Aus der Abteilung
Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Restless-Legs-Syndrom bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz: Untersuchungen zur Pathophysiologie und Schlafqualität – spielt Homocystein eine Rolle?

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Katrin Gade
aus
Salzgitter-Bad

Göttingen 2011

Dekan: **Prof. Dr.med. C. Frömmel**

I. Berichterstatter: **PD Dr. med. S. Cohrs**

II. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. M. Sommer**

III. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. O. Gross**

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 2012

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	**Einleitung und Übersicht**	**5**
2.	**Grundlagen**	**8**
2.1	**Das Restless-Legs-Syndrom**	8
2.1.1	Allgemeine Einführung	8
2.1.2	Definition und Symptomatik	9
2.1.3	Epidemiologie	10
2.1.4	Diagnostik	10
2.1.5	Ätiologie und Unterformen des RLS	12
2.1.6	RLS bei chronischer Niereninsuffizienz	14
2.1.7	RLS und Schlafstörungen	15
2.1.8	Pathophysiologie des RLS	15
2.1.9	Therapie	18
2.2	**Homocystein**	**19**
2.2.1	Allgemeine Einführung	19
2.2.2	Homocysteinmetabolismus und Rolle der Vitamine B6, B12 und Folsäure	20
2.2.3	Weitere Modulatoren des Homocysteinmetabolismus	22
2.2.4	Hyperhomocysteinämie bei chronischer Niereninsuffizienz	25
2.2.5	Homocystein und seine mögliche Rolle bei der Entstehung des urämischen RLS	26
3.	**Zielstellung der Arbeit**	**28**
4.	**Material und Methoden**	**30**
4.1	**Stichprobenbeschreibung**	30
4.2	**Untersuchungsablauf**	31
4.3	**Ethik**	31
4.4	**Labordatenanalysen**	32

4.5 Erhebungsinstrumente 32
4.5.1 International-Restless-Legs-Syndrome-Severity-Scale 32
4.5.2 Pittsburgh-Sleep-Quality-Index 33
4.6 Statistische Methoden 34

5. Ergebnisse **36**

5.1 Beschreibung der Studienpopulation 36
5.2 Laborparameter von RLS-/Nicht-RLS-Patienten im Vergleich 36
5.3 Untersuchungen zur subjektiven Schlafqualität 42
5.3.1 Subjektive Schlafqualität bei RLS/Nicht-RLS-Patienten 42
5.3.2 Korrelation zwischen RLS-Schweregrad und subjektiver Schlafqualität 44
5.3.3 Laborwerte und subjektive Schlafqualität 46
5.3.4 Korrelation zwischen RLS-Schweregrad und Laborwerten 48

6. Diskussion **49**

6.1 Homocystein und urämisches RLS 49
6.2 RLS und Schlafqualität bei Dialysepatienten 52
6.3 Kritische Bewertung der Ergebnisse, Schlussfolgerung und Ausblick 56

7. Zusammenfassung **59**

8. Literaturverzeichnis **62**

9. Abkürzungsverzeichnis **77**

10. Anhang: Fragebögen **78**

1. Einleitung und Übersicht

Beim Restless-Legs-Syndrom (RLS) handelt es sich um ein neurologisches Krankheitsbild, das charakterisiert ist durch das Auftreten sensibler Missempfindungen sowie eines imperativen Bewegungsdrangs der vor allem unteren Extremitäten, häufig auch einhergehend mit unwillkürlichen myoklonieähnlichen Bewegungen, die auch als sog. „periodic limb oder leg movements“ (PLM) bezeichnet werden. Typisch sind eine Besserung der Symptome bei Bewegung sowie eine zirkadiane Rhythmik der Beschwerden mit Verschlechterung in den Abendstunden. Daher wird durch die Erkrankung oft gerade auch die Schlafqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt.

Die Pathophysiologie des Krankheitsbildes ist nach wie vor nicht zufrieden stellend geklärt. Neben der genauen anatomischen Zuordnung der beteiligten Strukturen ist auch die genaue Rolle der involvierten Neurotransmittersysteme noch unklar. Die gute therapeutische Wirkung von dopaminergen, opioidergen und GABAergen Substanzen bei RLS-Beschwerden sowie deren Verstärkung bzw. Auslösung durch opiatantagonistische und zentral dopaminantagonistische Substanzen weist auf eine wesentliche ätiologische Bedeutung dieser Transmittersysteme hin, ebenso scheint der Eisenmetabolismus eine Rolle zu spielen. Neurophysiologische Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei RLS um eine funktionelle Störung handelt, bei der eine motorische und sensorische Hyperexzitabilität auf spinaler Ebene bzw. eine verminderte intrakortikale Inhibition spinaler Reflexe vorliegt. Es erscheint denkbar, dass allen unterschiedlichen bekannten Formen des RLS möglicherweise eine solche Hyperexzitabilität als gemeinsamer Faktor zugrunde liegt. Neben der sogenannten idiopathischen Form des RLS mit z.T. auch hereditärer Komponente existieren sekundäre Varianten infolge anderer Grundleiden. Ein gehäuftes Auftreten von RLS ist auch bei Niereninsuffizienz und insbesondere bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz beschrieben. Die genauen Gründe für diese Assoziation sind weiterhin nicht bekannt. Diskutiert wurde immer wieder auch hier u.a. ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Eisen- und Ferritinspiegeln und dem Auftreten von RLS bei niereninsuffizienten Dialysepatienten, in nachfolgenden Untersuchungen ließen sich diese Zusammenhänge jedoch nicht eindeutig reproduzieren. Wahrscheinlich spielen am ehesten metabolische Faktoren eine

Rolle, da es im Rahmen der Niereninsuffizienz zur Akkumulation verschiedenster Stoffwechselprodukte kommt, die potentiell auch die Exzitabilität im zentralen Nervensystem beeinflussen.

In dieser Arbeit sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob möglicherweise eine erhöhte Konzentration der exzitatorischen Aminosäure Homocystein im Blut mit dem Auftreten eines RLS bei Dialysepatienten in Zusammenhang steht, da Homocystein am NMDA-Rezeptor agonistisch und somit exzitatorisch wirkt und die dialysepflichtige Niereninsuffizienz nachweislich mit erhöhten Plasma-Homocysteinspiegeln assoziiert ist. Zusätzlich wurden andere Laborparameter untersucht, die bisher immer wieder mit dem Auftreten von RLS sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nicht niereninsuffizienten Patienten in Verbindung gebracht wurden, zu denen je nach Studie jedoch zum Teil widersprüchliche Befunde vorliegen (Kreatinin, Harnstoff, Hämoglobin, Eisen, Ferritin, Calcium, Phosphat, Magnesium und Parathormon).
Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit die subjektive Schlafqualität von RLS-erkrankten Dialysepatienten mit der von nicht an RLS erkrankten Dialysepatienten mittels Pittsburgh-Schlaf-Qualitäts-Index-Fragebogens verglichen, da bekannt ist, dass dialysepflichtige Patienten generell vermehrt unter Schlafstörungen leiden, das Vorhandensein eines RLS jedoch zusätzlich den Schlaf verschlechtern kann. Es sollte dann untersucht werden, ob bestimmte Bereiche der Schlafqualität hiervon mehr betroffen sind als andere und ob ein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der Schlafqualität und dem Schweregrad des RLS besteht. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den oben genannten Laborparametern und der subjektiven Schlafqualität der Patienten untersucht.

Die vorliegende Dissertation ist folgendermaßen gegliedert: In Kapitel 2 wird auf die theoretischen Grundlagen eingegangen. Zunächst werden die genaue Definition, Symptomatik und die offiziellen Kriterien für die Diagnosestellung des RLS erläutert sowie Daten zur Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapieoptionen des Beschwerdebildes präsentiert. Dabei wird insbesondere auf das urämische RLS eingegangen und der Zusammenhang zwischen RLS-Beschwerden und Schlafstörungen bei Dialysepatienten näher erläutert.

Anschließend wird der Metabolismus der exzitatorischen Aminosäure Homocystein vorgestellt sowie über dessen Besonderheiten bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz und die mögliche Rolle von Homocystein bei der Entstehung des urämischen RLS referiert.

In Kapitel 3 werden die Fragestellungen dieser Arbeit formuliert. Die Methodik der durchgeführten Studie wird in Kapitel 4 erläutert. Im Anschluss werden die Ergebnisse in Kapitel 5 präsentiert und vor dem Hintergrund der vorhandenen Literatur in Kapitel 6 diskutiert.

2. Grundlagen

2.1 Das Restless-Legs-Syndrom

2.1.1 Allgemeine Einführung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3 bis 10 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen in der kaukasischen Bevölkerung. Neben der sogenannten idiopathischen Form des RLS mit z.T. auch hereditärer Komponente existieren sekundäre Varianten, die meist pharmakologisch induziert oder eine Folge anderer Grundleiden sind.
Die Krankheitszeichen des RLS wurden in der Literatur erstmals 1683 wie folgt beschrieben:
"Wherefore to some, when being a Bed they betake themselves to sleep, presently in the Arms and Leggs, Leapings and Contractions of the Tendons, and so great a Restlessness and Tossings of their Members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a Place of the greatest Torture."
(Willis 1683, "Two discourses concerning the soul of brutes",139)

Im 19. Jahrhundert sah Theodor Wittmaack die das Krankheitsbild charakterisierende Beinunruhe als psychiatrisch bedingt und als „Ausdruck der Hysterie" an und bezeichnete die Erkrankung als *Anxietas tibiarum* (Wittmaack 1861). Anfang des 20. Jahrhunderts ordnete Oppenheim die Erkrankung wieder dem Kreis der somatischen Leiden zu und entdeckte erstmals auch eine familiäre Komponente (Oppenheim 1923). Die heute gebräuchliche Bezeichnung *Restless Legs* wurde schließlich von dem Stockholmer Neurologen Karl Ekbom eingeführt, der detailliert die typischen Symptome beschrieb sowie auch Daten zu Epidemiologie sowie Pathophysiologie erhob (Ekbom 1945). Genau festgelegte Diagnosekriterien wurden erst 1995 durch die Internationale Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) aufgestellt (Walters et al. 1995) und 2003 anhand neuer Erkenntnisse nochmals überarbeitet (Allen et al. 2003).
Die Pathophysiologie des RLS ist bis heute nach wie vor nicht zufrieden stellend geklärt, vor allem bleibt eine genaue anatomische Zuordnung der beteiligten

Strukturen unklar. Forschungsergebnisse aus den Bereichen Neurophysiologie, Pharmakologie, Bildgebung sowie epidemiologische und genetische Untersuchungen haben in den letzten Jahrzehnten jedoch zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beigetragen (Winkelmann und Trenkwalder 2001, Paulus et al. 2007).

2.1.2 Definition und Symptomatik

(nach AWMF-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008)

Das Restless-Legs-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten sensibler Missempfindungen und eines imperativen Bewegungsdrangs vor allem der unteren, gelegentlich auch der oberen Extremitäten. Die charakteristischen Missempfindungen des RLS werden von den Patienten unterschiedlich z.B. als Kribbeln, Ameisenlaufen, Ziehen, Brennen oder Reißen, teilweise auch als Schmerzen beschrieben.

Die Beschwerden treten überwiegend in Ruhe auf, Linderung erlangen die Patienten charakteristischerweise durch Bewegung der jeweiligen Extremität oder durch Umhergehen. Die Symptome sind meist einer zirkadianen Rhythmik unterworfen und manifestieren oder verschlimmern sich hauptsächlich in den Abendstunden. Der Linderungs-Effekt durch Bewegung und die beobachtbare zirkadiane Rhythmik können im Verlauf der Erkrankung und mit zunehmendem Schweregrad der Beschwerden geringer werden. Zusätzlich zu sensiblen Symptomen treten bei etwa 80 % der Patienten motorische Auffälligkeiten in Form von unwillkürlichen Bewegungen der Beine häufiger als der Arme im Schlaf (sog. periodic limb movements in sleep= PLMS) auf (Coleman et al. 1980). Seltener können diese Bewegungen auch im wachen Zustand auftreten (periodic limb movements during wakefulness = PLMW) (Hening et al. 1986). Für beide Symptomatiken ist auch der Überbegriff „periodic leg/limb movements“ (PLM) gebräuchlich. PLM sind definiert als mindestens 4 aufeinander folgende Bewegungen von 0,5 bis 5 Sekunden Dauer in Intervallen von 5 bis 90 Sekunden, sie können uni- oder bilateral, simultan oder alternierend auftreten und sind häufig mit einer Dorsalflexion des Sprunggelenks bzw. der Großzehe (ähnlich dem Babinski-Zeichen) verbunden (Zucconi et al. 2006). PLM stellen ein häufiges, jedoch unspezifisches Symptom des RLS dar: Sie können auch im Rahmen anderer Erkrankungen, beispielsweise bei Schlafapnoe, Alkoholabusus oder Narkolepsie auftreten (Trenkwalder et al. 2001).

2.1.3 Epidemiologie

Die altersabhängige Prävalenz des RLS wird verschiedenen Studien zufolge mit 5 % bis 14 % in der kaukasischen Bevölkerung angegeben (Ekbom 1945, Lavigne et Montplaisir 1994, Phillips et al. 2000, Rothdach et al. 2000, Allen et al. 2005). Frauen leiden verschiedenen Studien zufolge im Verlauf ihres Lebens etwa doppelt so häufig an RLS wie Männer, das Risiko für das Auftreten eines RLS erhöht sich in der Schwangerschaft (Rothdach et al. 2000, Nichols et al. 2003, Berger et al. 2004, Manconi et al. 2004, Zucconi et Ferini-Strambi 2004). Mit zunehmendem Alter ist ebenfalls eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit festzustellen (Ohayon et Roth 2002), die Beschwerden können sich jedoch generell auch schon in jüngeren Jahren manifestieren. In einer Befragung der Mitglieder der amerikanischen Restless Legs Foundation (Walters et al. 1996a) konnte gezeigt werden, dass bei bis zu 45 % der Patienten erste Symptome bereits in einem Alter unter 20 Jahren aufgetreten waren. Diese Patienten wurden häufig fehldiagnostiziert und ursächlich Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, ein Hyperaktivitätssyndrom, „Wachstums-schmerzen“ oder psychische Störungen vermutet. Andere Untersuchungen (Montplaisir et al. 1997) zeigen, dass der durchschnittliche Beginn der Symptomatik um das 27. Lebensjahr liegt, wobei 13 % der Patienten bereits erste Symptome in der Kindheit aufwiesen. 40 % bis 60 % aller RLS-Patienten haben eine positive Familienanamnese (Ondo et Jankovic 1996, Winkelmann et al. 2000).

2.1.4 Diagnostik

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine klinische Diagnose, die auf anamnestischen Angaben der Betroffenen und evtl. Angaben der Bettpartner basiert. Polysomnographische Untersuchungen können die Diagnose durch Objektivierung vorhandener Schlafstörungen und den Nachweis von PLM unterstützen. So genannte „Mimics“ von RLS können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, es sind dies z.B. Polyneuropathien, Gefäß-Erkrankungen der Beine, chronische Schmerzsyndrome anderer Ätiologie, Radikulopathien, benigne Muskel-/Wadenkrämpfe, Einschlafmyoklonien, Akathisie, generalisierte innere Unruhe (z.B. im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung) und Myelopathien, die von einem RLS

abgegrenzt werden müssen. Natürlich kann auch jeweils zusätzlich zu diesen Erkrankungen ein RLS vorliegen.

Feste Diagnose-Minimalkriterien für das Vorliegen eines RLS wurden 1995 durch die IRLSSG aufgestellt und 2003 anhand der zunehmenden klinischen Erfahrung revidiert (Walters, The International Restless Legs Syndrome Study Group 1995, Allen et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit werden die Minimalkriterien von 1995 zur Diagnosestellung verwendet. Zur Diagnose sind hier vier deskriptive Minimalkriterien obligat, Zusatzkriterien können optional vorhanden sein und erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines RLS.

Diagnosekriterien des RLS (Walters et al. 1995)

Minimalkriterien:

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

Zusatzkriterien:

- Ein- oder Durchschlafstörungen evtl. mit konsekutiver Tagesmüdigkeit und Erschöpfung
- Unwillkürliche Bewegungen (periodic limb movements PLM)

a) Periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic limb movements in sleep PLMS)

b) Unwillkürliche Bewegungen im Wachzustand (periodic limb movements during wakefulness PLMW)

- Klinischer Verlauf (initial meist fluktuierend, dann kontinuierlich oder progredient)
- Familienanamnese (>50% der Patienten haben eine positive Familienanamnese)
- unauffällige neurologische Untersuchung

(Die neurologische Untersuchung sollte ebenso wie Elektromyogramm und Nervenleitgeschwindigkeit beim idiopathischen RLS unauffällig sein. Bei sekundären Formen können natürlich klinische, elektrophysiologische und laborchemische Merkmale einer jeweiligen anderen ursächlichen Erkrankung oder Komorbidität vorliegen.)

Die Kriterien von 1995 wurden 2003 folgendermaßen modifiziert:

- Kriterium 2, die motorische Unruhe, ist nicht mehr gefordert.
- Kriterium 3 wurde in zwei einzelne Kriterien unterteilt:
  Auftreten/Verschlechterung der Symptomatik in Ruhe und Besserung der Beschwerden durch Bewegung.

Die Zusatzkriterien wurden aufgeteilt in so genannte supportive Kriterien (Familienanamnese, unwillkürliche Bewegungen, Ansprechen auf dopaminerge Therapie) und so genannte assoziierte Kriterien (klinischer Verlauf, Schlafstörungen, weitestgehend unauffällige körperliche und laborchemische Untersuchung).

Ein positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie wurde unter den Zusatzkriterien erstmals als diagnostisch bestätigender Faktor eingefügt und in der folgenden Arbeit bei der Diagnosestellung ggf. mitberücksichtigt.

2.1.5 Ätiologie und Unterformen des RLS

Es existieren mehrere Formen des RLS:
Bei der häufigsten, der so genannten idiopathischen Form, liegt gemäß den aktuellen Diagnosemöglichkeiten keine eindeutige fassbare Ursache der Erkrankung im Sinne einer Entstehung durch äußere Einflüsse vor.
Ca. 50 bis 60 % aller RLS-Betroffenen haben jedoch eine positive Familienanamnese, so dass von einer hereditären Komponente gesprochen werden kann. Die bisherigen Studienergebnisse (Montplaisir et al. 1997, Allen et Earley 2000, Winkelmann et al. 2002a) legen nahe, dass es sich beim RLS-Syndrom um eine so genannte komplex-genetische Erkrankung handelt, d.h. dass nicht ein einziges Gen, sondern verschiedene Varianten in unterschiedlichen Genen an der Entstehung beteiligt sind. Ein Zusammenspiel dieser Varianten unter zusätzlicher Beeinflussung durch Umweltfaktoren führt zu einem erhöhten Erkrankungs-Risiko. Die Rolle dieser Gene im Zusammenhang mit dem RLS ist derzeit noch nicht bekannt.

Sekundäres RLS

Ein sogenanntes sekundäres RLS tritt häufig in Assoziation mit der Einnahme bestimmter Pharmaka auf, die RLS-Beschwerden induzieren oder verschlimmern können. Beschrieben ist dies vor allem bei zentral dopaminantagonistisch wirkenden Substanzen wie verschiedenen typischen und atypischen Neuroleptika (Horiguchi et al. 1999, Kraus et al. 1999, Wetter et al. 2002, Pinninti et al. 2005), tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (Cohrs et al. 2008), selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wie Fluoxetin, Sertralin und Citalopram (Bakshi 1996, Hargrave et Beckley 1998, Perroud et al. 2007), aber auch Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Venlafaxin (Yang et al. 2005), unter Einnahme von Lithium (Heiman et Christie 1986, Terao et al. 1991), Cimetidin (O'Sullivan et Greenberg 1993), Phenytoin (Drake 1988), L-Thyroxin (Tan et al. 2004), Interferon-alpha (La Rochelle et Karp 2004) und Koffein (Lutz 1978). Opiatantagonisten können selbst zwar offensichtlich keine RLS-Beschwerden induzieren, aber den Effekt von entsprechend wirkenden pharmakologischen Therapien aufheben (Walters 2002).

Ein sekundäres RLS kann auch als Folge anderer Grunderkrankungen in Erscheinung treten. Beschrieben ist ein solcher Zusammenhang bei Eisenmangel (Ekbom 1960, O´Keeffe et al. 1994), rheumatologischen Erkrankungen (Reynolds et al. 1986, Salih et al. 1994), Morbus Parkinson (Ondo et al. 2002), multipler Sklerose (Manconi et al. 2007), bei Radikulopathien (Walters et al. 1996b), Polyneuropathien (Iannaccone et al. 1995, Gemignani et al. 2006), bei ADHS (Picchietti et Walters 1996), nach Spinalanästhesie (Högl et al. 2002) und während der Schwangerschaft (Goodman et al. 1988, Manconi et al. 2004), insbesondere bei zusätzlich vorliegendem Mangel von Folsäure und Vitamin B12 (Botez et Lambert 1977, Tunc et al. 2007). Fallberichte und weniger häufige Assoziationen liegen vor für Hyper- und Hypothyreose (Roquer et al. 1992, Schlienger 1985), Hyperparathyreoidismus (Lim et al. 2005), Porphyrie (Hellmann et Tschudy 1962), primäre Amyloidose (Heinze et al. 1967) und Schlaf-Apnoe-Syndrom (Lakshminarayanan et al. 2005).

2.1.6 RLS bei chronischer Niereninsuffizienz

Bei chronischer Niereninsuffizienz und insbesondere dialysepflichtiger Niereninsuffizienz tritt ein RLS ebenfalls gehäuft auf (Roger et al. 1991, Trenkwalder et al. 1996, Winkelman et al. 1996, Collado-Seidel et al. 1998). Die Lebensqualität von Dialysepatienten ist bei Vorliegen eines RLS signifikant beeinträchtigt und die Mortalität erhöht (Unruh et al. 2004).

