

P-aktuell.

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Erscheinungsort Innsbruck • Verlagspostamt 6020 Innsbruck • P.b.b. • Zulassungsnummer 305888/99U



Editorial

Das Restless Legs Syndrom (RLS) gehört mit einer Prävalenz zwischen 10 % und 15 % zu den häufigsten neurologischen Störungen überhaupt. Trotz typischer klinischer Beschwerden bleibt das RLS nach wie vor krass unterdiagnostiziert. Das bedeutet für viele behandlungsbedürftige Patienten einen oft langen und vermeidbaren Leidensweg. Dies ist umso bedauerlicher als eine zunehmende Zahl von hoch wirksamen Medikamenten zur Therapie des RLS zur Verfügung steht. Eine entsprechende Aufklärung sowohl der Bevölkerung wie der Ärzteschaft ist daher gefordert.

Historisch wurde und wird das RLS Syndrom vor allen Dingen von Schlafmediziner*innen bzw. Neurologen mit schlafmedizinischem Interesse wissenschaftlich behandelt. Dennoch und zu Recht befassen sich mehr und mehr Neurologen mit Spezialinteresse im Bereich der Bewegungsstörungen mit diesem häufigen Krankheitsbild – nicht nur wegen der Differentialdiagnostik zu anderen Bewegungsstörungen der unteren Extremitäten wie Akathisie oder „Painful legs and moving toes“ sondern auch wegen der

mit dem RLS einhergehenden zentralen dopaminergen Dysfunktion, welche Parallelen zu klassischen extrapyramidalen Erkrankungen wie dem Parkinsonsyndrom eröffnet.

Die Österreichische Parkinson Gesellschaft als Gesellschaft zur Erforschung der extrapyramidalen Bewegungsstörungen hat daher vor etwas mehr als einem Jahr eine eigene Arbeitsgruppe zum Restless Legs Syndrom eingesetzt (Leiter OA Dr. B. Högl, Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck). In dieser Sondernummer von P-aktuell

legt diese Arbeitsgruppe eine sehr verdienstvolle Initiative zur neurologischen Weiterbildung zu diesem wichtigen Krankheitsbild vor. Das vorliegende Update zu Diagnostik und Therapie des Restless Legs Syndrom will in kurzer übersichtlicher Form über die wichtigsten diagnostischen Kriterien und die Behandlungsoptionen des Restless Legs Syndrom informieren und so zur Verbesserung im medizinischen Management betroffener Patienten beitragen.

W. Poewe Innsbruck, im Jänner 2002

Vorstand der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:

Präsident: W. Poewe
Vizepräsident: L. Deecke
Sekretär: E. Auff
Sekretär-Stellvertreter: E. Ott
Kassier: G. Ransmayr
Kassier-Stellvertreter: K. Jellinger
Vorstandsmitglied: P. Riederer

Diagnostik und Therapie des Restless Legs Syndroms

Das Restless Legs Syndrom (RLS) zählt mit einer Prävalenz von etwa 10% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Es ist charakterisiert durch starken Bewegungsdrang der Beine, der mit Missempfindungen einhergeht. Diese Missempfindungen treten insbesondere in Situationen körperlicher Ruhe auf und werden durch Bewegung vorübergehend erleichtert. Häufig assoziiert sind periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS = periodic limb movements in sleep). Sowohl die Beschwerden des Restless Legs Syndroms als auch die PLMS können zu Schlafstörungen führen. Es gibt eine idiopathische Form, bei welcher Hinweise auf eine autosomal dominante Vererbung bestehen, und symptomatische Formen. Die Diagnosestellung des RLS erfolgt in der Regel anamnestisch anhand der 4 Minimal-kriterien der International Restless Legs Syndrome Study Group (s. Tabelle 1). Zur Erfassung des Schweregrades dient die RLS Severity Scale (s. Tabelle 2). Assoziierte Erkrankungen müssen durch eine ausführliche Anamneseerhebung, neurologische Untersuchung und Labortests ausgeschlossen werden. In nicht eindeutigen Fällen können zusätzliche diagnostische Instrumente, wie Immobilisationstests, eine aktometrische Untersuchung oder eine polysomnographische Untersuchung zum Einsatz kommen.

Nach derzeitigen Schätzungen sind etwa 25% der Restless Legs Syndrome behandlungspflichtig. Dopaminerge Substanzen (Levodopa, Dopaminagonisten) gelten als Pharmaka erster Wahl. Daneben werden aber auch Opiate, verschiedene Antiepileptika und Benzodiazepine eingesetzt. Die Indikation zur Langzeittherapie sollte sorgfältig überdacht werden, da im Verlauf gelegentlich Komplikationen, wie Augmentation oder Rebound auftreten können.

1. Bewegungsdrang der Extremitäten üblicherweise assoziiert mit Dysästhesien
2. Motorische Unruhe
3. Zunahme oder isoliertes Auftreten in Ruhe und Erleichterung durch Bewegung
4. Zunahme der Symptomatik am Abend und in der Nacht

Tabelle 1 Minimal-kriterien der IRLSSG (Walters 1995)

Epidemiologie

Angaben zur Prävalenz des Restless Legs Syndroms (RLS) differieren beachtlich. KA Ekblom geht 1945 von einer RLS Prävalenz von 5% aus. Eine Studie an Kriegsveteranen kommt zu einer RLS Prävalenz von 29%. Die meisten aktuelleren Untersuchungen kommen jedoch zu einer Prävalenz zwischen 10 und 15%. Eine im Jahr 2000 von A.J. Rothdach publizierte Studie an 369 Teilnehmern über 65

Jahre aus Süddeutschland ergibt eine RLS Prävalenz von 9,8% (Prävalenz Männer = 6,1%, Prävalenz Frauen = 13,9%). G.J. Lavigne untersuchte die RLS Prävalenz an 2019 Kanadiern und kommt zu einer Prävalenz von 10%. Eine Unruhe in den Beinen zur Schlafenszeit verspüren jedoch 15% der befragten Personen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die von B. Phillips durchgeführte Kentucky Studie, bei der 1803 Amerikaner mittels Telefoninterview befragt wurden. Hier ergibt sich eine RLS Prävalenz von 9,4%. Die einzige, an einer nicht kaukasischen Bevölkerung, durchgeführte Studie in Asien ergibt eine sehr geringe RLS Prävalenz von lediglich 0,6% für Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren bzw. 0,1% für Probanden mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren (Tan EK 2001).

