

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

KORTIKALE VERÄNDERUNGEN BEI RESTLESS LEGS SYNDROM -
EINE VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG

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

vorgelegt von

Marion Schork

aus Weißenburg i. Bay.

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Kassubek

2. Berichterstatter: PD Dr. Bernd Schmitz

Tag der Promotion: 24. Oktober 2008

Widmung

*Meinen Eltern
und
meiner Familie*

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1. Historische Aspekte und aktuelle Einordnung des Krankheitsbildes.....	1
1.2. Symptomatik.....	2
1.3. Formen und Ätiologie.....	3
1.4. Therapie	5
1.5. Diagnose	7
1.6. Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms	9
1.7. Ergebnisse mit struktureller Magnetresonanztomographie	14
1.8. Zielsetzung der Arbeit	15
2. Patienten und Methoden	17
2.1. Patientenkollektiv und Studienprotokoll	17
2.2. Patientenkollektiv: epidemiologische Daten	19
2.3. Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprotokoll.....	23
2.4. Voxel-basierte Morphometrie: Methodische Prinzipien	24
2.5. Bildverarbeitung und morphometrische Analyse	25
2.6. Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse.....	30
3.1. Krankheitsbezogene klinische Daten.....	30
3.2. Magnetresonanztomographie Daten	36
4. Diskussion	42
4.1. Epidemiologische krankheitsbezogene Daten	42
4.2. Voxel-basierte Morphometrie im Allgemeinen.....	44
4.3. Voxel-basierte Morphometrie Ergebnisse	47
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Anhang	67

Abkürzungsverzeichnis

AC-PC	Verbindung zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur
ANCOVA	Analyse der Kovarianzen
BA	Brodman-Areal
CSF	cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis
DA	Dopaminagonist
EDSS	Expanded Disability Status Scale Score
EMG	Elektromyographie
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	general linear model
GM	grey matter, Graue Substanz
HSP	Hereditäre Spastische Paraparese
IPS	idiopathischen Parkinson-Syndrom
IRLS	International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, Beurteilungsskala der Internationalen Restless Legs Syndrom Arbeitsgruppe
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
MI	primärer Motorkortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLM	Periodic Limb Movements, periodische Beinbewegungen
PLMS	Periodic Limb Movements in Sleep, periodische Beinbewegungen im Schlaf
PNS	peripheres Nervensystem
RLS	Restless Legs Syndrom
ROI	region of interest, relevanter Bildbereich
SD	Standardabweichung
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SIT	suggested immobilization test
SPECT	Single Photon Emission Computertomographie

SPM	statistical parametric mapping, Softwarepaket zur bildgesteuerten Analyse in der Hirnbildgebung
SVC	small-volume correction, Korrektur für kleine Volumina
TMS	Transcranielle Magnetstimulation
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VOI	volume of interest, relevanter Volumenbereich
WM	white matter, Weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Historische Aspekte und aktuelle Einordnung des Krankheitsbildes

Das Restless Legs Syndrom (RLS), das Syndrom der unruhigen Beine, ist eine schon sehr lange bekannte Erkrankung, die jedoch lange nicht als Krankheit wahrgenommen wurde. Erstmals in der Literatur erwähnt wurde RLS im Jahre 1672 von dem englischen Physiker Sir Thomas Willis. Im Jahre 1861 benannte der deutsche Arzt Theodor Wittmark die Erkrankung nach ihren charakteristischen Symptomen, den unruhigen Beinen, als *Anxietas tibiaram*; dieser Begriff beinhaltet jedoch eine Teil-Interpretation als psychosomatische Erkrankung. Erst 1945 prägte der schwedische Neurologe Karl Ekbom den heutigen Begriff des RLS, welches derzeit zu den schlafgebundenen Bewegungsstörungen, einer Gruppe der häufigsten neurologischen Erkrankungen von Patienten im mittleren und höheren Alter, zählt. RLS wird heutzutage oft nicht erkannt, und die betroffenen Patienten erhalten keine adäquate Therapie (Kassubek 2007, Wenning et al. 2005). Die Erkrankung beeinträchtigt damit die Lebensqualität und den Schlaf der Betroffenen beträchtlich. Chronische Schlafstörungen verhindern Regeneration und Erholung. Sitzende Tätigkeiten verursachen Unbehagen und können nur schlecht toleriert werden. Diese Beeinträchtigungen beeinflussen dauerhaft die Leistungsfähigkeit, somit die Möglichkeit der Berufsausübung und die Berufsdauer. Nicht zuletzt leiden Lebensfreude und die Qualität zwischenmenschlicher Beziehungen (Atkinson et al. 2004). Deshalb besteht ein Bedarf, die noch nicht geklärte Pathophysiologie weiter zu untersuchen und somit weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zu finden.

Es bereitet immer noch Schwierigkeiten, die Prävalenz des RLS in der Bevölkerung einzuschätzen (Allen 2007). In der Literatur wird sie sehr unterschiedlich angegeben. In vielen der früheren Studien waren die klassischen Diagnosekriterien der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Walters et al. 2003) oft nicht erfüllt, weshalb diese nicht als valide eingeschätzt werden können. Weiterhin wurden in vielen Studien keine Differenzialdiagnosen ausgeschlossen, bei denen zwar auch teilweise die vier diagnostischen Kriterien der IRLSSG erfüllt zu sein scheinen, aber dennoch kein RLS

vorliegt, wie z.B. bei Beinkrämpfen, chronischen Schmerzzuständen oder Neuropathien. Die Studien erstrecken sich lokoregional in der Regel auf Nordamerika und Europa. In anderen Bevölkerungsgruppen gibt es zum Teil nur wenige Studien. Geoethnische Variabilität kann man jedoch von niedrigen Prävalenzen in der asiatischen Bevölkerung in Singapur von nur 0,1%-0,6% (Tan et al. 2003) oder 3,2% in der türkischen Bevölkerung (Sevim et al. 2003) ableiten. Sevim et al. nehmen aufgrund der variierenden Prävalenz zwischen den verschiedenen Rassen eine genetische Prädisposition für RLS an (Sevim et al. 2003). In Studien von Högl et al. und Berger et al. wird in Europa eine Prävalenz von 10,6% angegeben (Högl et al. 2005, Berger et al. 2004). Es finden sich in der Literatur Werte von 2-5% (Strang 1967; Lavigne u. Montplaisir 1994), 5-10% (Allen u. Earley 2001) und 15% der erwachsenen westeuropäischen Bevölkerung (Walters et al. 2003, Zucconi u. Ferini-Strambi 2004). Frauen sind dabei etwas häufiger betroffen (Berger et al. 2004), in einer Untersuchung sind 14,2% der Frauen und 6,6% der Männer betroffen (Högl et al. 2005). Bei älteren Menschen, insbesondere bei Personen über 65 Jahren, steigt die Prävalenz auf 10-20% an (Zucconi u. Ferini-Strambi 2004).

1.2. Symptomatik

Das RLS ist eine Erkrankung, bei der es zu Missempfindungen der Extremitäten, meist im Bereich der Beine, kommt. Seltener sind zusätzlich zu den Beinen die Arme oder sehr selten andere Körperteile wie Hüfte, Körperstamm oder das Gesicht betroffen. Für die Patienten fühlen sich die Missempfindungen nicht wie „normale sensible Empfindungen“ an, deshalb haben sie oft Schwierigkeiten, diese zu beschreiben. Am häufigsten werden Empfindungen genannt wie Reißen, Jucken, Schmerz, Kribbeln, Ziehen und Brennen. Manchmal kann die Empfindung vom Patienten nicht beschrieben werden und wird dann nur als „unangenehmes Gefühl innerhalb der Beine“ beschrieben (Allen et al. 2003). Gemeinsam ist allen ein Bewegungsdrang zusammen mit den Missempfindungen. Durch Bewegung lassen sich die Missempfindungen zumindest kurzzeitig lindern; bei Beendigung der Bewegung treten diese Missempfindungen erneut auf. Viele Patienten beklagen die Missempfindungen und den Bewegungsdrang vor allem, wenn sie zur Ruhe kommen wollen, also gehäuft abends oder nachts. Daraus resultiert oft ein stark gestörter Nachtschlaf mit Ein- und Durchschlafstörungen. Langfristig können sich psychische Probleme aufgrund des chronischen Schlafmangels entwickeln. Neben den sensiblen

Symptomen treten auch motorische Störungen in Form von so genannten „periodic limb movements in sleep“ (PLMS) auf. Da diese ruckartigen, unwillkürlichen Bewegungen nicht nur im Schlaf vorkommen, wird auch der Überbegriff „periodic limb movements“ (PLM) verwendet. PLM findet man bei ca. 80% der RLS-Patienten (Rijsman et al. 2005).

1.3. Formen und Ätiologie

Man kann primäres und sekundäres RLS unterscheiden, wobei das primäre auch als idiopathisches RLS bezeichnet wird. Es tritt vor allem im mittleren und höheren Erwachsenenalter auf. Seine Ätiologie ist bisher weitgehend ungeklärt. Das primäre RLS ist eine chronisch progrediente Erkrankung ohne bisher bekannte Heilungsmöglichkeit. Zu Beginn der Erkrankung kann es oft längere symptomfreie Phasen geben. Meist beginnen die Symptome vor dem 30. Lebensjahr, behandlungsbedürftig werden sie häufig zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Etwa 60% der Patienten mit idiopathischem RLS haben eine positive Familienanamnese, so dass eine genetische Prädisposition angenommen werden kann (Winkelmann et al. 2007). Zumindest bei den RLS-Patienten mit einem frühen Symptombeginn vermutet man Genorte auf den Chromosomen 9p (RLS3) (Chen et al. 2004), 12q (RLS1) (Desautels et al. 2001) und 14q (RLS2) (Bonati et al. 2003), die für das RLS verantwortlich sein sollen. Die 14q Region beinhaltet mehr als 60 Gene. Darunter fanden sich Gene, die für Ninein (GSK 3 B – interacting protein), glia maturation factor beta (GMF-β), survival of motoneuron interacting protein 1 (SIP1) und somatostatin receptor 1 (SSTR1) (Bonati et al. 2003). Ebenso wurde ein weiterer mit RLS assoziierter Genort auf Chromosom 2q (Pichler et al. 2006), sowie ein Genort auf Chromosom 20p (Levchenko et al. 2006) identifiziert. Für die Genorte auf den Chromosomen 14q, 9q und 20p nimmt man einen autosomal dominanten Erbgang an, für den Genort auf Chromosom 12q ein autosomal rezessives Modell (Levchenko et al. 2006). Neben einem hauptverantwortlichen Gen könnten weitere Gene das Alter bei Manifestation, die Schwere des RLS und die Motorik mitbestimmen. Bisher konnte allerdings noch kein verantwortliches Gen identifiziert werden (Kemlink et al. 2007). Bei Patienten mit familiär gehäuft auftretendem RLS ist der Symptombeginn häufig früher als bei Patienten mit sporadisch auftretendem RLS (35,4 versus 47,1 Jahre) (Winkelmann et al. 2000). Winkelmann et al. fanden in einer neueren Studie eine hochsignifikante Assoziation zwischen RLS und Varianten des Homeobox Genes MEIS1 und zwei weiteren Genen auf den Chromosomen 2p, 6p und 15q. Jede genetische Variante

war mit einem 50% erhöhten Risiko für RLS verbunden. MEIS1 ist bei der Beinentwicklung beteiligt, so dass RLS möglicherweise Komponenten einer Entwicklungsstörung beinhalten könnte (Winkelmann et al. 2007).

Das sekundäre RLS kann durch verschiedene andere Erkrankungen ausgelöst oder verstärkt werden, wie z.B. durch Eisenmangel, häufige Blutspenden, Diabetes mellitus, Urämie, Niereninsuffizienz und unter Dialyse. Weitere symptomatische Formen des RLS treten bei rheumatoider Arthritis, selten auch bei hyper- sowie hypothyreoter Stoffwechsellage oder Folsäure- und Vitamin-B-12-Mangel auf. Auch in der Schwangerschaft wird ein gehäuftes Auftreten von Manifestationen von RLS beobachtet, nach Manconi haben schwangere Frauen ein zwei bis drei mal höheres Risiko RLS zu entwickeln als die restliche Bevölkerung (Manconi et al. 2004). Die Prävalenz erhöhte sich bis zum dritten Trimenon. Bei sehr wenigen Patientinnen bestehen die Beschwerden postpartal fort. Bei den Frauen mit RLS wurde bei Lee et al. ein niedrigerer Serum Ferritin- und signifikant niedrigerer Serum Folat Spiegel vor Konzeption gemessen als bei den Frauen, die keine RLS Beschwerden angaben (Lee et al. 2001). Auch in der epidemiologischen Studie von Manconi wurde festgestellt, dass Schwangerschaft mit vorübergehendem RLS verbunden ist (Manconi et al. 2004). Es ist unbekannt, wie viele dieser Frauen später RLS entwickeln, aber die Häufigkeit in der Schwangerschaft ist höher als die allgemein angenommene Häufigkeit von RLS bei älteren Frauen (Rothdach et al. 2000). Berger et al. berichten, dass das Risiko, RLS zu entwickeln, mit der Anzahl der Geburten steigt, während die Prävalenz von RLS bei Nullipara ungefähr derjenigen von Männern entspricht (Berger et al. 2004). Die genauen Mechanismen dieser Assoziation bleiben weiter unklar (Tunc et al. 2007). Bei manchen Patienten können RLS-Beschwerden pharmakologisch induziert sein. Als mögliche Auslöser bzw. Verstärker der RLS-Symptomatik gelten dopaminantagonistische Substanzen wie Neuroleptika oder Antiemetika wie Metoclopramid, ebenso wie verschiedene Antidepressiva (unter anderem Serotoninwiederaufnahmehemmer) und in Einzelfällen Lithium, H2-Blocker oder Koffein. Differenzialdiagnostisch muss beim RLS an radikuläre Syndrome, chronische Schmerzsyndrome, venöse Insuffizienz, Einschlafmyoklonien, Muskelkrämpfe, Muskelerkrankungen, Akathisie, Schlafstörungen und andere Erkrankungen gedacht werden. Bei diesen Erkrankungen sind die unten genannten Hauptkriterien (s. Abschnitt Diagnose) des RLS nahezu nie erfüllt. Allerdings sollte bei der Diagnose RLS immer an mögliche Komorbiditäten gedacht werden. Diese wurden in verschiedenen Studien, die den Zusammenhang zwischen RLS und Erkrankungen des zentralen Nervensystems herstellen,

untersucht. So konnte eine Prävalenz des RLS von 28% bei spinozerebellärer Ataxie und 37,5% bei Multipler Sklerose (MS) festgestellt werden (Abele et al. 2001, Auger et al. 2005). Manconi et al. untersuchten ein großes MS-Patientenkollektiv hinsichtlich des Auftretens von RLS. In der Gruppe mit RLS Beschwerden zeigte sich ein gehäuftes Auftreten der primär progressiven MS, die ebenso einen höheren Expanded Disability Status Scale Score (EDSS) aufwiesen, das heißt, dass RLS bei MS-Patienten mit mehr Behinderungen assoziiert ist (Manconi et al. 2007). Sperfeld et al. beschrieben, dass auch Patienten mit hereditärer spastischer Paraparese (HSP) eine höhere Wahrscheinlichkeit haben als die gesunde Bevölkerung, RLS zu entwickeln. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv waren es 20,5% der HSP-Patienten, die RLS Beschwerden beklagten (Sperfeld et al. 2007).

In Studien wurden zwei verschiedene Typen des RLS anhand des Alters bei Auftreten der Symptome festgestellt. Patienten mit einem Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr haben eher eine positive Familienanamnese und gewöhnlich einen langsamer progredienten Krankheitsverlauf im Vergleich zu Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn (Allen 2007).

1.4. Therapie

In sehr leichten Fällen können nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie etwa Schlafhygiene, Sport, Massagen oder Abduschen mit kaltem Wasser bei einzelnen Patienten Linderung bringen. In einer Studie von Aukerman et al. konnten die Symptome bei RLS-Patienten durch ein 12-wöchiges Sportprogramm gemindert werden (Aukerman et al. 2006). Negativ wirken sich bei vielen Patienten passive Entspannungsmethoden wie autogenes Training, progressive Muskelrelaxation oder Meditation aus, da diese die Symptome verstärken. Beim sekundären RLS sollte man kausal therapieren, das heißt z.B. gegebenenfalls einen Eisenmangel substituieren oder auslösende bzw. RLS verstärkende Medikamente wie Neuroleptika oder Antidepressiva ab- oder umsetzen.

Die Indikation zur medikamentösen Therapie muss patientenspezifisch gestellt werden, je nach Ausmaß des subjektiven Leidensdruckes. Medikamentös kann das RLS derzeit ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Es werden Dopaminergika (L-Dopa, Dopaminagonisten) (Happe u. Trenkwalder 2004; Henning 2004), Antikonvulsiva oder Opioide (Walters et al. 2001) zur Behandlung eingesetzt.

Nahezu alle RLS-Patienten zeigen einen zumindest initial positiven therapeutischen Effekt nach Gabe von L-Dopa (Levodopa) oder niedrigen Dosen von Dopaminagonisten (DA), was bedeutet, dass sie nach Medikamenteneinnahme unter weniger RLS-Beschwerden leiden. Zur Sicherung der Diagnose kann ergänzend ein sogenannter L-Dopa-Test durchgeführt werden. Dabei wird eine Einzeldosis L-Dopa/Benserazid gegeben und anschließend die Beschwerden über 2 Stunden beobachtet und nach dem Schweregrad eingeschätzt. Die Validierung eines L-Dopa-Tests zeigt eine hohe Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 100% (Stiasny-Kolster et al. 2006). Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN erhärtet der L-Dopa-Test die Diagnose, ein fehlender Effekt schließt ein RLS jedoch nicht aus.

Als DA zugelassen sind Pramipexol (Oertel et al. 2007) und Ropinirol (Molnar et al. 2006). Angewendet werden non-ergoline DA wie Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin (als Pflasterform noch in klinischer Prüfung) oder Lisurid (als Pflasterform noch in klinischer Prüfung) und ergoline DA wie Pergolid und Cabergolin (Trenkwalder et al. 2007, Nardone et al. 2006, Oertel et al. 2006). Wegen spezifischer Nebenwirkungen der ergolinen DA wie Herzklappenfibrosen und anderer, z.B. pulmonaler Fibrosen, gelten ergoline DA derzeit nicht mehr als Medikamente der ersten Wahl, wenn ein DA indiziert ist (Zanettini et al. 2007). Jedoch kann L-Dopa bei einigen Patienten das Krankheitsbild verstärken oder verändern (sogenannte Augmentation; s.u.). Außerdem stellen Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung, sowie schnelles Abklingen der Wirkung im Laufe der Nacht oftmals ein Problem dar. Insbesondere in den ersten vier Wochen einer Behandlung mit Dopaminergika können Übelkeit, Benommenheit und orthostatische Dysregulation auftreten.

Opioide wie Tilidin oder Oxycodon (Walters et al. 1993) können ergänzend zu einer Basistherapie oder bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika eingesetzt werden. Eventuell können auch Antikonvulsiva wie Gabapentin (Garcia-Borreguero et al. 2002) und Benzodiazepine wie Clonazepam (Saletu et al. 2001) eingesetzt werden.

Im Verlauf einer spezifischen therapeutischen Intervention kann das Phänomen der Augmentation auftreten (Paulus u. Trenkwalder 2006). Als Augmentation wird die Verschlimmerung von RLS-Symptomen als Folge dieser spezifischen Therapie bezeichnet. Der Symptombeginn verschiebt sich zeitlich nach vorne im Vergleich zu Beginn der Erkrankung bzw. vor Ansetzen der Therapie. Zudem zeigt sich eine verstärkte Intensität der Beschwerden, eine kürzere Latenz der Symptome in Ruhe und die Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile. Bei sehr starker Augmentation können die

charakteristischen Symptome des RLS verloren gehen. Dann sind z.B. Symptome abends oder in Ruhe nicht schlimmer, weil sie den ganzen Tag schon eine hohe Intensität erreicht haben. Die Symptome sind dann ständig vorhanden und können den gesamten Körper betreffen, so dass das klinische Bild stark an eine Neuroleptika induzierte Akathisie erinnert (Hening 2004). Nach Allen et al. liegt die Prävalenz der Augmentation je nach Medikament zwischen 0% (Amantadin und andere) und 82% (Levodopa) (Allen et al. 2003). Weiterhin wurde das Phänomen des Rebound beschrieben. Beim Rebound treten RLS-Symptome morgens auf und nicht wie bei der Augmentation früher als gewohnt. Rebound ist ein Phänomen des „end of dose“ und steht in Bezug zur Halbwertszeit der Medikamente. Insgesamt kommt Rebound seltener vor als Augmentation und ist auch klinisch weniger relevant (Allen et al. 2003).