In verschiedenen Studien seit Anfang der 90er Jahre wurden Prävalenzen zwischen 6 % und 62 % für RLS bei Dialysepatienten ermittelt, z.T. auch abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit der Probanden (Kavanagh et al. 2004). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass teilweise unterschiedliche Definitionskriterien in den einzelnen Studien verwendet wurden. Die klinische Symptomatik der urämischen Variante des RLS unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der des idiopathischen, allerdings sind beim sog. urämischen RLS sensible Symptome etwas seltener, motorische Symptome dagegen häufiger (Walters et al. 1995). Das Auftreten des urämischen RLS ist unabhängig vom eventuellen Vorhandensein einer begleitenden Polyneuropathie und entwickelt sich parallel zum Ausmaß der Urämie (Callaghan 1966). Nach einer Nierentransplantation kommt es meist zu einer Verminderung oder sogar zum völligen Verschwinden der RLS-Symptomatik, meist innerhalb weniger Tage bis Wochen (Winkelmann et al. 2002b).

Die Gründe für das gehäufte Auftreten eines RLS bei Niereninsuffizienz sind weiterhin nicht geklärt. Es wurde vermutet, dass Urämietoxine an der Ätiopathogenese mitbeteiligt sind. Hierfür spricht zum Beispiel, dass sich in einer Studie eine signifikante Korrelation zwischen prädialytischem Harnstoff-N und dem Schweregrad von RLS-Symptomen bei betroffenen Dialysepatienten fand (Kim et al. 2008). Diskutiert wurden ätiologisch im Rahmen dialysetypischer Stoffwechsel-veränderungen Einflüsse verschiedenster Laborparameter, u.a. Hb, Calcium, Phosphat, Eisen, Ferritin, Parathormon, diesbezüglich gefundene Zusammenhänge konnten aber in anderen Studien nur teilweise oder gar nicht reproduziert werden (Roger et al. 1991, Winkelman et al. 1996, Collado-Seidel et al. 1998, Takaki et al. 2003, Siddiqui et al. 2005, Kawauchi et al. 2006).

2.1.7 RLS und Schlafstörungen

Die Schlafqualität von RLS-Patienten ist im Vergleich zu Gesunden deutlich beeinträchtigt. Ihr Schlaf ist durch eine verlängerte Einschlaflatenz (Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen), eine verringerte Schlafeffizienz (prozentualer Anteil der Schlafzeit an der Bettliegezeit) sowie durch eine Verminderung des Tiefschlafs und der Gesamtschlafzeit gekennzeichnet (Hening 2004). Einschlafschwierigkeiten sind oft durch die sensiblen Missempfindungen und die motorische Unruhe verursacht, zumal gerade in Ruhe und in den Abendstunden eine Verstärkung der Symptome auftritt. PLMS führen zudem häufig zu Störungen des Schlafes durch wiederholte kurze Aufwachvorgänge (sogenannte *Arousals*). Über 90 % der RLS-Betroffenen leiden daher unter Ein- und Durchschlafstörungen mit resultierender Tagesmüdigkeit und Erschöpfung, die oft sogar der Grund für die erstmalige Konsultation eines Arztes sind (Allen et al. 2003).

2.1.8 Pathophysiologie des RLS

Zumindest bei der idiopathischen Form des RLS lässt sich bisher keine anatomisch fassbare strukturelle Läsion finden, es handelt sich offenbar um eine funktionelle Störung unter Einfluss zirkadianer Faktoren. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von RLS-Symptomen scheint allgemein eine erhöhte Exzitabilität des kortikospinalen Traktes bzw. eine verminderte Inhibition spinaler Reflexe auf supraspinaler Ebene zu spielen. So fand sich in Blinkreflex-Untersuchungen (Briellmann et al. 1996) bei Patienten mit PLMS im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine gesteigerte Exzitabilität der R2-Antwort, Patienten mit urämischem RLS wiesen zudem bei nächtlichen Messungen des Flexor-Reflexes eine verminderte Auslöseschwelle sowie gesteigerte Reflexausbreitung auf (Bara-Jimenez et al. 2000); tMS-Studien zeigten eine reduzierte intrakortikale Inhibition bei RLS-Patienten (Tergau et al. 1999). Ein Ungleichgewicht mit Reduzierung von hemmenden oder Überwiegen von erregenden Impulsen führt wahrscheinlich dazu, dass motorische oder sensible Reize, die beim Gesunden unterdrückt sind, überschwellig werden und motorische und/oder sensible Symptome im Sinne von RLS oder PLM auslösen.
Veränderungen des nozizeptiven Systems scheinen dabei ebenfalls relevant zu sein. Untersuchungen zur Bestimmung von Schmerzschwellen (Stiasny-Kolster et al.

2004) zeigen bei RLS-Patienten eine Hyperalgesie. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines RLS und einer Schädigung peripherer myelinierter Nervenfasern wie z.B. bei Polyneuropathien konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings liegt möglicherweise bei RLS-Patienten öfter als vermutet eine „small fiber neuropathy“ vor, bei der unmyelinisierte Fasern betroffen sind (Happe et Paulus 2006).

Eine primäre kortikale Beteiligung erscheint zumindest bei der motorischen Komponente der RLS-Symptomatik eher unwahrscheinlich (Quatrale et al. 2003). Funktionelle Kernspinaufnahmen bei RLS-Patienten konnten hinsichtlich der lokalisatorischen Zuordnung während sensibler Symptome eine Aktivierung des Cerebellums und des Thalamus sowie während motorischer Symptome des Nucleus ruber und des Hirnstamms nachweisen (Bucher et al. 1997). Aufgrund der guten therapeutischen Wirksamkeit von dopaminergen und opioidergen Substanzen und Verstärkung/Auslösung von RLS durch Opiat- und zentral wirksame Dopamin-antagonisten ist davon auszugehen, dass die entsprechenden Neuro-transmittersysteme eine wichtige Rolle bei der Entstehung der RLS-Symptome spielen. Bzgl. des Dopaminstoffwechsels sind dabei möglicherweise neben Neuronen der Substantia nigra auch sog. A11-Neurone involviert, die auf Zwischenhirnebene in geringer Anzahl verteilt sind und als einzige dopaminerge Neurone das Rückenmark innervieren (Ondo et al. 2000).

In einigen bildgebenden Untersuchungen mittels SPECT-Techniken wurde bei RLS-Patienten eine weitestgehend unauffällige präsynaptische Freisetzung von Dopamin aus Neuronen der Substantia nigra und eine normale und symmetrische Dopamin-transporterbindung gefunden (Eisensehr et al. 2001, Michaud et al. 2002). Bezüglich der postsynaptischen D2-Bindung ergaben verschiedene nuklearmedizinische Studien bisher z.T. widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Studien im Striatum eine normale postsynaptische D2-Rezeptorbindung der entsprechenden Liganden zeigten (Tribl et al. 2004), war in anderen eine entweder leicht verminderte (Turjanski et al. 1999, Wetter et al. 2004) bzw. in einer Studie (Cervenka et al. 2006) sogar eine vermehrte D2-Rezeptorbindung im Striatum zu finden, wobei in dieser Untersuchung auch in extrastriatalen Regionen wie Thalamus, anteriorem zingulärem Cortex und Insula eine vermehrte Rezeptorbindung auffiel. Diese Regionen sind auch an der Verarbeitung sensorischer Informationen mitbeteiligt.

Unklar ist bei all diesen Ergebnissen, ob die beobachteten Effekte generell als primäre Phänomene im Sinne einer von Beginn an pathologisch veränderten

Dopaminrezeptordichte bzw. -sensitivität oder sekundäre Phänomene infolge Anpassung an eine veränderte synaptische Konzentration oder Bereitstellung von Dopamin zu werten sind.

Möglicherweise wirken auch einige weitere als RLS auslösend eingestufte Faktoren über eine Beeinflussung des Dopaminstoffwechsels, etwa der Eisenmangel. Eisenmangel stellt mit oder ohne Anämie einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung eines RLS dar (O´Keeffe et al. 1994), und orale sowie auch intravenöse Eisensubstitution kann eine deutliche Besserung der Beschwerden von entsprechend minderversorgten RLS-Patienten leisten (Earley et al. 2004). In einer weiteren Studie (Earley et al. 2000) konnte ein erniedrigter Liquor-Ferritin-Spiegel bei RLS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden bei gleichzeitig nicht signifikanten Unterschieden der Serumeisenkonzentrationen der beiden Gruppen, was darauf schließen lässt, dass nicht unbedingt die periphere, sondern vor allem die Eisenkonzentation im ZNS für die Symptomatik relevant ist.

Es ist bekannt, dass der Eisengehalt in dopaminreichen Hirnregionen relativ hoch ist. In einer MRT-Studie (Allen et al. 2001) konnte gezeigt werden, dass der im MRT in der Substantia nigra nachgewiesene Eisengehalt signifikant mit der Schwere des RLS bei betroffenen Patienten negativ korrelierte. Möglicherweise bedeutet eine verminderte Verfügbarkeit von Eisen für dopaminerge Neuronen eine gestörte Funktion. Eisen ist zum einen ein wichtiger Cofaktor der Tyrosinhydroxylase, des produktlimitierenden Enzyms der Dopaminsynthese. Tierversuche zeigten außerdem bei Ratten mit diätetisch induziertem Eisendefizit neben einem deutlich verminderten Eisengehalt im Mittelhirn eine verminderte Dichte sowohl von D2- als auch von D1-Rezeptoren im Striatum (wobei nur die D2-Rezeptordichte positiv mit dem striatalen Eisengehalt korrelierte) sowie eine Abnahme des Dopamintransporters (Erikson et al. 2000/2001). Dopamin hat an unterschiedlichen postsynaptischen Rezeptoren exzitatorische (D1, D5) bzw. inhibitorische (D2, D3, D4) Wirkung (Sealfon et Olanow 2000). Es wurde postuliert, dass durch den Eisenmangel im Striatum auch wiederum ein Ungleichgewicht zugunsten exzitatorischer Rezeptoren (vor allem D1>D2) hervorgerufen werden könnte (Zhao et al. 2007).

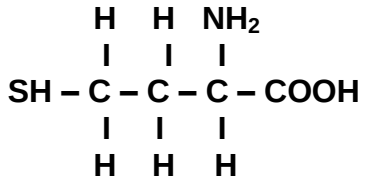
2.1.9 Therapie

Bei der Therapie des RLS bestehen verschiedene pharmakologische Optionen. Als Medikamente erster Wahl gelten dopaminerge Substanzen (Hening et al. 2004), zunächst meist L-DOPA in Kombination mit einem Dopamin-Decarboxylase-Hemmer wie etwa Benserazid (Trenkwalder et al. 2003). Unter gerade hohen Dosen L-Dopa sind allerdings gelegentlich Augmentationsphänomene zu beobachten, die bei der Verwendung von Dopaminagonisten wie Bromocriptin (Walters et al. 1988), Cabergolin (Stiasny et al. 2000), Pergolid (Trenkwalder et al. 2004), Pramipexol (Kushida 2006) oder Ropinirol (Adler et al. 2004) seltener auftreten. Bei starken RLS-Beschwerden oder Nichtansprechen auf eine dopaminerge Therapie werden auch Opiate, z.B. früher Codein und Dihydrocodein (Ekbom 1960) oder aktuell Oxycodon (Walters et al. 2001) erfolgreich eingesetzt. Auch über Tilidin gibt es positive Erfahrungsberichte, allerdings bisher keine kontrollierten Studien (Trenkwalder 1998). GABAerge Substanzen wie Benzodiazepine, vor allem Clonazepam (Horiguchi et al. 1992, Saletu et al. 2001) und Antikonvulsiva, etwa Carbamazepin (Zucconi et al. 1989) oder Gabapentin (Garcia-Borreguero et al. 2002) bzw. auch Pregabalin (Sommer et al. 2007) sind Therapieoptionen der zweiten Wahl. Auch für NMDA-antagonistische Substanzen wie Ketamin (Kapur et Friedman 2002) und Magnesium (Hornyak et al. 1998) wurde in verschiedenen Untersuchungen ein positiver Effekt auf die Beschwerdesymptomatik von RLS-Patienten berichtet, sie werden in der Klinik jedoch bisher nicht routinemäßig zur Therapie eines RLS eingesetzt.

2.2 Homocystein

2.2.1 Allgemeine Einführung

Abbildung 1: Strukturformel von Homocystein



Homocystein ist eine schwefelhaltige, nicht proteinogene Aminosäure, die durch Demethylierung von Methionin entsteht. Anfang der 60er Jahre wurden im Urin von Kindern mit geistiger Behinderung und Linsenektopie deutlich erhöhte Homocysteinwerte gemessen und somit die klassische Homocysteinurie, verursacht durch einen Defekt der Cystathion-*β*-Transferase, entdeckt (Carson et al. 1963). Bei dieser Erkrankung zeigen sich extrem hohe Homocysteinspiegel im Blut, die Betroffenen haben neben den oben genannten Auffälligkeiten bereits in jungen Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für Entwicklung einer Arteriosklerose und für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse. In den letzten Jahrzehnten wurde Homocystein auch bei sonst Gesunden als Risikofaktor für kardiovaskuläre und auch neurodegenerative Erkrankungen – u.a. M. Alzheimer und M. Parkinson – immer wieder diskutiert (Eikelboom et al. 1999, Morris 2003, Isobe et al. 2005, Martignoni et al. 2007). Homocystein fällt im Methionin- Stoffwechsel intrazellulär als Intermediärprodukt an. Aufgrund seiner Zytotoxizität muss die Konzentration innerhalb der Zelle möglichst niedrig gehalten werden, wozu Homocystein von der Zelle verstoffwechselt oder ins Plasma abgegeben wird.

Das im Plasma zirkulierende Gesamthomocystein setzt sich aus mehreren Fraktionen zusammen: Etwa 65 bis 80% sind über eine Disulfidbindung protein-gebunden, vor allem an Albumin. Ca. 15 bis 30% liegen als freies, oxidiertes Homocystein in Form von Homocystein-Thiolacton, Homocystin und gemischten Disulfiden mit Cystein vor. Der Anteil von freiem, reduziertem Homocystein beträgt etwa 1,5-4%. Plasmahomocysteinkonzentrationen von 5 bis 15 µmol/l gelten als normal, Werte von 16 bis 33 µmol/l als milde, 34 bis100 µmol/l als moderate und >100 µmol/l als starke Hyperhomocysteinämie (Kang et al. 1992). Es wird vermutet,

dass nur die nicht proteingebundenen Formen biologisch aktiv sind. Die meisten pathophysiologischen in vitro-Untersuchungen beziehen sich daher auf die freie reduzierte Homocystein-Form oder seine durch Oxidation entstehenden Metaboliten Homocysteinsäure bzw. Homocysteinsulphinsäure (Jacobsen 2001).
Mittlerweile existieren verschiedene routinemäßig eingesetzte Laborverfahren zur Homocysteinbestimmung (Brunelli et al. 2001). Grundsätzlich werden bei all diesen Verfahren zuerst die Disulfide durch geeignete Reduktionsmittel gespalten und anschließend das Gesamthomocystein als Summe aller Unterfraktionen bestimmt. Daher werden quantitative Verschiebungen der Unterfraktionen nicht berücksichtigt. Die Bestimmung des Gesamthomocysteins hat sich gegenüber der Bestimmung des freien Homocysteins durchgesetzt, da sich der Anteil von freiem zu proteingebundenem Homocystein nach der Blutabnahme verändern kann, der Gesamthomocysteinspiegel jedoch konstant bleibt.

2.2.2 Homocysteinmetabolismus und Rolle der Vitamine B6, B12 und Folsäure

Homocystein entsteht aus Methionin durch Demethylierung. Methionin wird dabei zu S-Adenosylmethionin (SAM) transformiert, aus dem nach Demethylierung S-Adenosylhomocystein (SAH) entsteht, woraus dann durch hydrolytische Spaltung Homocystein freigesetzt wird (Chiang et al. 1996).
Der Abbau von Homocystein erfolgt bei Gesunden hauptsächlich etwa zu gleichen Teilen auf zwei unterschiedlichen Stoffwechselwegen: Remethylierung und Transsulfurierung. Nur sehr geringe Mengen werden mit dem Urin unverändert ausgeschieden oder werden zu Homocysteinsulphinsäure bzw. Homocysteinsäure oxidiert.

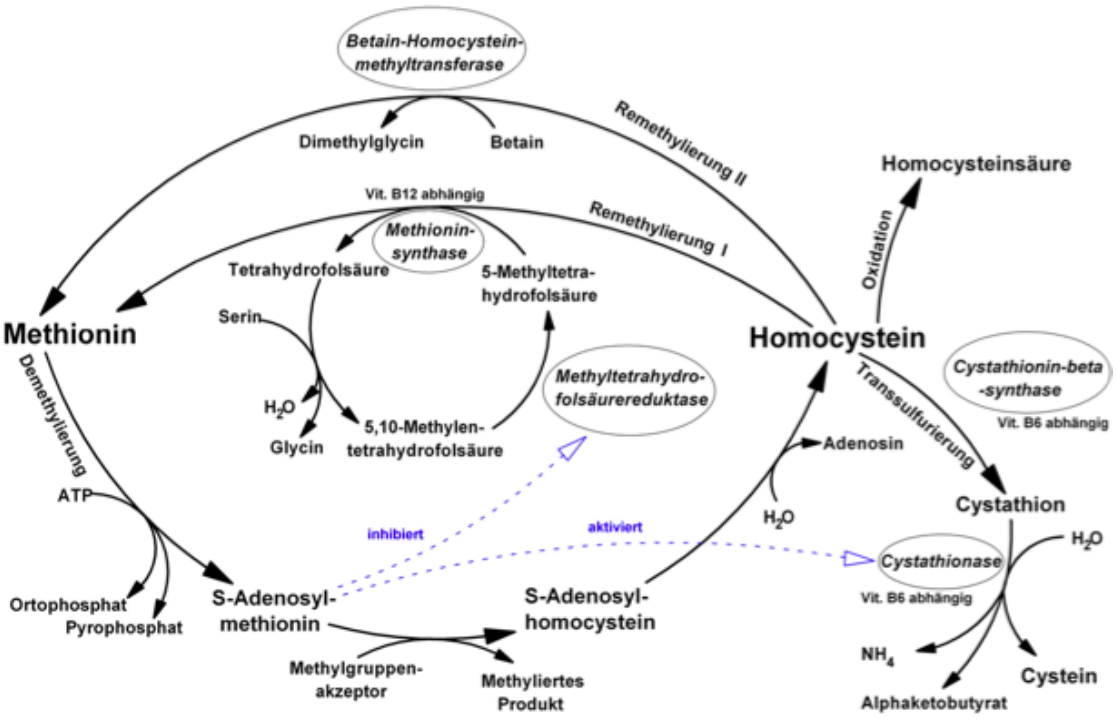
<u>Remethylierung:</u>
Homocystein kann zu Methionin remethyliert werden. Hierzu gibt es zwei Möglichkeiten: Bei der ersten wird eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) auf Homocystein übertragen. Katalysiert wird diese Reaktion durch das wahrscheinlich in allen Zellen des Körpers vorkommende Enzym Methioninsynthase, dessen Aktivität von einer Coenzymform des Vitamin B12 abhängig ist. 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) wird zuvor aus 5,10-Methylentetrahydrofolsäure unter Mitwirkung des Enzyms Methyltetrahydrofolsäurereduktase (MTHFR) gebildet.

Eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin B12 und/oder Folsäure führt so zu einer Abbauhemmung und somit zu einer intrazellulären Konzentrationserhöhung von Homocystein, das dann zunehmend aus der Zelle exportiert wird und im Plasma nachweisbar erhöht ist (Dalery et al. al 1995).
Bei der zweiten Möglichkeit der Remethylierung fungiert Betain als Methylgruppendonor. Katalysiert wird diese Reaktion durch das in der Leber lokalisierte Enzym Betain-Homocystein-Methyltransferase (Schwahn et al. 2004). Bei Gesunden spielt dieser Stoffwechselweg jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Transsulfurierung:

Bei der Transsulfurierung wird Homocystein durch Kondensation mit Serin über Cystathionin zu Cystein und Glutathion abgebaut. Die Aktivitäten der beiden daran beteiligten Enzyme Cystathionin-beta-Synthase (CBS) und Cystathionase sind von Pyridoxal-5-Phosphat, einer aktivierten Form von Vitamin B6, als Cofaktor abhängig (Selhub 1999). In einigen Studien zeigte sich bei Probanden eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Vitamin-B6- und Plasmahomocysteinspiegeln (Selhub 1993), die Versorgung mit Folsäure scheint jedoch generell für den Homocystein-Metabolismus eine größere Rolle zu spielen als die mit Vitamin B12 und Vitamin B6 (Gonzalez-Gross et al. 2007). Die Enzyme der Transsulfurierung (CBS und Cystathionase) werden nur in Leber, Dünndarm und Pankreas, vor allem aber auch in proximalen Tubuluszellen der Niere gefunden.
Das Gleichgewicht zwischen Remethylierung und Transsulfurierung wird durch das Angebot an Methionin bzw. die Konzentration von S-Adenosylmethionin (SAM) und S-Adenosylhomocystein (SAH) moduliert. S-Adenosylmethionin aktiviert die Cystathionin-ß-Synthase und inhibiert die Bildung von 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF). Der Verbrauch von S-Adenosylmethionin wird über die Remethylierungsaktivität reguliert. S-Adenosylhomocystein konkurriert mit S-Adenosylmethionin um Bindungsstellen und kann dadurch eine Inhibierung der Transmethylierung bewirken (Selhub 1999).

