



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Thomas C. Wetter¹ · Thomas Mitterling²

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Bezirksklinikum, Universitäres Schlafmedizinisches Zentrum, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

² Klinik für Neurologie 1, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

Diagnosestellung und Therapie des Restless-Legs-Syndroms

Zusammenfassung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS), auch als Willis-Ekbom-Erkrankung bezeichnet, ist mit einer Prävalenz zwischen 1 und 10 % eine häufige schlafbezogene neurologische Erkrankung, die im Alter zunimmt. Kernsymptome sind Bewegungsdrang der Beine, Parästhesien, Verstärkung der Beschwerden in Ruhe, Besserung durch Bewegung und eine Zunahme der Symptome abends oder nachts. Schlafstörungen sind dabei häufig. Oft liegt eine positive Familienanamnese bei der idiopathischen Form vor. Begleiterkrankungen oder Auslöser können Eisenmangel, terminale Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Polyneuropathie oder Psychopharmaka sein. Bei unbekannter Ätiologie scheinen genetische Vulnerabilität, dysfunktionale dopaminerge Neurotransmission und Veränderungen des zentralen Eisenstoffwechsels pathophysiologisch wichtig zu sein. Neben nichtmedikamentösen Maßnahmen kommen L-Dopa, Dopaminagonisten, Opioide oder Antikonvulsiva zur Anwendung. Beim sekundären bzw. komorbiden RLS ist die Behandlung der Grunderkrankung vorrangig.

Schlüsselwörter

Willis-Ekbom-Syndrom · Schlafbezogene Bewegungsstörungen · Differenzialdiagnostik · Komorbidität · Klinische Entscheidungsfindung

Die Symptome verstärken sich in Ruhe

Die Symptome treten anfangs nur am Abend und in der Nacht auf

Die Symptome sind in erster Linie subjektiv

Lernziele

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine Erkrankung mit einem breiten Spektrum des Schweregrads und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Nach der Lektüre des Beitrags

- wissen Sie, wie ein RLS diagnostiziert wird,
- kennen Sie wichtige differenzialdiagnostische Aspekte,
- sind Ihnen häufige Begleiterkrankungen bekannt,
- haben Sie einen Überblick über derzeit gültige pathophysiologische Konzepte,
- sind Sie in der Lage, eine Therapie einzuleiten.

Klinisches Bild

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS), auch als Willis-Ekbom-Erkrankung bezeichnet, ist eine schlafbezogene Bewegungsstörung, die vornehmlich durch einen **Bewegungsdrang der Beine** charakterisiert ist. Diese beinbezogene Unruhe wird zumeist von unangenehmen bis quälenden Missempfindungen begleitet, welche typischerweise als „extrem unangenehm“ beschrieben werden. Die Symptome treten auf oder verstärken sich, wenn der Patient in Ruhe ist (im Sitzen oder Liegen). Die Beine werden in Bewegung gehalten (v. a. durch ein Umherlaufen), um die Missempfindungen zu lindern; bei sehr ausgeprägten Beschwerden wird ruhiges Sitzen, Liegen oder Schlafen fast unmöglich. Die Symptome treten anfangs typischerweise nur am Abend und in der Nacht auf, unabhängig von Schlafen oder Wachen. Bei längeren und schweren Krankheitsverläufen lässt sich diese zirkadiane Komponente oftmals nicht mehr eindeutig identifizieren und eine Ausbreitung der RLS Beschwerden auf bisher nicht betroffene Körperteile beobachten.

Diagnostik

In der Anamnese sollten die typischen RLS-Symptome, mögliche Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten erfasst werden.

Kriterien der International RLS Study Group

Um klinisch die Diagnose stellen zu können, müssen alle 5 Kriterien der International RLS Study Group [1] erfüllt sein (■ Tab. 1).

Die Anwendung der Kriterien kann in der klinischen Praxis problematisch sein: Die Symptome sind in erster Linie subjektiv und beruhen fast ausschließlich auf den Angaben der Patienten.

Diagnosis and treatment of restless legs syndrome

Abstract

Restless legs syndrome (RLS), also known as Willis-Ekbom disease, is a common sleep-related neurological disorder, with prevalence rates estimated to be between 1 and 10 %, increasing with age. RLS is characterized by an imperative desire to move the extremities, paraesthesia, worsening of symptoms at rest, improvement by motor activity, and worsening in the evening or at night. Sleep disorders are thus a frequent complaint. A positive family history is often reported for the primary form. Important comorbidities or triggers include iron deficiency, end-stage renal disease, pregnancy, polyneuropathy, and drug-induced RLS. In cases of unknown etiology, genetic vulnerability, dysfunctional dopaminergic neurotransmission, and alteration of central iron metabolism appear to be important pathophysiological factors. In addition to non-drug-based treatment strategies, dopaminergic, opioidergic, and anticonvulsant drugs are often effective. In the case of secondary or comorbid RLS, treatment of the underlying disease is necessary.

Keywords

Willis-Ekbom syndrome · Sleep related movement disorders · Differential diagnosis · Comorbidity · Clinical decision-making

Tab. 1 Diagnostische Kriterien des Restless-Legs-Syndroms (RLS) [1, 2]

Essenzielle Kriterien	Detailbeschreibung
1. Bewegungsdrang der Beine (ggf. auch der Arme), meist in Verbindung mit unangenehmen Missempfindungen der betroffenen Extremität(en)	Die Art der Bewegung gilt als willkürlich und wird im Sinne einer „Copingstrategie“ angewandt. Die Initiierung der Bewegung gilt jedoch als unwillkürlich, um Erleichterung zu erreichen
2. Auftreten bzw. Verstärkungen dieser Beschwerden in Ruhesituationen	Meist in stillsitzenden und/oder liegenden Positionen; Ruhesituation beinhaltet auch jede Form von Immobilisation: Autofahrten, Flugreisen, Ruhigstellung z. B. bei Gipsverbänden oder auch während einer Dialyse. Bei konzentrierter, angespannter sitzender Tätigkeit wird der Bewegungsdrang als weniger belastend empfunden
3. Besserung bzw. Beseitigung der Beschwerden durch Bewegung	Erleichterung bringt v. a. Bewegung, insbesondere das Aufstehen und Umhergehen. Strategien zur Linderung: Massagen, kalte Duschen, Bürsten und Reiben
4. Zunahme der Beschwerden abends oder nachts	Die zirkadiane Komponente ist diagnostisch entscheidend in der Differenzialdiagnose zur Polyneuropathie oder medikamentös induzierten Akathisie. Die RLS-Beschwerden sind entweder nur abends/nachts vorhanden oder intensiver als zu anderen Zeitpunkten. Liegende Position und Müdigkeit/Schlafdruck gelten als RLS-Verstärker: Diese Faktoren führen sehr häufig zu Ein- und Durchschlafstörungen
5. Die genannten Kennzeichen sind nicht nur Symptome einer anderen medizinischen Erkrankung oder Verhaltensweise	Beinmuskelerkrämpfe, lagerungsbedingte Missempfindungen, Myalgie, venöse Insuffizienz, Beinödeme, Arthritis und andere Erkrankungen oder Beschwerden müssen vom RLS unterschieden werden

