlicher Weise treten die Muster als unwillkürliche Bewegung im wachen Zustand oder in Ruhe auf. Die Bewegungen lassen sich durch Willkürbewegungen kontrollieren. Die Definition der Beinbewegungen (limb movements; LM) und die Kriterien zu deren Auswertung wurden von der American Sleep Order Association herausgegeben (ASDA 1997).

### **Familienanamnese**

Bei dem idiopathischen RLS ist die Familienanamnese in 42-90 % der Patienten positiv. Mehr als 50 % der Patienten haben mindestens einen Verwandten ersten Grades mit RLS. Der genaue Vererbungsmodus ist bislang unklar (s. Ätiologie).

### **Typischer klinischer Verlauf**

Das RLS ist eine chronische Erkrankung, die intermittierend oder progredient verlaufen kann. Auch wenn symptomfreie Intervalle auftreten, sind dauerhafte Remissionen selten und kommen fast ausschließlich beim sekundären RLS vor. Aufgrund einer Studie von Allen, die das Manifestationsalter erfasste, ist es sinnvoll, die Patienten nach dem Auftreten ihrer Symptome in „early-onset“ (Patient bei Erstmanifestation  $\leq$  45 Jahre alt) und „late-onset“ (Patient bei Erstmanifestation über 45 Jahre alt) zu unterscheiden (Allen und Earley 2000). Danach haben „early-onset“ Patienten häufiger eine positive Familienanamnese und leiden eher unter einem

primären RLS. Beim familiären RLS kommen die Symptome bereits im Kindesalter zum Ausdruck, werden jedoch häufig als solche verkannt und als Teil eines Hyperaktivitätssyndroms gedeutet (Trenkwalder 1998). Die Beschwerden treten erstmals meist zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr auf (Walters, Hickey et al. 1996) und schreiten mit langsamerer Progredienz voran als bei Late-onset Patienten. Die Patienten mit spätem Krankheitsbeginn leiden häufiger an sekundärem RLS, die Krankheit verläuft insgesamt mit schnellerer Progredienz und es gibt einen deutlicheren Zusammenhang zum Serum-Ferritin-Mangel (Allen und Earley 2000). In der Regel verschlechtert sich die Symptomatik des RLS mit zunehmendem Alter und alle Patienten bedürfen früher oder später einer medikamentösen Therapie.

### **Schlafstörungen**

Die erwähnten Symptome sowie unwillkürliche Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) beeinträchtigen das allgemeine Wohlbefinden der Patienten und führen zu Ein- und/oder Durchschlafstörungen. Diese sind für die Betroffenen in den meisten Fällen der Hauptgrund, einen Arzt aufzusuchen. In einer Befragung von 300 Patienten gaben 95 % Schlafstörungen an (Winkelmann, Wetter et al. 2000a). Besteht der natürliche Schlafrhythmus aus ca. 90-minütigen Zyklen, ist dieser Rhythmus bei RLS-Patienten aufgehoben. Die Einschlaf latenz ist verlängert, die unwillkürlichen Beinbewegungen führen zu Schlafunterbrechungen, die Schlafstadien 1 und 2 (leichte Schlafphasen) sind zuungunsten des REM- und Tiefschlafes (Schlafstadien 3 und 4) verlängert. Die Verkürzung der Tiefschlafphasen führt zur Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens der Patienten und resultiert in psychischer Belastung. Tagesmüdigkeit kann eine Folge des gestörten Schlafrhythmus' sein, die Patienten sind durch Konzentrationsschwäche und Leistungsabfall in ihrem beruflichen und privaten Alltag eingeschränkt. Dieses Symptom steht allerdings im Vergleich zu Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom nicht im Vordergrund (Trenkwalder 1998).

### **Unauffällige neurologische Untersuchung und Elektrophysiologie**

Die klinisch-neurologische Untersuchung ist beim idiopathischen RLS unauffällig, die Nervenleitgeschwindigkeit und die Elektromyographie sind normal, wobei eventuell auftretende Störungen die Diagnose primäres RLS nicht ausschließen

(Trenkwalder 1998). So wird in Einzelfällen eine subklinische oder latente Polyneuropathie bei idiopathischen RLS-Patienten beschrieben. Bisher ist weiter unklar, inwieweit ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem RLS und der Polyneuropathie besteht (Iannaccone, Zucconi et al. 1995). Treten die beiden Krankheitsbilder zusammen auf, geht man von einem sekundären RLS aus und findet in der neurologischen Untersuchung den entsprechenden charakteristischen Befund. Beim sekundären RLS, das postentzündlich oder nach spinalen Läsionen auftritt, findet man häufig neurologische Störungen in Form einer Radikulopathie.

### **3.1.3 Einteilung des RLS**

#### **Idiopathisches (Primäres) RLS**

Beim idiopathischen RLS können keine zugrunde liegenden Ursachen für die Erkrankung identifiziert werden. Folglich wird die Diagnose gestützt durch eine sorgfältige Ausschlussdiagnostik hinsichtlich möglicher Auslösefaktoren für ein sekundäres RLS, wie im nächsten Punkt beschrieben.

Typisch ist ein früher Erkrankungsbeginn, 40 % der Patienten sind unter 20 Jahre alt (Walters, Wagner et al. 1996). Der frühe Erkrankungsbeginn weist auf die familiäre Form des RLS hin (Trenkwalder, Walters et al. 1996). Über 50 % der Patienten mit idiopathischem RLS haben eine positive Familienanamnese.

#### **Symptomatisches (Sekundäres) RLS**

Das symptomatische RLS tritt in Assoziation mit anderen Erkrankungen auf. Niereninsuffizienz (sog. „urämisches RLS“), Eisenmangelanämie, rheumatische Polyarthrit und das letzte Drittel der Schwangerschaft zählen zu den häufigsten Ursachen eines sekundären RLS. Zu weiteren mit dem RLS assoziierten neurologischen Erkrankungen zählen Störungen des peripheren Nervensystems und des Rückenmarks wie Myelopathien, Multiple Sklerose, Myelitiden und Syringomyelie (Winkelmann, Wetter et al. 2000b). Unklar ist der Zusammenhang zwischen einer Polyneuropathie und dem RLS. Sowohl bei Polyneuropathien, die im Zusammenhang mit Stoffwechselerkrankungen auftreten, als auch bei hereditären Neuropathien wurde eine erhöhte RLS-Inzidenz festgestellt (Gemignani, Marbini et

al. 1999). Dabei wird die Polyneuropathie als ein möglicher Auslösefaktor des RLS diskutiert (Trenkwalder, Wetter et al. 2001). Der sorgfältigen Zuordnung der charakteristischen, wenngleich ähnlichen klinischen Symptome, unter Zuhilfenahme der RLS-Klassifikationskriterien, kommt bei diesen Krankheitsbildern eine wesentliche differentialdiagnostische Bedeutung zu.

Auch zahlreiche pharmakologisch wirksame Substanzen, insbesondere dopamin- und opiatantagonistisch wirksame Medikamente, sowie Koffein und Alkohol wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten eines symptomatischen RLS beobachtet bzw. können RLS-Symptome verstärken (s. Anhang Tab. 6).

### **3.1.4 Differenzialdiagnostische Einordnung**

#### **Unwillkürliche Beinbewegungen**

Rhythmische Beinbewegungen wurden erstmals 1953 von Symonds (Symonds 1953), damals noch ohne technische Aufzeichnungsmethoden, beschrieben und von ihm als „nocturnal myoclonus“ bezeichnet. Er ordnete das Phänomen als Epilepsie-Variante ein, was wenige Jahre später widerlegt wurde (Oswald 1959). Darauf folgende polysomnographische Untersuchungen zeigten, dass ein nächtlicher Myoklonus bei fast allen RLS-Patienten auftritt und somit ein wichtiges diagnostisches Merkmal für dieses Krankheitsbild darstellt (Trenkwalder 1998). Der von Coleman 1982 eingeführte Begriff Periodic Movements in Sleep (PMS), heute auch als PLM in Sleep (PLMS) verwendet, hebt im Vergleich zum nächtlichen Myoklonus den periodischen Charakter der Bewegungsstörung hervor (Coleman, Bliwise et al. 1982).

Nach Definition der ASDA (1997) wird zwischen Limb Movements und Periodic Limb Movements unterschieden:

#### **Limb Movements (LM)**

- Charakterisiert durch plötzlich auftretende EMG-Aktivität (abgeleitet vom rechten oder linken M. tibialis anterior) von 0,5 bis 5 sec Dauer mit einer Amplitude von mehr als 25 % der Kalibrierungsbewegung.

### **Periodic Limb Movements (PLM)**

- Mindestens vier Beinbewegungen bilden eine Sequenz, die einzelnen Bewegungen liegen mindestens 5, maximal 90 Sekunden auseinander.
- Es werden alle Beinbewegungssequenzen in allen Schlafstadien und im Wachen gezählt.
- Um das Ausmaß der Schlafstörungen zu beurteilen, werden die mit Beinbewegungen assoziierten Arousals (Weckreaktionen, definiert laut ASDA 1993) erfasst, die max. 3 Sekunden nach der Beinbewegung auftreten.
- Beinbewegungen, die mit respiratorischen Ereignissen assoziiert sind, werden als solche klassifiziert und gewertet.

Zur Beurteilung des Schweregrades der RLS kann der PLM-Index (Anzahl PLM/h bezogen auf die Gesamtregistrierzeit), bzw. PLMS-Arousal-Index (Anzahl PLM im Schlaf/h, die mit einer Weckreaktion einhergehen, bezogen auf die Gesamtschlafzeit) herangezogen werden. Dabei gilt ein PLM-Index  $> 5$  als pathologisch (ASDA 1997). Das PLM-Verteilungsmuster beim RLS zeigt ein charakteristisches Maximum in der ersten Nachthälfte (in den frühen Nachtstunden, Schlafstadien 1 und 2). Im Schlafstadium 3 und 4 sind PLM seltener zu beobachten und treten während der REM-Phasen fast gar nicht auf. Abgrenzend treten PLM beispielsweise bei Patienten mit Narkolepsie oder Schlafapnoesyndrom gleichmäßig über die gesamte Nacht verteilt auf.

Heute weiß man, dass periodische Beinbewegungen auch bei gesunden älteren Menschen auftreten. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. Ancoli-Israel zeigte, dass PLM in der Normalbevölkerung bei 5 % der 30- bis 50-jährigen und bei ca. 30 % der über 50-jährigen auftreten (Ancoli-Israel, Kripke et al. 1991). Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nächtliche PLM per se, ohne weitere klinische Beschwerden, als nicht pathologisch, PLM im wachen Zustand allerdings als pathologisch einzuordnen sind.

Regelmäßige Beinbewegungen (PLM) ohne die typischen RLS-Symptome während des Einschlafens und der Nacht, werden als periodic limb movement disorder (PLMD) bezeichnet. Ein erhöhter PLM-Index wird auch im Zusammenhang mit

anderen spezifischen Schlafstörungen beobachtet. So müssen differentialdiagnostisch PLM beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom und der Narkolepsie (Culpepper, Badia et al. 1992), bei chronischer Insomnie und der REM-Schlaf-Verhaltensstörung berücksichtigt werden (Coleman, Pollak et al. 1980). Darüber hinaus müssen PLM von anderen motorischen Phänomenen wie Einschlafmyoklonien (Trenkwalder 1998) oder Wadenkrämpfen unterschieden werden.

### **Differentialdiagnosen**

Die wichtigste Differentialdiagnose stellt die **Polyneuropathie (PNP)** dar. Bei beiden Krankheitsbildern können Schmerzen und sensible Störungen in Form von Dysästhesien und Parästhesien auftreten. Die Beschwerden bei der PNP treten tageszeitunabhängig auf und zeigen keine Linderung durch Bewegung. Häufige Ursachen für eine Polyneuropathie sind Diabetes mellitus und die Urämie bei Nierenversagen. Über 20 % aller Dialysepflichtigen leiden unter einem durch die Urämie bedingten RLS (Winkelman, Chertow et al. 1996). Hier entwickeln sich die Symptome parallel zum Kreatininanstieg. Die Beschwerden der PNP sind denen des RLS grundsätzlich sehr ähnlich, jedoch fehlt hier die für das RLS charakteristische tageszeitliche Verteilung. Bei der PNP lassen sich häufig eine Reflexabschwächung und eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit feststellen. Bei Dialyse-Patienten lassen sich die RLS-bedingten quälenden Missempfindungen in der Regel gut durch eine entsprechende medikamentöse Therapie behandeln. Häufig erfahren die Patienten dadurch schon eine erhebliche Linderung, auch wenn die PNP-abhängigen Beschwerden weiter bestehen.

Auch die **Radikulopathie** verläuft tageszeitunabhängig und die Schmerzen bessern sich nicht durch Bewegung. Die Symptome treten meist unilateral auf und sind häufig mit Rückenschmerzen und einem neurologischen Defizit vergesellschaftet.

Bei beiden Krankheitsbildern fehlen die unwillkürlichen Beinbewegungen und die Schlafstörungen stehen nicht im Vordergrund.

Eine seltenere Differentialdiagnose stellt das „**painful legs and moving toes**“ Syndrom dar, das häufig im Zusammenhang mit diabetischer PNP, Plexusläsionen oder posttraumatisch, z.B. nach Operationen im spinalen Bereich, auftritt. Die Patienten klagen über unwillkürliche, kontinuierliche schmerzhaft

Zehenbewegungen, die willkürlich nicht nachgeahmt werden können (Trenkwalder 2002).