Pathophysiologie des RLS

Die Pathophysiologie des RLS ist nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahren wurden jedoch beträchtliche Fortschritte in Richtung einer Klärung dieser Fragestellung gemacht. Zunächst wurde das RLS den peripheren neurologischen Erkrankungen zugeordnet. Nach heutiger Auffassung jedoch stellt es eine zentrale neurologische Erkrankung dar, an deren Pathogenese in erster Linie das dopaminerge und eventuell das opioiderge System beteiligt sind. Dies wird durch

die gute Wirksamkeit von dopaminergen Substanzen und Opiaten bestätigt. Dopamin-D2-blockierende Substanzen führen hingegen zu einer Verschlechterung der RLS Beschwerden,

während Opiatantagonisten bei behandelten Patienten den therapeutischen Effekt zu blockieren scheinen. Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Restless Legs Syndroms spielt

auch der Eisenstoffwechsel. RLS Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erniedrigte Liquor-Ferritin-zu-Liquor-Transferrin-Ratio auf, was künftig möglicherweise auch in der Diagnostik eines Restless Legs Syndroms eine Rolle spielen wird. Eisen ist ein Cofaktor für das Enzym Tyrosinhydroxylase, das geschwindigkeitsbestimmend für die Dopaminsynthese ist.

Moderne bildgebende Verfahren wie MRI, SPECT oder PET gaben keinen Hinweis auf strukturelle Abnormalitäten des Gehirns bei RLS Patienten. Mittels funktionellem MRI konnten jedoch cerebrale Generatoren, die mit Dysästhesien und periodischen Beinbewegungen (PLM) bei RLS Patienten einhergehen, nachgewiesen werden. Während der Dysästhesien konnte eine bilaterale Aktivierung des Kleinhirns und eine kontralaterale Aktivierung des Thalamus detektiert werden, während sich bei gleichzeitig auftretenden periodischen Beinbewegungen zusätzlich noch eine Aktivierung des Nucleus ruber und des Hirnstamms zeigen ließ. Im Gegensatz dazu fand sich bei Kontrollprobanden bzw. asymptomatischen RLS Patienten eine Aktivierung des Globus pallidus und des motorischen Cortex.

Elektrophysiologische Studien zeigten keine Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen. Bei der Untersuchung des Blinkreflexes zeigte sich bei Patienten mit periodischen Beinbewegungen im Vergleich zu Kon-

1. Wie beurteilen Sie Ihre Beschwerden in Beinen und Armen aufgrund des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

2. Wie stark empfinden Sie insgesamt den Zwang, sich wegen des Syndroms der unruhigen Beine bewegen zu müssen?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

3. Wie stark bessern sich insgesamt Ihre durch das Syndrom der unruhigen Beine bedingten Beschwerden in Armen oder Beinen durch Bewegungen?

0 = entfällt, da keine Beschwerden, 1 = völlige Besserung, 2 = mäßige Besserung, 3 = geringe Besserung, 4 = keine Besserung

4. Wie stark sind Ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

5. Wie ausgeprägt ist Ihre Müdigkeit oder Schläfrigkeit aufgrund Ihrer Symptome des Syndroms der unruhigen Beine?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

6. Wie schwer ist Ihr Syndrom der unruhigen Beine insgesamt?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

7. Wie oft treten bei Ihnen Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auf?

0 = an keinem Tag der Woche, 1 = 1 Tag pro Woche, 2 = 2–3 Tage pro Woche, 3 = 4–5 Tage pro Woche, 4 = 6–7 Tage pro Woche

8. Wenn bei Ihnen die Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auftreten, wie lange dauern sie an einem durchschnittlichen Tag an?

0 = 0 Std., 1 = weniger als 1 Std. pro 24 Std., 2 = 1–3 Std. pro 24 Std., 3 = 3–8 Std. pro 24 Std., 4 = 8 oder mehr Std. pro 24 Std.

9. Wie stark wirken sich die Symptome Ihres Syndroms der unruhigen Beine insgesamt auf Ihre Alltagsaktivitäten aus (Familienleben, häusliches Umfeld, private Kontakte, Arbeit)?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

10. Wie stark wird Ihre Stimmungslage von dem Syndrom der unruhigen Beine beeinflusst?

0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark

Tabelle 2: IRLSSG Severity Scale

trollprobanden eine späte, dritte Komponente, welche von den Autoren als potenziell vigilanzabhängige Komponente interpretiert wurde. Andere Studien konnten keine Veränderung des Blinkreflexes bei RLS Patienten zeigen. In einer Studie von W. Bara-Jimenez und Mitarbeitern zeigten sich bei Messungen des Flexorreflexes bei RLS Patienten erniedrigte Schwellenwerte, was dahingehend interpretiert wurde, dass es bei PLMS zu spinalen Reflexmechanismen aufgrund einer Disinhibition kommt. Diese Hypothese wird durch das Auftreten eines RLS nach verschiedenen Rückenmarkspathologien infektiöser oder traumatischer Genese bestärkt. Erst kürzlich fanden Desautels und Mitarbeiter mit Hilfe von Kopplungsanalysen in einer großen RLS Familie ein Suszeptibilitätsgen auf Chromosom 12q. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird jedoch noch kontrovers beurteilt.

