

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
(Prof. Dr. med. V. Rohde)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen  
und der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel, Zentrum für Parkinsonsyndrome  
und Bewegungsstörungen  
(Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder)

# **Klinische und polysomnografische Charakteristika von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom unter Augmentation**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Sophia Stephanie Steinke (geb. Walther)

aus

Pritzwalk

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in Prof. Dr. med. C. Trenkwalder

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. rer. nat. A. Rodenbeck

### **Prüfungskommission**

Referent/in Prof. Dr. med. C. Trenkwalder

Ko-Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. A. Rodenbeck

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 30.05.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Klinische und polysomnografische Charakteristika von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom unter Augmentation" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 22.05.2023

.....  
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

**Steinke SS**, Trenkwalder C, Zimmermann J, Sixel-Döring F, Muntean ML (2018): Polysomnografic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med* 48, 79-85

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Fragestellung .....	2
1.2 Pathophysiologisches Konzept von RLS und Augmentation.....	3
1.2.1 Eisenmangel .....	3
1.2.2 Dopamin .....	4
1.2.3 Medikamenteneinnahme .....	5
<b>2 Klinik der Augmentation</b> .....	<b>6</b>
2.1 Differentialdiagnose der Augmentation.....	6
2.2 Fragebögen .....	8
2.3 Polysomnografie .....	9
<b>3 Therapie des RLS</b> .....	<b>11</b>
3.1 Dopaminerge Medikation .....	11
3.1.1 Nicht Ergoline Dopaminagonisten .....	12
3.2 Andere Medikamentengruppen.....	12
3.2.1 Alpha-2-Delta Liganden .....	12
3.2.2 Opioide .....	13
3.3 Leitlinien für die Therapie der Augmentation .....	13
3.3.1 Empfehlungen der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG).....	14
<b>4 Artikel: „Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation “</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung und Ergebnisse .....	15
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>19</b>
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>22</b>
<b>7 Anhang</b> .....	<b>24</b>
A.1: Artikel Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation.....	24
<b>8 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>25</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Augmentation (Allen et al. 1996).....	1
Tabelle 2: „Augmentation mimics“ .....	6

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ASRS	Augmentation Severity Rating Scale
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EURLSSG	European Restless Legs Syndrome Study Group
IRLS	International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for severity of restless legs syndrome
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
MOS	Medical Outcomes Study
NIH	National Institutes of Health
PET	Positronen Emissions Tomografie
PLM	periodische Beinbewegungen (periodic limb movement)
PLMI	Index der periodischen Beinbewegungen (periodic limb movement index)
PLMS	periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic limb movement in sleep)
PLMW	periodische Beinbewegungen in Wachheit (periodic limb movement in wakefulness)
PSG	Polysomnografie
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RLS-6	Restless Legs Syndrome-6 Scale
SE	Schlafeffizienz
SIT	suggested immobilization test
SL	Schlaflatenz
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography)
TIB	Gesamtbettzeit (time in bed)
TST	Gesamtschlafzeit (total sleep time)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine verbreitete neurologische Erkrankung, die sich zum einen durch Schmerz und Bewegungsdrang in Ruhepausen kennzeichnet und aufgrund einer starken zirkadianen Komponente zu schweren Schlafstörungen führt. Diese Schlafstörungen mit Insomnie und Durchschlafstörungen, teilweise auch mit Tagesmüdigkeit, führen zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität. Etwa 2-3 % der erwachsenen Bevölkerung sind von RLS betroffen (Allen et al. 2003; 2014b).

Mit der Einführung dopaminerger Medikation als Therapie für das RLS ist auch die Augmentation als eine der schwersten Komplikationen entdeckt worden (Allen et al. 1996) und seither im Fokus der schlafmedizinischen Forschung. Augmentation ist ein in der Medizin sehr vielseitig verwendeter Begriff, so kann unter anderem eine Wirkverstärkung bezeichnet werden, wie bei der Kombination unterschiedlicher Substanzen zur analgetischen Therapie. Augmentation bezogen auf RLS bezeichnet hingegen eine paradoxe Medikamentenwirkung, bei der die Erhöhung der Dosis für eine Verschlechterung des RLS sorgt, ähnlich dem Schmerzmittel-induziertem Kopfschmerz. Typischerweise sind Symptome des RLS bei Augmentation verstärkt. Kriterien zur klinischen Identifikation werden ständig weiterentwickelt. Allein ein tageszeitlich früheres Auftreten der Symptome, verglichen mit der klinischen Ausprägung vor Beginn der therapeutischen Maßnahmen, ist ein wichtiger Hinweis für Augmentation (García-Borreguero et al. 2016). Obligater Bestandteil der Augmentation ist jedoch die Verstärkung der Beschwerden bei Dosiserhöhung auf lange Sicht, obwohl die Patienten direkt nach der Medikamenteneinnahme eine kurzzeitige Linderung ihrer Beschwerden verspüren (García-Borreguero et al. 2016).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Augmentation (Allen et al. 1996)

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Stärkere Intensität der Symptome</li><li>2. Einsetzen der Symptome am späten Nachmittag oder frühen Abend, zu einem Zeitpunkt vor der üblichen Medikamenteneinnahme</li><li>3. Kürzere Latenz zwischen Beginn einer Ruhepause und Eintreten der Symptome</li><li>4. Ausbreiten der Symptome auf andere Körperteile wie Hüfte, Rumpf oder die oberen Extremitäten</li></ol> |
|---|

Die Langzeittherapie des RLS mit dopaminergen Substanzen führt über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren zu Augmentationsraten von 42-68 % der Patienten



(Trenkwalder et al. 2013; Högl et al. 2011). Viele, der für die RLS-Therapie zugelassenen Substanzen haben das Potential, Augmentation auszulösen. In den meisten Fällen handelt es sich um Substanzen mit dopaminergem Wirkung, sodass die Theorie erwuchs, dass Augmentation in einem dopaminergen Überschuss des zentralen Nervensystems (ZNS) begründet ist (Paulus et al. 2006). Trotz intensiver Forschung kann die Ätiologie des RLS und der Augmentation bis heute nicht sicher benannt werden.

Es gibt nur wenige video-polysomnografische Daten über Patienten mit RLS unter Augmentation. Untersuchungen in Falldarstellungen (Vetrugno et al. 2006) oder sehr kleinen Patientenkollektiven (Mitterling et al. 2014; Allen et al. 1996; Maestri et al. 2014) weisen darauf hin, dass periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) und der generelle Bewegungsdrang mit der Augmentation zunehmen (García-Borreguero et al. 2004). Die 2014 durchgeführte Studie von Mitterling et al. konnte die angenommene PLMS-Erhöhung bei Patienten mit Augmentation nicht nachweisen (Mitterling et al. 2014). Die Ergebnisse zeigten eher eine verstärkte motorische Aktivität bei Wachheit, was die Forscher zu dem Schluss bewog, dass Augmentation sich vor allem im Wachzustand manifestiert (Mitterling et al. 2014).

## 1.1 Fragestellung

Aktuell ist die RLS-Erkrankung mit Augmentation eine rein klinische Diagnose, welche von der subjektiven Bewertung der Patienten und der Untersucher abhängig ist. Wenn sich die Polysomnografie eignet, um die Schwere des RLS objektiv zu bewerten, ergibt sich die Frage: Ist die Polysomnografie geeignet um den Unterschied zwischen einem Kollektiv von RLS Patienten mit Augmentation und RLS Patienten mit schwerer Ausprägung des RLS ohne die klinischen Definitionskriterien der Augmentation zu objektivieren?

Ergeben sich aus der Polysomnografie objektive Kriterien, welche die klinische Definition der medikamentös induzierten Augmentation unterstützen, könnte dies für mehr Sicherheit im Umgang mit dem Phänomen sorgen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, ein polysomnografisches Muster bei RLS Patienten in der akuten Augmentation zu identifizieren und mit dem des RLS ohne Augmentation zu vergleichen. Schlafparameter und motorische Aktivität wurden untersucht und in Zusammenhang mit der verabreichten Medikation gesetzt, um die Beziehung zwischen üblichen dopaminergen Dosierungen und PLMS zu beleuchten und ein deutlicheres klinisches Bild der Augmentation zu zeichnen, sowie die pathophysiologischen Mechanismen des RLS besser zu verstehen.

## 1.2 Pathophysiologisches Konzept von RLS und Augmentation

Bis heute ist die Pathophysiologie des RLS und der Augmentation nicht vollständig verstanden.