Betroffene können Schwierigkeiten haben, die unangenehmen Empfindungen sowie den Bewegungsdrang angemessen zu beschreiben. Die Beschwerden sind kaum mit anderen Qualitäten vergleichbar, somit fehlen den Patienten meist auch beschreibende Analogien. Ein Charakteristikum ist zudem, dass die Patienten ihre Beschwerden nicht als Symptome einer Erkrankung wahrnehmen. Patienten beschreiben eher die Konsequenzen, also in erster Linie Schlafstörungen.

Beinmuskelerkrämpfe oder Schmerzen in den Beinen sind häufig Anlass für **Fehlinterpretationen** im Sinne eines RLS, insbesondere wenn sie in Ruhe oder nachts auftreten. Hierfür wurde der Begriff „RLS mimics“ eingeführt [3]. Werden nur die 4 essenziellen Kriterien erfragt, kommt es in 16 % der Fälle zu einer falsch-positiven Diagnose [4].

Ein Zusatz der revidierten Kriterien zu den früher gültigen [5] ist die Unterscheidung des klinischen Verlaufs der Erkrankung. Es wird nun zwischen „**chronisch persistierendem RLS**“ (Auftreten von Beschwerden zumindest 2-mal/Woche innerhalb des letzten Jahres) und „**intermittierendem RLS**“ (Auftreten der Beschwerden weniger als 2-mal/Woche im letzten Jahr und zumindest 5 Episoden insgesamt) unterschieden [1].

Ein RLS kann bereits bei **Kindern und Jugendlichen** auftreten, wobei die RLS-Symptomatik in dieser Altersgruppe auch als „Hyperaktivitätssyndrom“ oder „Wachstumsschmerzen“ verkannt werden kann. Die Diagnose kann schwierig zu stellen sein, weil die Kriterien für Erwachsene und Kinder davon ausgehen, dass die Beschreibung des „Bewegungsdrangs“ vom Betroffenen selbst stammt. Deshalb ist auch für die pädiatrische Diagnose die Beschreibung in den eigenen Worten des Kindes erforderlich, nicht nur die der Eltern. Aus diesen Gründen kann es auch schwierig sein, ein RLS bei Patienten mit einer Demenz zu diagnostizieren.

In Ergänzung zu den essenziellen Kriterien wurden von der Internationalen RLS Study Group **unterstützende Kriterien** formuliert. Dazu gehören:

- periodische Beinbewegungen,
- das Ansprechen auf dopaminerge Therapie,
- eine positive Familienanamnese,
- das Fehlen von Tagesschläfrigkeit.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf („periodic leg movements in sleep“, PLMS) oder im Wachen („PLM in wakefulness“, PLMW) können polysomnographisch oder aktigraphisch festgestellt werden und sind ein unterstützender Hinweis auf ein RLS. Über 90 % der Patienten, bei denen ein RLS diagnostiziert wird, zeigen PLMS, wenn mehrere Nächte aufgezeichnet werden. Dagegen können PLMW insbesondere bei schweren Formen nachgewiesen werden. Tagesschläfrigkeit wird trotz subjektiver und objektiver Beeinträchtigungen des Schlafs kaum von den Betroffenen beklagt. Erhöhte Werte in der Epworth Sleepiness Scale sollten daher an komorbide Schlafstörungen (z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen) denken lassen.

Die Beschreibung des Bewegungsdrangs ist in den eigenen Worten des Kindes erforderlich