1.5. Diagnose

Die Diagnose des RLS wird klinisch gestellt. Es gibt derzeit keine validen objektiven Messparameter wie Laborparameter, elektrophysiologische Techniken oder Bildgebung als Diagnose-Kriterien für die Erkrankung. Diese Techniken werden jedoch in der klinischen Routine zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt. Man versucht, subjektive und objektive Kriterien zu nutzen, um den Schweregrad des RLS und das Ansprechen der Beschwerden auf eine Behandlung zu evaluieren. Als objektives Kriterium wertet man den Nachtschlaf in Schlaflaboren aus oder nutzt verschiedene Indices der periodischen Beinbewegungen (PLM). Allerdings konnten diese Kriterien niemals das Ausmaß der RLS Beschwerden bei allen Patienten zuverlässig messen, da die Beeinträchtigung des Schlafes und die PLM bei allen Patienten in sehr unterschiedlichem Ausmaß auftreten (Walters et al. 2003). Deshalb wird die Diagnose noch immer mittels Anamnese und durch den klinischen Gesamteindruck gestellt. Eingesetzt werden auch die Polysomnographie (zum Nachweis von PLM und einer Schlafragmentierung), die Aktigraphie und der „suggested immobilization test“ (SIT). Im SIT dürfen die RLS-Patienten für die Dauer einer Stunde die Beine nicht bewegen, dabei werden die PLMs mit Oberflächen-Elektromyographie (EMG) registriert. EMG und Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) dienen zum Ausschluss einer Polyneuropathie.

Die International RLS Study Group (IRLSSG) hat ein standardisiertes Interview entwickelt. Dieses kann von geübten Interviewern, die keinesfalls Experten im Bereich des RLS sein müssen, durchgeführt werden. Um die Schwere des RLS abschätzen zu können,

wird die IRLSSG Rating Scale (IRLS) verwendet. Da der Schweregrad des RLS allein vom subjektiven Befinden abhängig ist, macht es Sinn, eine rein subjektive Skala zu verwenden. In der Skala werden diagnostische Fragen sowie die Frage nach Intensität und Häufigkeit der Beschwerden und die dazugehörigen Schlafstörungen gestellt. Zudem soll auch der Einfluss des RLS auf die Stimmung und den Alltag der Patienten erfasst werden. Im folgenden werden die Diagnosekriterien der IRLSSG dargestellt (Walters u. The International Restless Legs Syndrome Study Group 2003):

Obligate Kriterien

1. Bewegungsdrang der Extremitäten, meist assoziiert mit sensiblen Missempfindungen
2. Motorische Unruhe
3. Verschlechterung der Symptome in Ruhe mit zumindest teilweiser oder vorübergehender Linderung durch Aktivität
4. Verschlechterung der Symptome am Abend oder in der Nacht

Zusatzkriterien

1. Unwillkürliche Bewegungen im Wachzustand (periodic limb movements, PLM) und im Schlaf (periodic limb movements in sleep, PLMS)
2. Schlafstörungen und deren Konsequenzen
3. Neurologisch unauffälliger Untersuchungsbefund beim idiopathischen RLS
4. Variables Alter bei Beginn der Symptome mit typisch chronisch progredientem Verlauf
5. Häufig positive Familienanamnese

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der genannten Skalen oder Fragebögen, wobei durch konsequente standardisierte Anwendung eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann (Walters et al. 2003).

1.6. Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms

Aktuell geht man in der Diagnostik des RLS davon aus, dass eine normgerechte Gehirnstruktur vorliegt. In Studien wurde versucht, im ZNS Bereiche mit abnormer Funktion zu lokalisieren, die mit RLS assoziiert sind. Hierbei war das Augenmerk auf subkortikale, kortikale und spinale Bereiche gerichtet. Außerdem wurde das Neurotransmittersystem untersucht, hier insbesondere Dopamin. Weiterhin wurde der Eisenmetabolismus genauer analysiert. Es wurden Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT), Transcranieller Magnetstimulation (TMS), Single Photon Emission Computertomographie (SPECT) und Positronen Emissions Tomographie (PET) durchgeführt. Zudem ist die Rolle des peripheren Nervensystems (PNS) nicht geklärt.

Der positive Einfluss einer Medikation mit Dopaminergika weist auf eine abnorme Funktion im zentralen und nicht im peripheren Nervensystem hin. Nur zentral wirksame Dopaminergika, welche die Blut-Hirn Schranke überwinden, können die Symptome beeinflussen mit L-Dopa und Dopaminagonisten, die die Symptome verbessern und Antagonisten, die die Symptome exazerbieren (Zucconi et al. 2007). Ebenso können Dopaminantagonisten positive Effekte, die durch Dopaminergikatherapie erreicht wurden, wieder zunichte machen. Im Gegensatz dazu wird durch Domperidon, einem Dopaminantagonisten, der die Blut-Hirn Schranke nicht überwindet, kein RLS hervorgerufen und auch eine positive Dopaminergika-Wirkung nicht antagonisiert (Zucconi et al. 2007). Zusammenfassend wird vermutet, dass eine komplexe Erkrankung mit Beteiligung mehrerer Systeme vorliegt.

1.6.1. Rolle des Dopaminstoffwechsels

Dopamin als Neurotransmitter findet sich vor allem im Mesencephalon. Von dort aus steigen dopaminerge Bahnen in das Dienzephalon und den Kortex auf. Die zugehörigen Neuronenpopulationen finden sich in der Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und in den retro-rubralen Regionen. Dopamin ist aber auch ein Neurotransmitter in einigen Systemen des vegetativen Nervensystems und reguliert hier die Durchblutung innerer Organe. Ebenso ist Dopamin auf spinaler Ebene ein wesentlicher Transmitter und wird für eine Vielzahl von hochrelevanten Steuerungs- und Regelungsvorgängen benötigt: unter anderem beeinflusst es die extrapyramidale Motorik (Trepel 1999). Hier besteht

möglicherweise der Zusammenhang zum RLS. Das nigro-striatale System nimmt seinen Ursprung im ventralen Tegmentum des Mesencephalons und projiziert vor allem zu den Basalganglien und der Substantia nigra, welche eine wichtige Rolle bei der Bewegungssteuerung spielen. Therapieerfolge mit dopaminergen Substanzen machen eine Beteiligung des dopaminergen Systems wahrscheinlich.

In der Diagnostik liefern PET- und SPECT-Untersuchungen heterogene Ergebnisse und deuten ebenfalls auf Veränderungen im dopaminergen System hin (Ruottinen et al. 2000, Staedt et al. 1995, Turjanski et al. 1999). Die Ergebnisse beziehen sich auf das prä- und postsynaptische dopaminerge Neurotransmittersystem und den zerebralen Metabolismus. In einigen Studien konnte eine leichte Reduktion in der terminalen Dopaminwiederaufnahme, in der Transporterbindung oder in der postsynaptischen Dopaminrezeptorbindung (Turjanski et al. 1999, Ruottinen et al. 2000, Michaud et al. 2002, Mrowka et al. 2005) gefunden werden. In diesen Studien wurde allerdings nur die striatale Funktion untersucht. In einer SPECT Studie von Eisensehr et al. fanden sich jedoch normale Befunde für Dopamintransporter und -rezeptoren im Striatum (Eisensehr et al. 2001). Insgesamt scheint die Studienlage auf eine Abnahme der Dopaminfunktion im Striatum bei RLS-Patienten hinzudeuten. Jedoch sind die Veränderungen viel geringer als bei anderen Krankheiten mit Störung des Dopaminstoffwechsels wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) (Zucconi u. Ferini-Strambi 2004). Bei RLS-Patienten wurde auch keine höhere Prävalenz des IPS festgestellt (Tan et al. 2002, Ondo et al. 2002), andererseits wurde jedoch beschrieben, dass 19,5% der Parkinson Patienten auch unter RLS-Symptomen leiden (Ondo et al. 2001). Ob das RLS sekundär zum Krankheitsverlauf des IPS oder als Folge der Dopaminergika-Therapie zu betrachten ist, ist aktuell ungeklärt. Anzumerken ist auch, dass zwar beide Erkrankungen positiv auf Dopamin ansprechen, jedoch nur RLS-Patienten sowohl von einer Therapie mit Opioiden als auch z.B. mit Gabapentin profitieren (Trenkwalder u. Paulus 2004).

Eine weitere Erkrankung, die gut auf Dopamin anspricht und demselben zirkadianen Rhythmus unterliegt wie das RLS, ist die Dopa-responsive Dystonie. Bei der Dopa-responsiven Dystonie liegt ein Guanosinriphosphat Cyclohydrolase Mangel vor, welches das limitierende Enzym für die Produktion von Tetrahydrobiopterin ist. Eine Abnahme an Tetrahydrobiopterin scheint eine Abnahme von Dopamin zu bewirken (Earley et al. 2000). Bei der Dopa-responsiven Dystonie und RLS liegen also Parallelen im Ansprechen auf Dopamin und dem zirkadianen Rhythmus vor. Allerdings konnte bei RLS-Patienten kein Tetrahydrobiopterin-Mangel im Liquor nachgewiesen werden (Stiasny-Kolster et al. 2004).

1.6.2. Rolle der Opioide

In einer PET Studie von Spiczak et al. (Spiczak et al. 2005) wurde die Rolle der Opioide bei RLS untersucht. Spiczak et al. fanden eine negative Korrelation zwischen RLS-Schweregrad und Ligandenbindung im Bereich des medialen Schmerz-Systems (medialer Thalamus, Amygdala, Nucleus Caudatus, anteriorer Gyrus cinguli, Inselkortex und orbitofrontaler Kortex). Schmerzskalen korrelierten negativ mit der Opioid-Rezeptor-Bindung im orbitofrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli. Deshalb wurde eine mögliche Rolle der Opioide in der Pathophysiologie des RLS im Hinblick auf somatosensorische und motorische Symptome angenommen. Opioide erhöhen die synaptische Dopaminkonzentration im mesokortikolimbischen dopaminergen System (Sell et al. 1999). Damit könnte man die Wirksamkeit einer Therapie von Dopaminergika einerseits und Opioiden andererseits in Zusammenhang bringen.

1.6.3. Rolle des Eisenstoffwechsels

Ein Eisenmangel besteht bei einigen Hauptursachen des sekundären RLS, wie bei der terminalen Niereninsuffizienz, der Eisenmangelanämie oder in der Schwangerschaft (Allen 2007). Wenn sich ein erniedrigter Eisenspiegel normalisiert, können die RLS-Symptome und die PLM abnehmen und der Schlaf wird dadurch verbessert. Bei Patienten mit Eisenmangelanämie kann sich das RLS durch Eisensubstitution komplett zurückbilden. In einer Studie von O’Keeffe wurde ein positiver Effekt durch orale Eisensubstitution auf die RLS-Symptome nur bei Patienten mit einem Ferritin-Wert unter 45 µg/l festgestellt (O’Keeffe et al. 1994). Im Liquor von RLS-Patienten fand sich ein verminderter Ferritin- und/oder erhöhter Transferrin-Spiegel bei normalem Serum-Eisenspiegel (Earley et al. 2000). Wie der Dopaminspiegel, so unterliegt der Serum-Eisenspiegel einem zirkadianen Rhythmus mit Maximum um die Mittagszeit und Minimum zwischen 20 Uhr und Mitternacht (Scales et al. 1988). Dies korreliert mit der zirkadianen Rhythmik der Schwere der RLS-Symptomatik. Allen et al. entwickelten ein sogenanntes Eisen-Dopamin-Modell, welches besagt, dass zerebraler Eisenmangel zu ZNS-Dopamin-Abnormalitäten und dann eventuell zu RLS führt (Allen u. Earley 2001, Allen 2007).

Im Gehirn schwankt der Eisengehalt des Gewebes in verschiedenen Regionen erheblich. Normalerweise ist er in dopaminergen Regionen wie der Substantia nigra und dem Striatum höher. In MRT-Studien konnte ein verminderter zerebraler Eisengehalt

festgestellt werden, der auch mit der Schwere der Symptomatik korrelierte; sogar bei Patienten mit Hämochromatose, einer systemischen Eisenüberladung des Körpers, konnte in einer MRT Studie vor allem in der Substantia nigra, im Nucleus ruber und im Globus Pallidus ein Eisendefizit nachgewiesen werden (Haba-Rubio et al. 2005). Dies könnte auf einen defekten Eisentransport über die Blut-Hirn-Schranke hinweisen.

Die Tyrosinhydroxylase, ein Enzym, das bei der Synthese von Dopamin eine wichtige Rolle spielt (Allen u. Earley 2001), benötigt Eisen. Somit kann ein Zusammenhang zwischen dopaminergem System und Eisenhaushalt gegeben sein. Neuerdings wird als gesichert angesehen, dass ein Eisenmangel in der Pathologie des RLS zumindest bei einigen Patienten eine Rolle spielt (Allen 2007).

1.6.4. Spinale Hypothese

Die Funktion des Rückenmarks wird stark von Monoaminen wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin moduliert. Die spinale Wirkung von Dopamin wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht. Die einzige Quelle des spinalen Dopamins ist die A11 Zellgruppe im dorsalen posterioren Hypothalamus. Dopaminerge A11-Neurone bilden Kollaterale in fast das gesamte Rückenmark, meist jedoch nicht in die Substantia gelatinosa. Interessanterweise hat das hypothalamische Dopamin eine zirkadiane Rhythmik mit der niedrigsten Konzentration nachts, also zur typischen Zeit der RLS-Symptome. In einer Studie mit Knock-Out Mäusen (Clemens u. Hochman 2004) wurde gezeigt, dass D₂- und D₃- Rezeptoren einen beträchtlichen modulatorischen Einfluss auf die Exzitabilität der spinalen Reflexe haben. Weiterhin kann ein Verlust der D₃-Rezeptor-Aktivität zu einer Konversion der modulatorischen Dopaminaktivität von Unterdrückung zu Bahnung führen. Clemens et al. favorisieren die Hypothese, dass die RLS Beschwerden nicht von supraspinal generiert werden, sondern dass RLS eine Dysfunktion der wenig untersuchten dorsoposterioren hypothalamischen A11 Zellgruppe widerspiegelt (Clemens et al. 2006). Zudem deuten die PLM auf eine spinale Mitbeteiligung bei der Pathogenese hin. Man nimmt an, dass die PLM im Schlaf von einer Dysfunktion der absteigenden inhibitorischen Bahnen resultieren, was zu einer Downregulation der Inhibition auf spinaler Ebene führt (Rijsman et al. 2005). Wahrscheinlich sind Strukturen des Hirnstammes als Ursprung der PLM bei RLS beteiligt. Von vielen Autoren wurde die *Formatio reticularis* als ursprünglicher Generator der Dysfunktion von deszendierenden inhibitorischen Fasern bei PLM und RLS genannt. Patienten nach Spinalanästhesie oder mit progredienter Paraparese

nach Rückenmarksläsion haben oft verstärkt RLS-Symptome und PLM. Das deutet darauf hin, dass der Ursprung der PLM eine Folge der verminderten Inhibition auf spinaler Ebene ist, die durch Veränderungen in der Inhibition oder Fazilitation der absteigenden spinalen Bahnen, bzw. Veränderungen von interneuralen Schaltkreisen auf spinalem Level induziert sind (Rijsman et al. 2005). Tings et al. favorisierten die Hypothese, dass eine Beeinträchtigung der somatosensorischen spinalen Bahnen ein ausreichender Trigger oder Auslöser von somatosensorischen bzw. motorischen Komponenten des RLS mit einer hohen Anzahl von PLM ist (Tings et al. 2003). Elektroneurographie und H-Reflex sind beim idiopathischen RLS typischerweise unauffällig (Bucher et al. 1996).

1.6.5. Hirnstamm

Elektrophysiologische Untersuchungen des Hirnstammes mittels Blinkreflex, sowie akustisch evozierten Potentialen und somatosensorisch evozierten Potentialen konnten bei Patienten mit RLS keine Auffälligkeiten nachweisen (Bucher et al. 1996). In einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) -Untersuchung konnte bei Patienten mit RLS und PLM neben der Aktivierung von Thalamus, Nucleus ruber und Zerebellum eine Aktivierung des Hirnstammes nahe der *Formatio reticularis* gefunden werden. Während sensibler Missempfindungen zeigte sich hauptsächlich eine bilaterale Aktivierung des Zerebellums und eine kontralaterale Aktivierung des Thalamus. Während der Kombination von PLM und sensiblen Missempfindungen zeigte sich zusätzlich eine Aktivierung von Nucleus ruber und Hirnstamm nahe der *Formatio reticularis*. Die bewusste Imitation der PLM konnte keine zusätzliche Aktivierung im Hirnstamm hervorrufen. Deshalb schlossen Bucher et al. auf eine zerebelläre und thalamische Aktivierung während sensibler Missempfindungen der Beine, und dass Nucleus ruber und Hirnstamm eine Rolle bei der Generierung der PLM bei RLS-Patienten spielen (Bucher et al. 1997).

1.6.6. Peripheres Nervensystem

Es wurde eine erhöhte Inzidenz von Neuropathien bei Patienten mit sekundärem RLS bis zu 29% berichtet (Gemignani u. Marbini 2002). In einer Studie von Polydefkis et al. gibt es Hinweise, dass Patienten mit einer peripheren axonalen Neuropathie der kleinen Nervenfasern, der so genannten *small fibre-Neuropathie*, vermehrt über RLS Beschwerden

klagen. Diese Patienten haben meist einen späten Krankheitsbeginn und nur in einem geringen Teil der Fälle eine positive Familienanamnese (Polydefkis et al. 2000).

1.7. Ergebnisse mit struktureller Magnetresonanztomographie

Mit der konventionellen Magnetresonanztomographie (MRT) konnte bisher keine strukturelle Veränderung gegenüber einem gesunden Gehirn festgestellt werden (Bucher et al. 1996).

Bucher et al. konnten mit einer funktionellen MRT (fMRT) eine Aktivierung im Zerebellum, Thalamus, den Nuclei rubres und dem Hirnstamm zeigen (Bucher et al. 1997). In fMRT-Untersuchungen von Wetter et al. bei RLS-Patienten wurde eine Aktivierung des Nucleus ruber und des Hirnstammes nahe der Formatio reticularis während einer symptomatischen Phase gezeigt. Dies deutet darauf hin, dass subkortikale zerebrale Strukturen in der Pathogenese des RLS eine Rolle spielen (Wetter et al. 2004).

In einer Studie von Etgen et al. mit Voxel-basierter Morphometrie (VBM) wurde 2004 bei 51 RLS-Patienten, die aus zwei Untergruppen in Regensburg und München stammten, eine beidseitige Dichteerhöhung von Grauer Substanz im dorsalen Thalamus (Pulvinar) gefunden. In der RLS-Patientengruppe aus Regensburg wurde in der Analyse der Morphometrie eine Zunahme der Grauen Substanz im rechten und linken Pulvinar festgestellt, zudem eine signifikante Abnahme im unteren temporalen Gyrus beidseits. In der RLS-Patientengruppe aus München wurde eine signifikante Zunahme der Grauen Substanz im Pulvinar beidseits und eine Zunahme an Grauen Substanz im linken dorso-lateralen Thalamus, sowie im linken frontalen unteren Gyrus gesehen. In beiden Gruppen zeigten sich in der konventionellen Bildgebung keine Auffälligkeiten. In der Zusammenfassung beider Gruppen konnte nur eine Zunahme an Grauer Substanz im Pulvinar beidseits festgestellt werden (Etgen et al. 2005). Dies war der erste Nachweis einer strukturellen Veränderung im Gehirn von RLS-Patienten. Der Thalamus ist die wesentliche Relais-Struktur der somatosensorischen Information aus der Peripherie, bevor sie zum Kortex gelangt. Eine der Hauptfunktionen des Thalamus ist es, diese Informationen zu selektionieren. Der Thalamus wird deshalb oft als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Auch in früheren Studien mit fMRT wurde gezeigt, dass Missempfindungen in den Beinen mit Aktivierung im Thalamus einhergehen (Bucher et al. 1997). Allen et al. nahmen an, dass diese Veränderung thalamischer Strukturen entweder

an der Pathogenese von RLS beteiligt oder eine Konsequenz von chronisch gesteigerten Afferenzen ist. Ebenso beschrieben Unrath und Kassubek in einer Fallstudie den Zusammenhang zwischen einer lakunären Hirnischämie im linken ventrolateralen Thalamuskern und dem Auftreten von unilateralem (kontralateralem) Restless Legs-Syndrom nach 9 Jahren. Dies war in der Literatur die erste Beschreibung eines klinisch typischen, symptomatischen RLS, das alle essentiellen diagnostischen Kriterien der IRLSSG erfüllte, und das sekundär auf eine definierte zerebrale Läsion folgte (Unrath u. Kassubek 2006).