Eine wissenschaftlich etablierte Komponente der Pathophysiologie ist relativer Eisenmangel, beziehungsweise ein verminderter Ferritinspiegel (García-Borreguero et al. 2016), welcher noch nicht das Niveau einer Eisenmangelanämie erreicht haben muss. Hierfür spricht der Nachweis von niedrigen Ferritinspiegeln bei großen Populationen von RLS-Patienten (Frauscher et al. 2009).

Dopamin ist der zweite wesentliche Faktor in den bisherigen pathophysiologischen Modellen von RLS und Augmentation (Trenkwalder et al. 2010).

Moderne Theorien befassen sich neben dem Eisenmangel auf ZNS-Ebene und einer zentralen Rolle von Dopamin auch mit anderen Neurotransmittersystemen (Trenkwalder et al. 2010; Ferré et al. 2019).

Weiterhin ist in der Forschung auch das Vorliegen von sekundärem RLS bei speziellen Patientenkollektiven, wie zum Beispiel bei Schwangeren (Minár et al. 2015) und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Quinn et al. 2011) von Bedeutung.

### 1.2.1 Eisenmangel

Erstmals wurden RLS-Patienten von Nordlander 1953 mit Eisenpräparaten therapiert (Nordlander 1953). In den folgenden Jahren zeigte sich jedoch, dass ein Eisenmangel mit einer Eisenmangelanämie zwar ein häufiges Phänomen darstellt, die Anämie jedoch nicht obligat vorhanden sein muss (García-Borreguero et al. 2016).

Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass sowohl die Schwere der Symptomatik des RLS, als auch das Vorliegen von Augmentation mit besonders niedrigen Serum-Ferritin-Spiegeln zusammenhängt (Trenkwalder et al. 2008; Frauscher et al. 2009). Jedoch bilden sowohl das Serumferritin, als auch die Transferrin-Sättigung nur in beschränktem Maße die Verfügbarkeit von Eisen im ZNS ab (Earley et al. 2000).

Der Eisenmangel hat auf ZNS-Ebene verschiedene Effekte. Im Eisenmangel zeigt sich in unterschiedlichem Maße auch eine schlechtere Ligandenbindung von Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonintransporter, abhängig von der jeweiligen Hirnregion (Paulus et al. 2006) und es kann ein regionaler Neurotransmitterüberschuss entstehen (Burhans et al. 2005).

2019 beschrieben Ferré et al. Eisenmangel im ZNS als mutmaßlich primären pathogenetischen Faktor des RLS (Ferré et al. 2019). Es werden die veränderten Neurotransmitterstrukturen von RLS-Patienten, mit den Neurotransmitterstrukturen verglichen, die in Nagetieren mit zentralnervösem Eisenmangel detektiert werden konnten (Jellen et al. 2013; 2012; Lai et al. 2017; Earley et al. 2014). Die Autoren folgern auch hier, der multifaktoriell bedingte zentralnervöse Eisenmangel bei RLS-Patienten führe zu einem regionalem Dopamin- und Glutamatüberschuss, sowie zu einer verminderten Wirksamkeit von Adenosin und dass diese Kombination ursächlich für die klinische Symptomatik seien könne.

Regional erhöhte Dopaminkonzentrationen könnten somit eine treibende Kraft hinter der Augmentation darstellen (Paulus et al. 2006).

### 1.2.2 Dopamin

Die Wirksamkeit von L-Dopa gegen die typische RLS-Symptomatik wurde erstmals im Jahr 1982 von Akpinar et. al. beschrieben (Akpinar 1982). Als der Einsatz von L-Dopa breitflächiger erfolgte, führte dies auch zu medikamentenbedingter Augmentation und diese ist bis heute eine gefürchtete und häufige Therapiekomplication.

Trotz dieser möglichen Nebenwirkung werden L-Dopa und Dopaminagonisten aufgrund ihrer Wirksamkeit auch heutzutage noch regelhaft eingesetzt. Eine Besserung der Beschwerden durch dopaminerge Substanzen würde zunächst an einen zugrundeliegenden Dopaminmangel denken lassen, Paulus und Trenkwalder geben jedoch in einem 2006 veröffentlichten Übersichtsartikel zu bedenken, dass in dem Falle bei RLS-Patienten auch parkinsonähnliche Beschwerden auftreten müssten (Paulus et al. 2006). Es liegt anscheinend eine komplexere Störung der zirkadianen Dopaminhomöostase vor, welche durch den für RLS-typischen gestörten Schlaf nur noch verschlimmert wird (Allen 2015).

Aufgrund der aktuellen Datenlage gibt es mehrere Hinweise für eine erhöhte Dopaminkonzentration im ZNS. In bildgebenden Verfahren zur Untersuchung von Dopaminrezeptoren im Striatum von diagnostizierten RLS-Patienten wurde sowohl in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) als auch in der Positronen Emissions Tomografie (PET) die Verminderung des Anteils an D2-Rezeptoren gefunden und ist ein indirekter Hinweis auf eine erhöhte Konzentration von extrazellulärem Dopamin in diesem Areal (Ferré et al. 2019).

In der Augmentation führt die Erhöhung der Medikamentendosis, also eine Steigerung der dopaminergen Belastung, zur Verstärkung der Symptome (García-Borreguero et al. 2016).

Auch eine, durch Eisenmangel bedingte, verminderte Rezeptorbindung des Dopamins in Nucleus accumbens, Caudatum, Putamen und Substantia nigra (Burhans et al. 2005) bewirkt eine Erhöhung des extrazellulär vorliegenden Dopamins.

Ondo und Olubajo diskutieren in einem Artikel zum Pilotversuch mit dem Dopaminrezeptor 1/5- Antagonisten Ecopipam eine durch L-Dopa und Dopaminagonisten verursachte Änderung der Affinität und Dichte der Dopaminrezeptor-Subtypen D1 und D2, als einen wesentlichen Faktor für die Entstehung der Augmentation. In der Studie von Ondo und Olubajo wurde die Therapiesicherheit von Ecopipam erprobt, in zukünftigen Untersuchungen sollte die Wirksamkeit auf Augmentation bei RLS untersucht werden um diese Theorie zu unterstützen (Ondo et al. 2020).

Es gilt zu klären, ob die Steigerung der Medikamentendosis kausal für das Auslösen von Augmentation verantwortlich ist und welche weiteren Faktoren hier eine Rolle spielen.

### **1.2.3 Medikamenteneinnahme**

Die paradoxe Medikamentenwirkung bei der Augmentation besteht in einer Verschlechterung der RLS-Beschwerden trotz Erhöhen der RLS-Medikation. Die Verschlechterung ist jedoch nicht unmittelbar, vielmehr kommt es zunächst zu Symptomlinderung, um zum Zeitpunkt der nächsten Einnahme bereits früher einsetzende, intensivere Symptome auszulösen (Vetrugno et al. 2006).

Patienten sind versucht, eigenständig die Dosis zu erhöhen, um einen nachhaltigeren Therapieerfolg zu generieren, anstelle dessen wird die Symptomatik nur verschlechtert und ein sich selbst verstärkender Kreislauf in Gang gesetzt (Paulus et al. 2006).

Interessant ist, dass Augmentation bei dopaminergem Therapie sehr häufig festgestellt werden konnte, jedoch nicht bei Opioiden und nicht bei Alpha-2-Delta Antagonisten. Die einzige Ausnahme unter den Opioiden stellt Tramadol dar, das eine Verschlechterung des RLS bewirken kann (García-Borreguero et al. 2016). Dieser Umstand weist ebenso darauf hin, dass Augmentation durch einen hyperdopaminergen Zustand des ZNS ausgelöst wird.

## 2 Klinik der Augmentation

Die deutsche RLS-Leitlinie sieht die Anwendung der Kriterien der European Restless Legs Syndrome Study Group (EURLSSG) aus dem Jahr 2007 vor. Die von der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veröffentlichte Handlungsempfehlung stammt jedoch aus dem Jahr 2012, war nur bis zum 29.09.2017 gültig und befindet sich aktuell in der Überarbeitung.

### 2.1 Differentialdiagnose der Augmentation

Für die Verschlechterung der RLS-Symptomatik kommen differenzialdiagnostisch verschiedene Phänomene in Betracht, welche der Augmentation ähneln. Sie müssen von dieser jedoch abgegrenzt werden, da sie einer anderen Therapie bedürfen als die Augmentation selbst. Im englischen Sprachgebrauch als „augmentation mimics“ (García-Borreguero et al. 2016) also „Imitatoren“ der Augmentation bezeichnet, ähneln sie in einzelnen Aspekten der Augmentation, lassen sich jedoch durch eine gute klinische Bewertung gegenüber „echter“ Augmentation unterscheiden.