<u>Abbildung 2:</u> Homocysteinmetabolismus



2.2.3 Weitere Modulatoren des Homocysteinmetabolismus

Die Homocysteinplasmakonzentration ist neben der Versorgung mit den Vitaminen B6, B12 und Folsäure von verschiedenen weiteren Faktoren abhängig. Die Menge von aufgenommenem Methionin spielt bei Gesunden dabei keine wesentliche Rolle (Haulrik et al. 2002). Folgende Punkte sind dagegen relevant:

Geschlecht

Männer weisen eine etwa 25 % höhere Plasmahomocysteinkonzentration auf als Frauen (Rasmussen et al. 1996, Nygard et al. 1998, Ardawi et al. 2002). Einerseits wird dies auf den homocysteinsenkenden Effekt des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen zurückgeführt (Bednarek-Tupikowska et al. 2005), andererseits auf eine größere Muskelmasse und somit höhere Kreatinsynthese bei Männern, da die Kreatinsynthese in direkter metabolischer Beziehung zum Homocysteinspiegel steht, denn sie ist abhängig von der Verfügbarkeit von Methylgruppen und damit von SAM. Aufgrund dieser funktionellen Abhängigkeit fallen im Rahmen der Kreatinsynthese stets größere Mengen Homocystein an (Mc Carty 2001).

Alter

Mit zunehmendem Alter ist ebenfalls ein Anstieg des Homocysteinspiegels zu beobachten (Nygård et al. 1998). Als Gründe hierfür werden vor allem Veränderungen des Vitamin-Stoffwechsels z.B. durch erworbene Resorptionsstörungen (Suter et Vetter 1996) vermutet. Die häufige Verminderung der Nierenleistung im Alter trägt sicher ebenfalls zu diesem Phänomen bei (Norlund et al. 1998).

Genetik

Es existieren verschiedene Formen der erblichen Homocysteinurie. Bei der klassischen homozygoten Form, die mit einer Prävalenz von etwa 1: 330 000 auftritt (Fortin et Genest 1995), besteht ein Mangel an CBS. Es finden sich extrem hohe Homocysteinspiegel von 400 µmol/l bis 1000 µmol/l im Blut, die Betroffenen leiden an geistiger Retardierung, Linsenektopie, Osteoporose, Skelettfehlbildungen und haben ein erhöhtes Risiko für Entwicklung einer Arteriosklerose und für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Neben der klassischen homozygoten Form der Homocysteinurie wurden mittlerweile mehr als 100 weitere verschiedene Mutationen des CBS-Gens beschrieben, als deren Folge meist nur eine mittelgradige Erhöhung des Homocysteinspiegels - vor allem nach Methioninbelastung - auftritt. Diese Formen der Homocysteinurie sind teilweise responsiv auf eine Therapie mit Vitamin B 6, es gibt aber auch nicht-responsive Mutationen (Urreizti et al. 2006).

Eine weitere erbliche Form der Homocysteinurie, die mit einer Häufigkeit von ca. 5% in der Bevölkerung vorkommt, besteht in einem autosomal-rezessiv vererbten Defekt der 5,10-MTHFR. Durch eine Punktmutation kommt es zu einer Temperaturlabilität und etwa 50%igen Reduzierung der Enzymaktivität (Frosst et al. 1995), die zu moderaten (bei homozygot Betroffenen) bzw. leichten (bei heterozygot Betroffenen) Erhöhungen (ca.15-30 µmol/l) des Homocysteinspiegels führt. Anderen selteneren Varianten der Homocysteinurie liegen Defekte der Methioninsynthese oder angeborene Stoffwechselstörungen der Cobalaminsynthese zugrunde.

Medikamente

Verschiedene Medikamente können den Homocysteinspiegel beeinflussen (Dierkes et Westphal 2005). So führt z.B. Methotrexat als Folsäureantagonist durch Reduktion der 5-MTHF-Konzentration zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels, ebenso

Trimethoprim als Inhibitor der Dihydrofolsäurereduktase. In verschiedenen Studien wurden außerdem bei Epilepsiepatienten unter Medikation mit Phenytoin, Phenobarbital, Primidon sowie Carbamazepin erhöhte Homocysteinspiegel nach Methioningabe im Vergleich zu Kontrollprobanden nachgewiesen (Apeland et al. 2001). Einige Substanzen verursachen wahrscheinlich sekundär über Störung der Resorption von Folsäure und/oder B-Vitaminen eine Erhöhung des Homocysteinspiegels, z.B. Cholestipol und Cholestyramin, Omeprazol, Metformin, Isoniazid und Sulfasalazin. Bestimmte Fibrate können ebenfalls einen Anstieg der Plasmahomocysteinkonzentration bewirken. L-Dopa führt gerade in hohen Dosen zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels, da es unter Mitwirkung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu Homocystein abgebaut wird. Dieser Effekt ist durch zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers abzuschwächen (Zoccolella et al. 2005).
Östrogene, z.B. in Form von Hormonsubstitution, senken dagegen die Homocysteinkonzentration im Plasma, ebenso Penicillamin und N-Acetylcystein.

Lebensgewohnheiten

Übermäßiger Alkoholkonsum wie z.B. bei alkoholabhängigen Patienten ist mit einer Erhöhung der Homocystein-Plasmakonzentration assoziiert (Hultberg et al. 1993), mäßiger Konsum dagegen nicht (Ayaori et al. 2000). Wahrscheinlich kommt dieser Effekt hauptsächlich durch eine bei Alkoholabhängigen häufige Minderversorgung mit den Vitaminen B6 und B12 sowie Folsäure bzw. Interferenz mit deren Metabolismus durch Alkohol zustande (Cravo et al. 1996). Erhöhte Plasmahomocysteinspiegel wurden auch in Assoziation mit regelmäßigem Koffein- und Nikotinkonsum beobachtet (Jacques et al. 2001).

Erkrankungen

Die chronische Niereninsuffizienz ist die häufigste Erkrankung, die mit einer Hyperhomocysteinämie assoziiert ist. Hierauf wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen. Bei einigen anderen Erkrankungen wurden im Blut von Betroffenen ebenfalls erhöhte Homocysteinspiegel gefunden. Neben Grundleiden, die sekundär zu Vitaminmangelzuständen führen (wie z.B. atrophische Gastritis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) wurden bei Psoriasis (Malerba et al. 2006), einigen rheumatologischen Erkrankungen sowie Tumorerkrankungen erhöhte Homocysteinspiegel gemessen. Die Ursache für das Auftreten der Hyperhomocysteinämie

bei rheumatologischen Krankheitsbildern liegt möglicherweise in der Pathophysiologie der Erkrankungen selbst begründet, ist aber evtl. auch assoziiert mit in der Einnahme von folatantagonistischen immunsupprimierenden Medikamenten wie z.B. Methotrexat (Tinazzi et al. 2007). Bei Tumorerkrankungen sind neben ebenfalls medikamentösen Einflüssen wahrscheinlich ein veränderter Methionin-Stoffwechsel der Tumorzellen (Corona et al. 1997) oder die rasche Zellzunahme im Rahmen der unkontrollierten Proliferation (Sun et al. 2002) die kausalen Faktoren für die erhöhten Homocysteinspiegel.
Bei Hyperthyreose kommt es nachweislich zu einer Erniedrigung, bei Hypothyrose zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels, vermutet werden als Gründe hierfür einerseits sowohl Alterationen des Folatstoffwechsels als auch andererseits die veränderte Nierenfunktion, da die GFR bei Hyperthyreose gesteigert, bei Hypothyreose vermindert ist (Ozmen et al. 2006).

2.2.4 Hyperhomocysteinämie bei chronischer Niereninsuffizienz

Die Niere spielt insgesamt eine zentrale Rolle im Homocysteinstoffwechsel, eine meist milde bis moderate Hyperhomocysteinämie findet sich bei über 85 % der Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (de Vriese et al. 2002). Der Anstieg von Plasmahomocystein korreliert dabei negativ mit der Kreatinin-clearance. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz steigen die Spiegel sowohl des freien als auch des proteingebundenen Homocysteins und somit des Gesamthomocysteins an, wobei in einigen Untersuchungen teilweise eine relative Erhöhung, teilweise eine Erniedrigung des Anteils von freiem Homocystein gefunden wurde (Hultberg et al. 1995, Suliman et al. 1997). Als mögliche Gründe für die Hyperhomocysteinämie bei Niereninsuffizienten wurden bisher ein verminderter renaler Homocystein-Abbau durch den Verlust an Tubuluszellen sowie eine Aktivitätsbeeinträchtigung der am Homocystein-Metabolismus beteiligten Enzyme durch urämische Toxine diskutiert. Einer aufgrund der Niereninsuffizienz denkbaren verminderten renalen Ausscheidung von Homocystein kommt wahrscheinlich keine relevante Bedeutung zu, da bei Nierengesunden das frei filtrierte Homocystein überwiegend tubulär rückresorbiert und lediglich eine sehr geringe Menge mit dem Urin ausgeschieden wird (van Guldener 2005).

Renale Tubuluszellen spielen nicht nur bei der Rückresorption von Homocystein aus Primärharn eine Rolle, sondern vor allem auch beim Abbau von Homocystein über den Stoffwechselweg der Transsulfurierung, da die dabei beteiligten Enzyme hauptsächlich in Nierentubuluszellen vorkommen. Bei Schäden dieser Zellen sinkt somit die Transsulfurierungskapazität des Organismus. Zusätzlich scheint jedoch auch die Remethylierung von Homocystein bei Dialysepatienten beeinträchtigt zu sein (van Guldener 2005). Endprodukte des Purin- und Eiweißstoffwechsels hemmen den Homocystein-Abbau über einen Aufstau der Metaboliten SAM und SAH, wodurch es sekundär zu Störungen der Methylierungskapazität kommt (Loehrer et al. 1998). Trotz normaler Folat- und Vitamin-B12-Serumspiegel können bei Nierenkranken funktionelle Defizite im Vitamin-B12-Stoffwechsel vorliegen, was sich durch den Nachweis eines erhöhten Spiegels von Methylmalonsäure, einem Abbauprodukt von Methylmalonyl-CoA, das bei Vitamin-B12-Mangel erhöht ist, zeigt (Herrmann et al. 2001). Während einer Dialysebehandlung fällt der Homocysteinspiegel um etwa 30 % ab, obwohl Homocystein aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung von ca. 80 % nur schlecht dialysierbar ist. Für den akuten homocysteinsenkenden Effekt der Dialyse wird hauptsächlich die Entfernung von Homocystein-Metabolismus beeinträchtigenden Urämietoxinen verantwortlich gemacht (Arnadottir et al. 1999).

2.2.5 Homocystein und seine mögliche Rolle bei der Entstehung des urämischen RLS

Homocystein könnte bei der Generierung von RLS-Symptomen bei urämischen Patienten auf verschiedene Weise beteiligt sein: Zum einen wirken sowohl freies Homocystein als auch einige seiner Metaboliten agonistisch am NMDA-Rezeptor (Wuerthele et al. 1982, Olney et al. 1987, Herrling et al. 1989; Lipton et al. 1997) und führen so zu einer gesteigerten kortikalen Exzitabilität. In Untersuchungen an Patienten im Alkoholentzug wurde eine Häufung von Entzugskrampfanfällen bei erhöhten Gesamt-Homocysteinwerten im Blut festgestellt (Bleich et al. 2000) und hypothetisiert, dass diese Häufung kausal mit der Homocystein-induzierten erhöhten Exzitabilität zusammenhängen könnte. Studien an Ratten zeigen zudem, dass durch Homocysteinsäure generalisierte Krampfanfälle induziert werden und sowohl durch NMDA- als auch Non-NMDA-Antagonisten abgeschwächt bzw. verhindert werden können (Folbergrova et al. 2000).

Zum anderen könnte Homocystein auch über eine Beeinträchtigung des Dopaminstoffwechsels RLS-Symptome hervorrufen. In-vitro-Experimente geben Hinweise darauf, dass Homocystein dopaminantagonistisch wirkt, indem es als allosterischer D2-Rezeptor-Antagonist agiert, wobei es selektiv die Affinität der Rezeptoren für Agonisten, jedoch nicht für Antagonisten reduziert (Agnati et al. 2006). Auch zeigt Homocystein in vitro auf dopaminerge Zellen direkte zytotoxische Effekte (Imamura et al. 2007).

3. Zielstellung der Arbeit

Die erste Fragestellung der Arbeit lautet:

1) Weisen dialysepflichtige niereninsuffiziente Patienten, bei denen ein RLS vorliegt, eine höhere Plasmagesamthomocysteinkonzentration auf als eine vergleichbare Gruppe von Patienten ohne RLS?

Folgende Überlegungen liegen dieser Hypothese zugrunde. Die dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist nachweislich sowohl mit erhöhten Plasmahomocysteinspiegeln als auch mit einem gehäuften Auftreten von RLS assoziiert. Bei der Pathophysiologie des RLS spielen wahrscheinlich eine Beeinträchtigung des Dopaminstoffwechsels sowie eine erhöhte Exzitabilität des kortikospinalen Traktes eine wesentliche Rolle. Homocystein könnte theoretisch auf zweierlei Weise RLS-Symptome hervorrufen, da es einerseits am NMDA-Rezeptor agonistisch und somit exzitatorisch wirkt und andererseits Hinweise für eine dopaminantagonistische Wirkung von Homocystein vorliegen. Außerdem sollte in den Patientengruppen mit und ohne RLS die Rolle von anderen Labor-Parametern untersucht werden, die in der Vergangenheit ebenfalls immer wieder mit RLS sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nicht niereninsuffizienten Patienten in Verbindung gebracht wurden, für die jedoch bezüglich der Assoziation zum Auftreten insbesondere eines urämischen RLS bisher keine eindeutigen Ergebnisse vorliegen (Hb, Eisen, Ferritin, Calcium, Parathormon, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, Harnstoff).

Die zweite Fragestellung der Arbeit lautet:

2) Ist die subjektive Schlafqualität dialysepflichtiger niereninsuffizienter Patienten bei Vorliegen eines RLS schlechter als die einer vergleichbaren Gruppe von Patienten ohne RLS und wenn ja, ist diese Verschlechterung insgesamt oder in Teilaspekten abhängig vom Schweregrad der Erkrankung? Gibt es zudem Hinweise für Zusammenhänge zwischen Laborwerten und der subjektiven Schlafqualität?

Mittels des Pittsburgh-Schlafqualitäts-Index-Fragebogens sollte die subjektive Schlafqualität von an RLS erkrankten dialysepflichtigen Patienten mit der von nicht an RLS erkrankten dialysepflichtigen Patienten verglichen werden. Es ist bekannt, dass dialysepflichtige Patienten generell aus verschiedensten Gründen vermehrt unter Schlafstörungen leiden. Von besonderem Interesse war nun, zu klären, ob das Vorhandensein eines RLS bei Dialysepatienten zusätzlich noch die Schlafqualität signifikant verschlechtert. Es sollte dann eruiert werden, ob bestimmte Bereiche der Schlafqualität hiervon mehr betroffen sind als andere und ob ein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der Schlafqualität und dem Schweregrad des RLS besteht. Zusätzlich sollte zudem ein möglicher Zusammenhang der im ersten Teil der Arbeit erhobenen Laborparameter mit der subjektiven Schlafqualität der Patienten untersucht werden.

4. Material und Methoden

4.1 Stichprobenbeschreibung

Mittels eines diagnostischen Fragebogens, der sich an den RLS-Kriterien nach Walters 1995 orientiert (Anhang 1), wurden in den Jahren 2006 bis 2009 hämodialysepflichtige niereninsuffiziente Patienten im Dialysezentrum der Universitätsmedizin Göttingen sowie in den Dialysezentren Heiligenstadt und Reifenstein bzgl. des Vorliegens eines RLS befragt. Dabei fanden sich 26 Patienten (18 Frauen, 8 Männer im Alter von 34 bis 87, im Mittel 67 Jahren), die nach den Diagnosekriterien des Fragebogens sicher ein RLS aufwiesen und bereit waren, an der folgenden Untersuchung teilzunehmen sowie 26 Kontrollprobanden (14 Frauen, 12 Männer im Alter von 25 bis 86, im Mittel ebenfalls 67 Jahren), bei denen nach den Diagnosekriterien sicher kein RLS vorlag. Eine Bildung von matched pairs war aufgrund der kleinen Populationsgröße nicht möglich, es wurde jedoch versucht, eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden zu erreichen (Tab. 1).

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung in den Patientengruppen

RLS	Alter	Geschlecht	RLS	Alter	Geschlecht
+	87	w	-	86	w
+	85	w	-	85	w
+	85	m	-	84	m
+	85	m	-	83	m
+	80	w	-	80	m
+	79	w	-	77	m
+	78	w	-	74	w
+	76	w	-	74	m
+	73	w	-	74	w
+	69	m	-	73	w
+	68	m	-	73	m
+	67	w	-	73	w
+	66	w	-	73	w
+	66	w	-	68	w
+	65	m	-	66	m
+	62	m	-	66	m
+	62	w	-	66	w
+	61	w	-	66	w
+	61	w	-	65	w
+	60	w	-	63	m
+	59	m	-	62	m
+	59	w	-	53	w
+	58	m	-	51	w
+	53	w	-	45	w
+	37	w	-	35	m
+	34	w	-	25	m

Vor Beginn der Untersuchung wurde jeder Patient über den Ablauf sowie über mögliche Risiken ausführlich aufgeklärt und gab seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Patienten wurden nur in die Untersuchung eingeschlossen, wenn sie seit mindestens 6 Monaten mit einer Frequenz von 3x/Woche hämodialysepflichtig waren. Patienten mit kürzerer Dialysedauer, längeren Dialyseintervallen und Patienten, bei denen sich anamnestisch eine bestehende Restless-Legs-Symptomatik bereits vor Beginn der Dialysepflichtigkeit erstmals manifestiert hatte und/oder bei denen eine positive Familienanamnese bzgl. eines RLS vorlag, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

4.2 Untersuchungsablauf

Allen Probanden wurde jeweils vor Beginn der Dialyse nüchtern nach 2-tägigem Dialyseintervall Blut entnommen, aus dem am selben Tag im Labor der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen der Plasmagesamt-homocysteinspiegel und zusätzlich mit den entsprechenden Standardmethoden folgende Parameter bestimmt wurden: P(lasma)-Kreatinin (mg/dl), P-Harnstoff-N (mg/dl), S(erum)-Vitamin B12 (ng/l), S-Folsäure (µg/l), S-intaktes Parathormon (pg/ml), Hb (g/dl), P-Eisen (µmol/l), S-Ferritin (µg/l, P-Phosphat (mmol/l), P-Calcium (mmol/l), P-Magnesium (mmol/l) und P-Albumin (g/dl).
Die Patienten, bei denen nach den entsprechenden Kriterien sicher ein RLS vorlag, wurden zusätzlich mittels der International-RLS-Severity-Scale bezüglich der Intensität ihrer Beschwerden untersucht, alle Probanden wurden außerdem mittels des PSQI- Fragebogens hinsichtlich ihrer Schlafqualität befragt.

4.3 Ethik

Die Ethikkommission der Georg-August-Universität genehmigte die Studie unter der Antragsnummer 9/10/04 am 9.11.2004. Eine wesentliche Grundlage bildete dabei die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki, 2004).

4.4 Labordatenanalysen

Die Analyse der von den Probanden gewonnenen Blutproben erfolgte im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen nach den üblichen Standardmethoden. Lediglich die Bestimmung des Serum-Parathormonspiegels fand im Nephrologischen Labor der Universitätsmedizin Göttingen statt. Die Bestimmung der Gesamthomocystein-konzentration im Plasma erfolgte mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay. Der Hämoglobin-Wert wurde photometrisch bestimmt, ebenso wie die Plasmakonzentrationen von Magnesium, Calcium und Phosphat nach entsprechendem Zusatz von Komplexbildnern. Die Serumkonzentrationen von Folsäure, Ferritin, Vitamin B12 und Parathormon wurden mittels Immunoessay Elecsys der Firma Roche gemessen, die Plasma-Albuminkonzentration wurde mittels Bromcresolgrün-Methode bestimmt, die Plasma-Harnstoffkonzentration mittels Urease-Methode, der Plasma-Eisenspiegel wurde durch die Indikator-Methode mit Ferrozin ermittelt, die Plasma-Kreatininkonzentration wurde enzymatisch bestimmt.

4.5 Erhebungsinstrumente

4.5.1 International Restless Legs Syndrome Severity Scale

(RLS-Schweregrad-Beurteilungs-Skala der internationalen RLS-Studiengruppe)

Bei der International-RLS-Severity-Scale (Anhang 2) handelt es sich um eine von der IRLSSG eingeführte Selbsteinschätzungsskala-Skala mit zehn vom Patienten zu beantwortenden Fragen (Walters und die IRLSSG 2003).

Die Fragen beziehen sich auf das Ausmaß der erlebten allgemeinen Beeinträchtigung durch das RLS, das Ausmaß des Bewegungsdranges, das Ausmaß der Tagesmüdigkeit, die Häufigkeit der Beschwerden, das Ausmaß der Auswirkungen auf das soziale Leben des Betroffenen und den Einfluss auf die Stimmungslage.
Es gibt zu jeder Frage fünf Antwortmöglichkeiten: 0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, bzw. 4 = sehr stark. Zur Auswertung des Fragebogens werden die Punktwerte der Antworten der zehn Einzel-Fragen addiert, ein Gesamtpunktwert von 0 bis 40 Punkten ist möglich. Bei einem Punktwert von 1 bis 10 Punkten ist von

einem leichten Schweregrad des RLS auszugehen, von einer mäßigen Ausprägung bei einem Punktwert von 11 bis 20 Punkten, einem starken Ausprägungsgrad des RLS bei einem Punktwert von 21 bis 30 Punkten und von einem sehr starken RLS bei einem Punktwert von 31 bis 40 Punkten. Die Schweregrad-Skala (intervallskaliert) weist eine sehr hohe Interraterreliabilität auf, die Validität ist gut.