1.8. Zielsetzung der Arbeit

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit gibt es noch keine konsistente Erklärung für die Pathophysiologie des RLS, und insbesondere konnte ein morphologisches Korrelat bisher nicht gefunden werden. Ziel war es, zumindest auf Gruppenniveau signifikante strukturelle Veränderungen des Gehirnes bei Patienten mit RLS zu detektieren und zu lokalisieren. In der vorliegenden Arbeit wurden in einer klinischen Studie 63 RLS Patienten untersucht. Hierzu wurden bei den Patienten zunächst die RLS-Beschwerden mittels IRLS quantifiziert. Es wurde untersucht, ob es Veränderungen in der Struktur der Grauen Substanz gegenüber gesunden Probanden gibt. Dazu wurden spezielle Sequenzen von MRT-Aufnahmen des Gehirnes der Patienten mit denen eines Kontrollkollektivs verglichen und statistisch ausgewertet. Zentraler Bestandteil war die Frage, ob Veränderungen in Strukturen auffallen, die somatosensorische Informationen verarbeiten. Es ging darum, regionale Strukturveränderungen des ZNS, wie z.B. Veränderungen im Thalamus oder Veränderungen im somatosensorischen Kortex zu detektieren. Obwohl es Hinweise auf weitreichende funktionelle Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen gibt, konnten bisher keine kortikalen strukturellen Veränderungen gefunden werden. Da somatosensorische Informationen den motorischen vorausgehen, kann man das RLS als eine Erkrankung der somatosensorischen Wahrnehmung sehen und so von einer Störung der zentralen somatosensorischen Verarbeitung ausgehen.

Die *a priori-Hypothese* lautete, dass sensomotorische und schmerzverarbeitende kortikale Regionen eine Volumenveränderung in einer Gruppenanalyse aufweisen, wie man entsprechend der Symptomatik des RLS erwarten könnte. Hierbei war ex ante sowohl eine Volumenzunahme (im Sinne einer sekundären ZNS-Plastizität) oder eine

Volumenabnahme denkbar. Es wurde des weiteren untersucht, ob eventuelle Veränderungen mit der Schwere der RLS-Symptome korrelieren.

2. Patienten und Methoden

2.1. *Patientenkollektiv und Studienprotokoll*

Für die vorliegende Studie konnten Patientinnen und Patienten aus der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Hochschulambulanz der Universitätsklinik Ulm sowie Mitglieder der RLS-Selbsthilfegruppen Ulm, Reutlingen und Konstanz gewonnen werden. Aus Gründen der Lesbarkeit wird im folgenden nur die Bezeichnung Patienten, zusammenfassend für Patientinnen und Patienten verwendet. Es wurden Patienten mit bekanntem, gesichertem RLS untersucht, bei denen relevante Begleiterkrankungen ausgeschlossen waren. Es wurden nur Patienten aufgenommen, die die diagnostischen Kriterien der IRLSSG erfüllen. Es wurde ein ca. 15-minütiges standardisiertes klinisch-neurologisches Interview, das in Anlehnung an den IRLS gestaltet wurde, und eine einmalige kernspintomographische Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit bekannten anderen neurologischen Erkrankungen, welche die zerebrale Morphologie verändern, also insbesondere Patienten mit vorangegangenen zerebralen Ischämien, chronisch-entzündlichen ZNS Erkrankungen oder idiopathischem Parkinson Syndrom. Darüber hinaus wurden keine Patienten mit bekannten Ursachen für sekundäres RLS aufgenommen. So sollte sichergestellt werden, dass mit der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) nur die Veränderung der ZNS-Morphologie bei RLS dargestellt wurde und nicht Veränderungen auf dem Boden anderer Erkrankungen einfließen. Patienten und Probanden wurden insbesondere nach Operationen am Kopf, nach Metallteilen im Körper und Herzschrittmacher gefragt, die als MRT-Kontraindikation den Ausschluss aus der Studie bedingt hätten. Alle Studienteilnehmer wurden mit Hilfe von standardisierten Aufklärungsbögen über Ablauf und Ziel der Studie sowie über die Risiken der MRT Untersuchung informiert und erklärten sich schriftlich mit dem Vorhaben einverstanden (s. Anhang).

Es wurde von allen Patienten vor Beginn der Untersuchung ein Fragebogen ausgefüllt, in dem noch einmal die Kriterien nach IRLSSG für ein sicheres RLS abgefragt wurden.

Dadurch war gewährleistet, dass wirklich nur Patienten mit einer gesicherten Diagnose RLS zur Untersuchung kamen.

Untersucht wurden insgesamt 67 Patienten. Nach Begutachtung der MRT Aufnahmen konnten 4 Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden, in einem Fall aufgrund eines subklinisch abgelaufenen Schlaganfalles, ein weiterer Patient zeigte Signalveränderungen in den Basalganglien unklarer Ätiologie, und zwei Patienten wiesen eine zerebrale Mikroangiopathie auf. Somit konnten in der vorliegenden Studie die Daten von 63 Patienten ausgewertet werden, davon 45 Frauen und 18 Männer mit primärem RLS im Alter zwischen 42 und 84 Jahren. Für die Untersuchung war keine Vorbereitung der Patienten nötig. Sie sollten ihr Verhalten wie immer beibehalten und gegebenenfalls ihre Medikation wie gewohnt einnehmen.

Als Kontrollgruppe dienten alters- und geschlechtsgematchte gesunde Probanden, bei denen Daten einer identischen kernspintomographischen Untersuchung akquiriert wurden. Es wurden 40 gesunde Probanden im MRT gemessen, davon 29 Frauen und 11 Männer. Das mittlere Alter der Probanden betrug 63 Jahre. Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Patientenkollektiv. Keiner der untersuchten Probanden litt aktuell oder anamnestisch unter psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen.

Beim Ausfüllen des Fragebogens (s. Anhang) war immer ein Ansprechpartner für die Patienten verfügbar, um den Fragebogen zu erklären und Missverständnisse sofort ausräumen zu können. Neben persönlichen Daten wurden das Alter bei Auftreten der RLS-Symptome und die aktuelle Medikation dokumentiert. Es wurden noch einmal die obligaten Kriterien des RLS abgefragt. Es folgten weiter gehende Fragen zu Schlafstörungen, PLM, unwillkürlichen Bewegungen im Wachzustand, positiver Familienanamnese und Beeinflussbarkeit durch Medikamente. Es schlossen sich Fragen zum Schweregrad der Erkrankung an, die anhand der Schweregrad-Skala der IRLSSG zur Selbsteinschätzung der Patienten beantwortet wurden. Die Skala besteht aus zehn Fragen, wobei pro Antwort 0 (keine Beschwerden) bis 4 Punkte (stärkste Beschwerden) vergeben werden. Der IRLS unterscheidet folgende Schweregrade (IRLSSG 2003):

0-10 Punkte: milde Beschwerden

11-20 Punkte: mäßige Beschwerden

21-30 Punkte: schwere Beschwerden

31-40 Punkte: sehr schwere Beschwerden.

Abschließend schätzt der Patient den Schweregrad der RLS Beschwerden in der vergangenen Woche auf einer Skala von 1-10. Die Schweregradskala weist eine sehr hohe Interraterreliabilität auf. Die Test-Retest-Reliabilität ist bei einer zweiten Befragung im Abstand von 12-30 Tagen ebenfalls sehr hoch. Die Validität ist gut im Vergleich zur klinischen Diagnose (IRLSSG 2003).

Es folgten noch einige Fragen zur ergänzenden Betrachtung des Krankheitsbildes, wie die Fragen nach anderen Erkrankungen, gegebenenfalls Auftreten in der Schwangerschaft, Besserung des RLS durch Medikamente, Beschreibung der Missempfindungen, betroffene Körperteile, Erleichterung durch geistige Aktivität und die anschließende offene Frage, was den einzelnen Patienten bei RLS Beschwerden am besten hilft.

2.2. Patientenkollektiv: epidemiologische Daten

2.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wurden die Daten von 63 Patienten analysiert.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: durchschnittliches Alter in Jahren und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer; F = Frauen, M = Männer, n = Anzahl, RLS = Restless Legs Syndrom

	Alter (im Durchschnitt)	Geschlecht
RLS-Patienten	63,4	45 F (71,4%)
(n = 63)	(±11,4)	18 M (28,6%)
Kontrollen	63,4	29 F (72,5%)
(n = 40)	(±9.9)	11 M (27,5%)

Das Alter bei erstmaligem Auftreten der Symptome lag bei den RLS-Patienten im Mittelwert bei 41,8 Jahren (Range 10 bis 78 Jahre). Die Altersverteilung bei Manifestation ist in Abbildung 1 dargestellt.

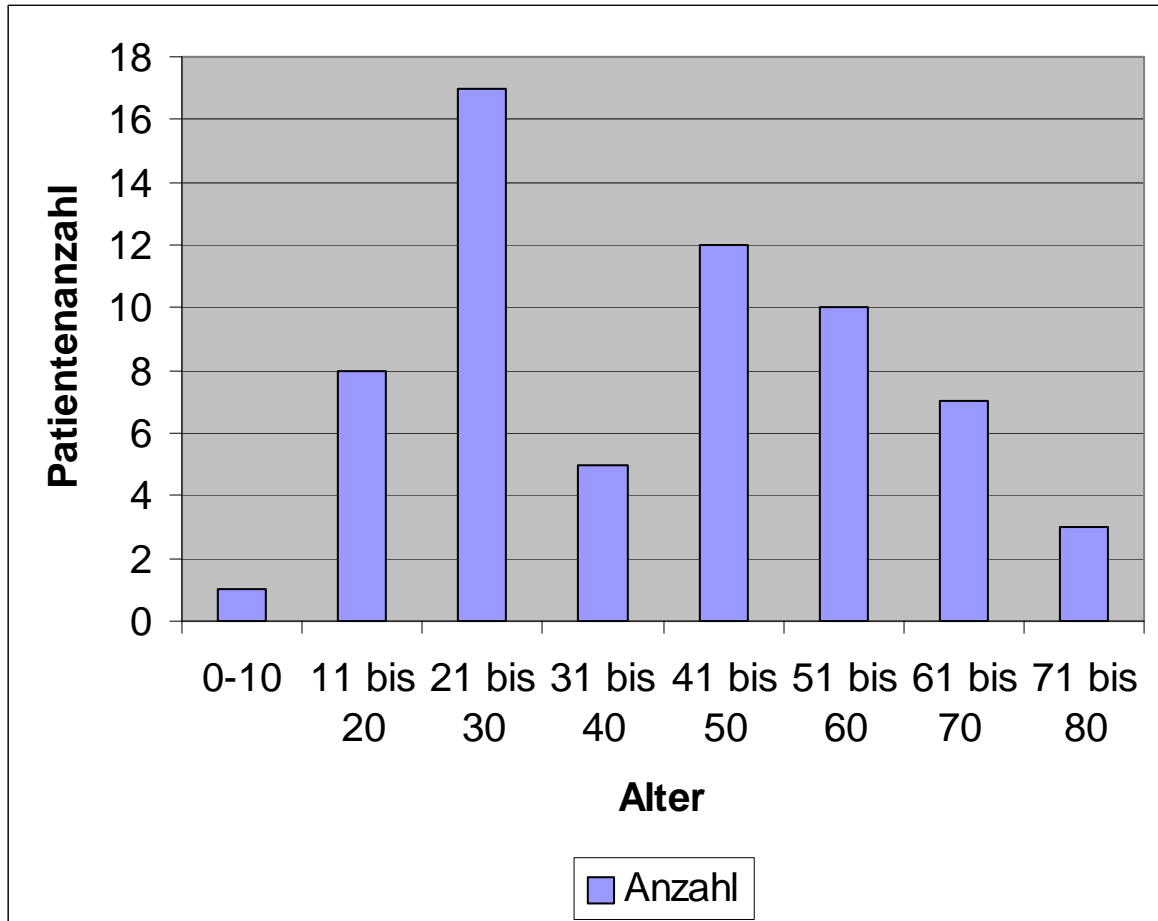


Abbildung 1: Altersverteilung in Jahren bei Manifestation des Restless Legs Syndromes

Die durchschnittliche Dauer der RLS-Symptome bei den untersuchten RLS-Patienten betrug 20,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 18,8 Jahren (Range 1 bis 65 Jahre).

2.2.2. Medikation

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung nahmen die untersuchten Patienten folgende Medikation für die RLS Beschwerden ein:

Tabelle 2: Medikation der Restless Legs Patienten unterteilt in Dopaminagonisten, L-Dopa plus Dopadecarboxylasehemmer, Analgetika, Antikonvulsiva und Patientenzahl absolut und in Prozent

Dopaminagonisten: ergolin		
<i>Medikament</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Cabergolin (Cabaseril [®])	20	31,7
Pergolid (Parkotil [®])	7	11,1
Dopaminagonisten: non-ergolin		
<i>Medikament</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Ropinirol (Requip [®])	6	9,5
Pramipexol (Sifrol [®])	9	14,3
<i>Dopaminagonisten insgesamt</i>	42	66,7
L-Dopa plus Dopadecarboxylasehemmer		
<i>Medikament</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Madopar [®]	1	1,6
Levodopa [®]	2	3,2
Nacom [®]	1	1,6
Restex [®]	17	27
Isicom [®]	1	1,6
<i>Gesamt</i>	22	34,9
Analgetika		
<i>Medikament</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Opioidanalgetika: Tilidin+Naloxon	5	7,9
Nicht-Opioid-analgetika	3	4,8
Name unbekannt	1	1,6
<i>Gesamt</i>	9	14,3
Antikonvulsiva		
<i>Medikament</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Gabapentin (Neurontin [®])	4	6,3

Insgesamt ergeben sich Prozentwerte über 100%. Das resultiert auf der Tatsache, dass 17 Patienten jeweils 2 Medikamente und ein Patient eine Kombination aus 3 Medikamenten einnahm:

Tabelle 3: Patientenzahl mit Medikamentenkombinationen

Medikamentenkombinationen		
<i>Medikamente</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Cabaseril [®] +Neurontin [®]	2	3,2
Restex [®] +Sifrol [®]	2	3,2
Restex [®] +Requip [®]	2	3,2
Cabaseril [®] +Tilidin [®]	1	1,6
Cabaseril [®] +Valoron [®]	1	1,6
Cabaseril [®] +Madopar [®]	1	1,6
Restex [®] +Cabaseril [®]	1	1,6
Restex [®] +Isicom [®]	1	1,6
Tilidin [®] +Voloron [®]	1	1,6
Tilidin [®] +Parkotil [®]	1	1,6
Nacom [®] +Levodopa [®]	1	1,6
Neurontin [®] +Sifrol [®]	1	1,6
Seleginin [®] +Levodopa [®]	1	1,6
Tramal [®] +Requip [®]	1	1,6
Sulpirid [®] +Restex [®] +Cabaseril [®]	1	1,6

Nur 3 Patienten (4,8%) nahmen keine der oben angegebenen Medikamente ein.

In der vorliegenden Studie wurden die meisten Patienten mit den gängigen Medikamenten behandelt. Insgesamt lag bei vielen Patienten ein mittleres bis schweres RLS vor, so dass die Notwendigkeit zur Medikation gegeben war und diese in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Universität Ulm versorgt waren. Patienten mit nur milden Beschwerden, die sie im Alltag kaum stören und das Leben kaum beeinflussen, wurden folglich nicht in die Studie aufgenommen.

2.2.3. Zusatzkriterien

Bei 27 der RLS-Patienten (42,9%) waren die Beschwerden zeitweise so stark, dass durch Bewegung keine Erleichterung möglich war. 57 der Patienten (90,2%) gaben an unter Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit zu leiden. Periodische Bewegungen der Arme oder Beine bejahten 42 der Patienten (66,7%), 10 Patienten (15,9%) konnten dazu keine Angabe machen. Unwillkürliche Bewegungen der Beine im Wachzustand traten bei 47 der Patienten (74,6%) auf. Eine positive Familienanamnese mit betroffenen direkten Verwandten fand sich bei 29 der untersuchten RLS-Patienten (46%).

Das Zusatzkriterium des positiven Ansprechens auf Dopaminergika war bei 57 Patienten gegeben (90,5%), während 3 Patienten nicht positiv auf Dopaminergika angesprochen haben (Non-Responder), und 3 Patienten noch nie dopaminerge Medikation erhalten haben.

2.3. Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprotokoll

Die MRT Untersuchung wurde an einem 1,5-Tesla-Ganzkörper-MRT-System (Symphony, Firma Siemens, Erlangen) durchgeführt. Es wurde eine zirkular polarisierte Kopfspule des gleichen Herstellers zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale verwendet.

Zunächst wurde von allen Probanden und Patienten eine hoch auflösende dreidimensionale strukturelle T1-gewichtete MRT-Aufnahme des gesamten Gehirnes angefertigt. Diese umfasste einen sagittal ausgerichteten dreidimensionalen Datensatz zur volumetrischen Auswertung. Es wurden T1 gewichtete Bilder angefertigt, da sie sich durch eine gute Differenzierung zwischen Grauer und Weißer Substanz und Liquor auszeichnen, konkret eine sogenannte Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz mit folgenden Parametern: 192 Schichten, Repetitionszeit (repetition time) 9,7 msec, Echozeit (echo time) 3,93 msec, Impulswinkel (flip angle) 15°, Matrixgröße 256 x 256 mm², Betrachtungsfeld (field of view) 250 mm, Voxelgröße 1x1x1 mm. Die Schichten wurden parallel zu einer gedachten Verbindung zwischen der anterioren und posterioren Kommissur (AC-PC) ausgerichtet. Auf diese Weise konnte das gesamte Großhirn erfasst werden.

Alle MRT-Bilder wurden hinsichtlich technischer Artefakte oder sichtbarer struktureller Abnormalitäten überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen (s. 2.1. Patientenkollektiv). Anschließend wurden die MRT-Bilder von DICOM-Format in ANALYZE-Format konvertiert, um sie für SPM2-Software (Statistical Parametric Mapping) lesbar zu machen.

2.4. Voxel-basierte Morphometrie: Methodische Prinzipien

Die computergestützte Neuroanatomie umfasst drei Techniken: die VBM, die neuroanatomische Unterschiede durch direkten Vergleich von einzelnen Voxel darstellt; die Deformationsbasierte Morphometrie, welche Informationen zu globalen Unterschieden bezüglich der Gehirnform bereitstellt, und die Tensor-basierte Morphometrie, die die lokalen Unterschiede der Gehirnform analysiert (Mechelli et al. 2005).

Bei der VBM wird in jedem Voxel (Volumenelement) die Wahrscheinlichkeit von Grauer und Weißer Substanz oder Liquor analysiert. Die lokale Konzentration z.B. der Grauen Substanz wird voxelweise zwischen der Probanden- und Patientengruppe verglichen. Voraussetzung für dieses Verfahren ist das Vorhandensein hochauflösender Bilder aller Untersuchten im selben stereotaktischen Raum. Die VBM, die 1995 von John Ashburner und Karl Friston (Ashburner u. Friston 2000) eingeführt und von Good et al. (Good et al. 2001) zum sogenannten optimierten Protokoll weiterentwickelt wurde, führt einen voxelweisen Vergleich lokaler Konzentrationen oder Volumina von Grauer oder Weißer Substanz zwischen zwei Gruppen von MRT-Datensätzen durch. Mithilfe der Technik können subtile anatomische Strukturveränderungen in der Dichte oder im Volumen der Grauen Substanz detektiert werden (Ashburner u. Friston 2001), die in der konventionellen MRT nicht dargestellt werden können. VBM ist ein Untersucher-unabhängiges Verfahren, welches die systematische Querschnittsuntersuchung von Vergleichskollektiven ermöglicht. Die Vorteile dieser Methode liegen darin, dass zum einen auch geringe Unterschiede auf Gruppenniveau untersucht werden können und zum anderen das gesamte Gehirn standardisiert ohne Untersucherabhängigkeit und ohne Reduktion des Suchvolumens analysiert wird.