Klinik

Die durch das RLS hervorgerufenen Beschwerden sind für den Betroffenen häufig sehr schwer zu beschreiben. Es handelt sich um äußerst unangenehme, meist aber nicht explizit schmerzhaft missempfundene, die vorwiegend in den Beinen, selten aber auch in den Armen lokalisiert werden. Wichtig ist es, daran zu denken, dass sich diese Missempfindungen auch nur einseitig bzw. nicht immer an der gleichen Seite manifestieren können. Typischerweise treten sie in Situationen von körperlicher Inaktivität auf, z. B. beim Fernsehen, bei langen Au-

to- oder Busfahrten, bei Theaterbesuchen und abends vor dem Einschlafen im Bett. Die Betroffenen versuchen, sich Erleichterung durch Bewegung der betroffenen Extremitäten zu verschaffen, manchmal auch durch andere physikalische Maßnahmen wie Kneten und Bürsten der Beine oder kalte Duschen. Bedingt durch den zirkadianen Verlauf, der insbesondere beim noch nicht langjährigen und noch unbehandelten Restless Legs Syndrom deutlich ist, treten die Beschwerden meistens in den Abendstunden und in der ersten Nachthälfte auf. Neben dem Drang zur Bewegung können auch Myoklonien der Beine auftreten.

Die International Restless Legs Syndrome Study Group um Arthur Walters hat 1995 vier sogenannte Minimal-kriterien festgelegt, die obligat erfüllt sein müssen, um die Diagnose zu stellen. Diese Kriterien erlauben die Diagnosefindung in den meisten Fällen aufgrund der Anamnese. Sie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bei etwa 95 % der Patienten werden assoziiert zum Restless Legs Syndrom periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) gefunden. Dabei handelt es sich um eine Dorsalflexion der großen Zehe, manchmal verbunden mit einer Dorsalflexion im Fußgelenk bzw. einer Beugung im Knie- und Hüftgelenk, die quasi-periodisch in Abständen von 4–90 Sekunden über längere Zeitintervalle während des Schlafs auftreten. In seltenen Fällen können diese Beinbewegungen auch

im Wachzustand (PLMW) auftreten. Mittels Oberflächen-EMG können manchmal periodische Aktivierungen der Musculi tibiales anteriores nachgewiesen werden, selbst wenn im Video keine manifesten Bewegungen zu erkennen sind.

Während das RLS aufgrund der sensiblen Beschwerden vom Patienten wahrgenommen wird, sind periodische Beinbewegungen im Schlaf häufig unbemerkt und machen sich unter Umständen lediglich durch ansonsten unerklärbares Erwachen aus dem Schlaf bemerkbar. Da PLMS auch ohne RLS auftreten können und mit fortschreitendem Alter sogar zunehmend häufiger werden, ist ihr Krankheitswert umstritten.

In manchen Fällen ist eine sichere Diagnose des RLS aufgrund der Anamnese allein nicht möglich. Dies trifft vor allem dann zu, wenn eine eindeutige Erleichterung der Beschwerden durch Bewegung nicht erfahren wird, oder, wie beim fortgeschrittenen oder anbehandelten RLS häufig, ein typischer zirkadianer Verlauf nicht erfragbar ist. Schwierig ist die Differentialdiagnose auch bei Patienten mit assoziierten polyneuropathischen Beschwerden, welche per se ebenfalls mit Dysästhesien einhergehen. Auch bei Patienten, die über eine geringe sprachliche Ausdrucksfähigkeit verfügen oder aus einem Gebiet nicht-deutscher Muttersprache stammen, ist die Diagnosestellung häufig erschwert. Patienten mit Wahrnehmung von „innerer Unruhe“ z. B. im Rahmen von

psychiatrischen Erkrankungen und Patienten mit Akathisie können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Herkömmlich wird das idiopathische Restless Legs Syndrom, bei welchem sich in 60% eine positive Familienanamnese findet, und das symptomatische Restless Legs Syndrom, bei welchem das RLS mit anderen Grunderkrankungen assoziiert ist, unterschieden. Aktueller und aussagekräftiger ist jedoch die Unterscheidung zwischen early onset bzw. late onset

RLS. Das early onset RLS ist in den meisten Fällen hereditär und sowohl durch eine Erstmanifestation vor dem 45. Lebensjahr, als auch durch eine langsame Progredienz charakterisiert. Das late onset RLS manifestiert sich erst nach dem 45. Lebensjahr, verläuft progredienter und tritt in erster Linie sporadisch auf. Kürzlich wurde von A. Desautels über eine Linkage Assoziation auf Chromosom 12q berichtet. Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch äußerst umstritten.

Folgende Grunderkrankungen bzw.

physiologische Zustände sind häufig mit einem symptomatischen RLS assoziiert: Niereninsuffizienz (ohne/mit Dialyse), Eisenmangel, Polyneuropathien verschiedener Ätiologie und der physiologische Zustand einer Schwangerschaft. Darüber hinaus können Restless Legs bzw. PLMS durch verschiedene Medikamente und Genusssubstanzen hervorgerufen bzw. aggraviert werden. Zu den häufigsten zählen Neuroleptika, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren sowie Alkohol. Eine detaillierte Übersicht über die Formen des symptomatischen RLS bieten die Tabellen 3 und 4.

Diagnostische Verfahren

Wie oben dargestellt, ist zuerst anamnestisch zu erfragen, ob die Minimal Kriterien des RLS erfüllt sind. Weiterhin ist zu überprüfen, ob ähnliche Beschwerden bei anderen Familienangehörigen aufgetreten sind (positive Familienanamnese als möglicher Hinweis auf ein sogenanntes idiopathisches RLS). Darüber hinaus ist nach Schwangerschaft, internistischen und neurologischen Vorerkrankungen zu fahnden. Auch sollte in jedem Fall eine ausführliche Medikamentenanamnese erstellt werden. In diesem Zusammenhang ist auch noch die Verschlechterung der Beschwerden unter Alkohol- oder Koffeineinfluss, durch ausgeprägte Müdigkeit oder sportliche Tätigkeit zu erfragen.