Tabelle 2: „Augmentation mimics“

<b>Krankheitsbild</b>	<b>Beschreibung</b>
RLS-Progress	natürliche Verschlechterung der Symptome
Rebound-Phänomen	RLS-Symptome am Morgen, durch zu kurze Wirkzeit der RLS-Medikation
Toleranzentwicklung	nächtliche Symptome durch Nachlassen der Medikamenten-Wirksamkeit
Exazerbierende Faktoren	Verschlechterung der Symptome durch Lebensstilfaktoren, wie z. B. Schlafmangel

Fragebögen zur subjektiven Bewertung der RLS-Beschwerden sind wichtige Messinstrumente für Augmentation und werden sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag angewendet. Hierin bildet sich häufig eine größere Symptombelastung für Patienten ab, die unter Augmentation leiden.

Die Polysomnografie (PSG) ist ein verlässliches und gut etabliertes Messinstrument für die Vitalfunktionen im Schlaf und zur Diagnostik von Schlafstörungen, findet aber aufgrund der

hohen Kosten pro Untersuchung (Fischer et al. 2005) eine weniger breite Anwendung im klinischen Alltag als RLS- oder augmentationsspezifische Fragebögen.

Die von Allen und Early 1996 beschriebenen vier essenziellen Kriterien zur Identifikation von Augmentation, wurden im Workshop zu Epidemiologie und Diagnostik des RLS des National Institute of Health (NIH) 2003 überarbeitet.

Sofern typische Beschwerden mindestens zwei Stunden vor der üblichen Zeit des Symptombeginns einsetzten, galt dies als ausreichend für die Diagnose von Augmentation. Sollte dieses neue zeitliche Kriterium nicht erfüllt sein, müssen mindestens zwei von vier neu festgelegten Hauptkriterien zutreffen. Der von Allen und Early beschriebene Befall anderer Körperteile, verstärkte Symptomlast und ein früherer Symptombeginn in Ruhepausen wurden als diese Hauptkriterien etabliert und um einen weiteren Punkt ergänzt, die paradoxe Medikamentenwirkung. Diese ist definiert durch Zunahme von Missempfindungen und Bewegungsdrang durch Erhöhung der täglichen RLS-spezifischen Medikation, beziehungsweise Besserung der Missempfindungen und des Bewegungsdranges durch Reduktion der täglichen RLS-spezifischen Medikation (The International Restless Legs Syndrome Study Group 2003).

In der Überarbeitung durch die EURLSSG wird das zeitlich frühere Auftreten bei Augmentation noch stärker betont; ein Vorverschieben der RLS-Beschwerden um mehr als vier Stunden vor die übliche Zeit des Symptombeginns, ohne andere klinische Begleiterscheinungen gilt hiernach als Augmentation, bei zwei bis vier Stunden früherem Auftreten müssen noch andere klinische Hinweise, entsprechend den NIH-Hauptkriterien, vorliegen.

Die Diagnosestellung von Augmentation ist allein vom klinischen Erscheinungsbild abhängig. Für die Auswahl der adäquaten Therapie im klinischen Alltag, sowie für die bessere Vergleichbarkeit in der Forschung ist ferner eine Bewertung der Schwere der Augmentation von Bedeutung. Nach García-Borreguero et al. (2016) handelt es sich um milde Augmentation, wenn die Symptome subjektiv als nur „leicht beeinträchtigend“ empfunden werden, die Beschwerden vor allem in einem früheren Auftreten am Tag bestehen, die dopaminerge Tagesdosis sich unterhalb der für RLS empfohlenen maximalen Tagesdosis befindet und die dopaminerge Dosis bisher nicht über die vormals wirksame Medikamentendosis erhöht wurde (García-Borreguero et al. 2016). In jedem anderen Fall ist die Augmentation als schwer zu betrachten, auch dann, wenn die Therapie für die milde Augmentation nicht anschlägt (García-Borreguero et al. 2016).

## 2.2 Fragebögen

Wichtigste Messinstrumente für die Beurteilung der Krankheitsschwere sind RLS- und augmentationsspezifische Fragebögen. Werden sie noch vor Beginn einer RLS-Therapie angewendet, dienen sie auf diese Weise der Evaluation des Therapieerfolges. Die prätherapeutische Anwendung generiert außerdem Basiswerte und schafft, im Falle einer fraglichen Augmentation, eine Vergleichsmöglichkeit.

Nachfolgend werden Fragebögen betrachtet, die in der vorliegenden Studie Verwendung fanden, sowie ein augmentationsspezifischer Fragebogen.

Die „International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for the severity of restless legs syndrome“ (IRLS) ist der verbreitetste und am besten validierte Fragebogen für die Erhebung der Krankheitsschwere bei RLS (Walters et al. 2014).

Die Skala besteht aus zehn Fragen, wobei pro Frage ein Punktwert von je 0-4 erreicht werden kann. Es werden dabei subjektive Auskünfte erhoben zu dem Ausmaß des Unbehagens, dem Bewegungsdrang, der Erleichterung durch Bewegung, die Schwere der Schlafstörungen, dem Grad an Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit, der generellen Schwere, der Häufigkeit von RLS-Symptomen, der Anzahl an Stunden mit RLS-Symptomatik pro Tag, dem Einfluss auf das tägliche Leben und die Schwere von Stimmungsschwankungen der Patienten. Ein Ergebnis von 0-10 Punkten steht für eine milde, 11-20 Punkte für eine moderate, 21-30 Punkte für schwere und 31-40 Punkte für eine sehr schwere Symptomlast (The International Restless Legs Syndrome Study Group 2003).

Der zweite, sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung weit verbreitete Fragebogen für die Bewertung der Symptomschwere bei RLS, ist die „Restless Leg Syndrome-6 Scale“ (RLS-6) (Kohnen et al. 2016). Der Name ergibt sich aus der Anzahl der enthaltenen Fragen. Für die einzelnen Items können je zehn Punkte vergeben werden, die maximal erreichbare Punktzahl beläuft sich somit auf 60 Punkte. Patienten sind dazu angehalten die Symptomlast, im Hinblick auf die letzten sieben Tage, ihrer RLS-Beschwerden zu beurteilen. Im RLS-6 wird zwischen der Tages- und Nachtsymptomatik unterschieden, außerdem werden die Symptome während des Einschlafens und im Wachzustand, bei körperlicher Ruhe und Aktivität, sowie die Tagesmüdigkeit gemessen (Kohnen et al. 2016). Die Auswertung kann nach Tages- und Nachtsymptomatik getrennt erfolgen.

2016 durch Kohnen et. al erneut validiert, werden sowohl RLS-6 und IRLS breit in der Forschung eingesetzt. In der Detektion von Unterschieden in Medikamentenzulassungsstudien ermittelte die Forschergruppe für den RLS-6 die geringere Sensibilität, jedoch auch eine

geringere Anfälligkeit für Placeboeffekte als beim IRLS. Laut Kohnen et al. (2016) sind die durch die RLS-6-Skala erhobenen Informationen eine gute Ergänzung zur IRLS-Skala, können diese jedoch nicht ersetzen.

Die „Medical Outcome Study-sleep scale“ (MOS-sleep scale) ist ein Fragebogen, der sich mit der subjektiven Schlafqualität, der Schlafdauer und der Tagesschläfrigkeit beschäftigt (Stewart et al. 1993). Er besteht aus zwölf Fragen und ist auch auf andere chronische Krankheitsbilder anwendbar die den Schlaf beeinflussen, wie zum Beispiel diabetische Polyneuropathie (Walters et al. 2014).

Die eigens für das Erkennen von Augmentation entwickelte „Augmentation Severity Rating Scale“ (ASRS) enthält drei Items, in denen jeweils ein Punktwert von 8 erreicht werden kann, die maximale Punktzahl beträgt somit 24. Diese Skala ist allerdings eine Vergleichsskala, was bedeutet, dass eine sinnvolle Aussage zum Augmentationsstatus nur getroffen werden kann, wenn bereits vor Beginn der RLS-Therapie mithilfe dieser Skala ein Basiswert erhoben worden ist (Walters et al. 2014).