Über 90 % der Patienten mit RLS zeigen PLMS

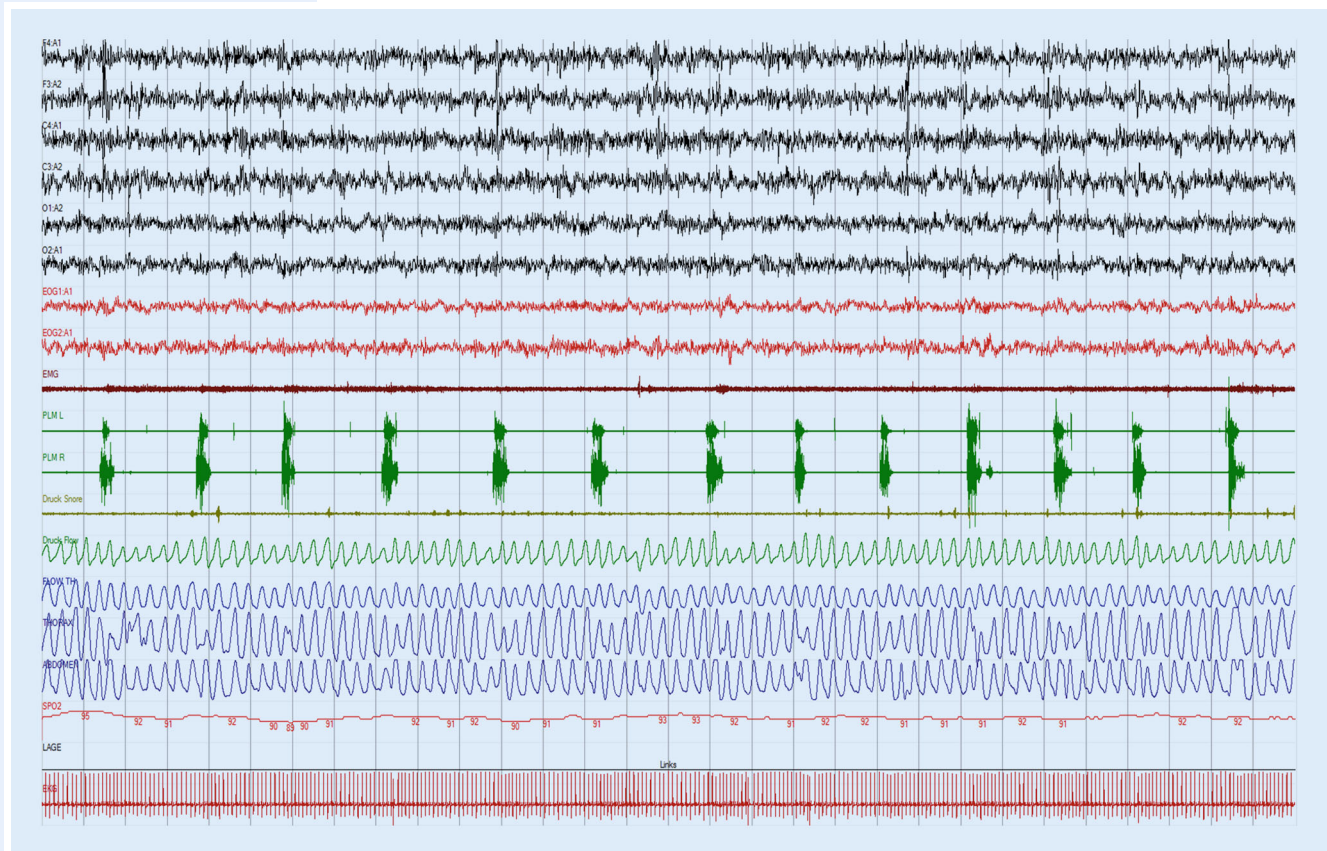


Abb. 1 ▲ Polysomnographische Ableitung mit periodischen Beinbewegungen im Schlaf. 5-min-Epoche mit periodischen Beinbewegungen im Schlaf. Typische periodische Aktivität im M. tibialis anterior in einem Zeitintervall von 10–90 s

Der neurologische Befund ist beim primären RLS in der Regel unauffällig

Häufig ist eine Verminderung von Schlaffeffizienz und Gesamtschlafzeit vorhanden

Der Anteil behandlungsbedürftiger RLS-Patienten liegt zwischen 1,5 und 2,7%

Der neurologische Befund ist beim primären (idiopathischen) RLS in der Regel unauffällig. Im Hinblick auf die komorbiden RLS-Formen bzw. aus differenzialdiagnostischen Überlegungen sollten Nierenfunktionsstörungen oder Polyneuro- und Radikulopathien durch klinische und ggf. auch neurophysiologische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Labortests sollten Nierenretentionswerte, TSH (und ggf. Schilddrüsenhormon) sowie Parameter des Eisenstoffwechsels einschließen.

Polysomnographie

In der Polysomnographie zeigen sich signifikante Auffälligkeiten beim RLS. Abgesehen von den regelhaft auftretenden periodischen Beinbewegungen im Schlaf (**Abb. 1**) ist typischerweise die **Einschlaflatenz** verlängert und der **EEG-Arousal-Index** (EEG: Elektroenzephalographie) erhöht, oft in Assoziation mit PLMS.

Häufig finden sich zusätzlich eine Verminderung von Schlaffeffizienz und Gesamtschlafzeit sowie eine Veränderung der Schlafarchitektur im Sinne einer Abnahme von Schlafstadium N2 und REM-Schlaf. Mögliche Indikationen für eine polysomnographische Diagnostik sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Epidemiologie

Das RLS ist eine häufige schlafbezogene Erkrankung. Die Prävalenz variiert abhängig von der untersuchten Population und den angewandten Kriterien. Werden ausschließlich die diagnostischen Kriterien herangezogen, lassen sich bei bis zu 10 % der kaukasischen Bevölkerung RLS-Beschwerden erfassen [7]. Wird zusätzlich die Häufigkeit der Beschwerden erhoben, zeigte sich, dass der Anteil an „RLS sufferers“ (zumindest 2-mal/Woche Beschwerden) bzw. behandlungsbedürftiger

Tab. 2 Indikationen für eine Polysomnographie [6]

„Atypisches“ RLS
Anhaltende RLS-Beschwerden bzw. schwere Schlafstörungen unter Therapie
Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom (bei gering ausgeprägter RLS-Symptomatik)
Junge Patienten mit schwerem RLS vor Beginn einer Therapie mit dopaminergen Substanzen oder Opiaten
Bei zusätzlichen schlafbezogenen Atmungsstörungen
Gutachterliche Stellungnahme

RLS Restless-Legs-Syndrom

RLS-Patienten zwischen 1,5 und 2,7 % liegt [8]. In 2 prospektiven Studien in Deutschland wurde eine kumulative Inzidenz von 9,1 bzw. 7 % (Beobachtungszeitraum: 5,2 bzw. 2 Jahre) festgestellt [9].

Die Erkrankung betrifft v. a. Personen im mittleren und höheren Alter. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (Verhältnis zwischen 1:1,5 und 1:2,0) [10]. Dafür ausschlaggebend scheint v. a. die **Parität** zu sein, wobei das Risiko, an RLS zu erkranken, mit zunehmender Zahl von Geburten steigt und bei Nullipara dem von männlichen Individuen entspricht [11].

Entwicklung und Verlauf

Der Erkrankungsbeginn reicht vom Kindesalter bis ins höhere Lebensalter, mit familiärer Häufung der Erkrankung bei früherem Krankheitsbeginn [5]. Bei **familiärem RLS** wurde ein autosomal-dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz beschrieben [12].

Das RLS ist in der Regel eine **chronische Erkrankung**, jedoch mit variablem Verlauf. Nach neueren Untersuchungen persistieren die Beschwerden in knapp 50 % der Fälle in Follow-up-Zeiträumen von 2 bis 5,2 Jahren [9]. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt die Fluktuation der Beschwerden dar.

Der Verlauf der Erkrankung wird auch vom Alter der Erstmanifestation bestimmt. Während bei Patienten mit einem frühen Beginn („early onset RLS“) vor dem 45. Lebensjahr die Erkrankung schleichend und häufig auch mit längeren Phasen der Remission verläuft, sind bei Patienten mit einem Beginn nach dem 45. Lebensjahr („late onset RLS“) ungünstigere Verläufe beschrieben worden [5].