Routinediagnostik

An die Anamnese schließt sich eine komplette neurologische Untersu-

Niereninsuffizienz	Callaghan 1966, Walker 1995, Winkelmann 1996, Collado-Seidel 1997
Schwangerschaft 3. Trimenon	Ekblom 1970, Goodman 1988, Mc Parland und Pearce 1990, Lee 2001, Högl and Frauscher in press
Eisenmangelanämie	Ekblom 1970, O'Keeffe 1994
Polyneuropathien	Bliwise 1989, Ondo und Jankovic 1996, Rutkove 1996
Radikulopathie	Walters 1996
Rheumatoide Arthritis	Salih 1994
Spinale Läsionen	Yokota 1991
M Parkinson unter Therapie mit L-Dopa	Lang 1987, Sandyk 1987, Fazzini 1989
Seltene Assoziationen bzw. Kasuistiken	
Spinocerebelläre Ataxie 3	Schöls 1998
Hyper- und Hypothyreose	Schlienger 1985, Roquer 1992
Folsäure und Vit. B12-Mangel	Botez 1976
Porphyrie	Hellmann u. Tschudy 1962
Familiäre Amyloidneuropathie	Salvi 1990
Primäre Amyloidose	Heinze 1967

Tabelle 3: Symptomatisches RLS assoziiert mit anderen Erkrankungen (modifiziert nach Trenkwalder 1998)

chung an. Dabei ist insbesondere auf klinische Hinweise einer Polyneuropathie oder spinale Prozesse zu achten (siehe Tabelle 3). Eine Laboruntersuchung gehört in jedem Fall zur Abklärung des RLS und sollte neben einem Blutbild auch einen kompletten Eisenstatus (d.h. Serumeisen, Ferritin, Transferrin) erfassen, da RLS auch durch einen latenten Eisenmangel noch ohne Anämie aggraviert werden kann. Darüber hinaus wurden symptomatische Fälle im Zusammenhang mit Schilddrüsendysfunktion, Vitamin B12 und Folsäuremangel beschrieben, so dass auch diese Parameter erfasst werden sollen. Eine relevante Nierenfunktionsstörung ist zwar meist aufgrund der Anamnese auszuschließen, dennoch gehören auch die Kreatinin- und Harnstoffbestimmung zum Routineprogramm beim RLS.

RLS Severity Scale

Als neues validiertes Instrument zur Bestimmung des aktuellen Schweregrades des Restless Legs Syndroms

steht die RLS Severity Scale der International Restless Legs Syndrome Study Group zur Verfügung. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen Fragebogen mit zehn spezifischen Fragen zur aktuellen Ausprägung der Symptomatik. Je nachdem wie stark die entsprechende Aussage zutrifft, ist jede Frage mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 zu bewerten. Daraus lässt sich ein Score von gering bis sehr stark ausgeprägtes RLS berechnen. Der Einsatz der Severity Scale ist nur bei gesichertem RLS sinnvoll, erlaubt aber dann eine Graduierung der Beschwerden, die beispielsweise zur Überprüfung der Response auf Therapie hilfreich ist.

Levodopa-Test

In Anbetracht der guten Responsivität des RLS auf dopaminerge Therapie kann in Zweifelsfällen ein Levodopa-Test zum Einsatz kommen. In seiner einfachsten Form wird hier 200 mg Levodopa (z.B. 2 Tabletten Madopar 100/25 mg) zusammen mit 10 mg

Domperidon (Motilium) verabreicht und die Erleichterung der subjektiven Beschwerden erfasst. Zur Quantifizierung der Response kann hier die Severity Scale zum Einsatz kommen. Sinnvollerweise wird der Test zum Zeitpunkt der stärksten Ausprägung der RLS Beschwerden, also am Abend, durchgeführt. Zur besseren Dokumentation kann der Test unter einem SIT-Protokoll durchgeführt werden. Eine positive Response erhärtet die Diagnose eines RLS, Placeboeffekte sind jedoch möglich. Bei negativer Response sollten in jedem Fall weitere differentialdiagnostische Maßnahmen erfolgen.

Suggested Immobilisation Test (SIT), Forced Immobilisation Test (FIT)

Als weitere Instrumente zur Abklärung des RLS kommen der Suggested Immobilisation Test (SIT) und der Forced Immobilisation Test (FIT) zum Einsatz. Beim SIT wird der wache und sitzende Patient gebeten, die Beine absolut bewegungslos zu halten. Man achtet auf Auftreten zunehmender sensibler Beschwerden im Sinne von Bewegungsdrang bzw. tatsächliche Bewegungen im Sinne von periodischen Beinbewegungen im Wachzustand (PLMW = periodic limb movements in wakefulness). Der FIT ist eine Variante des SIT, bei der Immobilisation durch Fixierung der Beine erreicht wird. Zur Dokumentation dient die gleichzeitige polygraphische Ableitung. In vereinzelt Studien wurde der SIT zur Überprüfung der Therapieresponse eingesetzt.

Dopamin-D₂-Rezeptor Antagonisten	Vahedi 1994, Walters 1995, Hening 1995
Tricyclische Antidepressiva	Ware et al. 1984
Mianserin	Paik et al. 1989
SSRI	Bakshi 1996
Olanzapin	Schuld 1999
Lithium	Heiman und Christie 1986, Terao 1991
Cimetidin	O'Sullivan und Greenburg 1993
Coffein	Lutz 1978, Walters 1995
Nikotin	Phillips B 2000
Alkohol	Aldrich et al 1993

Tabelle 4: Pharmakologisch induziertes RLS

Richtig ist, dass für PLM im Wachzustand eine andere maximale Zeitdauer gilt als für PLM im Schlaf: Statt 5 Sek. kann hier eine einzelne Beinbewegung bis zu 10 Sek. dauern.