### 2.3 Polysomnografie

Die Untersuchung und Beschreibung des Schlafes mittels PSG ist eine etablierte Technik zur Untersuchung der Beschwerden bei RLS-Patienten. Erhöhte periodische Beinbewegungen (PLM) in der PSG sind ein starkes Indiz für das Vorliegen von RLS (Montplaisir et al. 1998). Die PLM werden jedoch meist nicht als absolute Anzahl betrachtet, sondern mit der Gesamtbettzeit (TIB) in ein Verhältnis gesetzt für den Index der periodischen Beinbewegungen (PLMI). Außerdem können die Indizes der periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) und in Wachheit (PLMW) unterschieden werden. Bei der PSG-Untersuchung des RLS wird vor allem auf die Erhöhung von PLMI und PLMS in der PSG geachtet.

Bei Patienten mit Augmentation wurde bisher eine Erhöhung der PLMW vermutet, da sich Augmentation klinisch durch ein schnelleres Eintreten der RLS-typischen Beschwerden nach Beginn einer Ruhepause präsentiert. Es existieren bisher jedoch keine validen Daten, ob und wie sich Augmentation in der PSG manifestiert.

Die technischen Vorgaben für die Durchführung einer PSG, sowie die Kriterien für die Auswertung und Stadieneinteilung des Schlafes, stammen von der American Academy for Sleep Medicine (AASM) (American Academy of Sleep Medicine 2005). Die AASM wurde 1975 gegründet und ist eine der führenden Fachgesellschaften für Schlafmedizin weltweit.



Auskunft über die subjektive Schlafqualität kann zwar nur durch Befragung des Patienten erhoben werden, ein näherungsweise guter Eindruck der Schlafqualität kann jedoch auch durch die Auswertung der Schlaffeizienz (SE) gewonnen werden (Åkerstedt et al. 1994).

Wichtiger Störfaktor in der Erhebung von PSG-Daten ist vor allem das Alter (Mitterling et al. 2015). 2005 konnten Danker-Hopfe et al. zeigen, dass die Schlafarchitektur und die periodischen Beinbewegungen altersabhängigen Perzentilenkurven folgen (Danker-Hopfe et al. 2005), daher ist es wichtig bei Vergleichsstudien auf eine homogene Altersstruktur der Kohorten zu achten. Bei der Bewertung der PLM, ist auch eine nicht unerhebliche Beeinflussung durch Sauerstoffmangel zu beachten. Es gelten aus diesem Grund alternative Scoring Kriterien für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (Ruehland et al. 2009).

## 3 Therapie des RLS

Die Augmentation ist als wichtigste Komplikation der medikamentösen Therapie des RLS zu betrachten (García-Borreguero et al. 2016). Das Auftreten von Augmentation stellt für die RLS-Patienten eine starke psychische Belastung dar (Scholz et al. 2011). Außerdem ist Augmentation ein wesentlicher Kostenfaktor, bei der Betrachtung, der durch RLS verursachten sozioökonomischen Kosten (Trenkwalder et al. 2021).

Es gilt die medikamentös induzierte Augmentation zu verhindern, bevor sie überhaupt erst entsteht. 2016 wurde eine internationale Leitlinie von einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der IRLSSG-, EURLSSG und RLS-Foundation erarbeitet, die sich vor allem mit der Erstlinientherapie des RLS und der Prävention von Augmentation beschäftigt (García-Borreguero et al. 2016).

Ein Problem mit der Orientierung an internationalen Leitlinien ist, dass Zulassungsverfahren für Medikamente international unterschiedlich geregelt sind, sodass nicht alle Medikamente in allen Ländern der Welt gleichermaßen verfügbar sind.

### 3.1 Dopaminerge Medikation

Medikamente mit dopaminerger Wirkung zeigen eine sehr gute Wirksamkeit auf das RLS, bergen jedoch in unterschiedlichem Maße die Gefahr der Augmentation (Hening et al. 2004). Neben L-Dopa, welches in retardierter und unretardierter Form verfügbar ist, sind sowohl kurz- als auch langwirksame Dopaminagonisten einsetzbar.

Man unterscheidet Ergoline und Nicht Ergoline Dopaminagonisten. Ergoline Dopaminagonisten wie Cabergolin und Pergolid besitzen ein sehr kritisches Nebenwirkungsprofil, unter anderem mit der Gefahr der Herzklappenfibrose (Dhawan et al. 2005). Ergoline Dopaminagonisten sind in Deutschland nicht für die Therapie des RLS zugelassen. Im Folgenden werden deshalb nur Nicht Ergoline Dopaminagonisten diskutiert.

Die erste Beschreibung von Augmentation erfolgte als unerwünschte Arzneimittelwirkung von L-Dopa/Carbidopa mit einer Rate von 82 %, in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis (Allen et al. 1996). In geringerer Dosierung traten Augmentationsraten von 17-27 % auf (Hening et al. 2004).

L-Dopa ist im Allgemeinen gut verträglich, die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Übelkeit und Kopfschmerzen (Trenkwalder et al. 2007). Die gute Wirksamkeit von unretardierten L-Dopa-Präparaten lässt in der zweiten Nachthälfte nach, dieser Effekt

ist bei retardierten Präparaten weniger stark ausgeprägt. Das Phänomen des end-of-dose-rebound ist häufiger bei unretardierten L-Dopa-Präparaten zu beobachten (García-Borreguero et al. 2016).

### 3.1.1 Nicht Ergoline Dopaminagonisten

Pramipexol ist ein kurzwirksamer Dopaminagonist und zeigt auch in der langfristigen Anwendung gute Wirksamkeit (Högl et al. 2011). Über einen Zeitraum von fünf Jahren treten Augmentationsraten von etwa 42 % auf, typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Tagesmüdigkeit und Übelkeit. Schwerwiegender, jedoch seltener, kann die Einnahme zu Impulskontrollstörungen führen (Lipford et al. 2012; Heim et al. 2016). Bei langfristiger Therapie mit Pramipexol kann es auch zum Wirkverlust mit konsekutiver Dosiserhöhung kommen.

Ebenfalls ein kurzwirksamer Dopaminagonist ist Ropinirol. Es hat eine sehr gute Wirksamkeit und ist gut verträglich. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Kopfschmerzen und Übelkeit, diese sind aber generell eher mild ausgeprägt (Trenkwalder et al. 2004). Augmentationsraten über den Verlauf eines Jahres liegen bei etwa 2 % (García-Borreguero et al. 2007; 2012).

Rotigotin ist ein langwirksamer Dopaminagonist und steht in transdermaler Applikationsform zur Verfügung. Zu Rotigotin sind sehr gute Langzeitdaten verfügbar. In einem offenen Studiendesign über fünf Jahre gelang Oertel et al. (2011) der Nachweis eines nachhaltigen Therapieeffektes bei Patienten mit schwerem RLS (Oertel et al. 2011). Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind unter anderem lokale Hautreizungen, aufgrund des transdermalen Applikationsweges und Übelkeit, vor allem in der Titrationsphase. Im Verlauf von fünf Jahren kommt es dosisabhängig zu einer Augmentationsrate bis 13 %, die in engem Zusammenhang zu höheren Medikamentendosierungen steht (Oertel et al. 2011).

## 3.2 Andere Medikamentengruppen

### 3.2.1 Alpha-2-Delta Liganden

Gabapentin/Enacarbil als Prodrug von Gabapentin weist in der medikamentösen Therapie des RLS sehr gute Wirksamkeit auf die RLS-Symptomatik auf. Es sind aktuell keine Augmentationsraten bekannt. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind unter anderem Schwindel, Müdigkeit und Nasopharyngitis (Inoue et al. 2012; Winkelmann et al. 2011).

Pregabalin besitzt ebenfalls eine sehr gute Wirksamkeit in der Reduktion der RLS-Symptome. Es ist im Vergleich mit dem Dopaminagonisten Pramipexol, in Bezug auf die Wirksamkeit, jedoch nicht überlegen. Die Augmentationsrate über den Verlauf eines Jahres liegt bei etwa 2 % und ist eigentlich nur als Pseudo-Augmentation zu werten, da sie ausschließlich in verblindeten Studien auftritt und den Symptomen der Augmentation ähnelt, am ehesten aber einen Wirkungsverlust darstellt (Allen et al. 2014a).

Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Schwindel, Müdigkeit und Gewichtszunahme, sowie in seltenen Fällen auch eine Neigung zu suizidalen Gedanken (Allen et al. 2014a).