VBM wurde in vielen Studien mit region of interest (ROI)-basierten Verfahren und auch mit funktionellen Untersuchungen verglichen (Mummery et al. 2000; Woermann et al. 1999). Es zeigte sich, dass VBM eine geeignete Methode ist, um regionale Unterschiede in der Gehirnstruktur bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie, um nur einige Beispiele zu nennen, Schizophrenie (Kubicki et al. 2002), Narkolepsie (Buskova et al. 2006, Draganski et al. 2002), Cluster Kopfschmerz (May et al. 1999), Parkinson Tremor (Kassubek et al. 2002), Morbus Huntington (Kassubek et al. 2005), ALS (Kassubek et al. 2005) oder der Alzheimer-Erkrankung (Chaim et al. 2007) zu detektieren. In einer VBM Studie von Good et al. wurde die Asymmetrie von Gehirnen und der Effekt von Geschlecht und Händigkeit auf die Gehirnstruktur an einem großen Probandenkollektiv untersucht. Es konnte keine signifikante Interaktion zwischen Asymmetrie und Händigkeit und kein Effekt der

Händigkeit nachgewiesen werden. Dagegen konnte ein signifikanter Effekt des Geschlechtes auf die Gehirn-Morphologie gezeigt werden, auch nach Berücksichtigung des größeren Gesamtvolumens von Grauer und Weißer Substanz bei Männern (Good et al. 2001). Deshalb war es notwendig, dass die vorliegende Studie geschlechtsgematcht durchgeführt wurde, die Händigkeit ist nicht als relevanter Faktor anzusehen.

2.5. Bildverarbeitung und morphometrische Analyse

Nach Akquisition der MRT-Daten wurden diese mittels computergestützter Bildanalyse ausgewertet und weiterverarbeitet. Das Verfahren beruht auf Algorithmen der SPM2-Software (Statistical Parametric Mapping software, SPM, Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Ausgangspunkt der Untersuchung war die Aufnahme des dreidimensionalen, T1-gewichteten MRT-Datensatzes (MP-RAGE-Sequenz). Dieser Datensatz wurde räumlich normalisiert durch Abbildung auf einen standardisierten stereotaktischen Raum, indem jedes MRT-Bild in Relation zu dem gleichen T1 Referenzbild, dem so genannten Template Image, registriert wurde. Das Template wurde aus dem Mittel aller akquirierten MRT-Bilder von Patienten und Probanden erstellt, entsprechend dem Konzept des „study specific template“ (Good et al. 2001) innerhalb des optimierten VBM-Protokolls. Die Normalisierung korrigiert lediglich globale Abweichungen zum Standardgehirn und nicht lokale, feinere Unterschiede der Gyrierung. Ziel war es, die Summe der räumlichen Differenzen zwischen den MRT-Bildern zu minimieren, damit mittels VBM die regionalen Unterschiede in der Konzentration der Grauen Substanz darstellbar wurden (Ashburner u. Friston 2000). Bei der Normalisierung gibt es verschiedene Verfahren, die nach Merkmalen eingeteilt werden. So unterscheidet man landmark- und intensitätsbasierte Verfahren. Eine weitere Möglichkeit der Unterscheidung besteht in der Trennung zwischen linearen und nicht-linearen Verfahren, wobei sich Linearität dabei auf die Art der räumlichen Anpassung bezieht. Wird das Bild in seiner Gesamtheit ausgerichtet und größenkorrigiert, wird von einem linearen Verfahren gesprochen. Bei der nicht-linearen Normalisierung werden dagegen auch lokale Unterschiede zwischen beiden Bildern angepasst. Wäre die räumliche Normalisierung perfekt, so könnten keine strukturellen Unterschiede zwischen den normalisierten Bildern dargestellt werden, die Information über regionale Unterschiede wäre jetzt in der Deformation enthalten (Good et al. 2002). In der

vorliegenden Studie wurde eine kombinierte lineare und nicht-lineare Normalisierung vorgenommen.

Aus dem normalisierten MRT-Datensatz wurde mit Hilfe von Segmentierungsalgorithmen (z.B. Gaussian Mixture Model) eine Segmentierung in Graue Substanz (grey matter, GM), Weiße Substanz (white matter, WM) und Liquor (cerebrospinal fluid, CSF) durchgeführt. Dies gelang durch eine Kombination von a priori-Wahrscheinlichkeitskarten der räumlichen Verteilung von Gewebetypen im Gehirn mit einer „mixture Model“-Cluster-Analyse, die die Intensitätsverteilung der einzelnen Voxel einem Gewebetyp zuordnet. Für jedes Bild wurde ein Histogramm bestimmt, welches sich aus unterschiedlichen Häufigkeiten der Intensitäten zusammensetzte. In die Häufigkeitsverteilungen wurden Gauss-Kurven eingepasst. Am jeweiligen Maximum war die Wahrscheinlichkeit für den entsprechenden Gewebetyp (Graue/Weiße Substanz, Liquor, Hintergrund) am größten. Zusätzlich wurde die a priori-Information über die räumliche Verteilung der Gewebetypen verwendet und über einen Bayes-Schätzer verknüpft. Die Klassifizierung des Gewebes erfolgte dabei auf der Basis der unterschiedlichen Signalintensitäten der einzelnen Voxel. Sie beinhaltete zudem einen Korrekturschritt zum Ausgleich der Inhomogenitäten der Bildintensität (Ashburner u. Friston 2000). Im folgenden wurden nur noch die Maps der Grauen Substanz bearbeitet. Es wurden nach dem optimierten Protokoll von Good et al. in einem vollautomatisierten Prozess extrazerebrale Strukturen wie z.B. Kopfhaut, Schädelknochen und die duralen venösen Sinus aus den MRT-Bildern entfernt (Good et al. 2001). Dadurch wurden weitere Störfaktoren eliminiert und die Fehlklassifizierung von Gewebe vermindert.

Als eine Folge der nichtlinearen räumlichen Normalisierung könnten die Volumina bestimmter Hirnregionen wachsen, während andere schrumpfen. Der folgende Bearbeitungsschritt der Modulation diente dazu, das regionale Volumen der Grauen Substanz zu erhalten. Die Voxelwerte der segmentierten MRT-Bilder wurden hierzu mit den Werten der Jacobischen Determinanten, die von dem Normalisierungsschritt abgeleitet wurden, multipliziert. Durch diese Modulation konnten in der Auswertung Unterschiede im Volumen der geglätteten Grauen Substanz dargestellt werden, während in einer Analyse ohne Modulation Unterschiede in der Konzentration oder Dichte der geglätteten Grauen Substanz sichtbar würden (Ashburner u. Friston 2000, Good et al. 2001).

Ziel der folgenden Glättung (Smoothing) war es, dass jedes Voxel die durchschnittliche Konzentration an Grauer Substanz erhielt, die es umgab. Jedes Voxel enthielt nach der Glättung das Integral an Grauer Substanz, gemessen an einer Region um das Voxel herum

(angegeben in Millimeter). Die Größe der betrachteten Region wurde durch den Glättungsfaktor festgelegt. Auf diese Weise wurde ein verbessertes Verhältnis zwischen tatsächlichem Signal und Störfaktoren erreicht. In der Studie wurden die Daten mit Hilfe einer Gaußschen Filtermaske (6 mm Kernel) geglättet, wodurch normal verteilte Daten erzeugt wurden, für welche ein statistischer Vergleich zweier Voxel prinzipiell möglich ist (Ashburner u. Friston 2000). Die Filtergröße entsprach in etwa der Größe der erwarteten Veränderungen. Dementsprechend erhöht ein kleines Kernel, wie in der vorliegenden Studie verwendet, die Spezifität bei Erniedrigung der Sensitivität. Außerdem trug die Glättung dazu bei, die per se „ungenau“ Normalisierung zu kompensieren (Ashburner u. Friston 1999, Mechelli et al. 2005). Das Ergebnis war eine statistische parametrische Karte. Zur weiteren statistischen Auswertung wurde ein allgemeines lineares Modell (GLM, general linear model) innerhalb SPM angewandt, ein flexibles System, das eine Reihe von verschiedenen statistischen Tests, wie Gruppenvergleiche und Korrelationen mit Covariablen erlaubte (Mechelli et al. 2005).

Im nachfolgenden sind die einzelnen Schritte der Optimierten VBM in einem Flussdiagramm dargestellt:

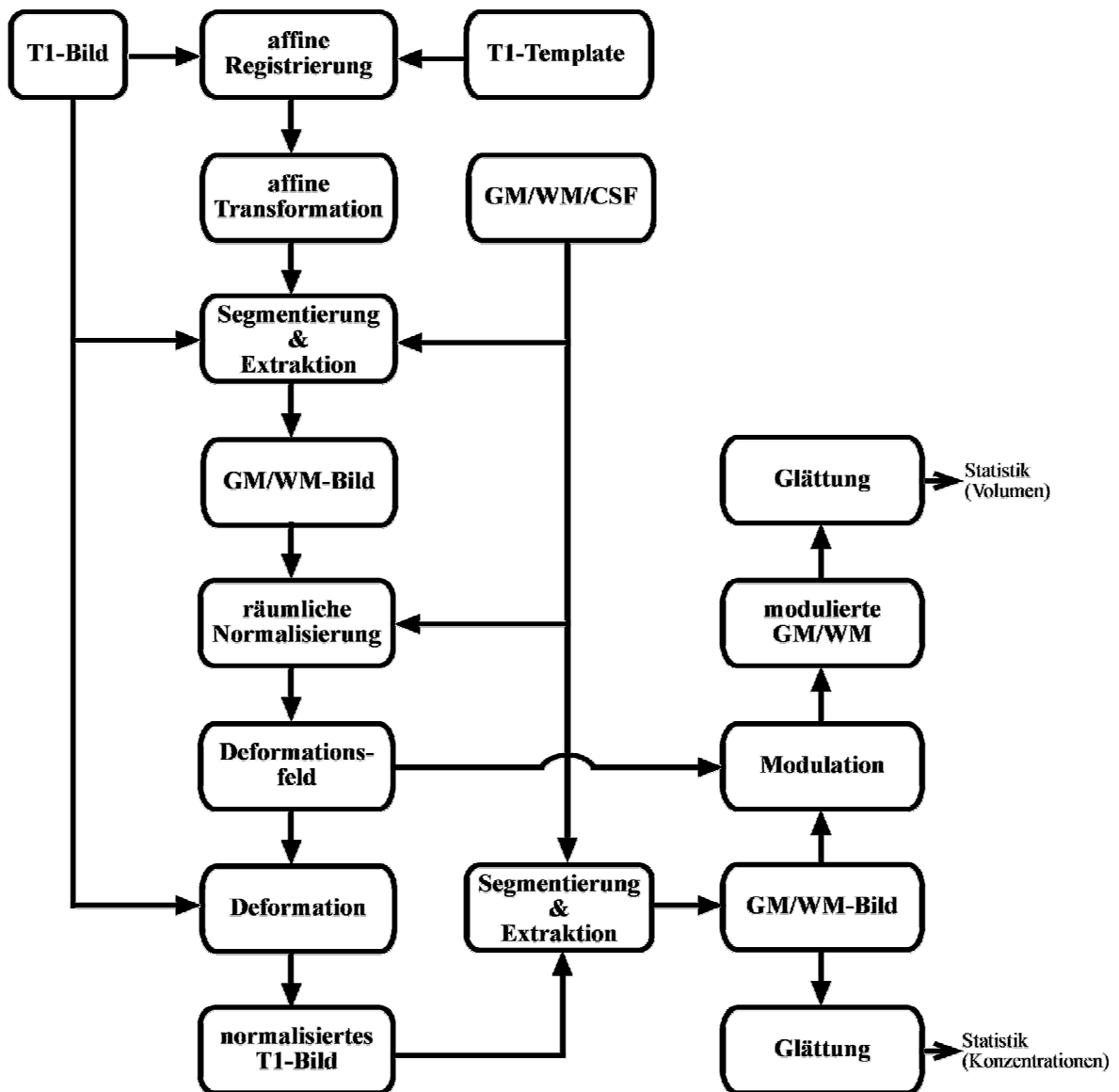


Abbildung 2: Darstellung der einzelnen Schritte der optimierten Voxel-basierten Morphometrie (VBM); GM: Graue Substanz, WM: Weiße Substanz; CSF: Liquor

2.6. Statistische Auswertung

Die MRT-Bilder der Patienten- und der Kontrollgruppe wurden in einer Kovarianzanalyse mit SPM voxelweise statistisch verglichen. Dabei wurden die individuelle absolute Menge an Grauer Substanz und das Alter als Kovariablen berücksichtigt. Als eine Kovariable in der Analyse der Kovarianzen (ANCOVA) wurde der individuelle IRLS der Patienten in die Analyse-Matrix mit integriert.

Das Signifikanzniveau der einzelnen Unterschiede wurde mit dem Z-Wert angegeben. Die Signifikanz für die in der a priori-Hypothese festgelegten Areale, wie sensorische und schmerzverarbeitende kortikale Areale, wurde bei $p < 0,001$ ohne Korrektur für multiple

Vergleiche festgelegt. Alle weiteren Cluster wurden verworfen. Für die sich hierbei ergebenden Cluster wurde eine Korrektur für kleine Volumina (small-volume correction, SVC) durchgeführt, die ein kugeliges Volume of interest (VOI) mit einem Radius von 10mm in den vordefinierten anatomischen Regionen verwendete (entsprechend einem korrigierten $p < 0,05$).

Die Bestimmung der genauen anatomischen Lokalisation der Orte mit signifikanten morphologischen Unterschieden ist mit Hilfe des Standardgehirns des Montreal Neurological Institute (MNI) möglich, das in seiner aktuellen Form ICBM152 auch SPM zugrunde liegt und den Talairach Atlas zunehmend abgelöst hat. Es ist aber auch eine Umrechnung der Koordinaten des MNI und des Talairach Systems ineinander möglich (Brett et al. 2002).

3. Ergebnisse

3.1. Krankheitsbezogene klinische Daten

3.1.1. Missempfindungen

Am häufigsten wurde bei 44 Patienten (69,8%) als Missempfindungen Kribbeln angegeben. Die weiteren Angaben sind in Tabelle 4 dargestellt. Da Mehrfachnennungen möglich waren, ergeben sich Anzahlen über 100%.

Tabelle 4: Häufig genannte Missempfindungen von Restless Legs Patienten mit Anzahl absolut und in Prozent, wobei Mehrfachnennungen möglich waren, Gesamtzahl der Patienten: 63

<i>Missempfindung</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Kribbeln	44	69,8
Schmerz	28	44,4
Reißen	24	38,0
Krämpfe	23	36,5
Spannungsgefühl	23	36,5
Kälte-, Hitzeempfinden	19	30,2
Brennen	16	25,4
Juckreiz	11	17,5
Zucken	4	6,3
Elektrisieren	1	1,6
Stechen	1	1,6
Unruhe	1	1,6
Ziehen	1	1,6

Die Darstellung der von den RLS-Beschwerden betroffenen Körperteile folgt in Tabelle 5.

Tabelle 5: Betroffene Körperteile von Restless Legs Patienten mit Anzahl absolut und in Prozent

<i>Betroffene Körperteile</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Beine	48	76,2
Arme und Beine	10	15,9
Arme, Beine, Körper	5	7,9

3.1.2. IRLS

Der durchschnittliche IRLS der mittels VBM untersuchten Patienten betrug 27,4. Dies entspricht nach der Einteilung in Schweregrade gemäss der IRLS schweren Beschwerden (Range 3 bis 38).

In Abbildung 3 ist die Verteilung der untersuchten Patienten dargestellt.

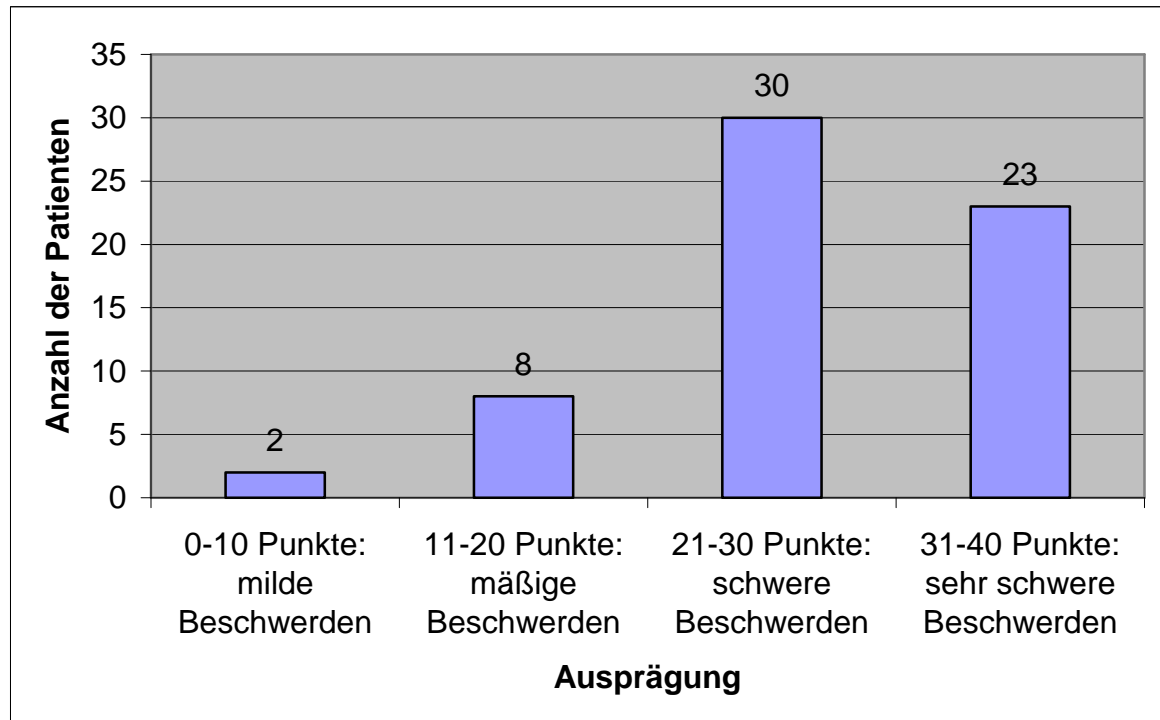


Abbildung 3: Symptomausprägung bei Patienten gemäss der International RLS Study Group Rating Scale (IRLS)

Wie in Abbildung 3 dargestellt, litten 47,6% der untersuchten Patienten unter schweren RLS Beschwerden, 36,5% unter sehr schweren, 12,7% unter mäßigen Beschwerden. Nur zwei Patienten (3,2%) gaben milde Beschwerden an.