Aktometrie

Aktometer messen Körperbewegungen über Beschleunigung. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass es sich um sehr kleine, im Vergleich zur Polygraphie preiswerte Geräte handelt, die leichter zur Verfügung stehen als die Polygraphie, und darüber hinaus über mehrere Tage hinweg eingesetzt werden können. Es ist jedoch zu beachten, dass die gängigen Aktometer mit einer Zeitauflösung von 1-2 Minuten nicht ausreichend sind, um PLM zu erfassen. Verschiedentlich wurden spezifische Aktometer bzw. Algorithmen entwickelt, um PLM bzw. deren therapeutische Response zu untersuchen. Solche Aktometer sind auch kommerziell erhältlich. Derzeit werden in mehreren Zentren Aktometer getestet, die mit spezifischer PLM-Software auf dem Markt sind. Nach derzeitigem Stand der Erkenntnisse kann vor dem unkritischen Einsatz dieser Geräte nur gewarnt werden, da zunächst Validierungsstudien anhand von Polysomnographien erforderlich sind. So kann beispielsweise ein Aktometer willkürliche rhythmische Bewegungen falsch positiv als PLM werten.

Polysomnographie

In manchen Fällen, in welchen das RLS diagnostisch nicht eindeutig zu differenzieren ist, wird man sich zur

Polysomnographie entscheiden. Eine Polysomnographie ist auch indiziert bei Patienten, bei welchen zwar ein klinisches RLS besteht, jedoch Zweifel daran bestehen, ob und wie weit eine koexistierende Schlafstörung hierdurch oder durch andere Symptome hervorgerufen wird. Insgesamt ist hier immer zu beachten, dass PLM in der Polysomnographie auch bei sonst asymptomatischen Patienten gefunden werden können, und offenbar eine Funktion des Alters sind. Man achtet in diesem Fall darauf, ob PLM-assoziierte Arousals (Mikro- weckreaktionen oder Aufwachreaktionen auftreten). Insgesamt ist festzuhalten, dass das relativ aufwendige Verfahren der Polysomnographie nicht zur Routinediagnostik eingesetzt werden sollte, insbesondere im Hinblick auf die geringe Spezifität des Verfahrens. Die Polysomnographie hat aber ihren Platz bei diagnostisch unsicheren Patienten oder, um die Ausprägung des PLM bei koexistenten Erkrankungen zu erfassen (z.B. wenn ein Patient mit Depression oder psychophysiologischer Insomnie gleichzeitig anamnestisch ein mildes RLS hat und man wissen möchte, welcher Anteil der nächtlichen Schlafstörung durch PLM verursacht werden). Und insbesondere auch aufgrund ihrer vielfach bewiesenen Sensitivität bei therapeutischen Interventionen für Studien.

Liquordiagnostik

In einer kürzlich publizierten Arbeit von C. Earley konnte gezeigt werden, dass RLS Patienten ein erniedrigtes

Liquor-Ferritin bei erhöhtem Liquor-Transferrin aufweisen, und das möglicherweise die Liquor-Ferritin-zu-Transferrin-Ratio ein diagnostischer Parameter für das RLS sein könnte. Für einen routinemäßigen Einsatz dieses Parameters zur Diagnose des RLS fehlen jedoch derzeit noch die Daten.

Bildgebende Verfahren

Verschiedene bildgebende Darstellungen des Dopaminsystems mittels SPECT und PET sind zum jetzigen Zeitpunkt als noch nicht konklusiv zu werten. Es besteht eine erhebliche Überlappung der Befunde von Patienten und Normalpersonen. In der Routinediagnostik des RLS haben bildgebende Verfahren deswegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen Platz.

Therapie

Therapieindikation

Nach gegenwärtigen Schätzungen sind etwa 25% der Patienten, die in epidemiologischen Untersuchungen Zeichen eines Restless Legs Syndroms zeigen, therapiebedürftig. Die Indikation zur Therapie ist gegeben, wenn die Beschwerden belastigend oder beeinträchtigend sind. Treten die Beschwerden nur sporadisch auf, sollte man auch nur fallweise therapieren. Hier kommt vor allen Dingen Levodopa in Frage, welches nicht erst langsam auftitriert werden muss. Die Indikation zur Dauertherapie mit dopaminergen Substanzen oder anderen Medikamenten ist vor dem Hintergrund der möglichen Komplikationen einer Langzeittherapie kritisch zu bedenken:

Rebound-Phänomen

Damit ist gemeint, dass die Beschwerden nach der Einnahme der nächtlichen dopaminergen Medikation zuerst gebessert sind, gegen Morgen jedoch verstärkt wieder auftreten.

Timeshift

Dabei handelt es sich um eine Verschiebung der RLS-Symptomatik in den Tag hinein. Das bedeutet, dass sich die RLS Symptome bereits am frühen Nachmittag bzw. seltener vormittags manifestieren.

Augmentation

Unter Augmentation versteht man, eine Verstärkung der RLS Symptomatik, die aber auch eine andere Ausgestaltung annehmen kann. Beispielsweise können weitere Körperpartien wie die Arme betroffen sein.

Es gibt Hinweise, dass Rebound und Augmentation dosisabhängig sind. Eine maximale Tagesdosis von 400 mg L-DOPA sollte daher nicht überschritten werden, eventuell sollte die Therapie (unter gleichzeitiger Dosisreduktion von L-DOPA) auf einen Dopaminagonisten umgestellt werden.

Therapie des idiopathischen RLS:**Levodopa und Dopaminagonisten**

Sie gelten zur Zeit als Therapeutika der ersten Wahl beim RLS. Zunächst ist hier Levodopa zu nennen. Die Einzeldosis beträgt 50 – 200 mg. Vorteile von Levodopa liegen darin, dass eine wirksame Dosis ohne vorherige Auftitration verabreicht werden kann. Das macht die Substanz für den fallweisen Einsatz geeignet, z.B. vor

Theaterbesuchen, langen Busfahrten oder bei nur gelegentlich vor dem Einschlafen auftretenden Beschwerden. Für die regelmäßige Therapie eines RLS mit abendlichen Beschwerden mit nächtlichen Ein- und Durchschlafstörungen hat sich die Kombination von nicht retardiertem und retardiertem Levodopa als gut wirksam erwiesen. Eine maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden.

Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien, in denen auch über eine Nachbeobachtungszeit von 6–12 Monaten Wirksamkeit gezeigt wurde, liegen für Pramipexol und Pergolid vor. Bromocriptin wurde in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie untersucht. Allerdings war die Fallzahl hier sehr klein und es wurde vermehrt über Übelkeit berichtet. Für Ropinirol und Cabergolin gibt es derzeit einfach blinde bzw offene Studien. Bei Dopaminagonisten ist auf die einschleichende Dosierung zu achten, insbesondere bei Pergolid kann die zusätzliche Gabe von Domperidon in der Titrationsphase angezeigt sein. Insgesamt wird man zunächst versuchen, mit einer einzelnen Medikamentengabe am späteren Abend auszukommen. Je nach Symptomatik können jedoch zusätzliche Dosen untertags erforderlich werden. Die Dosierungen liegen beim RLS generell deutlich niedriger als beim Morbus Parkinson. Übliche Dosierungen von RLS Pharmaka sind in Tabelle 5 angeführt. Für Levodopa wurde in verschiedenen Doppelblindstudien gezeigt, dass es die periodischen Beinbewegungen vermindert, die Einflüsse

auf Schlafkontinuität oder Arousals waren jedoch weniger konsistent. In Anbetracht der weiter oben beschriebenen Komplikationen einer Langzeit-Levodopatherapie wie Rebound und Augmentation ist es bedauerlich, dass bislang nur wenige Studien Levodopa gegen verschiedene Dopaminagonisten verglichen haben.

Opiate

Die Behandlung des RLS mit Opiaten geht bereits auf dessen Erstbeschreiber Willis zurück, der bereits 1685 eine Patientin mit Laudanum behandelte. Zwei doppelblinde, plazebokontrollierte Studien untersuchten Opiate: Oxycodon verbesserte sowohl die sensiblen Beschwerden als auch die PLM. Auch die Schlaffeffizienz war verbessert. Propoxyphen war subjektiv und objektiv weniger wirksam. Kürzlich wurde in einer offenen Studie die Wirksamkeit von Tramadol gezeigt. Levorphanol wurde in den USA von einigen Autoren bevorzugt verwendet, steht jedoch dort nicht mehr zur Verfügung. In Europa ist die Substanz in Großbritannien im Handel. In der BRD wird Tilidin (Valoron N) mit gutem Erfolg eingesetzt (Trenkwalder, persönliche Mitteilung).

Benzodiazepine

Die meisten Studien wurden mit Clonazepam durchgeführt. In doppelblinden Studien war die Wirkung auf die PLM jedoch limitiert. Deswegen wird häufig angenommen, dass Benzodiazepine über eine Anhebung der Weckschwelle wirksam sind. Eine offene Studie von Saletu et al zeigte ebenfalls eine gute Wirksamkeit von

Clonazepam beim RLS. In anderen Studien für andere Benzodiazepine ist die Effizienz weniger gut ausgeprägt.

Antikonvulsiva

In letzter Zeit wurden eine offene und eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Gabapentin durchgeführt, welches eine gute Wirksamkeit zeigte. Eine neuere doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Valproat zeigte, ist bis jetzt jedoch nur als Abstract publiziert. Früher wurde gelegentlich Carbamazepin eingesetzt, wobei die Besserung von RLS und PLM jedoch limitiert ist.

Clonidin

Positive Ergebnisse mit Clonidin wurden nicht repliziert. Diese Substanz wird heute nicht mehr eingesetzt.

Magnesium

Eine offene Studie mit einer sehr klei-

nen Fallzahl zeigt eine gute Wirksamkeit von Magnesium 300 mg beim RLS. Gerade beim milden RLS kann der Einsatz dieser Substanz versucht werden. Darüber hinaus hat Magnesium seinen Platz in der Therapie des RLS bei Schwangeren.

Eisentherapie

Eisensubstitution wird seit einer früheren Studie immer wieder als Therapie des RLS diskutiert. O’Keeffe fand eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit erniedrigtem Ferritinspiegel. In einer neueren Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass eine generelle Eisensubstitution keine wirksame Therapie des RLS darstellt, Patienten mit erniedrigtem Serumferritin jedoch davon profitieren. Aus diesem Grund sollte die Evaluation von RLS immer einen kompletten Eisenstatus beinhalten.

Therapie des symptomatischen RLS:

Niereninsuffizienz mit/ohne Dialyse

Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie des RLS bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz dar. Hier hat das RLS insofern einen besonderen Stellenwert, als es bei dieser Patientengruppe mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Aufgrund der oft sehr schweren Symptomatik ist häufig eine Polypharmazie erforderlich. Die Wirksamkeit von Levodopa wurde in mehreren Studien gezeigt. Auch Clonidin kommt zum Einsatz. Opiate und Gabapentin sollten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Eisenmangelzustände

Bei der oralen Eisentherapie ist zu bedenken, dass Eisen zwar auf nüchternen Magen resorbiert wird, jedoch häufig schlecht vertragen wird. Vit-

	Wirksubstanz	Handelsname	Mittlere Tagesdosis
	Levodopa/Benserazid	Madopar®	50 - 200 mg
	Levodopa/Carbidopa	Sinemet®	50/12.5 – 300/75 mg
Dopaminagonisten	Pramipexol	Sifrol®	0.18 – 0.5 mg
	Pergolid	Permax®	0.25 – 0.75 mg
	Bromocriptin	Parlodel®	5 – 7.5 mg
	Ropinirol	Requip®	1 – 2 mg
	Cabergolin	Cabaseril®	1 – 2 mg
Opiate	Tramadol	Tramal®	50 – 150 mg
	Tilidin	Valoron N®	25 – 50 mg
	Dihydrocodein	Codidol retard®	60 mg
Antiepileptika	Clonazepam	Rivotril	0.5 – 2.0 mg
	Carbamazepin	Tegretol®	100 – 600 mg
	Valproat	Ergenyl, Orfiril®	130 – 150 mg
	Gabapentin	Neurontin®	300 – 2700 mg