### 3.2.2 Opioide

Vor Entdeckung der Wirksamkeit von dopaminergem Medikation für die Behandlung des RLS, waren Opioide die erste Wahl (Akpınar 1987). Ihre Wirksamkeit in der RLS-Therapie ist den Dopaminagonisten jedoch unterlegen (García-Borreguero et al. 2016). Sie kommen für die Zweitlinientherapie in Frage und haben einen anhaltenden therapeutischen Effekt auf die RLS-Symptomatik (Trenkwalder et al. 2013). Aufgrund der häufig auftretenden gastrointestinalen Beschwerden werden Opioide in Fixkombination mit peripheren Opioidrezeptorantagonisten empfohlen, wie beispielsweise Oxycodon/Naloxon. Dieses Präparat wurde im Jahr 2014 für die Therapie des mittelschweren und sehr schweren RLS zugelassen (European Medicines Agency 2015).

Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind unter anderem Müdigkeit, Übelkeit und Obstipation. Opioide gelten für die Entwicklung von Augmentation als protektiver Faktor (García-Borreguero et al. 2016). Das kritische Nebenwirkungsprofil mit Abhängigkeitsgefahr und Atemdepression ist der Anlass dafür, dass eine Indikationsstellung sehr zurückhaltend erfolgt und für jeden Einzelfall zu hinterfragen ist.

## 3.3 Leitlinien für die Therapie der Augmentation

Die IRLSSG und EURLSSG veröffentlichten 2016 in Zusammenarbeit mit der RLS-Foundation eine Leitlinie für die Prävention und Behandlung von Augmentation, sowie die Erstlinientherapie des RLS. Diese dient der Orientierung für zahlreiche nationale Leitlinien.

### 3.3.1 Empfehlungen der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)

Neben allgemeinen Empfehlungen richtet sich die Therapie generell nach der Schwere der Augmentation, wobei wie bereits erwähnt „mild“ und „schwer“ voneinander unterschieden werden.

Bei einer milden Form der Augmentation kann das bisher verabreichte dopaminerge Präparat mitunter beibehalten werden. Die Dosis wird dann entweder zu einem früheren Zeitpunkt als bisher eingenommen, oder die gesamte Dosis wird halbiert und die erste Teildosis früher am Tag eingenommen. Einmalig kann die Dosis des bisher verabreichten Medikamentes erhöht werden, die Gesamtdosis sollte die empfohlene tägliche Maximaldosis in keinem Fall überschreiten. Versagt dieses Vorgehen ist ein Wechsel des Präparates in Betracht zu ziehen. Empfohlen wird der Wechsel von L-Dopa zu Dopaminagonisten, von kurzwirksamen zu langwirksamen Dopaminagonisten und von Dopaminagonisten zu Alpha-2-Delta-Agonisten.

Bei schwerer Augmentation steht ebenfalls ein Wechsel des Präparates im Vordergrund. Alpha-2-Delta-Agonisten und Dopaminagonisten sind Mittel der ersten Wahl. Bei erheblicher Beschwerdepersistenz kann auch ein langwirksames, niedrig dosiertes Opioid oder ein Alpha-2-Delta-Agonist zu der üblichen Medikation ergänzt werden (García-Borreguero et al. 2016).

2018 wurde von einer Arbeitsgruppe der IRLSSG eine überarbeitete Empfehlung zur Eisensubstitution veröffentlicht. Orale Eisensubstitution, äquivalent zu 325 mg Eisensulfat, sollte bei Serumferritinspiegeln  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  in Erwägung gezogen werden. Die intravenöse Gabe von Eisencarboxymaltose sollte bei RLS-Patienten mit Serumferritinspiegeln  $\leq 100 \mu\text{g/l}$  zur Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden. Um eine Eisenüberladung zu vermeiden, sollte eine Eisentherapie nicht erfolgen, wenn Serumferritinspiegel  $> 300 \mu\text{g/l}$  oder eine Transferrinsättigung von  $> 45 \%$  vorliegen (Allen et al. 2018).

## **4 Artikel: „Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation“**

Der dieser Arbeit zugrundeliegende Artikel wurde am 25. Mai 2018 in der 48. Ausgabe der Zeitschrift „Sleep Medicine“ des Elsevier Verlages veröffentlicht. Es wurde ein Kollektiv von 211 Patienten untersucht, mit Augenmerk auf RLS-Symptomatik, Laborparameter, medikamentöse Therapie und Polysomnografie. Die Erhebung und retrospektive Auswertung der Daten fand in der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel, Zentrum Parkinsonsyndrome und Bewegungsstörungen statt.

Die wichtigste Vergleichsstudie wurde 2014 durch Mitterling et. al. veröffentlicht. Hier wurden drei Gruppen von je 15 Patienten mit gut therapiertem RLS, nicht therapiertem RLS und RLS unter Augmentation jeweils einer Polysomnographie und eines „suggested immobilization test“ (SIT) zugeführt. Dies war die erste Polysomnografiestudie, welche Patienten mit und ohne Augmentation systematisch miteinander verglich. Die Polysomnografien wurden ebenfalls in Bezug auf die Schlafqualität und die PLM ausgewertet. Der SIT wurde genutzt, um die Motoraktivität am Tage zu objektivieren und eine größere Trennschärfe zwischen täglicher und nächtlicher PLM zu erreichen. In unserer Studie sind keine SIT einbezogen worden, da diese in der Paracelsus-Elena-Klinik nicht standardmäßig bei jedem RLS-Erkrankten durchgeführt werden.

### **4.1 Zusammenfassung und Ergebnisse**

Alle Patienten waren ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Landesärztekammer Hessen bewilligt. Die Daten wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erhoben. Angaben zur Schwere der RLS-Symptomatik, Begleiterkrankungen und demografische Angaben wurden während des Aufnahmegespräches erhoben und die Parameter des Eisenstoffwechsels im Zusammenhang mit dem Routine-Aufnahmelabor bestimmt. Eine kardiorespiratorische PSG konnte innerhalb der ersten drei Tage des stationären Aufenthaltes durchgeführt werden. Bei der Analyse der medikamentösen Therapie wurde die Medikation berücksichtigt, welche am Tag der PSG eingenommen worden war, einschließlich der Bedarfsmedikation.

Für den Gruppenvergleich zwischen RLS-Patienten mit und ohne Augmentation wurden bei den ordinal skalierten Daten die Häufigkeiten mittels Chi<sup>2</sup>-Tests, beziehungsweise exakten Fisher-Tests verglichen. Die intervallskalierten Daten wurden bei Normalverteilung durch t-Tests analysiert, wenn keine Normalverteilung vorlag mittels Mann-Whitney-U-Tests.

Von insgesamt 211 Patienten erhielten 95 die Diagnose „RLS“ und 116 Patienten die Diagnose „RLS mit Augmentation“.

Patienten mit einer SE von weniger als 30 % oder einer TIB von weniger als drei Stunden wurden von der Bewertung der PSG ausgeschlossen, um eine Verzerrung der PSG-Ergebnisse durch extreme Ausreißer zu vermeiden. In der Gruppe der RLS-Patienten ohne Augmentation wurden elf Patienten ausgeschlossen, es resultierten 84 valide PSGs und in der Gruppe der Patienten mit Augmentation kam es zu 17 Ausschlüssen. So ergab sich in dieser Gruppe eine Anzahl von 99 validen PSGs. Die von der Bewertung der PSGs ausgeschlossenen Patienten wurden in den Vergleich von Laborparametern, demografischen Daten, Krankheitsschwere und der medikamentösen Therapie eingeschlossen.

Bezüglich der demografischen Faktoren sind die untersuchten Gruppen homogen. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und Begleiterkrankungen wie Polyneuropathie oder obstruktive Schlafapnoe im Gruppenvergleich festgestellt werden.

Das vorliegende Patientenkollektiv ist somit aus der demografischen Perspektive für den Einschluss in eine große Vergleichsstudie geeignet.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Schwere der RLS-Symptome zwischen Patienten mit und ohne Augmentation festgestellt werden. In der Anwendung des IRLS zeigte sich für die Patientengruppe mit Augmentation eine stärkere Symptomlast im Vergleich mit den RLS-Patienten ohne Augmentation ( $p = 0,011$ ).

Die ASRS wurde nicht verwendet, da keine Basiswerte vor Therapiebeginn vorlagen. Anstelle dessen wurde eine separate Auswertung der Frage 8 des IRLS durchgeführt.

Frage 8 des IRLS ermöglichte eine Aussage über die durchschnittliche, tägliche Symptombdauer. Hierfür konnte zwischen den Gruppen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p = 0,295$ ).