3.1.3. Beschwerdegrad im Wochenzeitraum vor Untersuchung

Auf einer Skala von 1 (keine Beschwerden) bis 10 (stärkste Beschwerden) fand sich für den Beschwerdegrad 8 ein Peak von 15 Patienten (23,8%). Für alle anderen fand sich jeweils eine Patientenzahl von 3 bis 8. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

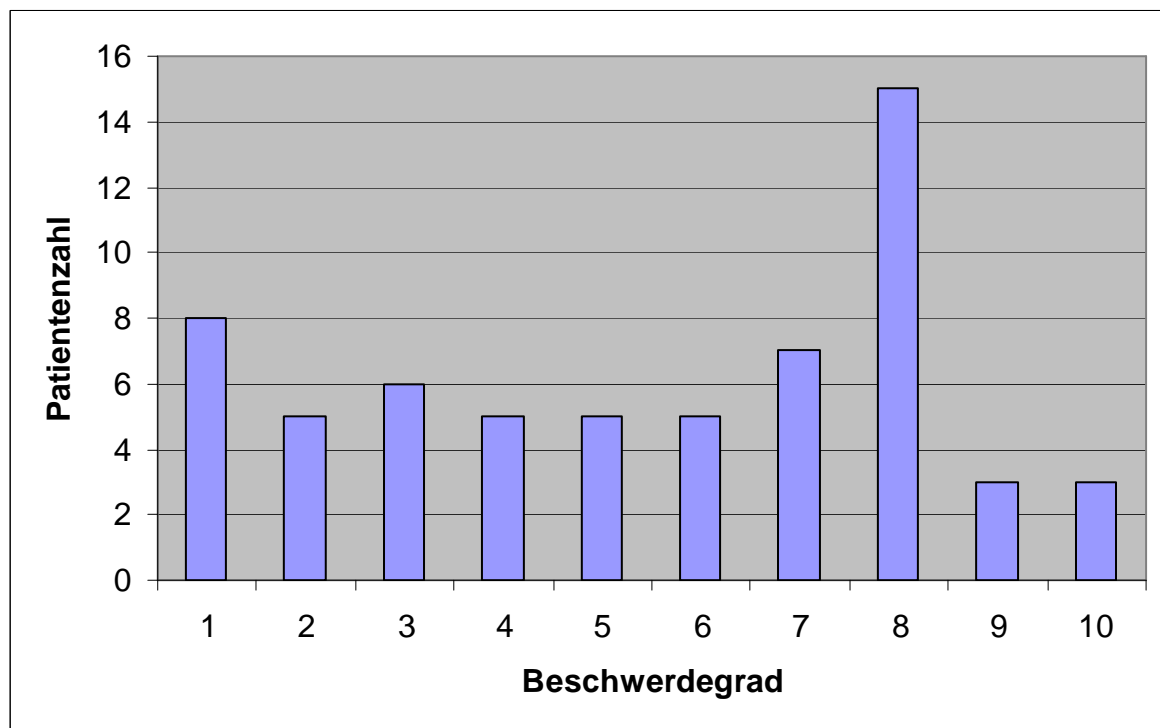


Abbildung 4: Beschwerdegrad erhoben für den Zeitraum einer Woche vor Untersuchung

3.1.4. Komorbidität

Bei den untersuchten Patienten waren folgende weitere Erkrankungen bekannt, wobei auch hier Mehrfachnennungen möglich waren:

Tabelle 6: Komorbiditäten von Restless Legs Patienten mit Anzahl absolut und in Prozent

<i>Komorbidität</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Arterielle Hypertonie	17	27
Gelenkbeschwerden	17	27
Eisenmangel	9	14,3
Schilddrüsenerkrankungen	7	11,1
Wirbelsäulen/Rückenbeschwerden	7	11,1
Bandscheibenvorfälle	5	7,9
Depressionen	3	4,8
Diabetes	3	4,8
Polyneuropathie	3	4,8
Herzrhythmusstörungen	3	4,8
Schlafapnoe	2	3,2
Migräne	2	3,2
Niereninsuffizienz/Dialyse	2	3,2
Asthma	2	3,2
Kopfschmerzen	2	3,2
Herzinfarkt	2	3,2
Darmpolypen/OP	2	3,2
Varizen	1	1,6
Kollagenkolitis	1	1,6
Monoklonale Gammopathie	1	1,6
Thrombopenie	1	1,6
Magenresektion	1	1,6
Karpaltunnelsyndrom	1	1,6
Pankreatitis	1	1,6
Lymphstau	1	1,6
M. Meniere	1	1,6
Hörsturz	1	1,6
Z.n. M Hodgkin	1	1,6
polyzystische Nierendegeneration	1	1,6
Herzinsuffizienz	1	1,6
Sarkoidose	1	1,6
Muskelschmerzen	1	1,6

3.1.5. Beschwerdehäufigkeit in der Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft hatten 31 der Patientinnen (73,8%) keinerlei RLS-Beschwerden, 1 Patientin (2,4%) gab mäßige Beschwerden während der Schwangerschaft an, jeweils 4 Patientinnen (9,5%) mäßige und starke, und 2 Patientinnen (4,8%) berichteten über sehr starke RLS Beschwerden.

3.1.6. Besserung der Beschwerden durch Medikamente

Wie in Tabelle 7 dargestellt, erfuhren 3 Patienten (4,8 %) durch Medikamenteneinnahme keine Besserung der Symptomatik. 25 Patienten (39,7 %) gaben eine sehr starke Besserung der Symptomatik an. 2 Patienten (3,2 %) haben bis zum Zeitpunkt der Messung noch nie Medikamente eingenommen und konnten deshalb keine Angaben über eine Besserung der Symptomatik machen.

Tabelle 7: Besserung der Restless Legs-Beschwerden durch Medikamente

Besserung	0	1	2	3	4
Anzahl Patienten	3	2	14	17	25

3.1.7. Linderung der Beschwerden

Bei 23 Patienten (36,6%) brachte geistige Aktivität keine Erleichterung der RLS-Symptome, bei 4 Patienten (6,3%) leichte, bei jeweils 13 Patienten (20,6%) mäßige und starke und bei 10 Patienten (15,9%) sehr starke Erleichterung, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Erleichterung der Restless Legs-Beschwerden durch geistige Aktivität

Erleichterung	0	1	2	3	4
Anzahl Patienten	23	4	13	13	10

Es wurde eine offene Frage gestellt, was sich besonders gut auf die RLS-Symptome auswirke. Die meisten Patienten (66,7%) gaben Bewegung an. Die weitere Aufschlüsselung ist folgende in Tabelle 9. Es ergeben sich insgesamt Werte über 100%, da Mehrfachnennungen möglich sind.

Tabelle 9: Besserung der Symptome

	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Anzahl Patienten in %</i>
Bewegung	42	66,7
Medikamente	13	20,6
Kälte	11	17,5
Handarbeit	4	6,4
Ablenkung	5	7,9
Massage	6	9,5
Arbeit	6	9,5
Konzentration	7	11,1
Reiben	1	1,6
Auto fahren	2	3,2
Musizieren	1	1,6
Wärme	3	4,8
Dehnübungen	2	3,2
Weniger Stress	3	4,8
Nichts	1	1,6

3.2. Magnetresonanztomographie Daten

Beim Vergleich zwischen RLS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen mittels VBM konnte eine signifikante Volumenminderung der Grauen Substanz in mehreren Regionen gefunden werden ($p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche).

Tabelle 11 zeigt die MNI-Koordinaten (x,y,z) und Z-Werte der Analyse der Grauen Substanz. Die Voxel-Cluster in Entsprechung der a priori-Hypothese mit signifikant vermindertem Volumen der Grauen Substanz waren im primären somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis, SI) der rechten und linken Hemisphäre in Projektion auf das Brodman-Areal (BA) 3, sowie in der linken Hemisphäre in Projektion auf den primären Motorkortex BA 6 (Gyrus praecentralis, MI) lokalisiert. Die somatosensiblen Brodman-Areale (BA) 1, 2 und 3 im Bereich des Gyrus postcentralis werden oft zusammen als primärer somatosensorischer Kortex (SI) bezeichnet. Das BA 4 und Teile von BA 6 bilden den MI (Chouinard u. Paus 2006).

Im somatosensorischen Kortex waren die Veränderungen in der linken Hemisphäre gemessen an der Clustergröße großflächiger: links 2563 Voxel versus rechts 1363 Voxel. Als eine Kovariable in der ANCOVA wurde der individuelle IRLS der Patienten in die Analyse-Matrix mit integriert. Der IRLS war mit der Größe der Voxel-Cluster negativ korreliert. Ein weiterer Cluster fand sich im linken medialen frontalen Gyrus. Dieser wurde nicht als signifikant gewertet, da er nicht in der a priori-Hypothese eingeschlossen war.

In der folgenden Tabelle 11 werden die Ergebnisse der VBM-Analyse mit der Lokalisation der Regionen mit signifikant vermindertem Volumen von Grauer Substanz dargestellt.

Tabelle 10: Graue Substanz in der VBM-Analyse der MRT-Daten

Hem.	Anatomische Region	BA	Z-Wert	MNI Koordinaten des Schwerpunktes		
				x	y	z
R	somatosensorischer Kortex (Gyrus postcentralis)	3	4,31	-19	-37	65
L	somatosensorischer Kortex (Gyrus postcentralis)	3	4,18	18	-35	66
L	Motorkortex (Gyrus praecentralis)	6	4,85	11	-26	70

VBM: Voxel-basierte Morphometrie; Hem.: Hemisphäre; R: rechts, L: links; BA: Brodman-Areal; MNI: Montreal Neurological Insutitute brain atlas; Z-Wert: Signifikanzniveau; x,y,z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in Millimeter, Ursprung in der Comissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima als Schwerpunkt der jeweiligen Cluster;

In der Abbildung 5 wird die Darstellung als „Glas-Gehirn“ gezeigt (SPM2). Sie stellt die Projektion aller signifikanten Cluster dar. Der Pfeil zeigt das globale Maximum innerhalb des signifikanten Clusters im somatosensorischen Kortex der rechten Hemisphäre.

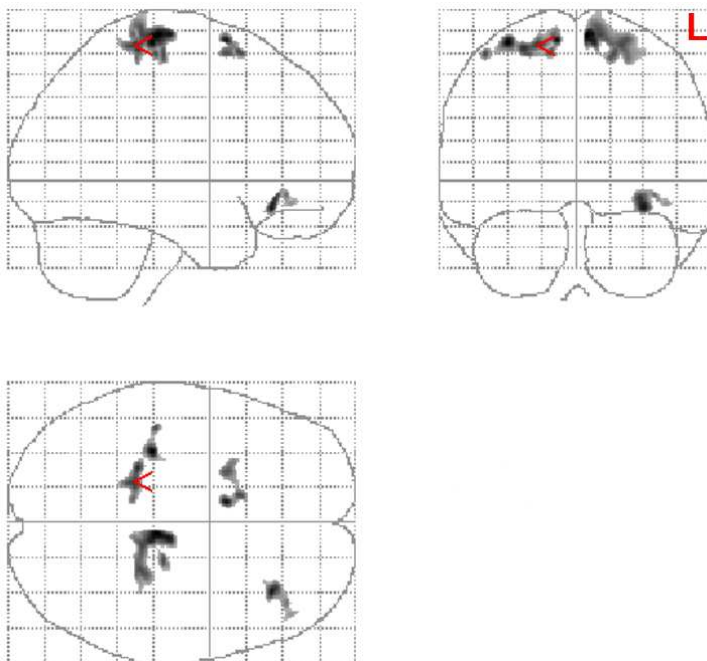


Abbildung 5: Projektion maximaler Intensität aller signifikanten Cluster des gesamten Gehirnes auf das „Glas-Gehirn“ von SPM2 (sagittal, koronar, axial). Die Pfeile zeigen die signifikanten Cluster im somatosensorischen Kortex der rechten Hemisphäre; L= linke Hemisphäre.

In Abbildung 6 werden die Bereiche von vermindertem Volumen an Grauer Substanz innerhalb des sensomotorischen Kortex auf das studienspezifische Template überlagert dargestellt.

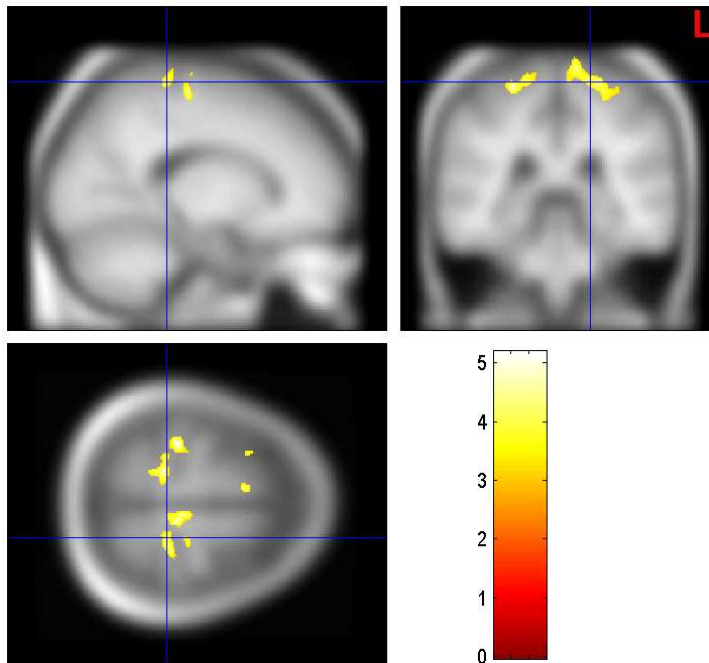


Abbildung 6: Bereiche von vermindertem Volumen an Grauer Substanz innerhalb des sensomotorischen Kortex, bilateral, überlagert auf das studienspezifische Template. Die Farbskala zeigt die Z-Werte. L = linke Hemisphäre, Z-Wert = Signifikanzniveau.

Zur Analyse der MRT-Datensätze wurde ein lineares Regressionsmodell angewandt, um den Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem IRLS der untersuchten Personen als unabhängige Variable sowie dem individuellen Volumen an Grauer Substanz im entsprechenden Volumen als abhängige Variable zu beschreiben. Die Regressionsgeraden wurden mit Hilfe von t-Tests ausgewertet, die Regressionskurven wurden mittels Varianzanalysen (ANCOVA) verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse mittels t-Test von Krankheitsdauer und Restless Legs Syndrom - Skalenwert an den drei Maxima (vergleiche Tabelle 10)

t-Test für	Volumen: Koordinaten 11/-26/70
Krankheitsdauer	p<0,001
IRLS	p<0,001
t-Test für	Volumen: Koordinaten 18/-35/66
Krankheitsdauer	p<0,001
IRLS	p<0,001
t-Test für	Volumen: Koordinaten -19/-37/65
Krankheitsdauer	p<0,001
IRLS	p<0,001

In Tabelle 12 folgt eine Aufstellung der Patientendaten von Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, IRLS und den individuellen GM-Werten (dimensionslose Relativeinheiten) in den drei Regionen mit signifikant vermindertem Volumen von Grauer Substanz.

Tabelle 12: Geschlecht (F = Frauen; M = Männer), Alter, Krankheitsdauer (KhDauer), IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale) und individuelle Grey Matter Werte der Patienten an den drei Maxima (vergleiche Tabelle 11)

Geschlecht	Alter	KhDauer	IRLS	Maximum (11/-26/70)	Maximum (18/-35/66)	Maximum (-19/-37/65)
F	80	65	13	47,05	44,86	43,00
F	82	4	27	35,40	47,95	44,38
F	80	30	32	47,60	47,46	50,84
M	53	5	34	51,17	48,46	51,80
F	63	8	29	27,25	37,72	38,81
M	70	30	28	30,20	39,43	29,63
F	64	38	29	43,88	44,07	37,30
F	65	10	29	41,39	50,85	44,03
F	69	10	26	37,87	47,49	48,67
M	74	24	31	58,56	30,99	35,46
F	65	45	33	31,51	37,13	40,30
M	62	35	32	41,72	46,25	50,30
M	64	4	19	43,38	43,67	39,93
F	62	17	30	41,96	47,20	41,31
M	73	10	27	54,93	43,22	36,35
F	84	30	34	41,14	34,27	49,88
F	64	39	36	43,74	37,74	39,97
F	44	14	5	55,58	52,64	65,37
F	56	7	33	42,39	49,69	61,28
F	71	49	31	42,27	42,05	46,56
F	47	17	29	52,56	49,49	48,86
M	71	61	26	44,48	41,75	50,11
M	54	8	33	52,79	54,36	51,68
M	42	17	18	40,81	49,80	52,62

Geschlecht	Alter	KhDauer	IRLS	Maximum (11/-26/70)	Maximum (18/-35/66)	Maximum (-19/-37/65)
F	65	2	35	34,60	40,04	44,84
F	73	48	3	34,03	50,42	52,98
F	67	40	27	71,61	56,40	51,48
F	72	2	19	54,47	56,27	59,90
F	67	7	19	44,09	54,10	47,76
F	70	10	20	32,36	51,37	38,34
F	70	17	26	36,60	48,25	45,23
F	43	9	11	38,42	36,48	41,44
M	65	45	29	51,80	41,47	50,97
F	43	10	27	57,15	51,29	33,62
F	45	5	35	49,19	36,80	39,71
M	55	39	22	44,08	46,91	49,44
F	70	10	28	58,78	59,35	53,21
M	72	2	25	44,27	42,78	53,98
F	58	10	24	44,09	47,96	49,51
F	45	15	29	52,13	49,21	52,14
M	66	2	31	52,12	50,65	45,46
M	50	1	32	64,88	48,83	44,32
M	43	13	28	53,50	46,93	38,58
F	45	15	24	35,14	42,26	46,48
F	74	24	32	38,83	36,84	38,59
M	66	3	21	78,14	47,64	48,06
F	64	38	23	39,13	40,52	46,04
F	62	14	30	48,23	44,42	49,83
F	42	24	33	34,60	40,04	44,84
F	63	63	30	34,03	50,42	52,98
F	74	54	38	71,61	56,40	51,48
M	69	7	36	55,66	43,59	59,90
M	81	8	28	40,45	52,04	44,88
F	71	21	28	42,65	41,19	37,32
F	65	40	35	48,46	44,02	43,21
F	67	7	34	56,18	28,03	50,03
F	67	47	32	24,93	47,60	39,94
F	68	38	32	44,87	52,79	48,43
F	52	12	33	28,48	37,93	49,86
F	77	6	15	62,36	48,27	42,86
F	80	65	30	46,27	42,46	41,89
F	51	28	31	32,23	51,57	49,61
F	78	28	29	38,41	24,41	35,84

Fortsetzung Tabelle 12

In Tabelle 13 folgt eine Aufstellung der Kontrollpersonendaten von Geschlecht, Alter und den individuellen GM-Werten an den drei Regionen mit signifikant vermindertem Volumen von Grauer Substanz.

Tabelle 13: Geschlecht (F = Frauen; M = Männer), Alter und individuelle Grey Matter (GM) Werte der Kontrollpersonen an den 3 Maxima (vergleiche Tabelle 11)

Geschlecht	Alter	Maximum (11/-26/70)	Maximum (18/-35/66)	Maximum (-19/-37/65)
F	56	33,27	48,13	50,70
F	64	34,68	46,64	52,86
F	78	38,76	51,72	45,95
M	70	71,33	47,09	50,28
F	75	47,59	46,64	48,51
F	67	46,04	30,87	45,36
F	66	42,18	49,21	51,72
F	62	38,71	49,24	55,33
F	56	33,30	47,77	42,95
F	63	42,65	50,55	45,45
F	66	43,23	44,41	46,81
M	67	72,35	64,04	54,61
F	57	49,00	49,19	47,03
F	69	41,71	63,77	66,74
F	57	37,27	47,76	46,12
F	65	54,39	44,19	55,64
F	63	54,76	49,95	50,28
F	48	60,27	50,97	55,58
F	42	60,98	48,23	50,82
M	71	65,16	56,67	47,92
F	76	66,48	65,87	58,93
M	72	54,63	53,97	56,16
F	49	53,23	51,75	52,87
F	72	33,98	34,28	44,81
M	75	38,20	34,78	42,40
M	70	71,97	58,57	51,89
F	68	69,39	63,49	52,25
F	50	41,65	53,75	56,42
M	44	62,54	65,57	55,82
F	47	68,55	46,74	55,20
M	67	79,85	73,25	51,03
F	68	69,48	50,06	53,35
F	70	46,68	58,02	49,66
F	67	41,45	44,32	44,76
M	76	56,34	63,18	55,89
F	57	52,52	50,34	47,28
M	76	68,14	54,40	58,78
M	69	57,69	34,91	49,97
F	51	88,11	70,91	58,04
F	48	52,25	47,08	45,06

4. Diskussion

4.1. Epidemiologische krankheitsbezogene Daten

In einer Studie von Berger et al. wurde gezeigt, dass Frauen doppelt so häufig als Männer von RLS betroffen sind (Rothdach et al. 2000, Berger et al. 2004). Allgemein ist akzeptiert, dass Frauen häufiger von RLS betroffen sind als Männer. Ein Zusammenhang mit der Zahl der durchgemachten Schwangerschaften wird von Berger et al. beschrieben (Berger et al. 2004). Auch in der vorliegenden Studie wurden entsprechend mehr Frauen als Männer untersucht.

Montplaisir et al. errechneten in ihrer epidemiologischen Untersuchung ein durchschnittliches Manifestationsalter von 27,2 Jahren. Bei 38,3% der Patienten lag der Beginn vor dem 20. Lebensjahr (Montplaisir et al. 1997). Das durchschnittliche Manifestationsalter der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten lag bei 41,8 Jahren. Bei 9 Patienten (14,3%) war der Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr. Das hier vorliegende Patientenkollektiv war im Vergleich zur Studie von Montplaisir durchschnittlich älter.

In Studien wird eine Unterscheidung von zwei RLS-Phänotypen beschrieben, abhängig von einem frühen oder späten Beginn. Ein Beginn vor dem 45. Lebensjahr macht eine positive Familienanamnese und einen langsameren Verlauf wahrscheinlich. Dies steht im Gegensatz zu Patienten mit späterem Symptombeginn (Allen u. Earley 2000). Es wird angenommen, dass sich die Pathophysiologie zwischen beiden Typen unterscheidet (Allen 2007). Die Symptombdauer in der Patientengruppe der vorliegenden Studie ist mit minimal 1 Jahr und maximal 65 Jahren sehr unterschiedlich. Eventuell könnte eine getrennte Untersuchung dieser Patientengruppen mit frühem und spätem Symptombeginn weiteren Aufschluss über die Pathophysiologie geben.

In einer epidemiologischen Studie von Montplaisir gaben 94% der untersuchten Patienten an, unter Schlafstörungen zu leiden (Montplaisir et al. 1997). In der vorliegenden Studie waren es 90,2% (57 Patienten). Dies ist eine der wesentlichen Störungen beim RLS und oft der eigentliche Grund für die Patienten ärztlichen Rat zu suchen (Allen et al. 2003).