Weiter vom RLS abzugrenzen sind **Dystonien** im Bereich der Füße und Zehen, das „**burning feet**“ Syndrom (Harriman, Taverner et al. 1970), **Teleangiektasien** (Metcalf, MacDermott et al. 1986), sowie **arterielle und venöse Beinerkkrankungen**.

Stehen Schlafstörungen im Vordergrund, sollten andere spezifische Erkrankungen, die mit nächtlichen Bewegungsstörungen einhergehen, bedacht werden. Hierzu zählen die **REM-Schlaf-Verhaltensstörung**, die gehäuft in der älteren Bevölkerung und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen auftritt (Schenk, Bundlie et al. 1986; Noachtar und Eisensehr 2000), und **nächtliche epileptische Anfälle** (Bazil 2000). Respiratorische Störungen im Schlaf nehmen eine besondere Stellung ein. Das **obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA)** wird einerseits als alternative Ursache der Schlafstörungen betrachtet und stellt somit eine Differentialdiagnose dar. Andererseits wurde aber auch von einer erhöhten Anzahl von OSA-Patienten mit zusätzlicher RLS-Symptomatik berichtet (Ancoli-Israel, Kripke et al. 1991), so dass man heute vermutet, dass es sich hier eher um eine Koinzidenz der OSA und der RLS-Symptome als um eine Differentialdiagnose des RLS handelt (Boivin, Montplaisir et al. 1993; Trenkwalder, Wetter et al. 2001).

Auch die **Narkolepsie** (Boivin, Montplaisir et al. 1993), der **Bruxismus** im Schlaf (Lavigne und Montplaisir 1994) und die **Insomnie** können koinzident mit dem RLS auftreten. Bei der differentialdiagnostischen Einordnung kommt der Polysomnographie eine besondere diagnostische Bedeutung zu (s. Anhang Tab. 5).

### **3.1.5 Zusatzdiagnostik**

Um das primäre RLS vom klinisch identischen sekundären RLS zu unterscheiden und die wichtigsten Differentialdiagnosen abzugrenzen, ist häufig eine zusätzliche apparative und laborchemische Diagnostik notwendig. Dabei werden folgende Methoden eingesetzt:

### **Aktigraphie**

Eine diagnostische Alternative zur sowohl finanziell, als auch zeitlich und personell aufwendigen Polysomnographie stellt die Aktigraphie dar. Der Aktigraph oder Aktimeter wird am Fußgelenk angebracht und zeichnet die periodischen Beinbewegungen auf, indem ein Miniatur-Akzellerationssensor die physikalische Bewegung (Beschleunigung) registriert. Die Aktigraphie kann von den Patienten ambulant durchgeführt werden und wird oft im Vorfeld einer Polysomnographie angewandt. Da jedoch die verschiedenen Schlafstadien, Arousals und respiratorische Parameter nicht erfasst werden, kann die Aktigraphie nicht als Alternative zur Polysomnographie eingesetzt werden. Die Polysomnographie bleibt der Goldstandard zur differentialdiagnostischen Einordnung bewegungsassoziierter Schlafstörungen bei der Diagnose des RLS.

### **Polysomnographie**

Eine polysomnografische Untersuchung kann helfen, die Ausprägung der Schlafstörung zu quantifizieren und andere schlafbezogene Erkrankungen ausschließen, die ebenfalls eine Tagesmüdigkeit verursachen können, wie das Schlaf-Apnoe-Syndrom. Eine RLS-spezifische Befundkonstellation gibt es nicht, am häufigsten findet man jedoch ein fragmentiertes Schlafprofil mit häufigen Stadienwechseln und Wachphasen sowie einem vermehrtem Anteil an Stadium 1 und verlängerter Schlaflatenz. Der Nachweis von PLMS trägt zur Unterstützung der Diagnose bei, insbesondere wenn ein Bezug zu Arousals ersichtlich wird. PLMS ist aber nicht obligat, da ca. 20% der RLS-Patienten PLMS-Werte im Normbereich aufweisen. Wichtig ist anzumerken, dass PLMS nicht spezifisch sind und sog. Pseudo-PLM auch bei schlafbezogenen Atemstörungen gefunden werden (DGN-Leitlinien, 2007).

### **Elektromyographie und Elektroneurographie**

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer PNP sollten bei entsprechendem klinischem Befund eine Elektromyographie und eine Elektroneurographie durchgeführt werden. Beim idiopathischen RLS finden sich fast immer altersentsprechende Nervenleitgeschwindigkeiten und elektromyografische Befunde.

## **Laboruntersuchungen**

Es gibt keinen spezifischen Laborparameter in der RLS-Diagnostik. Allerdings wurde bereits im Mittelalter ein Zusammenhang zwischen häufigen Aderlässen und dem vermehrten nächtlichen Umherwandern der Patienten beschrieben (Willis 1685). Auch Ekblom erkannte einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und dem RLS und beobachtete bei 25 % der Patienten mit schwerem RLS erniedrigte Hämoglobin-Werte und Serum-Eisen-Spiegel (Ekblom 1960b). Zum Ausschluss eines sekundären RLS bei Eisenmangelanämien sollten deshalb das Blutbild und der Eisenstoffwechsel mit Ferritin, Transferrin und Serumeisen untersucht werden. Um eine zugrunde liegende Niereninsuffizienz auszuschließen, sollte Kreatinin und Harnstoff untersucht werden. Seltene Ursachen können Funktionsstörungen der Schilddrüse (Schlienger 1985; Roquer, Goday et al. 1992), Folsäure- und Vitamin-B12- Mangel (Botez und Lambert 1977) sein und bei entsprechendem klinischen Verdacht sollten die jeweiligen Laborparameter untersucht werden.

### **3.1.6 Therapie**

Mehrere kontrollierte Studien zeigen eine Linderung der RLS-Symptomatik durch dopaminerge Substanzen. Die Indikation zur medikamentösen Therapie wird aus dem subjektiven Leidensdruck der RLS-Patienten gestellt.

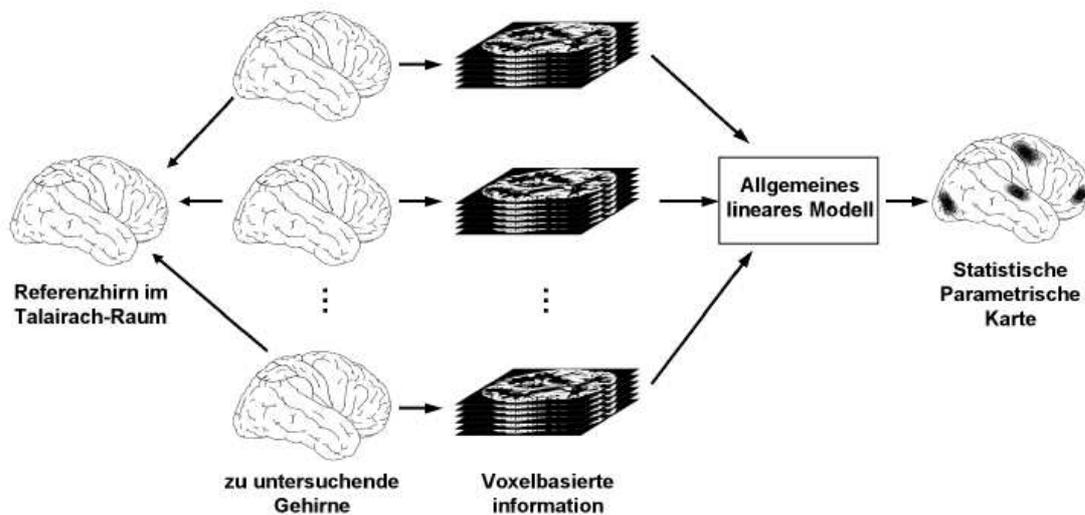
Das bis vor kurzem einzige in Deutschland zugelassene und nachgewiesen wirksame Medikament ist L-Dopa in Kombination mit Benserazid, in einer Standard- (Restex<sup>®</sup>) bzw. Retardzubereitung (Restex retard<sup>®</sup>). Neben einer leicht bis mäßig stark ausgeprägten RLS-Symptomatik stellt das sog. Augmentationsphänomen den limitierenden Faktor in der therapeutischen Anwendbarkeit dar. Hier kommt es zu einer Vorverlagerung der RLS-Symptome in den Tag, zu einer Zunahme der Symptomatik und zur Ausweitung der Symptome auf zunächst nicht betroffene Körperteile. Zum Teil noch in klinischer Prüfung begriffene Behandlungsalternativen stellen die sog. Dopaminagonisten Bromocriptin (Walters, Hening et al. 1988), Pergolid (Earley, Yaffee et al. 1998), Pramipexol (Montplaisir, Nicolas et al. 1999) und Ropinirol (Bliwise, Freeman et al. 2005) dar. Ropinirol (Adartrel<sup>®</sup>) und Pramipexol (Sifrol<sup>®</sup>) sind seit 2006 die ersten in Europa zugelassenen

Dopaminagonisten für die Behandlung des RLS. Bei Therapieresistenz, Augmentationsphänomen oder Kontraindikationen gegen oben genannte Substanzen werden Opioide in der Praxis mit gutem Erfolg eingesetzt, wenngleich der Effekt bislang nicht durch kontrollierte Studien abgesichert wurde. Opioide wirken direkt auf den Bewegungsdrang, was zu einer deutlichen Abnahme der PLMS führt. Kontrollierte Studienergebnisse liegen bisher nur für Oxycodon vor (Walters, Wagner et al. 1993). Alternativ kommen Antikonvulsiva zum Einsatz. Die beste Studienlage besteht hierbei für Gabapentin (Garcia-Borreguero, Larrosa et al. 2002; Happe, Sauter et al. 2003).

### 3.2 Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie (VBM)

Mit Hilfe computergestützter Verfahren lassen sich morphologische und strukturelle Unterschiede verschiedener Gehirne objektiv und quantitativ analysieren. Neben der konventionellen Morphometrie (Volumetrische Vermessung) und strukturbezogenen Verfahren (z.B. Analyse der Kontouren und Gyrfizierung) werden dabei vor allem voxelbasierte Analysemethoden eingesetzt. Hierbei stehen im Wesentlichen zwei Techniken zur Verfügung, die deformationsbasierte Morphometrie (DBM) und die voxelbasierte Morphometrie (VBM). Die DBM analysiert Volumenänderungen über einen Vergleich der zur Abbildung von verschiedenen Gehirnen aufeinander notwendigen mathematischen Funktionen (der sog. Jacobischen Determinante). In der VBM werden strukturelle Unterschiede durch den direkten Vergleich von Intensitätswerten einzelner Voxel untersucht.

Die folgende Abbildung (Abb. 1) veranschaulicht das Grundprinzip einer voxelbasierten Analyse. Für eine voxelbasierte Analyse werden zunächst die Gehirne aller Probanden auf ein gemeinsames Referenzgehirn abgebildet und in ein standardisiertes Koordinatensystem übertragen (sog. Normalisierung). Danach wird für jedes Voxel die Signalintensität des interessierenden morphometrischen Parameters (zum Beispiel die Grauwertintensität) bestimmt und in einem allgemeinen linearen Modell (GLM) analysiert. Das Ergebnis ist eine parametrische Karte, die über jedes Voxel eine statistische Analyse des morphometrischen Parameters (zum Beispiel des Anteils an grauer Substanz) erlaubt.



**Abb. 1 Grundprinzip der voxelbasierten Morphometrie** nach (Gaser 2008) mit Erlaubnis

Dabei beruht die VBM auf keiner spezifischen magnetresonanztomographischen Technik, sondern erlaubt prinzipiell einen voxelweisen Vergleich von Werten verschiedener Gruppen. Typischerweise werden dabei die Intensitätswerte von hochauflösenden T1-Sequenzen verglichen. Dieser Vergleich erfolgt mit Hilfe eines standardisierten statistischen Verfahrens, dem sog. statistischen parametrischen Mapping (Friston, Worsley et al. 1995).

Mittlerweile hat sich die VBM als Methode zur Untersuchung von pathologischen Hirnveränderungen etabliert. Im Kontext von neurodegenerativen Erkrankungen scheint ein direkter Zusammenhang zwischen Neuronenverlust und der nachgewiesenen Abnahme von Grauwerten zu bestehen (Baron, Chetelat et al. 2001; Thieben, Duggins et al. 2002). Dieser Zusammenhang wurde bei der Alzheimer-Erkrankung (Teipel, Flatz et al. 2005), Huntington-Erkrankung (Thieben, Duggins et al. 2002; Peinemann, Schuller et al. 2005), Parkinson-Erkrankung (Price, Paviour et al. 2004) und anderen primär neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen (Mechelli, Price et al. 2005). Zudem wurden zahlreiche Erkrankungen mit VBM untersucht, bei denen mit konventionellen neuroradiologischen Methoden bislang

keine Auffälligkeiten nachweisbar waren. So konnten bei Parkinson-Patienten mit unilateralem Ruhetremor eine vermehrte Konzentration an grauer Substanz im kontralateralen Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Kassubek, Juengling et al. 2002) und bei Cluster-Kopfschmerz-Patienten strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz des Hypothalamus nachgewiesen werden (May, Bahra et al. 1998; May, Ashburner et al. 1999). Darüber hinaus wurden prinzipielle Effekte von Geschlecht, Händigkeit und Alter untersucht (Good, Johnsrude et al. 2001a; Good, Johnsrude et al. 2001b). Die physiologische Entsprechung einer ebenfalls beobachteten Zunahme an grauer Substanz (Maguire, Gadian et al. 2000; Draganski, Gaser et al. 2004; Draganski, Gaser et al. 2006) ist dahingegen bislang nur unzureichend verstanden (May und Gaser 2006).

