

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph)

**„Untersuchung des Hirnstamms und des zervikalen
Rückenmarks bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom mittels
Diffusionstensorbildgebung“**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Klaas Lindemann
Brunsbüttel
2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Kassubek
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Volker Rasche
Tag der Promotion: 20.04.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	2
1.1 Allgemein	2
1.2 Prävalenz	3
1.3 Symptomatik	3
1.4 Formen und Genetik	4
1.5 Diagnostik	6
1.6 Pathophysiologie	10
1.6.1. Allgemein	10
1.6.2. Störungen in anatomischen Netzwerken	10
1.6.3. Störungen im Neurotransmittersystem	11
1.7 Therapie	13
1.7.1. Generelle Aspekte der RLS-Therapie	13
1.7.2. Therapie mit Levodopa und anderen Decarboxylase Inhibitoren	13
1.7.3. Therapie mit Dopaminagonisten	13
1.7.4. Therapie mit nicht-dopaminergen Substanzen	14
1.8 Diffusion Tensor Imaging	15
1.9 Zielsetzung der Arbeit	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Patienten	18
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2 Probanden	22
2.3 Methodik	24
2.3.1. Akquisition der MRT-Datensätze	24
2.3.2. Transformation in den stereotaktischen Standardraum	25
2.3.3. Quantifizierung der Diffusionseigenschaften - Analyseparameter	25
2.3.4. Datenanalyse - Vor- und Nachbearbeitung	27

3	Ergebnisse	31
3.1	Symptomstärke während MRT-Untersuchung Klinische Daten	31
3.2	Magnetresonanztomographie Daten	32
3.2.1.	Hirnstamm	32
3.2.2.	Rückenmark	33
4	Diskussion	37
4.1	Krankheitsspezifische Daten	37
4.2	Ergebnisse der FA-Datenanalyse	38
4.2.1.	Hirnstamm	38
4.2.2.	Rückenmark	40
4.2.3.	DTI im zervikalen Rückenmark	42
4.3	Methodik	43
4.3.1.	Limitierungen und Fehlerquellen	43
4.3.2.	DTI	44
4.3.3.	DTI und andere Bildgebung bei RLS-Patienten	46
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang	71
8	Lebenslauf	88

Abkürzungsverzeichnis

EBM	Evidenzbasierende Medizin
DA	Dopaminagonist
DDCI	Decarboxylase Inhibitoren
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	Fraktionale Anisotropie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HSP	Spastische Spinalparalyse
IRLS	International RLS Severity Scale
IRLSSG	International RLS Study Group
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLM	Periodic Limb Movements, periodische Beinbewegungen
rFA	relative Fraktionale Anisotropie
RLS	Restless-Legs-Syndrom
ROI	Region of Interest
SIT	Suggested Immobilization Test
SOI	Slice of Interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TIFT	Tensor Imaging und Fiber Tracking
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS, Syndrom der ruhelosen Beine) ist eine sensomotorische neurologische Erkrankung mit Missempfindungen und Bewegungsdrang in den Beinen und seltener auch in den Armen (Hening 2002). Der Bewegungsdrang tritt ausschließlich in Ruhesituationen bzw. abends auf und kann durch Bewegung gebessert oder sogar ganz beseitigt werden (Trenkwalder et al. 2005). Das Restless-Legs-Syndrom gehört mit einer Prävalenz von 3-10% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, wobei Frauen ca. 2mal häufiger betroffen sind als Männer. Das Krankheitsbild wurde zum ersten Mal im Jahre 1672 von dem englischen Physiker Sir Thomas Willis beschrieben. 1861 wurde die Erkrankung durch den deutschen Arzt Theodor Wittmaack nach seinen charakteristischen Symptomen, den unruhigen Beinen, als *Anxietas tibiaram* benannt. Diese Bezeichnung beinhaltete jedoch die Teil-interpretation als eine psychosomatische Erkrankung. Die Bezeichnung Restless-Legs-Syndrom wurde erst 1945 von dem schwedischen Neurologen Karl Ekbom eingeführt. Die International Restless-Legs Study Group (IRLSSG) schlägt nach einem Beschluss von 2011 vor, das RLS zukünftig als Wittmaack-Ekbom-Syndrom zu benennen.

RLS scheint immer noch eine unterdiagnostizierte Krankheit zu sein (Einollahi & Izadianmeh 2014), die einen hohen Leidensdruck und damit schwere Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat, obwohl man durch spezifische Fragen direkt zur Diagnose kommen kann und zudem potente systematische Therapiemöglichkeiten existieren. Insbesondere die Bewältigung des täglichen Lebens, zwischenmenschliche Kontakte, die Schlafstörungen und damit verbundene psychiatrische Probleme bereiten den RLS Patienten Beschwerden (Atkinson et al. 2004; Allen 2005). Der durchschnittliche Beginn der Beschwerden wird bei Patienten vor dem 30. Lebensjahr angegeben und kann bereits bei Kindern und Jugendlichen auftreten (Picchiatti et al. 2007), wobei die RLS-Symptomatik in dieser Altersgruppe auch als „Hyperaktivitätssyndrom“ oder „Wachstumsschmerzen“ verkannt werden kann. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das RLS eine chronische Erkrankung ist, die in der Regel einen progredienten Verlauf hat und eine lebenslange Therapie erfordert. Beschwerdefreie Perioden werden zum Teil bei jungen Erwachsenen beobachtet (Allen et al. 2003). Die große Beeinträchtigung der Lebensqualität und die bisher kaum

verstandene Pathophysiologie der Erkrankung machen Studien notwendig, um ein besseres Verständnis der Erkrankung zu erlangen und weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zu finden.

1.2. Prävalenz

Die Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms wurde in verschiedenen bevölkerungsbezogenen Studien, unter Berücksichtigung der standardisierten Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1), erhoben und beträgt für den nordamerikanischen und europäischen Raum zwischen 5% bis 10% (Allen et al. 2005; Berger et al. 2004). So beschreibt die Studie von Berger et al. aus dem Jahr 2004 für Deutschland eine Prävalenz von 10,6% (F 13,4 %; M 7,6 %) und eine Studie von 2008 ergab Werte von 8,8% (F 10,2 %; M 7,1 %) (Berger et al. 2004; Happe et al. 2008). Frauen sind dabei 1,4- bis 1,8-mal häufiger betroffen als Männer (Allen et al. 2005; Berger et al. 2004; Ulfberg et al. 2007; Happe et al. 2008). Bei älteren Personen über 65 Jahren steigt die Prävalenz auf 10-20% an (Zucconi et al. 2004). Einige Studien aus dem asiatischen Raum ergaben eine geringere Prävalenz. So ließen sich für Singapur Werte von nur 0,1%-0,6% (Tan et al. 2003) und in der türkischen Bevölkerung eine Prävalenz von 3,2% (Sevim et al. 2003) ableiten. Man nimmt aufgrund der abweichenden Prävalenz zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen eine genetische Prädisposition für RLS an (Sevim et al. 2003). Auf dem afrikanischen Kontinent ergaben 2 Studien in Tansania eine deutlich geringere Prävalenz der afrikanischen Population gegenüber der kaukasischen Bevölkerung. Auch hier könnten eine genetische Prädisposition eine wichtige Rolle spielen (Winkler et al. 2010; Burtscher et al. 2014).

1.3. Symptomatik

Das Leitsymptom des Restless-Legs-Syndroms ist der Zwang, die Beine zu bewegen. Oft ist dieser Zwang mit einem weiten Spektrum an unangenehmen Missempfindungen in den Gliedern assoziiert. Typische Symptome sind neben dem Bewegungsdrang, der als Unruhe-, Spannungs- und/oder als Druckgefühl empfunden wird, Parästhesien und Dysästhesien wie Kribbeln, Ziehen, Stechen, Schmerzen oder krampfartige Missempfindungen. Die Symptome treten in der Regel bilateral auf, können aber auch nur unilateral ausgeprägt sein und betreffen den Fuß, die Unterschenkel oder die Oberschenkel oder das gesamte Bein. Mit fortschreitender

Erkrankung wird bei 48% der Patienten eine Beteiligung der Arme beschrieben (Michaud et al. 2000). Bei manchen RLS-Patienten dominiert Schmerz das Krankheitsbild und kann zu Fehldiagnosen führen. Die Symptome treten ausschließlich in Ruhesituationen auf, z.B. in den Abendstunden und insbesondere nachts, wenn der Patient sitzt oder liegt. Dadurch leiden die meisten Patienten an einem stark gestörten Schlaf mit Ein- und Durchschlafstörungen. Die Hauptsymptome sind in erster Linie subjektiv und beruhen auf den Patientenangaben. Die Patienten haben oft Schwierigkeiten, die unangenehmen Empfindungen, die mit dem Bewegungsdrang einhergehen, angemessen zu beschreiben und berichten am ehesten über die Folgen der Beeinträchtigungen wie den Schlafstörungen.

Bewegungen, vor allem durch Gehen, Strecken oder Beugen der betroffenen Extremitäten, bringen eine vorübergehende oder teilweise Linderung der Beschwerden (Trenkwalder et al. 2009). Für klinische und wissenschaftliche Zwecke wurde für die Bewertung des Schweregrads eine Skala entwickelt und durch die IRLSSG validiert (Walters et al. 2003):

31-40 Punkte:	sehr stark ausgeprägtes RLS
21-30 Punkte:	stark ausgeprägtes RLS
11-20 Punkte:	mäßig ausgeprägtes RLS
1-10 Punkte:	gering ausgeprägtes RLS
0 Punkte:	kein RLS

1.4. Formen und Genetik

Es wird zwischen primären und sekundären RLS-Formen unterschieden. Das primäre RLS wird auch als idiopathisches RLS bezeichnet und ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die bisher nicht heilbar ist. Die Symptome beginnen meistens vor dem 30. Lebensjahr, und werden in der Regel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr behandlungsdürftig (Trenkwalder et al. 2005).

Das idiopathische RLS geht laut Winkelmann in 45% der Fälle von einer definitiven und in weiteren 22% von einer möglichen positiven Familienanamnese einher (Winkelmann et al. 2002). Ähnliche Zahlen mit 43% (Montplaisir et al. 1997) und 63% (Ondo et al. 1996) konnten in vorherigen Studien gezeigt werden. Daher kann eine

genetische Prädisposition angenommen werden. Auch in einer Zwillingsstudie konnte ein genetischer Zusammenhang festgestellt werden (Ondo et al. 2000). Von den 12 Paaren mit homozygoten Zwillingen waren 10 konkordant für RLS-Beschwerden. Verschiedene Studien in RLS-Familien zeigten acht mögliche Genloci, die mit dem RLS in Verbindung gebracht werden. Es wurde aber keine kausal zusammenhängende Sequenzvariation gefunden.

Die acht möglichen Genloci sind das *RLS1* (Chromosom 12q), *RLS2* (Chromosom 14q), *RLS3* (Chromosom 9p), *RLS4* (Chromosom 20p), *RLS5* (Chromosom 2q), *RLS6* (Chromosom 4q), *RLS7* (Chromosom 17p) und *RLS8* (Chromosom 19p). Zu diesen verschiedenen identifizierten Genorten gibt es weitere Beweise, dass eine genetische Heterogenität beim RLS existiert (Trenkwalder & Paulus 2010). Im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien konnten Genvarianten in vier Chromosomenregionen gefunden werden, die zu einem unterschiedlichen Risiko zum RLS führen können. Diese umfassen insgesamt verschiedene fünf Gene (Stefansson et al. 2007; Winkelmann et al. 2007; Schormaijer et al 2008). Dabei handelt es sich um die Gene *BTBD9*, *MEIS1*, *MAP2K5* und *LBXCOR1*, die auf demselben Genlocus zu finden, und das *PTPRD*. Diese fünf Gene sind stark mit der embryologischen neuronalen Entwicklung assoziiert. Ein funktioneller Zusammenhang zum RLS konnte dabei nicht identifiziert werden (Trenkwalder et al. 2010). Es konnten keine Gene detektiert werden, die eine Rolle im Eisen-, Dopamin- oder dem endogenen Opioid-Stoffwechsel beim RLS spielen (Trenkwalder et al. 2010). Eine Studie fand Hinweise, dass Gene, die Einfluss auf die Eisenspeicher-Fähigkeit des Körpers haben auch einen Einfluss auf die Ausbildung eines RLS haben (Stefansson et al. 2007).

Die sekundäre Form des RLS kann durch unterschiedliche Erkrankungen ausgelöst werden. Dazu gehören Eisenmangelanämie und andere Anämieformen, Urämie, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Des Weiteren wird das RLS auch bei rheumatoider Arthritis oder Vitamin B12- und Folsäuremangel beobachtet. Es wurde beobachtet, dass schwangere Frauen ein zwei bis drei Mal höheres Risiko haben ein RLS zu bekommen, als die Normalbevölkerung. Am häufigsten tritt das Syndrom in der Schwangerschaft im dritten Trimenon auf und endet in der Regel postpartal (Manconi et al. 2011). Mit der Anzahl der Geburten steigt das Risiko ein RLS zu entwickeln, während die Prävalenz bei Frauen mit Nullipara nur leicht über der von Männern liegt (Berger et al. 2004). Differenzialdiagnostisch ist daran zu denken, dass RLS-ähnliche Symptome durch periphere Neuropathie, Radikulopathie,

Muskelerkrankungen und Schlafstörungen ausgelöst werden können. Hier sind allerdings nie die diagnostischen Hauptkriterien erfüllt (siehe Tabelle 1). Das sekundäre RLS kann auch pharmakologisch induziert sein. Dopaminantagonistische Medikamente wie z.B. Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium, H2-Blocker, Koffein oder Metoclopramid gelten als mögliche Auslöser. Die sekundäre Form bildet sich für gewöhnlich wieder zurück, wenn ihre Ursache beseitigt wurde, doch bei gegebener Veranlagung kann sie auch der Auslöser für die Manifestation der idiopathischen Form sein. Das sekundäre RLS beginnt oftmals in einem höheren Lebensalter und hat eine raschere Progredienz als die idiopathische Krankheitsform.

Es besteht eine häufige Komorbidität des RLS mit anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Mehrere Studien konnten Morbus Parkinson als einen Risikofaktor für RLS ausmachen (Lee et al. 2009). Außerdem wurde bei Migränepatienten eine höhere Prävalenz für RLS beobachtet (Winter et al. 2012). Das Weiter wurde eine Prävalenz des RLS von 37% bei Multipler Sklerose und von 28% bei spinocerebellärer Ataxie festgestellt werden (Auger et al. 2005; Abele et al. 2001). Eine Studie zur spastischen Spinalparalyse (HSP) konnte ein deutlich erhöhtes Auftreten eines RLS bei HSP-Patienten nachweisen (Sperfeld et al. 2007).

1.5. Diagnostik

Die Diagnose RLS kann nur klinisch gestellt werden. Es gibt bisher keine objektiven Messparameter, die als Diagnosekriterien für die Erkrankung gelten. Verschiedene Laborparameter, Bildgebung und elektrophysiologische Techniken können allerdings in der klinischen Diagnostik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen verwendet werden. Um die Diagnostik zu erleichtern und zu verbessern, wurden 1995 durch die International RLS Study Group (IRLSSG) vier essenzielle Diagnosekriterien für RLS festgelegt, die dann revidiert wurden (Allen et al. 2003). Eine Anamnese basierend auf diesen vier Hauptkriterien (Tabelle 1A) weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Ferri et al. 2007). Die klinische Diagnose kann durch unterstützende Kriterien für RLS (Tabelle 1B) (Allen et al. 2003) und/oder durch zusätzliche Tests gesichert werden (Benes et al. 2007). Dazu gehört beispielsweise eine positive Antwort auf die Gabe von Levodopa (Stiasny-Kolster et al. 2006). Weitere unterstützende Kriterien sind z.B. die PLM, die bei 80% bis 85% von RLS-Betroffenen beobachtet wurden und eine höhere Sensitivität und Spezifität für RLS aufwiesen, wenn sie im wachen Zustand

auftreten (Michaud et al. 2001). Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese ist ebenfalls ein zusätzliches Kriterium zur Diagnose von RLS (Allen et al. 2003).

Tabelle 1A: Essenzielle Diagnosekriterien für RLS (www.irlssg.org 2015)

-
1. Den Drang, die Beine zu bewegen, in der Regel begleitet oder verursacht durch unbequeme und unangenehme Empfindungen in den Beinen (manchmal ist der Drang sich zu bewegen auch ohne die unangenehmen Empfindungen vorhanden und neben den Beinen können zusätzlich die Arme oder andere Körperteile beteiligt sein)

 2. Der Drang sich zu bewegen oder die unangenehmen Empfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder Inaktivitätszuständen, wie Liegen oder Sitzen.

 3. Der Drang sich zu bewegen oder die unangenehmen Empfindungen sind ganz oder teilweise durch Bewegung, wie Gehen oder Dehnen, reversibel, mindestens so lange, wie die Aktivität fortgesetzt wird.

 4. Der Drang sich zu bewegen oder die unangenehmen Empfindungen sind abends oder in der Nacht schlimmer als tagsüber oder treten nur in den Abend- oder Nachtstunden auf (wenn die Symptome sehr schwerwiegend sind, und eine Verschlechterung in der Nacht so nicht mehr bemerkbar ist, muss die Verschlechterung zuvor bereits anwesend gewesen sein).