Lebensqualität

Die Auswirkungen eines RLS auf die Lebensqualität der Betroffenen sind weitreichend. Ausdruck dessen können **verminderte Konzentrationsfähigkeit**, psychomotorische Unruhe und Erschöpfungszustände sein. Komorbide Angststörungen und **depressive Erkrankungen** stellen hier wesentliche beeinträchtigende Faktoren der Lebensqualität dar (Übersicht in: [13]). Es wurde gezeigt, dass bereits leicht betroffene Patienten eine reduzierte Lebensqualität erleben. Bei einem behandlungsbedürftigen RLS ist die Lebensqualität als vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Polyneuropathie) oder sogar als schlechter einzustufen [14].

Pathophysiologische Aspekte

Die Pathophysiologie des RLS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Am besten untersucht sind Veränderungen im **Eisenstoffwechsel** und dem **dopaminergen System** sowie genetische Assoziationen der Erkrankung. Darüber hinaus werden auch periphere Mechanismen als mögliche pathogenetische Faktoren diskutiert.

In genomweiten Assoziationsstudien wurden Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) in bisher 6 verschiedenen Genen gefunden, die mit einem erhöhten Risiko, an RLS zu erkranken, assoziiert sind (*MEIS1*, *BTBD*, *MAP2K5*, *PTPRD*, *SKOR1*, *TOX3*). Die Funktion dieser Gene ist vielfach noch nicht geklärt, sie scheinen aber eine Rolle in der embryonalen Entwicklung zu spielen (Übersicht in: [15]). Für *MEIS1* konnte eine Assoziation mit dem Eisenstoffwechsel im Sinne einer vermehrten Expression bei niedrigen Eisenspiegeln gezeigt werden. Zudem wurde für *MEIS1* eine Beteiligung an der Entwicklung der Basalganglien beschrieben [16].

Untersuchungen zu Veränderungen im Dopaminstoffwechsel ergaben Hinweise für eine vermehrte zentrale Dopaminsynthese, aber auch eine verminderte Expression des Dopamintransporters an der präsynaptischen Membran [17]. Mittels funktioneller Bildgebung wie

Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer

Familiäre Häufung der Erkrankung geht mit frühem Krankheitsbeginn einher

Der Verlauf der Erkrankung wird auch vom Alter der Erstmanifestation bestimmt

Verschiedene Gene sind mit einem erhöhten RLS-Risiko assoziiert

Positronenemissionstomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie („single photon emission computed tomography“, SPECT) wurde ein vermindertes Dopamin-D2-Rezeptor-Bindungspotenzial gemessen, hier sind die Ergebnisse verschiedener Studien jedoch widersprüchlich. Faktoren wie Rezeptordichte, Rezeptoraffinität und intrasynaptische Dopaminkonzentration sowie methodische Aspekte haben einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse (Übersicht in: [18]). Offen bleibt, ob auch die postsynaptische dopaminerge Neurotransmission bei RLS-Patienten gestört ist.

Veränderungen im Eisenstoffwechsel zeigen sich bei RLS-Patienten v. a. im Sinne eines **zentralen Eisenmangels**. Sowohl im Liquor als auch in Autopsiepräparaten (hier v. a. in der Substantia nigra) wurden dazu passende Veränderungen gefunden (erniedrigtes Ferritin, erhöhtes Transferrin) [19]. Gestützt werden diese Ergebnisse auch durch bildgebende Studien, wobei die Datenlage aus methodischen Gründen auch hier noch nicht eindeutig ist [20].

Einen neuen Ansatz bei den Überlegungen zur Pathophysiologie stellen **periphere hypoxische Mechanismen** dar. Im Rahmen einer finnischen Studie wurde nachgewiesen, dass bei RLS-Patienten in der symptomatischen Periode eine periphere Hypoxie besteht. Diese war durch Verabreichung von Pramipexol vollständig reversibel [21].

Differenzialdiagnosen und „RLS mimics“

Die häufigsten Differenzialdiagnosen des RLS sind Beinmuskelkrämpfe, lagerungsbedingte Missempfindungen, periphere Neuropathie, Radikulopathie, Gelenkschmerzen/Arthritis und Myalgien (■ Tab. 3).

Besserung durch eine einfache Positionsänderung, Begrenzung der Beschwerden auf die Gelenke, Berührungsempfindlichkeit der Muskeln und andere Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung sind nicht typisch für das RLS. Im Gegensatz zum RLS sind nächtliche Beinmuskelkrämpfe normalerweise nicht mit einem Bewegungsdrang bzw. häufigen Bewegungen der Extremitäten verbunden. Eine insbesondere in der psychiatrischen Behandlung wichtige Differenzialdiagnose ist die neuroleptikainduzierte Akathisie. Diese unerwünschte Wirkung klassischer Neuroleptika kann eine RLS-ähnliche Symptomatik aufweisen, geht aber auch mit ganz typischen Unterschieden einher (■ Tab. 4).

Andere Störungen, die zu differenzialdiagnostischen Überlegungen führen, sind eine **Myelopathie**, die symptomatische venöse Insuffizienz, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, **orthopädische Erkrankungen** und eine angstinduzierte Unruhe bzw. agitierte Depression. Eine Verschlechterung in der Nacht und periodische Beinbewegungen kommen bei diesen Störungen nicht vor. Wenn die Diagnose des RLS unsicher ist, kann die Beurteilung der unterstützenden Merkmale des RLS, insbesondere von PLMS oder ein familiäres Auftreten, hilfreich sein, ebenso die klinische Reaktion auf eine Behandlung mit dopaminergen Substanzen.