PLM gaben bei Montplaisir 80,2% der Patienten an. In der hier vorliegenden Studie waren es 66,7% (42 Patienten), zudem konnten 15,9% (10 Patienten) keine Angaben über das Vorliegen von PLM machen, da PLM im Schlaf von den Betroffenen nicht

wahrgenommen wurde. Allgemein unterstützt ein erhöhter PLM Index die Diagnose des RLS, obwohl PLM für RLS nicht spezifisch sind (Allen et al. 2003).

Eine positive Familienanamnese konnte in der vorliegenden Studie bei 46% (29 Patienten) der Patienten dokumentiert werden. Zum Vergleich zeigten die Studien von Montplaisir 63% (Montplaisir et al. 1997) und Kushida über 50% (Kushida 2007).

In der vorliegenden Studie konnten 90,5% (57 Patienten) durch eine Therapie mit Dopaminergika eine Erleichterung der Symptome erreichen. In mehreren kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass die meisten RLS-Patienten, zumindest initial positiv darauf reagierten. Dies gilt sowohl für somatosensorische, wie auch für motorische Symptome des RLS (Allen et al. 2003).

Quantifiziert nach dem IRLS gaben nur 3,2% (2 Patienten) an, unter milden Beschwerden zu leiden. Nach Aussage der Patienten wurden durch den Beginn einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme die RLS-Beschwerden stark gelindert, wodurch sich die niedrigen Scores erklären.

Patienten mit RLS hatten eine erhöhte Inzidenz von Depressionen (Picchietti u. Winkelmann 2005) und schätzen ihre psychische Verfassung im Vergleich zum Kontrollkollektiv als schlechter ein (Rothdach et al. 2000). Schlafstörungen, Depression und RLS sollen nach Picchietti eine enge Verbindung haben (Picchietti u. Winkelmann 2005). Jedoch können die Symptome des RLS als Depression fehl gedeutet werden und vice versa. Die Komorbidität könnte eine Verbindung zwischen beiden Erkrankungen widerspiegeln. Auf der anderen Seite könnte auch eine echte Komorbidität bestehen, basierend auf dem dopaminergen System (Hornyak et al. 2005). In einer Studie von Winkelmann et al. wurde eine erhöhte Rate von Depressionen, Panikattacken, Panikstörungen und generalisierten Angststörungen bei RLS-Patienten festgestellt (Winkelmann et al. 2005).

Neuropathien und Radikulopathien sind mit RLS assoziiert, wobei Neuropathien öfter bei Patienten mit nicht familiärem RLS und in späterem Lebensalter auftreten können (Allen u. Earley 2001).

In einem Modell von Clemens (Clemens et al. 2006), das von A11 dopaminergen Neuronen ausgeht, ist die Hypertonie mit einer erhöhten Inzidenz von RLS vergesellschaftet. Auch Ulfberg et al. berichten von einem häufigeren Auftreten von Hypertonie und Herzproblemen bei männlichen RLS-Patienten (Ulfberg et al. 2001).

In der Literatur wurden die meisten sensiblen Empfindungen bisher nicht genauer charakterisiert (Allen et al. 2003). Die somatosensorischen Störungen wurden bei 45% -

56% der in Studien untersuchten Patienten als schmerzhaft beschrieben (Bassetti et al. 2001, Winkelmann et al. 2000). In der vorliegenden Studie gaben 28 (44%) schmerzhafte Missempfindungen an.

In einigen klinischen Studien, wie auch in der vorliegenden Studie, wurde gezeigt, dass bei RLS-Patienten oft auch die Arme von Missempfindungen und Unruhe betroffen sind (Michaud et al. 2000, Winkelmann et al. 2000).

Generell kann Aufregung oder Aktivität die RLS-Symptome lindern. Beschrieben wurde ein Nachlassen der Beschwerden während sozialer Aktivitäten und konzentrierter Beschäftigung. Umgekehrt können in Phasen der Entspannung die RLS-Symptome vermehrt auftreten oder gar exazerbieren (Allen u. Earley 2001). In der hier vorliegenden Studie wurden bei 23 der befragten Patienten (36,4%) die Beschwerden durch geistige Aktivität nicht gelindert. Am besten und häufigsten half den befragten Patienten Bewegung, was zu den Schlüsselsymptomen des RLS zählt. Weitere von den Patienten genannte Begriffe, Strategien und Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden ordnen sich in Kategorien wie geistige Ablenkung, Einnahme von Medikamenten und somatosensorische Stimulation. Das Reiben der Beine oder Temperaturveränderung stellen oftmals eine effektive Coping- Strategie dar (Trenkwalder u. Paulus 2004, Winkelmann et al. 2000).

Zusammenfassend stimmen die in der vorliegenden Studie erhobenen epidemiologischen Daten in ihrer Tendenz mit den Ergebnissen der Literatur überein. Es ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen.

4.2. Voxel-basierte Morphometrie im Allgemeinen

4.2.1. Allgemeine Beurteilung

Die Veränderungen der Grauen Substanz, die man mit VBM detektieren kann, sind noch inkomplett verstanden. Oft wird die gemittelte Graue Substanz um ein Voxel herum als Dichte oder Konzentration bezeichnet; diese darf nicht mit der Zelldichte verwechselt werden, die zytoarchitektonisch gemessen wird. Im Moment ist noch unklar, ob Veränderungen in der Dichte der Grauen Substanz, die mit VBM beobachtet wurden, mit Veränderungen im Neuropil, der Neuronengröße oder der Verzweigung der Dendriten oder Axone in Verbindung stehen (Mechelli et al. 2005, May u. Gaser 2006). Nach May et al. können in vivo beobachtete Veränderungen der Gehirnstruktur ein neuroanatomisches

Substrat für die betreffende Erkrankung oder auch nur ein Epiphänomen darstellen (May u. Gaser 2006). Deshalb wird es bei zukünftigen Studien wichtig sein, einen zeitlichen Verlauf zu berücksichtigen sowie auch unabhängige Parameter wie elektrophysiologische oder genetische Untersuchungen in die Analyse mit einzubeziehen (May u. Gaser 2006). Bei der Anwendung von VBM bei neurodegenerativen Erkrankungen im strengen Sinn ist das anatomische Korrelat eher ein Verlust von Neuronen. Allerdings wird das idiopathische RLS bis heute nicht als neurodegenerative Erkrankung bewertet, obwohl Argumente, wie zum Beispiel der chronisch progrediente Verlauf der Erkrankung und ein erbliches oder sporadisches Auftreten darauf hindeuten scheinen. In diesem Kontext ist der Einfluss der durchschnittlich langen Erkrankungsdauer in der vorliegenden Studie auf die Ergebnisse schwierig zu bewerten.

In verschiedenen Studien wurde belegt, dass mittels MRT gemessene morphologische Veränderungen des Gehirns nicht ursächlich mit der Pathomorphologie einer Erkrankung zusammenhängen müssen. Als Einflussfaktoren auf morphometrische Kennwerte werden folgende Faktoren diskutiert: Perfusionsänderungen, Schwankungen im Fett- und Wassergehalt des Hirngewebes, Medikation sowie Ernährung, Hydratationszustand, hormonelle Faktoren oder Substanzmissbrauch (Tittgenmeyer u. Cramon 2004); z.B. können Dehydratation und Rehydratation das globale Hirnvolumen signifikant verändern (Duning et al. 2005). Das Volumen der Seitenventrikel kann schon nach diskretem Anstieg des Glukosewertes beträchtlichen Schwankungen unterworfen sein (Puri et al. 1999). Einfluss auf das Hirnvolumen nehmen sowohl Opiate (Volumenminderung ventrikulär und kortikal) (Pezawas et al. 1998) als auch Alkohol (Agarzt et al. 1999) und eine Vielzahl von Medikamenten, wie z.B. Neuroleptika (Harrison 1999). Für Paroxetin wird ein Substanzverlust um 19% im Thalamus innerhalb von 12 Wochen angenommen (Gilbert et al. 2000). Eine Therapie mit typischen Neuroleptika ist mit einem größeren Volumen vor allem in den Basalganglien und im Thalamus assoziiert (Gur et al. 1998), bei einer Therapie mit atypischen Neuroleptika soll eine Volumenverringering in den Basalganglien hervorgerufen werden (Scheepers et al. 2001). Einzelnen Autoren zufolge kann generell eine Zunahme an Grauer Substanz durch eine Zunahme der Zellgröße, neuraler oder glialer Zellerneuerung oder sogar durch Veränderungen im Blutfluss oder der interstitiellen Flüssigkeit zustande kommen. Hier besteht noch weiterer Untersuchungsbedarf (May et al. 2007).

Um mit VBM eine valide Aussage treffen zu können, müssen multiple Faktoren beachtet werden. Alle nativen Rohbilder müssen auf demselben MRT-Gerät mit identischen

Einstellungsparametern angefertigt werden, da unterschiedliche Bildakquisition eine Variabilität von Intensität und Geometrie der Bilddaten verursachen kann (Good et al. 2001, Ashburner u. Friston 2000). Ansonsten könnten dadurch entstandene systematische Fehler als Gruppenunterschiede fehlinterpretiert werden. Das MRT-Gerät muss strikten Qualitätskontrollen unterworfen sein. In Bereichen wie dem Hirnstamm und dem Thalamus ist die Differenzierung zwischen Grauer und Weißer Substanz durch verminderten Kontrast schwieriger. Hier könnten Voxel trotz optimaler Auswertungsmethode möglicherweise nicht korrekt klassifiziert werden (Good et al. 2001, Ashburner u. Friston 2000). Sollten hirnstrukturelle Unterschiede zwischen den RLS-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv in diesen Bereichen liegen, so ist nicht auszuschließen, dass diese mittels VBM mit dem gegenwärtigen technischen Stand aufgrund mangelnder Sensitivität nicht erfasst werden können. Ein weiteres Problem betrifft die Partialvolumina. Weil das Modell annimmt, dass alle Voxel nur einen Gewebetyp beinhalten, können Voxel, die verschiedene Gewebetypen enthalten, eventuell nicht korrekt klassifiziert werden. Besonders die Voxel, die sich zwischen Weißer Substanz und Ventrikel befinden, werden fälschlich oft als Graue Substanz klassifiziert (Ashburner u. Friston 2000).

4.2.2. Fehlerquellen durch endogene Varianz

Zwischen den Hirnregionen verschiedener Individuen besteht eine hohe endogene Variabilität (Kennedy 1998). Diese Variabilität hat Auswirkungen auf das Erkennen von strukturellen Unterschieden mit VBM. VBM ist folglich eher insensitiv beim Aufspüren von subtilen Veränderungen in Regionen mit hoher Varianz, während sie eine höhere Sensitivität bezüglich Regionen mit geringerer Varianz aufweist (Good et al. 2001). Wenn sich strukturelle Unterschiede zwischen RLS-Patienten und gesundem Kontrollkollektiv in Bereichen mit hoher endogener Varianz befinden, so könnte es sein, dass diese in VBM-Studien nicht erkannt werden.

4.2.3. Fehlerquellen durch Normalisierung

Nach Bookstein ist die korrekte Normalisierung ein wichtiger Schritt, um eine valide statistische Auswertung durch einen voxelweisen Vergleich zu ermöglichen (Bookstein 2001).

Shen et al. sehen die Transformation des Bildes auf ein Template durch die räumliche Normalisierung als einen entscheidenden Schritt an, um sicher zu stellen, dass homologe Regionen verglichen werden, während interindividuelle Charakteristika erhalten bleiben. Das Template beeinflusst entscheidend die Wahrscheinlichkeit, dass Gruppenunterschiede detektiert werden können. Daher muss ein Template sehr genau an die spezifische Fragestellung und die Studienbedingungen angepasst werden (Shen et al. 2007).

Weiterhin bewegen sich bestimmte Gruppen vermehrt im MRT-Scanner, wie in der vorliegenden Studie möglicherweise RLS-Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung, so dass Bewegungsartefakte resultieren können. Diese können mit der Segmentierung interagieren und so systematische Klassifikationsunterschiede bewirken. Diese systematischen Unterschiede zwischen Gruppen können zwar reale Differenzen widerspiegeln, aber nicht notwendigerweise Veränderungen von Grauer oder Weißer Substanz bedeuten (Mechelli et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde dies durch eine visuelle Inspektion und Beurteilung kontrolliert. Ebenso kann die Untersuchung von Gehirnen mit gravierender Pathologie, die nicht im Template enthalten ist, Schwierigkeiten bereiten (Mechelli et al. 2005, Gitelman et al. 2001). Dies spielt aber für die vorliegende Studie keine Rolle, da entsprechende Läsionen ausgeschlossen wurden (s. auch 2.1).

4.3. Voxel-basierte Morphometrie Ergebnisse

4.3.1. Beteiligung kortikaler Strukturen

In der Untersuchung von 63 RLS-Patienten mittels optimierter VBM konnte eine signifikante Abnahme von Grauer Substanz im primären somatosensorischen Kortex bihemisphärisch mit einer Ausdehnung auf den linken motorischen Kortex festgestellt werden. Diese Ergebnisse geben erstmalig Hinweis auf eine Veränderung der Grauen Substanz im Neokortex, als ein Element im Netzwerk der im ZNS beteiligten Regionen.

Der somatosensorische Kortex findet sich angrenzend an den Sulcus centralis im Gyrus postcentralis des Parietallappens. Die Region umfasst die Brodmann-Areale 3,1 und 2 von

ventral nach dorsal. Die Area 3 liegt am vorderen Abhang des Gyrus postcentralis, während die Area 1 den Kamm bildet und Area 2 den hinteren Abhang des Gyrus postcentralis bildet. Der somatosensorische Kortex ist somatotop gegliedert. Alle sensiblen Zuflüsse stammen aus der kontralateralen Körperhälfte, da alle entsprechenden afferenten Bahnen auf ihrem Weg zum Thalamus vorher zur Gegenseite kreuzen. Sensible, insbesondere Schmerzreize werden wahrscheinlich auf thalamischer Ebene wahrgenommen (McCormick u. Bal 1994), jedoch erfolgt die lokalisatorische Zuordnung, sowie die Differenzierung von Stärke und Art der entsprechenden Sinneswahrnehmung, erst im Gyrus postcentralis (Trepel 1999).

Die Beteiligung kortikaler Regionen wird in pathophysiologischen Konzepten des RLS im Moment kontrovers betrachtet. Es gibt einige Studien, die eine kortikale Beteiligung nicht nachweisen konnten. In neurophysiologischen Studien wurde gezeigt, dass unwillkürliche Bewegungen nicht kortikal initiiert werden. Man stellte fest, dass vor den PLM der RLS-Patienten bei Untersuchungen tagsüber das Bereitschaftspotential fehlte. Es wurde ein subkortikaler oder spinaler Auslöser der unbewusst ausgelösten Bewegung angenommen (Trenkwalder et al. 1993). In einer fMRT-Studie an 19 Patienten mit idiopathischem RLS wurde während der somatosensorischen Symptome in den Beinen eine Aktivierung des Zerebellums und des Thalamus kontralateral, aber keine kortikale Aktivierung gesehen. Während des gemeinsamen Auftretens von PLM und somatosensorischer Symptome wurde zusätzlich eine Aktivierung des Nucleus ruber und des Hirnstammes nahe der Formatio reticularis festgestellt. Man schloss daraus, dass eine Aktivierung von Zerebellum und Thalamus aufgrund der somatosensorischen Missempfindungen auftritt und dass Nucleus ruber und Hirnstamm bei der Generierung von PLM beteiligt sind (Bucher et al. 1997).

Auf der anderen Seite gibt es aber auch zahlreiche Hinweise auf eine kortikale Beteiligung bei RLS. Zuerst ist die enge Beziehung zwischen Thalamuskernen und somatosensorischem Kortex zu nennen. Im Thalamus werden nicht nur sensible Impulse zur Großhirnrinde, sondern auch zahlreiche Integrationsvorgänge sowohl für sensible als auch für motorische Impulse umgeschaltet. Wichtige Thalamusverbindungen bestehen unter anderem zum primären somatosensorischen Kortex (Schmerzlokalisierung), zum limbischen System (affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes), zum Hippocampus (Erinnerung) und zum Hypothalamus (Vegetativum). Der Thalamus spielt durch Filterung

der Afferenzen eine Schlüsselrolle für die Sensorik (McCormick u. Bal 1994). Sowohl somatosensorische Empfindungen als auch Schmerz und dessen Bewertung spielen beim RLS eine Rolle.

In fMRT-Studien konnte eine thalamische Aktivierung während somatosensorischer Symptome gefunden werden (Bucher et al. 1997). Dies kann als eine idiopathische Aktivierung oder als ein sekundäres Phänomen gesehen werden, das durch den sensorischen Input induziert wird (Schattschneider et al. 2004). Schattschneider et al. gehen von einer Dysfunktion im zentralen somatosensorischen System aus, mit einer möglichen Beteiligung des Thalamus (Schattschneider et al. 2004). Über eine Beteiligung der Thalamuskern an der Pathophysiologie des RLS herrscht unter vielen Autoren Einigkeit. Auch wird ein Einfluss der dopaminergen A11 Zellen angenommen, die sich im Mittelhirn befinden und in den somatosensorischen Kortex (sowie ins limbische System, die dorsalen Raphekerne und das Rückenmark) projizieren (Trenkwalder et al. 2005). Der frontale und präfrontale Neokortex sind in die Kontrolle des somatosensorischen, limbischen und motorischen Systems einbezogen. Da A11 Neurone den Ursprung für Kollaterale in den Neokortex bilden, könnte eine Dysfunktion von diesem Weg weitere Veränderungen in der Wahrnehmung von aufsteigenden somatosensorischen Informationen induzieren, und die Unruhe, von der RLS-Patienten berichten, unterstützen (Clemens et al. 2006). In diesem Zusammenhang unterstützen PET- und SPECT-Studien bei RLS-Patienten die Hypothese, dass A11 dopaminerge Neurone und spinale Wege in der Pathophysiologie wichtiger seien als das nigrostriatale System (Wetter et al. 2004). Ebenso könnte die zentrale Schmerz Wahrnehmung beim RLS eine wichtige Rolle spielen (Trenkwalder et al. 2005). In der Studie von Stiasny et al. wurde gezeigt, dass bei RLS-Patienten eine schwere statische mechanische Hyperalgesie auf punktuelle Stimuli vorliegt, jedoch keine Allodynie auf leichte taktile Stimuli. Die Hyperalgesie scheint in der unteren Extremität mehr ausgeprägt als in der oberen. Auch wird diese abends stärker empfunden als morgens, vereinbar mit der zirkadianen Rhythmik des RLS. Die Hyperalgesie kann durch kontinuierliche Dopaminergika-Therapie, nicht aber durch eine Einmalgabe von Dopaminergika, verbessert werden (Stiasny-Kolster et al. 2004). Allerdings kann Dopamin auch bei anderen Erkrankungen die Schmerzempfindungen modulieren.

Für eine Beteiligung des Schmerzsystems spricht auch eine Studie zur Opioid Rezeptorbindung: bei Spiczak et al. korrelierte die Bindung von Diprenorphin mit der Schwere der Symptome, das heißt je schwerer die Erkrankung, desto mehr Erleichterung bewirken endogene Opioide im medialen Schmerzsystem (Spiczak et al. 2005). Eine PET-

Studie von Cervenka mit den Radioliganden [^{11}C]Raclopride und [^{11}C]FLB 457 konnte Veränderungen in der lokalen Rezeptorbindung in kortikalen Bereichen zeigen. Hier war das extrastriatale D₂-Dopaminrezeptor-Bindungspotential im Kortex des anterioren Gyrus cinguli und in der Inselregion bei RLS-Patienten erhöht (Cervenka et al. 2006). Ebenso konnte bei von Spiczak et al., wie oben schon genannt, eine signifikante negative Korrelation nicht nur im Nucleus caudatus und Thalamus, sondern auch im anterioren cingulären Kortex, der Inselregion und im orbitofrontalen Kortex gezeigt werden (von Spiczak 2005). Auch Ferri et al. konnten in ihrer Studie eine kortikale Beteiligung beim RLS zeigen. Sie fanden, dass die bei RLS so oft auftretenden Beinbewegungen im Schlaf von einem komplexen, dynamischen interagierenden System von kortikalen und subkortikalen Mechanismen moduliert zu sein scheinen, die sich gegenseitig beeinflussen (Ferri et al. 2007).