 5. Ausschluß, dass die oben genannten Kriterien nicht durch eine andere medizinische Ursache zu erklären sind.
-

Tabelle 1B: Unterstützende Kriterien (www.irlssg.org 2015)

-
- Positive Familienanamnese

 - „Periodic limb movements“ (PLM) während des Schlafs oder im Wachzustand

 - Positives Ansprechen auf eine Dopaminerge Therapie

 - Schlafstörungen
-

Bei der klinischen Untersuchung ist der neurologische Befund beim idiopathischen RLS in der Regel unauffällig. In Bezug auf Differenzialdiagnosen bzw. die sekundäre RLS-Form sollte genauestens nach Auffälligkeiten wie z.B. einer Polyneuropathie oder nach Radikulopathien gesucht werden. Der psychopathologische Befund ist bei Patienten mit RLS meistens unauffällig. Es sind jedoch Studien publiziert, die von RLS

assoziierter Ängstlichkeit und Depression berichten (Winkelmann et al 2005; Lee et al. 2008). Ob dies Folgen chronischer Schlafstörungen oder Symptome des RLS kann derzeit nicht sicher gesagt werden. Dazu eignet sich z.B. der Restless-Legs Diagnose-Index (Benes und Kohnen 2009) (siehe Anhang). Dieser Index beruht auf einer Befragung der Patienten in Bezug auf die essentiellen Diagnosekriterien, familiärer Belastung und Schlafstörungen. Zur besseren Objektivierbarkeit beinhaltet das 10-Item umfassende Verfahren das Ansprechen auf dopaminerge Medikamente, das Auftreten von PLMS in einer Schlaflaboruntersuchung sowie eine neurologische Untersuchung zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Als zusätzliche Untersuchung zur Abgrenzung von Polyneuropathien eignen sich die Elektromyo- und -neurographie. Laboruntersuchungen können zum Ausschluss der sekundären RLS-Formen oder anderer, häufig mit RLS assoziierter Erkrankungen, verwendet werden. Patienten mit Verdacht auf sekundäres RLS sollten auf Nierenerkrankungen, Diabetes, Vitamin B₁₂-Mangel, Folsäuredefizienz und Schilddrüsenerkrankungen untersucht werden. Insbesondere der Eisenstatus sollte laborchemisch überprüft werden (Trenkwalder et al. 2010). Die Durchführung einer Polysomnographie kann bei einigen Patienten erforderlich sein (Hornyak et al. 2001). Die polysomnographische Untersuchung kann die Ausprägung der Schlafstörung ermitteln und differenzialdiagnostisch weitere schlafbezogene Erkrankungen ausschließen, die Schläfrigkeit auslösen können, wie z.B. das Schlafapnoesyndrom oder PLM mit assoziierten Arousal-Reaktionen (Manconi et al. 2011). Als weitere objektive Test stehen die Mittelhirn Sonographie (Godau et al. 2007), Bildgebung wie die funktionelle MRT Messungen (Wetter et al. 2004) und Liquor-Tests (Early et al. 2005) zur Verfügung. Aber diese bleiben Tests für wissenschaftliche Zwecke und sind derzeit für die Diagnose RLS im klinischen Umfeld nicht nützlich (Trenkwalder et al. 2009). Um den Schweregrad des RLS abzuschätzen hat die RLS Study Group (IRLSSG) ein standardisiertes Interview entwickelt (Walters et al. 2003). Dafür wird die „IRLSSG Rating Scale“ verwendet die auf der subjektiven Empfindung der Patienten beruht. Auf dem Fragebogen werden anhand von 10 Fragen die Intensität, Häufigkeit, Schlafstörungen und Beeinträchtigungen im Alltag geprüft. Pro Antwort können 0 (keine Beschwerden) bis 4 Punkte (stärkste Beschwerden) angegeben werden. Die IRLS unterscheidet folgende Schweregrade (Fragebogen siehe Anhang) (Walters et al. 2003):

0-10 Punkte: milde Beschwerden

11-20 Punkte: mäßige Beschwerden

21-30 Punkte: schwere Beschwerden

31-40 Punkte: sehr schwere Beschwerden

In Hinblick auf die Diagnoserate wurde eine populationsbasierende Studie, die sogenannte Dortmunder Health Study (n=1312), durchgeführt. Diese berichtet von einer Gesamtprävalenz des diagnostizierten RLS von 2,3%, wobei zusätzliche 6,5% der Patienten die 5 Hauptkriterien erfüllten, sich aber ihres RLS nicht bewusst waren. Das Verhältnis von diagnostizierten zu nichtdiagnostizierten RLS war hier 1 zu 3 (Happe et al. 2008). Eine andere Studie zeigt, dass keine der RLS Patienten eine adäquate Behandlung bekamen (Högl et al. 2005). Eine epidemiologische Umfrage ergab, dass RLS Patienten häufig eine falsche Diagnostik erhalten. So erhielten 60% der an RLS erkrankten Patienten zunächst eine Gefäßdiagnostik (Tison et al. 2005). Eine irische Studie ergab, dass nur bei 16,7% von RLS-Betroffenen ein RLS diagnostiziert wurde (O'Keeffe et al. 2007), und die sogenannte REST Studie zeigte, dass bei RLS Patienten oft Diagnosen wie Neuralgien, Depression, Angststörungen, periphere Neuropathie, Vaskulitiden und spinalen Erkrankungen gestellt wurden (Hening et al. 2004). In Anbetracht des immer noch häufig unter- und fehldiagnostizierten RLS sollte beachtet werden, dass einige ältere Studien von eventuell zu hohen Prävalenzraten berichten, da die klinischen Kriterien nicht erfüllt wurden (Trenkwalder et al. 2009). Wenn Fragen bezogen auf die RLS-Kriterien (Tabelle 1A und 1B; Allen et al. 2003) den Patienten gegeben wurden, führte dies zu 10-25% falsch-positiver RLS-Diagnosen aufgrund RLS ähnliche Erkrankungen wie Akathisie, Krämpfen oder Periphere Neuropathie (Hening et al. 2009; Stefansson et al. 2007). Es wird angenommen, dass die hohe Prävalenz des RLS bei Parkinsonpatienten, zum Teil durch die Verwechslung von biphasischen Dyskinesien, Akathisie und Dystonie mit RLS ähnlichen Symptomen zu erklären ist aber es wurde auch eine Koexistenz beider Erkrankungen festgestellt mit einer höheren Prävalenz von RLS-Erkrankten bei Patienten mit M.Parkinson im Vergleich zur Normalbevölkerung (Poewe et al. 2004; Comella 2006; Fereshtehnejad et al. 2014, Rijsman et al. 2014).

1.6. Pathophysiologie

1.6.1. Allgemein

Die Pathophysiologie des RLS ist bisher noch nicht geklärt, jedoch haben neurophysiologische, pharmakologische und bildgebende Studien zum besseren Verständnis der Krankheit beigetragen. Man geht davon aus, dass das RLS eine komplexe Erkrankung ist, die durch viele verschiedene Bereiche des Nervensystems beeinflusst wird, da Bereiche von der Peripherie bis hin zum Kortex für die somatosensorische Wahrnehmung und die bewusste Generierung motorischer Bewegungen zuständig sind. Diese anatomische Vielfalt wird in den verschiedenen topographischen, genetischen und biochemischen Ursachen für RLS wiedergespiegelt, die entweder allein oder kombiniert auftreten können (Trenkwalder und Paulus 2010).

1.6.2. Störungen in anatomischen Netzwerken

Eine besondere Rolle in der Pathophysiologie des RLS könnten Störungen in den komplex miteinander verschalteten neuronalen Netzwerken spielen. Funktionelle MRT (fMRT) Studien wiesen eine bilaterale Aktivierung des Kleinhirns, kontralaterale Aktivierung des Thalamus und eine gesteigerte Aktivität im Nucleus ruber und im Hirnstamm in der Nähe zur Formatio reticularis nach (Bucher et al. 1997). Eine Studie aus dem Jahr 2006 zeigte ein generalisiert reduziertes Dopaminlevel oder eine erhöhte Dopaminrezeptor Verfügbarkeit in den Basalganglien (Cervenka et al. 2006), während eine frühere Studie eine reduzierte Dopaminrezeptor-Bindung im Striatum zeigte (Turjanski et al. 1999).

Voxelbasierte MR-Morphometrie Studien zeigten bei RLS Patienten ein reduziertes Volumen der grauen Hirnsubstanz im primär somatosensorischen Cortex und ein verringertes Volumen der weißen Substanz unter dieser Region sowie im Thalamus (Etgen et al. 2005; Unrath et al. 2007). Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu Studien, bei denen keine signifikanten Unterschiede in der grauen Hirnsubstanz gefunden wurden (Celle et al. 2010; Hornyak et al. 2007). Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse zeigten Studien, die mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-CT (SPECT) arbeiteten (Trenkwalder et al. 2010).

1.6.3. Störungen im Neurotransmittersystem

Im zentralen Nervensystem spielt Dopamin eine wichtige Rolle, insbesondere im Mesencephalon. Von dort aus steigen wichtige dopaminerge Bahnen ins Diencephalon und Telencephalon auf. Dopaminerge Zellverbände befinden sich vor allem in der Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und den retro-rubralen Regionen.

Dopamin hat zudem Einfluss auf die extrapyramidale Motorik. Hier könnte auf spinaler Ebene ein Zusammenhang zum RLS bestehen. Am Dopaminstoffwechsel sind wichtige Systeme beteiligt. Dazu gehören unter anderen das nigro-striatale System, das eine wichtige Rolle bei der Bewegungssteuerung spielt und das mesolimbische System. Mehrere Studien haben sich mit der Rolle der dopaminergen A11-Neurone befasst, insbesondere unter dem Einfluss eines Eisenmangels (Qu et al. 2007; Dowling et al. 2009). Die A11-Zellverbände wurden in Tiermodellen als die einzige spinale Quelle für Dopamin identifiziert und verdeutlichen die wichtige Rolle des Rückenmarks in der Pathophysiologie des RLS (Ondo et al. 2000; Paulus & Schomburg 2006; Zhao et al. 2007). Pharmakologische Studien zeigten den positiven Einfluss von Dopamin beim RLS, indem unter anderem mit einer starken Verbesserung der RLS Symptomatik bei der Gabe von Levodopa, einer Dopamin-Vorstufe, oder von Dopaminagonisten zu rechnen ist (Trenkwalder et al. 1995, 2007; Eisensehr et al. 2004). Die neurophysiologischen Veränderungen können durch eine dopaminerge Therapie positiv beeinflusst werden (Gorsler & Liepert 2007; Rizzo et al. 2009).

Das Dopamin eine entscheidende Rolle in der RLS Pathophysiologie spielt, zeigt auch, dass bei Patienten mit primären RLS postmortal eine signifikante Erniedrigung von Dopaminrezeptoren im Putamen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden wurde. Dabei korrelierte der RLS-Schweregrad mit der verringerten Dopaminrezeptor-Zahl (Connor et al. 2009). In der gleichen Studie konnte eine signifikante Erhöhung der Tyrosinhydroxylase in der Substantia nigra nachgewiesen werden, was für eine Überaktivierung des Dopamin Stoffwechsels im Rahmen des RLS spricht. Weiterführende Bildgebung zeigte eine verringerte Dopamin Rezeptor-Bindung im Striatum bei Patienten mit RLS (Trenkwalder et al. 2005). Eine hypoaktive dopaminerge Neurotransmission beim RLS wurde in einer PET Studie gezeigt (Cervenka et al. 2006).

Eine weitere zentrale Rolle in der Pathophysiologie des RLS kann dem Eisenmangel zugeschrieben werden. Die verringerte Eisenverfügbarkeit im Gehirn kann zu der Entwicklung eines RLS und zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen (Allen et al. 2001). Die Gabe von Eisen kann in diesen Fällen zu einer Reduzierung der Symptome und zum Teil zu einer kompletten Remission der RLS Symptomatik führen (Allen & Earley 2007). Bildgebende Studien konnten einen veränderten Eisenmetabolismus im Gehirn bei RLS-Patienten entdecken (Astrakas et al. 2008). Es wurden zudem reduzierte Eisenlevel in der Substantia nigra und dem Putamen detektieren, die mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten (Allen et al. 2001). In postmortalen Studien wurden reduzierte Transferrin- und Ferritinlevel im Myelin des Gehirns gefunden (Connor et al. 2010). Der Eisenstoffwechsel unterliegt zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum um die Mittagszeit und einem Minimum in den Abendstunden. Dies korreliert mit den RLS-Symptomen. Laboruntersuchungen bei RLS Patienten zeigten häufig reduzierte Ferritin-Spiegel und erhöhte Transferrin-Werte im Liquor (Earley et al. 2000; Clardy et al. 2006).

Da Dysästhesien und Schmerzen zu den Hauptsymptomen des RLS gehören, liegt der Verdacht nahe, dass das Opioidsystem bei der Pathophysiologie des RLS eine Rolle spielen könnte. In der Therapie werden Opioide erfolgreich als Medikamente 2.Wahl eingesetzt (Trenkwalder et al. 2010). Bei Patienten mit RLS konnte in einer PET Studie eine Beteiligung des endogenen Opioid Systems an der Pathophysiologie des RLS nachgewiesen werden und es gibt Hinweise, dass der Schweregrad der Erkrankung mit der Opioid-Rezeptor-Bindung korreliert (von Spiczak et al. 2005).

1.7. Therapie

1.7.1. Generelle Aspekte der RLS-Therapie

Eine pharmakologische Therapie sollte erst nach dem Ausschluss eines sekundären RLS sowie einer nicht-medikamentösen Behandlung erfolgen. Dazu gehören beispielsweise Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafhygiene, sportlicher Betätigung, eine Eisen-Ersatztherapie, Vermeidung von RLS-auslösenden Faktoren, eine tägliche Hämodialyse bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Mentales Training (Silber et al. 2004). Autogenes Training oder Muskelrelaxation nach Jacobson sind bei RLS nicht geeignet, jedoch zeigte die kognitiven Verhaltenstherapie in Form von mehreren Gruppensitzungen Erfolg (Hornyak et al. 2008).

Die pharmakologische Therapie wirkt rein symptomatisch und hilft so die subjektiven Symptome und Schlafstörungen zu lindern. Die Indikation und die Dosis der Medikamentengabe muss je nach Ausmaß des subjektiven Leidensdruckes patientenspezifisch gestellt und optimiert werden. Nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin (EBM) sollte die dopaminerge Therapie die Therapie der ersten Wahl sein (Trenkwalder et al. 2008).

1.7.2. Therapie mit Levodopa (L-Dopa) und Decarboxylase Inhibitoren (DDCI)

Die Wirksamkeit von Levodopa und den DDCI auf die motorischen und sensorischen RLS-Beschwerden wurde in mehreren z.T. Placebo kontrollierten Studien bewiesen (Benes et al. 1999; Eisensehr et al. 2004). Die Wirksamkeit ist kürzer und nebenwirkungsärmer als bei Dopaminagonisten.

1.7.3. Therapie mit Dopaminagonisten (DA)

Die Nicht-Ergot-Dopaminagonisten haben sich als first-line Therapie bei mittelschweren bis schweren RLS etabliert. Zahlreiche Studien belegten die Wirksamkeit und Effizienz von Pramipexol (Sifrol) und Ropinirol (Adartrel) (Montplaisir et al. 1999; Bogan et al. 2006; Oertel et al. 2007). Rotigotin ist in Pflasterform als neuer DA zugelassen und die Wirksamkeit und Sicherheit durch zahlreiche Studien belegt (Hening et al. 2010; Oertel et al. 2011). Als wichtige Nebenwirkung kann das Phänomen der Augmentation, eine Verschlimmerung der RLS-Symptome, auftreten (Paulus & Trenkwalder 2006).

1.7.4. Therapie mit nicht-dopaminergen Substanzen

Für die RLS Therapie können Opiate wie Oxycodon als Mittel zweiter Wahl angewendet werden, wenn dopaminerge Medikamente keine Wirkung zeigen oder kontraindiziert sind. Seit 2014 ist die Kombination aus Oxycodon und Naloxon (Targin®) für die Therapie des RLS zugelassen, nachdem die Wirksamkeit in einer Doppelblindstudie nachgewiesen werden konnte (Trenkwalder et al. 2013). Antikonvulsiva wie Gabapentin oder Pregabalin können ebenfalls Empfindungsstörungen beim RLS verringern (Garcia-Borreguero et al. 2002).

Benzodiazepine werden z.T. bei Patienten mit leichten oder mittelschweren RLS verschrieben. Sie helfen gegen die Schlafstörungen, bringen aber keine effiziente Linderung der RLS-Symptome (Montagna et al. 1984). Die Gabe von Eisen-Carboxymaltose führte zu einer erheblichen Verbesserung des RLS-Symptome und ist vor allem für Patienten mit schweren RLS-Symptome und Eisenmangel klinisch relevant (Hornyak et al. 2012). Eine Kombinationstherapie wird im Klinikalltag häufig durchgeführt, wenn eine Monotherapie keine ausreichende Wirkung oder zu starke Nebenwirkungen zeigt. Hierzu liegen derzeit keine Studien vor.

1.8. Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Das DTI ist ein spezielles bildgebendes Verfahren das mit Hilfe der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Körpergeweben misst und in räumlicher Auflösung darstellt. Sie wird z.B. zur Untersuchung des Gehirns verwendet, da sich das Diffusionsverhalten im Gewebe bei einigen Erkrankungen des zentralen Nervensystems charakteristisch verändert und die Richtungsabhängigkeit der Diffusion Rückschlüsse auf den Verlauf der Nervenbahnen erlaubt und so mögliche mikrostrukturelle Veränderungen detektiert werden können (Basser et al. 1994). Das DTI ist eine nicht-invasive Messmethode, das heißt, sie erfordert kein Kontrastmittel und verwendet keine potenziell schädliche Strahlung.

Zur Konnektivitätsbestimmung wird die Orientierungsabhängigkeit der Wasserstoff-Diffusion aufgezeichnet (Basser et al. 1994). Die Diffusion im menschlichen Gehirn ist durch natürliche Barrieren wie Zellmembranen nicht willkürlich oder isotrop, sondern sie erfolgt gerichtet. Diese Form der gerichteten Diffusion wird Anisotropie genannt. Die Diffusion ist maximal entlang der axonalen Richtung und begrenzt senkrecht dazu, was eine Analyse der Bahnen in der weißen Substanz des ZNS ermöglicht und somit die verbreitete Anwendung in der klinischen Neurobildgebung ausgelöst hat (Tench et al. 2002; Lee et al. 2005). Die räumliche Auflösung des DTI reicht nicht um einzelne Axone darzustellen.

Die quantitative Darstellung dieser Anisotropie kann mit Hilfe des DTI ermöglicht werden. Das DTI kann Bilder, mit den lokal mikrostrukturellen Charakteristiken der Wasserdiffusion, erstellen. Die Bildintensitäten sind abhängig von der Stärke, Dauer und Richtung des diffusionskodierenden Gradienten, zusammengefasst im sogenannten b-Wert, und von der lokalen Mikrostruktur in der sich die Wassermoleküle bewegen (Basser et al 1994), der Diffusionskonstante D. Diese stellt einen skalaren Wert dar:

$$A \sim e^{-Db} \quad (2.1.)$$

Das Vorliegen der Anisotropie in der weißen Hirnsubstanz kann nicht mit einem einzigen skalaren Koeffizienten charakterisiert werden, sondern erfordert einen Tensor, der in erster Linie die molekulare Beweglichkeit entlang jeder Richtung und die Korrelation zwischen diesen Richtungen beschreibt (Mattiello et al. 1994). Die Diffusionsanistropie wird größtenteils durch die Orientierung der Fasertrakte der

weißen Substanz bestimmt und durch deren mikro- und makrostrukturelle Eigenschaften beeinflusst. Mikrostrukturell scheint die intraaxonale Organisation den größten Einfluss, neben dem Grad der Myelinisierung, der Dichte der Fasern und Zellverbände und individuelle Faserdurchmesser zu haben (Müller & Kassubek 2013). In einem makroskopischen Maßstab, beeinflusst die Variabilität in der Ausrichtung aller Fasertrakte in einem bildgebenden Voxel den Grad der Anisotropie (Pierpaoli, C. & Basser 1996).

In einer typischen DTI Messung sind die Voxelgrößen in der Größenordnung von Millimetern. Ein Voxel ist das dreidimensionale Äquivalent zu einem Pixel und besitzt ein Volumen. Der Messwert für ein Voxel ist somit ein Mittelwert über das Volumen an der Voxelposition. Ein Voxel enthält die gemittelten Daten der Wassermoleküle innerhalb der erfassten Volumina, die sich in der Regel über mehrere Axone sowie die umliegenden Wassermoleküle erstrecken. Das DTI misst den Tensor der größten Hauptachse, die zum überwiegenden in axonaler Richtung ausgerichtet ist.

DTI kann zwei wichtige Informationen über die Eigenschaften der Wasserdiffusion liefern. Zum einen das lageunabhängige Ausmaß der Anisotropie und zum anderen die Hauptrichtung der Wasserdiffusion in einem Voxel, die sogenannte Diffusionsorientierung (Pajevic & Pierpaoli 1999).

DTI hat die Fähigkeit mikrostrukturelle Veränderungen und die Gewebeorganisation darzustellen und kann verwendet werden um krankheitsspezifische Gewebeveränderungen darzustellen, die im konventionellen MRT nicht sichtbar sind (Melhem et al. 2002). Durch diese Funktionen hat sich DTI als nicht-invasive Methode etabliert, um *in vivo* Pathologien von neuronalen Fasertrakten der weißen Substanz zu detektieren (Unrath et al. 2010; Agosta et al. 2011; Müller et al. 2012). Das DTI zur Erkennung neurodegenerativer Veränderungen im Rückenmark geeignet ist, zeigt eine Studie von Nair aus dem Jahr 2010, bei der ALS-Patienten mithilfe von DTI untersucht wurden und eine signifikante Reduzierung der spinalen Fraktionellen Anisotropie (FA) zwischen Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt wurde (Nair et al. 2010). Bei einer Vielzahl weiterer neurodegenerativer Erkrankungen wurde das DTI eingesetzt und konnte bei Krankheiten wie Schlaganfall (Ma et al. 2014), Multiple Sklerose (Otaneda et al. 2014) und Morbus Alzheimer (Alves et al. 2015; Kantarci et al. 2014; Preti et al. 2012) Fortschritte zum Verständnis und der Pathophysiologie liefern. Um Nervenstrukturen darzustellen kann DTI zusätzlich in Kombination mit dem Fiber tracking (FT) verwendet werden (Mori et al. 2006).