### 3.3 Ziel der Untersuchung

Bisherige Untersuchungen weisen auf eine Assoziation des RLS mit einer zentralen Störung im Bereich des dopaminergen Systems hin. Mit konventionellen neuroradiologischen Methoden ließen sich in relevanten Strukturen bislang jedoch keine Auffälligkeiten finden. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Hypothese makroskopisch okkultur Veränderungen im Bereich des dopaminergen Systems von RLS-Patienten mit neuen, computergestützten Bildanalyseverfahren zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden die Gehirne einer gut selektierten Gruppe von RLS-Patienten mit hochauflösender Magnetresonanztomographie untersucht und mit denen einer nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchten Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Analyse erfolgte mittels voxelbasierter Morphometrie und zielte auf regionale Dichteunterschiede im Bereich der grauen Substanz ab. Zudem wurden zahlreiche klinische Parameter erfasst und eine umfangreiche Ausschlussdiagnostik durchgeführt.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Vergleich der Basisparameter von Patienten und Kontrollen

- 2) Auswertung der RLS-spezifischen Parameter der Patienten
- 3) VBM-Analyse von Signalveränderungen im Bereich der grauen Substanz der Basalganglien und des Thalamus von RLS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen

Darüber hinaus erfolgte eine Post-hoc-Konjunktionsanalyse mit einem RLS-Vergleichskollektiv der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg.

## 4 Methoden

### 4.1 Patienten und Probanden

23 rechtshändige Patienten mit idiopathischem Restless Legs Syndrom (Durchschnittsalter 59,9 Jahre, SD 9,97 Jahre, 17 Frauen, 6 Männer) wurden in die Studie eingeschlossen und magnetresonanztomographisch untersucht. Die Diagnosestellung erfolgte mit Hilfe von Fragebögen (s. Anhang 9.3), entworfen nach den überarbeiteten Diagnosekriterien der International RLS Study Group (Allen, Picchietti et al. 2003). Neben den Basisparametern Körpergewicht und Körpergröße wurden die Parameter Blutdruck, Nikotin- und Alkoholkonsum erhoben (s. Anhang 9.4). Um sekundäre Formen des RLS auszuschließen, wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und wegweisende Laborparameter wie Eisen, Ferritin und Kreatinin bestimmt. Die Patientengruppe wurde mit einer gleichgroßen, nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchten Kontrollgruppe verglichen. Patienten und Kontrollpersonen mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen, schwerem Kopftrauma, sowie bildmorphologisch sichtbaren strukturellen Auffälligkeiten wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten wurden umfassend über die Untersuchung aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

### 4.2 Morphometrische Analyse

#### 4.2.1 MRT-Messung

Von jeder Person wurde eine hoch aufgelöste Magnetresonanztomographie des Schädels mit einem Siemens MAGNETOM Symphony mit 1.5 Tesla angefertigt. Ein dreidimensionales strukturelles MRT-Bild wurde durch eine T1-gewichtete sog. „Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo“ (MPRAGE) Sequenz generiert (TR 11,1ms, TE 4,3ms, flip angle 12°, Matrix Größe 224x256 Pixel, Field of View 224x256 Pixel, 160 sagittale Schnitte, Schnittdicke 1,0 mm, Voxel Volumen 1x1x1 mm).

#### **4.2.2 Bildbearbeitung**

Zunächst wurden alle Bilder hinsichtlich technischer Artefakte und bildmorphologischer Abnormitäten (z.B. asymptotische Infarkte, Hydrozephalus) analysiert. Drei Patienten wurden aufgrund von makroskopischen Auffälligkeiten (z.B. über die Altersnorm hinausgehende generalisierte Hirnatrophie) ausgeschlossen. Die weitere Bildbearbeitung erfolgte mit Hilfe von Statistical Parametric Mapping (SPM99, Friston 1995). Die MRT-Bilder wurden hierfür mittels eines speziellen Programms konvertiert, um sie für SPM99 lesbar zu machen. Bei der anschließenden räumlichen Normalisierung wurden alle Daten der Personen in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert. Dazu wurde zunächst jedes Gehirn mit derselben T1-gewichteten Matrize, auch Template genannt, verglichen und räumlich auf diese abgebildet. Um eine optimale Normalisierung zu erreichen, wurden Bild und Matrize zunächst reorientiert, d.h. in dieselbe Ausgangsposition gebracht, indem die Bilder an der Commissura anterior und der Commissura posterior des Gehirns ausgerichtet wurden. Bei der räumlichen Normalisierung wurden globale Unterschiede der Gehirnform angeglichen, nicht aber regionale kortikale Unterschiede. Ziel der Normalisierung war es, die globalen Unterschiede zwischen den Bildern zu minimieren, um mittels VBM die verbleibenden regionalen Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz zu analysieren (Ashburner und Friston 2000). Die Bilder wurden mit einer Voxelgröße von 1x1x1 mm berechnet.

Bei der anschließenden Segmentierung wurden die Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Die Klassifizierung der Gewebe erfolgte durch die unterschiedliche Intensität der Voxel (Ashburner und Friston 2000). In den weiteren Schritten wurden nur die Bilder der grauen Substanz bearbeitet. In Anlehnung an das optimierte Protokoll von Good (Good, Ashburner et al. 2001) erfolgte eine Extrahierung extrazerebraler Strukturen, auch Deskalpierung genannt. Dabei wurden Voxel, die zu Kopfhaut, Schädelknochen und den venösen Sinus gehören, aus dem Bild entfernt.

Im nächsten Schritt wurden die Bilder mit einem Gauß'schen Kern von 10 mm geglättet, um das Bildrauschen und Einflüsse von Artefakten zu minimieren. In diesem Schritt (auf Englisch „smoothing“) wurde die Intensität jedes Voxels mit der

durchschnittlichen Intensität der umgebenden Voxel verrechnet. Erst diese Homogenisierung der Daten ermöglichte eine voxelweise statistische Analyse (Ashburner und Friston 2000). Dabei wurde die räumliche Auflösung durch den Glättungsfaktor bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Bilder mit dem Faktor 10 geglättet.

#### **4.2.3 Statistische Auswertung der MRT-Daten**

Die normalisierten, segmentierten und geglätteten Daten wurden mit Hilfe von SPM99 analysiert. Das Ergebnis war eine statistische parametrische Karte des Gehirns, die angab mit welcher Wahrscheinlichkeit sich die Intensitätswerte (in unserem Fall das Signal von grauer Substanz) zwischen zwei Gruppen unterschieden (Good, Ashburner et al. 2001). Die Lokalisation der ermittelten Regionen erfolgte anhand des in SPM99 implementierten MNI-Koordinatensystems (Montreal Neurological Institute). Die anatomische Zuordnung der entsprechenden Regionen erfolgte mit Hilfe des Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux 1993) und in Bezug auf das normalisierte Mittelhirn der Probanden. Der dazugehörige Z-Wert bezog sich auf den Vergleich der Stichproben und gibt an, um wieviele Standardabweichungen das Ergebnis vom Mittelwert entfernt war. Das Signifikanzniveau wurde auf einen Voxelschwellenwert von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) festgelegt. Die statistische Auswertung der Basisdaten der Patienten und Kontrollpersonen erfolgte mittels T-Test für abhängige Stichproben.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Basisparameter

Abgesehen vom anamnestisch angegebenen Nikotinabusus (11 in der RLS-Gruppe, 5 in der Kontrollgruppe) und regelmäßigen Alkoholkonsum (RLS-Gruppe: 13; Kontrollgruppe: 5) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (s. Tab. 1).

**Tab. 1 Basisparameter**

	<b>RLS-Patienten</b>	<b>Kontrollpersonen</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Geschlecht (w/m)</b>	6/17	6/17	1
<b>Händigkeit (R/L)</b>	23/0	23/0	1
<b>Alter in Jahren (SD)</b>	59,9 (10,0)	60 (10,0)	~ 1
<b>Größe in cm (SD)</b>	166 (8,8)	166 (8,1)	0,46
<b>Gewicht in kg</b>	73 (12,0)	66 (14,7)	0,07
<b>RR syst in mm Hg (SD)</b>	130 (16,2)	123 (16,5)	0,10
<b>RR diast in mm Hg (SD)</b>	84 (9,8)	79 (9,7)	0,08
<b>Diabetes mellitus</b>	0	1	0,16
<b>Nikotin</b>	11/23 (47,8 %)	5/23 (21,7 %)	0,00
<b>Alkohol</b>	13/23 (56 %)	5/23 (21,7 %)	0,01

### 5.2 RLS-spezifische Parameter

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die durchschnittliche Erkrankungsdauer 12,1 Jahre (Standardabweichung = SD 11,07), das durchschnittliche Alter zum Erkrankungsbeginn betrug 48,7 Jahre (SD 12,15). Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach dem RLS Severity Score (Abk. SS) mit maximal 40 Punkten eingeteilt (s. Anhang 9.3). Er betrug bei der Patientengruppe im Mittel 28,8 Punkte. Nach

dieser Einteilung (Trenkwalder, Wetter et al. 2001) litten 2 Patienten an mäßig ausgeprägten, 9 an stark ausgeprägten und 12 an sehr stark ausgeprägten RLS-Symptomen. Bei 10 von 23 Patienten (43,5 %) erfolgte im Vorfeld eine Polysomnographie, dabei wurden bei 9 von 10 Patienten (90 %) PLMS gemessen. 6 von 23 Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich RLS-Beschwerden. 15 von 23 Patienten (65,2 %) wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit L-Dopa, Dopaminagonisten oder Opioiden behandelt (s.Tab. 2).

**Tab. 2 RLS-spezifische Parameter**

<b>Patienten</b>	N = 23
<b>Mittleres Erkrankungsalter</b> in Jahren (SD; Min-Max)	48,7 (12,2; 25-69)
<b>Mittlere Erkrankungsdauer</b> in Jahren (SD; Min-Max)	12,1 (11,1; 2-42)
<b>Erkrankungsbeginn vor dem 45. Lebensjahr</b>	7/23 (30,4 %)
<b>Mean Severity Score (SS)</b> in Punkten (SD; Min-Max)	28,8 (5,9; 12-36)
<b>SS 3-4</b> mäßig ausgeprägtes Syndrom	2/23 (8,7 %)
<b>SS 5-6</b> stark ausgeprägtes Syndrom	9/23 (39,1 %)
<b>SS 7-8</b> sehr stark ausgeprägtes Syndrom	12/23 (52,2 %)
<b>Ein Bein</b> betroffen	6/23 (26,1 %)
<b>Beide Beine</b> betroffen	17/23 (73,9 %)
<b>Eisenwerte</b> vorhanden (alle Normbereich)	16/23 (69,6 %)
davon: <b>Ferritin</b> mitbestimmt (alle im Normbereich)	10/16 (62,5 %)
<b>Kreatininwerte</b> vorhanden (alle im Normbereich)	19/23 (82,6 %)
<b>Familienanamnese</b> positiv	6/23 (26,1 %)
<b>Medikamentöse Therapie</b> (Dopamin, Dopaminagonisten, Opiode, etc.)	15/23 (65,2 %)
<b>Polysomnographie</b>	10/23 (43,5 %)
davon: <b>PLM</b>	9/10 (90 %)