Tabelle 5: Therapie des RLS (Übliche Dosierungen für Erwachsene)

amin C und Folsäure werden empfohlen, um die Verträglichkeit zu erhöhen. Die intravenöse Substitution von Eisen kann zu einem Eisen-overload bei sonst asymptomatischen heterozygoten Hämochromatosemerkmals-trägern führen. Aus diesem Grund ist der Eisenstatus unter intravenöser Therapie engmaschig zu überwachen. Aufgrund der Nekrosegefahr ist ferner eine paravenöse Injektion strikt zu vermeiden. Insgesamt ist der oralen Therapie, wenn immer möglich, der Vorzug zu geben. Dies gilt besonders für den sogenannten prälatenten Eisenmangel (erniedrigtes Serumferritin

bei noch normalem Serumeisen und unauffälligem Blutbild).

Polyneuropathie

Bei symptomatischem RLS im Rahmen einer Polyneuropathie sind dopaminerge Substanzen und Opiate ebenfalls wirksam. Gerade hier ist ein Versuch mit Gabapentin empfehlenswert, um sowohl die Beschwerden durch die Polyneuropathie als auch durch das RLS theoretisch zu erfassen.

Bei RLS im Rahmen eines Morbus Parkinson wurde die Wirksamkeit von Opiaten beschrieben. Narkolep-

siepatienten zeigten auf Levodopa eine Verbesserung des RLS und des PLMS, jedoch keine Verbesserung der Schlafkontinuität.

*Birgit Högl (Innsbruck), Birgit Frauscher (Innsbruck), Gotthard G. Tribl (Wien), Erwin Staudacher (Linz); für die Mitglieder der AG RLS der ÖPG. AG RLS der ÖPG: S. Asenbaum, E. Brandauer, B. Frauscher, I. Fuchs, J. Grossmann, B. Högl, A. Kuschnigg, P. Lampel, W. Löscher, M. Saletu, T. Schober, E. Staudacher, AK Strebel, G. G. Tribl
Literatur bei den Verfassern*

Langzeittherapie des Restless Legs Syndroms mit Opiaten

**A. Walters, J. Winkelmann, C. Trenkwalder, J. Fry, V. Kataria, M. Wagner, R. Sharma, W. Hening, L. Li
Movement Disorders 2001, 16:1105-1109**

Die Wirksamkeit von Opiaten in der Therapie des Restless Legs Syndroms ist aus früheren offenen und doppelblinden Studien bekannt. Die Autoren dieser Untersuchung stammen aus drei verschiedenen Zentren (UMDNJ Robert Wood Johnson Medical School New Jersey, USA; Max Planck Institut, München; MCP Hahnemann University, Philadelphia, USA). Sie berichten über insgesamt 493 Patienten mit Restless Legs Syndrom, deren Krankengeschichten dahingehend durchgesehen wurden, 1) ob sie eine Therapie mit Opiaten erhalten hatten (als Mono- oder Kombinationstherapie) und 2) ob eine Polysomnographie vor Therapiebeginn und unter laufender Opiattherapie vorlag. 113 der insgesamt 493 Patienten hatten früher oder weiterhin Opiate als

Mono- oder Kombinationstherapie (51 Männer, 62 Frauen, Alter von 37 bis 88 Jahren), teilweise hatten sie auch mehrere Opiate nacheinander erhalten. In Europa wurden am häufigsten Tilidin 25 mg und Dihydrocodein 60 mg verwendet, in den USA Oxycodon 5 mg, Codein 30 mg, Propoxyphen 65 mg und Methadon 10 mg.

77 der 113 Patienten hatten Opiate nur kombiniert mit anderen RLS-Medikationen, 36 hatten eine Opiatmonotherapie mit einer mittleren Dauer von 3 Jahren und 10 Monaten (1 Woche bis 23 Jahre). 13 dieser Patienten wurden initial bereits auf Opiate eingestellt, die anderen 23 hatten zuvor andere Medikamente (Levodopa, Dopaminagonisten, Ben-

zodiazepine, andere), welche wegen Nebenwirkungen oder unzureichendem Ansprechen abgesetzt wurden. 20 der 36 Patienten mit Opiat-Monotherapie hatten diese über einen langen Zeitraum von knapp 6 Jahren, 16 Patienten setzten die Opiat-Monotherapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes (1 Woche bis 5 Jahre) ab, wegen unzureichender Response oder Nebenwirkungen (Tagesmüdigkeit, Hangover, Verstopfung etc). In einem einzigen Fall wurde die Opiatmonotherapie wegen Entwicklung von Zeichen von Abhängigkeit und Toleranz abgesetzt. Leider hatten nur 7 der 113 Patienten eine Polysomnographie vor Therapiebeginn und unter laufender Therapie im Mittel 7.1 Jahre später. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde nur

deskriptive Statistik eingesetzt, welche eine Reduktion des PLMS-Index von 29,4 auf 19,9 pro Stunde, ebenso des PLMS-Arousal-Index von 17,7 auf 9 zeigte. Periodische Bewegungen während der Wachzeit nahmen ebenfalls ab, von 103 auf 33 pro Stunde. Auch die Schlafparameter waren gebessert. 2 der 7 Patienten, die alle zu Beginn der Therapie mit Opiaten normale respiratorische Parameter hatten, entwickelten ein Schlafapnoesyndrom während der Opiatmonotherapie, möglicherweise mitbedingt durch das fortschreitende Alter. Bei einem weiteren Patienten mit bereits vorbestehendem Schlafapnoesyndrom verschlechterte sich dieses nach einer Laser-UPPP, er erhielt eine nCPAP-Therapie und nimmt weiterhin Opiate.