1.9. Zielsetzung der Arbeit

Die Pathophysiologie und Pathoanatomie beim RLS ist bisher noch nicht verstanden. Auf der Suche nach morphologischen Korrelaten kam in vielen Studien die MRT-Technik zum Einsatz. Hauptaugenmerk wurde dabei auf das Gehirn gelegt. Insbesondere im Hinblick auf die ausgeprägte sensomotorische Symptomatik der Erkrankung liegt es nahe die auf- und absteigenden Nervenfaservertrakte im Rückenmark und den Hirnstamm auf mögliche Korrelate zu untersuchen. Zudem wird in diversen vorangegangenen Studien von einer spinalen Beteiligung ausgegangen (Trenkwalder & Paulus 2010), allerdings gibt es bisher keine bildgebende Studie vom Rückenmark bei RLS Patienten. Das DTI ist in der Lage die Diffusionseigenschaften von Geweben darzustellen und somit die strukturellen Funktionseigenschaften und Konnektivitäts-Zusammenhänge zu detektieren. Auf diese Weise können mikrostrukturelle Eigenschaften von Geweben dargestellt werden und morphologische Abnormitäten gezeigt werden. Das Rückenmark könnte mit seinen auf- und absteigenden Bahnen im Hinblick auf die typischen sensomotorischen Beschwerden und die Schmerzsymptomatik bei Patienten mit RLS eine wichtige Rolle spielen. Da diese Bahnen durch den Hirnstamm verlaufen, könnte auch dieser eine potentiell relevante pathoanatomische Struktur im RLS darstellen.

Die Hypothese lautete daher, dass man bei RLS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe mit Hilfe der durch das DTI gewonnenen Daten strukturelle Unterschiede der Fasertraktintegrität im zervikalen Rückenmark und Hirnstamm feststellen kann. Um dies zu untersuchen wurden 25 an RLS erkrankte Patienten und 25 gesunde Probanden mittels DTI untersucht und die Daten miteinander verglichen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf das zervikale Rückenmark und den Hirnstamm gelegt.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Für die Studie wurden MRT-Datensätze von insgesamt 25 Patientinnen und Patienten, die nach den essentiellen Diagnosekriterien der IRLSSG am idiopathischen RLS litten, verwendet. Daten von weiteren drei Patienten konnten aufgrund eines Datenverlust durch einen Absturz der Scanner-Software (n=1) beziehungsweise vorzeitigen Untersuchungsabbruch (n=2) nicht verwendet werden. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 8 männlichen und 17 weiblichen Individuen zusammen, entsprechend einer typischen Geschlechterverteilung. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre mit einer Standardabweichung von ± 10 Jahren (Range 29 bis 76 Jahre).

Gemäß der von der International RLS Study Group entwickelten Skala zur Bewertung des RLS-Schweregrads wurden die Patienten befragt und in Schweregrade eingeteilt wobei ein Wert von ≥ 15 als Diagnosekriterium für RLS gilt (Walters et al., 2003). Der durchschnittliche IRLS der untersuchten Patienten betrug $26,96 \pm 9,54$. Dies entspricht nach Einteilung der IRLSSG Skala starken Beschwerden. Tabelle 2 zeigt die genaue Verteilung der Patienten bezüglich ihrer Einteilung in die RLS-Schweregrade. Der niedrigste Wert auf der IRLS betrug in der Patientengruppe 15 und der höchste 38 (maximal erreichbarer Wert = 40). Die Diagnose der Erkrankung wurde bei den Patienten im Durchschnitt mit $51,68 \pm 10,64$ Jahren gestellt.

Bei 40% der Patienten zeigte sich eine für RLS typische positive Familienanamnese. Während der laufenden MRT-Untersuchung wurde die Ausprägung der RLS-typischen sensiblen Symptome ähnlich wie beim Suggested Immobilization Test (SIT) erhoben (Montplaisir J. et al. 1998). Ca. alle 10 min (in den Pausen der MRT-Sequenzen) wurde das Ausmaß der subjektiven RLS-Beschwerden des Patienten auf der numerischen Ratingskala erfragt (0: keine Symptome – 10: maximale Symptome). Siehe Diagramm 1. Die Bestimmung der Anzahl der periodischen Beinbewegungen im Wachen (Teil der SIT Untersuchung) ist im MRT nicht möglich und wurde daher nicht durchgeführt.

Von den 25 Patienten haben 18 Individuen mindestens 24 Stunden vor der MRT-Messung ihre RLS-Medikation abgesetzt. 7 Patienten konnten aufgrund zu starker Beschwerden und Symptomatik am Tag der Untersuchung nicht auf ihre Medikamente verzichten. Bei 6 Patienten wurde das RLS alleinig mit Restex® (L-Dopa/Benserazid) behandelt. In 5 Fällen kam eine Kombination von Sifrol® (Pramipexol) mit Restex® bei Bedarf zum Einsatz. Die Monotherapie mit Sifrol® (Pramipexol) erfolgte bei 6

Studienpatienten. Jeweils 2 Patienten nahmen die Therapie mit einem Neupro-Pflaster® (Rotigotin) oder einem L-Dopa-Präparat in Anspruch. 2 der untersuchten Patienten verzichteten auf jegliche Medikation und ein Teilnehmer wurde mit Requir-Modutab® (Ropinirol) behandelt. Insgesamt nahmen 23 der 25 Patienten eine medikamentöse Dauertherapie in Anspruch die in 5 Fällen aus einer Kombinationstherapie bestand.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der Sprechstunde für Bewegungsstörungen in der Hochschulambulanz der Klinik für Neurologie der Universität Ulm. Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über Zweck und Durchführung der Studie. Es erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme und Verwendung der Daten. Die Studie wurde von Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt (Aktenzeichen 60/12). Keiner der Patienten hatte eine weitere neurologische oder psychiatrische Erkrankung.

Tabelle 2: Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im Jahr 2012 in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, (Pat.-ID = Patienten-Identifikationsnummer; b.Bed. = bei Bedarf; d = Tag; h = Stunde; Ges. = Gesamt)

Pat.-	L-Dopa/	Prami-	Rotigotin	Ropinirol	L-	keine	letzte
005	+	-	-	-	-	-	24h vorher
006	b.Bed.	+	-	-	-	-	24h vorher
009	-	-	-	-	+	-	24h vorher
010	-	+	-	-	-	-	4d vorher
014	+	-	-	-	-	-	7d vorher
016	+	-	-	-	-	-	24h vorher
017	b.Bed.	+	-	-	-	-	24h vorher
019	b.Bed.	+	-	-	-	-	24h vorher
020	-	+	-	-	-	-	24h vorher
021	b.Bed.	+	-	-	-	-	12h vorher
023	+	-	-	-	-	-	5d vorher
024	b.Bed.	+	-	-	-	-	6h vorher
029	+	-	-	-	-	-	24h vorher
030	-	-	-	+	-	-	24h vorher
031	-	-	-	-	+	-	24h vorher
034	-	+	-	-	-	-	24h vorher
035	-	-	+	-	-	-	-
037	-	-	-	-	-	+	-
038	-	+	-	-	-	-	24h vorher
039	-	-	-	-	-	+	-
040	-	+	-	-	-	-	6h vorher
041	-	-	+	-	-	-	-
050	+	-	-	-	-	-	6h vorher
052	-	+	-	-	-	-	6h vorher
053	+	-	-	-	-	-	1d vorher
Ges.:	12	11	2	1	2	2	

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Diagnose nach den gültigen Diagnosekriterien (Allen et al. 2003)
- Patienten mit idiopathischem RLS (Ausschluss von sekundärem RLS, s.u.)
- Alter über 18 Jahre
- RLS Schweregrad ≥ 15 Punkte auf dem IRLS (International RLS Severity Scale, Walters et al. 2003)
- Soweit mir Therapie vereinbar, Absetzen der Medikamente 1 Tag vor der Untersuchung

Ausschlusskriterien:

- Sekundäres RLS: Patienten mit bekannten Erkrankungen, die ein sekundäres RLS verursachen können u.a. Polyneuropathie, schwere Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Eisenmangel
- Patienten bei denen eine MRT Untersuchung kontraindiziert ist (z.B. Patienten mit Herzschrittmacher, anderem Metall im Körper einschließlich großflächiger Tätowierungen, Klaustrophobie)

Wie in Tabelle 3 dargestellt, konnten 12 der insgesamt 25 untersuchten Patienten in den Schweregrad mit starken Beschwerden eingeteilt werden, was einen prozentualen *Anteil von 48% entspricht. 6 Patienten (24%) litten an mäßigen Beschwerden und 7 der untersuchten Patienten (28%) an sehr starken Beschwerden.

Tabelle 3: Symptomausprägung anhand der International RLS Study Group Rating Scale (IRLS) der teilnehmenden Patienten der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2012

<i>RLS Schweregrad</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Anzahl der Patienten in %</i>
1-10 Punkte: milde Beschwerden	0	0
11-20 Punkte: mäßige Beschwerden	6	24
21-30 Punkte: starke Beschwerden	12	48
31-40 Punkte: sehr starke Beschwerden	7	28

2.2. Probanden

Für die Kontrollgruppe wurden in Bezug auf Alter und Geschlecht passend, 25 gesunde Probanden untersucht (10 männlich und 15 weiblich). Ihr mittleres Alter betrug 60 Jahre mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Die Aufklärung und MRT-Untersuchung der Probandengruppe erfolgte analog zu der Patientengruppe. Ebenfalls wurde der Suggested Immobilization Test durchgeführt. Keiner der Probanden aus der Kontrollgruppe wies eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung auf. Neoplastische und vaskuläre Veränderungen im Gehirn konnten im konventionellen MRT ausgeschlossen werden.

Einschlusskriterien:

- Ausschluss eines RLS
- Ausschluss zerebraler Erkrankungen wie Schlaganfall, etc.
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Patienten, bei denen eine MRT Untersuchung kontraindiziert ist (z.B. Patienten mit Herzschrittmacher)

Eine genaue Übersicht über die Patienten- und Probandendaten sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Durchschnittliches Alter in Jahren und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2012; (F = Frauen, M = Männer, n = Anzahl)

	<i>Alter (Durchschnitt in Jahren \pm Standardabweichung)</i>	<i>Geschlechterverteilung</i>
RLS-Patienten (n=25)	63,2 (\pm 10,3)	17 F/ 8 M
Kontrollgruppe (n=25)	60,2 (\pm 12,4)	15 F / 10 M
p-Wert	0,36	0,56

Tabelle 4: Klinische Daten der RLS-Patienten (n = 25) und Probanden (n = 25) im Jahr 2012 der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

	<i>Erkrankungsdauer (in Jahren)</i>	<i>Positive Familien-Anamnese (n)</i>
RLS-Patienten	11,5 ± 9,5	10 (40%)
Probanden	-	-

2.3. Methodik

2.3.1. Akquisition der MRT-Datensätze

Für alle Untersuchungen wurde ein Magnetresonanztomograph vom Typ Symphony der Firma Siemens (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) mit 1,5 Tesla verwendet. Zum Senden und Empfangen der MRT-Signale wurde eine zirkulär polarisierende Kopfspule des gleichen Herstellers benutzt. Das MRT-Protokoll war für Patienten und Probanden identisch. Pro Patient und Proband wurde einmalig eine MRT Untersuchung durchgeführt. Kontrastmittel wurde nicht verwendet, insgesamt sind Nebenwirkungen der MRT in der Literatur nicht beschrieben, somit war ein zusätzliches Risiko für die Patienten auszuschließen.

Für die Untersuchungen wurden folgende Messungen durchgeführt: 3D-Akquisition mit T1-gewichteten Bildern, die Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz mit folgenden Parametern: 192 Schichten, Repetitionszeit (TR) 1740 ms, Echozeit (TE) 2.82 ms, Flipwinkel 15°, Field of View (FOV) 250 mm, Voxelgröße 1.0 x 1.0 x 1.0 mm. Das DTI Studienprotokoll für das Gehirn bestand aus 31 Volumina (56 Schichten, 128x128 Pixel, Schichtdicke 2.5 mm, Pixelgröße 2.5 mm x 2.5 mm), was 30 Richtungsgradienten und eine Messung mit Gradient 0 ($b=0$) entsprach, TR 8700 ms, TE 102 ms, FOV 320 mm, b betrug 800s/mm^2 , und zwei Signalakkumulationen wurden aufgezeichnet.

Es wurden T1-gewichtete sagittale Messungen der HWS mit den Parametern durchgeführt: 12 Schichten, TR 550 ms, TE 11 ms, Flipwinkel 150°, FOV 250 mm, Voxelgröße 0.9 x 0.7 x 3.0 mm. Das DTI Studienprotokoll für die Messungen des Rückenmarks betrug 13 Volumina (55 Schichten, 128x124 Pixel, Schichtdicke 2.0 mm, Pixelgröße 2.0 mm x 2.0 mm), 12 Richtungsgradienten und eine Messung mit Gradient 0 ($b=0$). TR 11900 ms, TE 96 ms, FOV 256 mm, der b -Wert betrug 800s/mm^2 , und vier Signalakkumulationen wurden aufgezeichnet.

Die Gesamtdauer der Datenakquisition betrug ca. 45 Minuten, in welcher die Körperposition zur Vermeidung von Bewegungsartefakten möglichst wenig verändert werden durfte. Zwischen den verschiedenen Messungen gab es eine kurze Pause, in der die aktuellen RLS-Beschwerden mit Hilfe einer Skala von 0 (= keine Beschwerden) bis 10 (= sehr starke Beschwerden) erfragt wurden. Zwischen Kopf- und HWS-Aufnahme wurde die Patientenliege um 13 cm verschoben. Eine Neupositionierung war nicht erforderlich.

2.3.2. Transformation in den stereotaktischen Standardraum

DTI-Studien verfolgen im klinischen Kontext das Ziel, die individuellen Morphologien des Zentralnervensystems zu kategorisieren, um den diagnostischen Prozess auf einige Diskriminierungen zu erleichtern (Agosta et al. 2010). Studien auf Gruppenniveau sind die dafür relevantesten Studientypen, wenn der gemeinsame klinische Phänotyp auf eine pathologische Veränderung in einer oder mehreren spezifischen Gehirnregionen oder neuroanatomischen Netzwerken zurückzuführen ist.

Jedes einzelne Gehirn und Rückenmark muss in einen stereotaktischen Raum übertragen werden, so dass in einem zweiten Schritt die arithmetische Mittelung von den Ergebnissen auf Voxel-für-Voxel Ebene möglich ist. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern ist eine räumliche Normalisierung dieser Mittelung notwendig. Auf diese Weise kann man einen Vergleich zwischen Patienten- und Probandengruppen durchführen und pathologische Veränderungen bestimmter Funktionsstörungen analysieren, wie zum Beispiel bei neurodegenerativer Erkrankungen von Gehirn, Gehirnstamm und Rückenmark (Müller & Kassubek 2013). Die meisten MRT-Datenanalyse-Programme arbeiten mit der Normalisierung auf das Montreal Neurological Institute (MNI) (Brett et al. 2002). Für diese Datentransformation wurden semiautomatische und automatische Gehirnregistrierungen mit studienspezifischen Vorgaben verwendet (Collins et al. 1994; Friston et al. 1995). Beim DTI muss man die Aufmerksamkeit speziell auf die Richtungsinformation während des Normalisierungsprozess legen (Alexander et al. 2001; Müller et al. 2007). Die Anwendung der räumlichen Transformation zu Diffusion-Tensor MRT-Bildern ist für die räumliche Normalisierung der Datensätze notwendig, da DTI Richtungsinformationen enthält, welche wiederum durch die Transformation beeinträchtigt werden.

2.3.3. Quantifizierung der Diffusionseigenschaften - Analyseparameter

Die Elemente des symmetrischen Tensors können durch Diffusionsgradienten entlang mindestens sechs nichtplanarer Richtungen gemessen werden, so dass der *b-Wert* (Gleichung 1) einen Tensor ergibt, der zusammen mit dem Diffusionstensor 2. Ordnung zur Signalabschwächung führt.

$$\ln(A) = - (b_{xx}D_{xx} + 2b_{xy}D_{xy} + 2b_{xz}D_{xz} + 2b_{yz}D_{yz} + 2b_{yy}D_{yy} + 2b_{zz}D_{zz}) \quad (2.2.)$$

Bei dieser Gleichung muss man mögliche Interaktionen zwischen Bildgebung und Diffusionsgradienten berücksichtigen, die rechtwinklig angewendet werden (cross terms) und auch zwischen Bildgebungsgradienten die rechtwinklig benutzt werden (Mattiello et al 1994). Der Diffusionstensor $\vec{\vec{D}}$ kann stets diagonalisiert werden, so dass er nur drei nicht-Null Elemente der Hauptdiagonalen des Tensors zulässt, die sogenannten Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 . Diese Eigenwerte reflektieren die Form oder Konfiguration des Ellipsoids.

Der mathematische Bezug zwischen den wichtigsten Koordinaten des Ellipsoids und des Versuchssystems werden durch die Eigenvektoren \vec{v}_1 , \vec{v}_2 , \vec{v}_3 beschrieben. Da es einige Herausforderungen bei der Anzeige der Tensor-Daten gibt, wurde das Konzept der Diffusions-Ellipsoide vorgeschlagen (Basser et al. 1994). Die Eigendiffusion dieser Ellipsoide repräsentieren die eindimensionalen Diffusionskoeffizienten in der Hauptrichtung der Diffusion des Mediums, d.h. die Hauptachse des Ellipsoids stellt die Hauptrichtung der Diffusion in einem Voxel dar, der mit der Richtung des Faserverlaufs übereinstimmt, während die Exzentrizität des Ellipsoids Informationen über den Grad der Anisotropie und dessen Symmetrie liefert. Deswegen wurde Diffusionsanisotropie Metriken wie die sogenannte Fraktionale Anisotropie (FA) definiert (Le Bihan et al. 2001).

$$F_f = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.3.)$$

$\bar{\lambda}$ ist das arithmetische Mittel aller Eigenwerte.

Ein weiterer Ansatz besteht darin, die Hauptrichtung des Diffusionstensors zu nutzen, um die Konnektivität der weißen Hirnsubstanz zu bestimmen. Dies entspricht dem Ansatz der Traktographie. Dabei wird untersucht, welche Teile des Gehirns miteinander verbunden sind. Unter der Annahme, dass die Orientierung der Hauptbestandteile des Diffusionstensors die Richtung der dominanten axonalen Fasertrakte darstellt, wird ein 3-D Vektorfeld vorgesehen. In diesem Feld spiegelt jeder Vektor die Faserorientierung wieder. Derzeit gibt es verschiedene Versuche die Fasertrakte der weißen Hirnsubstanz messen und darstellen zu können. Einer dieser Versuche basiert auf dem line-propagation-Algorithmus unter Verwendung der lokalen Tensor Information für jede Stufe der Fasertraktausbreitung (Conturo et al. 1999; Lori

et al. 2002; Mori, S. & van Zijl 2002). Ein weiterer Versuch basiert auf der Energieminimierung, um den energetisch günstigsten Weg zwischen zwei Hirnregionen zu finden. Diese Methode basiert auf der sogenannten „tract-based spatial statistics“ (TBSS) (Smith et al. 2006), welche schon in anderen Algorithmen wie der sogenannten traktweisen Fraktionalen Anisotropie Verwendung fand (Müller & Kassubek 2013).

2.3.4. Datenanalyse – Vor- und Nachverarbeitung

Das Ziel war es die Diffusionseigenschaften voxelweise im Rückenmark und Hirnstamm zu analysieren. Diese können entweder isotrop oder anisotrop sein und resultieren in prolaten oder oblaten Diffusionstensoren für den jeweiligen Voxel. Die gewonnenen Parameter der Voxeltensoren werden entweder für die FA-Kartierung oder die Identifikation von Fasertrakten verwendet. Für die Datenanalyse wurde das Softwareprogramm *Tensor Imaging und Fiber Tracking* (TIFT) verwendet (Müller et al. 2007).