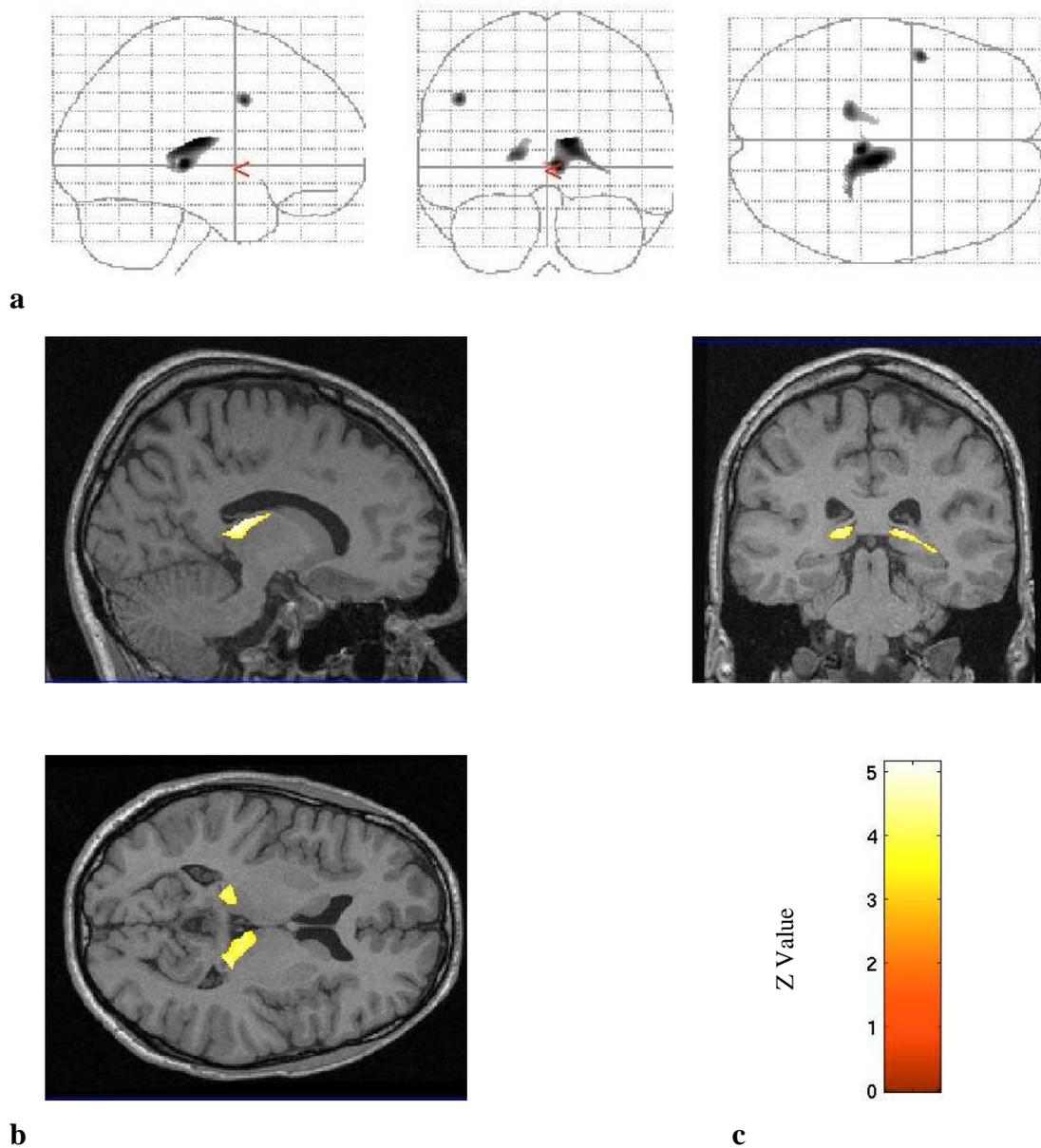
### 5.3 VBM Daten

Die konventionellen Bilder waren bei allen Patienten und Kontrollpersonen unauffällig. Im Bereich des rechten ( $Z = 4.04$ ,  $x = 18$ ,  $y = -34$ ,  $z = 6$ ) und des linken ( $Z = 4.0$ ,  $x = -16$ ,  $y = -34$ ,  $z = 7$ ) Pulvinar wurde eine signifikante Zunahme an grauer Substanz festgestellt. Zusätzlich zeigte sich eine Zunahme an grauer Substanz im Bereich des rechten dorsolateralen Thalamus ( $Z = 4.51$ ,  $x = 11$ ,  $y = -20$ ,  $z = 14$ ) und im linken Gyrus frontalis inferior ( $Z = 4.21$ ,  $x = -46$ ,  $y = 5$ ,  $z = 36$ ). Es ließ sich in keinem Areal eine Abnahme an grauer Substanz feststellen (s. Abb. 2 a und b, sowie Tab. 3).

**Tab. 3 Relative Zunahme an grauer Substanz bei RLS-Patienten**

Talairach-Koordinaten			Seite	Lokalisation	Z-Wert
x	y	z	R/L		
11	-20	14	R	Thalamus (Nucleus laterodorsalis)	4.51
-46	5	36	L	Gyrus frontalis inferior	4.21
18	-34	6	R	Pulvinar	4.04
-16	-34	7	L	Pulvinar	4.00

Voxel-Schwellenwert  $P < 0.001$  unkorrigiert (Extent-threshold 300 Voxel)



**Abb. 2: Zunahme an grauer Substanz** bei 23 RLS-Patienten im Vergleich mit 23 gesunden Kontrollpersonen in sagittaler, coronarer und axialer Projektion. **a** In Projektion auf das „Glas-Brain“ von SPM (stereotaktisches Koordinatensystem). **b** Projektion auf ein normalisiertes T1-Template. **c** Signifikanzniveau.

## 6 Diskussion

### 6.1 Hintergrund und Ergebnisse

Das Hauptsymptom des RLS ist ein unwillkürlicher Bewegungsdrang der Beine, meist verbunden mit quälenden Missempfindungen. Die Symptome treten in Phasen der Ruhe und verminderter Vigilanz auf und sprechen bei fast allen Patienten auf dopaminerge Substanzen an (Hening 2004a). Sowohl die zirkadiane Rhythmik der Symptomatik als auch das gute Ansprechen der RLS-Symptome auf zentral wirksame Substanzen wurden als Hinweis auf eine zentrale Funktionsstörung interpretiert. Um die These einer zentralen Funktionsstörung zu überprüfen wurde eine Gruppe von RLS-Patienten mit VBM auf subtile Signalveränderungen im Bereich der grauen Substanz untersucht.

Die statistische Analyse von 23 Patienten und 23 Kontrollpersonen zeigt eine signifikante Zunahme an grauer Substanz im Thalamus im Bereich des Pulvinar beidseits, sowie des rechten Nucleus dorsolateralis. Obwohl mittels VBM nicht sicher zwischen den verschiedenen Kerngebieten des Thalamus unterschieden werden kann, liegen die Veränderungen betont im dorsalen inferioren Bereich des Thalamus, was auf eine Veränderung im Bereich des Pulvinar hinweist (Etgen, Draganski et al. 2005).

### 6.2 Vergleich zu anderen morphometrischen Studien

Zur Validierung der Ergebnisse erfolgte ein Vergleich der erhobenen Daten mit einem parallel gemessenen Patientenkollektiv der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg. Die zunächst unabhängig voneinander durchgeführten VBM-Messungen in Regensburg und München wurden in einer Konjunktionsanalyse posthoc analysiert (Etgen, Draganski et al. 2005). Eine Konjunktionsanalyse zielt auf gemeinsame Effekte in verschiedenen Kollektiven ab und setzt voraus, dass ein beobachteter Effekt in beiden Kollektiven signifikant war (Friston, Penny et al. 2005). Die Konjunktionsanalyse der Daten von insgesamt 51 RLS-Patienten und 51 gesunden Kontrollpersonen bestätigte eine signifikante Zunahme an grauer Substanz im Pulvinar beidseits, wohingegen die in den Gruppenanalysen weniger

ausgeprägten extrathalamischen Veränderungen nicht zur Darstellung kamen (Etgen, Draganski et al. 2005) (s. Anhang Abb. 3 ). In der Gruppenanalyse der Regensburger RLS-Patienten gab es wie in unserem Kollektiv eine Zunahme an grauer Substanz im rechten und im linken Pulvinar (s. Anhang Tab. 8) sowie darüber hinaus eine signifikante Abnahme im Bereich des Gyrus temporalis inferior beidseits, die in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden konnte. Diese Bestätigung in zwei zunächst unabhängig voneinander gemessenen Kollektiven weist auf einen spezifischen Zusammenhang der beobachteten Veränderungen mit der untersuchten Krankheitsidentität hin. Dabei ist kritisch anzumerken, dass sich das Alter der Patienten, die mittlere Erkrankungsdauer sowie der Erkrankungsbeginn zwischen den Gruppen signifikant unterschieden, wohingegen die Geschlechterverteilung, Grad der Betroffenheit (Severity Score) und der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese vergleichbar waren (s. Tab. 7).

Nach unserer Untersuchung (Etgen, Draganski et al. 2005) befassten sich zwei weitere Studien mit morphometrischen Veränderungen beim RLS. Eine VBM-Studie an 14 therapie-naiven Patienten konnte keine Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisen (Hornyak, Ahrendts et al. 2007). Angesichts der hohen Übereinstimmung der unabhängig voneinander erhobenen Münchener und Regensburger Daten lässt sich diese Diskrepanz am ehesten auf die unterschiedliche Größe des untersuchten Kollektivs zurückführen, auch wenn ein Zusammenhang der beobachteten Veränderungen im Bereich des Pulvinar mit der dopaminergen Medikation in unserem Kollektiv nicht auszuschließen ist. Eine weitere VBM-Studie fokussierte auf mögliche Volumenänderungen des Kortex von RLS-Patienten. Der Vergleich von 63 Patienten und Kontrollen ergab eine signifikante Abnahme des Volumens an grauer Substanz im Bereich des somatosensorischen Kortex beidseits sowie des primär-motorischen Kortex links. Beide Veränderungen zeigten eine positive Korrelation mit dem Schweregrad und der Dauer der Erkrankung (Unrath, Juengling et al. 2007).

### 6.3 Nuklearmedizinische Studien

Die Ergebnisse von SPECT- und PET-Untersuchungen des dopaminergen Systems von Patienten mit RLS sind nicht konsistent (Wetter, Eisensehr et al. 2004).

Zwei PET-Studien berichten eine Reduktion des Dopaminstoffwechsels, gemessen über eine verminderte Aufnahme von [<sup>18</sup>F]-Dopa im Bereich des Nucleus caudatus und Putamen (Turjanski, Lees et al. 1999; Ruottinen, Partinen et al. 2000), wohingegen in einer weiteren Studie kein Unterschied nachgewiesen werden konnte (Trenkwalder, Walters et al. 1999). Ähnlich widersprüchlich sind die Ergebnisse in Bezug auf die Dopaminrezeptoren. In zwei [<sup>123</sup>J]-IBZM-SPECT-Untersuchungen wurde eine Verminderung der postsynaptischen D2-Dopaminrezeptordichte beschrieben (Staedt, Stoppe et al. 1993; Michaud, Soucy et al. 2002). Die mit [<sup>123</sup>J]-β-CIT-SPECT gemessenen Dopamintransporter bei RLS-Patienten waren dahingegen normal. Im Gegensatz zu den genannten Studien berichtet eine neuere PET-Untersuchung der Verfügbarkeit von D2-Rezeptoren zu verschiedenen Tageszeiten über ein erhöhtes Bindungspotential für [<sup>11</sup>C]-Racloprid im Striatum und [<sup>11</sup>C]-FLB extrastriatal. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis auf eine verminderte Aktivität des dopaminergen Systems mit einer sekundären Hochregulierung der D2-Rezeptoren interpretiert (Cervenka, Palhagen et al. 2006). Basierend auf der Beobachtung einer positiven Beeinflussung der Dysästhesien und motorischen Symptome durch Opiate wurde eine [<sup>11</sup>C]-Diprenorphin-PET-Untersuchung durchgeführt. Diese ergab keinen Unterschied zwischen RLS-Patienten und den gemessenen Kontrollpersonen, allerdings zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Liganden-Bindung und dem RLS-Severity-Score in Teilen des schmerzvermittelnden Systems (medialer Thalamus, Amygdala, Nucleus caudatus, anteriores Cingulum, Insel und orbitofrontaler Kortex), was einen Einfluss von RLS-Symptomen auf die endogene Opiatausschüttung nahe legt (von Spiczak, Whone et al. 2005).

#### 6.4 Physiologische Basis von Grauwertänderungen in der MRT

Im Kontext von neurodegenerativen Erkrankungen ist ein direkter Zusammenhang zwischen Neuronenverlust und der Abnahme von Grauwerten in der VBM etabliert (Baron, Chetelat et al. 2001; Thieben, Duggins et al. 2002).

Die physiologische Basis einer Zunahme des Signals von grauer Substanz in der VBM ist dahingegen unklar. In einigen Studien wurde über einen Zusammenhang zwischen regionalen Grauwerten und funktionellen Fähigkeiten berichtet (Maguire,

Gadian et al. 2000; Gaser und Schlaug 2003; Mechelli, Crinion et al. 2004). Darüber hinaus wurde eine lokale Zunahme der Grauwerte durch Training spezifischer Funktionen beobachtet, z.B. bei Probanden, die an einem dreimonatigen Jongliertraining teilnahmen (Draganski, Gaser et al. 2004) oder über drei Monate intensiv lernten (Draganski, Gaser et al. 2006). Die physiologische Basis der induzierten Grauwertänderungen ist jedoch weitestgehend unklar. Als mögliche Substrate der beobachteten Veränderungen wurden eine Größenänderung von Neuronen und Gliazellen, Neurogenese, sowie Veränderungen der intrakortikalen axonalen Architektur und Veränderungen des Blutflusses oder der interstitiellen Flüssigkeit diskutiert (May und Gaser 2006). Aus funktioneller Sicht könnte die beobachtete trainingsbedingte Signalzunahme im Bereich der grauen Substanz, wie sie in mehreren Studien gezeigt wurde, lediglich Ausdruck einer erhöhten Aktivierung sein. Die Tatsache, dass beim Menschen eine Zunahme der grauen Substanz bereits nach einer an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten transkraniellen Magnetstimulation beobachtet wurde (May, Hajak et al. 2007), spricht auf jeden Fall für schnell adaptierende Prozesse. Langsamere Prozesse wie eine kortikale Neuro- oder Gliazellgenese werden dahingegen für unwahrscheinlich gehalten (May, Hajak et al. 2007) und durch Untersuchungen der C14-Integration in die DNA neokortikaler Zellen von Teilnehmern der US-Atombombenversuche in den 70er Jahren, die keinerlei Hinweise für eine postpartale Neurogenese ergaben, prinzipiell in Frage gestellt (Bhardwaj, Curtis et al. 2006). Eine kombinierte VBM- und fMRT-Untersuchung der funktionellen und strukturellen Plastizität durch Training zeigte eine topische Übereinstimmung zwischen der beobachteten Signalveränderung im Bereich der grauen Substanz und der aufgabenspezifischen Aktivierung, was auf einen Zusammenhang mit der Adaptierung neuronaler Prozesse im Sinne eines synaptischen Remodelling hinweist (Ilg, Wohlschlager et al. 2008).