Tab. 3 Differenzialdiagnosen des Restless-Legs-Syndroms (RLS) [22]

Häufigere Störungen	Seltene Störungen
Beinmuskelkrämpfe	Myelopathie
Lagerungsbedingte Missempfindungen	Myopathie
Umschriebene Beinverletzungen	Arterielle Verschlusskrankheit
Arthritis	Orthostatischer Tremor
Beinödeme	Medikamentös induzierte Akathisie
Venöse Insuffizienz	Painful-Legs-and-moving-Toes-Syndrom
Periphere Neuropathie	
Radikulopathie	
Myalgie	
Angststörungen	
Gewohnheitsmäßiges Fußwippen	

Tab. 4 Unterscheidende Merkmale zwischen Akathisie und Restless-Legs-Syndrom (RLS)

	Akathisie	RLS
Bewegungsdrang	Ja	Ja
Umhergehen	Ja	Ja
Missempfindungen an den Beinen	Nein	Ja
Tagesschwankung der Beschwerden	Nein	Abends/nachts
Schlafstörung	Nicht typisch	Ja
PLMS in der Polysomnographie	Nein	Ja

PLMS periodische Beinbewegungen im Schlaf („periodic leg movements in sleep“)

Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die neuroleptikainduzierte Akathisie

Tab. 5 Komorbiditäten des Restless-Legs-Syndroms (RLS) [2]

Komorbidität	Anmerkungen
Eisenmangel	RLS-Patienten weisen häufige niedrigere Serum-Ferritinwerte auf, insbesondere bei frühem Erkrankungsbeginn, bei Frauen und in der Schwangerschaft
Nierenerkrankung, Urämie	Abhängig von Kreatininwerten bzw. glomerulärer Filtrationsrate
Polyneuropathie	Erhöhte Inzidenz von RLS bei verschiedenen Formen der PNP, insbesondere bei Small-Fiber-Neuropathie
Syringomyelie	Einzelfälle beschrieben: Patienten mit Querschnittssymptomatik und vermehrten PLMS
SCA3 und weitere Formen der familiären spinocerebellären Ataxie	Häufiges Auftreten von RLS beschrieben
Zöliakie	Assoziation zu RLS möglicherweise durch Eisenmangel bedingt
Rheumatische Erkrankungen/onkologische Erkrankungen	Assoziation zu RLS möglicherweise durch Eisenmangel bedingt
Schwangerschaft (hier eingeordnet, wenn auch keine Komorbidität i. e. S.)	Relativ häufige Ursache von Schlafstörungen in der Schwangerschaft, v. a. im letzten Trimenon

PNP Polyneuropathie, *PLMS* periodische Beinbewegungen im Schlaf („periodic leg movements in sleep“), *SCA3* spinocerebelläre Ataxie Typ 3

Tab. 6 Psychopharmaka mit potenzieller Induktion oder Verstärkung des Restless-Legs-Syndroms (RLS)

Antidepressiva	Antipsychotika	Antikonvulsiva	Lithium
<i>SSRI</i>	<i>Antipsychotika der 1. Generation</i>	Mesuximid	
Citalopram	Haloperidol		
Escitalopram	Chlorpromazin	Phenytoin	
Fluoxetin	Pimozid		
Paroxetin		Zonisamid	
Sertralin			
<i>SNRI</i>	<i>Antipsychotika der 2. Generation</i>		
Venlafaxin	Quetiapin		
Duloxetin	Olanzapin		
	Risperidon		
	Clozapin		
<i>Andere Antidepressiva</i>			
Mirtazapin			
Amitriptylin			
Mianserin			

SSRI Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, *SNRI* Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Komorbiditäten

Krankheitsbilder, die mit einer erhöhten Inzidenz eines RLS einhergehen, sind in **Tab. 5** zusammengefasst.

Der Zusammenhang zwischen Eisenmangel und dem Auftreten eines RLS ist ausreichend belegt. So wurde gezeigt, dass bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie die Prävalenz des RLS etwa 6-mal höher liegt als in der Allgemeinbevölkerung [23]. Als Indikator für den zerebralen Eisenspeicher wird der **Ferritinspiegel im Serum** verwendet. Bereits niedrig normale Ferritinwerte (< 50 µg/l) können mit stärkeren RLS-Beschwerden assoziiert sein. Ferritin ist auch ein Akute-Phase-Protein, d. h., es steigt bei Entzündungen an und kann dann falsch hohe Werte anzeigen. Daher wird häufig die **Transferrinsättigung** als zusätzlicher Parameter erhoben. Eine etwa 2- bis 3-fach erhöhte Prävalenz besteht auch bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, wobei hier neben der Urämie auch Veränderungen im Eisenstoffwechsel eine Rolle spielen [23]. Bei Dialysepatienten mit RLS remittieren die Symptome zumeist nach erfolgreicher Nierentransplantation [24].

Bei Eisenmangelanämie ist die Prävalenz des RLS etwa 6-mal höher als sonst

Bei Dialysepatienten mit RLS remittieren die Symptome zumeist nach Nierentransplantation

Tab. 7 Medikamentöse Therapie des Restless-Legs-Syndroms (RLS)

Substanz	Dosisbeginn	Üblicherweise wirksame tägliche Dosis	Unerwünschte Wirkungen
<i>Dopaminerge Substanzen</i>			
L-Dopa/Carbidopa oder L-Dopa/Benserazid ^a	50/12,5 mg 50/12,5 mg	100/25–200/50 mg 50/12,5–200/50 mg	Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension, Augmentation
Pramipexol ^a	0,088 mg	0,125–0,750 mg	Übelkeit, Insomnie, Schläfrigkeit tagsüber, Einschlafattacken, Impulskontrollstörung, Augmentation (seltener als L-Dopa)
Ropinirol ^a	0,25 mg	0,5–4,0 mg	Ähnlich wie Pramipexol
Rotigotin ^a	1 mg/24 h	1–3 mg/24 h	Hautirritationen, sonst ähnlich wie Pramipexol
<i>Antikonvulsiva (α-2-δ-Liganden)</i>			
Pregabalin	25 mg	150–300 mg	Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie
Gabapentin	300 mg	300–1800 mg	Ähnlich wie Pregabalin
<i>Benzodiazepine</i>			
Clonazepam	0,25 mg	0,25–2,0 mg	Schläfrigkeit, Hang-over-Effekt, Zunahme schlafbezogener Atmungsstörungen
<i>Opioide</i>			
Oxycodon/Naloxon ^a	5/2,5 mg	10/5–20/10 mg	Obstipation, Übelkeit, Kopfschmerz, Somnolenz, Zunahme schlafbezogener Atmungsstörungen, potenzielle Abhängigkeit
Tilidin/Naloxon	50/4 mg	50/4–100/8 mg	Ähnlich wie Oxycodon/Naloxon

^aZugelassen zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Eine antidepressive Behandlung kann Ursache für ein RLS sein

Die Auswahl der Medikamente sollte u. a. nach dem Schweregrad erfolgen

Weitere komorbide internistische Erkrankungen sind **Hypertonie** und andere kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Fibromyalgie und Schilddrüsenerkrankungen. Periphere Neuropathien können ebenfalls mit einem RLS-Syndrom assoziiert sein. Für die Narkolepsie, Migräne, **Parkinson-Erkrankung** und multiple Sklerose wurde eine erhöhte RLS-Inzidenz beschrieben. Nach neueren Studienergebnissen dürfte eher die **Anzahl der Komorbiditäten** als die Komorbidität an sich mit einem erhöhten Risiko, an RLS zu erkranken, einhergehen [25].