In einer EEG-Studie von Schober et al. (Schober et al. 2004) wurde vermutet, dass eine vermehrte Inhibition des Motorkortex bei RLS-Patienten nötig ist, da dieser gesteigert erregbar ist. Ebenso sind Afferenzen von benachbarten funktionell zusammenhängenden kortikalen Arealen (Hand- und Fußregion) erregungsgesteigert (Schober et al. 2004). Auch in einer Studie von Scalise (Scalise et al. 2004) mit transcranieller Magnetstimulation (TMS) konnte eine signifikante Reduktion der intrakortikalen Inhibition für Fuß- und Handmuskeln nachgewiesen werden.

4.3.2. Wertung und Einordnung der vorliegenden Ergebnisse

Zusätzlich zu diesen bildgebenden Studien deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf strukturelle Veränderungen im somatosensorischen Kortex innerhalb des RLS-assoziierten zentralen Netzwerkes hin, die auch durch die hochsignifikante Korrelation mit dem IRLS und der Krankheitsdauer unterstützt werden. Die Lokalisation dieser neokortikalen Veränderungen ist sehr plausibel, erstens angesichts der klinischen Präsentation des RLS mit dem Leitsymptom der somatosensorischen Missempfindungen und der Kenntnis, dass somatosensorische Informationen durch den Thalamus geleitet und dann vom somatosensorischen Kortex weiter verarbeitet werden. Zweitens ist der Gyrus postcentralis, wie auch der anteriore cinguläre Kortex und die bilaterale Inselregion, zusammen mit dem kontralateralen Thalamus Teil des schmerzverarbeitenden Systems, wie in verschiedenen funktionellen bildgebenden Studien beschrieben (Peyron et al. 2000). Unter Betrachtung der somatotopischen Gliederung des somatosensorischen Kortex kann man

die signifikanten Cluster auf den Homunculus projiziert parasagittal im Bereich der unteren Extremität lokalisieren. Weiterhin kann die Miteinbeziehung von Bereichen des Motorkortex in diese perizentral lokalisierten, strukturellen Veränderungen als ein morphologisches Korrelat für die motorische Unruhe gesehen werden.

Die Volumenabnahme im sensomotorischen Kortex könnte entweder primär eine strukturelle Veränderung in Assoziation mit RLS oder sekundär ein Korrelat der Neuroplastizität der Erkrankung im Verlauf darstellen. Ein wichtiges Argument gegen die zweite Aussage ist die Beobachtung, dass MRT-basierte morphometrische Korrelate von struktureller Anpassung an funktionelle Reorganisation sich in der Regel als eine Zunahme an Grauer Substanz präsentieren (May u. Gaser 2006). Es kann geschlossen werden, dass in der vorliegenden Studie zum ersten Mal eine strukturelle Veränderung des somatomotorischen Kortex bei RLS dokumentiert werden konnte, die in weiteren Studien über die Gehirnmorphologie an genetisch definierten oder sogar noch nicht symptomatischen RLS-Patienten weiter untersucht werden sollte. Die Gehirnstruktur ist wahrscheinlich von individuellen genetischen Unterschieden beeinflusst, weshalb es eine Möglichkeit ist, genetische Merkmale zu untersuchen und nach Interferenzen mit dem Phänotyp zu suchen (May u. Gaser 2006). Deshalb wäre bei RLS, einer Erkrankung mit variablem Phänotyp, eine Differenzierung nach dem Genotyp sinnvoll. Dadurch könnte es gelingen, primäre und sekundäre Veränderungen bei RLS zu differenzieren und morphologische Korrelate im Verlauf der Erkrankung sichtbar zu machen. Ebenso könnte man in longitudinalen Studien eventuell einen Krankheitsverlauf oder eine relative Tendenz von zerebralen morphometrischen Veränderungen darstellen.

Es ist nicht auszuschließen, dass die dopaminerge Therapie Auswirkungen auf die gefundenen Ergebnisse hat, da die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung Dopaminergika einnahmen. Ebenso wurde die Erhebung des IRLS durch Medikamenteneffekte beeinflusst. Infolge der medikamentösen Behandlung wurde eine geringere Beschwerdeintensität angegeben; bei wenigen Patienten waren die Symptome fast vollständig rückläufig. In einer neueren Studie von Hornyak et al. wurden 14 Patienten mit idiopathischem RLS ohne Medikation mittels VBM untersucht. Hier konnte eine diskrete Erhöhung der Dichte im ventralen Hippocampus sowie im mittleren orbitofrontalen Gyrus gefunden werden. Da in dieser Studie vor allem noch nie behandelte Patienten untersucht wurden, vermuteten Hornyak et al., dass die Ergebnisse anderer Studien möglicherweise medikamentenbeeinflusst seien. Ebenso könnten die Unterschiede aber auch auf unterschiedlichen Studienprotokollen beruhen (Hornyak et al. 2007).

4.3.3. Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Es bleibt die Frage, warum diese Veränderungen in früheren bildgebenden Studien nicht beobachtet wurden. Erstens waren die meisten dieser Studien ROI-basierte Studien mit dem Fokus auf subkortikale Strukturen (Wetter et al. 2004). Zweitens haben diese Studien mit parametrischem Design funktionelle Techniken (wie Liganden-Bildgebung) angewandt, die ein limitiertes räumliches Auflösungsvermögen haben, und so also nicht unbedingt die Korrelate der hier vorliegenden Ergebnisse aufzeigen konnten. Die Forschung mit hochauflösendem MRT kann als ein adäquater Ansatz gesehen werden, um kortikale Veränderungen auf Gruppenebene zu detektieren. Offensichtlich jedoch stehen die Ergebnisse in Konflikt mit den Ergebnissen von Etgen et al.. In deren Studie wurde eine RLS-assozierte Erhöhung der Dichte von Grauer Substanz im Thalamus gefunden (Etgen et al. 2005). Diese Diskrepanz kann am wahrscheinlichsten durch methodische Unterschiede erklärt werden, da diese Studie mit einer klassischen VBM-Methode als eine Zusammenfassung (conjunction analysis) von zwei unabhängigen Patientengruppen ausgewertet wurde, während die vorliegende Studie an einem Zentrum mit einer insgesamt größeren Patientengruppe durchgeführt wurde. Die Vergleichbarkeit von VBM-Studien aus unterschiedlichen Zentren wird in der Literatur angezweifelt (May u. Gaser 2006). Außerdem könnten die diskreten Ergebnisse die Heterogenität des RLS widerspiegeln. RLS kann als eine Erkrankung im Fluss angesehen werden mit einem möglicherweise anderen morphologischen Korrelat nach wenigen Jahren Krankheitsdauer als nach Jahrzehnte während der Krankheit. In der vorliegenden Studie betrug die Krankheitsdauer durchschnittlich 20,4 Jahre, bei Etgen et al. waren es 11,4 Jahre und 19,2 Jahre in den beiden untersuchten Gruppen. Somit ist die durchschnittliche Krankheitsdauer in der vorliegenden Studie viel höher und die Vergleichbarkeit dadurch eventuell eingeschränkt.

Zusammenfassend leisten die vorliegenden Ergebnisse einen wesentlichen Beitrag zu pathophysiologischen Konzepten des RLS und das Spektrum von beteiligten Strukturen neben Thalamus, Basalganglien, infratentoriellen Strukturen und Rückenmark dadurch erweitern, dass sie in vivo die Beteiligung des sensomotorischen Neokortex an der Pathoanatomie und Pathophysiologie nahe legen.

5. Zusammenfassung

Das Syndrom der unruhigen Beine (RLS) ist eine schon sehr lange bekannte Erkrankung, deren Pathophysiologie noch nicht ausreichend verstanden ist. Um ein besseres Verständnis der Mechanismen des RLS zu erlangen, wurde in der vorliegenden Studie eine homogene RLS-Patienten Gruppe mittels optimierter Voxel-basierter Morphometrie (VBM) untersucht. Die aus der Phänomenologie abgeleitete *a priori*-Hypothese lautete, dass sensomotorische und schmerzverarbeitende kortikale Areale auf Gruppenebene Volumenveränderungen aufweisen.

Von 67 untersuchten Patienten wurden 4 Patienten aufgrund zerebraler Veränderungen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, so dass Daten von 45 Frauen und 18 Männern ausgewertet wurden. Mit Ausnahme von drei Patienten wurden alle medikamentös mit L-Dopa, Dopaminagonisten (DA) oder Opioiden behandelt. Alle erfüllten die RLS Hauptkriterien gemäss der International RLS Study Group (IRLSSG). Nach der Beurteilungsskala der Internationalen Restless Legs Syndrom Arbeitsgruppe (IRLS) wurden die Beschwerden von 3% der untersuchten Patienten als mild, von 12,7% als mäßig, von 47,6% als schwer und von 36,5% als sehr schwer eingeordnet.

Es wurden hochauflösende dreidimensionale Magnetresonanztomographie (MRT)-Datensätzen des Gehirns akquiriert und computerbasiert mittels optimierter Voxel-basierter Morphometrie (VBM) zur Detektierung volumengeminderter zerebraler Areale analysiert, im Vergleich zu denen eines gesunden Kontrollkollektivs. Hierzu wurde eine Kovarianzanalyse mittels der Statistical Parametric Mapping (SPM) voxelweise verwendet.

Es zeigte sich eine regionale Verminderung von Grauer Substanz ($p < 0,05$, korrigiert, SVC). Die Voxel-Cluster mit signifikant verminderter Dichte von Grauer Substanz waren im primären somatosensorischen Kortex bihemisphärisch, mit größerer Ausdehnung in der linken Hemisphäre, sowie im linken primären motorischen Kortex (Gyrus präcentralis) lokalisiert. Die Ergebnisse waren mit dem IRLS und der Krankheitsdauer korreliert.

In der Literatur wird eine kortikale Beteiligung derzeit kontrovers gesehen, ist jedoch plausibel, da somatosensorische Information durch die Thalamuskern zum somatosensorischen Kortex geleitet werden. Ebenso bedeutend ist die Verbindung zwischen den dopaminergen A11 Zellen und dem Kortex. Des weiteren ist der Gyrus postcentralis auch Teil des schmerzverarbeitenden Systems, das bei RLS funktionell verändert zu sein scheint. Die signifikanten Cluster projizieren sich im Homunculus des

somatosensorischen Kortex auf die unteren Extremitäten, also der hauptsächlich betroffenen Körperregion. Außerdem könnte eine Beteiligung der motorischen kortikalen Areale als ein Korrelat für die motorische Unruhe bei RLS angesehen werden. Die Volumenveränderungen könnten entweder primäre strukturelle Veränderungen in Assoziation mit RLS (im Sinne einer Wertung als neurodegenerative Erkrankung) oder ein sekundäres Korrelat der Neuroplastizität im Krankheitsverlauf darstellen.

Die vorliegenden Ergebnisse können einen wesentlichen Beitrag zu pathophysiologischen Konzepten des RLS leisten und verbreitern das Spektrum der beteiligten Strukturen neben Thalamus, Basalganglien, infratentoriellen Strukturen und Rückenmark, indem sie in vivo Beweise für die Beteiligung des somatomotorischen Neokortex in seiner Pathoanatomie bzw. der Pathophysiologie liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Abele, M., Bürk, K., Laccone, F., Dichgans, J. and Klockgether, T. (2001). Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J. Neurol.* 248, 311-314.
2. Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, RR., Kerich, MJ. and Hommer, DW. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 356-363.
3. Allen, RP. and Earley, CJ. (2000). Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.* 1, 11-19.
4. Allen, RP. and Earley, CJ. (2001). Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 18, 128-147.
5. Allen, RP., Picchietti, D., Hening, W., Trenkwalder, C., Walters, A., Montplaisir, J. (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4, 101-119.
6. Allen, RP. (2007). Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am. J. Med.* 120, 13-21.
7. Ashburner, J. and Friston, KJ. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 7, 254-266.
8. Ashburner, J. and Friston, KJ. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805-821.
9. Ashburner, J. and Friston, KJ. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14, 1238-1243.
10. Atkinson, MJ., Allen, RP., DuChane, J., Murray, C., Kushida, C., Roth, T. (2004). 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.
11. Auger, C., Montplaisir, J. and Duquette, P. (2005). Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 65, 1652-1653.
12. Aukerman, MM., Aukerman, D., Bayard, M., Tudiver, F., Thorp, L. and Bailey, B. (2006). Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 19, 487-493.

13. Bassetti, CL., Mauerhofer, D., Gugger, M., Mathis, J. and Hess, CW. (2001). Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur. Neurol.* 45, 67-74.
14. Berger, K., Luedemann, J., Trenkwalder, C., John, U. and Kessler, C. (2004). Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch. Intern. Med.* 164, 196-202.
15. Bonati, MT., Ferini-Strambi, L., Aridon, P., Oldani, A., Zucconi, M. and Casari, G. (2003). Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 126, 1485-1492.
16. Bookstein, FL. (2001). "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 14, 1454-1462.
17. Brett, M., Johnsrude, IS. and Owen, AM. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 243-249.
18. Bucher, SF., Trenkwalder, C. and Oertel, WH. (1996). Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 94, 145-150.
19. Bucher, SF., Seelos, KC., Oertel, WH., Reiser, M. and Trenkwalder, C. (1997). Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann. Neurol.* 41, 639-645.
20. Buskova, J., Vaneckova, M., Sonka, K., Seidl, Z. and Nevsimalova, S. (2006). Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol. Lett.* 27, 769-772.
21. Cervenka, S., Pålhagen, SE., Comley, RA., Panagiotidis, G., Cselényi, Z., Matthews, JC., Lai, RY., Halldin, C. and Farde, L. (2006). Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 129, 2017-2028.
22. Chaim, TM., Duran, FLS., Uchida, RR., Périco, CAM., de Castro, CC. and Busatto, GF. (2007). Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psychiatry Res* 154, 59-68.
23. Chen, S., Ondo, WG., Rao, S., Li, L., Chen, Q. and Wang, Q. (2004). Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am. J. Hum. Genet.* 74, 876-885.
24. Chouinard, PA. and Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist* 12, 143-152.

25. Clemens, S. and Hochman, S. (2004). Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 24, 11337-11345.
26. Clemens, S., Rye, D. and Hochman, S. (2006). Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 67, 125-130.
27. Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Sequeira, A., Verner, A. and Rouleau, GA. (2001). Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am. J. Hum. Genet.* 69, 1266-1270.
28. Draganski, B., Geisler, P., Hajak, G., Schuierer, G., Bogdahn, U., Winkler, J. and May, A. (2002). Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat. Med.* 8, 1186-1188.
29. Duning, T., Kloska, S., Steinsträter, O., Kugel, H., Heindel, W. and Knecht, S. (2005). Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 64, 548-550.
30. Earley, CJ., Allen, RP., Beard, JL. and Connor, JR. (2000). Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J. Neurosci. Res.* 62, 623-628.
31. Eisensehr, I., Wetter, TC., Linke, R., Noachtar, S., von Lindeiner, H., Gildehaus, FJ., Trenkwalder, C. and Tatsch, K. (2001). Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 57, 1307-1309.
32. Etgen, T., Draganski, B., Ilg, C., Schröder, M., Geisler, P., Hajak, G., Eisensehr, I., Sander, D. and May, A. (2005). Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 24, 1242-1247.
33. Ferri, R., Zucconi, M., Rundo, F., Spruyt, K., Manconi, M. and Ferini-Strambi, L. (2007). Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol* 118, 438-448.
34. Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y., Verger, K., Masramon, X. and Hernandez, G. (2002). Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 59, 1573-1579.
35. Gaser, C (2006), Morphometrie. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/pdf-files/Gaser-Morphometrie.pdf>.
36. Gemignani, F. and Marbini, A. (2002). Restless legs syndrome and peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 72, 555.

37. Gilbert, AR., Moore, GJ., Keshavan, MS., Paulson, LA., Narula, V., Mac Master, FP., Stewart, CM. and Rosenberg, DR. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 449-456.
38. Gitelman, DR., Ashburner, J., Friston, KJ., Tyler, LK. and Price, CJ. (2001). Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis. *Neuroimage* 13, 623-631.
39. Good, CD., Johnsrude, IS., Ashburner, J., Henson, RN., Friston, KJ. and Frackowiak, RS. (2001a). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21-36.
40. Good, CD., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, RN., Friston, KJ. and Frackowiak, RS. (2001b). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 685-700.
41. Good, CD., Scahill, RI., Fox, NC., Ashburner, J., Friston, KJ., Chan, D., Crum, WR., Rossor, MN. and Frackowiak, RSJ. (2002). Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 17, 29-46.
42. Gur, RE., Maany, V., Mozley, PD., Swanson, C., Bilker, W. and Gur, RC. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155, 1711-1717.
43. Haba-Rubio, J., Staner, L., Petiau, C., Erb, G., Schunck, T. and Macher, JP. (2005). Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 76, 1009-1010.
44. Happe, S. and Trenkwalder, C. (2004). Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 18, 27-36.
45. Harrison, PJ. (1999). The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr. Res.* 40, 87-99.
46. Hening, WA. and Allen, RP. (2003). Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures. *Sleep Med.* 4, 95-97.
47. Hening, WA., Allen, RP., Thanner, S., Washburn, T., Heckler, D., Walters, AS. and Earley, CJ. (2003). The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. *Sleep Med.* 4, 137-141.

48. Hening, WA., Allen, RP., Earley, CJ., Picchietti, DL., Silber, MH. (2004). An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 27, 560-583.
49. Hening, WA. (2004). Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 285-292.
50. Hornyak, M., Kopasz, M., Berger, M., Riemann, D. and Voderholzer, U. (2005). Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry* 66, 1139-1145.
51. Hornyak, M., Ahrendts, JC., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Voderholzer, U., Feige, B. and van Elst, LT. (2007). Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 9, 22-26.
52. Högl, B., Kiechl, S., Willeit, J., Saletu, M., Frauscher, B., Seppi, K., Müller, J., Rungger, G., Gasperi, A., Wenning, G. and Poewe, W. (2005). Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 64, 1920-1924.
53. Kassubek, J., Juengling, FD., Hellwig, B., Spreer, J. and Lücking, CH. (2002). Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci. Lett.* 323, 29-32.
54. Kassubek, J., Juengling, FD., Ecker, D. and Landwehrmeyer, GB. (2005). Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb. Cortex* 15, 846-853.
55. Kassubek, J., Unrath, A., Huppertz, H., Lulé, D., Ethofer, T., Sperfeld, A. and Ludolph, AC. (2005). Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 6, 213-220.
56. Kassubek, J. (2007). Improved screening for a widespread disorder with therapeutic options: restless legs syndrome. *Eur. J. Neurol.* 14, 951.
57. Kemlink, D., Polo, O., Montagna, P., Provini, F., Stiasny-Kolster, K., Oertel, W., de Weerd, A., Nevsimalova, S., Sonka, K., Högl, B., Frauscher, B., Poewe, W., Trenkwalder, C., Pramstaller, PP., Ferini-Strambi, L., Zucconi, M., Konofal, E., Arnulf, I., Hadjigeorgiou, GM., Happe, S. (2007). Family-based association study of the restless legs syndrome loci 2 and 3 in a European population. *Mov. Disord.* 22, 207-212.

58. Kubicki, M., Shenton, ME., Salisbury, DF., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, FA. and McCarley, RW. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 17, 1711-1719.
59. Kushida, CA. (2007). Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am. J. Med.* 120, S4-S12.
60. Lavigne, GJ. and Montplaisir, JY. (1994). Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 17, 739-743.
61. Lee, KA., Zaffke, ME. and Baratte-Beebe, K. (2001). Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 10, 335-341.
62. Levchenko, A., Provost, S., Montplaisir, JY., Xiong, L., St-Onge, J., Thibodeau, P., Rivière, JB., Desautels, A., Turecki, G., Dubé, MP. and Rouleau, GA. (2006). A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 67, 900-901.
63. Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A., Economou, NT., Cesnik, E., Mollica, G. and Granieri, E. (2004). Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 305-308.
64. Manconi, M., Fabbrini, M., Bonanni, E., Filippi, M., Rocca, M., Murri, L. and Ferini-Strambi, L. (2007). High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 14, 534-539.
65. May, A. and Gaser, C. (2006). Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr. Opin. Neurol.* 19, 407-411.
66. May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, DJ., Friston, KJ., Frackowiak, RS. and Goadsby, PJ. (1999). Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat. Med.* 5, 836-838.
67. May, A., Hajak, G., Gänssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T. and Eichhammer, P. (2007). Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb. Cortex* 17, 205-210.
68. McCormick, DA. and Bal, T. (1994). Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 550-556.
69. Mechelli, A., Price, C., Friston, K. and Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imaging Rev* 1, 105-113 .