## 6.5 Zur Funktion des Pulvinar

Das Pulvinar stellt einen unmittelbar mit dem Thalamus verbundenen assoziativen thalamischen Kern dar, in dem ein Großteil der ein- und ausgehenden Informationen mit dem zerebralen Kortex verschaltet wird. Die genaue Funktion dieser Informationsvermittlung ist letztlich unklar. Die Verbindungen zwischen dem Kortex

und dem Pulvinar sind topographisch organisiert, so dass das Pulvinar ein verzerrtes Abbild der kortikalen Topographie darstellt (Shipp 2003). Dabei überlappen sich die korrespondierenden Areale benachbarter kortikaler Areale, so dass eine indirekte transkortikale Kommunikation ermöglicht wird (Yeterian und Pandya 1997; Shipp 2001). Allgemein scheinen die beobachteten indirekten kortiko-pulvino-kortikalen Regelkreise den direkten kortiko-kortikalen Regelkreisen zu entsprechen, was als „replication principle“ bezeichnet wird. Man vermutet, dass die pulvinare Verschaltung kortikale Regelkreise widerspiegelt. Im Vergleich zum Kortex zeigen die Neurone des Thalamus eine spezifische Rhythmizität, deren Funktion darin zu bestehen scheint, die Kommunikation kortikaler Neuronenverbände zu synchronisieren und kortikale Informationsprozesse zu koordinieren (Shipp 2003).

Als Folge von Pulvinarläsionen werden komplexe Bewegungsstörungen beschrieben. So kam es bei einer Patientin mit einer hypertensiven Thalamusblutung im Bereich des Pulvinar, die außerdem den Nucleus lateralis posterior des Thalamus sowie die Area praetectalis umfasste, neben einer besonderen Form der Palilalie zu einer hyperkinetischen Bewegungsstörung mit einer rechtsseitigen Hemidystonie, kontralateralen klonischen Zuckungen der Extremitäten und einem rechtseitigen posturalen Tremor (Dietl, Auer et al. 2003). Abhängig vom Ausmaß der darüber hinausgehenden thalamischen Schädigung werden außerdem choreoathetotische Syndrome und spezielle Tremorsyndrome im Zusammenhang mit Pulvinarläsionen beschrieben (Moroo, Hirayama et al. 1994).

## 6.6 Thalamus und sensomotorische RLS-Symptome

Eine der wesentlichen Funktionen des Thalamus ist die selektive Kontrolle eingehender sensomotorischer Informationen auf dem Weg zum Kortex während der unterschiedlichen Stadien im Schlaf-Wach-Rhythmus, die über verschiedene hypothalamische Regelkreise und Hirnstammmechanismen vermittelt wird (McCormick und Bal 1994).

Das Fehlen eines Bereitschaftspotentials vor dem Auftreten myoklonischer Zuckungen der Extremitäten beim RLS lässt vermuten, dass die Bewegungen nicht initial kortikal getriggert werden (Lugaresi, Cirignotta et al. 1986; Trenkwalder, Bucher et al. 1993). Bereits eine frühere fMRT-Studie hatte eine Aktivierung des

Thalamus und des Kleinhirns während sensorischer und motorischer RLS-Symptome ergeben (Bucher, Seelos et al. 1997). Während der Thalamus und das Zerebellum sowohl in Phasen unangenehmer Missempfindungen als auch während PLM aktiv waren, zeigte sich eine vermehrte Aktivierung im Bereich des Nucleus ruber und des Hirnstammes nahe der *Formatio reticularis* nur während PLM, was auf eine zentrale Rolle des Hirnstammes bei der Generation von PLM hinweist. Dabei lässt sich schwer differenzieren, ob die Aktivierung des Thalamus primär durch den über die unangenehmen Missempfindungen gesteigerten sensorischen Input, die auftretenden motorischen Symptome, oder durch eine, über die motorische Aktivität indirekt gesteigerte, afferente Information bedingt wird, wenngleich das Vorwissen der thalamischen Funktionen eine primäre Korrelation mit den sensorischen Missempfindungen nahe legt.

Der ständige sensorische Input durch die unangenehmen Parästhesien könnte mit einer Zunahme der afferenten Informationen einhergehen und so zu Wechselwirkungen im Thalamus als zentralem Stellwerk des sensorischen Systems führen. Dass veränderte afferente Informationen zu strukturellen Veränderungen des ZNS führen können, wurde kürzlich mit Hilfe der VBM in einer Studie mit Dystonie-Patienten (Draganski, Thun-Hohenstein et al. 2003) und Patienten mit peripherer autonomer Denervation (Critchley, Good et al. 2003) belegt. Dabei bleibt festzuhalten, dass wir in keinen anderen Strukturen, die an der sensorischen Informationsverarbeitung beteiligt sind, wie z.B. im sensomotorischen Kortex oder Kleinhirn, Veränderungen im Bereich der grauen Substanz feststellen konnten.

## 6.7 Thalamus und zirkadiane Rhythmik der RLS-Symptome

Das RLS unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, wobei der Schweregrad der Symptome mit der abnehmenden Vigilanz korreliert. Eine Studie zeigte, dass sowohl die sensorischen Symptome als auch PLM mit einem Maximum zwischen 21 und 23 Uhr und verstärkt in der Nacht nach einem Schlafentzug auftraten (Trenkwalder, Hening et al. 1999). Die PLM erreichten ihr Maximum zur Zeit fallender Körpertemperatur, mit einem Minimum während Phasen steigender Körpertemperatur. Es wird gefolgert, dass PLM und sensorische RLS-Symptome der zirkadianen Rhythmik unterliegen und das Kriterium „Verschlechterung der

Symptomatik abends und nachts“, zumindest teilweise zu unterscheiden ist von dem Kriterium „Verschlechterung in motorischer Ruhe“ (Allen, Picchiotti et al. 2003).

Man geht davon aus, dass der menschliche Schlaf-Wach-Rhythmus über einen komplexen oszillatorischen Prozess generiert wird, der über externe Einflussfaktoren, in erster Linie die natürliche Lichtexposition, und interne Faktoren wie die Melatoninausschüttung, gesteuert wird, wobei dem Nucleus suprachiasmaticus eine zentrale Steuerungsfunktion zuzukommen scheint (Dijk und Lockley 2002). Die starke zirkadiane Abhängigkeit der Symptomatik könnte auf einen Zusammenhang mit vigilanzabhängigen Zustandsänderungen des Thalamus hinweisen.

## 6.8 Thalamus und dopaminerges System

Die gute Wirksamkeit von dopaminergen Pharmaka (Brodeur, Montplaisir et al. 1988; Walters, Wagner et al. 1993; Chesson, Wise et al. 1999; Wetter, Stiasny et al. 1999; Littner, Kushida et al. 2004) und die Verschlechterung der Symptomatik unter der Gabe von Dopaminantagonisten (Winkelmann, Wetter et al. 2000b) legt eine Störung im Dopaminhaushalt des ZNS nahe. Es ist bekannt, dass der Thalamus, das Pulvinar eingeschlossen, über Dopaminrezeptoren (Kessler, Whetsell et al. 1993; Okubo, Olsson et al. 1999) verfügt, so dass sich die Frage stellt, ob die positive Wirkung dopaminerger Pharmaka beim RLS über den Thalamus vermittelt wird. Da bekannt ist, dass die Behandlung mit Dopaminantagonisten tatsächlich zu Volumenveränderungen im Bereich der Basalganglien (Chakos, Lieberman et al. 1994; Chakos, Lieberman et al. 1995) führen kann und ein Großteil der untersuchten Patienten (65 %) unter medikamentöser Therapie mit dopaminergen Medikamenten stand, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Veränderungen der grauen Substanz des Thalamus auf den Einfluss der dopaminergen Medikation zurückzuführen ist. Ob die Zunahme an grauer Substanz im Thalamus Ursache der Erkrankung oder Folge der Medikation ist, kann letztlich nur anhand einer Studie mit RLS-Patienten ohne Einnahme von Medikamenten geklärt werden.

Als mögliche Schlüsselstruktur der dopaminabhängigen Regulation werden die dopaminergen A11-Zellen diskutiert, die in unmittelbarer Nachbarschaft zum Thalamus liegen. Sie repräsentieren die einzigen Zellen, die Axone mit

dopaminergen Synapsen ins Rückenmark entsenden (Ondo, He et al. 2000). Man geht davon aus, dass das Rückenmark selbst über keine dopaminergen Zellen verfügt (Trenkwalder, Paulus et al. 2005). Eine Funktionsstörung der A11-Zellen könnte das gute Ansprechen auf eine Therapie mit dopaminergen Substanzen erklären. Die unmittelbare Nähe zum Thalamus, der eine zentrale Rolle in der Vigilanzkontrolle spielt, könnte wiederum die zirkadiane Rhythmik des Syndroms erklären.

## 6.9 Thalamus und gestörter Eisenhaushalt bei RLS-Patienten

Angesichts des bekannten Einflusses des Eisengehalts auf die T1-gewichtete Signalintensität (Vymazal, Righini et al. 1999) könnten die beobachteten Unterschiede auch auf eine unterschiedliche regionale Eisenkonzentration zurückzuführen sein, zumal Eisenmangel als ein möglicher Faktor für die Pathogenese des RLS diskutiert wurde. In einer quantitativen MRT-Analyse wurde eine Abnahme der Eisenkonzentration in der Substantia nigra und im Putamen beobachtet, die mit dem Schweregrad des RLS korrelierte (Allen, Barker et al. 2001). In einer neuropathologischen Untersuchung wurde eine Abnahme der Transferrinrezeptor-Dichte bei gleichzeitiger Zunahme des Transferringehalts von neuromelaninhaltigen Zellen beobachtet, was als mögliche Ursache einer Eisenverwertungsstörung interpretiert wurde (Connor, Boyer et al. 2003). Derzeit ist der Einfluss der regional unterschiedlichen Eisenkonzentrationen auf die VBM-Analyse nicht hinreichend untersucht. Eine signifikante Änderung im Bereich des Thalamus wurde in den oben genannten Studien nicht berichtet, so dass es unwahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse unserer Untersuchungen durch regionale Unterschiede der Eisenkonzentrationen bedingt sind, zumal es von Seiten der Laborwerte der untersuchten Patienten keinen Anhalt für eine Störung im Eisenstoffwechsel gibt. Sowohl die verfügbaren Serum-Eisenwerte (70 % der eingeschlossenen Patienten) als auch Serumwerte für Ferritin (63 % der eingeschlossenen Patienten) waren sämtlich im Normbereich, wobei einschränkend gewertet werden muss, dass nicht bei allen Patienten entsprechende Werte zur Verfügung standen.

## 7 Zusammenfassung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Hening 2004b). Klinisch ist das RLS durch einen in Ruhe auftretenden Bewegungsdrang der Beine gekennzeichnet, der häufig mit unangenehmen Parästhesien einhergeht. Die Beschwerden treten verstärkt am Abend und in der Nacht auf und werden typischerweise durch Bewegung gelindert. Die gute Wirksamkeit von dopaminergen Substanzen ist mittlerweile durch mehrere kontrollierte Studien belegt.

Bisherige Untersuchungen weisen auf eine Assoziation des RLS mit einer zentralen Störung im Bereich des dopaminergen Systems hin. Mit konventionellen neuroradiologischen Methoden ließen sich in relevanten Strukturen bislang keine Auffälligkeiten finden. Die Ergebnisse nuklearmedizinischer Untersuchungen des Dopaminstoffwechsels und der Dopaminrezeptoren waren widersprüchlich, deuten jedoch eher auf eine funktionelle Störung des dopaminergen Systems als auf einen absoluten Dopaminmangel hin.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Hypothese makroskopisch okulter struktureller Veränderungen im Bereich des dopaminergen Systems von RLS-Patienten (d.h., Basalganglien, Thalamus und Mittelhirnkerne) mit neuen computergestützten Bildanalyseverfahren zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden die Gehirne einer gut selektierten Gruppe von RLS-Patienten mit hochauflösender Magnetresonanztomographie untersucht und mit denen einer nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchten Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Analyse erfolgte mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) und zielte auf regionale Dichteunterschiede im Bereich der grauen Substanz ab. Zudem wurden zahlreiche klinische Parameter erfasst und eine umfangreiche Ausschlussdiagnostik durchgeführt.

Die VBM-Analyse der RLS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigt eine relative Zunahme der Dichte an grauer Substanz in einem Bereich des

dorsalen inferioren Thalamus, der am ehesten dem Pulvinar entspricht. Diese Beobachtung bestätigte sich in einer nachträglich durchgeführten Konjunktionsanalyse mit den Daten eines RLS-Vergleichskollektivs der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg.