2.3.4.1. Vorverarbeitung

Für die stereotaktische Normalisierung wird eine studienspezifische Vorlage ($b=0$) und eine FA-Vorlage erstellt (Unrath et al. 2010; Müller et al. 2007; 2009). Die vollständige nichtlineare stereotaktische Normalisierung besteht aus drei sogenannten Verformungs-Komponenten. So muss der daraus resultierende Diffusionstensor $\vec{\bar{D}}$ aus jedem Voxel i in jede mögliche Drehrichtung rotiert werden um die exakten Richtungsangaben zu erhalten. Der genaue Prozess wird in 3 Schritten erreicht.

2.3.4.2. Normalisierung und Datenverarbeitung

Gehirn:

Für die Analyse wurde die sogenannten „Whole brain based spatial statistics“ (WBSS) verwendet, welche statistisch die Maps vergleicht. Nach dem individuellen Normalisierungsprozess wurden alle individuellen DTI-Datensätze verwendet um eine Studienspezifische ($b=0$) – Vorlage und eine FA-Vorlage zu schaffen. Um die FA-Vorlage zu generieren wurden alle einzelnen abgeleiteten FA-Karten der Patienten und Probanden gemittelt. In einem weiteren Schritt, wurde nach dem Prinzip von Ashburner und Friston 1999, eine nicht-lineare MNI Normalisierung der DTI-Datensätze erreicht, indem eine Minimierung der regionalen Intensitätsunterschiede

der FA-Karten und der FA-Vorlagen in Bezug auf die quadrierten Differenzen (X^2) durchgeführt wurde. Auf diesem Weg wurden die DT-Daten I_1 akquiriert. Basierend auf diesen Daten wurden neue T_2 Vorlagen abgeleitet. Dieser Prozess wurde so oft wiederholt, bis die Korrelation zwischen den einzelnen FA-Maps und –Vorlagen >0.7 ist. Dies konnte in der Regel nach 2 Iterationen erreicht werden (Müller & Kassubek 2013).

Alle in der Studie gewonnen DTI-Datensätze wurden nach einem festgelegten stereotaktischen Standardraum normalisiert. Die einzelnen DTI-Daten wurden für die Berechnung des Diffusionstensors und der FA für die Quantifizierung der Diffusionsanisotropie verwendet. Für den Glättungsprozess der gewonnenen Daten wurde ein 8mm weiter Gauss-Filter benutzt, um eine gute Balance zwischen Sensitivität und Spezifität zu erhalten (Unrath et al. 2010). Beim statistischen Vergleich wurden die FA-Werte der Patienten mit der FA-Werten der Probanden aus den jeweiligen FA-Karten voxelweise mit Hilfe von t-Tests verglichen. Dabei wurden nur FA-Werte für die Berechnung > 0.2 verwendet, da die graue Hirnsubstanz FA-Werte > 0.2 zeigt (Kunimatsu et al. 2004). Die statistischen Ergebnisse wurden für multiple Vergleiche korrigiert, in dem eine sogenannte false-discovery-rate (FDR) mit einem Algorithmus von $p < 0.05$ benutzt wurde (Genovese et al. 2002). Eine weitere Reduktion des alpha-Fehlers wurde durch den räumlichen Korrelationsalgorithmus erreicht, der isolierte Voxel oder kleine isolierte Voxelgruppierungen in der Größenordnung des Glättungsfilters eliminiert, und so zu einer Schwelle der Clustergröße von 108 Voxel führte. Die Resultate des voxelweisen Vergleichs der FA-Karten wurden in der Patientengruppe auf ihre Korrelation mit der RLS-Erkrankungsdauer überprüft.

Rückenmark:

Für die Untersuchung des Rückenmarks wurde ein spezielles Normalisierungsverfahren entwickelt. Dabei wurden entlang seines zervikalen Verlaufs Fixierungspunkte bestimmt. Zur Normalisierung der axialen Streckung des Rückenmarks wurde in allen Datensätzen in sagittaler morphologischer Bildgebung (T1 gewichtete sagittale HWS Aufnahme) manuell die Apex dentis und die Mitte des 7. Halswirbelkörpers als Referenzpunkte markiert. So konnte die Distanz zwischen Apex dentis und dem 7. Halswirbelkörper standardisiert werden (siehe Abbildung 1A). Im nächsten Schritt wurden in jedem einzelnen DTI-Datensatz 3 Landmarken markiert. Die erste Landmarke wurde wieder auf die Apex dentis gesetzt, die Zweite wurde

zentral in das am weitesten ventral liegende Rückenmark gesetzt, und als dritte Landmarke wurde das am weitesten kaudal liegende Rückenmark zentral markiert (siehe Abbildung 1B). Axiale Schichten des Rückenmarks wurden durch deren Linearisierung normalisiert (siehe Abbildung 1A und 1C). Die so generierten FA-Karten konnten mit den gesamten (b=0)-Volumina gegeneinander arithmetisch für die studienspezifische Vorlage gemittelt werden. Auf diese Weise erhielt man einen normalisierten und arithmetisch gemittelten Datensatz (siehe Abbildung 1D). Nach der Glättung mit einem Filter der Weite 8mm, wurden die FA-Daten für jede Schicht von jedem Patienten und Probanden gemittelt und berechnet. Nur FA-Werte > 0.2 wurden berücksichtigt und FA-Werte < 0.2 wurden als außerhalb des Rückenmark liegend definiert (Nair et al. 2010). Die schichtweisen FA-Werte des Rückenmarks (5 aufeinanderfolgende Schichten à 1mm Dicke) wurden für die RLS-Patienten und die Kontrollgruppe gemittelt und statistisch durch einen t-Test verglichen. Für jede normalisierte FA-Schicht wurde eine Pearson-Korrelation zur Krankheitsdauer und IRLS durchgeführt. Dieser Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Größen. Um sicher zu gehen, dass der Normalisierungsprozess zu keiner Verzerrung der Resultate des FA-Vergleichs der stereotaktischen normalisierten Datensätze führt, wurden zusätzlich die „Slices of interest“ (SOIs) in das Rückenmark auf Höhe des ersten Halswirbelkörpers gesetzt, und als Referenz ebenso auf Höhe des dritten Halswirbelkörpers (siehe Abbildung 1A). Ein Gruppenvergleich wurde für die gemittelten FA-Werte innerhalb einer „Region of interest“ (ROI) von $r = 10$ mm durchgeführt, das bedeutet das Verhältnis der SOI-Werte als Referenzwerte.

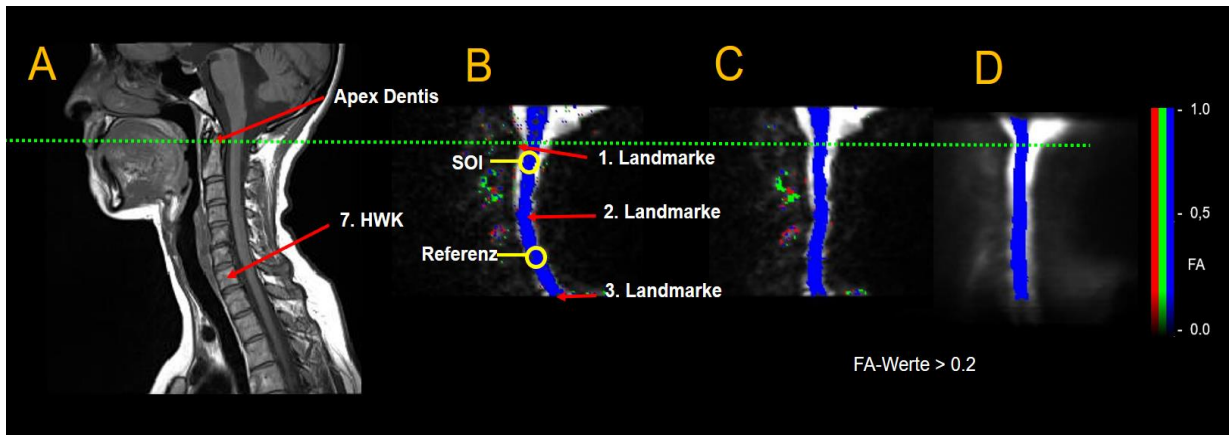


Abbildung 1: Darstellung des Normalisierungsprozesses der im Jahr 2012 gewonnenen Daten in der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm. FA: Fraktionale Anisotropie; A: T1 gewichtetes MRT-Bild zur Normalisierung der axialen Streckung. B: FA-Karte, Sagittale Rekonstruktion von axialen DTI-Sequenzen, Markierung der Landmarken für die lineare Normalisierung und der „Slices of interest“ (SOI). C: Axial normalisierte FA-Karte von (B). D: Die fertige FA-Vorlage aus axial normalisierten FA-Karten nach dem Normalisierungsprozess

3. Ergebnisse

3.1. Symptomstärke während MRT-Untersuchung

In Abbildung 2 ist der unterschiedliche Verlauf der RLS-typischen Beschwerdesymptomatik, die ca. alle 10 Minuten während der MRT-Untersuchung erhoben wurde, bei Patienten und Probanden dargestellt. Dabei konnten die Studienteilnehmer 0 für keine Beschwerden bis 10 für stärkste Beschwerden angeben. Aus Abbildung 4 geht hervor, dass die Patienten im Gegensatz zu den Probanden schon zu Beginn der Untersuchung im Durchschnitt leichte Symptome hatten, die sich in Abhängigkeit zur Dauer der MRT-Untersuchung agravierten.

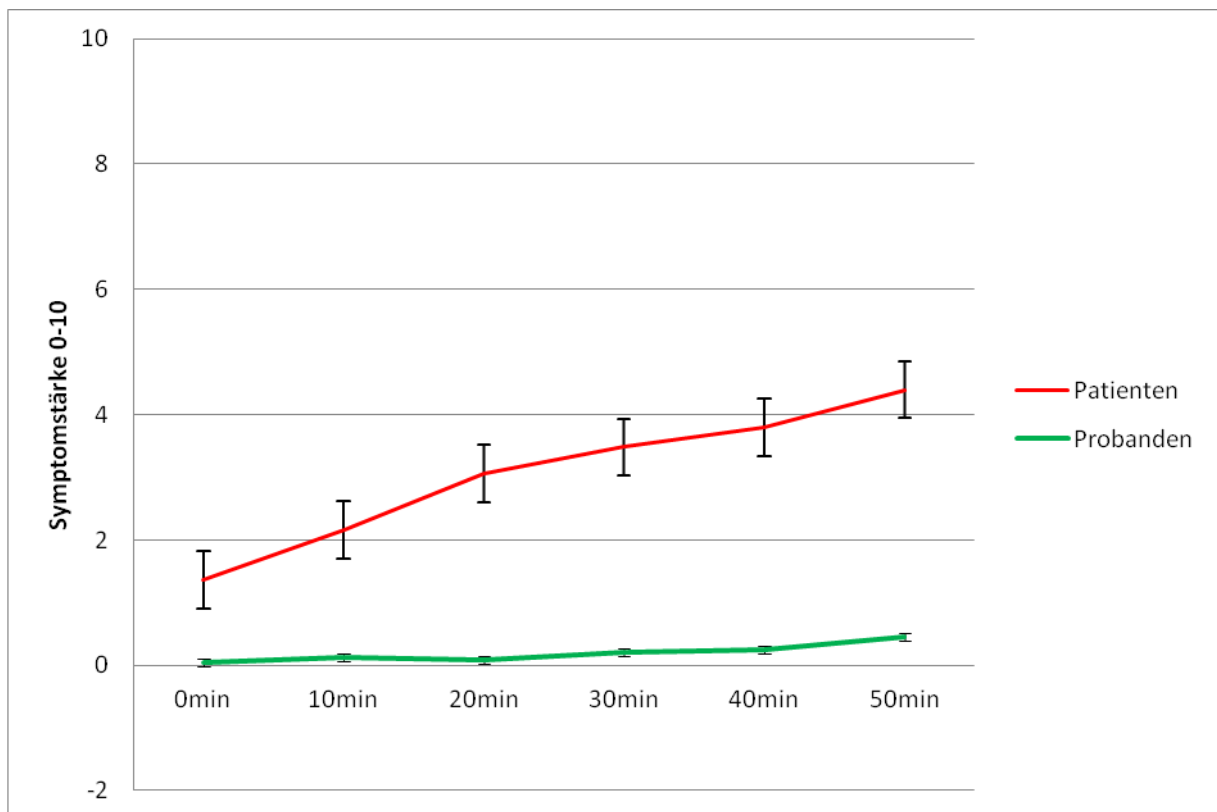


Abbildung 2: Symptomstärke der Patienten und Probanden mit der Skala 0-10 während der MRT-Untersuchung im Jahr 2012 in der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm.

3.2. Magnetresonanztomographie Daten

3.2.1. Hirnstamm

Für die statistische Auswertung wurden die FA-Werte der Patienten mit den FA-Werten der Probanden verglichen. Auf diese Weise konnten zwei Bereiche im Hirnstamm gefunden werden, die signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Probandengruppe zeigten. Diese beiden Areale wurden zum einen im rechten und im linken Mittelhirn detektiert (Abbildung 3). Die Ergebnisse des voxelweisen Vergleichs der FA-Daten wurden in der Patientengruppe auf Korrelation mit der RLS-Erkrankungsdauer überprüft. Dabei konnte keine signifikante Korrelation zwischen den detektierten Clustern im Mittelhirn und der Erkrankungsdauer gefunden werden.

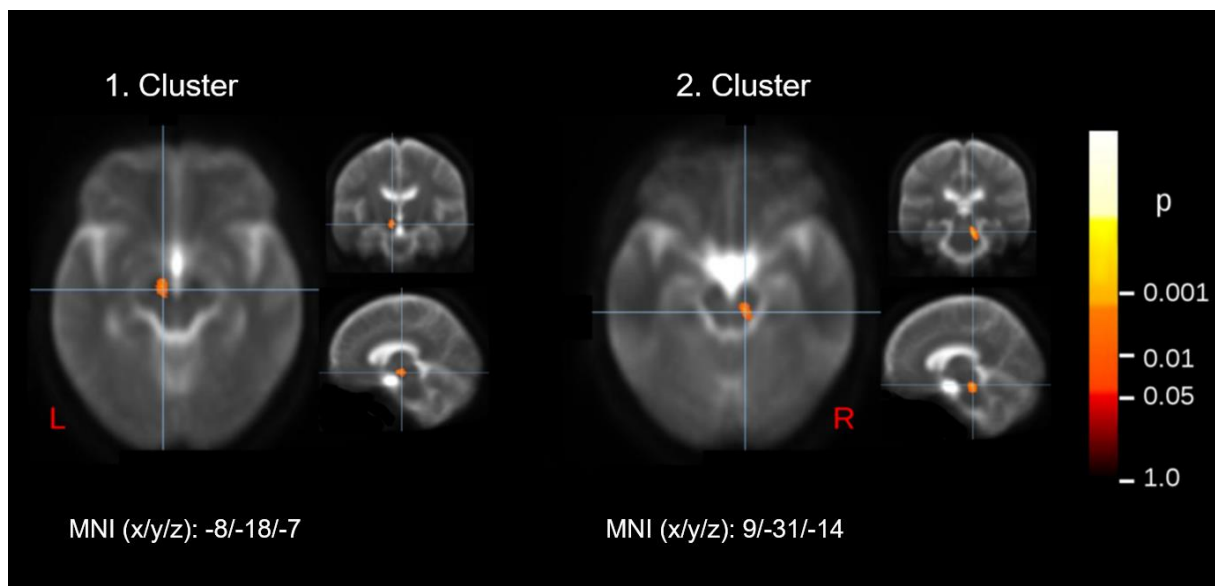


Abbildung 3: Whole brain-based spatial statistics (WBSS). Voxelweiser Vergleich der FA-Karten (FA: Fraktionale Anisotropie) von Patienten und Probanden in der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2012 mit einem Signifikanzlevel von $p < 0,05$, korrigiert für multiple Vergleiche.

3.2.2. Rückenmark

In Abbildung 4A werden die gemittelten FA-Daten der Patienten- und Probandengruppe schichtweise im Verlauf des zervikalen Rückenmarks dargestellt. Die schichtweise FA-Daten Analyse hat bei beiden Gruppen einen beinahe identischen Kurvenverlauf ergeben. Im Bereich des 1., 2. und 3. Halswirbelkörpers zeigt die gesunde Probandengruppe deutlich niedrigere FA-Werte als die RLS-Patienten. Diese wurden auf ihre Signifikanz hin mit Hilfe eines t-Test überprüft (siehe Abbildung 4B). Beim statistischen Vergleich der Patienten- und Probandengruppe wurden die im zervikalen Rückenmark gemessenen jeweiligen FA-Werte voxelweise mit Hilfe von t-Tests verglichen. Dabei konnten bei einem Signifikanzlevel von $p < 0,05$ signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf Höhe des 1., 2. und 3. Halswirbelkörpers gefunden werden (Abbildung 4B).

Für jede normalisierte FA-Schicht wurde eine Pearson-Korrelation durchgeführt um einen möglichen Zusammenhang zur Krankheitsdauer und zum IRLS-Score zu untersuchen. In den Bereichen des Rückenmarks, die bereits signifikante Unterschiede der FA-Werte zwischen Patienten und Probanden gezeigt haben (Abbildung 4B), konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der RLS-Erkrankungsdauer der Patienten und der axialen FA-Daten detektiert werden. Dies ist in Abbildung 4C dargestellt. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den gewonnenen FA-Daten und dem IRLS-Score der Patienten gefunden werden.

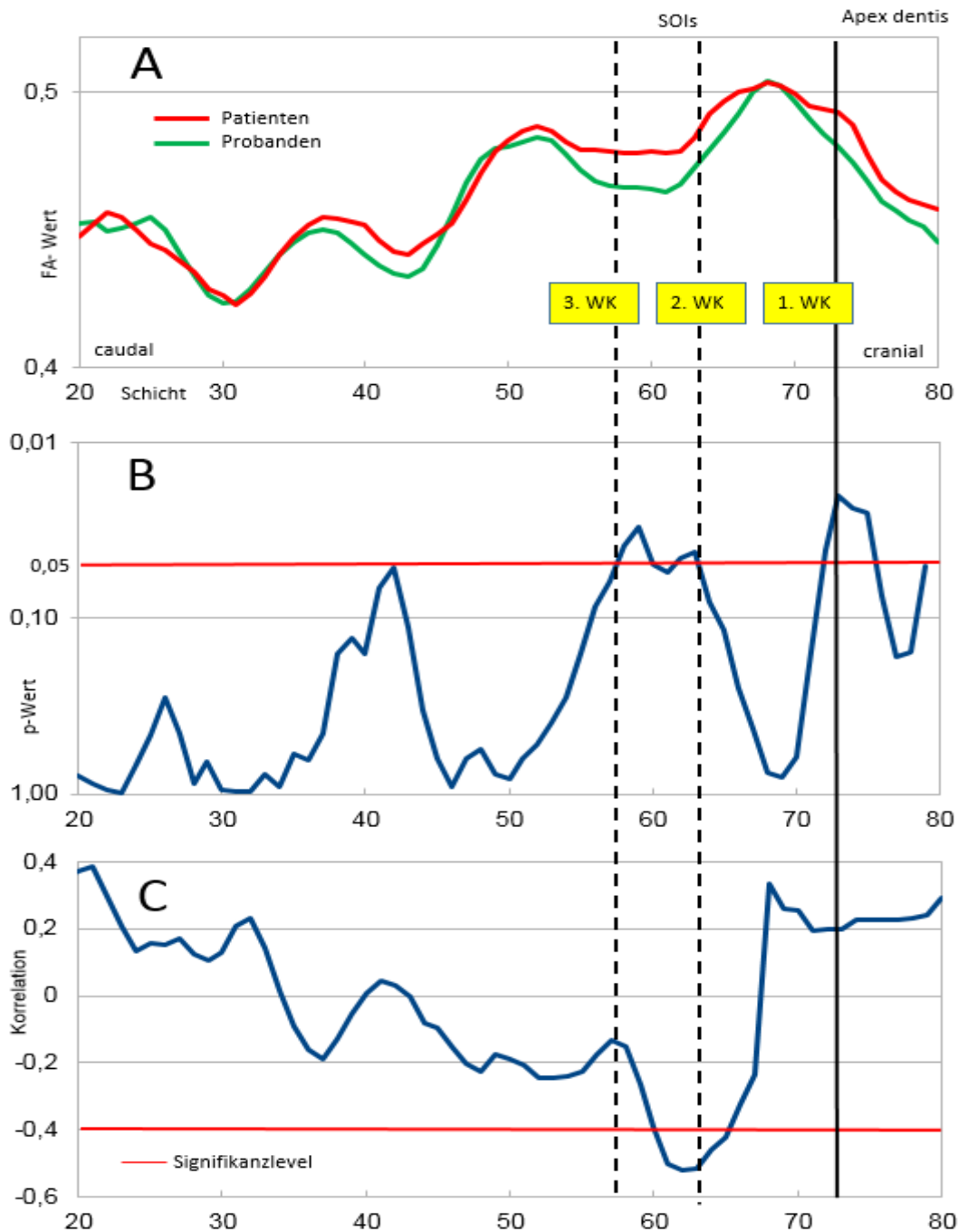


Abbildung 4: A: Darstellung der gruppengemittelten FA-Daten schichtweise entlang des zervikalen Rückenmarks von Patienten (rot) und Probanden (grün) der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2012; SOIs: Slices of interest, WK: Wirbelkörper; FA: Fraktionale Anisotropie. B: Durch t-Tests erhaltene Signifikanzunterschiede zwischen der Patienten- und Probandengruppe entlang des zervikalen Rückenmarks. Signifikanzlevel $p < 0,05$ (rote Linie). C: Die Korrelation der axialen FA-Daten der Restless-Legs-Syndrom Patienten mit der Erkrankungsdauer entlang des zervikalen Rückenmarks. Das Signifikanzlevel ist durch die rote Linie dargestellt, $r \geq -0,4$.