4.5.2 Pittsburgh-Sleep-Quality-Index

(Pittsburgh-Schlaf-Qualitäts-Index)

Der Pittsburgh-Sleep-Quality-Index (PSQI) wurde 1989 von Buysse et al. entwickelt, es handelt sich um einen Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität in den letzten vier Wochen vor Beantwortung des Fragebogens. Die deutsche Version des PSQI (Anhang 3) bezieht sich auf einen Zeitraum von 2 Wochen vor Beantwortung des Fragebogens (Riemann et Backhaus 1996). Der Fragebogen wird dem Patienten vorgelegt, die Durchführungsanweisung befindet sich auf der ersten Seite.

Der PSQI umfasst 18 Fragen zur Selbstbeurteilung sowie 5 Fragen zur Fremdbeurteilung des Schlafes durch einen eventuell vorhandenen Bettpartner. Letztere gehen allerdings in die quantitative Auswertung des Fragebogens nicht mit ein, haben aber ggf. zusätzlichen diagnostischen Wert. Es wird mit den 18 Selbstbeurteilungs-Items retrospektiv nach der Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, der subjektiven Einschätzung der Schlafqualität, den gewöhnlichen Schlafzeiten, der Einschlaflatenz und Schlafdauer, der Einnahme von Schlafmedikamenten sowie nach Tagesmüdigkeit gefragt. Die 18 Items werden dann sieben Komponenten wie folgt zugeordnet:

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität (1 Item)
Komponente 2: Schlaflatenz (2 Items)
Komponente 3: Schlafdauer (1 Item)
Komponente 4: Schlafeffizienz (wird aus 3 Items errechnet)
Komponente 5: Schlafstörungen (9 Items)
Komponente 6: Schlafmittelkonsum (1 Item)
Komponente 7: Tagesmüdigkeit (2 Items).

Diese sieben Komponenten können jeweils einen Wert von 0 bis 3 Punkten annehmen. Der Gesamtpunktwert (intervallskaliert) ergibt sich aus der Addition der Komponentenwerte und kann zwischen 0 und 21 Punkten betragen. Ein höherer Punktwert entspricht einer höheren Ausprägung der Schlafstörung und somit einer geringeren Schlafqualität. Für die Auswertung steht ein gesondertes Blatt zur Verfügung (Anhang 4). Es existiert ein in der Originalarbeit von Buysse et al. aufgrund der Klassifikation von Schlafgestörten und Schlafgesunden empirisch bestimmter Cut-off-Wert von fünf Punkten, wodurch eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer vorgenommen werden kann.
Der PSQI besitzt eine gute diagnostische Validität in Bezug auf Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit polysomnographischen Daten und Schlaf-tagebuchaufzeichungen von Patienten sowie eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Backhaus et al. 2002).

4.6. Statistische Methoden

Sämtliche Analysen wurden mit dem Statistik-Programm SPSS 17.0 für Windows berechnet. Die statistische Auswertung wurde in Absprache mit der Abteilung für Medizinische Informatik konzipiert.

Auswertung der Laborparameter im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne RLS:
Eine Überprüfung der Normalverteilungsvoraussetzung sämtlicher in die Analyse einbezogenen Laborparameter mittels des Kolmororov-Smirnov-Tests ergab keinerlei bedeutsame Abweichungen in den beiden untersuchten Gruppen (Patienten mit RLS vs. Patienten ohne RLS), so dass im Weiteren parametrische Verfahren angewandt wurden.
Zunächst wurden für jeden der zu untersuchenden Laborwerte in den beiden Patientengruppen mit und ohne RLS deskriptiv die Mittelwerte mit Standardfehler (SEM, standard error of the mean = Standardfehler des arithmetischen Mittels) dargestellt und anschließend ein 2-Stichproben-t-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0.05$ festgesetzt.
Weiterhin wurde eine Korrelationsanalyse (Pearson) für die Konzentration des Homocysteins bzgl. der Zugehörigkeit der Probanden zu einer der beiden

Untersuchungsgruppen durchgeführt. Die Testung erfolgte einseitig, da der vermutete Zusammenhang in Form einer gerichteten Hypothese in Bezug auf Homocystein formuliert war, nämlich insofern, als dass von einer höheren Homocysteinkonzentration in der Patientengruppe mit RLS ausgegangen wurde. Zusätzlich erfolgten Korrelationsanalysen (Pearson) der Parameter Folsäure, Vitamin B12, Alter und Geschlecht der Probanden bzgl. des Homocysteinspiegels.
Im Folgenden wurde ein vermuteter moderierender Einfluss der Plasmaalbumin-konzentration auf die Gesamthomocysteinkonzentration mittels einer Partial-korrelationsanalyse geprüft.

Auswertung der Fragebögen:
Es wurden zunächst die Mittelwerte der PSQI-Scores in den Patientengruppen mit und ohne RLS zunächst vergleichend deskriptiv mit Standardfehler dargestellt, anschließend wurde für die Mittelwerte des PSQI-Gesamtscores sowie auch für die Mittelwerte der einzelnen Subitems eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0.05$ festgesetzt. Danach erfolgte innerhalb der Patientengruppe mit RLS eine Korrelationsanalyse (Pearson) für die erreichten Punktwerte auf der International-RLS-Severity-Scale bezüglich des PSQI-Gesamtscore sowie der einzelnen Subitems des PSQI, die Signifikanztestung erfolgte aufgrund der zuvor gewonnenen Ergebnisse einseitig. In einer weiteren Korrelationsanalyse (Pearson) wurde zudem nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Laborparametern und dem PSQI-Gesamtscore als Maß für die allgemeine subjektive Schlafqualität der Probanden gesucht. Zusätzlich wurde eine Unterteilung der Probanden in zwei Gruppen von „guten“ und „schlechten“ Schläfern gemäß PSQI-Score vorgenommen und es wurden die Mittelwerte der Laborwerte mit Standardfehler mittels Varianzanalyse (ANOVA) zwischen diesen Gruppen verglichen. Danach erfolgte nochmals eine Varianzanalyse zum Vergleich der Mittelwerte der Laborparameter zwischen „guten“ und „schlechten“ Schläfern innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Vorliegen eines RLS. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0.05$ festgesetzt. Ergänzend wurde bzgl. einiger ausgewählter Laborparameter eine Korrelationsanalyse (Pearson) durchgeführt, um nach einer Korrelation der Laborwerte mit dem International-RLS-Severity-Scale-Punktwert als Maß für den Schweregrad des RLS zu suchen.

5. Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Studienpopulation

Für die Studie wurden insgesamt 52 hämodialysepflichtige Probanden rekrutiert, davon 26 RLS-betroffene Patienten (18 Frauen, 8 Männer im Alter von 34 bis 87, im Mittel 67 ± 13 Jahren) sowie 26 Kontrollprobanden (14 Frauen, 12 Männer im Alter von 25 bis 86, im Mittel 67 ± 15 Jahren). Von allen in die Studie eingeschlossenen Probanden konnten die Daten für die Untersuchung verwendet werden, in einzelnen Fällen waren z.B. aufgrund von Laborfehlern (etwa durch Hämolyse) nicht alle zu untersuchenden Parameter für die Auswertung verfügbar.

5.2 Laborparameter von RLS-/Nicht-RLS-Patienten im Vergleich

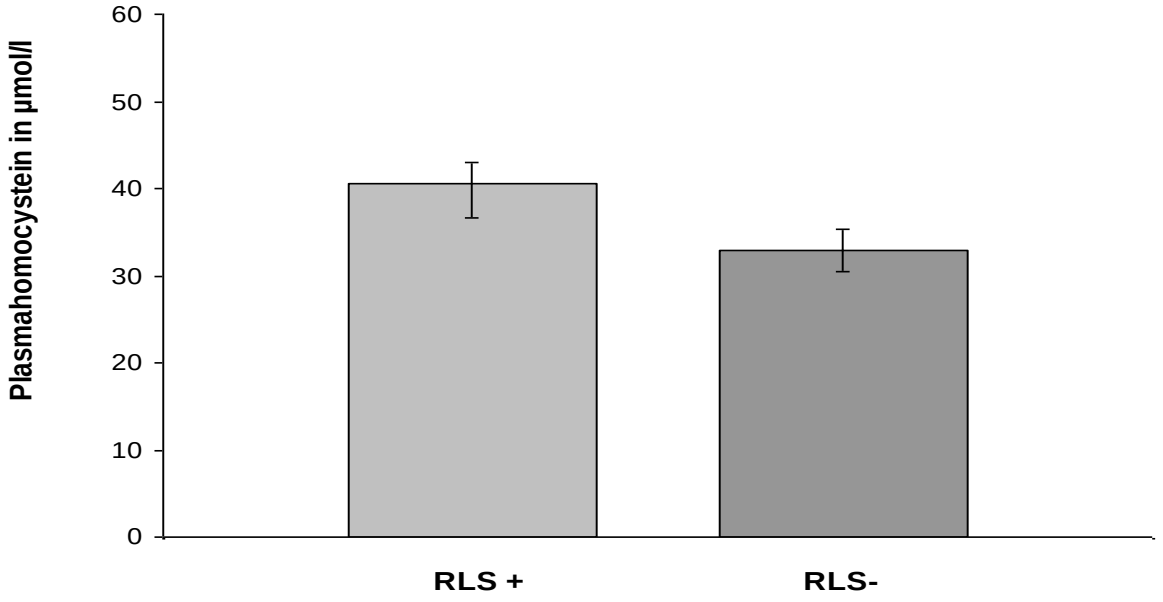
Die Mittelwerte ± SEM (standard error of the mean = Standardfehler des arithmetischen Mittels) der Plasmakonzentration von Homocystein sowie der Labor-Parameter P-Kreatinin, P-Harnstoff, P-Magnesium, P-Eisen, S-Ferritin, P-Phosphat, S-Parathormon, und P-Calcium wurden zwischen den beiden Gruppen der dialysepflichtigen Patienten mit (RLS+) und ohne Vorliegen eines RLS (RLS-) verglichen (Tab. 2).
Die Ergebnisse des t-Tests ergaben bei gemäß den vorliegenden Arbeitshypothesen einseitiger Testung für keinen der untersuchten Laborwerte einen signifikanten Gruppenunterschied.

Tabelle 2: **Mittelwerte ± SEM der Laborwerte in den beiden Patientengruppen**

		N	Mittelwert incl SEM	Min Max	Signifikanz der Gruppen-Unterschiede (1-seitig)	T
Hämoglobin (g/dl)	RLS -	26	11,59± 0,22	9,70/13,60	p=0,224	-0,767
	RLS +	26	11,85± 0,25	8,80/14,40		
Harnstoff (mg/dl)	RLS -	26	54,42± 3,25	25,00/91,00	p=0,347	-0,397
	RLS +	26	56,19± 3,06	30,00/87,00		
Kreatinin (mg/dl)	RLS -	26	7,96± 0,75	2,10/16,10	p=0,205	0,833
	RLS +	26	7,19± 0,53	2,30/13,20		
Homocystein (µmol/l)	RLS -	26	32,94± 2,43	16,70/70,90	p=0,053	-1,652
	RLS +	26	40,49± 3,87	19,20/101,20		
Ferritin (µg/l)	RLS -	26	519,15± 75,73	23,00/1366,00	p=0,362	0,357
	RLS +	25	484,88± 58,10	72,00/1008,00		
Eisen (µg/l)	RLS -	26	11,49± 1,12	4,40/28,60	p=0,387	-0,290
	RLS +	26	11,95± 1,16	4,50/36,00		
Parathormon (pg/ml)	RLS -	26	231,04± 32,48	0,00/818,00	p=0,345	-0,401
	RLS +	23	253,04± 45,38	0,00/837,00		
Magnesium (mmol/l)	RLS -	25	0,93± 0,03	0,51/1,24	p=0,466	0,087
	RLS +	22	0,93± 0,04	0,51/1,25		
Phosphat (mmol/l)	RLS -	26	1,64± 0,08	0,91/2,44	p=0,14	-1,095
	RLS +	26	1,80± 0,12	0,91/3,75		
Calcium (mmol/l)	RLS -	26	2,27± 0,04	1,75/2,58	p=0,45	0,127
	RLS +	26	2,26± 0,05	1,60/2,78		

Für das Plasmagesamthomocystein zeigte sich jedoch ein klarer Trend (p=0.053) in der Weise, dass RLS-betroffene Dialysepatienten im Mittel höhere Homocysteinwerte aufwiesen als nicht betroffene Patienten. Ausnahmslos alle Patienten wiesen einen Plasmahomocysteinspiegel oberhalb der Norm (Referenzwert 5-15 µmol/l) auf (Abb. 3).

<u>Abbildung 3:</u> Mittelwerte ± SEM der Plasmahomocysteinkonzentration in den beiden Patientengruppen



Daher wurde dieser Zusammenhang in einer Korrelationsanalyse (Pearson) weiter untersucht, wobei sich auch hier ein Trend, aber kein signifikanter korrelativer Zusammenhang (r=0.227; p=0.052) zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Gesamthomocysteinkonzentration im Plasma zeigte. Es wurde dann ergänzend ein vermuteter Einfluss von Albumin auf einen oder beide dieser Faktoren mittels einer Partialkorrelationsanalyse untersucht, da sich in einigen Arbeiten anderer Autoren zum einen Hinweise ergaben für eine intraindividuelle Abhängigkeit des Homocysteinspiegels vom Serumalbuminspiegel, z.B. während der Schwangerschaft (Walker MC et al. 1999), und sich bei anderen Untersuchungen (Vychytil et al. 1999) außerdem eine Beeinflussung des Verhältnisses von gebundenem zu freiem und somit wahrscheinlich biologisch aktivem Homocystein durch den Albuminspiegel fand. Nachdem die durch Albumin bedingte Fehlervarianz als Kovariante berücksichtigt wurde, zeigte sich bei einseitiger Testung ein signifikanter, korrelativer Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit der Probanden und der Homocysteinplasmakonzentration (r=0.246; p=0.045). Die Mittelwerte der Albuminspiegel zeigten in den Patientengruppen mit und ohne RLS keine signifikanten Unterschiede (3.89 ± 0.07 (SEM) g/dl vs. 3.93 ± 0.06 (SEM) g/dl, p=0.678).

Ferner wurde der Einfluss der Faktoren Alter und Geschlecht, des Serumspiegels von Vitamin B12 und Folsäure sowie des Plasma-Albuminspiegels auf die Plasmagesamthomocysteinkonzentration der Probanden mittels einer Korrelationsanalyse (Pearson) überprüft (Tab. 3). Für die Faktoren Alter und Geschlecht der Patienten ließ sich keine bedeutsame Korrelation zur Höhe des Homocysteinspiegels nachweisen, ebenso wenig für den Albuminspiegel.

Tabelle 3: Korrelationen von Alter, Geschlecht, Folsäure-, Vit. B12- sowie Albumin- Spiegel zu Homocystein

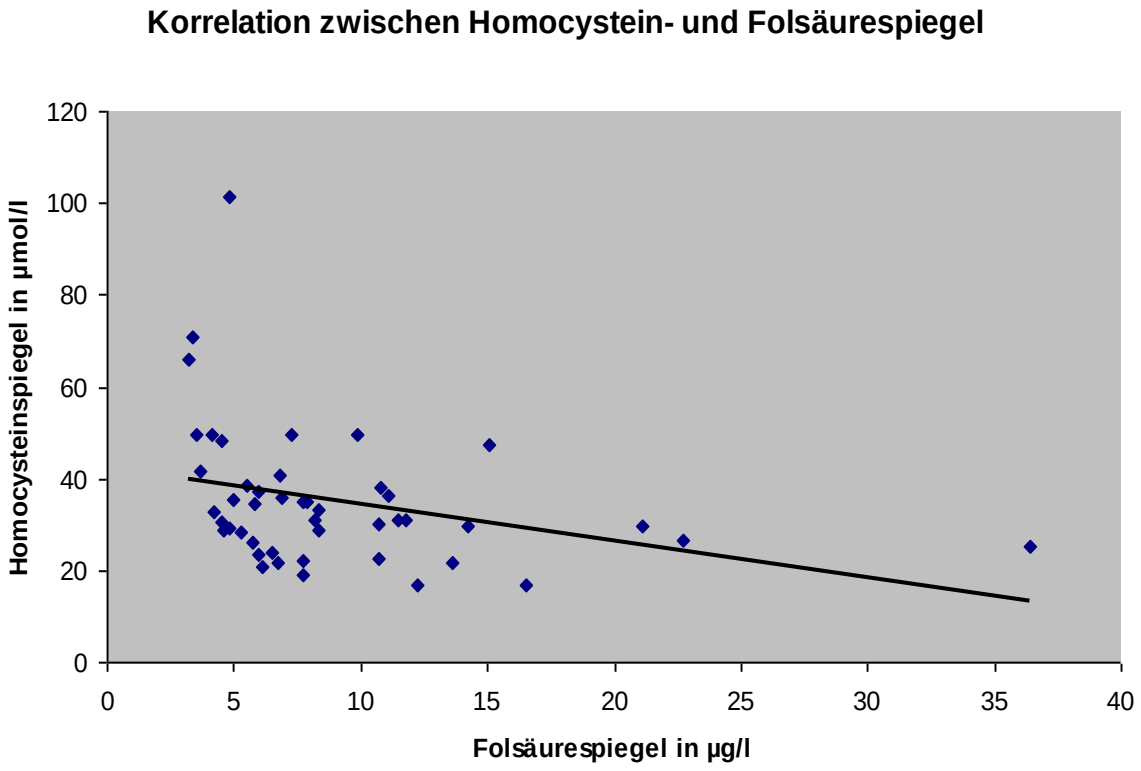
	Korrelationskoeffizient r	**Signifikanz p (2-seitig)**
Alter	0,010	0,944 ns
Geschlecht	0,041	0,774 ns
Vitamin B12	-0,063	0,680 ns
Folsäure	-0,320	0,030*
Albumin	0,140	0,332 ns

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

ns Die Korrelation ist nicht signifikant

Der Plasmahomocysteinspiegel korrelierte allerdings signifikant negativ mit der Höhe des Serumfolsäurespiegels (Abb. 4), nicht jedoch mit der des Vitamin-B12-Serum-Spiegels der Probanden. Die Mittelwerte der Serumfolsäurespiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit RLS und ohne RLS (9.11 ± 1.62 µg/l vs. 8.73 ± 1.0 µg/l, p=0.418).

Abbildung 4:

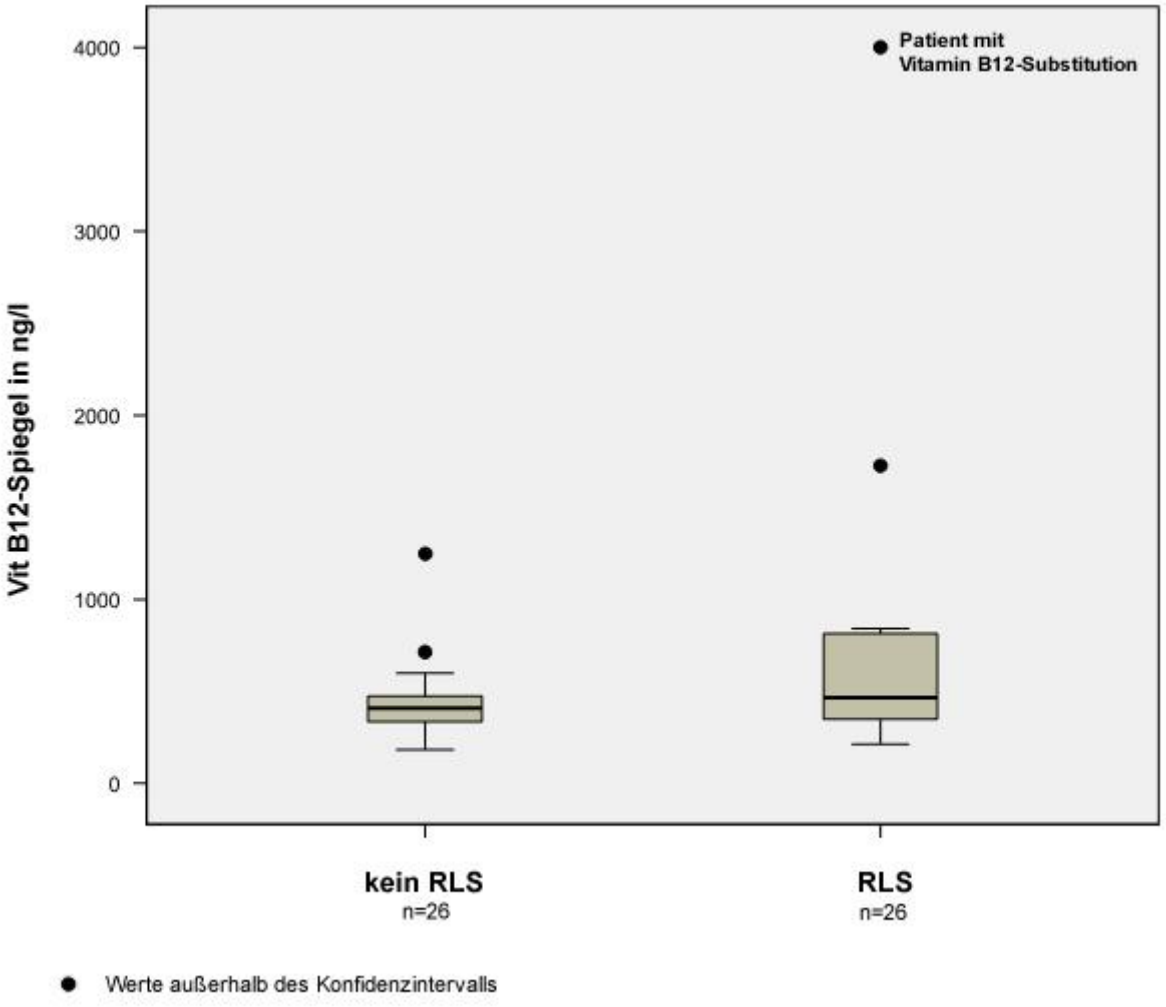


Bezüglich der Mittelwerte der Serumkonzentrationen von Vitamin B12 fand sich ein Trend insofern, als die Vitamin-B12-Spiegel sich in der RLS-Gruppe im Mittel höher (733.95 ± 188.24 ng/l vs. 436.35 ± 39.81 ng/l, p=0.088) zeigten als in der Nicht-RLS-Gruppe.