Zusammenfassend werden folgende Interpretationen diskutiert. 1) Die beobachtete Zunahme an grauer Substanz ist Ausdruck einer primären Pathologie im Bereich des Thalamus, zum Beispiel im Sinne eines pathologischen „Gatings“. 2) Die beobachtete Signalveränderungen ist Ausdruck einer durch die chronische sensorische Überstimulation bedingten strukturellen neuronalen Plastizität. 3) Die beobachteten Veränderungen stehen im Zusammenhang mit der applizierten dopaminergen Therapie.

Obwohl eine Zunahme des Signals an grauer Substanz beim Menschen durch Lernen und Training, Veränderungen der Umwelt und neurologische Erkrankung belegt ist, bleibt die physiologische Basis dieser morphometrisch messbaren Veränderungen bislang schlecht verstanden. Neuere Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang mit synaptischer Neuroplastizität hin. Diese Annahme würde zur These einer chronischen Überstimulation im Bereich der beobachteten thalamischen Strukturen passen. Eine weitergehende Untersuchung der den Signalveränderungen der grauen Substanz zugrunde liegenden physiologischen Prozesse ist notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse funktionell einzuordnen.

Unabhängig vom pathophysiologischen Mechanismus der nachgewiesenen Veränderungen bestätigt die vorliegende Untersuchung die These einer Assoziation des RLS mit strukturellen Veränderungen im Bereich dopaminerger Strukturen. Ob diese Ursache oder Resultat der klinischen Symptomatik ist, bleibt unklar.

## 8 Literaturverzeichnis

- Allen, R. P., Barker, P. B., Wehrl, F., Song, H. K. and Earley, C. J., MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome, *Neurology* (2001), 56, 263-5.
- Allen, R. P. and Earley, C. J., Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset, (2000), 1, 11-19.
- Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S. and Montplaisir, J., Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health, *Sleep Med* (2003), 4, 101-19.
- Allen, R. P., Walters, A. S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., Bell, T. J. and Ferini-Strambi, L., Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study, *Arch Intern Med* (2005), 165, 1286-92.
- Ancoli-Israel, S., Kripke, D. F., Klauber, M. R., Mason, W. J., Fell, R. and Kaplan, O., Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly, *Sleep* (1991), 14, 496-500.
- ASDA International Classification of Sleep Disorders revised: Diagnostic and Coding Manual, Rochester, 1997.
- Ashburner, J. and Friston, K. J., Voxel-based morphometry - the methods, *Neuroimage* (2000), 11, 805-21.
- Bara-Jimenez, W., Aksu, M., Graham, B., Sato, S. and Hallett, M., Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex, *Neurology* (2000), 54, 1609-16.
- Baron, J. C., Chetelat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V. and Eustache, F., In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease, *Neuroimage* (2001), 14, 298-309.
- Bazil, C., Sleep and epilepsy, *Curr Opin Neurol* (2000), 13, 171-175.
- Bhardwaj, R. D., Curtis, M. A., Spalding, K. L., Buchholz, B. A., Fink, D., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F. H., Druid, H., Eriksson, P. S. and Frisen, J., Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2006), 103, 12564-8.
- Bliwise, D. L., Freeman, A., Ingram, C. D., Rye, D. B., Chakravorty, S. and Watts, R. L., Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome, *Sleep Med* (2005), 6, 141-7.
- Boivin, D. B., Montplaisir, J. and Lambert, C., Effects of bromocriptine in human narcolepsy, *Clin Neuropharmacol* (1993), 16, 120-6.
- Bonati, M. T., Ferini-Strambi, L., Aridon, P., Oldani, A., Zucconi, M. and Casari, G., Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q, *Brain* (2003), 126, 1485-92.
- Botez, M. I. and Lambert, B., Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy, *N Engl J Med* (1977), 297, 670.
- Brodeur, C., Montplaisir, J., Godbout, R. and Marinier, R., Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study, *Neurology* (1988), 38, 1845-8.
- Bucher, S. F., Seelos, K. C., Oertel, W. H., Reiser, M. and Trenkwalder, C., Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome, *Ann Neurol* (1997), 41, 639-45.
- Cervenka, S., Palhagen, S. E., Comley, R. A., Panagiotidis, G., Cselenyi, Z., Matthews, J. C., Lai, R. Y., Halldin, C. and Farde, L., Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding, *Brain* (2006), 129, 2017-28.

- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Alvir, J., Bilder, R. and Ashtari, M., Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine, *Lancet* (1995), 345, 456-7.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., Wu, H., Kinoy, B. and Ashtari, M., Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs, *Am J Psychiatry* (1994), 151, 1430-6.
- Chen, S., Ondo, W. G., Rao, S., Li, L., Chen, Q. and Wang, Q., Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p, *Am J Hum Genet* (2004), 74, 876-85.
- Chesson, A. L., Wise, M., Davila, D., Johnson, S., Littner, M., Anderson, W. M., Hartse, K. and Rafecas, J., Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine, *Sleep* (1999), 22, 961-8.
- Coleman, R. M., Bliwise, D. L., Sajben, N., Boomkamp, A., de Bruyn, L. M. and Dement, W. C., Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep, *Sleep* (1982), 5 Suppl 2, S191-202.
- Coleman, R. M., Pollak, C. P. and Weitzman, E. D., Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders, *Ann Neurol* (1980), 8, 416-21.
- Connor, J. R., Boyer, P. J., Menzies, S. L., Dellinger, B., Allen, R. P., Ondo, W. G. and Earley, C. J., Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome, *Neurology* (2003), 61, 304-9.
- Connor, J. R., Wang, X. S., Patton, S. M., Menzies, S. L., Troncoso, J. C., Earley, C. J. and Allen, R. P., Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome, *Neurology* (2004), 62, 1563-7.
- Critchley, H. D., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., Mathias, C. J. and Dolan, R. J., Changes in cerebral morphology consequent to peripheral autonomic denervation, *Neuroimage* (2003), 18, 908-16.
- Culpepper, W. J., Badia, P. and Shaffer, J. I., Time-of-night patterns in PLMS activity, *Sleep* (1992), 15, 306-11.
- Davis, B. J., Rajput, A., Rajput, M. L., Aul, E. A. and Eichhorn, G. R., A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome, *Eur Neurol* (2000), 43, 70-5.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Sequeira, A., Verner, A. and Rouleau, G. A., Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q, *Am J Hum Genet* (2001), 69, 1266-70.
- Dietl, T., Auer, D. P., Modell, S., Lechner, C. and Trenkwalder, C., Involuntary vocalisations and a complex hyperkinetic movement disorder following left side thalamic haemorrhage, *Behav Neurol* (2003), 14, 99-102.
- Dijk, D. J. and Lockley, S. W., Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity, *J Appl Physiol* (2002), 92, 852-62.
- Dougherty, P. M., Willis, W. D. and Lenz, F. A., Transient inhibition of responses to thermal stimuli of spinal sensory tract neurons in monkeys during sensitization by intradermal capsaicin, *Pain* (1998), 77, 129-36.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. and May, A., Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training, *Nature* (2004), 427, 311-2.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C. and May, A., Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning, *J Neurosci* (2006), 26, 6314-7.
- Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J. and May, A., "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia, *Neurology* (2003), 61, 1228-31.
- Earley, C. J., Yaffee, J. B. and Allen, R. P., Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome, *Neurology* (1998), 51, 1599-602.

- Earley, C. J. C. J. R. A. P., RLS patients have abnormal reduced CSF ferritin compared to normal controls, *Neurology* (1999), 52, A111-A112.
- Eisensehr, I., Wetter, T. C., Linke, R., Noachtar, S., von Lindeiner, H., Gildehaus, F. J., Trenkwalder, C. and Tatsch, K., Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome, *Neurology* (2001), 57, 1307-9.
- Ekbom, K., Restless legs syndrome, *Acta Med Scand* (1945), 158, 4-122.
- Ekbom, K., A croparesthesia and restless legs in pregnancy, *Sven Lakartidn* (1960a), 57, 2597-603.
- Ekbom, K. A., Restless legs syndrome, *Neurology* (1960b), 10, 868-73.
- Etgen, T., Draganski, B., Ilg, C., Schroder, M., Geisler, P., Hajak, G., Eisensehr, I., Sander, D. and May, A., Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome, *Neuroimage* (2005), 24, 1242-7.
- Friston, K., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D. and Frackowiak, R., Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach., *Hum. Brain Mapp.* (1995), 2, 189-210.
- Friston, K. J., Penny, W. D. and Glaser, D. E., Conjunction revisited, *Neuroimage* (2005), 25, 661-7.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y., Verger, K., Masramon, X. and Hernandez, G., Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study, *Neurology* (2002), 59, 1573-9.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., Granizo, J. J., de la Llave, Y. and Hening, W. A., Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome, *Sleep* (2004), 27, 669-73.
- Gaser, C., "Deformationsbasierte Morphometrie: Eine Methode zur Analyse hirnstruktureller Veränderungen", Vdm Verlag Dr. Müller, Saarbrücken, 2008.
- Gaser, C. and Schlaug, G., Brain structures differ between musicians and non-musicians, *J Neurosci* (2003), 23, 9240-5.
- Gemignani, F., Marbini, A., Di Giovanni, G., Salih, S. and Terzano, M. G., Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome, *Neurology* (1999), 52, 1064-6.
- Good, C. D., Ashburner, J. and Frackowiak, R. S., Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology, *Rev Neurol (Paris)* (2001), 157, 797-806.
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. and Frackowiak, R. S., Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains, *Neuroimage* (2001a), 14, 685-700.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. and Frackowiak, R. S., A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains, *Neuroimage* (2001b), 14, 21-36.
- Happe, S., Sauter, C., Klosch, G., Saletu, B. and Zeitlhofer, J., Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome, *Neuropsychobiology* (2003), 48, 82-6.
- Harriman, D. G., Taverner, D. and Woolf, A. L., Ekbom's syndrome and burning paraesthesiae. A biopsy study by vital staining and electron microscopy of the intramuscular innervation with a note on age changes in motor nerve endings in distal muscles, *Brain* (1970), 93, 393-406.
- Hening, W., The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization, *Clin Neurophysiol* (2004a), 115, 1965-74.
- Hening, W., Walters, A. S., Allen, R. P., Montplaisir, J., Myers, A. and Ferini-Strambi, L., Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study, *Sleep Med* (2004), 5, 237-46.
- Hening, W. A., Restless legs syndrome: the most common and least diagnosed sleep disorder, *Sleep Med* (2004b), 5, 429-30.

- Hening, W. A., Walters, A. S., Wagner, M., Rosen, R., Chen, V., Kim, S., Shah, M. and Thai, O., Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome, *Sleep* (1999), 22, 901-12.
- Hornyak, M., Ahrendts, J. C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Voderholzer, U., Feige, B. and van Elst, L. T., Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome, *Sleep Med* (2007), 9, 22-6.
- Iannaccone, S., Zucconi, M., Marchettini, P., Ferini-Strambi, L., Nemni, R., Quattrini, A., Palazzi, S., Lacerenza, M., Formaglio, F. and Smirne, S., Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome, *Mov Disord* (1995), 10, 2-9.
- Ilg, R., Wohlschlagel, A. M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., Zimmer, C., Zihl, J. and Muhlau, M., Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study, *J Neurosci* (2008), 28, 4210-5.
- Kales, A., Bixler, E. O., Soldatos, C. R., Vela-Bueno, A., Caldwell, A. B. and Cadieux, R. J., Biopsychobehavioral correlates of insomnia, part 1: Role of sleep apnea and nocturnal myoclonus, *Psychosomatics* (1982), 23, 589-600.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Hellwig, B., Spreer, J. and Lucking, C. H., Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging, *Neurosci Lett* (2002), 323, 29-32.
- Kessler, R. M., Whetsell, W. O., Ansari, M. S., Votaw, J. R., de Paulis, T., Clanton, J. A., Schmidt, D. E., Mason, N. S. and Manning, R. G., Identification of extrastriatal dopamine D2 receptors in post mortem human brain with [125I]epidepride, *Brain Res* (1993), 609, 237-43.
- LaMotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A. and Tsai, E. F., Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms, *J Neurophysiol* (1991), 66, 190-211.
- Lavigne, G. J. and Montplaisir, J. Y., Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians, *Sleep* (1994), 17, 739-43.
- Littner, M. R., Kushida, C., Anderson, W. M., Bailey, D., Berry, R. B., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Lee-Chiong, T., Li, K. K., Loubé, D. L., Morgenthaler, T. and Wise, M., Practice parameters for the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder, *Sleep* (2004), 27, 557-9.
- Lugaresi, E., Cirignotta, F., Coccagna, G. and Montagna, P., Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome, *Adv Neurol* (1986), 43, 295-307.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. and Frith, C. D., Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2000), 97, 4398-403.
- May, A., Ashburner, J., Buchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. and Goadsby, P. J., Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome, *Nat Med* (1999), 5, 836-8.
- May, A., Bahra, A., Buchel, C., Frackowiak, R. S. and Goadsby, P. J., Hypothalamic activation in cluster headache attacks, *Lancet* (1998), 352, 275-8.
- May, A. and Gaser, C., Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain, *Curr Opin Neurol* (2006), 19, 407-11.
- May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T. and Eichhammer, P., Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity, *Cereb Cortex* (2007), 17, 205-10.
- McCormick, D. A. and Bal, T., Sensory gating mechanisms of the thalamus, *Curr Opin Neurobiol* (1994), 4, 550-6.
- Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. and Price, C. J., Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain, *Nature* (2004), 431, 757.

- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J. and Ashburner, J., Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, *Current Medical Imaging Reviews* (2005), 1, 1-9.
- Metcalf, R. A., MacDermott, N. and Chalmers, R. J., Restless red legs: an association of the restless legs syndrome with arborizing telangiectasia of the lower limbs, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1986), 49, 820-3.
- Michaud, M., Soucy, J. P., Chabli, A., Lavigne, G. and Montplaisir, J., SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep, *J Neurol* (2002), 249, 164-70.
- Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., Lavigne, G., Lapierre, O. and Lesperance, P., Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria, *Mov Disord* (1997), 12, 61-5.
- Montplaisir, J., Lorrain, D. and Godbout, R., Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism, *Eur Neurol* (1991), 31, 41-3.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Denesle, R. and Gomez-Mancilla, B., Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial, *Neurology* (1999), 52, 938-43.
- Moroo, I., Hirayama, K. and Kojima, S., Involuntary movements caused by thalamic lesion, *Rinsho Shinkeigaku* (1994), 34, 805-11.
- Noachtar, S. and Eisensehr, I., REM sleep behavior disorder, *Nervenarzt* (2000), 71, 802-6.
- O'Keefe, S. T., Gavin, K. and Lavan, J. N., Iron status and restless legs syndrome in the elderly, *Age Ageing* (1994), 23, 200-3.
- Okubo, Y., Olsson, H., Ito, H., Lofti, M., Suhara, T., Halldin, C. and Farde, L., PET mapping of extrastriatal D2-like dopamine receptors in the human brain using an anatomic standardization technique and [<sup>11</sup>C]FLB 457, *Neuroimage* (1999), 10, 666-74.
- Ondo, W. and Jankovic, J., Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates, *Neurology* (1996), 47, 1435-41.
- Ondo, W. G., He, Y., Rajasekaran, S. and Le, W. D., Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome, *Mov Disord* (2000), 15, 154-8.
- Oswald, I., Sudden bodily jerks on falling asleep, *Brain* (1959), 82, 92-103.
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A. and Kassubek, J., Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study, *J Neurol Sci* (2005), 239, 11-9.
- Pertovaara, A., A neuronal correlate of secondary hyperalgesia in the rat spinal dorsal horn is submodality selective and facilitated by supraspinal influence, *Exp Neurol* (1998), 149, 193-202.
- Price, S., Paviour, D., Scahill, R., Stevens, J., Rossor, M., Lees, A. and Fox, N., Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease, *Neuroimage* (2004), 23, 663-9.
- Rau, C., Hummel, F. and Gerloff, C., Cortical involvement in the generation of "involuntary" movements in restless legs syndrome, *Neurology* (2004), 62, 998-1000.
- Ridding, M. C. and Rothwell, J. C., Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation, *Exp Brain Res* (1999), 126, 536-44.
- Roquer, J., Goday, A. and Cano, J. F., Restless legs syndrome and hyperthyroidism, *Med Clin (Barc)* (1992), 99, 715-6.
- Ruottinen, H. M., Partinen, M., Hublin, C., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O. and Rinne, J. O., An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome, *Neurology* (2000), 54, 502-4.

- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G. and Mahowald, M. W., Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia, *Sleep* (1986), 9, 293-308.
- Schlienger, J. L., Restless leg syndrome due to moderate hypothyroidism, *Presse Med* (1985), 14, 791.
- Shipp, S., Corticopulvinar connections of areas V5, V4, and V3 in the macaque monkey: a dual model of retinal and cortical topographies, *J Comp Neurol* (2001), 439, 469-90.
- Shipp, S., The functional logic of cortico-pulvinar connections, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2003), 358, 1605-24.
- Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., Owens, C., LaMotte, R. H. and Willis, W. D., Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons, *J Neurophysiol* (1991), 66, 228-46.
- Staedt, J., Stoppe, G., Kogler, A., Munz, D., Riemann, H., Emrich, D. and Ruther, E., Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus), *J Neural Transm Gen Sect* (1993), 93, 71-4.
- Stiasny-Kolster, K., Haeske, H., Tergau, F., Muller, H. H., Braune, H. J. and Oertel, W. H., Cortical silent period is shortened in restless legs syndrome independently from circadian rhythm, *Suppl Clin Neurophysiol* (2003), 56, 381-9.
- Stiasny-Kolster, K., Magerl, W., Oertel, W. H., Moller, J. C. and Treede, R. D., Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome, *Brain* (2004), 127, 773-82.
- Stiasny, K. and Oertel, W., Ursachen des Restless Legs Syndroms: Stand der Forschung, in "Restless Legs Syndrom", Deutsche Restless Legs Vereinigung, München, 2005.
- Sun, E. R., Chen, C. A., Ho, G., Earley, C. J. and Allen, R. P., Iron and the restless legs syndrome, *Sleep* (1998), 21, 371-7.
- Symonds, C. P., Nocturnal myoclonus, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1953), 16, 166-71.
- Talairach, J. and Tournoux, P., "Referentially oriented cerebral MRI anatomy: an atlas of stereotaxic anatomical correlations for gray and white matter", Thieme, Stuttgart, 1993.
- Teipel, S. J., Flatz, W. H., Heinsen, H., Bokde, A. L., Schoenberg, S. O., Stockel, S., Dietrich, O., Reiser, M. F., Moller, H. J. and Hampel, H., Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI, *Brain* (2005), 128, 2626-44.
- Tergau, F., Wischer, S. and Paulus, W., Motor system excitability in patients with restless legs syndrome, *Neurology* (1999), 52, 1060-3.
- Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E. and Frackowiak, R. S., The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease, *Brain* (2002), 125, 1815-28.
- Treede, R. D. and Magerl, W., Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia, *Prog Brain Res* (2000), 129, 331-41.
- Trenkwalder, C., "Restless legs Syndrom", Springer, Heidelberg, 1998.
- Trenkwalder, C., Restless legs syndrome and periodic limb movements, *Adv Neurol* (2002), 89, 145-51.
- Trenkwalder, C., Bucher, S. F., Oertel, W. H., Proeckl, D., Plendl, H. and Paulus, W., Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1993), 89, 95-103.
- Trenkwalder, C., Hening, W. A., Walters, A. S., Campbell, S. S., Rahman, K. and Chokroverty, S., Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome, *Mov Disord* (1999), 14, 102-10.
- Trenkwalder, C., Paulus, W. and Walters, A. S., The restless legs syndrome, *Lancet Neurol* (2005), 4, 465-75.
- Trenkwalder, C., Walters, A. S. and Hening, W., Periodic limb movements and restless legs syndrome, *Neurol Clin* (1996), 14, 629-50.

- Trenkwalder, C., Walters, A. S., Hening, W. A., Chokroverty, S., Antonini, A., Dhawan, V. and Eidelberg, D., Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome, *Mov Disord* (1999), 14, 141-5.
- Trenkwalder, C., Wetter, T. C., Stiasny, K. and Clarenbach, P., Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep, *Nervenarzt* (2001), 72, 425-36.
- Turjanski, N., Lees, A. J. and Brooks, D. J., Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies, *Neurology* (1999), 52, 932-7.
- Unrath, A., Juengling, F. D., Schork, M. and Kassubek, J., Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study, *Mov Disord* (2007), 22, 1751-6.
- von Spiczak, S., Whone, A. L., Hammers, A., Asselin, M. C., Turkheimer, F., Tings, T., Happe, S., Paulus, W., Trenkwalder, C. and Brooks, D. J., The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study, *Brain* (2005), 128, 906-17.
- Vymazal, J., Righini, A., Brooks, R. A., Canesi, M., Mariani, C., Leonardi, M. and Pezzoli, G., T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content, *Radiology* (1999), 211, 489-95.
- Walker, J. M., Thompson, L. A., Frascella, J. and Friederich, M. W., Opposite effects of mu and kappa opiates on the firing-rate of dopamine cells in the substantia nigra of the rat, *Eur J Pharmacol* (1987), 134, 53-9.
- Walters, A. S., Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group, *Mov Disord* (1995), 10, 634-42.
- Walters, A. S., Hening, W. A., Kavey, N., Chokroverty, S. and Gidro-Frank, S., A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome, *Ann Neurol* (1988), 24, 455-8.
- Walters, A. S., Hickey, K., Maltzman, J., Verrico, T., Joseph, D., Hening, W., Wilson, V. and Chokroverty, S., A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey, *Neurology* (1996), 46, 92-5.
- Walters, A. S., Wagner, M. and Hening, W. A., Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy, *Sleep* (1996), 19, 825-6.
- Walters, A. S., Wagner, M. L., Hening, W. A., Grasing, K., Mills, R., Chokroverty, S. and Kavey, N., Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo, *Sleep* (1993), 16, 327-32.
- Wetter, T. C., Eisensehr, I. and Trenkwalder, C., Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome, *Sleep Med* (2004), 5, 401-6.
- Wetter, T. C., Stiasny, K., Kohlen, R., Oertel, W. H. and Trenkwalder, C., Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome, *Mov Disord* (1998), 13, 820-4.
- Wetter, T. C., Stiasny, K., Winkelmann, J., Buhlinger, A., Brandenburg, U., Penzel, T., Medori, R., Rubin, M., Oertel, W. H. and Trenkwalder, C., A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome, *Neurology* (1999), 52, 944-50.
- Willis, T., "De animae brutorum", Wells and Scott, London, 1672.
- Willis, T., "The London Practice of Physick", London, 1685.
- Winkelman, J. W., Chertow, G. M. and Lazarus, J. M., Restless legs syndrome in end-stage renal disease, *Am J Kidney Dis* (1996), 28, 372-8.
- Winkelmann, J., Schadrack, J., Wetter, T. C., Zieglgansberger, W. and Trenkwalder, C., Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients, (2001), 2, 57-61.
- Winkelmann, J., Schormair, B., Lichtner, P., Ripke, S., Xiong, L., Jalilzadeh, S., Fulda, S., Putz, B., Eckstein, G., Hauk, S., Trenkwalder, C., Zimprich, A., Stiasny-Kolster, K.,

- Oertel, W., Bachmann, C. G., Paulus, W., Peglau, I., Eisensehr, I., Montplaisir, J., Turecki, G., Rouleau, G., Gieger, C., Illig, T., Wichmann, H. E., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B. and Meitinger, T., Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions, *Nat Genet* (2007), 39, 1000-6.
- Winkelmann, J., Wetter, T. C., Collado-Seidel, V., Gasser, T., Dichgans, M., Yassouridis, A. and Trenkwalder, C., Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients, *Sleep* (2000a), 23, 597-602.
- Winkelmann, J., Wetter, T. C., Trenkwalder, C. and Auer, D. P., Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia, *Mov Disord* (2000b), 15, 752-3.
- Yeterian, E. H. and Pandya, D. N., Corticothalamic connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys, *J Comp Neurol* (1997), 378, 562-85.

## 9 Anhang

### 9.1 Diagnostische Kriterien des RLS

<b>Tab. 4 Diagnosekriterien der International Restless Legs Study Group</b> (Allen, Picchiatti et al. 2003)
<b>Minimalkriterien</b> (obligat)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewegungsdrang der Beine, meist mit sensiblen Störungen in den Beinen</li> <li>• Verstärkung der Beschwerden in Ruhe</li> <li>• Erleichterung der Beschwerden durch Bewegung</li> <li>• Tagesrhythmik mit Zunahme der Symptomatik abends und nachts</li> </ul>
<b>Zusatzkriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen auf dopaminerge Therapie</li> <li>• Periodische Beinbewegungen im Schlaf oder Wachzustand</li> <li>• Positive Familienanamnese</li> </ul>

<b>Tab. 5 Differentialdiagnosen des RLS</b>	
<b>Überwiegend sensible Symptome bzw. Schmerzsymptome und/oder Bewegungsstörungen</b>	<b>Überwiegend Schlafstörungen und/oder Tagesmüdigkeit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyneuropathien, Radikulopathien</li> <li>• Venöse Erkrankungen der Beine</li> <li>• Benigne Muskel/ Wadenkrämpfe</li> <li>• Einschlafmyoklonien</li> <li>• „Painful legs and moving toes“-Syndrom</li> <li>• Chronische Schmerzsyndrome anderer Ätiologie</li> <li>• Akathisie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlaf-Apnoe Syndrom</li> <li>• PLMD ohne subjektive RLS-Symptomatik</li> </ul>

**Tab. 6 Mögliche Ursachen eines sekundären RLS**

(Trenkwalder, Wetter et al. 2001)