70. Mechelli, A., Friston, KJ., Frackowiak, RS. and Price, CJ. (2005). Structural covariance in the human cortex. *J. Neurosci.* 25, 8303-8310.
71. Michaud, M., Chabli, A., Lavigne, G. and Montplaisir, J. (2000). Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 15, 289-293.
72. Michaud, M., Soucy, J., Chabli, A., Lavigne, G. and Montplaisir, J. (2002). SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J. Neurol.* 249, 164-170.
73. Molnar, MZ., Fornadi, K. and Shapiro, CM. (2006). Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Drugs Today* 42, 587-598.
74. Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., Lavigne, G., Lapierre, O. and Lespérance, P. (1997). Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov. Disord.* 12, 61-65.
75. Mrowka, M., Jöbges, M., Berding, G., Schimke, N., Shing, M. and Odin, P. (2005). Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome. *J Neural Transm* 112, 693-701.
76. Mummery, CJ., Patterson, K., Price, CJ., Ashburner, J., Frackowiak, RS. and Hodges, JR. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann. Neurol.* 47, 36-45.
77. Nardone, R., Ausserer, H., Bratti, A., Covi, M., Lochner, P., Marth, R. and Tezzon, F. (2006). Cabergoline reverses cortical hyperexcitability in patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 114, 244-249.
78. O'Keefe, ST., Gavin, K. and Lavan, JN. (1994). Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 23, 200-203.
79. Oertel, WH., Benes, H., Bodenschatz, R., Peglau, I., Warmuth, R., Happe, S., Geisler, P., Cassel, W., Leroux, M., Kohlen, R. and Stiasny-Kolster, K. (2006). Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 67, 1040-1046.
80. Oertel, WH., Stiasny-Kolster, K., Bergtholdt, B., Hallström, Y., Albo, J., Leissner, L., Schindler, T., Koester, J., Reess, J. (2007). Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov. Disord.* 22, 213-219.

81. Ondo, WG., Dat Vuong, K., Khan, H., Atassi, F., Kwak, C. and Jankovic, J. (2001). Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57, 1392-1396.
82. Ondo, WG., Vuong, KD. and Jankovic, J. (2002). Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch. Neurol.* 59, 421-424.
83. Paulus, W. and Trenkwalder, C. (2006). Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 5, 878-886.
84. Peyron, R., Laurent, B. and García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30, 263-288.
85. Pezawas, LM., Fischer, G., Diamant, K., Schneider, C., Schindler, SD., Thurnher, M., Ploechl, W., Eder, H. and Kasper, S. (1998). Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res* 83, 139-147.
86. Picchietti, D. and Winkelman, JW. (2005). Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 28, 891-898.
87. Pichler, I., Marroni, F., Volpato, CB., Gusella, JF., Klein, C., Casari, G., De Grandi, A. and Pramstaller, PP. (2006). Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 716-723.
88. Polydefkis, M., Allen, RP., Hauer, P., Earley, CJ., Griffin, JW. and McArthur, JC. (2000). Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 55, 1115-1121.
89. Puri, BK., Lewis, HJ., Saeed, N. and Davey, NJ. (1999). Volumetric change of the lateral ventricles in the human brain following glucose loading. *Exp. Physiol.* 84, 223-226.
90. Rijsman, RM., Stam, CJ. and de Weerd, AW. (2005). Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 116, 204-210.
91. Rothdach, AJ., Trenkwalder, C., Haberstock, J., Keil, U. and Berger, K. (2000). Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 54, 1064-1068.

92. Ruottinen, HM., Partinen, M., Hublin, C., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O. and Rinne, JO. (2000). An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 54, 502-504.
93. Saletu, M., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G., Prause, W., Semler, B., Zoghiami, A., Gruber, G., Hauer, C. and Saletu, B. (2001). Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 11, 153-161.
94. Scales, W., Vander, A., Brown, M. and Kluger, M. (1988). Human circadian rhythmus in temperature, trace metals, and blood variables. *J. Appl. Physiol.* 65, 1840-1846.
95. Scalise, A., Cadore, IP. and Gigli, GL. (2004). Motor cortex excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 393-396.
96. Schattschneider, J., Bode, A., Wasner, G., Binder, A., Deuschl, G. and Baron, R. (2004). Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J. Neurol.* 251, 977-982.
97. Scheepers, FE., de Wied, CC., Hulshoff Pol, HE., van de Flier, W., van der Linden, JA. and Kahn, RS. (2001). The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 24, 47-54.
98. Schober, T., Wenzel, K., Feichtinger, M., Schwingenschuh, P., Strebel, A., Krausz, G. and Pfurtscheller, G. (2004). Restless legs syndrome: changes of induced electroencephalographic beta oscillations-an ERD/ERS study. *Sleep* 27, 147-150.
99. Sell, LA., Morris, J., Bearn, J., Frackowiak, RS., Friston, KJ. and Dolan, RJ. (1999). Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1042-1048.
100. Sevim, S., Dogu, O., Camdeviren, H., Bugdayci, R., Sasmaz, T., Kaleagasi, H., Aral, M. and Helvacı, I. (2003). Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61, 1562-1569.
101. Shen, S., Szameitat, AJ. and Sterr, A. (2007). VBM lesion detection depends on the normalization template: a study using simulated atrophy. *Magn Reson Imaging* 25, 1385-1396.
102. Sperfeld, A., Unrath, A. and Kassubek, J. (2007). Restless legs syndrome in hereditary spastic paraparesis. *Eur. Neurol.* 57, 31-35.

103. von Spiczak, S., Whone, AL., Hammers, A., Asselin, M., Turkheimer, F., Tings, T., Happe, S., Paulus, W., Trenkwalder, C. and Brooks, DJ. (2005). The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 128, 906-917.
104. Staedt, J., Stoppe, G., Kögler, A., Riemann, H., Hajak, G., Munz, DL., Emrich, D. and Rüther, E. (1995). Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245, 8-10.
105. Stiasny-Kolster, K., Magerl, W., Oertel, WH., Möller, JC. and Treede, R. (2004). Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 127, 773-782.
106. Stiasny-Kolster, K., Kohnen, R., Möller, JC., Trenkwalder, C. and Oertel, WH. (2006). Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 21, 1333-1339.
107. Strang, RR. (1967). The symptom of restless legs. *Med. J. Aust.* 1, 1211-1213.
108. Tan, EK., Lum, SY. and Wong, MC. (2002). Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 196, 33-36.
109. Tan, E., Seah, A., See, S., Lim, E., Wong, M. and Koh, K. (2003). Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov. Disord.* 61, 1562-1569.
110. Tings, T., Baier, PC., Paulus, W. and Trenkwalder, C. (2003). Restless Legs Syndrome induced by impairment of sensory spinal pathways. *J. Neurol.* 250, 499-500.
111. Tittgenmeyer, M. and von Cramon, D. (2004). MRT-basierte Morphometrie. *Nervenarzt* 75, 1172-1178.
112. Trenkwalder, C. and Paulus, W. (2004). Why do restless legs occur at rest?-- pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol* 115, 1975-1988.
113. Trenkwalder, C., Bucher, SF., Oertel, WH., Proeckl, D., Plendl, H. and Paulus, W. (1993). Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 95-103.
114. Trenkwalder, C., Seidel, VC., Gasser, T. and Oertel, WH. (1996). Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 11, 389-394.

115. Trenkwalder, C., Paulus, W. and Walters, AS. (2005). The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 4, 465-475.
116. Trenkwalder, C., Benes, H., Grote, L., Happe, S., Högl, B., Mathis, J., Saletu-Zyhlarz, GM., Kohnen, R. (2007). Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov. Disord.* 22, 696-703.
117. Trepel, M. *Neuroanatomie*. Urban und Fischer, München, Jena, S. 126-128; S. 213-214, 1999.
118. Tunç, T., Karadağ, YS., Doğulu, F. and Inan, LE. (2007). Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov. Disord.* 22, 627-631.
119. Turjanski, N., Lees, AJ. and Brooks, DJ. (1999). Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 52, 932-937.
120. Ulfberg, J., Nyström, B., Carter, N. and Edling, C. (2001). Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov. Disord.* 16, 1159-1163.
121. Unrath, A. and Kassubek, J. (2006). Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: a lesion study. *Mov. Disord.* 21, 2027-2028.
122. Walters, AS., Wagner, ML., Hening, WA., Grasing, K., Mills, R., Chokroverty, S. and Kavey, N. (1993). Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 16, 327-332.
123. Walters, AS., Winkelmann, J., Trenkwalder, C., Fry, JM., Kataria, V., Wagner, M., Sharma, R., Hening, W. and Li, L. (2001). Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov. Disord.* 16, 1105-1109.
124. Walters, AS., LeBrocq, C., Dhar, A., Hening, W., Rosen, R., Allen, RP., Trenkwalder, C. (2003). Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 4, 121-132.
125. Wenning, GK., Kiechl, S., Seppi, K., Müller, J., Högl, B., Saletu, M., Rungger, G., Gasperi, A., Willeit, J. and Poewe, W. (2005). Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 4, 815-820.
126. Wetter, TC., Eisensehr, I. and Trenkwalder, C. (2004). Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 401-406.

127. Winkelmann, J., Wetter, TC., Collado-Seidel, V., Gasser, T., Dichgans, M., Yassouridis, A. and Trenkwalder, C. (2000). Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23, 597-602.
128. Winkelmann, J., Prager, M., Lieb, R., Pfister, H., Spiegel, B., Wittchen, H., Holsboer, F., Trenkwalder, C. and Ströhle, A. (2005). "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J. Neurol.* 252, 67-71.
129. 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, CG., Paulus, W., Peglau, I., Eisensehr, I., Montplaisir, J., Turecki, G. (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 39, 1000-1006.
130. Woermann, FG., Free, SL., Koepp, MJ., Ashburner, J. and Duncan, JS. (1999). Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter--A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage* 10, 373-384.
131. Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S. and Pezzoli, G. (2007). Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 356, 39-46.
132. Zucconi, M. and Ferini-Strambi, L. (2004). Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 293-299.
133. Zucconi, M., Manconi, M. and Ferini Strambi, L. (2007). Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurol. Sci.* 28 Suppl 1, S47-52.

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) 500-50981

Fax: (0731) 500-50982

Ulm, xx.xx.xxxx

PATIENTEN-INFORMATION ÜBER DIE KERNSPINTOMOGRAPHIE-STUDIE BEI RESTLESS-LEGS - SYNDROM

Worum geht es?

Sie wurden gefragt, ob Sie bereit wären, an einer kernspintomographischen Untersuchung teilzunehmen. Sie leiden an einem Restless-legs - Syndrom (RLS). Die Ursache der Erkrankung ist noch nicht verstanden. Es wird vermutet, dass bei dieser Erkrankung eine Störung von Botenstoffen in bestimmten Gebieten des Gehirns vorliegt. Man nimmt an, daß bei RLS manche Regionen des Gehirnes in ihrer Zusammensetzung (Struktur) verändert sind. Die Forschung auf diesem Gebiet hat sich zum Ziel gesetzt, zukünftig folgende Fragestellungen zu bearbeiten: (1) Suche nach dem Verteilungsmuster der bei RLS veränderten Gehirn-Regionen und (2) Suche nach einem biologischen Marker (z.B. Form- oder Größenveränderungen umschriebener Hirnregionen), der in einem direkten Zusammenhang mit den RLS-Krankheitssymptomen steht. Solches Wissen könnte helfen, Einsichten in die Krankheitseinstehung zu gewinnen und hieraus Behandlungsansätze, die den Krankheitsverlauf begünstigen und/oder den Krankheitsverlauf beeinflussen können, abzuleiten.

Die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt ist freiwillig. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis widerrufen.

Was möchten wir von Ihnen?

Mit einem einmaligen zeitlichen Aufwand in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm im Rehabilitationskrankenhaus Ulm (RKU) von ca. 60 Minuten möchten wir zum einen eine standardisierte Befragung, zum anderen eine klinische neurologische Untersuchung, wie sie Sie von Ihren Ambulanzvorstellungen kennen, durchführen. Zudem erfolgt eine kernspintomographische Untersuchung des Kopfes (Zeitdauer innerhalb des Kernspin-Gerätes ca. 15 min.), 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.

Was geschieht mit den erfassten Daten?

Die erfragten und klinischen Daten werden teilweise in einem Skalenwert zusammen gefasst, der den Schweregrad der Krankheitserscheinungen abbildet.

Die Kernspindaten dienen ausschließlich Forschungszwecken und keinen diagnostischen Zwecken. 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 unerwarteterweise 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 einer anonymisierten 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 Ihrem behandelnden Arzt/Ärztin Ihre Identität oder kann sie zurückverfolgen.

Wozu nützen diese Untersuchung?

Von den Ergebnissen dieser kernspintomographischen Untersuchungen können Sie keinen Nutzen für sich selbst erwarten. Diese Ergebnisse können helfen, die bei Ihnen vorliegende Krankheit besser zu verstehen und auf dem Weg zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien voranzukommen. 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 Proben und Daten vernichtet. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

Erreichbarkeit des Studienarztes

Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie tagsüber Herrn OA PD Dr. med. Kassubek unter der Telefonnummer 0731-177-5210 oder Herrn Unrath unter der Telefonnummer 0731-177-5219 erreichen.

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 behandelnden Arzt,

Dr. unter Tel.anzusprechen

Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum - Poliklinik für Neurologie, D-89070 Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph
 Oberer Eselsberg 45
 89081 Ulm
 Anmeldung: (0731) 500-50981
 Fax: (0731) 500-50982
 Ulm, xx.xx.xxxx

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR PATIENTEN

zur Teilnahme an der Kernspintomographie-Studie bei Restless-legs - Syndrom

Titel der Studie: Restless-legs - Syndrom: Untersuchung der zerebralen Morphologie mittels kernspintomographischer voxel-basierter Morphometrie (VBM) bei Patienten im Erwachsenenalter.

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 willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
 Name des Patienten

.....
 Ort, Datum
 Patienten

.....
 Unterschrift der Patientin/des

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
 Patienten

.....
 Unterschrift der Patientin/des

.....
 Ort, Datum

.....
 Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum - Poliklinik für Neurologie, D-89070 Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Anmeldung: (0731) 500-50981
Fax: (0731) 500-50982
Ulm, 30.09.2007

Fragebogen zur Studie mit dem Titel:

Restless-legs - Syndrom: Untersuchung der zerebralen Morphologie mittels kernspintomographischer voxel-basierter Morphometrie (VBM) bei Patienten im Erwachsenenalter

Name: _____ **Geburtsdatum:** _____

Vorname: _____ **Geschlecht:** m / w

Datum:

In welchem Alter traten die Symptome erstmalig auf?

Nehmen Sie derzeit Medikamente ein? Wenn ja, welche und in welcher Dosierung?

Bitte beantworten Sie folgende Fragen jeweils mit ja oder nein!

- Haben Sie Missempfindungen in Armen oder Beinen wie z.B. Kribbeln, Reißen, Jucken, Brennen, Krämpfe oder Schmerzen? ja / nein
- Verspüren Sie einen Drang die Arme oder Beine wegen Missempfindungen in diesen zu bewegen? ja / nein
- Bewegen Sie sich, um die Missempfindung zu lindern, indem Sie z.B. herumgehen, sich im Bett umdrehen, oder reiben bzw. massieren Sie die Beine? ja / nein
- Sind die Symptome in Ruhe schlimmer und werden zumindest kurzzeitig durch Aktivität gemildert? ja / nein
- Werden die Symptome gegen Abend oder nachts schlimmer? ja / nein
- Sind die Beschwerden so stark, dass durch Aktivität keine Erleichterung möglich ist? ja / nein

- Leiden Sie unter Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit? ja / nein
- Haben Sie periodische Bewegungen der Arme und Beine im Schlaf? ja / nein
- Haben Sie unwillkürliche Bewegungen der Beine im Wachzustand und in Ruhe? ja / nein
- Haben Sie direkte Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) die auch unter RLS leiden? ja / nein
- Haben sich Ihre Beschwerden unter einer Dopaminergikatherapie (Restex, Madopar, Nacom, Cabaseril, Parkotil, Sifrol, Requip u.a.) verbessert? ja / nein / nicht versucht

Für die folgenden Fragen ist jeweils eine Skala von 0 bis 4 angegeben, wobei 0 keine Beschwerden, 1 leichte, 2 mäßige, 3 starke und 4 sehr starke Beschwerden bedeutet.

Bitte geben Sie auf der Skala jeweils an, was am ehesten für Sie zutrifft:

Wie stark sind Ihre Beschwerden normalerweise in Armen oder Beinen am ehesten?

keine	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie stark ist Ihr Bewegungsdrang bei RLS-Symptomen normalerweise?

kein	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie viel Erleichterung Ihrer RLS-Symptome bringt Ihnen Bewegung?

keine	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie stark schätzen Sie die Beeinträchtigung Ihres Schlafes in der Nacht ein (Ein- oder Durchschlafstörungen)?

keine	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie stark ist Ihre Tagesmüdigkeit oder Erschöpfung wegen der RLS-Symptome?

keine	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie belastend ist RLS für Sie insgesamt?

gar nicht	0	1	2	3	4	sehr

Wie oft haben Sie RLS-Symptome?

Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Tage (d) mit RLS-Symptomen pro Woche (wo).

nie	0	1	2	3	4	sehr oft
	0d/wo	≤1d/wo	2-3d/wo	4-5d/wo	6-7d/wo	

Wenn Sie an einem durchschnittlichen Tag RLS-Symptome/-Beschwerden haben, wie belastend sind diese normalerweise?

Die Angaben beziehen sich auf die Dauer der RLS-Symptome in 24 Stunden (h).

keine	0	1	2	3	4	sehr stark
	0h/24h	<1h/24h	1-3h/24h	3-8h/24h	8-24h/24h	

Wie stark ist der Einfluss Ihrer RLS-Symptome auf Ihr tägliches Leben, z.B. im Hinblick auf ein zufriedenstellendes Leben in der Familie, zu Hause, bei der Arbeit, im Sozialleben oder der Schule?

kein	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie stark wird Ihre Stimmung durch die RLS-Symptome beeinflusst, so dass Sie z.B. ärgerlich, deprimiert, traurig, ängstlich, reizbar oder nervös werden?

gar nicht	0	1	2	3	4	sehr stark

Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden in der vergangenen Woche insgesamt?

keine	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr stark

Welche anderen Erkrankungen sind bei Ihnen bekannt?

Eisenmangel	
Niereninsuffizienz / Dialyse	
Diabetes mellitus	
Polyneuropathie	
Rheumatoide Arthritis	

Andere:

Waren die Beschwerden während einer früheren Schwangerschaft aufgetreten oder verstärkt?

nein	0	1	2	3	4	sehr stark

trifft nicht zu (keine frühere Schwangerschaft)	
---	--

Wie stark haben sich die Symptome gebessert, seit Sie Medikamente einnehmen?

gar nicht	0	1	2	3	4	sehr stark

trifft nicht zu (keine Medikamenteneinnahme)	
--	--

Wie würden Sie die Missempfindungen in Armen/Beinen am ehesten beschreiben?

Juckreiz	
Brennen	
Schmerz	
Kribbeln	
Krämpfe	
Reißen	
Spannungsgefühl	
Kälte-/Hitzeempfinden	

Andere: _____

Welche Körperteile sind bei Ihnen von RLS betroffen?

Arme	
Beine	

Andere (z.B. Hüfte, Stamm, Gesicht): _____

Bringt Ihnen geistige Aktivität (z.B. Arbeit am Computer, Spiele, Autofahren) Erleichterung Ihrer RLS-Beschwerden?

keine	0	1	2	3	4	sehr stark

Was wirkt sich besonders gut auf die RLS-Beschwerden aus und bringt Erleichterung Ihrer Symptome?

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Universitätsklinikum Ulm Abteilung Neurologie

Rehabilitationskrankenhaus Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Forschungsgruppe Kernspintomographie

Fragebogen zur Restless-Legs Syndrom (RLS) Studie für Kontrollpersonen

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Vorname: _____ Geschlecht: m / w

Datum: _____

Nehmen Sie derzeit Medikamente ein? Wenn ja, welche und in welcher Dosierung?

Bitte beantworten Sie folgende Fragen jeweils mit ja oder nein!

- Haben Sie Missempfindungen in Armen oder Beinen wie z.B. Kribbeln, Reißen, Jucken, Brennen, Krämpfe oder Schmerzen? ja / nein
- Verspüren Sie einen Drang die Arme oder Beine wegen Missempfindungen in diesen zu bewegen? ja / nein
- Bewegen Sie sich, um die Missempfindung zu lindern, indem Sie z.B. herumgehen, sich im Bett umdrehen, oder reiben bzw. massieren Sie die Beine? ja / nein
- Sind die Symptome in Ruhe schlimmer und werden zumindest kurzzeitig durch Aktivität gemildert? ja / nein
- Werden die Symptome gegen Abend oder nachts schlimmer? ja / nein

Welche Vorerkrankungen sind bei Ihnen bekannt?

Haben Sie Gefühlsstörungen in den Beinen oder Armen? ja /nein

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.