Beide Gruppen, sowohl RLS-Patienten mit und ohne Augmentation, hatten niedrige Serumferritinwerte. Trotz leicht niedrigerer absoluter Messwerte in der Patientengruppe mit Augmentation, ergab sich im Vergleich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,237$ ). Auch Transferrinspiegel ( $p = 0,353$ ) und Transferrinsättigung ( $p = 0,332$ ) der beiden Gruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich von bisherigen Untersuchungen, in denen niedrigere Serumferritinwerte einen deutlichen Zusammenhang zur Augmentation zeigten (Trenkwalder et al. 2008).

Die medikamentöse Therapie unterschied sich erheblich zwischen den Gruppen. Signifikant mehr Patienten, die unter Augmentation litten, erhielten eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehr RLS-spezifischen Medikamenten ( $p < 0,001$ ). Dabei war in der augmentierten Gruppe die Zahl an Patienten, welche L-Dopa ( $p = 0,053$ ) einnahmen erhöht, sowie die Zahl an Patienten die Dopaminagonisten ( $p < 0,001$ ) einnahmen. Es kam in der augmentierten Gruppe zu einer signifikant höheren L-Dopa Äquivalenzdosis ( $p < 0,005$ ) als in der Vergleichsgruppe.

Im Vergleich der Einnahmehäufigkeiten der einzelnen Substanzen in der Gruppe der Dopaminagonisten, wurde Rotigotin von den RLS-Patienten mit Augmentation signifikant häufiger eingenommen ( $p = 0,003$ ) als in der Vergleichsgruppe. Üblich war ebenso die Kombination von Rotigotin mit einem weiteren Dopaminagonisten. Für die anderen Einzelsubstanzen bestand kein Unterschied. Weiterhin gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit der Einnahme von Opioiden oder Alpha-2-Delta Liganden.

In beiden Gruppen war der häufigste Therapiemodus die Einnahme eines Dopaminagonisten in Kombination mit einem Opioid. Nur ein Studienpatient erhielt eine Quadrupeltherapie mit L-Dopa, Dopaminagonist, Alpha-2-Delta Ligand und Opioid, dieser litt an RLS mit Augmentation.

In der Auswertung der PSG-Daten präsentierte die gesamte Patientenpopulation hochfragmentierten Schlaf, mit in beiden Gruppen gleichermaßen, niedriger TST ( $p = 0,991$ ), niedriger SE ( $p = 0,421$ ) und verlängerter Schlafatenz (SL) ( $p = 0,391$ ) im Vergleich zu einer Population gesunder Erwachsener (Danker-Hopfe et al. 2005). Dieser Umstand bedingte das Ausscheiden von 28 Individuen (11 mit schwerem RLS, 17 mit Augmentation) von der Bewertung der polysomnografischen Parameter mit  $SE < 30\%$  oder  $TIB < 3$  h.

In beiden Gruppen konnte ein erhöhter Anteil an Leichtschlaf, entsprechend einer gemeinsamen Bewertung der Schlafstadien 1 und 2, demonstriert werden, der in der Gruppe der Patienten ohne Augmentation jedoch signifikant höher war ( $p = 0,005$ ). Der in beiden Gruppen unterhalb der Grenzwerte für gesunde Erwachsene verringerte Anteil an Tiefschlaf (Danker-Hopfe et al. 2005), entsprechend Schlafstadium 3, war signifikant niedriger in der Gruppe der Patienten mit RLS ohne Augmentation ( $p = 0,030$ ). Dieses Ergebnis unterschied sich von der Erwartung, den geringeren Tiefschlafanteil in der Gruppe der Patienten mit den stärkeren Beschwerden, also den Patienten mit Augmentation, zu finden.

Unabhängig vom Augmentationsstatus waren die PLM-Indices stark erhöht, dies betraf auch PLMS und PLMW in beiden Gruppen. Die Erhöhung von PLMW ( $p = 0,105$ ) war im Vergleich zu der PLMS-Erhöhung ( $p = 0,324$ ) in beiden Gruppen stärker ausgeprägt, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Augmentationsstatus. Ein in



früheren Studien etablierter Zusammenhang zwischen PLMI bzw. PLMS oder PLMW und den erreichten Punktwerten auf der IRLS-Skala konnte in dieser Untersuchung nicht reproduziert werden (García-Borreguero et al. 2004).

## 5 Diskussion

Mit 183 validen PSGs war die vorliegende Studie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der bisher größte Vergleich von PSG-Daten bei akuter Augmentation von RLS-Patienten.

Das Patientenkollektiv wurde aus Personen rekrutiert, die sich während eines stationären Aufenthaltes einer PSG unterzogen. Die Indikation für eine stationäre Therapie führte bereits zur Selektion einer Gruppe von Patienten, welche besonders schwer betroffen waren. Dies spiegelt sich auch in der erhobenen Krankheitsschwere wider. Mit allen angewandten Messinstrumenten zur subjektiven Bewertung von RLS-Beschwerden und des Schlafes (IRLS, RLS-6, MOS), konnte eine hohe Symptomlast in beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Die Mittelwerte des IRLS (32,13 bei den RLS-Patienten mit Augmentation, 29,97 bei den RLS-Erkrankten ohne Augmentation) übertrafen sogar diejenigen der Patienten in der Studie von Mitterling et al (2014) (29 bei den RLS-Patienten mit Augmentation und 11 für die RLS-Erkrankten ohne Augmentation).

RLS-Patienten mit und ohne Augmentation unterschieden sich nicht bezüglich der täglichen Symptombdauer ( $p = 0,295$ ). Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass das in dieser Studie betrachtete Patientenkollektiv von 211 Patienten, insgesamt aus besonders stark betroffenen RLS-Patienten bestand.

Niedrige Serumferritinwerte stehen sowohl mit Augmentation, als auch mit gesteigerter Symptomlast bei RLS ohne Augmentation in Zusammenhang (O'Keefe et al. 1994). Es ist entsprechend möglich, dass es bei außergewöhnlich hoher Symptomlast des RLS zu einer Effektüberlagerung kommt. In der Studie von Mitterling et al. (2014) wurden drei Gruppen von Probanden miteinander verglichen, gesunde Probanden, RLS-Patienten ohne Augmentation und RLS-Patienten mit Augmentation. Auch hier konnte bezüglich des Serumferritins kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ermittelt werden. Dies begründeten die Autoren mit der Eisensubstitution, welche insgesamt neun Patienten in der Studie erhalten hatten.

In der Studie von Mitterling et al. (2014) wurde die Medikation der untersuchten Kohorten ausschließlich in absoluten Zahlen angegeben. Es fällt auf, dass alle therapierten RLS-Patienten ohne Augmentation eine Monotherapie erhielten, wohingegen 9 von 15 Patienten aus der Gruppe mit Augmentation eine Kombinationstherapie aus zwei oder mehr Präparaten erhielten. Das Konzept einer komplexeren medikamentösen Therapie bei RLS-Patienten mit Augmentation, im Gegensatz zu RLS-Patienten ohne Augmentation lässt sich in beiden Studien zeigen, wenn auch bei Mitterling et al (2014) die Fallzahl deutlich geringer ist.

Augmentation präsentiert sich also studienübergreifend als Erkrankung, welche ein komplexes Therapieregime erfordert. Die in dieser Studie signifikant erhöhten L-Dopa Äquivalenzdosen bekräftigen, dass die dopaminerge Medikation wahrscheinlich der auslösende Faktor von Augmentation ist. Der vermehrte Gebrauch von Rotigotin in höheren Dosierungen und in Kombination mit einem zusätzlichen Dopaminagonisten weisen darauf hin, dass Rotigotin in höheren Dosierungen durchaus ein augmentatives Potential besitzt (Oertel et al. 2011).

In den beiden hier untersuchten Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied in Frequenz und Menge der eingenommenen Opioide und Alpha-2-Delta Liganden festgestellt werden. Das spricht für die bereits vermutete, untergeordnete Rolle von Opioiden und Alpha-2-Delta-Agonisten in der Entstehung von Augmentation (García-Borreguero et al. 2016).