Die Autoren merken an, dass dies der erste vollständige Bericht über Langzeittherapie des RLS mit Opiaten ist. 20 der 36 Patienten unter Opiat-

monotherapie setzten diese nach 5 Jahren und 11 Monaten (1 – 23 Jahren) weiterhin fort, was die Autoren als starkes Indiz für die Wirksamkeit von Opiaten beim RLS werten. Nur einer der 36 Patienten mit Opiatmonotherapie entwickelte Zeichen von Abhängigkeit und Toleranz, allerdings gingen viele Patienten mit Polytherapie dem Follow up verloren.

Das Neu-Auftreten oder die Verschlechterung eines Schlafapnoesyndroms sind nach den Ergebnissen dieser Studie unter Opiattherapie des RLS besonders zu beachten, obwohl frühere doppelblinde Studien dies nicht gezeigt hatten. Man sollte in jedem Fall die Patienten diesbezüglich klinisch überwachen. Wenn Zeichen eines Schlafapnoesyndroms auftreten, sollte eine Umstellung auf Levodopa, Dopaminagonisten oder Gabapentin erwogen werden. Benzodiazepine können ebenfalls ein Schlafapnoesyndrom verschlechtern.

Ausserdem machen die Autoren einige Anmerkungen über die Wirksamkeit verschiedener Opiate: Propoxyphen wird als relativ schwaches Opiat eingeschätzt und ist für schwere Fälle nicht geeignet. Für mäßiges RLS sind Oxycodon, Codein (USA) und Tilidin, Dihydrocodein (Europa) geeignet. Methadon, ein Opiat mit langer Halbwertszeit, sollte den am schwersten betroffenen Patienten vorbehalten bleiben.

Opiate sollten als Option für Patienten mit unzureichender Response oder Unverträglichkeit auf andere Medikamente in Betracht gezogen werden. Die Autoren erwähnen einschränkend zum Schluss, dass die Patienten in dieser Untersuchung keine der neueren Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol) zur Therapie des RLS erhalten hatten, und auch Domperidon zur Therapie der Übelkeit nicht eingesetzt wurde.

Restless Legs Syndrom: Review aktueller genetischer Studien

Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, Rouleau GA. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology* 2001;57:1304-1306.

Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.

Die Autoren dieser beiden Arbeiten beschäftigten sich mit der Fragestellung nach einem möglichen Genort bei Restless Legs Syndrom, der sich in den bisherigen Arbeiten nicht verifizieren ließ.

In der in *Neurology* 2001 publizierten Arbeit wurden bei 92 nicht ver-

wandten RLS Patienten sowie 182 bzgl. ihrer ethnischen Herkunft gematchten Kontrollen acht Genorte, die für Rezeptoren und Enzyme der dopaminergen Transmission kodieren (DA-Rezeptoren D1-D5, Dopamintransporter, Tyrosinhydroxylase und Dopamin β -Hydroxylase), jeweils exakt aufgeschlüsselt und die allelischen

und genotypischen Frequenzen der Patienten mit den Kontrollen genau verglichen. Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zeigen. Laut den Autoren kann dies einerseits bedeuten, dass sich keine genetische Beteiligung des dopaminergen Systems in der RLS Symptomatologie nachweisen lässt oder aber, dass das

dopaminerge System nur eine geringe Prädisposition für RLS spielt und eine mögliche Signifikanz nicht gezeigt werden kann. Auch muss betont werden, dass andere Genorte, die eine Rolle für das dopaminerge System spielen, noch nicht untersucht wurden.

In der 2. Arbeit führten Desautels und

Mitarbeiter eine Kopplungsanalyse mittels Microsatellitenmarkern durch, um das gesamte Genom von 25 Mitgliedern einer großen franco-canadischen Familie zu screenen. Von diesen galten 14 als RLS Betroffene, weitere vier Mitglieder wurden als fragwürdig betroffen eingestuft. Auf Chromosom 12q ließ sich ein Suszeptibili-

tätslokos nachweisen. Im Übrigen gehen die Autoren von einem autosomal rezessiven Erbmodus aus. Trotz der großen Bedeutung dieser Ergebnisse wird die Aussagekraft dieser Studie kontrovers beurteilt, da zum einen nur die Mitglieder einer einzigen Familie untersucht wurden und zum anderen andere Studien keine solchen Resultate zeigten.

STATEMENTS

OA Dr. Birgit Högl

Leiterin des Schlaflabors und der Schlafambulanz der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck



Erfreulicherweise hat sich der Bekanntheitsgrad des RLS in den letzten Jahren erhöht, so dass die Erkrankung jetzt häufiger diagnostiziert wird. Niedergelassene Fachärzte sehen jedoch auch zunehmend Therapiekomplicationen, wie Rebound und Augmentationsphänomene.

Die Therapie des RLS sollte daher immer individuell gewählt werden. Bei Patienten mit sporadischen RLS Beschwerden wird man bevorzugt eine „on-demand“ Therapie einsetzen. Hierzu eignet sich vor allem L-Dopa, da es nicht auftritt werden muss.

Dr. Birgit Frauscher

Ass.-Ärztin und Mitarbeiterin im Schlaflabor der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck



Das Restless Legs Syndrom stellt eine sehr häufige neurologische Erkrankung dar, die mit Sicherheit lange Zeit unterdiagnostiziert wurde, weshalb heute immer wieder Patienten in unsere Schlafambulanz kommen, die schon seit 20 oder mehr Jahren an RLS leiden und bis dato keine adäquate Therapie erhalten haben. Aus eigener Erfahrung erscheint es mir dennoch wichtig darauf hinzuweisen, dass Patienten mit kompliziertem

RLS unbedingt zum Spezialisten überwiesen werden sollten.

Impressum:
Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Fon: +43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852 • Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G. Ransmayr • Redaktion: c/o A.Univ.-Prof. Dr. G. Ransmayr, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Fon: + 43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852, e-mail: gerhard.ransmayr@uibk.ac.at • Fotos für Montage Titelbild: Prof. Dr. U. Mayr, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurstr. 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Alpina, Innsbruck • Jänner 2002