Dieser Trend ist jedoch vermutlich durch die Substitutionsbehandlung eines Patienten in der RLS-Gruppe entstanden. Diese Behandlung mit Vitamin B12 führte zu einem extrem hohen Vitamin-B12-Spiegel (mit 4000 ng/l fast viermal so hoch wie der Maximalwert in der Vergleichsgruppe). Nachdem dieser Wert bei der Analyse außer Acht gelassen wurde (Abb. 5), waren die Gruppenunterschiede vernachlässigbar (p=0.138).

Abbildung 5:

Box-Plots der Vitamin-B12-Spiegel in den Patientengruppen mit und ohne RLS



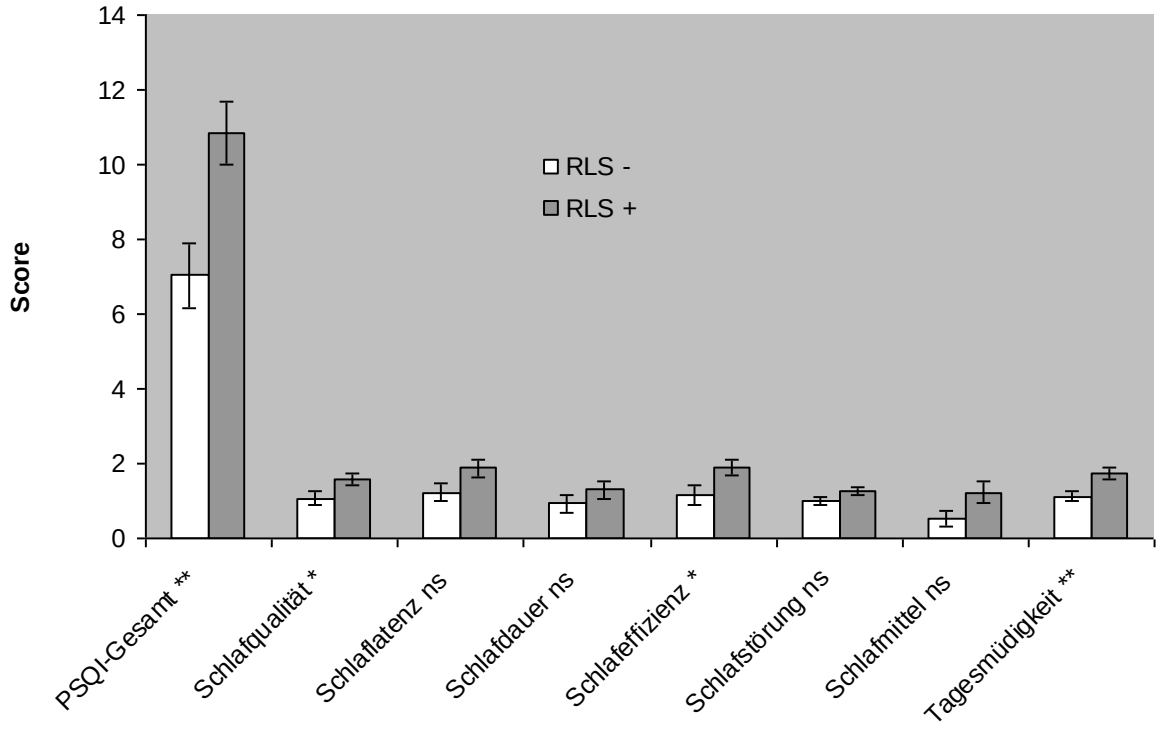
5.3 Untersuchungen zur subjektiven Schlafqualität

5.3.1 Subjektive Schlafqualität bei RLS/Nicht-RLS-Patienten

Von den 52 untersuchten Patienten wiesen nur 15 (29%) eine „gute“ subjektive Schlafqualität mit einem PSQI-Summenscore ≤ 5 auf, alle anderen litten in unterschiedlichem Maße an Beeinträchtigungen der subjektiven Schlafqualität.

Die Mittelwerte incl. Standardabweichungen der PSQI-Gesamtscores sowie der Unterscores wurden zwischen den Gruppen der dialysepflichtigen Patienten mit (RLS +) und ohne (RLS -) Vorliegen eines RLS verglichen (Tab. 4 und Abb. 6).

Abbildung 6: **Mittelwerte ± SEM des PSQI-Gesamtscores sowie der Subitems in den Patientengruppen mit und ohne RLS**



** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$; ns=nicht signifikant (ANOVA 2-seitig)

Tabelle 4: Mittelwerte ± SEM des PSQI-Gesamtscores sowie der Subitems in den Patientengruppen mit und ohne RLS

		Mittelwert ± SEM	Signifikanz der Gruppenunterschiede ANOVA	F-Wert
PSQI Gesamtscore	RLS -	7,04± 0,87	p=0,003	10,086
	RLS +	10,85± 0,83		
Schlafqualität	RLS -	1,08± 0,16	p=0,024	5,382
	RLS +	1,58± 0,15		
Schlaflatenz	RLS -	1,23± 0,22	p=0,054	3,899
	RLS +	1,88± 0,24		
Schlafdauer	RLS -	0,92± 0,23	p=0,251	1,347
	RLS +	1,31± 0,24		
Schlafeffizienz	RLS -	1,15± 0,25	p=0,033	4,818
	RLS +	1,88± 0,22		
Schlafstörung	RLS -	1,00± 0,1	p=0,064	3,592
	RLS +	1,27± 0,1		
Schlafmittel	RLS -	0,54± 0,22	p=0,056	3,843
	RLS +	1,23± 0,27		
Tagesmüdigkeit	RLS -	1,12± 0,14	p=0,003	9,552
	RLS +	1,73± 0,14		

Der PSQI-Summenscore der RLS-Gruppe lag im Mittel bei 11 Punkten, in der Nicht-RLS-Gruppe dagegen bei 7 Punkten, die Mittelwerte beider Gruppen also über dem CUT-OFF-Wert von 5 Punkten für die Einteilung in gute/schlechte Schläfer. In der Gruppe der RLS-Betroffenen fanden sich nur 3 Patienten (einer mit einem nach RLS-Severity-Scale leichten und zwei mit einem mittelgradigen Schweregrad der Erkrankung), die eine „normale“ Schlafqualität mit einem PSQI-Summenscore ≤ 5 Punkte aufwiesen, in der Nicht-RLS-Gruppe waren dies immerhin 12 Patienten.

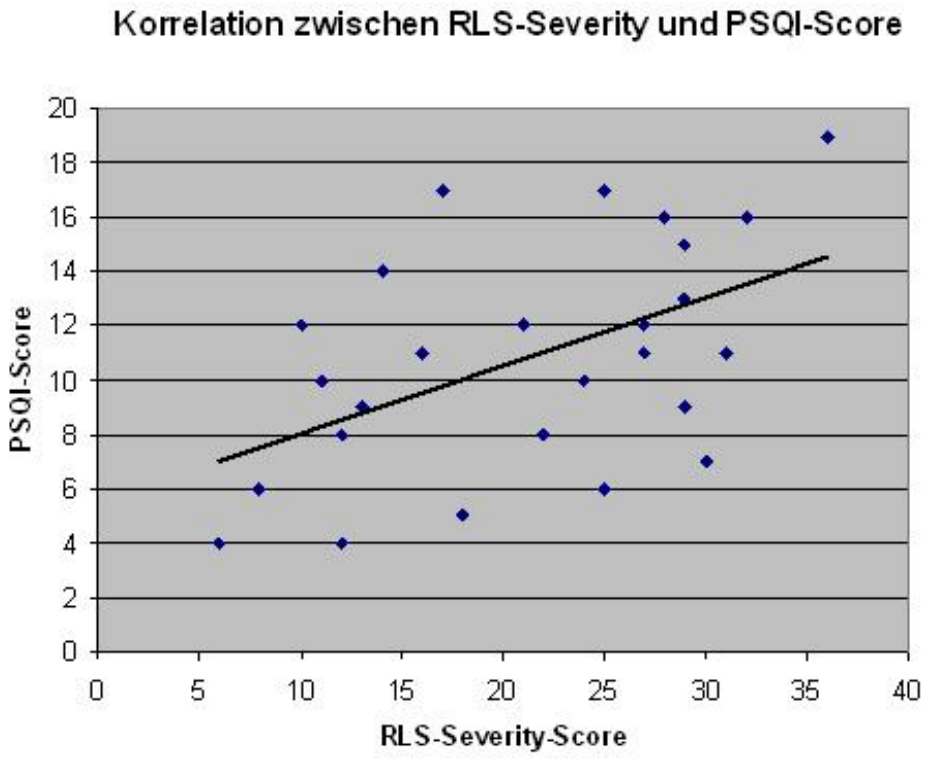
Eine relevante Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität trat somit in der Gruppe der RLS-Patienten 1,6 mal häufiger auf als in der Nicht-RLS-Gruppe. In der Varianzanalyse ergaben sich für den PSQI-Gesamtscore sowie für die Unterscores in den Bereichen Schlafqualität (p=0.024), Schlafeffizienz (p=0.033) und Tagesmüdigkeit (p=0.003) bedeutsame Gruppenunterschiede insofern, als die Patienten mit Vorliegen eines RLS signifikant höhere Scores erzielten und somit

deutlicher in den entsprechenden Bereichen beeinträchtigt waren als die Patienten ohne RLS. Für die Bereiche Schlaflatenz (p= 0.054), Schlafstörung (p= 0.064) und Schlafmittelgebrauch (p= 0.056) zeigte sich jeweils ein Trend zu einer stärkeren Beeinträchtigung der RLS-Patienten im Vergleich zu den Nicht-RLS-Betroffenen, lediglich im Bereich Schlafdauer war keinerlei relevanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festzustellen.

5.3.2 Korrelation zwischen RLS-Schweregrad und subjektiver Schlafqualität

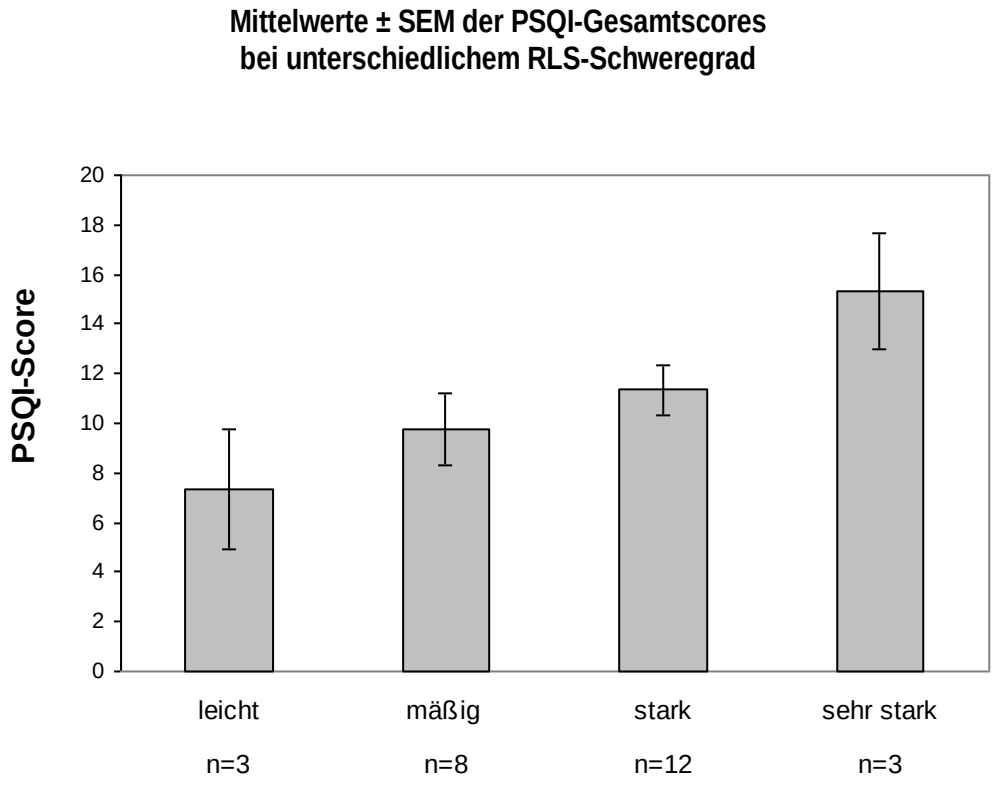
Von den 26 RLS-betroffenen Dialysepatienten litten nach der Auswertung der RLS-Severity-Scale gemäß der Definition 3 Patienten an einer leichten, 8 Patienten an einer mäßigen, 11 Patienten an einer starken und 4 Patienten an einer sehr starken Ausprägung der Erkrankung. In der Korrelationsanalyse war mit zunehmendem Schweregrad des RLS auch eine Zunahme des PSQI-Gesamtscores zu beobachten (r= 0.510; p= 0.004) (Abb. 7).

Abbildung 7:



Von den Patienten mit stark bzw. sehr stark ausgeprägten RLS-Beschwerden litten dabei alle an einer Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität, bei den Patienten mit einer leichten bzw. mäßigen Ausprägung des Krankheitsbildes jeweils nur zwei Drittel. Bei den sehr stark betroffenen Patienten lag der PSQI-Score bei durchschnittlich 15 ± 2.33 Punkten, bei den stark betroffenen Patienten bei 11 ± 1.02 Punkten, bei einer mäßigen Ausprägung des Krankheitsbildes bei 10 ± 1.43 Punkten und bei einer leichten Ausprägung bei 7± 2.4 Punkten (Abb. 8).

Abbildung 8:



Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen einem zunehmenden Schweregrad des RLS und Zunahme der Beeinträchtigungen vor allem in den Bereichen Schlafqualität (r=0.337; p=0.046), Schlaflatenz (r=0.346, p=0.042) und Schlafmittelgebrauch (r=0.422, p=0.016) bei einseitiger Testung. Ein dementsprechender Trend ergab sich für die Bereiche Schlafeffizienz (r=0.286, p= 0.078) und Tagesmüdigkeit (r=0.321, p=0.055). Kein signifikanter korrelativer Zusammenhang fand sich für die Bereiche Schlafdauer (r=0.238, p=0.121) und Auftreten von Schlafstörungen (r=0.126, p=0.269) (Tab. 5).

Tabelle 5: Korrelation des PSQI-Gesamtscore sowie der Unterscores zum RLS-Severity-Score

	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p (einseitig)
PSQI	0,510	0,004
Schlafqualität	0,337	0,046
Schlaflatenz	0,346	0,042
Schlafdauer	0,238	0,121
Schlafeffizienz	0,286	0,078
Schlafstörung	0,126	0,269
Schlafmittel	0,422	0,016
Tagesmüdigkeit	0,321	0,055

5.3.3 Laborwerte und subjektive Schlafqualität

In einer Korrelationsanalyse wurde nach einem möglichen Zusammenhang zwischen den erhobenen Laborparametern und dem PSQI-Gesamtscore als Maß für die allgemeine subjektive Schlafqualität der Probanden gesucht. Es ergaben sich dabei zunächst keine signifikanten Zusammenhänge (Tab. 6). Auch für die Faktoren Alter (r=0.002, p=0.988) und Geschlecht (r= -0.135, p=0.341) der Probanden zeigte sich kein signifikanter korrelativer Zusammenhang mit dem PSQI-Gesamtscore.

Tabelle 6: Korrelation zwischen Laborwerten und PSQI-Gesamtscore der Probanden

	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p (2-seitig)
Hb	0,031	0,825 ns
Harnstoff	0,053	0,707 ns
Kreatinin	-0,138	0,328 ns
Homocystein	-0,164	0,247 ns
Ferritin	0,000	0,998 ns
Eisen	0,237	0,091 ns
Parathormon	0,160	0,272 ns
Magnesium	-0,091	0,541 ns
Phosphat	0,090	0,524 ns
Calcium	0,010	0,944 ns
Albumin	0,144	0,501 ns

Bei Unterteilung aller Patienten in „gute“ und „schlechte Schäfer“ gemäß dem PSQI-Cut-Off-Wert fand sich allerdings in einer Varianzanalyse ein signifikant (p=0.028) höherer Parathormonspiegel in der Gruppe der „schlechten“ Schläfer (280.53 ± 35.51 pg/ml) als in der Gruppe der „guten“ Schläfer (152.6 ± 26.6 pg/ml) (Tab. 7). Bzgl. der anderen untersuchten Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 7: Mittelwerte ± SEM der Laborwerte bei „guten“ und „schlechten“ Schläfern

		N	Mittelwert incl SEM	Min Max	Signifikanz der Gruppenunterschiede (ANOVA)	F-Wert
Hämoglobin (g/dl)	gut	15	11,73± 0,28	10,50/14,40	p=0,972	0,001
	schlecht	37	11,71± 0,21	8,80/13,90		
Harnstoff (mg/dl)	gut	15	55,07± 4,66	31,00/91,00	p=0,945	0,005
	schlecht	37	55,41± 2,51	25,00/87,00		
Kreatinin (mg/dl)	gut	15	7,97± 0,92	4,00/15,00	p=0,595	0,286
	schlecht	37	7,42± 0,53	2,00/16,00		
Homocystein (µmol/l)	gut	15	39,63± 5,64	16,70/101,20	p=0,430	0,632
	schlecht	37	35,54± 2,36	16,80/87,80		
Ferritin (µg/l)	gut	15	545,80± 86,83	23,00/1230,00	p=0,561	0,343
	schlecht	36	484,25± 57,36	72,00/1366,00		
Eisen (µg/l)	gut	15	11,73± 1,62	5,30/28,60	p=0,997	0,000
	schlecht	37	11,72± 0,92	4,40/36,00		
Parathormon (pg/ml)	gut	15	152,60± 26,60	0,00/553,00	p=0,028	5,121
	schlecht	34	280,53± 35,51	0,00/837,00		
Magnesium (mmol/l)	gut	14	0,93± 0,03	0,74/1,14	p=0,932	0,007
	schlecht	33	0,93± 0,03	0,51/1,25		
Phosphat (mmol/l)	gut	15	1,67± 0,12	0,91/2,39	p=0,656	0,201
	schlecht	37	1,74± 0,09	0,91/3,75		
Calcium (mmol/l)	gut	15	2,23± 0,05	1,90/2,58	p=0,460	0,555
	schlecht	37	2,28± 0,04	1,60/2,78		
Albumin (g/dl)	gut	15	3,90± 0,72	3,40/4,20	p=0,912	0,012
	schlecht	35	3,91± 0,60	3,20/4,50		

Bei getrennter Betrachtung der Patienten mit und ohne RLS zeigten die „schlechten“ Schläfer bei den nicht von RLS betroffenen Patienten ebenfalls höhere Parathormonwerte (275.64 ± 53.44 vs. 179 ± 28.29 pg/ml) als die „guten“ Schläfer, der Unterschied ereichte aber keine statistische Signifikanz (p=0.141), bei den RLS-betroffenen Patienten ergab sich hier statistisch ein entsprechender Trend (283.95 ± 48.52 vs. 47 ± 13.65 pg/ml, p=0.078). Zusätzlich wiesen die die „schlechten “ Schläfer unter den RLS-Patienten signifikant niedrigere Ferritinwerte auf als die „guten“ Schläfer (440.14 ± 59.23 vs. 813 ± 79.38 µg/l, p=0.034), wogegen in der Patientengruppe ohne RLS der Ferritinspiegel in der Gruppe der „schlechten“ Schläfer sogar höher war als in der Gruppe der „guten“ Schläfer (553.57 ± 115.18 vs. 479 ± 98.38 µg/l, p=0.633), wenn auch statistisch nicht signifikant.

5.3.4 Korrelation zwischen RLS-Schweregrad und Laborwerten

Aufgrund der bereits gewonnen Ergebnisse hinsichtlich möglicher Zusammenhänge von Schlafqualität und Laborwerten einerseits sowie dem Auftreten eines RLS und bestimmten Laborwerten andererseits wurde ergänzend bzgl. einiger ausgewählter Laborparameter (Plasmagesamthomocystein, Serumferritin sowie -parathormon) eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um nach einer Korrelation der Laborwerte mit dem RLS-Severity-Punktwert als Maß für den Schweregrad des RLS zu suchen. Es fand sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang (Tab. 8).

Tabelle 8: Korrelation zwischen Laborwerten und RLS-Severity-Punktwert

	Korrelationskoeffizient r	**Signifikanz p (2-seitig)**
Homocystein	-0,186	0,363 ns
Ferritin	-0,185	0,377 ns
Parathormon	0,180	0,410 ns

6. Diskussion

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels wird zunächst auf das Thema Homocystein und urämisches RLS eingegangen, im zweiten auf die Daten zur subjektiven Schlafqualität und RLS bei Dialysepatienten. Die in Kapitel 5 dargestellten Ergebnisse werden im Hinblick auf die vorhandene Literatur diskutiert und kritisch bewertet, es wird außerdem ein Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze gegeben.