In Abbildung 5 werden die Gruppenunterschiede der relativen FA (rFA) bei den Patienten und Probanden in den jeweiligen SOIs dargestellt. Der Mittelwert der rFA für die an RLS erkrankten Patienten beträgt 0,97 (rote Linie). Die Probandengruppe zeigte einen rFA Durchschnitt von 1,00.

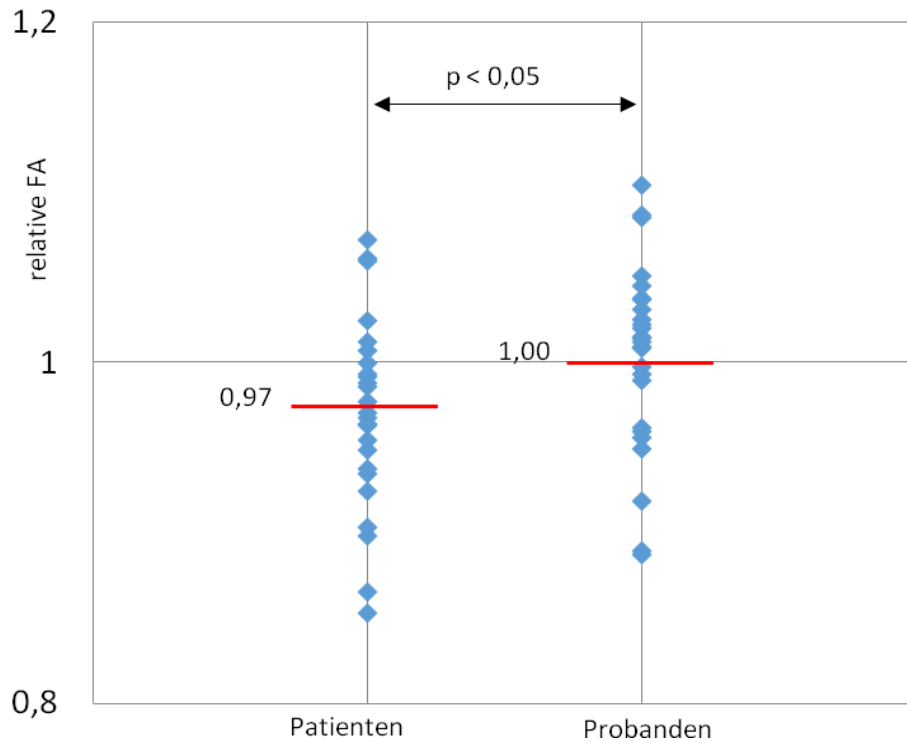


Abbildung 5: Unterschiede der relativen FA-Werte in den Slices of interest (SOI) der Patienten mit Restless-Legs-Syndrom und der Probandengruppe in der Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2012. FA: Fraktionale Anisotropie.

Die Korrelation zwischen der rFA der RLS-Patienten, in den im zervikalen Rückenmark gesetzten SOIs, mit der Erkrankungsdauer ergab einem Wert von 0,4 ($p < 0,05$). In Abbildung 6 ist dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

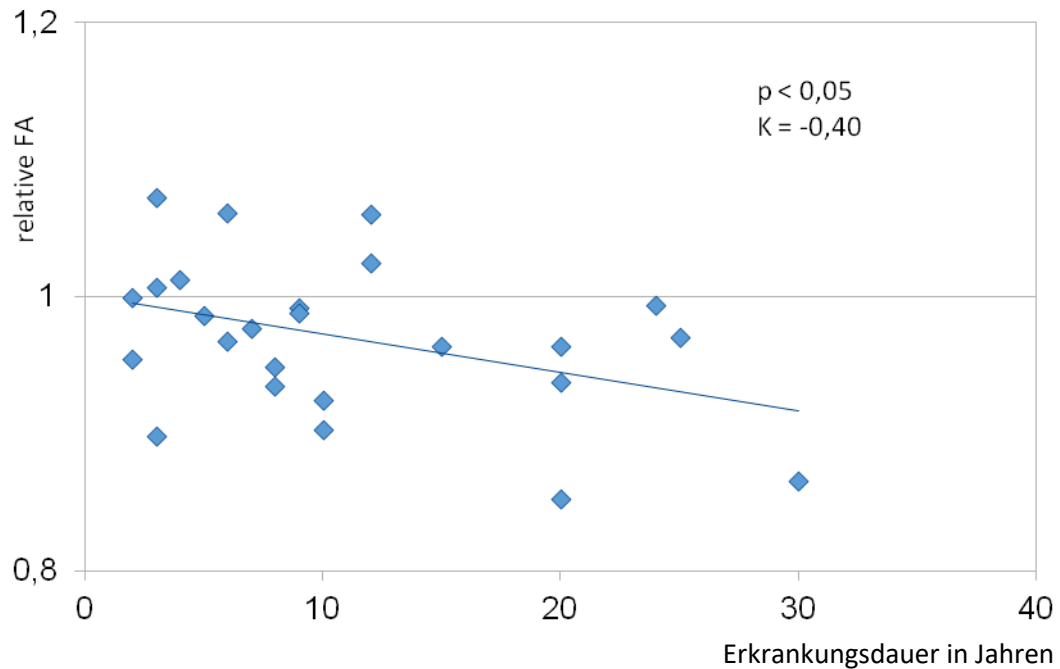


Abbildung 6: Korrelation der Erkrankungsdauer der Restless-Legs-Syndrom Patienten der Klinik für Neurologie – Univeristätsklinikum Ulm mit der relativen FA der Slices of interest. FA: Fraktionale Anisotropie, K: Korrelation.

4. Diskussion

4.1. Krankheitsspezifische Daten

In der hier durchgeführten Studie wurde bei den teilnehmenden Patienten das durchschnittliche Diagnosealter mit 51,7 Jahren ermittelt, was im Vergleich zu den RLS-spezifischen Erkenntnissen von Trenkwalder übereinstimmt (Trenkwalder et al. 2010). Entsprechend der angenommenen Geschlechterverteilung, dass Frauen häufiger vom RLS betroffen sind als Männer (Allen et al. 2008), wurden auch in der vorliegenden Studie mehr Frauen als Männer untersucht.

Das idiopathische RLS geht laut einer Studie von Winkelmann in 45% der Fälle von einer definitiven und in weiteren 22% von einer möglichen positiven Familienanamnese einher (Winkelmann et al. 2002). Ähnliche Zahlen wurden auch in anderen Studien mit 43% (Montplaisir et al. 1997) und 63% (Ondo et al. 1996) festgestellt. Die Familienanamnese in der vorliegenden Studie liegt mit 40% geringfügig unter der von Winkelmann und den Zahlen der anderen beschriebenen Studien, was an dem wesentlich größeren Patientenkollektiv und dem auf epidemiologische Daten ausgelegte Studiendesign der anderen Studien liegen könnte. Die an der Studie teilgenommene Patientengruppe hatte gemäß der von der International RLS Study Group entwickelten Skala einen RLS-Score von durchschnittlich 29 +- 10. Dies entspricht in der Einteilung der IRLSSG Skala starken Beschwerden. 76% des Patientenkollektivs dieser Studie litten an starken bis stärksten Symptomen und Beschwerden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Patientengruppe eine ausgeprägte RLS-Erkrankung vorweist und somit für die vorliegende Studie geeignet war.

Aus der Patientenpopulation erhielten 23 der 25 Patienten eine medikamentöse Therapie. Die verwendeten Medikamente griffen mit ihrem Wirkungsmechanismus in den dopaminergen Stoffwechsel ein und entsprechen den aktuellen Empfehlungen (Klingelhofer et al. 2014). Um weitere neue Therapieoptionen entwickeln zu können, sind Studien wie diese zum Verständnis der Pathophysiologie notwendig.

Während der Untersuchung wurden die Probanden und die Patienten zwischen den Sequenzen alle 10min nach aktuellen RLS-typischen Beschwerden auf einer Skala von 0 bis 10 befragt. Dabei gaben die Patienten im Durchschnitt schon zu Beginn einen Wert von 1,4 an, der im Laufe der Untersuchung nahezu linear auf 4,4 anstieg. Dabei korrelierte der IRLS Score des jeweiligen Patienten mit der Symptomstärke während

der Untersuchung. Im Gegensatz dazu gaben die Probanden der Kontrollgruppe auf der Skala nur minimale Beschwerden an. Diese stiegen bei fortlaufender Dauer der MRT-Untersuchung im Durchschnitt gering von 0,04 zu Beginn auf 0,46 am Ende der Messungen an. Dies verdeutlicht, dass die typische RLS-Symptomatik ausschließlich in Ruhesituationen auftritt, wie bei der durchgeführten 45-minütigen MRT-Studie, bei der die Patienten ruhig liegen mussten. Zudem kann man daraus schließen, dass die Patienten bei zunehmender Dauer der Ruhesituationen eine Verstärkung ihrer Beschwerden verspüren. Da sich die Patienten während der Untersuchung aufgrund von möglichen Bewegungsartefakten nicht bewegen durften, konnten sie die Beschwerden nicht durch Bewegungen lindern. Dies könnte zu einer zusätzlichen Steigerung der Symptomatik geführt haben, was den linearen Anstieg auf der Beschwerde-Skala erklären könnte. Das Bewegungen der betroffenen Extremitäten die Beschwerden lindern, konnte bereits in vielen Studien belegt werden (Trenkwalder et al. 2009).

Zusammenfassend kann im Vergleich mit aktuellen Studien und aktueller Literatur behauptet werden, dass die in der vorliegenden Studie ermittelten epidemiologischen und klinischen Daten ohne große Abweichungen mit diesen übereinstimmen.

4.2. Ergebnisse der FA-Analyse

4.2.1. Hirnstamm

Mittels DTI konnten in unserer Studie bei RLS-Patienten im Vergleich zu einer in Alter und Geschlecht angepassten gesunden Kontrollgruppe durch den voxelweisen Vergleich signifikante mikrostrukturelle Veränderungen in zwei Bereichen des Mittelhirns festgestellt werden. Für keinen dieser Bereiche mit reduzierter FA konnten eine Korrelation mit dem Erkrankungsalter oder mit dem IRLS-Score festgestellt werden.

Diese beiden Cluster liegen bilateral im linken und rechten Mittelhirn (siehe Abbildung 3). Diese Cluster befinden sich somit in enger Nachbarschaft zur Substantia nigra. Die Substantia nigra wurde bereits in vorangegangenen Studien in den Zusammenhang mit der Pathophysiologie des RLS gebracht (Dauvilliers et al 2013). In der allgemeinen Übereinstimmung zu unseren Daten zeigten vorangegangene Studien mithilfe des transkraniellen Ultraschalls genau in den oben beschriebenen Bereich Hypoechogenitäten die unteren anderem die Substantia nigra, die Raphe-Kerne und

dem Nucleus ruber eingeschlossen (Godau et al. 2010). Als Ursache für die Auffälligkeiten in der Substantia nigra wird nach bisheriger Studienlage von einem dortigen Eisenmangel ausgegangen (Trenkwalder et al. 2010). Diese These wird durch eine neuropathologische Studie von Conner et al. aus dem Jahre 2011 unterstützt, in der von einem verringerten Myelin-Gehalt im Gehirn von Patienten mit RLS berichtet wird. So zeigte sich bei RLS-Patienten, dass der Myelin-Verlust an verringertes Ferritin und Transferrin im Myelin gekoppelt ist (Conner et al. 2011). In der Substantia nigra konnte genauso wie im Putamen von Allen et al. 2001 eine reduzierte Eisenkonzentration mit Hilfe spezieller MRT-Sequenzen gemessen werden. Die Substantia nigra ist in verschiedene Netzwerke des extrapyramidalmotorischen Systems eingegliedert und steht mit Cortex, Nucleus subthalamicus, Thalamus, Striatum und anderen Hirnstrukturen in Verbindung. Sie enthält dopaminerge Neurone über die sie Signale vermittelt, die besonders auf die Bewegungsinitiation und Planung wirken (Trepel, Martin: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München 2015). Störungen in diesem komplexen System könnten so durch eine Hemmung oder Enthemmung an einzelnen Schaltstellen zu der Pathophysiologie des RLS beitragen. Die signifikante FA-Reduktion im Mittelhirn in Arealen der A11-Zellgruppe stimmen mit der vermuteten Beteiligung dieser Zellgruppe an der Pathophysiologie des RLS überein. Das Mittelhirn liegt in unmittelbarer Nähe zu der A11-Zellgruppe des Hypothalamus, welcher die primäre dopaminerge Quelle des Rückenmarks darstellt. Dieser Zusammenhang wird im nächsten Abschnitt genauer diskutiert.

Die gefundenen Cluster im Mittelhirn zeigen, dass diese Region als komplexe Verschaltungsstelle sensomotorischer Informationen eine wichtige Rolle in der komplexen Pathophysiologie des RLS spielen könnte. Eine Ischämie und degenerativer Prozess in dieser Region könnte zu einer Enthemmung der weiterführenden Nervenstränge ins Rückenmark führen, und so die RLS-Beschwerden auslösen.

4.2.2. Rückenmark

In der vorliegenden Studie konnte mit Hilfe des DTI bei RLS-Patienten im Rückenmark signifikant reduzierte FA-Werte im schichtweisen Vergleich mit einer in Alter und Geschlecht angepassten gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Diese Unterschiede in der FA wurden auf Höhe des 1., 2. und 3. Halswirbelkörpers gefunden und zeigten annähernd identische FA-Werte. Diese Ergebnisse korrelierten mit der Erkrankungsdauer, nicht aber mit dem IRLS-Score. Bisher wurde angenommen, dass das RLS eine progredient verlaufende Erkrankung ist (Trenkwalder et al. 2010). Die hier festgestellte Korrelation unterstützt diese Theorie und die mit fortschreitender Erkrankungsdauer abnehmenden FA-Werte könnten zudem bedeuten, dass es auf zervikaler Rückenmarksebene zu einem progredienten neurodegenerativen Prozess kommen könnte. Ein zukünftiger Ansatz könnte daher darin bestehen, in einer longitudinalen Studie mit dem gleichen Patientenkollektiv, eine erneute DTI-Messung zu machen, um zu untersuchen, ob eine weitere Krankheitsprogression mit einhergehender Reduzierung der FA zu beobachten ist.

Das Rückenmark stellt die erste Verschaltungsstufe für die ankommenden sensorischen Afferenzen und die efferenten Bahnen zur Muskulatur, die für die PLMS verantwortlich sind, dar. Diese sensorischen Afferenzen und die Motoneurone sind durch Interneurone vernetzt. Die Aktivität dieser Interneurone werden durch supraspinale inhibitorische oder aktivierende absteigende Bahnen moduliert und sind durch einen Feedbackmechanismus miteinander vernetzt wirken (Trepel, Martin: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München 2015). Da dieses System und die RLS-Symptome durch Dopaminergika und Opioide beeinflusst werden können, könnte eine Störung in diesem System eine wichtige Rolle in der Generierung der PLMS spielen (Paulus & Schomburg 2006). Diese These wird durch eine Studie unterstützt, die feststellen konnte, dass Flexorenreflexe, die auf dieser Ebene im Rückenmark kontrolliert werden, bei RLS Patienten in Ruhesituationen verstärkt sind (Bara-Jimenez et al. 2000). Um eine spinale Beteiligung beim RLS genauer zu untersuchen, sind bildgebende Studien wie die vorliegende notwendig, um eventuell neue Therapieansätze generieren zu können.

Die dopaminergen A11-Zellverbänden, die vom Mittelhirn und Hirnstamm bis in das Rückenmark ziehen, wird eine Beteiligung an der Ätiologie des RLS zugeschrieben (Trenkwalder et al. 2010). Besonders hohe Konzentrationen dieser Neurone wurden im Hirnstamm und Mittelhirn lokalisiert (Trenkwalder et al. 2005). Aufgrund der vielen

anderen Fasertrakte und damit einhergehender möglicher Überlagerungen und somit schlechter Lokalisierung mikrostruktureller Veränderungen, wurden Verbindungen der A11-Zellverbände in den Kortex und in das Limbische System in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Im Rückenmark gibt es nur sehr wenige dopaminerge Zellen und als Hauptquelle für spinales Dopamin wurden die A11-Zellverbände im Tiermodell detektiert (Zhao et al. 2007). Eine Verminderung oder ein Verlust dieser Zellverbände im Hinterhorn könnte zu einer Enthemmung der sensorischen Afferenzen der Muskulatur und so zu den RLS-typischen Missempfindungen führen (Clemens et al. 2006). Läsionen im intermediolateralen Nukleus könnten durch das Fehlen der dopaminergen Hemmung zu einer gesteigerten sympathischen Erregung auf die Muskelfasern und so ebenfalls zu Gefühlsstörungen führen (Clemens et al. 2006). Diese Hyperexzitabilität des Rückenmarks konnte durch eine aktuelle Studie bestätigt werden, bei der die Technik der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation zur Therapie des RLS angewendet wurde (Heide et al. 2014). Dabei wurde festgestellt, dass die inhibitorische Wirkung auf die spinalen Nervenbahnen zu einer kurzzeitigen Verbesserung der Symptome führte (Heide et al. 2014).

Die signifikanten Ergebnisse dieser Studie mit reduzierter FA im Mittelhirn in Arealen der A11-Zellverbände unterstützen die Annahme, dass die veränderten Fasertrakte mit den A11-Neuronen assoziiert sind. Das Mittelhirn ist in enger Nachbarschaft zum A11-Zellverband im Hypothalamus welcher die primäre Quelle für die absteigende dopaminerge Versorgung fürs Rückenmark darstellt. Es wurden jedoch in einer postmortalen Studie keine morphologischen Veränderungen der A11-Zellbereiche bei RLS-Patienten detektiert (Early et al. 2009). Dies bedeutet, dass Läsionen oder neurodegenerative Prozesse in den A11-Zellverbänden als Auslöser für die RLS typischen Beschwerden weiter diskutiert werden können. Die Auflösung der DTI-Daten reichte in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht aus, um Strukturen wie das Hinterhorn oder den intermediolateralen Nukleus auf Rückenmarksebene darzustellen.