Eine **Schwangerschaft** ist mit einem erhöhten Risiko eines transienten RLS verbunden, das seinerseits mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, post partum chronische Beschwerden zu entwickeln [26]. Der Gipfel der Erstmanifestation liegt im 3. Trimenon, und die Symptome können bis wenige Monate nach der Geburt persistieren. Als Ursache für das gehäufte Auftreten eines RLS in der Schwangerschaft wurden eine familiäre Prädisposition, Folsäuremangel, Östrogenstatus und Veränderungen im Eisenstatus postuliert (Übersicht in: [27]).

Komorbide Angststörungen und/oder depressive Erkrankungen führen zu komplexen Interaktionen mit einem RLS. Im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen ist es wichtig zu unterscheiden, ob sich eine psychische Symptomatik in der Folge des RLS entwickelt hat, annähernd zeitgleich aufgetreten ist oder ob die Depression dem RLS vorangegangen ist. In diesem Fall kann auch eine antidepressive Behandlung Ursache für ein RLS sein. Psychopharmaka, die ein RLS auslösen oder verstärken können, sind in **Tab. 6** zusammengefasst.

In einer prospektiven Studie zur Erfassung des RLS-Risikos im Rahmen einer Therapie mit Antidepressiva der zweiten Generation wurde Mirtazapin als das Antidepressivum mit dem höchsten Risiko identifiziert [28].

Therapie

Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine rein **symptomatische Behandlung**. Die Indikation stellt sich aus dem subjektiven Leidensdruck, insbesondere dem Ausmaß des Bewegungsdrangs und der Schlafstörungen. Dopaminerge und opioiderge Substanzen sind bislang am besten untersucht und in der Therapie des RLS zugelassen. Andere Präparate können in speziellen Indikationen hilfreich sein (**Tab. 7**).

Die Auswahl der Medikamente sollte nach dem Schweregrad, der Häufigkeit des Auftretens und den zu erwartenden unerwünschten Wirkungen getroffen werden. Der RLS-Schweregrad

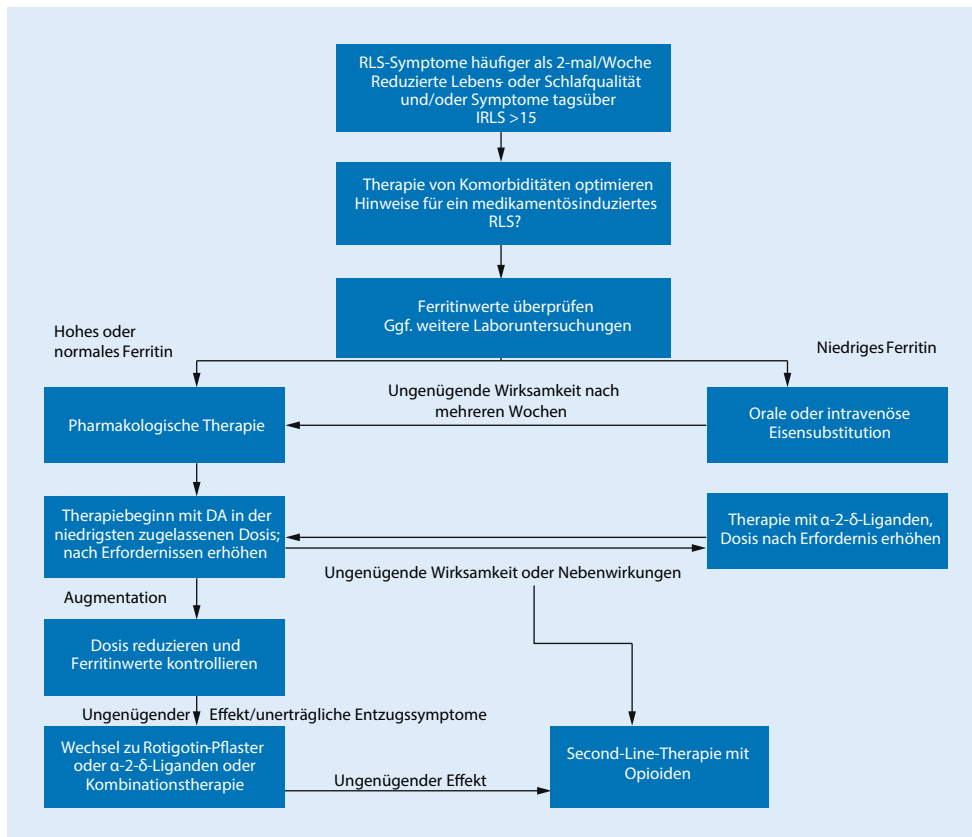


Abb. 2 ▲ Algorithmus zur medikamentösen Therapie des Restless-Legs-Syndroms (RLS). IRLS Schweregradskala, von der International Restless Legs Syndrome Study Group validiert; DA Dopaminagonisten. (Mod. nach [30], mit freundl. Genehmigung des Verlags)

kann anhand einer von der International Restless Legs Syndrome Study Group validierten Schweregradskala (IRLS) quantifiziert werden (1–10: gering, 11–20: mittelgradig, 21–30: stark, 31–40: sehr stark). Die IRLS-Skala ist in der „Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Restless-legs-Syndroms“ [2] der Deutschen Gesellschaft für Neurologie einsehbar (<http://www.dgn.org/leitlinien/>). Erfahrungsgemäß kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Patienten mit fast täglich auftretenden, beeinträchtigenden RLS-Beschwerden zumindest ein mittelgradiges RLS (≥ 15 Punkte in der IRLS-Skala) vorliegt [29].