6.1 Homocystein und urämisches RLS

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob evtl. eine erhöhte Plasmakonzentration der exzitatorischen Aminosäure Homocystein mit dem Auftreten eines RLS bei niereninsuffizienten Dialysepatienten in Zusammenhang steht. Zusätzlich wurden die Plasma- bzw. Serumkonzentration von anderen Laborparametern untersucht, die bisher immer wieder mit dem Auftreten von RLS sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nicht niereninsuffizienten Patienten in Verbindung gebracht wurden, zu denen je nach Studie jedoch zum Teil widersprüchliche Befunde vorliegen. Walker S et al. fanden 1995 in einer Gruppe von RLS betroffenen Dialysepatienten im Vergleich zu nicht betroffenen höhere Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen, was mit der Beobachtung einhergeht, dass die Häufigkeit von RLS-Beschwerden bei niereninsuffizienten Patienten mit dem Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung steigt. Diskutiert wurden auch immer wieder erniedrigte Eisen- und Ferritinspiegel als Ursache des urämischen RLS. Frühere Studien (Roger et al. 1991) fanden z.B. eine Korrelation zwischen erniedrigten Hämoglobin- und Erythrozytenkonzentrationen und dem Auftreten von RLS bei niereninsuffizienten Dialysepatienten. In anderen Untersuchungen (Collado-Seidel et al. 1998, Winkelman et al. 1996, Siddiqui et al. 2005) ließen sich diese Zusammenhänge dagegen nicht reproduzieren, in der Studie von Collado-Seidel zeigte sich dagegen eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines RLS und verminderten Parathormonwerten. Andere Autoren fanden erhöhte Spiegel von Serumcalcium (Kawauchi et al. 2006) bzw. -phosphat (Takaki et al. 2003) bei Vorliegen eines RLS.

In unserem Kollektiv von 52 hämodialysepflichtigen Patienten fand sich für die Mittelwerte der Parameter Hämoglobin, P-Eisen, S-Ferritin, P-Calcium, P-Magnesium, P-Kreatinin, P-Harnstoff, P-Phosphat und S-Parathormon, S-Vit B12 und S-Folsäure bei zwei- und einseitiger Testung keinerlei signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Vorliegen eines RLS. Bezüglich Homocystein ergab sich bei entsprechend der gerichteten Arbeitshypothese einseitiger Testung ein deutlicher Trend zu einer höheren Homocysteinplasmakonzentration bei RLS-betroffenen Patienten im Vergleich zu den nicht RLS-betroffenen Patienten.

Es müssen dabei zwei Faktoren berücksichtigt werden: Bei der hier angewendeten Routinebestimmung des Plasmahomocysteins mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay wurde nur der Gesamthomocysteinspiegel, d.h. die Summe aller unterschiedlichen freien und gebundenen Homocysteinfraktionen im Plasma, gemessen. Es kann jedoch vermutet werden, dass hauptsächlich die freien Formen des Homocysteins biologisch aktiv sind. Dabei ist zu erwarten, dass sich aufgrund der Albuminbindung des Homocysteins der prozentuale Anteil von freiem Homocystein zu Gesamthomocystein in Abhängigkeit vom Albuminspiegel der Patienten ändert. Diese Überlegung wird gestützt durch die Ergebnisse einer Untersuchung von 1999 (Vychytil et al.), in der bei peritonealdialysierten Patienten nachgewiesen wurde, dass der Anteil von freiem Homocystein am Gesamthomocystein im Plasma bei Patienten mit einem Albuminwert unterhalb des Gruppenmedians signifikant höher war als bei Patienten mit einem Albuminwert oberhalb des Gruppenmedians. Außerdem hat der Plasmaalbuminspiegel möglicherweise auch Einfluss auf die Gesamthomocysteinkonzentration. In der o.g. Untersuchung von Vychytil et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten mit einem Plasmaalbuminspiegel unterhalb des Gruppenmeridians auch niedrigere Gesamthomocysteinspiegel aufwiesen. In einigen Arbeiten anderer Autoren finden sich Hinweise für eine intraindividuelle Abhängigkeit des Homocysteinspiegels vom Serumalbuminspiegel, z.B. während der Schwangerschaft (Walker MC et al. 1999). Nachdem in unserer Untersuchung der vermutete Einfluss von Albumin in einer Partialkorrelationsanalyse mitberücksichtigt wurde, fand sich ein signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen der Homocysteingesamtkonzentration im Plasma und der Gruppenzugehörigkeit unserer Probanden.

Möglicherweise ist Homocystein ein wichtiger ätiologischer Faktor des urämischen RLS. Denkbar ist, dass Homocystein in erhöhter Konzentration eine Steigerung der

kortikalen Exzitabilität verursacht und hierdurch Symptome eines urämischen RLS auslöst, da sowohl freies Homocystein als auch einige seiner Metaboliten agonistisch am NMDA-Rezeptor wirken (Wuerthele et al. 1982, Olney et al. 1987, Herrling et al. 1989; Lipton et al. 1997). Der NMDA-Rezeptor ist der wichtigste exzitatatorische Rezeptor im ZNS. Neben dopaminergen Substanzen zeigen auch vor allem GABAerge Medikamente und eben auch NMDA-Antagonisten wie z.B. Magnesium und Ketamin positive therapeutische Effekte bei RLS-Patienten (Kapur et Friedman 2002, Hornyak et al. 1998). Interessanterweise scheinen sich gerade die Symptome von Patienten mit urämischem RLS unter dopaminerger Therapie vergleichsweise schlechter zurückzubilden als bei Patienten mit idiopathischem RLS, während unter Clonazepam als GABAergem und somit inhibitorisch wirkendem Medikament ein ähnlich gutes Ansprechen auf die Therapie zu beobachten ist (Enomoto et al. 2008). Diese Fakten könnten dafür sprechen, dass bei Patienten mit urämischem RLS weniger das dopaminerge System beeinträchtigt ist, als dass vielmehr andere exzitatorische bzw. inhibitorische Systeme durch erhöhte Konzentrationen von ZNS-wirksamen körpereigenen Stoffwechselprodukten wie Homocystein ins Ungleichgewicht geraten sind.

Bei der Genese der idiopathischen Form des RLS scheint Homocystein dagegen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. In einer Studie (Bachmann et al. 2008), in der die Plasma-Gesamthomocysteinkonzentrationen von gesunden Kontrollprobanden, Patienten mit idiopathischem RLS und Parkinson-Patienten - jeweils mit und ohne l-Dopa-Medikation - verglichen wurden, konnte keine Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines RLS und erhöhten Homocysteinspiegeln gefunden werden. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied der Plasmahomocystein-konzentrationen zwischen RLS-Patienten mit und ohne l-Dopa-Medikation, was für die hier vorliegende Arbeit insofern von Bedeutung ist, als die jeweilige Medikation unserer Dialyse-Patienten in der Untersuchung nicht berücksichtigt wurde, allerdings gemäß den Ergebnissen der oben genannten Studie auch offensichtlich kein relevanter Einfluss einer eventuellen l-Dopa-Medikation der RLS-Patienten auf den Homocysteinspiegel zu erwarten ist. Bei Patienten mit M. Parkinson wurden vor allem unter Therapie mit hohen Dosen l-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer immer wieder erhöhte Homocysteinspiegel beobachtet. Homocystein ist ein Abbauprodukt von l-Dopa, so dass hierdurch erhöhte

Plasmakonzentrationen bei Patienten, die dieses Medikament erhalten, erklärbar sind, die l-Dopa –Dosis von Parkinson-Patienten ist jedoch meist wesentlich höher als die Dosierungen, die therapeutisch beim RLS eingesetzt werden.
Es wurde teilweise spekuliert, dass erhöhte Homocysteinspiegel selbst kausal mit der Entwicklung der Parkinson-Erkrankung in Zusammenhang stehen (Martignoni et al. 2007), da Homocystein den Dopaminstoffwechsel beeinträchtigt. Auf diese Weise könnte Homocystein theoretisch natürlich auch an der Generierung von RLS-Symptomen beteiligt sein.

6.2 RLS und Schlafqualität bei Dialysepatienten:

Es ist bekannt, dass Schlafstörungen bei niereninsuffizienten Dialysepatienten wesentlich häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung. Bis zu 80 % aller Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz leiden unter entsprechenden Beeinträchtigungen (Walker et. al 1995). Dabei scheint es keinen signifikanten Unterschied zwischen peritoneal- und hämodialysierten Patienten zu geben. (Eryavuz et al. 2008). Am häufigsten werden Ein- und Durchschlafstörungen sowie daraus resultierende Tagesmüdigkeit beklagt. Das Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten ist bei Vorliegen von Schlafstörungen erhöht (Elder et al. 2008).
Die Gründe für das vermehrte Auftreten von Schlafstörungen bei Dialysepatienten sind vielfältig. Angeführt werden u.a. psychoreaktive Effekte, eine denkbare Akkumulation von schlafstörenden Urämietoxinen im Zusammenhang mit typischen Stoffwechselveränderungen, negative Effekte der Begleitmedikation, ein gestörter Schlaf-Wachrhythmus durch die Dialyse-Schichten und Beeinträchtigung durch häufig auftretende Probleme wie Schmerzen, Pruritus, Durst, Dyspnoe und Schlafapnoe sowie eben auch die gehäufte Prävalenz von Restless-Legs-Beschwerden (Hörl et Altmeyer 2004). Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um weitere Risikofaktoren für Schlafstörungen innerhalb dieser Patientenklientel zu identifizieren. In einer Untersuchung von Sabbatini et al. 2002 an Hämodialyse-patienten wiesen vor allem ältere Patienten und Patienten mit einem höheren Parathormonspiegel ein signifikant höheres Risiko für Schlafstörungen auf. In unserem Patientenkollektiv fand sich bzgl. des Alters keine signifikante Korrelation zur subjektiven Schlafqualität (gemessen mittels PSQI-Summenscore), allerdings zeigten sich auch bei unseren Patienten in der Gruppe der „schlechten“ Schläfer

vergleichsweise hohe Parathormonwerte. Über die Gründe für die Assoziation von erhöhten Parathormonwerten und Schlafstörungen kann bisher nur spekuliert werden. Es existieren Studien, in denen sich Schlafstörungen bei Patienten mit sowohl primärem (Mittendorf et al. 2007) als auch sekundärem (Chou et al. 2005) Hyperparathyreoidismus nach Parathyreoidektomie signifikant besserten. Es stellt sich generell die Frage, ob erhöhte Parathormonspiegel selbst den Schlaf negativ beeinflussen oder ob diese Probleme sekundär durch die damit einhergehenden Veränderungen des Calciumstoffwechsels verursacht werden. Letzteres scheint wahrscheinlich, auch wenn pathologische Abweichungen des Parathormonspiegels und somit des Calciumstoffwechsels sich nicht immer unbedingt in deutlichen Veränderungen des Calciumspiegels im Plasma niederschlagen. Dies könnte auch erklären, warum sich in unserer Untersuchung zwar die Parathormonkonzentrationen zwischen den Patientengruppen der „guten“ und „schlechten“ Schläfer, nicht jedoch die Plasmacalciumwerte signifikant unterschieden. Es konnte in Studien bei urämischen Patienten mit sekundären Hyperparathyreoidismus - wie er bei Niereninsuffizienz typischerweise auftritt - eine Anreicherung von Calcium in Hirngewebe, insbesondere Synaptosomen mit einer Verschiebung des Calciumgradienten von extra- zu intrazellulär gefunden werden (Fraser et Arieff 1994). Tierexperimentell wurde gezeigt, dass solche Veränderungen durch eine Parathyreoidektomie vor Auftreten des chronischen Nierenversagens verhindert werden können (Cogan et al. 1978). Da Calcium an der Freisetzung diverser Neurotransmitter beteiligt ist, kann man annehmen, dass Veränderungen des zerebralen Calciumstoffwechsels auch Beeinträchtigungen des Schlafes bewirken können, z.B. indem die Balance schlafregulierender Botenstoffe - wie z.B. auch Dopamin (Kim et al. 2008) – gestört und die neuronale und muskuläre Exzitabilität verändert wird (Birbaumer et Schmidt 2006).

Veränderungen des Calciumstoffwechsels wurden in der Vergangenheit auch mit dem Auftreten von RLS-Symptomen bei urämischen Patienten in Verbindung gebracht. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Dialysepatienten mit erhöhten Calciumwerten (Kawauchi et al. 2006) vergleichsweise häufig unter RLS – Symptomen litten. In unserer Untersuchung unterschieden sich jedoch sowohl die Parathormon- als auch die Calciumwerte zwischen RLS- und Nicht-RLS-Patienten nicht signifikant. Dafür wiesen die „schlechten“ Schläfer unter den RLS-Patienten signifikant niedrigere Ferritinwerte als die „guten“ Schläfer auf, dieses Phänomen war

bei den nicht von RLS betroffenen Patienten nicht zu beobachten. Störungen des Eisenstoffwechsels und niedrige Ferritinspiegel wurden in der Vergangenheit ebenfalls oft im Zusammenhang mit RLS-Beschwerden bei Dialysepatienten diskutiert. Es fand sich bei unseren Patienten allerdings keine signifikante Korrelation der Ferritinspiegel zum Schweregrad des RLS. Der Plasmagesamt-homocysteinspiegel, der im ersten Teil unserer Untersuchung bei RLS-Patienten vergleichsweise höher gewesen war, zeigte weder zum Schweregrad des RLS bei den betroffenen Patienten noch zur subjektiven Schlafqualität eine signifikante Korrelation.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass nur 3 von 26 RLS-Patienten überhaupt eine „gute“ subjektive Schlafqualität gemäß PSQI aufwiesen. Dies erscheint nicht weiter verwunderlich, da das RLS eine der wesentlichsten Ursachen für Schlafstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz ist. Die Prävalenz eines RLS bei Dialysepatienten wird in der Literatur nicht einheitlich angegeben, die Werte reichen von 17 % (Bastani et Westervelt 1987) bis zu etwa 60% (Walker S et al. 1995). Wahrscheinlich liegen diesen differierenden Ergebnissen unterschiedliche Definitionskriterien des Erkrankungsbildes zugrunde. Es ist bekannt, dass ein noch größerer Anteil von Dialysepatienten an periodischen Beinbewegungen leidet (Burmann-Urbanek et al. 1995), nicht alle von diesen Patienten jedoch die Kriterien für das Vorliegen eines RLS erfüllen. Interessant ist, dass dabei offenbar nur die Patienten mit Vorliegen eines RLS eine subjektive Beeinträchtigung ihrer Schlafqualität erleben (Inoue et al. 2002), Patienten mit PLM ohne RLS dagegen nicht. Die bewusste Wahrnehmung vor allem der sensiblen Komponente der Beschwerdesymptomatik und die motorische Unruhe scheinen für das subjektive Beeinträchtigungserleben entscheidend zu sein. Unbewusste Beinbewegungen im Schlaf scheinen als weniger störend erlebt zu werden, zumal auch nicht alle dieser Bewegungen wahrscheinlich mit einem Arousal verbunden sind und somit den Schlaf tatsächlich stören.

Beim Vergleich der subjektiven Schlafqualität von Dialysepatienten mit und ohne Vorhandensein eines RLS mittels PSQI zeigte sich zunächst, dass in beiden Patientengruppen eine relevante Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität vorhanden war. Sie trat jedoch in der Gruppe der RLS-betroffenen Patienten 1,6 mal häufiger auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, nach denen hämodialysierte Patienten mit RLS-Beschwerden etwa doppelt so häufig unter

Insomnie leiden wie Dialysepatienten ohne RLS. Die ohnehin vorhandene deutliche Einschränkung der Lebensqualität wird dabei durch das Vorhandensein eines RLS zusätzlich verschlechtert (Mucsi et al. 2005).

Es konnte in unserer Untersuchung zudem gezeigt werden, dass RLS-betroffene Dialysepatienten auch im Mittel eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität aufwiesen als Dialysepatienten ohne RLS, was ähnliche Angaben anderer Autoren bestätigt (Kawauchi et al. 2006, Araujo et al. 2010). Die Höhe des PSQI-Score und somit die Beeinträchtigung der Schlafqualität korrelierte dabei positiv mit dem Schweregrad der RLS-Erkrankung - gemessen anhand der International-RLS-Severity-Scale. Es fanden sich zwischen RLS-betroffenen und nicht betroffenen Patienten signifikante Unterschiede vor allem in den Bereichen Schlafqualität, Schlafeffizienz und Tagesmüdigkeit, wogegen in den Bereichen Schlaflatenz, Schlafdauer, Auftreten von Schlafstörung und Gebrauch von Schlafmitteln keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren.

Die von unseren Patienten durch RLS-Beschwerden subjektiv erlebte Beeinträchtigung der Schlafeffizienz, d.h. eine Verkürzung der Schlafdauer im Verhältnis zur Bettliegezeit, lässt sich durch Auswertungen polysomnographischer Untersuchungen an nicht urämischen RLS-Patienten objektivieren (Hening et al. 2004). Es finden sich bei RLS-Patienten generell polysomnographisch vermehrt nächtliche Wachphasen. Allein hierdurch ist schon eine Verminderung der subjektiven Schlafqualität denkbar. Zusätzlich ist bekannt, dass RLS-Patienten im Vergleich zu Gesunden weniger Tiefschlafphasen aufweisen. Hierdurch wäre z.B. zu erklären, dass RLS-betroffene Dialysepatienten in unserem Kollektiv stärker unter Tagesmüdigkeit litten als die nicht betroffenen Patienten. Vermehrte Tagesmüdigkeit ist zwar bei Dialysepatienten generell ein häufiges Problem (Bastos et al. 2007) und kann sicher nicht immer klar von urämiebedingter Erschöpfbarkeit abgegrenzt werden, allerdings scheint das Vorhandensein eines RLS unabhängig von anderen Faktoren das Problem zu verschärfen. Die Schlaflatenz der RLS-Patienten war im Vergleich zu den anderen Dialysepatienten in unserer Untersuchung nicht signifikant verlängert. Es ist bekannt, dass die Schlaflatenz von ansonsten gesunden RLS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden deutlich verlängert ist - etwa durch motorische Unruhe und sensible Missempfindungen. Bei dialysepflichtigen Patienten mag die Einschlaflatenz jedoch durch andere schlafstörende Faktoren wie Durstgefühl, Juckreiz, Dyspnoe etc. generell verlängert sein. Ein RLS scheint hier

keine relevante zusätzliche Verlängerung der Einschlaflatenz zu bewirken - zumindest bei leicht ausgeprägten Formen des Erkrankungsbildes. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ist allerdings davon auszugehen, dass die Beeinträchtigungen hinsichtlich der Schlaflatenz größer werden, da bei unseren Patienten eine signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe des RLS-Severity-Score und verlängerter Schlaflatenz im PSQI auffiel. Möglicherweise ist durch die verlängerte Schlaflatenz auch der mit steigendem Schweregrad des RLS zunehmende Gebrauch von Schlafmitteln erklärbar. Der RLS-Severity-Score korrelierte signifikant positiv mit dem Schlafmittelgebrauch. Insgesamt war zwischen den Patienten mit und ohne RLS allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich des Schlafmittelgebrauchs festzustellen.

6.3 Kritische Bewertung der Ergebnisse, Schlussfolgerung und Ausblick:

Schlafstörungen sind aus verschiedensten Gründen ein häufiges Problem bei Dialysepatienten, verbunden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und eingeschränkter Lebensqualität. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich zum einen eine Assoziation einer schlechteren subjektiven Schlafqualität mit erhöhten Parathormonwerten. Hier wären in Zukunft z.B. Verlaufsuntersuchungen der Schlafqualität, der Parathormon- und Calciumspiegel bei Patienten interessant, die sich im Laufe ihrer Dialysepflichtigkeit einer Parathyreoidektomie unterziehen müssen, um entsprechende Zusammenhänge besser verstehen zu können.
Zum anderen ging in unserer Untersuchung eine schlechtere subjektive Schlafqualität vor allem mit dem Vorhandensein eines urämischen RLS einher. Dabei schien das RLS vornehmlich in den Bereichen Schlafqualität, Schlafeffizienz und Tagesmüdigkeit zusätzliche Beeinträchtigungen hervorzurufen, wogegen sich die Bereiche Schlaflatenz, Schlafdauer, Auftreten von sonstigen Schlafstörungen und der Gebrauch von Schlafmitteln sich zwischen Dialysepatienten mit und ohne RLS nicht signifikant unterschieden. Eine relevante Beeinträchtigung in den Bereichen Schlaflatenz und Schlafmittelgebrauch schien erst mit zunehmendem Schweregrad des RLS signifikant zu werden.
Es ist zu berücksichtigen, dass in unserer Untersuchung zwar nach dem Gebrauch von üblichen Schlafmitteln gefragt, die entsprechende Medikation jedoch nicht genauer differenziert wurde. Insbesondere wurde die möglicherweise auch

schlafverbessernde Wirkung von RLS-Medikamenten bei den betroffenen Patienten nicht berücksichtigt. Lediglich Benzodiazepine oder Opiate, welche abends eingenommen wurden, galten als Schlafmedikation.