Bei einer unvoreingenommenen Analyse des zervikalen Rückenmarks fielen die Ergebnisse weder beim Vergleich der FA-Daten zwischen den Patienten und Probanden noch bei der Korrelation der Erkrankungsdauer und der FA-Daten positiv aus. Dies deutet daraufhin, dass die Diffusionseigenschaften des spinalen Rückenmarks keine Beteiligung beim RLS haben. Im Gegensatz dazu zeigen sich bei

vordefinierten SOI auf Höhe des ersten, zweiten und dritten Halswirbelkörpers signifikante Unterschiede in den Diffusionswerten. Diese Konstellation zeigt die Ambivalenz zwischen einem Hypothese-freien Ansatz und einem durch den Untersucher beeinflussten Ansatz mit genau definierten Regionen die analysiert werden.

4.2.3. DTI im zervikalen Rückenmark

Eine Studie im Jahre 2010 hat mit einem sehr ähnlichen methodischen Ansatz wie bei der vorliegenden Studie das zervikale Rückenmark bei Patienten mit ALS analysiert. Dabei wurden signifikant reduzierte FA-Werte beim Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Als Ursache für die erniedrigten FA-Werte wird mit der Pathophysiologie der ALS erklärt, wobei es zum Untergang von Motoneuronen durch axonale Degeneration und der Zurückbildung von Nervenzellen mit sekundärer Demyelinisierung kommt (Nair et al. 2010).

In einer aktuellen Studie untersuchten Banaszek und Kollegen das Rückenmark bei Patienten mit zervikaler Spondylose mit der DTI-Technik. Dabei konnten im Vergleich mit einer gesunden Probandengruppe signifikant erniedrigte FA-Werte im zervikalen Rückenmark detektiert werden, obwohl im Standard-MRT keine Beteiligung des Rückenmarks erkennbar war (Banaszek et al. 2014). Diese Ergebnisse verdeutlichen die hohe Sensitivität des DTI bei mikrostrukturellen Veränderungen. Als anatomisches Korrelat wird eine durch die Kompression der Nervenstränge ausgelöste Ischämie mit einhergehenden extrazellulärem Ödem angesehen, was auch schon in vorangegangenen Studien bestätigt wurde (Le Bihan 1995).

Einen Einfluss auf die Integrität der spinalen Nervenbahnen wird ebenfalls dem Alterungsprozess zugeschrieben. So konnten postmortem und andere bildgebende Studien den Verlust von Neuronen, Demyelinisierung und ein reduziertes Rückenmarksvolumen feststellen (Vedantam et al. 2013). Diese Erkenntnisse konnten ebenfalls mit reduzierten FA-Ergebnissen im spinalen Rückenmark unterstützt werden, die bei verschiedenen Studien beim Vergleich von einem älteren mit einem jüngeren Probandenkollektiv festgestellt wurden (Agosta et al. 2007; Van Hecke et al. 2008). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, dass bei Studien wie dieser die Patienten- und Probandengruppe altersangepasst sein müssen, da ein signifikant älteres

Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe zu falsch-positiv reduzierten FA-Werten führen könnte.

4.3. Methodik

4.3.1. Limitierungen und Fehlerquellen

Im Allgemeinen ist die DTI-Technik in der Hinsicht limitiert, dass sie die Diffusionsrichtung der weißen Substanz nur in einer MRT-spezifischen Auflösung in Millimetern darzustellen vermag und die räumliche Auflösung dadurch eingeschränkt ist. Daher ist es nicht möglich direkt einzelne Axone oder Fasertrakte abzubilden. So kann beispielsweise im Rückenmark nicht zwischen Vorder- oder Hinterhorn unterschieden werden. Eine Verringerung der Schichtdicke auf $< 2.0\text{mm}$ und somit eine Verbesserung der räumlichen Auflösung ist bei der Verwendung von 1,5 Tesla-Scannern für die Akquisition der DTI-Sequenzen nicht möglich. Eine Verringerung der Schichtdicke wäre durch eine mehrfache Wiederholung der DTI-Sequenzen und Mittelung der gewonnenen Datensätze möglich und würde zu einer gesteigerten Aussagekraft hinsichtlich des Faserverlaufs in einem gemessenen Voxel führen. Dies hätte allerdings einen starken Anstieg der Messzeit zur Folge, um dabei eine gleichbleibende Bildqualität zu erhalten. Da die gesamte MRT-Akquisition mit 45min Messdauer eine lange Ruhesituation darstellt, war es in Anbetracht der Grunderkrankung der Patienten nicht möglich, mit einer noch längeren Messdauer zu arbeiten. Die Patienten hätten eine längere Messzeit aufgrund der starken Krankheitsbeschwerden nicht tolerieren können und zunehmende Bewegungen zur Linderung hätten durch Bewegungsartefakte zu einer verschlechterten Bildqualität geführt.

Beim DTI ist es für eine genaue Messung wichtig, dass die gemessenen Individuen während der Untersuchung absolut ruhig liegen, da es sonst zu Bewegungsartefakten kommen könnte. Gerade bei den RLS Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankung in Ruhesituation wie der MRT-Untersuchung, einen starken Bewegungsdrang haben, könnten die Bewegungsartefakte zu falschen Messdaten und so zu relevanten Unterschieden zwischen Patienten- und Probandengruppe führen, ohne dass ein morphologisches Korrelat in der weißen Substanz des Hirnstamms oder Rückenmarks existiert. Um diesen Fehler auszuschließen, wurden die Patienten vorweg darüber aufgeklärt und während der Studie visuell kontrolliert und die Daten wurden im nach

der Messung auf Bewegungsartefakte überprüft. Zudem hatten die Patienten in den messungsfreien Intervallen zwischen den verschiedenen Sequenzen Zeit dem Bewegungsdrang nachzugehen.

Alle Messungen wurden mit demselben MRT-Gerät mit identischen Einstellungsparametern durchgeführt, da eine unterschiedliche Bildakquisition eine Variabilität in den Bilddaten verursachen könnte und so zu einem systematischen Fehler und fehlerhafter Interpretation der Gruppenunterschiede führen würde. Des Weiteren war das verwendete MRT-Gerät regelmäßigen Qualitätskontrollen unterworfen. Für zukünftige Studien bestehen noch Möglichkeiten einer Verbesserung der Auflösung und Differenzierung mikrostruktureller Bereiche durch die Verwendung stärkerer magnetischer Feldstärken im MRT.

Die Anatomie des Hirnstamms und zervikalen Rückenmarks verschiedener Individuen zeigt eine hohe Variabilität. Da diese Variabilität Einfluss auf die DTI-Messung hat, ist eine genaue Normalisierung notwendig um durch den korrekten voxelweisen Vergleich eine valide statistische Auswertung zu erreichen. Für eine korrekte Normalisierung wurden für Hirnstamm und Rückenmark unterschiedliche und ausführliche Normalisierungsprozesse durchgeführt und so ein genauer und korrekter Vergleich der FA-Werte gewährleistet.

Die Ergebnisse der Rückenmarks-Analyse konnten einer Korrektur durch multiple Vergleiche nicht standhalten, so dass man nur von einer Tendenz von RLS-assoziiierter Diffusions-Veränderungen im zervikalen Rücken sprechen kann und dies durch weitere Studien untersucht werden sollte.

4.3.2. DTI

DTI ist eine hochsensitive Methode für mikrostrukturelle Veränderungen im ZNS. Beim DTI sind die FA-Werte die am meisten verwendeten Parameter um die mikrostrukturelle ZNS-Integrität zu messen. Die FA gibt den Grad der Diffusion innerhalb eines Voxels wieder, was hauptsächlich die strukturellen Eigenschaften der weißen Substanz widerspiegelt (Basser et al. 1994). DTI wurde bisher hauptsächlich in Studien zur Untersuchung von Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn angewendet. Auf spinaler Ebene gab es mit der DTI-Methode ebenfalls schon verschiedene Arbeiten, die neurologische Erkrankungen untersucht haben. Die Diffusion ist maximal entlang der axonalen Richtung und begrenzt senkrecht dazu, was

eine Analyse der axonalen Bahnen in der weißen Substanz des ZNS ermöglicht und somit die verbreitete Anwendung in der klinischen Neurobiologie ausgelöst hat (Tench et al. 2002; Lee et al. 2005).

Für die Auswertung der Daten wurde der bereits etablierte methodische Ansatz von Nair et al. 2010 aufgegriffen und weitergeführt. Bei der vorliegenden Studie wurde eine axiale anstelle von einer koronaren Schichtung verwendet. Nur FA-Werte von > 0.2 wurden für die Datenerhebung berücksichtigt, da laut Nair et al. Werte < 0.2 als außerhalb des Rückenmarks liegend, definiert werden können (Nair et al. 2010). Dies erlaubt einen einfachen Normalisierungsprozess durch Linearisierung des zervikalen Rückenmarks und so konnte sichergestellt werden, dass ausschließlich das Rückenmark in die Auswertung eingeschlossen wurde. Um Fehler in der Normalisierung auszuschließen, wurden die Ergebnisse überprüft, indem die SOIs manuell in die Region des 1. und 3. Halswirbelkörpers positioniert wurden und die gewonnenen Daten des insgesamt gemessenen Rückenmarks als Referenz verwendet wurde.

Bei der Datenerhebung des Gehirns wurde eine FA-Schwelle von > 0.2 verwendet, da Werte unter diesem Wert der grauen Hirnsubstanz zugeordnet werden können (Kunimatsu et al. 2004). So konnte sichergestellt werden, dass die Axone, die sich hauptsächlich in der weißen Substanz befinden, in die Berechnung einbezogen wurden. Mit einer sogenannten false-discovery-rate (FDR) mit einem Algorithmus von $p < 0.05$ wurden die Ergebnisse dann für multiple Vergleiche korrigiert (Genovese et al. 2002). Eine weitere Fehlerreduktion wurde durch den räumlichen Korrelationsalgorithmus erreicht. Dieser eliminiert fehlerhafte Voxel mit Hilfe des Glättungsfilters und schafft so eine Schwelle für Clustergrößen von 108 Voxeln (Müller & Kassubek 2013).

Im Prozess der Datenanalyse ist eine genaue Co-Registrierung der DTI-Daten zueinander ein kritischer Schritt, da eine schlechte Co-Registrierung zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen kann. Um diesen Prozess zu verbessern, wurden für den sich wiederholenden Normalisierungsprozess studienspezifische Vorlagen verwendet. Durch die Verwendung eines Filters konnten die berechneten Daten geglättet werden und so räumliche Ungenauigkeiten reduziert werden. Ein ähnlicher Ansatz für einen solchen räumlichen Normalisierungsprozess wurde bereits in einer anderen Studie erfolgreich durchgeführt (Mohammadi et al. 2012). Zur Datenanalyse wurde die TIFT-Software verwendet (Müller et al. 2007).

Diese half bei der Fehleranalyse indem sie nach jedem Schritt der Vor- und Nachverarbeitung der Daten eine Kontrolle der Ergebnisse erlaubte und trug so zur weiteren korrekten Auswertung der DTI-Datensätze bei. Die stereotaktische Normalisierung und der Vergleich der gemessenen FA-Karten auf Gruppenebene erlaubt Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen festzustellen (Müller & Kassubek 2013). Das FA-Daten zum Detektieren von Pathologien im ZNS geeignet ist, zeigte auch schon Turner et al. bei einer Studie über ALS (Turner et al. 2011). Eine DTI-Analyse des gesamten Gehirns bei verschiedenen Patientengruppen mit seltenen Motoneuron-Erkrankungen wie der Primären Lateralsklerose, Hereditärer Spastischer Spinalparalyse und der Spinobulbären Muskelatrophie Typ Kennedy konnte für jede der Erkrankungen charakteristische Veränderungen im Gehirn feststellen, die zur Pathophysiologie passen (Unrath et al. 2010). Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass DTI als Methode für die Detektierung und Definition von Pathoanatomien in vivo geeignet ist (Unrath et al. 2010) und somit als Technik für die hier vorliegende Studie anwendbar ist. Müller und Kassubek zeigten in einer weiteren DTI-Studie 2013, dass das DTI als Methode zur Identifizierung von mikrostrukturellen Pathologien der weißen Hirnsubstanz geeignet ist und somit für die Detektierung eines pathoanatomischen Korrelats beim RLS nutzbar ist. Die Kombination von DTI mit anderen MRT-Techniken wie die Intensitätsbasierende Analyse von 3-D T1 gewichteten MRT (Müller & Kassubek 2009) oder Resting-State fMRI (Dounaud et al. 2011) könnte mit der Korrelation von krankheitsspezifischen Daten weitere wichtige Ergebnisse bei der Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen liefern.

4.3.3. DTI und andere Bildgebung bei RLS-Patienten

Bisher haben neuroradiologische Untersuchungen, die auf weiterführender MRT-Technik, wie fMRT und VBM basierten, oder auch Nuklearmedizinische Anwendungen breitgefächerte und teilweise kontroverse Ergebnisse zur Beteiligung von Gehirn, Kleinhirn und Hirnstamm an der Pathophysiologie beim RLS geliefert (Trenkwalder et al. 2016). Eine VBM Studie aus dem Jahr 2007 zeigte reduziertes Volumen der Grauen Hirnsubstanz im primären Sensomotorischen Cortex in beiden Hemisphären (Unrath et al. 2007), während eine vorangegangene Studie einen Anstieg der grauen Substanz im Thalamus feststellte (Etgen et al. 2005). Eine Arbeit von Chang und Kollegen fand mittels VBM bei RLS-Patienten ein verringertes Volumen der Grauen Substanz im linken Hippocampus, in beiden Parietallappen und mediofrontal sowie im Cerebellum

und stufte diese für die Pathophysiologie als relevant ein (Chang et al. 2014). Bucher fand mit der fMRT subkortikale Ursachen für das RLS in der Formatio Reticularis im Hirnstamm, im Nucleus Ruber und Cerebellum (Bucher et al. 1997), während mit konventioneller MRT reduzierte Eisenkonzentrationen in der Substantia Nigra und dem Putamen gefunden werden konnte (Allen et al. 2001). Zudem wurden auch mittels transkraniellen Ultraschalls die Pathoanatomie bei Patienten mit RLS untersucht und Hypoechogenitäten in Arealen des ZNS gefunden, die auch in der vorliegenden Studie Auffälligkeiten aufwiesen (Godau et al. 2010).

Untersuchungen die auf nuklearmedizinischen Techniken basierten, offenbarten zum Teil widersprüchliche Resultate in den Basalganglien, während eine weitere Studie Hinweise auf eine veränderte Dopamin-Rezeptor Verfügbarkeit in extrastriatalen Regionen im Bereich des Thalamus, die linke Insel und im anterioren cingulären Cortex feststellte (Cervenka et al. 2006). Eine bildgebende Untersuchung des Rückenmarks bei RLS wurde bisher noch nicht durchgeführt und offenbart die Notwendigkeit die Diagnostik des RLS auch in diesem Bereich zu komplettieren. Die vorliegende Studie ergänzt somit die vorangegangenen Studien.

Es wurde zudem auch das DTI in verschiedenen Studien verwendet und damit bisher insbesondere das gesamte Gehirn analysiert. Eine neuere DTI-Studie untersuchte die Integrität der Weißen Hirnsubstanz bei RLS-Patienten und konnte verringerte FA im Genu des Corpus Callosum sowie in der Weißen Substanz im unteren Bereich des frontalen Gyrus im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen und als Ursache der reduzierten FA wird eine Verminderung der axonalen Dichte und des Myelins vermutet (Chang et al. 2014). Unrath und Kollegen konnte bei einer Analyse des gesamten Gehirns mit dem DTI bei Patienten mit RLS signifikant reduzierte FA in Arealen der weißen Substanz im Frontal- und Parietallappen beobachten und diese gefundenen Bereiche grenzten an den motorischen und sensomotorischen Kortex an (Unrath et al. 2008). Verminderte FA-Werte konnten zudem im Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus festgestellt werden. Dieser verbindet spinale Afferenzen mit dem Motorkortex und dem anterioren Cingulum, in dem schon Cervenka in einer nuklearmedizinischen Studie Auffälligkeiten finden konnte (Unrath et al. 2008). Unrath konnte im Hirnstamm keine verringerte FA messen, was daran liegen könnte, dass bei der Studie der Hirnstammbereich nicht komplett in die Messung einbezogen wurde und das Hauptaugenmerk auf die weiße Hirnsubstanz in den Hemisphären gelegt wurde.

Die genannten Ergebnisse, die mittels unterschiedlichsten Untersuchungsmethoden gefunden wurden, zeigen und unterstützen die Idee, dass das RLS eine komplexe Erkrankung neurologischer Netzwerke ist, bei der es zu Störungen in der Verschaltung sensorischer und motorischer Nervenbahnen in einer Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Hirnregionen kommt.

5. Zusammenfassung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist mit einer Prävalenz von 6-12% in Europa eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die genaue Pathophysiologie ist bisher noch nicht genau verstanden. Die aktuelle Studienlage geht von einer komplexen Erkrankung in verschiedenen Bereichen des Nervensystems aus, die für die somatosensorische Wahrnehmung und die bewusste Generierung motorischer Bewegungen zuständig sind. Um ein besseres Verständnis über die Entstehung und Mechanismen des RLS zu erlangen, wurden in dieser Studie RLS-Patienten mit Hilfe von DTI (Diffusion Tensor Imaging) untersucht. Die Hypothese der Studie lautete dabei, dass man bei RLS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe mittels DTI strukturelle Unterschiede der Fasertraktintegrität im zervikalen Rückenmark und Hirnstamm feststellen kann. Dafür wurden 25 RLS-Patienten mit einer gesunden Probandengruppe verglichen. Das hier verwendete DTI stellt eine spezielle Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) dar und ist in der Lage die Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen in Körpergeweben zu messen und räumlich darzustellen. Mit den so gewonnenen Daten wurde die Fraktionale Anisotropie (FA) bei beiden Gruppen bestimmt und verglichen. Die FA gibt die Richtungsabhängigkeit der Diffusion an und gilt als Indikator für die Unversehrtheit von Nervenfasern.

Die Patienten dieser Studie litten im Durchschnitt 11,5 Jahre am RLS und hatten in 40% der Fälle eine positive Familienanamnese. Die Diagnose der Erkrankung wurde im Mittel mit $51,7 \pm 10,6$ Jahren gestellt. Alle Patienten erfüllten die RLS Hauptkriterien gemäß der International RLS Study Group (IRLSSG). Nach der Skala zur Bewertung des RLS-Schweregrads konnte der durchschnittliche Score der untersuchten Patienten mit 27 ± 9 ermittelt werden. Dies entspricht nach Einteilung der von der IRLSSG entwickelten Skala starken Beschwerden. Während der MRT-Messung wurden beide Gruppen alle 10min nach RLS-typischen Symptomen befragt. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Patienten im Gegensatz zu den Probanden schon zu Beginn der Untersuchung leichte Symptome hatten, die sich in Abhängigkeit zur Dauer der MRT-Untersuchung weiter verstärkten.

Der Vergleich der gewonnenen FA-Daten des Mittelhirns ergab signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es konnten im Patientenkollektiv zwei Cluster mit reduzierter FA in Regionen detektiert werden, die eine wichtige Rolle in der

sensorischen und motorischen Verschaltung spielen. Diese Cluster befanden sich im Mittelhirn in enger Beziehung zur Substantia nigra und der A11-Zellgruppe. In vorangegangenen Studien konnte bereits eine Beteiligung der Substantia nigra und benachbarter Strukturen in der Pathophysiologie mit unterschiedlichen Methoden beschrieben werden. Diese Strukturen sind an wichtigen neuronalen Netzwerken beteiligt, die motorische und sensomotorische Informationen verschalten, generieren und verarbeiten.