SE und TST waren sowohl bei den RLS-Patienten mit Augmentation, als auch in der Gruppe der RLS-Patienten ohne Augmentation auf ein Niveau unterhalb der Normwerte für gesunde Erwachsene reduziert (Danker-Hopfe et al. 2005). Dies spiegelt die außergewöhnlich schlechte Schlafqualität des gesamten Patientenkollektivs von nicht ausreichend therapiertem RLS und schwerer Augmentation wider. Der hohe Anteil an Leichtschlaf (RLS-Patienten ohne Augmentation: 76,85 % Standardabweichung: 10,58 %; RLS-Patienten mit Augmentation 71,74 % Standardabweichung: 13,21 %) unterstreicht die durch die Patienten subjektiv empfundene, schlechte Schlafqualität. Dies begründet auch den in beiden Gruppen unterhalb der Norm verringerten Anteil an Tiefschlaf. Das zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebnis, dass der Tiefschlafanteil in der Gruppe der Patienten ohne Augmentation signifikant geringer war, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Überlagerungseffekt, der durch eine kürzere TST und einen höheren prozentualen Anteil an REM-Schlaf in dieser Gruppe erzeugt wird.

PLMI, PLMS und PLMW waren in dieser Untersuchung auf Werte erhöht, die bereits in vorhergehenden Studien für das RLS gezeigt werden konnten (Hornyak et al. 2005). Sowohl PLMI, PLMS und PLMW waren in dieser Studie in beiden Patientengruppen deutlich höher als in der Studie von Mitterling et al. (2014). Eine Erklärung hierfür ist die geringere Krankheitsschwere in dem Innsbrucker Patientenkollektiv, in welchem gut therapierte RLS-Patienten die Vergleichsgruppe zu Patienten mit Augmentation und einer Gruppe gesunder Probanden waren. Auch in der vorliegenden Studie war die Erhöhung der PLMW-Indices stärker als die der PLMS-Indices, dies stützt die These, dass sich die Augmentation bei schwerer Ausprägung eher im nächtlichen Wachzustand als im Schlaf selbst offenbart (Mitterling et al. 2014).

Mögliche Limitationen der Arbeit bestehen in der Auswahl der Patienten. Die Paracelsus-Elena-Klinik Kassel ist deutschlandweit eines der führenden Zentren für die Behandlung von RLS. Es ist möglich, dass aus diesem Grund die besonders schweren Fälle, vor allem in der Gruppe der RLS-Patienten ohne Augmentation, eine Ursache für Verzerrung darstellen könnten. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass vereinzelte Personen aus der Gruppe der RLS-Patienten ohne Augmentation, unbemerkt bereits an einer beginnenden milden Augmentation litten.

Aufgrund der fehlenden Basiswerte war es leider nicht möglich den augmentationsspezifischen Fragebogen zur Evaluation der Tagessymptomatik ASRS anzuwenden. Dies wäre vor allem für die Betrachtung der RLS-Patienten mit Augmentation interessant. Die Bewertung der Tagessymptomatik fand dadurch ausschließlich näherungsweise, über die Auswertung der Frage 8 des IRLS, statt.

Die vorliegende Studie hat eindrücklich auch im Vergleich mit anderen Untersuchungen gezeigt, dass die Augmentation einen schweren, den Schlaf klinisch signifikant beeinträchtigenden Zustand darstellt, der durch komplexe Medikationsschemata und hohe L-Dopa Äquivalenzdosen gekennzeichnet ist.

## 6 Zusammenfassung

Die Augmentation ist eine häufige und klinische relevante Therapiekomplication der dopaminergen Behandlung des RLS. Bisherige Theorien zur Pathophysiologie schließen Eisenmangel ein, dieser sollte laut internationaler Leitlinie großzügig und vordringlich behandelt werden (Allen et al. 2018). Das Auftreten von Augmentation bei hohen dopaminergen Dosen spricht dafür, dass Augmentation durch eine dopaminerge Überstimulation im ZNS ausgelöst wird und kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützt werden. Ein Schlüssel in der RLS-Therapie zur Vermeidung von Augmentation ist, die dopaminerge Dosis so gering wie möglich zu halten. Dies wird auch von internationalen Expertengremien empfohlen (García-Borreguero et al. 2016; Paulus et al. 2006).

Die wiederholte Beobachtung, dass Patienten mit RLS und Augmentation meist die deutlich höheren Werte als RLS-Patienten ohne Augmentation in RLS-Bewertungssystemen wie dem RLS-6 und niedrigere Serumferritinspiegel aufweisen, konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. In der Bewertung des IRLS zeigten sich jedoch signifikant höhere Werte in der Gruppe der RLS-Patienten mit Augmentation. Der Grund hierfür könnte ein Überlagerungseffekt sein, da die Patienten in der Gruppe ohne Augmentation unter der stark ausgeprägten Erkrankungsschwere des nicht ausreichend therapierten RLS litten.

Es wurden insgesamt 211 Patienten mit RLS-Symptomatik in die Untersuchung aufgenommen. Das Patientenkollektiv konnte in zwei Gruppen unterteilt werden: 95 RLS-Patienten mit schwerer Beschwerdesymptomatik ohne Augmentation und 116 RLS-Patienten mit Augmentation. Von allen Patienten wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes Größe, Gewicht, Alter, Begleiterkrankungen, Schwere der RLS-Symptomatik, medikamentöse Therapie und ein Routine-Aufnahmelabor inklusive Eisenstoffwechselfparameter erhoben. Zwar wurde auch bei allen 211 Patienten eine standardisierte kardiorespiratorische Polysomnografie durchgeführt, jedoch mussten insgesamt 28 Patienten aus der Bewertung ausgeschlossen werden, um eine Verzerrung durch zu starke Ausreißer zu vermeiden. Somit wurde die Analyse der Polysomnografien von 84 RLS-Patienten ohne Augmentation und 99 RLS-Patienten mit Augmentation durchgeführt. Im Anschluss wurden die Ergebnisse mithilfe von t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, Chi<sup>2</sup>-Tests und exakten Fischer-Tests miteinander verglichen.

Der Schlaf in beiden Gruppen war stark pathologisch, gekennzeichnet durch verringerte Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, und verringerten Tiefschlafanteil, sowie verlängerte Schlaflatentz. Das Ausmaß der Störung des Schlafes unterschied sich bei vergleichbarer Erkrankungsschwere der beiden Gruppen jedoch statistisch nicht voneinander. Die Indices der periodischen Beinbewegungen waren insgesamt, sowie im Schlaf und in Wachheit in gleichem Maße

in beiden Gruppen stark erhöht und deutlich höher als in einer Vergleichsstudie (Mitterling et al. 2014). Die These, dass sich das polysomnografische Muster der Augmentation von dem des schweren RLS unterscheidet, konnte somit nicht bestätigt werden. Die Polysomnografie ist nicht geeignet, um eine schwere RLS-Erkrankung ohne Augmentation von einer RLS-Erkrankung mit Augmentation zu differenzieren.

Insgesamt präsentiert sich die Augmentation in der Polysomnografie als das Vollbild eines schweren RLS. Augmentation ist zwar ein häufiges und schwerwiegendes Problem im Wachzustand, die Ergebnisse lassen jedoch annehmen, dass es kein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, sondern vielmehr als eine schwerwiegende Variante des RLS mit zusätzlicher Komponente einer paradoxen Medikamentenwirkung zu betrachten ist. Die für polysomnografische Studien große Patientenzahl des vorliegenden Kollektivs unterstützt die Wichtigkeit der gewonnenen Ergebnisse.

In zukünftigen Untersuchungen sollte vermehrt die Tagessymptomatik der RLS-Patienten mit Augmentation betrachtet werden. Die Änderung der Struktur der Dopaminrezeptoren im zentralen Nervensystem aufgrund der dopaminergen Medikation bei Augmentation ist bereits Gegenstand aktueller Forschung.

Nur ein genaues Erfassen des klinischen Bildes und regelmäßige, kritische Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes, kann zum weiteren Verständnis der Augmentation beitragen und somit zu einer Verbesserung der Patientenversorgung führen.

## 7 Anhang

### A.1: Artikel Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

**Steinke SS**, Trenkwalder C, Zimmermann J, Sixel-Döring F, Muntean ML (2018): Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med* 48, 79-85

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.010>

Das Copyright des vorliegenden Artikels liegt ausschließlich beim Elsevier-Verlag.