Als relevantestes Ergebnis fanden sich in unserem relativ kleinen Patientenkollektiv statistisch deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinwerten und dem Auftreten eines RLS. Es sollte versucht werden, diese Ergebnisse durch Studien an einem größeren Patientenkollektiv zu verifizieren. Um genauer zu prüfen, ob und wie Homocystein beim urämischem RLS tatsächlich eine wichtige ätiologische Rolle spielt - entweder durch eine gesteigerte kortikale Exzitabilität und/oder eine Beeinträchtigung des Dopaminstoffwechsels - sind entsprechend weiterführende Untersuchungen notwendig, z.B. ergänzende neurophysiologische Messungen zur Bestimmung der kortikalen Exzitabilität bei RLS- betroffenen und nicht betroffenen Dialysepatienten.
Bei der Untersuchung ähnlicher Fragestellungen in Zukunft könnte zudem versucht werden, die klinische Diagnose des RLS ebenso wie die Beeinträchtigungen der Schlafqualität wenn möglich polysomnographisch zu verifizieren. Durch den Nachweis von PLMS bei klinisch diagnostiziertem RLS könnte beispielsweise entweder die Diagnose so unterstützt werden oder aber eine Unterteilung der klinisch RLS-diagnostizierten Patienten in von PLMS betroffene und nicht von PLMS betroffene stattfinden, was bezüglich der vermuteten erhöhten motorischen Exzitabilität eine Rolle spielen mag. Auch wäre dabei interessant zu untersuchen, inwiefern andere schlafstörende Faktoren und Komorbiditäten wie etwa das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms in den Patientengruppen mit und ohne RLS den Schlaf beeinflussen. In unserer Untersuchung konnten Polysomnographien hauptsächlich aufgrund mangelnder Patientencompliance leider nicht durchgeführt werden, da die meisten Patienten nicht bereit waren, zusätzlich zu den 3 mal wöchentlich stattfindenden Dialyseterminen weitere Nächte im Schlaflabor und somit im Krankenhaus zu verbringen. Eine polysomnographische Untersuchung während der Dialyse erschien nicht sinnvoll, da keine Nachtdialyseschichten stattfanden.
Um den von uns vermuteten Zusammenhang zwischen der Konzentration von freiem Homocystein im Plasma und entsprechender Klinik in Form von RLS-Symptomen zu untermauern, könnte laborchemisch in Zukunft bei ähnlichen Fragestellungen eine Bestimmung sowohl des Gesamt- als auch des freien Homocysteins zur

differenzierteren Betrachtung sinnvoll sein. Der Homocysteinspiegel war in unserem Patientenkollektiv unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten. Im Allgemeinen gehen ein höheres Alter und männliches Geschlecht mit einem höheren Homocysteinspiegel einher. Diese Abweichung lässt sich jedoch gut erklären. Einerseits geht man davon aus, dass die Erhöhung der Homocysteinspiegel im Alter zu einem wesentlichen Teil mit einer verminderten Nierenleistung zusammenhängt, ein Faktor, der bei all unseren Patienten gleichermaßen vorhanden war. Zudem dürfte in unserem Patientenkollektiv auch das Geschlecht keine wesentliche Rolle gespielt haben, da der Großteil der weiblichen Patienten die Menopause bereits überschritten hatte und somit der homocysteinsenkende Effekt des Östrogens wahrscheinlich keine Rolle mehr spielte. Der Homocysteinspiegel korrelierte bei unseren Patienten aber signifikant negativ mit der Höhe des Folsäurespiegels, was die Ergebnisse früherer Arbeiten bestätigt (Tamura et al. 1996). Es wäre daher ebenfalls in Zukunft interessant zu untersuchen, ob bei dialysepflichtigen Patienten durch Folsäuresubstitution einerseits die Homocysteinspiegel zu senken sind und ob andererseits damit einhergehend auch ein therapeutischer Effekt bezüglich der RLS-Symptomatik nachzuweisen ist. Bisher existieren mehrere Arbeiten, die einen Homocystein senkenden Effekt einer Folsäuregabe bei hämo- und peritonealdialysierten Patienten nachweisen konnten (Stanford et al. 2000, Alvares et al. 2007). Ein eventueller therapeutischer Effekt der Folsäuregabe auf die RLS-Symptomatik könnte neben subjektiver Einschätzung durch die Patienten mittels z.B. der International-RLS-Severity-Scale durch objektivierbare Messungen von PLMS mittels Polysomnographie oder Aktimeter erfolgen. Insgesamt muss nach wie vor davon ausgegangen werden, dass Schlafstörungen bei Dialysepatienten multifaktorielle Ursachen haben. Das urämische RLS ist hierbei allerdings eine wesentliche Komponente und es sollte weiterhin an Möglichkeiten zur Reduktion der Prävalenz bzw. Minderung der Symptomschwere gearbeitet werden, auch wenn eine Verbesserung des RLS bei betroffenen Dialysepatienten deren Schlafqualität wahrscheinlich nicht im selben Maße verbessern kann wie bei ansonsten gesunden RLS-Patienten.

7. Zusammenfassung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine am ehesten passagere und potentiell reversible funktionelle Störung des Neurotransmittergleichgewichts im ZNS, die einhergeht mit dem Auftreten sensibler Missempfindungen sowie eines imperativen Bewegungsdrangs vor allem der unteren, gelegentlich auch der oberen Extremitäten. Häufig werden zudem auch unwillkürliche myoklonieähnliche Bewegungen beobachtet. Auffällig ist eine Besserung der Symptome durch Bewegung sowie eine zirkadiane Rhythmik der Beschwerden mit Verschlechterung meist in den Abendstunden. Oft wird durch die Erkrankung daher gerade auch die Schlafqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt.

Die Pathophysiologie des Krankheitsbildes ist nach wie vor nicht zufrieden stellend geklärt. Verschiedene neurophysiologische Untersuchungen konnten eine motorische und sensorische Hyperexzitabilität auf spinaler Ebene bzw. eine verminderte intrakortikale Inhibition spinaler Reflexe bei RLS-Patienten im Vergleich zu Gesunden zeigen. Es erscheint denkbar, dass allen unterschiedlichen bekannten Formen des RLS möglicherweise eine solche Hyperexzitabilität als gemeinsamer Faktor zugrunde liegt. Ein gehäuftes Auftreten von RLS ist auch bei Niereninsuffizienz und insbesondere bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz beschrieben. Die genauen Gründe hierfür sind weiterhin nicht bekannt.

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob möglicherweise eine erhöhte Konzentration der Aminosäure Homocystein im Blut mit dem Auftreten eines RLS bei Dialysepatienten in Zusammenhang steht, da Homocystein am NMDA-Rezeptor agonistisch und somit exzitatorisch wirkt, zudem den Dopaminstoffwechsel beeinträchtigt und die dialysepflichtige Niereninsuffizienz nachweislich mit erhöhten Plasmahomocysteinspiegeln assoziiert ist. Es wurden hierzu Blutproben von 52 niereninsuffizienten hämodialysepflichtigen Patienten (davon 26 RLS-betroffene Patienten im Alter von 34 bis 87, im Mittel 67 ± 13 Jahren sowie 26 Kontrollprobanden im Alter von 25 bis 86, im Mittel 67± 15 Jahren) gewonnen und die Plasmagesamthomocysteinkonzentration bestimmt. Zusätzlich wurden die Plasma- bzw. Serumkonzentrationen von anderen Laborparametern untersucht, die in der Vergangenheit immer wieder mit dem Auftreten von RLS sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nicht niereninsuffizienten Patienten in Verbindung gebracht wurden.

In der Untersuchung zeigte sich unter Berücksichtigung der Albuminkonzentration im Plasma ein signifikanter positiver korrelativer Zusammenhang (r= 0.246; p=0.045) zwischen der Plasmagesamthomocysteinkonzentration und dem Vorliegen eines RLS in unserem Kollektiv von 52 dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten. Ein signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen der Plasmagesamthomocystein-konzentration und dem Schweregrad des RLS bestand dabei allerdings nicht. Für alle anderen gemessenen Parameter zeigte sich dagegen bei zwei- und einseitiger Testung kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Vorliegen eines RLS.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Untersuchung die Schlafqualität der an RLS erkrankten dialysepflichtigen Patienten mittels des Pittsburgh-Schlaf-Qualitäts-Index-Fragebogens mit der nicht an RLS erkrankter dialysepflichtigen Patienten verglichen und genauer analysiert, da bekannt ist, dass dialysepflichtige Patienten generell vermehrt unter Schlafstörungen leiden, das Vorhandensein eines RLS bei Dialysepatienten jedoch zusätzlich den Schlaf verschlechtern kann. Zusätzlich wurde nach einem Zusammenhang zwischen den zuvor erhobenen Laborparametern und der subjektiven Schlafqualität der Patienten gesucht, wobei sich im Patientenkollektiv insgesamt eine Assoziation von erhöhten Parathormonwerten und schlechter Schlafqualität zeigte. Ein signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen Plasmagesamthomocysteinkonzentration und Schlafqualität ließ sich nicht finden.

Dialysepatienten, bei denen ein RLS vorlag, wiesen eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität auf als Patienten ohne RLS. Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen vor allem in den Bereichen Schlafqualität, Schlafeffizienz und Tagesmüdigkeit, wogegen in den Bereichen Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafstörung und Gebrauch von Schlafmitteln keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren. Bei den RLS-betroffenen Patienten korrelierte die Höhe des PSQI-Summenscores und somit die Stärke der subjektiven Minderung der Schlafqualität positiv mit dem Schweregrad der RLS-Erkrankung -gemessen anhand der International-RLS-Severity-Scale. Ein Zusammenhang bestand insbesondere zwischen einem zunehmenden Schweregrad des RLS und Beeinträchtigungen in den Bereichen Schlafqualität, Schlaflatenz und Schlafmittelgebrauch.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen letztendlich, dass das Vorliegen eines RLS bei niereninsuffizienten dialysepflichtigen Patienten - vor allem auch mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung - eine zusätzliche wesentliche Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität verursacht. Möglicherweise spielen bei der Entstehung des urämischen RLS erhöhte Konzentrationen von Plasmagesamthomocystein eine ätiologische Rolle, zudem ist sowohl bei RLS-betroffenen als auch bei Nicht-RLS-betroffenen Patienten eine schlechte subjektive Schlafqualität mit erhöhten Parathormonkonzentrationen assoziiert.

8. Literaturverzeichnis

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

Agnati LF, Ferre S, Genedani S, Leo G, Guidolin D, Filaferro M, Carriba P, Casado V, Lluis C, Franco R, Woods AS, Fuxe K (2006): Allosteric modulation of dopamine D2 receptors by homocysteine. J Proteome Res; 5: 3077-3083

AWMF Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. überarbeitete Auflage; Thieme Verlag; Stuttgart 2008: 654 ff; Leitlinienregister 030/081

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

Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ (2001): MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. Neurology; 56: 263-265

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir, the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group (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

Allen RP, Walters A, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell T, Ferini-Strambi L (2005): Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med; 165: 1286–1292

Alvares Delfino VD, de Andrade Vianna AC, Mocelin AJ, A, Barbosa DS, Mise RA, Matsuo T (2007): Folic acid therapy reduces plasma homocysteine levels and improves plasma antioxidant capacity in hemodialysis patients. Nutrition; 23: 242-247

Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE (2001): Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. Epilepsy Res; 47: 27-35

Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA, Maximo ML, Daher Ede F, Correia Ferrer DP, de Bruin PF (2010): Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. Sleep Med; 11: 785-790

Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH, Dahlawi FM, Al-Raddadi RM (2002): Influence of age, sex, folate and vitamin B12 status on plasma homocysteine in Saudis. Saudi Med J; 23: 959-968

Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B (1999): Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. Nephrol Dial Transplant; 14: 142-146

Ayaori M, Hisada T, Yoshida H, Shige H, Ito T, Nakajima K, Higashi K, Yonemura A, Ishikawa T, Ohsuzu F, Saionji K, Tamai S, Nakamura H (2000):
Effect of alcohol intake on the levels of plasma homocysteine in healthy males.
J Nutr Sci Vitaminol; 46: 171-174

Bachmann CG, Guth N, Helmschmied K, Armstrong VW, Paulus W, Happe S (2008): Homocysteine in restless legs syndrome. Sleep Med; 9: 388-392

Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D; Hohagen F (2002):
Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. J Psychosom Res; 53: 737-740

Bakshi R (1996): Fluoxetine and restless legs syndrome. J Neurol Sci; 142: 151-152

Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M (2000): Periodic limb movements in sleep- State-dependent excitability of the spinal flexor reflex. Neurology; 54: 1609-1616

Bastani B, Westervelt FB (1987): Effectiveness of clonidine in alleviating the symptoms of "restless legs". Am J Kidney Dis; 10: 326

Bastos JP, Sousa RB, Nepomuceno LA, Gutierrez-Adrianzen OA, Bruin PF, Araujo ML, Bruin VM (2007): Sleep disturbances in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift. Rev Assoc Med Bras; 53: 492-496

Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B, Kuliczkowska J, Filus A, Milewicz A (2005): The effect of estrogen deficiency, estrogen and estro-progestagene therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women. Ginekol Pol; 76: 687-692

Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C (2004): Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Int Med; 164: 196-202

Birbaumer N, Schmidt RF. Biologische Psychologie. 6. Auflage; Springer Verlag; Heidelberg 2006: 42-43

Bleich S, Degner D, Bandelow B, von Ahsen N, Ruther E, Kornhuber J (2000):
Plasma homocysteine is a predictor of alcohol withdrawal seizures.
Neuroreport; 11: 2749-2752

Botez MI, Lambert B (1977): Folate deficiency and restless legs syndrome in pregnancy. New Engl J Med; 297: 670

Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW (1996): Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. Mov Disord; 11: 710-714

Brunelli T, Pepe G, Marcucci R, Giusti B, Prisco D, Abbate R, Fedi S (2001):
Comparison of three methods for total homocysteine plasma determination.
Clin Lab; 47: 393-397

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

Burmann-Urbanek M, Sanner B, Laschewski F, Kreuzer I, Wiemann J, Konermann M, Sturm A (1995): Sleep disorders in patients with dialysis-dependent renal failure Pneumologie; 49 Suppl 1: 158-160

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989): The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res; 28: 193-213

Callaghan N (1966): Restless legs syndrome in uremic neuropathy. Neurology; 16: 359-361

Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Field CM, Neill DW, Westall RG (1963): Homocystinuria: A new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. Arch Dis Child; 38:425-436

Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselenyi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L (2006): Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. Brain; 129: 2017-2028

Chiang PK, Gordon RK, Tal J, Zeng GC, Doctor BP, Pardhasaradhi K, McCann PP (1996): S-Adenosylmethionine and methylation. FASEB J; 10: 471–480.

Chou FF, Lee CH, Chen JB, Huang SC, Lee CT (2005): Sleep disturbances before and after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. Surgery; 137: 426-430

Cogan MG, Covey CM, Arieff AI, Wisniewski A, Clark OH, Lazarowitz V, Leach W (1978): Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. Am J Med; 65: 963-970

Cohrs S, Rodenbeck A, Hornyak M, Kunz D (2008): Restless legs syndrome, periodic limb movements, and psychopharmacology. Nervenarzt; 79: 1263-1264, 1266-1272

Coleman R, Pollack C, Weitzman E (1980): Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): Relation to sleep disorders. Ann Neurol; 8: 416-421

Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C (1998): Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. Am J Kidney Dis; 31: 324-328

Corona G, Toffoli G, Fabris M, Viel A, Zarrelli A, Donada C, Boiocchi M (1997): Homocysteine accumulation in human ovarian carcinoma ascitic/cystic fluids possibly caused by metabolic alteration of the methionine cycle in ovarian carcinoma cells. Eur J Cancer; 33: 1284-1290

Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitao CN, Mira FC (1996): Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B6 status. Am J Clin Nutr; 63: 220-224

Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J (1995): Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate, and folate. Am J Cardiol; 75: 1107-1111

Deklaration von Helsinki: World medical association declaration of helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. World medical association general assembly;Tokyo 2004

De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, Lameire NH (2002): Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? Kidney Int; 61: 1199-1209

Dierkes J, Westphal S (2005): Effect of drugs on homocysteine concentrations. Semin Vasc Med; 5: 124-139

Drake ME (1988): Restless legs with antiepileptic drug therapy.
Clin Neurol Neurosurg; 90: 151-154

Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP (2000): Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology; 54: 1698-1700

Earley CJ, Heckler D, Allen RP (2004): The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. Sleep Med; 5: 231-235

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S (1999):
Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med; 131: 363-375

Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K (2001): Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. Neurology; 57: 1307-1309

Ekbom K (1945): Restless legs: A clinical study. Acta Med Scand Suppl; 158: 1-123

Ekbom K (1960): Restless legs syndrome. Neurology; 10: 868-873

Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, Kurokawa K, Rayner HC, Furniss AL, Port FK, Saran R (2008): Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant; 23: 998-1004

Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M (2008):
Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. Mov Disord; 23: 811-816;

Erikson KM, Jones BC, Beard JL (2000): Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. J Nutr; 130: 2831-2837

Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL (2001): Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. Pharmacol Biochem Behav; 69: 409-418

Eryavuz N, Yuksel S, Acarturk G, Uslan I, Demir S, Demir M, Sezer MT (2008): Comparison of sleep quality between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol; 40: 785-791

Folbergrova J, Haugvicova R, Mares P (2000): Behavioral and metabolic changes in immature rats during seizures induced by homocysteic acid: the protective effect of NMDA and non-NMDA receptor antagonists. Exp Neurol; 161: 336-345

Fortin LJ, Genest J (1995): Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. Clin Biochem; 28: 155-162

Fraser CL, Arieff AI (1994): Metabolic encephalopathy as a complication of renal failure: mechanisms and mediators. New Horiz; 2: 518-526

Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP (1995): A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet; 10: 111-113

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

Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A (2006): Restless legs syndrome and polyneuropathy. Mov Disord; 21: 1254-1257

Gonzalez-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ, Pietrzik K (2007): B-vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. Int J Vitam Nutr Res; 77: 22-33

Goodman JDS, Brodie C, Ayida GA (1988): Restless legs syndrome in pregnancy. Br Med J; 297: 1101-1102

Happe S, Paulus W (2006): Neurophysiological and neuroimaging studies for restless legs syndrome and periodic leg movement disorder. Nervenarzt; 77: 652, 654-656, 659-662

Hargrave R, Beckley DJ (1998): Restless legs syndrome exacerbated by sertraline. Psychosomatics; 39: 177-178

Haulrik N, Toubro S, Dyerberg J, Stender S, Skov AR, Astrup A (2002): Effect of protein and methionine intakes on plasma homocysteine concentrations: a 6-mo randomized controlled trial in overweight subjects. Am J Clin Nutr; 76: 1202-1206

Heiman EM, Christie M (1986): Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. Am J Psychiatry; 143: 1191-1192

Heinze EG, Frame B, Fine G (1967): Restless legs and orthostatic hypotension in primary amyloidosis. Arch Neurol; 16: 497-500

Hellmann S, Tschudy DP (1962): “Restless legs” syndrome in acute intermittent porphyria. Ann Int Med; 56: 487-489

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

Hening WA, Walters As, Kevey N, Gidro- Frank S, Cote L, Fahn S (1986): Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. Neurology; 36: 1363-1366

Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH (2004): An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder - A review by the restless legs syndrome task force of the standards of practice committee of the American Academy of Sleep Medicine.
Sleep; 27: 560-583

Herrling PL, Maeder J, Meier CL, Do KQ (1989): Differential effects of (D)- and (L)-homocysteic acid on the membrane potential of cat caudate neurons in situ.
Neuroscience; 31: 213-217

Herrmann W, Schorr H, Geisel J, Riegel W (2001): Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease.
Clin Chem Lab Med; 39: 739-746

Högl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W (2002): Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia - A prospective study. Neurology; 59: 1705-1707

Hörl WH, Altmeyer P. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. 6. Auflage; Thieme Verlag; Stuttgart 2004: 449-456

Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T (1992): Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment.
Jpn J Psychiatry Neurol; 46: 727-732

Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, Kuramoto Y, Kagaya A, Yamawaki S, Inami Y (1999): Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless legs syndrome. Int Clin Psychopharmacol; 14: 33-36

Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D (1998): Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. Sleep; 21: 501-505

Hultberg B, Berglund M, Andersson A, Andersson A; Frank A (1993): Elevated plasma homocysteine in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res; 17: 687-689

Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M (1995): Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure.
Nephron; 70: 62-67

Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S (1995): Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. Mov Disord; 10: 2-9

Imamura K, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K (2007): Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture. Neuroreport; 18: 1319-1322

Inoue Y, Nanba K, Honda Y, Takahashi Y, Arai H (2002): Subjective sleep quality and suggested immobilization test in restless leg syndrome and periodic limb movement disorder. Psychiatry Clin Neurosci; 56: 293-294

Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y (2005): Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Life Sci; 77: 1836-1843

Jacobsen DW. Homocysteine in Health and Disease. Eds. Carmel R, Jacobsen DW; Cambridge University Press; Cambridge 2001: 425-440

Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J (2001): Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. Am J Clin Nutr; 73: 613-621

Kang SS, Wong PW, Malinow MR (1992): Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Annu Rev Nutr; 12: 279-298.