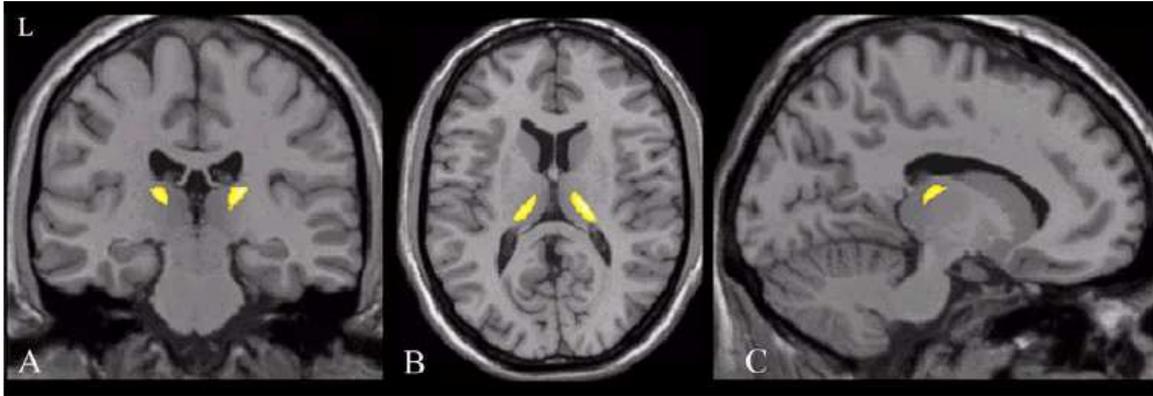
<b>Symptomatisches RLS und assoziierte Erkrankungen</b>	<b>Medikamentös induziertes RLS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Urämie (15-40 % der dialysepflichtigen Patienten) (Wetter, Stiasny et al. 1998)</li><li>• 12-20 % der Schwangeren (Ekblom 1960a)</li><li>• 30 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis (Trenkwalder, Wetter et al. 2001)</li><li>• Eisenmangelanämie, Leukämie und Fibromyositis (Trenkwalder, Wetter et al. 2001)</li><li>• Polyneuropathie (Ondo und Jankovic 1996)</li><li>• Neurodegenerative Erkrankungen (Ataxien, Multisystematrophien, M. Parkinson)</li><li>• Rückenmarkserkrankungen (Multiple Sklerose, Syringomyelie, Querschnittsyndrom)</li><li>• Hirninfarkte</li><li>• Mangel an Eisen, Folsäure, Vit-B12, Magnesium</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dopamin-D2-Rez-Antagonisten</li><li>• Metoclopramid</li><li>• Atypische Neuroleptika (z.B. Olanzapin)</li><li>• Butyrophenone</li><li>• Tri-/Tetrazykl. Antidepressiva</li><li>• Lithium</li><li>• Mianserin</li><li>• H2-Blocker</li></ul>

## 9.2 Konjunktionsanalyse Regensburg

<b>Tab. 7 Patientendaten Konjunktionsanalyse München-Regensburg</b>			
Patienten	23 (München)	28 (Regensburg)	P-Wert
Männlich/ Weiblich	17/6	21/7	n.s.
Mittleres Alter (Jahre)	59,9	53,3 (SD 8,0)	0,007
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	48,7	35,3 (11,8)	0,001
Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre)	12,1	19,2 (14,3)	0,044
Erkrankungsbeginn vor dem 45. LJ	7 (30 %)	21 (75 %)	0,004
Mean Severity Score (Punkte)	28,8	29,5	n.s.
Positive Familienanamnese	6 (26 %)	9 (32 %)	n.s.

<b>Tab. 8 Relative Zunahme an grauer Substanz bei RLS-Patienten Regensburg</b>					
Talairach-Koordinaten			Seite	Lokalisation	Z-Wert
x	y	z	R/L		
18	-21	11	R	Pulvinar	3.10
-18	-21	10	L	Pulvinar	3.29
P < 0.001 unkorrigiert					

<b>Tab. 9 Relative Zunahme an grauer Substanz Konjunktionsanalyse</b>					
Talairach-Koordinaten			Seite	Lokalisation	Z-Wert
x	y	z	R/L		
16	-21	12	R	Pulvinar	4,57
-16	-24	12	L	Pulvinar	4,10
P < 0.001 unkorrigiert					



**Abb. 3: Konjunktionsanalyse** der relativen Zunahme an grauer Substanz bei RLS-Patienten (N = 51, Münchner und Regensburger Kollektiv) (Etgen, Draganski et al. 2005)

### 9.3 Fragebogen zur Beurteilung des RLS

<b>Fragebogen zur Beurteilung des Syndroms der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom, Abk. RLS)</b>	Name: Datum:
Im folgenden finden Sie eine Reihe von Fragen zu dem bei Ihnen vermuteten/diagnostizierten „Syndrom der unruhigen Beine“. Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort an bzw. tragen die Angaben ein. Mehrfachnennungen sind möglich.	

Leiden Sie unter verstärktem Bewegungsdrang der Beine?  ja  nein

Leiden Sie unter speziellen Missempfindungen in den Beinen?  ja  nein

Wenn ja, leiden Sie unter Kribbeln?  ja  nein

Taubheitsgefühl?  ja  nein

Berührungsempfindlichkeit?  ja  nein

Wo sind die Missempfindungen?  In einem Bein  ja  nein

In beiden Beinen  ja  nein

hauptsächlich Unterschenkel  ja  nein

auch Oberschenkel  ja  nein

Werden die Missempfindungen bei Bewegung deutlich besser?  ja  nein

Empfinden Sie die Beschwerden beim Liegen?  ja  nein

bei längerem Sitzen?  ja  nein

in der Einschlafphase nach dem Zu-Bett-gehen?  ja  nein

Müssen Sie oft aus dem Bett aufstehen, um die Beschwerden zu lindern?  ja  nein

Schafft Massieren, Reiben, Schütteln oder Ausstrecken der Beine Erleichterung?  ja  nein

Sind die Beschwerden abends und in der Nacht ausgeprägter als am Tag?  ja  nein

Seit wann leiden Sie unter den oben genannten Beschwerden?  ja  nein

Haben sich die Beschwerden im Laufe der Zeit verschlimmert?  ja  nein

Leidet aus Ihrer Familie jemand an den gleichen Beschwerden?  ja  nein

Falls ja, wer?

Leiden Sie unter Schlafstörungen?  ja  nein

Wenn ja, unter Einschlafstörungen?  ja  nein

unter Durchschlafstörungen?  ja  nein

Sehen Sie einen Zusammenhang zwischen dem Bewegungsdrang und/oder den Missempfindungen mit den Schlafstörungen?  ja  nein

Leiden Sie unter verstärktem Bewegungsdrang der Arme?  ja  nein

Bitte beurteilen Sie nun das Ausmaß Ihrer Beschwerden unter Zuhilfenahme folgender Abstufung:

0 = nicht vorhanden    1 = gering    2 = mäßig    3 = stark    4 = sehr stark

Wie beurteilen Sie Ihre Beschwerden in Beinen/Armen aufgrund des „Syndroms der unruhigen Beine“ insgesamt? \_\_\_\_\_

Wie stark empfinden Sie insgesamt den Zwang, sich wegen des „RLS“ bewegen zu müssen?  ja  nein

Wie stark bessern sich insgesamt Ihre durch das „Syndrom der unruhigen Beine“  
bedingten Beschwerden in Armen oder Beinen durch Herumlaufen?

0= keine Beschwerden, nicht zutreffend 1= nahezu vollständige Besserung 2= mäßige Besserung  
3=geringe Besserung 4= keine Besserung

\_\_\_\_\_

Wie stark sind Ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome des  
„Syndroms der unruhigen Beine“ insgesamt?

\_\_\_\_\_

Wie ausgeprägt ist Ihre Müdigkeit oder Schläfrigkeit aufgrund des  
„Syndroms der unruhigen Beine“?

\_\_\_\_\_

Wie schwer ist Ihr „Syndrom der unruhigen Beine“ insgesamt?

\_\_\_\_\_

Wie stark wirken sich die Symptome des „RLS“ insgesamt auf Ihre  
Alltagsaktivitäten aus, etwa Ihr Familienleben, Ihr häusliches Umfeld,  
Ihre Kontakte zu Freunden und Bekannten oder Ihre berufliche Arbeit?

\_\_\_\_\_

Wie stark wird Ihre Stimmungslage vom „RLS“ beeinflusst, z.B. durch  
Verärgerung, Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Ängstlichkeit oder  
Gereiztheit?

\_\_\_\_\_

Wie oft treten bei Ihnen Symptome des „Syndroms der unruhigen Beine“ auf?

- |                                      |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 0 = nicht vorhanden                  | <input type="radio"/> |
| 1 = an einem Tag/Woche oder seltener | <input type="radio"/> |
| 2 = an 2-3 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |
| 3 = an 4-5 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |
| 4 = an 6-7 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |

Wie oft treten bei Ihnen Symptome des „Syndroms der unruhigen Beine“ auf?

- |                                      |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 0 = nicht vorhanden                  | <input type="radio"/> |
| 1 = an einem Tag/Woche oder seltener | <input type="radio"/> |
| 2 = an 2-3 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |
| 3 = an 4-5 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |
| 4 = an 6-7 Tagen/Woche               | <input type="radio"/> |

Wenn bei Ihnen die Symptome des „Syndroms der unruhigen Beine“ auftreten, wie schwer sind diese an einem durchschnittlichen Tag?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = weniger als 1 Stunde/Tag
- 2 = 1-3 Stunden/Tag
- 3 = 3-8 Stunden/Tag
- 4 = 8 Stunden/Tag

Auswertung	SS Severity Score (Trenkwalder, Wetter et al. 2001)
1-10 Punkte	Gering ausgeprägtes Syndrom, SS 1-2
11-20 Punkte	Mäßig ausgeprägtes Syndrom, SS 3-4
21-30 Punkte	Stark ausgeprägtes Syndrom, SS 5-6
31-40 Punkte	Sehr stark ausgeprägtes Syndrom, SS 7-8

## 9.4 Anamnesebogen

### FRAGEN ZUR PERSON

Name: \_\_\_\_\_ Geburtstag: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geschlecht: männlich weiblich

Körpergröße: \_\_\_\_\_ cm

Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg

Blutdruck (falls bekannt): \_\_\_\_\_ mm Hg

Schulabschluß: \_\_\_\_\_

Beruf: \_\_\_\_\_

### LEBENSGEWOHNHEITEN

Mit welcher Hand schreiben Sie? links rechts

Haben Sie immer diese Schreibhand benutzt? ja  
nein, umerzogen

Mit welcher Hand benutzen Sie einen Hammer? links rechts

Sind Sie körperlich aktiv, z.B. Sport, Gartenarbeit, etc.?  
nein ja, weniger als 3 / Woche ja, mehr als 3 / Woche

Welche Fremdsprachen sprechen Sie?

Englisch Französisch Spanisch Italienisch

\_\_\_\_\_

Spielen Sie regelmäßig ein Musikinstrument?

nein ja \_\_\_\_\_

## VORERKRANKUNGEN

Hatten Sie jemals eine der folgenden Erkrankungen? (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
Epileptische Anfälle		
Unklare Bewusstlosigkeit		
Gedächtnisstörungen		
Schlaganfall		
Schädel-Hirnverletzung		
Hirnhautentzündung/Meningitis		
Zittern/Tremor		
Depression/Psychische Erkrankung		
Nierenerkrankungen		
Lebererkrankungen		

Hatten oder haben Sie sonstige Vorerkrankungen oder Operationen oder Krankenhausaufenthalte? Wenn ja, bitte geben Sie an, wann und welche?

---

Gibt es in Ihrer Familie besondere Erkrankungen?            ja            nein

## RISIKOFAKTOREN

Trifft auf Sie eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren zu? (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
Bluthochdruck/Hypertonus		
Zuckerkrankheit/Diabetes		
Blutfett-/Cholesterinerhöhung		
Herzerkrankung (z.B. Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen)		
Nikotin		
Alkohol		

Falls Sie rauchen oder geraucht haben, wieviele Zigaretten pro Tag und wie lange?

Falls Sie Alkohol trinken, wieviele Drinks pro Woche trinken Sie?

(1 Drink = 1 Glas Wein à 0,2 l oder 1 Glas Bier à 0,5 l oder 1 Glas Schnaps á 0,02 l)

weniger als 7 Drinks pro Woche	
zwischen 7-14 Drinks pro Woche	
zwischen 14-21 Drinks pro Woche	
mehr als 21 Drinks pro Woche	

### **MEDIKAMENTE**

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Medikamentenname	Dosismenge	Einnahmezeiten



## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dirk Sander für die Anregung und Herrn Dr. med. Thorleif Etgen für die hervorragende Betreuung der vorliegenden Arbeit. Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Freundin Ulrike Meyer-Bachmann und meinem Bruder Rüdiger für die Korrektur der Arbeit sowie meiner Mutter, ohne deren unermüdlichen Einsatz für meine kleine Tochter die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



Geboren am 1. Juni 1971 in München

**Schulbildung**

1990                      Abitur, Markgräfin-Wilhelmine-Gymnasium Bayreuth

**Berufsausbildung**

1990 - 1993              Studium Lehramt für Grundschule, Bayreuth

1993 - 1995              Ausbildung zur Physiotherapeutin, Erlangen

1995 - 1998              Tätigkeit als Physiotherapeutin:

Neurologische Reha-Klinik Jesuitenschlüssel, Passau

Orthopädische Klinik für Kinder und Jugendliche, Aschau

Fachklinik f. Physikalische Medizin u. Rehabilitation, Herrzogenaurach

Kilimanjaro-Christian-Medical-Center, Moshi (Tansania)

**Studium der Humanmedizin**

1998 - 2000              Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

2000 - 2006              Ludwig-Maximilians-Universität München

Approbation am 1.Juni 2006

**Ärztliche Tätigkeit**

seit 01.10.2007              Ausbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie

Lech-Mangfall-Klinikum Landsberg am Lech