## 8 Literaturverzeichnis

- Åkerstedt T, Hume KEN, Minors D, Waterhouse JIM (1994): The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality. *J Sleep Res* 3, 152–158
- Akpinar S (1982): Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 39, 739
- Akpinar S (1987): Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 10, 69–79
- Allen RP (2015): Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin* 10, 207-214
- Allen RP, Chen C, García-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, Knapp L, Winkelman JW (2014a): Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 370, 621–631
- Allen RP, Earley CJ (1996): Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 19, 205–213
- Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, García-Borreguero D, Kotagal S, Manconi M, Ondo WG et al. (2018): Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 41, 27–44
- Allen RP, Picchiatti DL, García-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB (2014b): Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 15, 860–873
- Allen RP, Picchiatti DL, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J (2003): Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 4, 101–119
- American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, 2. Auflage; ASDA, Rochester 2005
- Burhans MS, Dailey C, Beard Z, Wiesinger JA, Murray-Kolb L, Jones BC, Beard JL (2005): Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 8, 31–38



- Danker-Hopfe H, Schafer M, Dorn H, Anderer P, Saletu B, Gruber G, Zeitlhofer J, Kunz D, Barbanoj MJ, Himanen SL et al. (2005): Percentile Reference Charts for Selected Sleep Parameters for 20- to 80-Year-Old Healthy Subjects from the SIESTA Database. Referenzkurven für ausgewählte Schlafparameter 20- bis 80-jähriger gesunder Personen aus der SIESTA-Datenbank. *Somnologie* 2, 3–14
- Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, Jackson G, Basu S, Luce P, Odin P, Chaudhuri KR (2005): Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm (Vienna)* 112, 661–668
- Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, Allen R (2014): Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med* 15, 1288–1301
- 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
- Ferré S, García-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ (2019): New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. *Neuroscientist* 25, 113–125
- Fischer Y, Rettinger G (2005): Analyse der direkten medizinischen Kosten schlafmedizinischer Diagnostik im ambulanten und stationären Bereich. *HNO-Informationen (Kongressabstracts)* 84
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rucker L, Poewe W, Högl B (2009): The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med* 10, 611–615
- García-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Dreykluft T, Montagna P, Dom R, Lainey E, Moorat A, Roberts J (2007): A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 8, 742–752
- García-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L, Winkelman JW, Hill-Zabala CE, Asgharian A, Allen RP (2012): Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord* 27, 277–283
- García-Borreguero D, Larrosa O, La Llave Y de, Granizo JJ, Allen RP (2004): Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5, 561–565

- García-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W et al. (2016): Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 21, 1–11
- Heim B, Djamshidian A, Heidbreder A, Stefani A, Zamarian L, Pertl MT, Brandauer E, Delazer M, Seppi K, Poewe W et al. (2016): Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome: Coexistence or association? *Neurology* 87, 36–40
- Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiatti DL, Silber MH (2004): An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 27, 560–583
- Högl B, García-Borreguero D, Trenkwalder C, Ferini-Strambi L, Hening WA, Poewe W, Brenner SS, Fraessdorf M, Busse M, Albrecht S et al. (2011): Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 12, 351–360
- Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U (2005): Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep* 28, 331–335
- Inoue Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N (2012): Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 36, 251–257
- Jellen LC, Lu L, Wang X, Unger EL, Earley CJ, Allen RP, Williams RW, Jones BC (2013): Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice. *Neuroscience* 252, 13–23
- Jellen LC, Unger EL, Lu L, Williams RW, Rousseau S, Wang X, Earley CJ, Allen RP, Miles MF, Jones BC (2012): Systems genetic analysis of the effects of iron deficiency in mouse brain. *Neurogenetics* 13, 147–157
- Kohnen R, Martinez-Martin P, Benes H, Trenkwalder C, Högl B, Dunkl E, Walters AS (2016): Rating of daytime and nighttime symptoms in RLS: validation of the RLS-6 scale of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 20, 116–122
- Lai YY, Cheng YH, Hsieh KC, Nguyen D, Chew KT, Ramanathan L, Siegel JM (2017): Motor hyperactivity of the iron-deficient rat - an animal model of restless legs syndrome. *Mov Disord* 32, 1687–1693
- Lipford MC, Silber MH (2012): Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 13, 1280–1285

- Maestri M, Fulda S, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Marelli S, Staedler C, Bassetti CL, Mancini M (2014): Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 15, 570–575
- Minár M, Košťutská Z, Habánová H, Rusňák I, Planck K, Valkovič P (2015): Restless legs syndrome in pregnancy is connected with iron deficiency. *Sleep Med* 16, 589–592
- Mitterling T, Frauscher B, Falkenstetter T, Gschliesser V, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Poewe W, Högl B (2014): Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med* 15, 1231–1240
- Mitterling T, Högl B, Schönwald SV, Hackner H, Gabelia D, Biermayr M, Frauscher B (2015): Sleep and Respiration in 100 Healthy Caucasian Sleepers--A Polysomnographic Study According to American Academy of Sleep Medicine Standards. *Sleep* 38, 867–875
- Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G (1998): Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 13, 324–329
- Nordlander NB (1953): Therapy in Restless Legs. *Acta Med Scand* 145, 455–457
- Oertel W, Trenkwalder C, Benes H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Fichtner A, Schollmayer E, Kohnen R et al. (2011): Long-term safety and efficacy of rosiglitone transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 10, 710–720
- O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN (1994): Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 23, 200–203
- Ondo WG, Olubajo T (2020): Exploratory cross-over, trial of augmented RLS with the dopamine receptor 1/5 antagonist ecopipam D1/D5 antagonist ecopipam for augmented RLS. *Int J Neurosci*, 1–5
- Paulus W, Trenkwalder C (2006): Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 5, 878–886
- Quinn C, Uzbeck M, Saleem I, Cotter P, Ali J, O'Malley G, Gilmartin JJ, O'Keeffe ST (2011): Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med* 12, 295–301
- Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT (2009): The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 32, 150–157
- Scholz H, Benes H, Happe S, Bengel J, Kohnen R, Hornyak M (2011): Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 9, 73

Stewart AL, Ware JE (eds.) (1993): *Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach*, 2. Auflage; Duke University Press, Durham 1993

The International Restless Legs Syndrome Study Group (2003): Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 4, 121–132

Trenkwalder C, Benes H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, Bosse B, Oksche A, Reimer K, Winkelmann J et al. (2013): Prolonged release oxycodone–naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 12, 1141–1150

Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohlen R (2007): Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 22, 696–703

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

Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohlen R (2008): Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 9, 572–574

Trenkwalder C, Paulus W (2010): Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 6, 337–346

Trenkwalder C, Tinelli M, Sakkas GK, Dauvilliers Y, Ferri R, Rijsman R, Oertel W, Jaarsma J (2021): Socioeconomic impact of restless legs syndrome and inadequate restless legs syndrome management across European settings. *Eur J Neurol* 28, 691–706

Vetrugno R, Contin M, Baruzzi A, Provini F, Plazzi G, Montagna P (2006): Polysomnographic and pharmacokinetic findings in levodopa-induced augmentation of restless legs syndrome. *Mov Disord* 21, 254–258

Walters AS, Frauscher B, Allen RP, Benes H, Chaudhuri KR, García-Borreguero D, Lee HB, Picchietti DL, Trenkwalder C, Martinez-Martin P, Schrag A, Stebbins G (2014): Review of Severity Rating Scales for Restless Legs Syndrome: Critique and Recommendations. *Mov Disord Clin Pract* 1, 317–324

Winkelman JW, Bogan RK, Schmidt MH, Hudson JD, DeRossett SE, Hill-Zabala CE (2011): Randomized polysomnography study of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Mov Disord* 26, 2065–2072

---

European Medicines Agency (2015): Oxynal-Targin and associated names: Oxynal,Targin Article-13 referral - annex II. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/refer-rals/oxynal-targin-associated-names>, abgerufen am: 13.05.2019

## Danksagung

Ich möchte allen Personen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Zunächst Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder für die Inspiration, die uneingeschränkt hervorragende Betreuung und die Möglichkeit zur Promotion sowie zur Veröffentlichung einer Publikation. Sie stand mir jederzeit bei allen Fragen und Schwierigkeiten zur Seite.

Mein Dank gebührt auch Prof. Dr. rer. nat. Andrea Rodenbeck. Zum einen für die hilfreichen Anregungen im Rahmen der Betreuung dieser Arbeit, außerdem lernte ich durch die Teilnahme an ihrem Unterricht das Gebiet der Schlafmedizin kennen und wurde zur Aufnahme dieses Promotionsprojektes inspiriert.

Weiterhin möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe in der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel bedanken, PD Dr. med. Friederike Sixel-Döring und besonders Dr.med. Maria-Lucia Muntean für die ebenfalls hervorragende Betreuung während der Datenerhebung und des Veröffentlichungsprozesses. Sie haben mit ihrer konstruktiven Kritik wesentlich zum Erfolg der Veröffentlichung beigetragen.