Im zervikalen Rückenmark ergab die FA-Analyse im schichtweisen Vergleich bei vordefinierten SOIs (Slice of Interest) signifikante Unterschiede auf der Ebene des 1., 2. und 3. Halswirbelkörpers. Die Ergebnisse fielen jedoch bei einer unvoreingenommenen Analyse weder beim Vergleich der FA-Daten zwischen den Patienten und Probanden noch bei der Korrelation der Erkrankungsdauer und der FA-Daten positiv aus. Unsere Ergebnisse unterstreichen eine mögliche Rolle des Rückenmarks in der Pathophysiologie. Die Korrelation mit der Erkrankungsdauer offenbart den progredienten Verlauf der Erkrankung.

Die von uns identifizierten Unterschiede in den beschriebenen Arealen können zum einen den aktuellen Forschungsstand bestätigen und zum anderen das Spektrum der am RLS beteiligten Strukturen erweitern und legen nahe, dass solche Veränderungen mittels DTI visualisiert werden können. Zusammenfassend kann behauptet werden, dass die regional verringerten FA-Werte im Mittelhirn möglicherweise für einen kleinen makroskopischen Prozess mit Veränderungen der Gewebestruktur in dazugehörigen Fasertrakten sprechen und somit in der Pathoanatomie beim RLS eine Rolle spielen. Das gesamte Spektrum der Neuropathologie zu verstehen ist ein wichtiges Ziel, da es helfen würde die Komplexität des klinischen Erscheinungsbildes zu verstehen und den Ansatz für neue Therapieansätze zu erweitern. Es bleibt weiterhin unbeantwortet ob die in der vorliegenden Studie gefundenen Veränderungen der funktionellen Nervenbahnen als pathophysiologisches Korrelat primär ursächlich für das RLS sind oder ob diese Abweichungen das Korrelat zur Plastizität des zentralen Nervensystems im Laufe der RLS-Erkrankung sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Abele M, Burk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T: Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1,2 und 3. *J Neurol* 248: 311-314 (2001).
2. Agosta F, Lagana M, Valsasina P: Evidence for cervical cord tissue disorganisation with aging by diffusion tensor MRI. *Neuroimage* 36: 728–735 (2007).
3. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, Salvi F, Filippi M.: Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1457-1461 (2010).
4. Agosta F, Valsasina P, Absinta M, Riva N, Sala S, Prella A, Copetti M, Comola M, Comi G, Filippi M: Sensorimotor functional connectivity changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cereb Cortex* 21: 2291-2298 (2011).
5. Alexander DC, Pierpaoli C, Basser PJ, & Gee JC: Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. *IEEE Trans Med Imaging* 20: 1131-1139 (2001).
6. Allen R, Picchietti D, Hening W, Trenkwalder C, Walters A, Montplaisir J: Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4: 101-119 (2003).
7. Allen RP, Earley CJ: The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 22 Suppl 18: 440-448 (2007).

8. Allen R, Walters A, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell T, Ferini-Strambi L: Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 13: 1286-1292 (2005).
9. Allen R: The resurrection of periodic limb movements (PLM): leg activity monitoring and the restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 6: 385-387 (2005).
10. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ: MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 56: 263-265 (2001).
11. Alves GS, Oertel Knöchel V, Knöchel C, Carvalho AF, Pantel J, Engelhardt E, Laks J: Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 291658 (2015).
12. Ashburner, Friston: Nonlinear Spatial Normalization Using Basis Functions. *Human Brain Mapping* 7: 254-266 (1999).
13. Astrakas L, Konitsiotis S, Margariti P, Tsouli S, Tzarouhi L, Argyropoulou MI: T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 71: 911-916 (2008).
14. Atkinson M, Allen R, DuChane J, Murray C, Kushida C and Roth T: RLS Quality of Life Consortium: Validation of the restless legs syndrome quality of life instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS foundation. *Qual Life Res* 13: 679-693 (2004).
15. Auger C, Montplaisir J, Duquette P: Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 65: 1652-3 (2005).

16. Banaszek A, Bladowska J, Szewczyk P, Podgórski P, Sąsiadek M: Usefulness of diffusion tensor MR imaging in the assessment of intramedullary changes of the cervical spinal cord in different stages of degenerative spine disease. *Eur Spine* Jul 23: 1523-1530 (2014).
17. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M: Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 54: 1609-1616 (2000).
18. Basser P, Mattiello J, LeBihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103: 247-254 (1994).
19. Basser, Mattiello. LeBihan: MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophys J* 66: 259-267 (1994).
20. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R: Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 22: 1073-1081 (1999).
21. Benes H, Walters AS, Allen R, Hening W, Kohnen R: Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 22: 401-408 (2007).
22. Benes H, Kohnen R: Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med* 10: 515-523 (2009).
23. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164: 196-202 (2004).

24. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW and Ritchie SY: Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 81: 17-27 (2006).
25. Brett M, Johnsrude IS, & Owen AM: The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 243-249 (2002).
26. Bucher S, Seelos K, Oertel W, Reiser M, Trenkwalder C: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 41: 639-645 (1997).
27. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, Winkler AS: Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci* 15: 121-127 (2014).
28. Celle, S, Roche F, Peyron R, Faillenot I, Laurent B, Pichot V, Barthélémy JC, Sforza E: Lack of specific gray matter alterations in restless legs syndrome in elderly subjects. *J Neurol* 257: 344-348 (2010).
29. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L: Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 129: 2017-2028 (2006).
30. Chang Y, Paik JS, Lee HJ, Chang HW, Moon HJ, Allen RP, Earley CJ, Cho YW: Altered white matter integrity in primary restless legs syndrome patients: diffusion tensor imaging study. *Neurol Res* 36: 769-774 (2014).
31. Chang Y, Chang HW, Song H, Ku J, Earley CJ, Allen RP, Cho YW: Gray matter alteration in patients with restless legs syndrome: a voxel-based morphometry study. *Clin Imaging* 39: 20-25 (2014).

32. Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL and Connor JR: Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med* 147: 67-73 (2006).
33. Clemens S, Rye D, Hochman S: Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 67: 125-130 (2006).
34. Collins, DL, Neelin, P, Peters, TM, & Evans, AC: Automatic 3-D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18: 192-205 (1994).
35. Comella C: Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl*: 349-355 (2006).
36. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, Earley CJ: Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 132: 2403-2412 (2009).
37. Connor JR, Ponnuru P, Lee BY: Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* 12(6): 614-619 (2011).
38. Conturo, TE, Lori, NF: Tracking neuronal fibre pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10422-10427 (1999).
39. Dauvilliers Y, Winkelmann J: Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 19: 594-600 (2013).
40. Dowling P, Klinker F, Amaya F, Paulus W & Liebetanz D: Iron-deficiency sensitizes mice to acute pain stimuli and formalin-induced nociception. *J Nutr* 139: 2087-2092 (2009).

41. Earley, CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP.: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 54: 1698-1700 (2000).
42. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Clardy SL, Allen RP: Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 28: 1069-1075 (2005).
43. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J: The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 10: 1155-1157 (2009).
44. Einollahi B, Izadianmehr N. Restless leg syndrome: a neglected diagnosis. *Nephrourol Mon* 6: e22009 (2014).
45. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S: Treatment of idiopathic Restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 251: 579-583 (2004).
46. Ehrlicke, HH, Otto, KM, & Klose, U: Regularization of bending and crossing white matter fibers in MRI Q-ball fields *Magn Reson Imaging* 29: 916-926 (2011).
47. Etgen T, Draganski B, Ilg C: Bilateral thalamic grey matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 24: 1242-1247 (2005).
48. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Shahidi GA, Delbari A, Lökk J: Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand* 131: 211-218 (2014).
49. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FI, Iero I, Tripodi M, Spada RS, Toscano G, Marelli S, Aricò D, Bella R, Hening WA, Zucconi M: A single question for the

rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *Eur J Neurol* 14: 1016-1021 (2007).

50. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD & Frackowiak RS: Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapp* 2: 165-189 (1995).
51. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G: Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study *Neurology* 59: 1573-1579 (2002).
52. Genovese CR, Lazar NA & Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15: 870-878 (2002).
53. Godau J, Sojer M.: Transcranial sonography in restless legs syndrome. *Int Rev Neurobiol* 90: 199-215 (2010).
54. Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D: Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 22: 187-192 (2007).
55. Gorsler A & Liepert J: Influence of cabergoline on motor excitability in patients with restless legs syndrome. *J Clin Neurophysiol* 24: 456-460 (2007).
56. Han SH, Park KY, Youn YC, Shin HW: Restless legs syndrome and akathisia as manifestations of acute pontine infarction. *J Clin Neurosci* 21: 354-355 (2015).
57. Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J: Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 48: 82-86 (2003).

58. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K: Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 255: 1365-1371 (2008).
59. Heide, Winkler, Helms, Nitsche, Trenkwalder, Paulus, Bachmann: Effects of Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation in Idiopathic Restless Legs Patients. *Brain Stimul* 7:636-642 (2014).
60. Hening WA: Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2: 186-196 (2002).
61. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 5: 237-246 (2004).
62. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ: The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 10: 976-981 (2009).
63. Hening WA, Allen RP, Ondo WG: SP792 Study Group. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 25: 1675-1683 (2010).
64. Hirsch JG, Schwenk SM, Rossmanith C, Hennerici MG & Gass A: Deviations from the diffusion tensor model as revealed by contour plot visualization using high angular resolution diffusion-weighted imaging (HARDI). *MAGMA*. 16: 93-102 (2003).
65. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W: Restless legs syndrome: a communitybased study of prevalence, severity, and risk. *Neurology* 64: 1920-1924 (2005).

66. Hornyak M, Kotterba A, Trenkwalder C and members of the study group: "motor disorders" of the German Sleep Society: Indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *Somnologie*; 5: 159-162 (2001).
67. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, Riemann D, Voderholzer U, Feige B, van Elst LT: Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 9: 22-26 (2007).
68. Hornyak M, Grossmann C, Kohnen R, Schlatterer M, Richter H, Voderholzer U, Riemann D, Berger M: Cognitive behavioural group therapy to improve patients' strategies for coping with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 823-825 (2008).
69. Hornyak M, Scholz H, Kiemen A, Kassubek J: Investigating the response to intravenous iron in restless legs syndrome: an observational study. *Sleep Med* 13: 732-735 (2012).
70. Jones DK, Symms MR, Cercignani M & Howard RJ: The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage* 26: 546-554 (2005).
71. Kantarci K, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick TG, Zuk SM, Senjem ML, Gunter JL, Lowe V, Machulda MM, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr: White matter integrity determined with diffusion tensor imaging in older adults without dementia: influence of amyloid load and neurodegeneration. *JAMA Neurol* 71: 1547-1554 (2014).
72. Klingelhofer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR: A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Med* 14: 520-524 (2014).

73. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Hayashi N, Mori H, Masumoto T, Ohtomo K: The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract. *Magn Reson Med Sci* 3: 11-17 (2004).
74. Le Bihan D: Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. Raven Press, New York 50-57 (1995).
75. Le Bihan D, Mangin JF: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13: 534-546 (2001).
76. Lee SK, Kim DI, Kim J, Kim DJ, Kim HD, Kim DS, Mori S: Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. *Radiographics* 25: 53-65 (2005).
77. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW & Lyketsos CG: Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 20: 101-105 (2008).
78. Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH: Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord* 24: 579-582 (2009).
79. Lori NF, Akbudak E: Diffusion tensor fibre tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results. *NMR Biomed* 15: 494-515 (2002).
80. Ma HT, Ye C, Wu J, Yang P, Chen X, Yang Z, Ma J: A preliminary study of DTI Fingerprinting on stroke analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014: 2380-2383 (2014).

81. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, Allen RP, Pollmächer T: When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev* 16: 297-307 (2011).
82. Mattiello J, Basser JP & Le Bihan D: Analytical expression for the b-matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson A* 108: 131-141 (1994).
83. Melhem, Mori, Mukundan, Kraut, Pomper, van Zijl: Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *Am J Radiol* 178: 3-16 (2002).
84. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J: Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 15: 289-293 (2000).
85. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J: Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. *Sleep Med* 2: 317-321 (2001).
86. Mohammadi S, Keller SS: The influence of spatial registration on detection of cerebral asymmetries using voxel-based statistics of fractional anisotropy images and TBSS. *PLoS One* 7: e36851 (2012).
87. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E: Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 69: 428-430 (1984).
88. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12: 61-65 (1997).

89. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G: Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 13: 324-329 (1998).
90. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B: Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 52: 938-943 (1999).
91. Müller H-P, Unrath A, Ludolph AC & Kassubek J: Preservation of Diffusion Tensor Properties during Spatial Normalization by use of Tensor imaging and Fiber Tracking on a Normal Brain Database. *Phys Med Biol* 52: 99-109 (2007).
92. Müller H-P, Unrath A, Sperfeld AD, Ludolph AC, Riecker A & Kassubek J: Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. *Biomed Eng Online* 6: 42 (2007).
93. Müller H-P & Kassubek J: Multimodal imaging in neurology - special focus on MRI applications and MEG. *Synthesis Lectures in Biomedical Engineering #16*. Ed Enderle JD, Morgan & Claypool Publishers (2008).
94. Müller H-P, Unrath A, Riecker A, Pinkhardt EH, Ludolph AC & Kassubek J: Inter-subject variability in the analysis of diffusion tensor imaging at the group level: fractional anisotropy mapping and fiber tracking techniques. *Magn Reson Imaging* 27: 324-334 (2009).
95. Müller H-P, Lulé D, Unrath A, Ludolph AC, Riecker A & Kassubek J: Complementary Image Analysis of Diffusion Tensor Imaging and 3-Dimensional T1-Weighted Imaging: White Matter Analysis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuroimaging*. 21: 24-33 (2011).
96. Müller H-P, Unrath A, Huppertz HJ, Ludolph AC & Kassubek J: Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different

motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 13: 254-64 (2012).

97. Müller HP und Kassubek J: Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the analysis of neurodegenerative diseases. *J Vis Exp* 28: 77 (2013).
98. Mori S & van Zijl PCM: Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed* 15: 468-480 (2002).
99. Mori S, Zhang J: Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51: 527-539 (2006).
100. Nair G, Carew JD, Usher S, Lu D, Hu XP, Benatar M: Diffusion tensor imaging reveals regional differences in the cervical spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage* 53: 576-583 (2010).
101. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B: Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 22: 213-219 (2007).
102. Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H & SP710 study group: Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 10: 710-720 (2011).
103. O'Keeffe ST, Egan D, Myers A, Redmond S: The frequency and impact of restless legs syndrome in primary care. *Ir Med J* 100: 539-542 (2007).
104. Ondo W, Jankovic J: Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 47: 1435-1441 (1996).

105. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q: Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates [In Process Citation]. *Neurology* 55: 1404-1406 (2000).
106. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD: Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 15: 154-158 (2000).
107. Ontaneda D, Sakaie K, Lin J, Wang X, Lowe MJ, Phillips MD, Fox RJ: Identifying the start of multiple sclerosis injury: a serial DTI study. *J Neuroimaging* 26: 6 (2014).
108. Pajevic S & Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 42: 526-540 (1999).
109. Paulus W, Trenkwalder C: Less is more: pathophysiology of dopaminergic therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 5: 878-886 (2006).
110. Paulus W & Schomburg ED: Dopamine and the spinal cord in restless legs syndrome: does spinal cord physiology reveal a basis for augmentation? *Sleep Med Rev*: 10: 185-196 (2006).
111. Picchietti DL, Stevens HE: Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 9: 770-781 (2008).
112. Pierpaoli C & Basser PJ: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*: 36: 893-906 (1996).
113. Poewe W, Hogl B: Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 63: 12-16 (2004).

114. Preti MG, Baglio F, Preti MG, Baglio F, Laganà MM, Griffanti L, Nemni R, Clerici M, Bozzali M, Baselli G: Assessing corpus callosum changes in Alzheimer's disease: comparison between tract-based spatial statistics and atlas-based tractography. *PLoS One* 7: e35856 (2012).
115. Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG: Locomotion is increased in A11- lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J. Neuropathol. Exp Neurol* 66: 383-388 (2007).
116. Reich DS, Zackowski KM, Gordon-Lipkin EM, Smith SA, Chodkowski BA, Cutter GR, Calabresi PA: Corticospinal tract abnormalities are associated with weakness in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 29: 333-339 (2008).
117. Rijsman RM, Schoolderman LF, Rundervoort RS, Louter M: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1: 5-9 (2014).
118. Ruppert E, Kilic-Huck U, Wolff V, Tatu L, Lefebvre F, Chambe J, Robin-Choteau L, Bataillard M, Bourgin P: Brainstem Stroke-Related Restless Legs Syndrome: Frequency and Anatomical Considerations. *Eur Neurol* 73: 113-118 (2014).
119. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, Brandauer E, Peralta CM, Wenning GK, Poewe W: Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 58: 630-634 (2005).
120. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Buqdaya R, Sasmaz T, Kaleaqasi H, Aral M, Helcaci I: Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61: 1562-1569 (2003).
121. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, Rye DB: Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome

Foundation: An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 79: 916-922 (2004).

122. Smith SM, Jenkinson M: Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31: 1487-1505 (2006).
123. Stefansson H, Rye DB, Hicks A: A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357: 639-647. (2007).
124. Sperfeld A, Unrath A, Kassubek J: Restless legs syndrome in hereditary spastic paraparesis. *Eur Neurol* 57: 31-35 (2007).
125. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD: Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 127: 773-782 (2004).
126. Tan E, Seah A, See S, Lim E, Wong M, Koh K: Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord* 61: 1562-1569 (2003).
127. Tench CR, Morgan PS, Wilson M, Blumhardt LD: White matter mapping using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 47: 967-972 (2002).
128. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A: Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 65: 239-246 (2005).
129. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T: L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 18: 681-688 (1995).

130. Trenkwalder C & Paulus W: Why do restless legs occur at rest? Pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol 115: 1975-1988 (2004).
131. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS: The restless legs syndrome. Lancet Neurol 4: 465-475 (2005).
132. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohnen R; CALDIR Study Group: 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 (2007).
133. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P: Treatment of Restless Legs Syndrome: An evidence-based review and implications for clinical practice. Mov Disord 23: 2267-2302 (2008).
134. Trenkwalder C, Högl B, Winkelmann J: Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. J Neurol 256: 539-553 (2009).
135. Trenwalder & Paulus: Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. Nat Rev Neurol 6: 337-346 (2010).
136. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J: Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology 86: 1336-1343 (2016)
137. Trepel, Martin: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München 2015
138. Turner MR, Grosskreutz, Kassubek J, Abrahams S, Agosta F, Benatar M, Filippi M, Goldstein LH, van den Heuvel M, Kalra S, Lulé D, Mohammadi B;

first Neuroimaging Symposium in ALS (NISALS): Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*: 10: 400-403 (2011).

139. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ: Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 52: 932-937 (1999).
140. Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Polo O, Partinen M; Nordic RLS Study Group: Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults. *Sleep Med* 8: 768-772 (2007).
141. Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J: Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 22: 1751-1756 (2007).
142. Unrath A, Muller HP, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J: Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 23: 1250-1255 (2008).
143. Unrath A, Müller HP, Riecker A, Ludolph AC, Sperfeld AD, Kassubek J: Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 31: 1727-1740 (2010).
144. Unrath A, Müller HP, Kassubek J: Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 12: 272-279 (2011).
145. Van Hecke W, Leemans A, Sijbers J, Vandervliet E, Van Goethem J, Parizel PM: A tracking-based diffusion tensor imaging segmentation method for

the detection of diffusion-related changes of the cervical spinal cord with aging. *J Magn Reson Imaging* 27: 978-991 (2008).

146. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, Happe S, Paulus W, Trenkwalder C, Brooks DJ: The role of opioids in restless legs syndrome: an [¹¹C] diprenorphine PET study. *Brain* 128: 906-917 (2005).
147. Walters AS, Wagner ML, Hening WA: Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 16: 327-332 (1993).
148. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group: Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 4: 121-132 (2003).
149. Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C: Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5: 401-406 (2004).
150. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V: Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23: 597-602 (2000).
151. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, Strohle A, Eisensehr I, Dichgans M, Gasser T, Trenkwalder C: 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 (2002).
152. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Ströhle A: "Anxietas tibiaram". Depression and

- anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 252: 67-71 (2005).
153. Winkelmann J, Lichtner P, Kemlink D: New loci for restless legs syndrome map to Chromosome 4q and 17p. *Mov Disord* 21: 304 (2006).
154. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann C, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann H, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T: Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 39: 1000-1006 (2007).
155. Winkler A, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J.: Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a community-based study. *Mov Disord* 25: 596-601 (2010).
156. Winter AC, Schürks M, Berger K, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T: Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* 33: 130-135 (2013).
157. Xiangshui M, Xiangjun C, Xiaoming Z: 3 T magnetic resonance diffusion tensor imaging and fiber tracking in cervical myelopathy. *Clin Radiol* 65: 465-473 (2010).
158. Zhao H, Zhu W, Pan T, Xie W, Zhang A, Ondo WG, Le W: 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 (2007).
159. Zucconi M, Ferini-Strambi L: Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 5: 293-299 (2004).

7. Anhang

Universitätsklinikum - Poliklinik für Neurologie, D-89070 Ulm

Poliklinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Oberer Eselsberg 45

89081 Ulm

Anmeldung: (0731) 500-63003

Fax: (0731) 500-63002

Ulm, 1.14.19

PATIENTEN-INFORMATION

zur Studie

„Untersuchung der zerebralen und spinalen Morphologie und Funktionalität bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie: Diffusionstensorbildung (DTI) und funktionelle Konnektivitätsanalysen“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind an oben genannter Kernspintomographie-Studie zur Untersuchung von möglichen morphologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Restless-legs Syndrom teilzunehmen.

Worum geht es?

Die Ursache des Restless-legs Syndroms (RLS) ist bislang nicht bekannt. Das RLS ist eine chronische Erkrankung von der ca. 6-8% der Bevölkerung betroffen sind. Ca. 1-3% der Bevölkerung hat Symptome, die im Alltag zu Beeinträchtigung führen und als behandlungsbedürftig sind. Durch die vorliegende Untersuchung sollen Daten über mögliche morphologische Veränderungen im Gehirn und oberen Rückenmark von RLS-Patienten

gewonnen werden. Die Daten von Patienten werden mit den Daten von nicht RLS-Betroffenen (Gesunden) verglichen.

Diese Daten können helfen, den Mechanismus der Erkrankung besser zu verstehen und aus den Erkenntnissen gegebenenfalls neue Behandlungsansätze abzuleiten.

Was möchten wir von Ihnen?

Es handelt sich um eine kernspintomographische (oder auch: Magnetresonanztomographie – MRT) Untersuchung des Gehirns und des oberen Halsrückenmarks. Die Kernspintomographie ist eine nicht invasive bildgebende Untersuchung ohne Anwendung von Röntgenstrahlen, d. h. ohne Strahlenbelastung. Die Untersuchung dauert ca. 35 Minuten und wird in den Räumen der RKU, Universitätsklinikum oberer Eselsberg, an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät in den Abendstunden zwischen 18-20 Uhr durchgeführt.

Wir bitten Sie, Ihre RLS-Medikamente 3-5 Tage vor der Untersuchung abzusetzen. Welche Medikamente, wie schnell und wie viel Tage vor der Untersuchung abgesetzt werden sollen, wird Ihr Studienarzt mit Ihnen besprechen. Es wird mit Ihnen auch ein „Notfallplan“ vereinbart, d. h. es wird mit Ihnen besprochen, wie Sie vorgehen sollen in dem Fall, dass während der Medikamentenpause sehr starke RLS-Symptome auftreten. Das Absetzen der RLS-Medikation vor der Untersuchung ist erforderlich, da wir es nicht ausschließen können, dass die Medikamente sich auf die Untersuchungsergebnisse im MRT auswirken. Nach der MRT-Untersuchung können Sie Ihre RLS-Medikamente wie gewohnt weiter einnehmen.

Wie funktioniert die Kernspintomographie (MRT)?

Radiowellen, die in einem Magnetfeld des Kernspintomographen erzeugt werden treffen auf den menschlichen Körper. Dieser sendet dann Signale zurück, die von hochempfindlichen Antennen aufgenommen und am Computer zu einem Bild der untersuchten Körperregion verarbeitet werden. In der Untersuchung wird die in der klinische Routine gebräuchliche Feldstärke von 1,5 Tesla verwendet.

Wie läuft die Kernspintomographie-Untersuchung ab?

Sie liegen für ca. 45 min. im MRT-Gerät. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders dann, wenn laute Klopfgeräusche zu hören sind. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass Aufnahmen gemacht werden. Hierbei wird kein Kontrastmittel gegeben. Bitte beachten Sie, dass es sich hierbei um spezielle Aufnahmen handelt, so dass frühere Kernspin-Aufnahmen nicht verwendet werden können.

Worauf sollten Sie als Proband bei der Kernspintomographie achten?

Bitte legen Sie vor der Untersuchung alle metallischen Gegenstände ab, die Sie am Körper tragen, wie z.B. Schlüssel, EC-Karten, Brille, Uhr, Ohrringe, Piercing, Hörhilfe, Haarspangen etc. Am Körper verbleibende Metallteile oder auch Tätowierungen können durch das starke Magnetfeld des Kernspintomographen zu Verbrennungen führen.

Wann kann keine Kernspintomographie durchgeführt werden?

Patienten mit Herzschrittmachern, Innenohrimplantaten, magnetischen Metallteilen im Körper wie z.B. Granatsplitter und Schwangere sollten nicht im Kernspintomographen untersucht werden.

Bei Metallprothesen und Gefäßclips wie z.B. nach Herzoperationen muss vom Arzt entschieden werden ob es sich hierbei um Kernspintomographie-taugliche Produkte handelt und eine Kernspintomographie durchgeführt werden kann.

Füllen Sie hierzu bitte den vor der Untersuchung ausgehändigten Aufklärungsbogen Kernspintomographie sorgfältig aus.

Was geschieht mit den erfassten Daten?

Die MRT-Daten dienen ausschließlich Forschungszwecken. Aus diesem Grund werden Ergebnisse aus diesen Untersuchungen weder Ihnen noch Ihren Angehörigen noch anderen Personen, die an diesen Untersuchungen beteiligt sind, mitgeteilt. Die Kernspindaten werden mit Hilfe eines speziellen Computer-Programmes ausgewertet. Sollten unerwarteter Weise für Sie relevante Nebenbefunde in der Bildbetrachtung auffallen, werden Sie selbstverständlich umgehend hiervon in Kenntnis gesetzt.

Was geschieht mit Ihren persönlichen Daten aus der Untersuchung?

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in anonymisierter Form festgehalten. Dabei werden Daten, die es erlauben würden, Ihre Person zu identifizieren, wie Ihr Name, Ihre Adresse oder andere personenbezogene Angaben nicht gespeichert. Somit kennt niemand außer dem Studienarzt Arzt/Ärztin Ihre Identität oder kann sie zurückverfolgen.

Wozu nützt diese Untersuchung?

Von den Ergebnissen dieser kernspintomographischen Untersuchungen können Sie keinen Nutzen für sich selbst erwarten. Diese Ergebnisse können jedoch helfen, neue Diagnosestrategien und Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem Restless-legs Syndrom zu entwickeln. Über die Ergebnisse der Gesamtstudie werden Sie bei Interesse gerne von uns nach Abschluss aller Auswertungen informiert.

Freiwilligkeit

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, dann werden sämtliche erhobenen Daten vernichtet.

Erreichbarkeit des Studienarztes

Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie tagsüber folgende an der Studie beteiligten Ärzte erreichen:

Herrn LOA Prof. Dr. med. J. Kassubek 0731-177-1206 (Neurologie)

Frau Prof. Dr. Magdolna Hornyak 0731-177-1206 (Neurologie)

Versicherung

entfällt

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder Informationen benötigen, zögern Sie nicht Ihren Studienarzt,

Dr. unter Tel.anzusprechen

Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Poliklinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Oberer Eselsberg 45

89081 Ulm

Anmeldung: (0731) 500-63003

Fax: (0731) 500-63002

Ulm, 1.14.19

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR PATIENTEN

zur Teilnahme an der Kernspintomographie-Studie

„Untersuchung der zerebralen und spinalen Morphologie und Funktionalität bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie: Diffusionstensorbildgebung (DTI) und funktionelle Konnektivitätsanalysen“

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes hat mir Dr. ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Von der Patienteninformation habe ich ein Exemplar erhalten.

Ich möchte über eventuelle Zusatzbefunde (z.B. Tumor, Aneurysma) informiert werden:

ja

nein (Zutreffendes bitte ankreuzen)

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
Name der Probandin/des Probanden

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift der Patientin / des Patienten

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, daß im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, daß eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B. des Auftragsgebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht/Datenschutz.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift der Patientin / des Patienten

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

Poliklinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Oberer Eselsberg 45

89081 Ulm

Anmeldung: (0731) 500-63003

Fax: (0731) 500-63002

Ulm, 1.14.19

PROBANDEN-INFORMATION

zur Studie

„Untersuchung der zerebralen und spinalen Morphologie und Funktionalität bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie: Diffusionstensorbildgebung (DTI) und funktionelle Konnektivitätsanalysen“

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind als Proband der gesunden Vergleichsgruppe an oben genannter Kernspintomographie-Studie zur Untersuchung von möglichen morphologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Restless-legs Syndrom teilzunehmen.

Worum geht es?

Die Ursache des Restless-legs Syndroms (RLS) ist bislang nicht bekannt. Das RLS ist eine chronische Erkrankung von der ca. 6-8% der Bevölkerung betroffen sind. Ca. 1-3% der Bevölkerung hat Symptome, die im Alltag zu Beeinträchtigung führen und als behandlungsbedürftig sind. Durch die vorliegende Untersuchung sollen Daten über mögliche morphologische Veränderungen im Gehirn und oberen Rückenmark von RLS-Patienten

gewonnen werden. Die Daten von Patienten werden mit den Daten von nicht RLS-Betroffenen (Gesunden) verglichen.

Diese Daten können helfen, den Mechanismus der Erkrankung besser zu verstehen und aus den Erkenntnissen gegebenenfalls neue Behandlungsansätze abzuleiten.

Was möchten wir von Ihnen?

Es handelt sich um eine kernspintomographische (oder auch: Magnetresonanztomographie – MRT) Untersuchung des Gehirns und des oberen Halsrückenmarks. Die Kernspintomographie ist eine nicht invasive bildgebende Untersuchung ohne Anwendung von Röntgenstrahlen, d. h. ohne Strahlenbelastung. Die Untersuchung dauert ca. 35 Minuten und wird in den Räumen der RKU, Universitätsklinikum oberer Eselsberg, an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät in den Abendstunden zwischen 18-20 Uhr durchgeführt.

Wie funktioniert die Kernspintomographie (MRT)?

Radiowellen, die in einem Magnetfeld des Kernspintomographen erzeugt werden treffen auf den menschlichen Körper. Dieser sendet dann Signale zurück, die von hochempfindlichen Antennen aufgenommen und am Computer zu einem Bild der untersuchten Körperregion verarbeitet werden. In der Untersuchung wird die in der klinische Routine gebräuchliche Feldstärke von 1,5 Tesla verwendet.

Wie läuft die Kernspintomographie-Untersuchung ab?

Sie liegen für ca. 45 min. im MRT-Gerät. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders dann, wenn laute Klopfgeräusche zu hören sind. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass Aufnahmen gemacht werden. Hierbei wird kein Kontrastmittel gegeben. Bitte beachten Sie, dass es sich hierbei um spezielle Aufnahmen handelt, so dass frühere Kernspin-Aufnahmen nicht verwendet werden können.

Worauf sollten Sie als Proband bei der Kernspintomographie achten?

Bitte legen Sie vor der Untersuchung alle metallischen Gegenstände ab, die Sie am Körper tragen, wie z.B. Schlüssel, EC-Karten, Brille, Uhr, Ohringe, Piercing, Hörhilfe, Haarspangen etc. Am Körper verbleibende Metallteile oder auch Tätowierungen können durch das starke Magnetfeld des Kernspintomographen zu Verbrennungen führen.

Wann kann keine Kernspintomographie durchgeführt werden?

Patienten mit Herzschrittmachern, Innenohrimplantaten, magnetischen Metallteilen im Körper wie z.B. Granatsplitter und Schwangere sollten nicht im Kernspintomographen untersucht werden.

Bei Metallprothesen und Gefäßclips wie z.B. nach Herzoperationen muss vom Arzt entschieden werden ob es sich hierbei um Kernspintomographie-taugliche Produkte handelt und eine Kernspinuntersuchung durchgeführt werden kann.

Füllen Sie hierzu bitte den vor der Untersuchung ausgehändigten Aufklärungsbogen Kernspintomographie sorgfältig aus.

Was geschieht mit den erfassten Daten?

Die MRT-Daten dienen ausschließlich Forschungszwecken. Aus diesem Grund werden Ergebnisse aus diesen Untersuchungen weder Ihnen noch Ihren Angehörigen noch anderen Personen, die an diesen Untersuchungen beteiligt sind, mitgeteilt. Die Kernspindaten werden mit Hilfe eines speziellen Computer-Programmes ausgewertet. Sollten unerwarteter Weise für Sie relevante Nebenbefunde in der Bildbetrachtung auffallen, werden Sie selbstverständlich umgehend hiervon in Kenntnis gesetzt.

Was geschieht mit Ihren persönlichen Daten aus der Untersuchung?

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in anonymisierter Form festgehalten. Dabei werden Daten, die es erlauben würden, Ihre Person zu identifizieren, wie Ihr Name, Ihre Adresse oder andere personenbezogene Angaben nicht gespeichert. Somit kennt niemand außer dem Studienarzt Arzt/Ärztin Ihre Identität oder kann sie zurückverfolgen.

Wozu nützt diese Untersuchung?

Von den Ergebnissen dieser kernspintomographischen Untersuchungen können Sie keinen Nutzen für sich selbst erwarten. Diese Ergebnisse können jedoch helfen, neue Diagnosestrategien und Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem Restless-legs Syndrom zu entwickeln. Über die Ergebnisse der Gesamtstudie werden Sie bei Interesse gerne von uns nach Abschluss aller Auswertungen informiert.

[Freiwilligkeit](#)

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, dann werden sämtliche erhobenen Daten vernichtet.

[Erreichbarkeit des Studienarztes](#)

Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie tagsüber folgende an der Studie beteiligten Ärzte erreichen:

Herrn LOA Prof. Dr. med. J. Kassubek 0731-177-1206 (Neurologie)

Versicherung
entfällt

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder Informationen benötigen, zögern Sie nicht Ihren Studienarzt,

Dr. unter Tel.anzusprechen

Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Poliklinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Oberer Eselsberg 45

89081 Ulm

Anmeldung: (0731) 500-63003

Fax: (0731) 500-63002

Ulm, 1.14.19

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR PROBANDEN

zur Teilnahme an der Kernspintomographie-Studie

„Untersuchung der zerebralen und spinalen Morphologie und Funktionalität bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie: Diffusionstensorbildgebung (DTI) und funktionelle Konnektivitätsanalysen“

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes hat mir Dr. ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Von der Probandeninformation habe ich ein Exemplar erhalten.

Ich möchte über eventuelle Zusatzbefunde (z.B. Tumor, Aneurysma) informiert werden:

ja

nein (Zutreffendes bitte ankreuzen)

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
Name der Probandin/des Probanden

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, daß im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, daß eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B. des Auftragsgebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht/Datenschutz.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift der Probandin/des Probanden

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

STUDIE „RLS-DTI-spinal“

Laufende Patienten-Nummer in der Studie:

Patienten - MRT-Code:

Patientenname:

geb.:

Adresse: Straße/Hausnummer

PLZ/Wohnort

Telefon:

Handy:

Email:

Datum der MRT-Untersuchung:

Bei RLS-Patienten: Absetzen der Medikation am:.....

Checkliste Unterlagen

- Einverständniserklärung Studie
- Einverständniserklärung MRT (Kopie an Frau Fuchs)
- Ein- und Ausschlusskriterien
- RLS-Symptome / Familienanamnese für RLS (auch bei Probanden)
- RLS-Schweregrad (International RLS Severity Scale - IRLS)
- Weitere Anamnese / Begleiterkrankungen
- Medikamente (alle einschl. RLS-Medikation bei Patienten)
- Bei Patienten: Arztbriefe etc.
- Bankverbindung
- Bogen: NRS (Erfassung der sensorischen Symptome während der Untersuchung)

Anmerkungen / Besonderheiten:

Einschlusskriterien

- Diagnose nach den gültigen Diagnosekriterien (Allen et al., 2003)
- Patienten mit idiopathischem RLS (Ausschluss von sekundärem RLS, s.u.)
- Alter >18 Jahre
- Unbehandelte Patienten (nach Washout Phase von mindestens 5mal die Halbwertszeit der letzten Medikation bzw. unbehandelte Patienten)
- RLS Schweregrad ≥ 15 Punkte auf dem IRLS (International RLS Severity Scale, Walters et al., 2003)

Ausschlusskriterien

- Sekundäres RLS: Patienten mit bekannten Erkrankungen, die ein sekundäres RLS verursachen können u.a. Polyneuropathie, schwere Niereninsuffizienz, autoimmun Erkrankungen wie Rheumatoid Arthritis oder
- Eisenmangel (Serum Ferritin-Spiegel < 45 ng/ml)
- Patienten bei denen eine MRT Untersuchung kontraindiziert ist (z.B. Patienten mit Herzschrittmacher)

Familienanamnese für RLS o neg. o positiv, betroffen ist.....

Klinisches Labor abgenommen? (ggf. Werte abheften) o ja o nein

Begleiterkrankungen:

Medikamente

Name	Dosis	seit wann?
.....
.....
.....
.....
.....

Bankverbindung

Name:

Kontonummer:

Bankleitzahl:

Bank:

Beurteilungsbogen zum Restless Legs Syndrom

International RLS Severity Scale (IRLS) Schweregrad-Skala (Untersucher-Version)

Bitte lassen Sie den Patienten/die Patientin in den folgenden zehn Fragen den Schweregrad seiner/ihrer 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/der Patientin etwas unklar ist. Der Untersucher kreuzt die Antworten des Patienten/der Patientin 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 Ein wenig
- 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?

- 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 einem 24-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

sample copy, do not use without permission

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Klaas Lindemann

Geburtsort: Brunsbüttel

Geburtsjahr: 1987

Studium

2008 – 2014 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm

Herbst 2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2014 Approbation

Beruflicher Werdegang

04/2015-05/2016 Beginn Facharztausbildung in der Allgemeinmedizin am Westküstenklinikum Heide - Klinik für Innere Medizin, Kardiologie und internistische Intensivmedizin

05/2016-11/2016 Assistenzarzt in den Alb-Fils Klinik – Klinik am Eichert, Göppingen – Klinik für Hämatologie, Onkologie und Infektionskrankheiten

11/2016-05/2017 Assistenzarzt am Westküstenklinikum Heide - Klinik für Innere Medizin, Kardiologie und internistische Intensivmedizin

05/2017-08/2017	Assistenzarzt am Westküstenklinikum Heide – Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
08/2017-10/2017	Assistenzarzt am Westküstenklinikum Heide – Klinik Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Seit 11/2017	Assistenzarzt im Ärztezentrum Büsum

Publikationen:

K. Lindemann, H.-P. Müller, A. C. Ludolph, M. Hornyak, J. Kassubek: "Microstructure of the midbrain and cervical spinal cord in idiopathic restless legs syndrome: a diffusion tensor imaging study" (Sleep (2016); 39 (2): 423–428)

M. Gorges, J. Roskopf, H.-P. Müller, K. Lindemann, M. Hornyak, J. Kassubek: "Patterns of increased intrinsic functional connectivity in patients with Restless Legs Syndrome are associated with attentional control of sensory inputs" (Neuroscience Letters (2016); 617: 64-269)