Bei intermittierenden Beschwerden oder leichtem RLS ($IRLS < 15$) ist eine bedarfsgerechte Therapie mit L-Dopa/Benserazid – ausschließlich bei entsprechendem Leidensdruck des Patienten – möglich [2]. Für diese Gruppe von RLS-Patienten liegen keine extra ausgewiesenen Therapiestudien vor. Die Tagesdosis von L-Dopa sollte 200–300 mg nicht überschreiten, da sonst ein höheres Risiko für eine Augmentation besteht.

Bei mittelgradig bis schwerer Ausprägung und kontinuierlichem Auftreten von RLS-Beschwerden ($IRLS \geq 15$) sind die **Non-Ergot-Dopaminagonisten** (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin-Pflaster) zugelassen und die Medikamente der ersten Wahl [2]. Abgesehen von einer individuellen Dosisanpassung kann ggf. auch ein zeitliches Splitting der Dosis notwendig sein, um eine optimale Besserung der Beschwerden zu erreichen (Übersicht in: [29]).

Wegen spezifischer Nebenwirkungen wie Herzklappenfibrosen und pleuraler Fibrosen sollten Ergot-Agonisten (Cabergolin, Pergolid) nur nach sorgfältiger **Nutzen-Risiko-Abwägung** eingesetzt werden; für diese Präparate besteht keine Zulassung in der Behandlung des RLS. Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika bzw. sehr stark ausgeprägter Symptomatik ist das Opioid Oxycodon/Naloxon als Behandlung der zweiten Wahl zugelassen. Insbesondere bei schmerzhaften RLS-Beschwerden sind Gabapentin oder Pregabalin (α -2- δ -Liganden) mögliche Behandlungsalternativen [30]. Clonazepam ist weniger gut untersucht und scheint weniger effektiv zu sein. Für beide Substanzgruppen gibt es in Deutschland ebenfalls keine Zulassung für eine Behandlung des

Die Tagesdosis von L-Dopa sollte 200–300 mg nicht überschreiten

Eine schlafbezogene Atmungsstörung muss vor Opioidgabe ausgeschlossen sein

Beim sekundären RLS steht das Absetzen von RLS-induzierenden Medikamenten im Vordergrund

RLS. Eine komorbide schlafbezogene Atmungsstörung muss vor der Behandlung mit Opioiden bzw. Benzodiazepinen wegen der Gefahr einer Atemdepression ausgeschlossen sein.

Die wichtigste Komplikation der Therapie besteht in der Gefahr der Entwicklung einer Zunahme der RLS-Beschwerden, also einer **Augmentation**, die unter L-Dopa und auch Dopaminagonisten beschrieben wurde. Die Augmentation bezeichnet eine Verstärkung der Beschwerden i. S. einer paradoxen Reaktion auf die Behandlung, die sich in einer kürzeren Zeitspanne bis zum Auftreten der Beschwerden in Ruhesituationen, einer Symptomausbreitung auf die Arme sowie einer höheren Intensität der Symptome äußern kann. Ein Algorithmus zur Therapie des klinisch relevanten RLS (**Abb. 2**) und das Vorgehen bei Augmentation findet sich bei Trenkwalder et al. [30].

Beim sekundären bzw. komorbiden RLS steht zunächst die Behandlung bzw. Beseitigung der zugrunde liegenden Störung im Vordergrund, insbesondere das Absetzen von RLS-induzierenden Medikamenten. Die **Eisensubstitution** i.v. oder p.o. stellt eine Therapieoption bei Eisen- bzw. Ferritinmangel ($< 50 \mu\text{g/l}$) dar. Es wird empfohlen, Ferritin bis in einen hochnormalen Bereich zu substituieren [2]. Die Wirksamkeit von Zink, Vitamin B₁, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Vitamin E, Dextran und Propranolol konnte bisher nicht durch methodisch fundierte Studien belegt werden. Nichtpharmakologische Behandlungsformen bei leichteren RLS-Beschwerden umfassen schlafhygienische und **verhaltenstherapeutische Maßnahmen** sowie das Meiden von abendlichem Koffein-, Nikotin- und Alkoholgenuß.

Fazit für die Praxis

- Das Restless-Legs-Syndrom ist eine in der neurologischen und schlafmedizinischen Praxis häufige Erkrankung.
- Neben den Kernsymptomen Bewegungsdrang mit Missempfindungen der Beine, einer Verstärkung in Ruhe, Besserung durch Bewegung und Zunahmen der Symptome abends leiden die Betroffenen häufig unter Schlafstörungen.
- Die Diagnosestellung basiert auf der Anamnese. Ergänzend ist die Messung des Ferritinwerts sinnvoll; in Ausnahmefällen ist eine Polysomnographie notwendig.
- Zur Therapie werden dopaminerge Substanzen eingesetzt. Bei sehr schweren Formen sind Opiode Medikamente der zweiten Wahl. Antikonvulsiva stellen v. a. bei schmerzhaften Symptomen eine Therapieoption dar, sind aber bislang nicht zugelassen.
- Eine Augmentation, d. h. eine Zunahme der Symptomatik unter Therapie, ist die bedeutendste unerwünschte Wirkung dopaminergischer Substanzen.
- Bei sekundärem bzw. komorbidem RLS steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund, v. a. ist auf eine Eisensubstitution zu achten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. T. C. Wetter, M.A.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Bezirksklinikum, Universitäres Schlafmedizinisches Zentrum, Universität Regensburg
Universitätsstraße 84, D-93053 Regensburg, Deutschland
thomas.wetter@medbo.de