Kapur N, Friedman R (2002): Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. Anesth Analg; 94: 1558-1559

Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC (2004): Restless legs syndrome in patients on dialysis. Am J Kidney Dis; 43: 763-771

Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, Ono T, Miki T (2006): Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. Clin Nephrol; 66: 440-446

Kim JM, Kwon HM, Lim CS, Kim YS, Lee SJ, Nam H (2008): Restless legs syndrome in patients on hemodialysis: symptom severity and risk factors. J Clin Neurol; 4: 153-157

Kim Y, Park MK, Chung S (2008): Voltage-operated Ca2+ channels regulate dopamine release from somata of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. Biochem Biophys Res Commun; 373: 665-669

Kraus T, Schuld A, Pollmacher T (1999): Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine.
J Clin Psychopharmacol; 19: 478-479

Kushida CA (2006): Pramipexole for the treatment of restless legs syndrome.
Expert Opin Pharmacother; 7: 441-451

Lakshminarayanan S, Paramasivan KD, Walters AS, Wagner ML, Patel S, Passi V (2005): Clinically significant but unsuspected restless legs syndrome in patients with sleep apnea. Mov Disord; 20: 501-513

La Rochelle JS, Karp BI (2004): Restless legs syndrome due to interferon-alpha. Mov Disord; 19: 730-731

Lavigne GJ, Montplaisir JY (1994): Restless legs syndrome and sleep bruxism: Prevalence and association among Canadians. Sleep; 17: 739-743

Lim LL, Dinner D, Tham KW, Siraj E, Shields R (2005): Restless legs syndrome associated with primary hyperparathyroidism. Sleep Med; 6: 283-285

Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, Arnelle DR, Stamler JS (1997): Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA; 94: 5923-5928

Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, Haefeli WE, Fowler B (1998): Evidence for disturbed S-adenosylmethionine : S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure: a cause for disturbed methylation reactions?
Nephrol Dial Transplant; 13: 656-661

Lutz EG (1978): Restless legs, anxiety and caffeinism.
J Clin Psychiatry; 39: 693-698

Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G (2006): Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol; 155: 1165-1169

Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-Strambi L, Granieri E (2004): Restless legs syndrome and pregnancy.
Neurology; 63: 1065-1069

Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, Ferini-Strambi L (2007): High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis.
Eur J Neurol; 14: 534-539

Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G, Zangaglia R, Pacchetti C, Blandini F (2007): Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison?
J Neurol Sci; 257: 31-37

Mc Carty MF (2001): Supplemental creatine may decrease serum homocysteine and abolish the homocysteine 'gender gap' by suppressing endogenous creatine synthesis. Med Hypotheses; 56: 5-7

Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J (2002): SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. J Neurol; 249: 164-170

Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, Doherty D, Shapiro SE, Lee JE, Evans DB, Perrier ND (2007): Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Endocr Pract; 13: 338-344

Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P (1997): Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord; 12: 61-65

Morris MS (2003):Homocysteine and Alzheimer's disease. Lancet Neurol; 2: 425-428

Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Remport A, Novak M (2005): Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant; 20: 571-577

Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, Dement WC, Kushida CA (2003): Restless legs syndrome symptoms in primary care - A prevalence study. Arch Intern Med; 163: 2323-2329

Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, Hultberg B (1998): The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. Clin Chem Lab Med; 36: 175-178

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE (1998): Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr; 67: 263-270

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

O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN (1994): Iron status and restless legs syndrome in the elderly. Age Ageing; 23: 200-203

Olney JW, Price MT, Salles KS, Labruyere J, Ryerson R, Mahan K, Frierdich G, Samson L (1987): L-homocysteic acid: an endogenous excitotoxic ligand of the NMDA receptor. Brain Res Bull; 19: 597-602

Ondo W, Jankovic J (1996): Restless legs syndrome: Clinocoetiologic correlates. Neurology; 47: 1435-1441

Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD (2000): Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. Mov Disord; 15: 154-158

Ondo W, Dat Vuong K, Jankovic J (2002): Exploring the relationship betweeen Parkinson disease and restless legs syndrome. Arch Neurol; 59: 421-424

Oppenheim H. Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1923. 7. Auflage; Karger; Berlin 1974: 1774

O'Sullivan RL, Greenberg DB (1993): H2-Antagonists, restless legs syndrome, and movement disorders. Psychosomatics; 34: 530-532

Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N, Bayindir O (2006): Impact of renal function or folate status on altered plasma homocysteine levels in hypothyroidism. Endocr J; 53: 119-124

Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A (2007): Pathophysiological concepts of restless legs syndrome.
Mov Disord; 22: 1451-1456

Perroud N, Nader P, Lazignac C, Coralie L, Baleydier B, Cicotti A, Andrei C, Maris S, Susanne M, Damsa C (2007): Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? Gen Hosp Psychiatry; 29: 72-74

Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C (2000): Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med; 160: 2137-2141

Picchietti DL, Walters AS (1996): Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. Comorbidity with attention-deficit-hyperactivity disorder. Neurol Clin; 5: 729-740

Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K (2005): Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: a case report.
J Clin Psychopharmacol; 25: 617-618

Quatrale R, Manconi M, Gastaldo E, Eleopra R, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E (2003): Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. Clin Neurophysiol; 114: 1638-1645

Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L (1996): Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. Clin Chem; 42: 630-636

Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A (1986): Restless legs syndrome and rheumatoid arthritis. Br Med J; 292: 659-660

Riemann D, Backhaus J. Behandlung von Schlafstörungen.
Psychologie Verlags Union; Weinheim 1996: 33-56

Roger SD, Harris DC, Stewart JH (1991): Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. Lancet; 337: 1551

Roquer J, Goday A, Cano JF (1992): Restless legs syndrome and hyperthyroidism. Med Clin; 99: 715-716

Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K (2000): Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: The MEMO Study.
Neurology; 54: 1064-1068

Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, Cesaro A, Cianciaruso B, Andreucci VE (2002): Insomnia in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant; 17: 852-856

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

Salih AM, Gray RES, Mills KR, Webley M (1994): A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol; 33: 60-63

Schlienger JL (1985): Syndrome des membres inférieurs impatients dû à une hypothyroïdie modérée. La Presse Médicale; 14: 791

Schwahn BC, Wendel U, Lussier-Cacan S, Mar MH, Zeisel SH, Leclerc D,Castro C, Garrow TA, Rozen R (2004): Effects of betaine in a murine model of mild cystathionine-beta-synthase deficiency. Metabolism; 53: 594-599

Sealfon SC, Olanow CW (2000): Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci; 23 (10 Suppl): 34-40

Selhub J (1999): Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr; 19: 217–246.

Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH (1993): Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA; 270: 2693-2698

Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C, Geddes C (2005): Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. Nephron Clin Pract; 101: 155-160

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

Stanford JL, Molina H, Phillips J, Kohlman-Trigoboff D, Moore J, Smith BM (2000): Oral folate reduces plasma homocyst(e)ine levels in hemodialysis patients with cardiovascular disease. Cardiovasc Surg; 8: 567-571

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

Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede RD (2004): Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. Brain; 127: 773-782

Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergstrom J (1997):
Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uraemic patients.
Nephrol Dial Transplant; 12: 2332-2338

Sun CF, Haven TR, Wu TL, Tsao KC, Wu JT (2002): Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. Clin Chim Acta; 321: 55-62

Suter PM, Vetter W (1996): The role of vitamins in ageing and the ageing process. Age & Nutrition; 7: 86-95

Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, Kumano H, Kuboki T (2003): Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. Am J Kidney Dis; 41: 833-839

Tamura T, Johnston KE, Bergman SM (1996): Homocysteine and folate concentrations in blood from patients treated with hemodialysis.
J Am Soc Nephrol; 7: 2414-2418

Tan EK, Ho SC, Koh L, Pavanni R (2004): An urge to move with L-thyroxine: clinical, biochemical, and polysomnographic correlation. Mov Disord; 19: 1365-1367

Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K (1991): Restless legs syndrome induced by lithium. Biol Psychiatry; 30: 1167-1170

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

Tinazzi I, Caramaschi P, Patuzzo G, Bambara LM, Biasi D (2007): Homocysteine and rheumatic disease. Recenti Prog Med; 98: 646-652

Trenkwalder C. Restless-legs-Syndrom. Klinik, Differentialdiagnose, Neurophysiologie, Therapie. Springer-Verlag; Berlin/Heidelberg 1998:107-108

Trenkwalder C, Stautner A, Wetter TC, Stiasny K, Bucher SF, Oertel WH (1996): Comparison of idiopathic and uremic restless legs syndrome: Results of a database of 134 patients. Neurology; 46: A119-A120

Trenkwalder C, Wetter TC, Stiasny K, Clarenbach P (2001): Restless-legs-Syndrom und "periodic limb movements in sleep". Nervenarzt; 72: 425-436

Trenkwalder C, Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, Kohnen R (2003): One-year treatment with standard and sustained-release Levodopa: Appropriate long-term treatment of restless legs syndrome?
Mov Disord; 18:1184-1189

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

Tribl G, Asenbaum S, Happe S, Bonelli RM, Zeitlhofer J, Auff E (2004): Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. Nucl Med Commun; 25: 55-60

Tunc T, Karadag YS, Dogulu F, Inan LE (2007): Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. Mov Disord; 22: 627-631

Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ (1999): Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies.
Neurology; 52: 932-937

Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB (2004): Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. Am J Kidney Dis; 43: 900-909

Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M, Cordoba A, Szlago M, Szlago M, Grosso C, de Kremer RD, Vilarinho L, D'Almeida V, Martinez-Pardo M, Pena-Quintana L, Dalmau J, Bernal J, Briceno I, Couce ML, Rodes M, Vilaseca MA, Balcells S, Grinberg D (2006): The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America.
J Hum Genet; 51: 305-313

van Guldener C (2005): Homocysteine and the kidney. Curr Drug Metab; 6: 23-26

Vychytil A, Fodinger M, Papagiannopoulos M, Wolfl G, Horl WH, Sunder-Plassmann G (1999): Peritoneal elimination of homocysteine moieties in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Kidney Int; 55: 2054-2061

Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR (1999):
Changes in homocysteine levels during normal pregnancy.
Am J Obstet Gynecol; 180: 660-664

Walker S, Fine A, Kryger MH (1995): Sleep complaints are common in a dialysis unit. Am J Kidney Dis; 26: 751-756

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

Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S (1988):
A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. Ann Neurol; 24: 455-458

Walters AS, The International Restless Legs Syndrome Study Group (1995): Toward a better definition of the restless legs syndrome. Mov Disord; 10: 634-642

Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S (1996) a: A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. Neurology; 46: 92-95

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

Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, Sharma R, Hening W, Li L (2001): Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. Mov Disord; 16: 1105-1109

Walters AS, Le Brocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C (2003): Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med; 4: 121-132

Wetter TC, Brunner J, Bronisch T (2002): Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. Pharmacopsychiatry; 35: 109-111

Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C (2004): Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. Sleep Med; 5: 401-406

Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes. Dring, Harper and Leigh; London 1683:139

Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM (1996): Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis; 28: 372-378

Winkelmann J, Trenkwalder C (2001): Pathophysiologie des Restless-legs Syndroms -Aktueller Stand der Forschung. Nervenarzt; 72:100-107

Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C (2000): Clinical characteristics and frequency of hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep; 23: 597-602

Winkelmann J, Müller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, Ströhle A, Eisensehr I, Dichgans M, Gasser T, Trenkwalder C (2002) a:
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

Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation (2002) b:
Mov Disord; 17: 1072-1076

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

Wuerthele SE, Yasuda RP, Freed Freed WJ, Hoffer BJ (1982):The effect of local application of homocysteine on neuronal activity in the central nervous system of the rat. Life Sci; 31: 2683-2691

Yang C, White DP, Winkelman JW (2005): Antidepressants and periodic leg movements of sleep. Biol Psychiatry; 58: 510-514

Zhao H, Zhu W, Pan T, Xie W, Zhang A, Ondo WG, Le W (2007): Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. J Neurosci Res; 85: 1065-1076

Zoccolella S, Lamberti P,Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R, Fraddosio A, Iliceto G, Livrea P (2005): Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications.
Parkinsonism Relat Disord; 11: 131-133

Zucconi M, Ferini-Strambi L (2004): Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. Sleep Med; 5: 293-299

Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F (1989): Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome: effect of carbamazepine treatment. Funct Neurol; 4: 263-271

Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC; Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Hirsh, Montagna P, Parrino L, Plazzi G, Terzano kowitz M, Hogl B, Hornyak M, King MMG (2006):
The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Sleep Med; 7: 175-183.

9. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Attention-Deficit-Hyperactivity-Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CBS	Cystathionin-beta-Synthase
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
GABA	Gammaaminobuttersäure
Hb	Hämoglobin
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
l-Dopa	Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin)
5-MTHF	5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF)
MTHFR	Methyltetrahydrofolsäurereduktase
NMDA	n-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLM	Periodic Limb/Leg Movements
PLMS	Periodic Limb/Leg Movements in Sleep
PLMW	Periodic Limb/Leg Movements while Awake
PSQI	Pittsburgh-Sleep-Quality-Index
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
SEM	standard error of the mean =Standardfehler des Mittelwerts
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
tMS	transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentralnervensystem

10. Anhang: Fragebögen

Anhang 1

Verwendeter diagnostischer Fragebogen zum Restless-Legs-Syndrom

Fragen können mit Ja oder Nein beantwortet werden.

Minimalkriterien:

1 **Sensible Symptome**
Haben Sie Missempfindungen in den Beinen oder Armen wie Kribbeln, Reißen, Jucken, Brennen, Krämpfe, Schmerzen?

2 **Bewegungsdrang**
Haben Sie Ruhelosigkeit besonders in den Beinen, müssen Sie zwanghaft umhergehen, sich im Bett drehen und wenden oder müssen Sie die Beine reiben oder massieren?

3 **Verstärkung in Ruhe**
Verstärken sich die Beschwerden quälend beim Hinlegen oder Hinsetzen?

4 **Abendliche Verstärkung**
Verstärken sich die Symptome immer am Abend?

Zusatzkriterien:

5 **Schlafstörungen**
Haben Sie Ein- oder Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit oder sind Sie erschöpft?

6 **Unwillkürliche Bewegungen**
Haben Sie periodische Beinbewegungen im Schlaf? Haben Sie periodische Beinbewegungen im Wachzustand und in Ruhe?

7 **Klinischer Verlauf**
Ist die Symptomatik unterschiedlich in der Ausbreitung, im Laufe der Zeit aber fortschreitend?

8 **Positive Familienanamnese**
Haben mindestens zwei in direkter Linie Verwandte eine ähnliche Symptomatik?

Anhang 2 (nach AWMF Leitlinien RLS 2008)

Beurteilungsbogen zum Restless-Legs-Syndrom
International RLS Severity Scale (IRLS)
Schweregrad-Skala

Bitte lassen Sie den Patienten in den folgenden 10 Fragen den Schweregrad seiner Beschwerden einschätzen. Die Beurteilung sollte der Patient/die Patientin vornehmen und nicht der Untersucher, aber der Untersucher sollte für Erklärungen zur Verfügung stehen, falls dem Patienten etwas unklar ist. Der Untersucher kreuzt die Antworten des Patienten auf dem Fragebogen an.

In der letzten Woche

1. Wie stark würden Sie die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen einschätzen?
4 ❍ Sehr
3 ❍ Ziemlich
2 ❍ Mäßig
1 ❍ Leicht
0 ❍ Nicht vorhanden

2. Wie stark würden Sie Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu müssen?
4 ❍ Sehr
3 ❍ Ziemlich
2 ❍ Mäßig
1 ❍ Leicht
0 ❍ Nicht vorhanden

3. Wie sehr wurden die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen durch Bewegung gelindert?
4 ❍ überhaupt nicht gelindert
3 ❍ Ein wenig gelindert
2 ❍ Mäßig gelindert
1 ❍ Vollständig oder fast vollständig gelindert
0 ❍ Es mussten keine RLS-Beschwerden gelindert werden

4. Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden gestört?
4 ❍ Sehr
3 ❍ Ziemlich
2 ❍ Mäßig
1 ❍ Leicht
0 ❍ Überhaupt nicht

5. Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer RLS-Beschwerden?
4 ❍ Sehr
3 ❍ Ziemlich
2 ❍ Mäßig
1 ❍ Leicht
0 ❍ Überhaupt nicht

6. Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?
4 ❍ Sehr
3 ❍ Ziemlich
2 ❍Mäßig
1 ❍Leicht
0 ❍Nicht vorhanden

7. Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten? bewegen zu müssen?
4 ❍Sehr oft (das heißt an 6 bis 7 Tagen in der Woche
3 ❍Oft (das heißt an 4 bis 5 Tagen in der Woche)
2 ❍Manchmal (das heißt an 2 bis 3 Tagen in der Woche)
1 ❍Selten (das heißt an einem Tag in der Woche)
0 ❍Überhaupt nicht

8. Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?
4 ❍Sehr (das heißt an 8 Stunden oder mehr an einem24-Stundentag)
3 ❍Ziemlich (das heißt an 3 bis 8 Stunden an einem 24-Stundentag)
2 ❍Mäßig (das heißt an 1 bis 3 Stunden an einem 24-Stundentag)
1 ❍Leicht (das heißt an weniger als 1 Stunde an einem 24-Stundentag)
0 ❍Nicht vorhanden

9. Wie sehr haben sich Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren Alltagstätigkeiten nachzugehen, z. B. ein zufriedenstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?
4 ❍Sehr
3 ❍Ziemlich
2 ❍Mäßig
1 ❍Leicht
0 ❍Überhaupt nicht

10. Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z. B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich oder gereizt?
4 ❍Sehr
3 ❍Ziemlich
2 ❍Mäßig
1 ❍Leicht
0 ❍Überhaupt nicht

Anhang 3

Pittsburgh-Schlaf-Qualitäts-Fragebogen (PSQI)- deutsche Version (nach Riemann, Backhaus 1996)

1
Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten zwei Wochen.* Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten zwei Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?	übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?	in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?	übliche Uhrzeit:
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)	**Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:**

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ❍ Sehr gut
- ❍ Ziemlich gut
- ❍ Ziemlich schlecht
- ❍ Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- ❍ Keine Probleme
- ❍ Kaum Probleme
- ❍ Etwas Probleme
- ❍ Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- ❍ Ja
- ❍ Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Anhang 4

Auswertung des Schlafqualitätsfragebogen (PSQI):

Der PSQI umfasst 19 Selbstbeurteilungsfragen und 5 Fragen, die vom Partner/Mitbewohner, sofern vorhanden, beurteilt werden. In die Auswertung gehen nur die Selbstbeurteilungsfragen ein.
Die 19 Selbstbeurteilungsfragen werden zu 7 Komponenten zusammengefasst. Jede Komponente kann einen Wert zwischen 0 und 3 Punkten annehmen. Die 7 Komponenten werden zum Gesamtwert (0-21) zusammenaddiert.
Die Berechnung der Komponenten wird folgendermaßen vorgenommen:

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität

Gehe zu Frage 6 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Komponentenwert 1		
„Sehr gut“	=	0		
„Ziemlich gut“	=	1		
„Ziemlich schlecht“	=	2		
„Sehr schlecht“	=	3	**Komponente 1: _____**	

Komponente 2: Schlaflatenz

1. Gehe zu Frage 2 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Wert Frage 2		
≤ 15	=	0		
16-30	=	1		
31-60	=	2		
> 60	=	3	**Wert Frage 2: _____**	

2. Gehe zu Frage 5a und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Wert Frage 5a		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Wert Frage 5a: _____**	

3. Addiere den Wert von Frage 2a und den Wert von Frage 5a und bewerte wie folgt:

Summe Frage 2 + 5a		Komponentenwert 2		
0	=	0		
1-2	=	1		
3-4	=	2		
5-6	=	3	**Komponente 2: _____**	

Komponente 3: Schlafdauer				
Gehe zu Frage 4 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Komponentenwert 3**		
≥ 7h	=	0		
6-7h	=	1		
5-6h	=	2		
< 5h	=	3	**Komponente 3: _____**	

Komponente 4: Schlafeffizienz
1. Gehe zu Frage 4 und notiere die Schlafzeit in Stunden: _____h
2. Berechne die Anzahl der im Bett verbrachten Stunden (Bettliegezeit):
Aufstehzeit (Frage 3): _____
Zubettgehzeit (Frage 1): _____
Anzahl der im Bett verbrachten Stunden: _____h
3. Berechne die Schlafeffizienz (Quotient aus Schlafzeit und Bettliegezeit) wie folgt: (Schlafzeit in h)/(Anzahl der im Bett verbrachten Stunden) x 100 = Schlafeffizienz
(_____/_____) x 100 = _____%
4. Bewerte Komponente 4 wie folgt

Schlafeffizienz %		**Komponentenwert 4**		
≥ 85	=	0		
75 – 84	=	1		
65 – 74	=	2		
< 65	=	3	**Komponente 4: _____**	

Komponente 5: Schlafstörungen				
1. Gehe zu Frage 5b-5j und bewerte jede Frage wie folgt				
Antwort		**Wert**		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3		

2. Notiere die Ergebnisse für Frage 5b-5j und addiere die Werte:

5b: ____
5c: ____
5d: ____
5e: ____
5f: ____
5g: ____
5h: ____
5i: ____
5j: ____
Summe: ____

Summe Frage 5b-5j		**Komponentenwert 5**		
0	=	0		
1 - 9	=	1		
10 - 18	=	2		
19 - 27	=	3	**Komponente 5: _____**	

Komponente 6: Schlafmittelkonsum

Gehe zu Frage 7 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Komponentenwert 6**		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Komponente 6: _____**	

Komponente 7: Tagesschläfrigkeit

1. Gehe zu Frage 8 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Wert Frage 8**		
Nie	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Wert Frage 8: _____**	

2. Gehe zu Frage 9 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Wert Frage 9**		
Keine Probleme	=	0		
Kaum Probleme	=	1		
Etwas Probleme	=	2		
Große Probleme	=	3	**Wert Frage 9: _____**	

3. Addiere den Wert von Frage 8 und den Wert von Frage 9 und bewerte wie folgt:

Summe Frage 8 + 9		Komponentenwert 7		
0	=	0		
1-2	=	1		
3-4	=	2		
5-6	=	3	**Komponente 7: _____**	

Hinweis: Die Frage 10 geht nicht in die quantitative Auswertung ein

Gesamtwert PSQI

Addiere die sieben Komponentenwerte = Gesamtwert

Komponente	Wert
1. Schlafqualität	
2. Schlaflatenz	
3. Schlafdauer	
4. Schlafeffizienz	
5. Schlafstörungen	
6. Schlafmittelkonsum	
7. Tagesmüdigkeit	
Summe: _____	

Interpretation

Der Gesamtwert des PSQI kann zwischen 0 und 21 Punkten betragen. Bei gesunden Schläfern findet man in aller Regel einen Gesamtwert von nicht mehr als 5 Punkten. Schlechte Schläfer weisen zumeist Werte zwischen 6-10 Punkten auf. Bei chronischen Schlafstörungen findet man zumeist deutlich mehr als 10 Punkte.

Danksagung

Herrn PD Dr. Stefan Cohrs möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die wissenschaftliche und fachliche Betreuung der Arbeit danken. Ich möchte mich außerdem auch bei allen bedanken, die mir durch kompetente Ratschläge und konstruktive Kritik bei der Anfertigung zu Seite standen. An dieser Stelle sei ganz besonders Herrn Dr. Andreas Becker und Frau Prof. Dr. Andrea Rodenbeck gedankt.

Insbesondere möchte ich auch den Mitarbeitern der Abteilung Nephrologie, vor allem Frau PD Dr. Sabine Blaschke, sowie den Mitarbeitern der Dialysezentren Heiligenstadt und Reifenstein, vor allem Frau Dr. Doris Lange und Herrn Andreas Solf, sowie den Patienten für die kooperative Zusammenarbeit Dank aussprechen.