Dr. med. univ. T. Mitterling

Klinik für Neurologie 1, Kepler Universitätsklinikum
Wagner-Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz, Österreich
thomas.mitterling@gespag.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.C. Wetter und T. Mitterling geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D et al (2014) Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 15:860–873
- Trenkwalder C, Benes H, Hornyak M et al (2012) Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <http://www.dgn.org/>
- Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohlen R (2007) Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 22(Suppl 18):S401–408
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ (2009) The four diagnostic criteria for restless legs syndrome are unable to exclude confounding conditions („mimics“). *Sleep Med* 10:976–981
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J (2003) 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* 4:101–119
- Hornyak M, Kotterba S, Trenkwalder C, Members of the Study Group „Motor Disorders“ of the German Sleep Society (2001) Indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *Somnologie* 5:159–162
- Högl B, Kiechl S, Willeit J et al (2005) Restless legs syndrome: a community based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 64:1920–1924
- Allen RP, Bharmal M, Calloway M (2011) Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 26:114–120
- Szentkirályi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K (2011) Incidence of restless legs syndrome in two population-based cohort studies in Germany. *Sleep Med* 12:815–820
- Fulda S (2013) Gender differences in the prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Somnologie* 17:246–251
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C (2004) Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164:196–202
- Winkelmann J, Müller-Myhsok B, Wittchen HU et al (2002) Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 52:297–302
- Hornyak M, Benes H, Eisensehr I et al (2009) Depressive Erkrankungen beim Restless-legs-Syndrom. *Nervenarzt* 80:1160–1168
- Earley CJ, Silber MH (2010) Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 11:807–815
- Rye DB (2015) The molecular genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Clin* 10:227–233
- Spieler D, Kaffe M, Knauf F (2014) Restless legs syndrome-associated intronic common variant in MEIS1 alters enhancer function in the developing telencephalon. *Genome Res* 24:592–603
- Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D et al (2014) Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 15:1288–1301
- Wetter TC, Klösch G (2013) SPECT-, PET- und MRT-Untersuchungen zu Dopamin und Eisen beim Restless-legs-Syndrom. *Somnologie* 17:271–280
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL et al (2003) Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 61:304–309
- Moon HJ, Chang Y, Lee YS, Song HJ, Chang HW, Ku J, Cho YW (2014) T2 relaxometry using 3.0-tesla magnetic resonance imaging of the brain in early- and late-onset restless legs syndrome. *J Clin Neurol* 10:197–202
- Salminen AV, Rimpilä V, Polo O (2014) Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology* 82:1856–1861
- Möller C, Wetter TC, Köster J, Stiasny-Kolster K (2010) Differential diagnosis of unpleasant sensations in the legs: prevalence of restless legs syndrome in a primary care population. *Sleep Med* 11:161–166
- Allen RP, Earley CJ (2007) The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 22(Suppl 18):S440–448
- Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C (2002) Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 17:1072–1076
- Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, Trenkwalder C, Berger K (2014) Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology* 82:2026–2033
- Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, Manconi M (2010) Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 75:2117–2120
- Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL et al (2014) Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev* 22:64–77
- Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH et al (2008) Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 34:70–75
- Stiasny K (2013) Medikamentöse Therapie des Restless-Legs-Syndroms. *Somnologie* 17:252–258
- Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, Paulus W (2015) Restless legs syndrome – current therapies and management of augmentation. *Nat Rev Neurol* 11:434–445

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welches der folgenden Symptome gehört *nicht* zu den essenziellen diagnostischen RLS-Kriterien?

- Bewegungsdrang der Beine
- Schlafstörungen
- Auftreten bzw. Verstärkungen dieser Beschwerden in Ruhesituationen
- Besserung der Beschwerden durch Bewegung
- Zunahme der Beschwerden abends oder nachts

? Von der internationalen RLS Study Group wurden Kriterien formuliert, welche die Diagnose stützen können. Dazu gehört/gehören:

- Erniedrigtes Ferritin im Serum
- Normaler neurologischer Status
- Normale elektrophysiologische Untersuchungen
- Positives Ansprechen auf Benzodiazepine
- Positives Ansprechen auf L-Dopa

? Wie häufig ist ein behandlungsbedürftiges RLS in der Allgemeinbevölkerung?

- Ca. 0,5 – 1 %
- Ca. 1,5 – 2,5 %
- Ca. 3 – 4 %
- Ca. 5,5 – 6,5 %
- Ca. 7 – 8 %

? Wodurch lässt sich die höhere Prävalenz des RLS bei Frauen im Vergleich zu Männern am besten erklären?

- Genetische Prädisposition
- Einnahme von Kontrazeptiva
- Schwangerschaft bzw. Parität
- Höhere „awareness“ für die Erkrankung bei Frauen

Männer werden mit den Beschwerden seltener beim Arzt vorgestellt.

? Eine 65-jährige Patientin kommt in die Sprechstunde und beklagt eine Antriebsarmut, Freud- und Interessenlosigkeit sowie Schlafstörungen. Seit Behandlung der Depression haben sich die Schlafstörungen ganz erheblich verstärkt, und sie leidet unter einem ausgeprägten nächtlichen Bewegungsdrang mit nur kurzfristiger Besserung durch Umherlaufen. Welche diagnostische Maßnahme werden Sie als Erstes durchführen?

- Medikamentenanamnese
- Labor zur Bestimmung des Ferritinwerts
- Aktigraphie
- Polysomnographie
- Neurophysiologie

? Welcher Faktor ist *nicht* mit erhöhtem Auftreten von RLS assoziiert?

- Einnahme von Neuroleptika
- Einnahme von Benzodiazepinen
- Immobilität
- Eisenmangel
- Chronische Niereninsuffizienz

? Welcher Neurotransmitter spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des RLS?

- GABA (Gamma-Aminobuttersäure)
- Histamin
- Serotonin
- Dopamin
- Orexin

? Welches der folgenden Krankheitsbilder geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz für RLS einher?

- Morbus Crohn
- Leberzirrhose
- Herzinsuffizienz
- Polyzystische Ovarien
- Rheumatoide Polyarthrit

? Welche der folgenden Substanzen ist zur Behandlung des RLS in Deutschland zugelassen?

- Gabapentin
- Rotigotin
- Tilidin
- Clonazepam
- Pregabalin

? Eine 35-jährige Frau berichtet über typische RLS-Symptome, die Beschwerden treten etwa 3- bis 5-mal/Woche auf und sind mit ausgeprägten Schlafstörungen verbunden. Es besteht ein erheblicher Leidensdruck. Der Ferritinwert beträgt 92 µg/l, die Transferrinsättigung liegt im Normbereich. Zu welcher initialen Therapie würden Sie der Patientin raten?

- Abwarten
- Eisensubstitution
- Behandlung mit L-Dopa
- Behandlung mit einem Dopaminagonisten
- Behandlung mit einem Opioid

Hier steht eine Anzeige.

