

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger MSc, MPH –

Restless Legs Syndrom und subjektives Wohlbefinden –
Ergebnisse der COR-Studie

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lena-Marie Theresia Gräler

geb. Gustenberg

aus Mettingen

2015

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger MSc, MPH

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger MSc, MPH –
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger MSc, MPH
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young

Zusammenfassung

Restless Legs Syndrom und subjektives Wohlbefinden – Ergebnisse der COR-Studie
Lena-Marie Theresia Gräler

Hintergrund: Das Restless Legs Syndrom tritt besonders häufig in Kombination mit anderen Erkrankungen auf, die sich negativ auf das Wohlbefinden auswirken. Erkenntnisse darüber, inwieweit der Schweregrad des RLS diesen Zusammenhang beeinflusst und wie er sich im zeitlichen Verlauf darstellt, tragen maßgeblich zur besseren Betreuung von RLS-Patienten bei.

Studienpopulation und Methoden: In der COR-Studie wurden Mitglieder der deutschen und schweizer Selbsthilfegruppen sowie Patienten aus dem ARELESS-Register über einen Zeitraum von 36 Monaten wiederholt befragt. Die Fragebögen enthielten validierte Skalen zur Erhebung des Schweregrades des Restless Legs Syndroms (IRLS), der Depressivität (CESD), der Lebensqualität (SF-36) und der Schlafqualität (PSQI). Diese Arbeit schließt den Basisdatensatz sowie den Follow-up nach 12 Monaten und nach 36 Monaten ein.

Ergebnisse: Der Schweregrad des Restless Legs Syndroms zeigte in allen drei betrachteten Skalen durchgehend einen starken negativen Einfluss auf die unterschiedlichen Domänen des Wohlbefinden. Der Einfluss des RLS-Schweregrades nahm für alle Skalen über die drei Jahre hinweg zu. Die Betrachtung der Veränderungen der einzelnen Skalen über den Studienzeitraum zeigte ebenfalls durchgehend einen hohen Einfluss der Veränderung des RLS-Schweregrades.

Schlussfolgerungen: Nicht nur das Vorhandensein des RLS an sich, sondern auch das Ausmaß der Erkrankung spielt eine entscheidende Rolle in Bezug auf das Wohlbefinden der Patienten. Zur Besserung des Wohlbefindens sollte der RLS-Schweregrad durch eine frühzeitige Diagnose und gegebenenfalls Therapie gesenkt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Restless Legs Syndrom und subjektives Wohlbefinden – Ergebnisse der
COR-Studie

im

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin

unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Berger MSc, MPH

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 18.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung in die Studienthematik	1
1.2	Das Restless Legs Syndrom	3
1.2.1	Historie	3
1.2.2	Prävalenz	3
1.2.3	Ätiologie und Risikofaktoren	4
1.2.4	Diagnose	6
1.2.5	Therapie	9
1.3	Bisherige Studien	11
1.4	Ziele dieser Arbeit	13
2	Daten und Methodik	15
2.1	Studienablauf	15
2.2	Die Studienkohorte	16
2.3	Verwendete Skalen	17
2.3.1	RLS Schweregrad	17
2.3.2	Depressivität	18
2.3.3	Lebensqualität	18
2.3.4	Schlafqualität	19
2.3.5	Symptom Checklist-9	19
2.4	Statistische Methoden	20
2.4.1	Modellbildung	21

3	Ergebnisse	23
3.1	Basiserhebung	23
3.1.1	Soziodemographie	23
3.1.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren	25
3.1.3	RLS-Schweregrad, Depressivität und Lebensqualität	27
3.2	Exploration der Variablen des ersten Fragebogens	29
3.2.1	CESD	29
3.2.2	SF-36	29
3.2.3	PSQI	31
3.2.4	SCL-9	31
3.2.5	IRLS	33
3.3	Regressionsmodelle im Verlauf der Studie	34
3.3.1	CESD	34
3.3.2	PSQI	36
3.3.3	SF-36	38
3.4	Regressionsmodelle der Differenzen	40
3.4.1	CESD	40
3.4.2	PSQI	42
3.4.3	SF-36	43
4	Diskussion	45
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4.2	Vergleich mit anderen Studien	46
4.3	Interpretation der Ergebnisse	48
4.4	Stärken und Schwächen der Studie	50
4.5	Schlussfolgerung	51

Abkürzungsverzeichnis	52
Literaturverzeichnis	53
Danksagung	65
Lebenslauf	66

Abbildungsverzeichnis

3.1	SF-36 in Abhängigkeit vom RLS-Schweregrad	30
3.2	PSQI in Abhängigkeit vom RLS-Schweregrad	32

Tabellenverzeichnis

1.1	Diagnostische Kriterien des RLS	7
2.1	Studiengruppen	17
3.1	Soziodemographische Daten	24
3.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren	26
3.3	RLS-Schweregrad, Lebensqualität, Depressivität und Schlafqualität .	28
3.4	Regressionsmodell für die Erklärung des Schweregrades depressiver Symptome	34
3.5	Regressionsmodell für die Erklärung der Schlafqualität	36
3.6	Regressionsmodell für die Erklärung der körperlichen Summenskala der SF-36-Skala	38
3.7	Regressionsmodell für die Erklärung der psychischen Summenskala der SF-36-Skala	39
3.8	Regressionsmodell $CESD_{Diff}$	41
3.9	Regressionsmodell $PSQI_{Diff}$	42
3.10	Regressionsmodell SF-36 körperliche Summenskala $_{Diff}$	43
3.11	Regressionsmodell SF-36 psychische Summenskala $_{Diff}$	44

Kapitel 1

Einleitung

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über das Thema der Untersuchung und spezielle Bereiche des Restless Legs Syndroms. Aus der Übersicht bisheriger Studien zu diesem Thema werden die Ziele der vorliegenden Arbeit entwickelt.

1.1 Einführung in die Studienthematik

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist eine neurologische Erkrankung, die durch das Vorhandensein von Kribbelparästhesien oder Schmerzen in den Beinen in Ruhe und insbesondere abends bzw. nachts gekennzeichnet ist. Diese Symptome gehen stets mit einem starken Bewegungsdrang der Extremitäten einher. Durch Umhergehen kommt es zu einer Besserung der Symptomatik.

Durch dieses eher unspezifische Bild, das zudem gerade zu Beginn der Erkrankung aus einem Wechsel milder und ausgeprägter Symptome bestehen kann, kommt es regelmäßig zu einer Verkennung der Erkrankung. Besonders oft führen Ein- und Durchschlafprobleme die Patienten zum Arzt. Sie gehören neben den sensorischen Beschwerden zu den häufigsten und störendsten Symptomen des Restless Legs Syndroms [6]. Die Krankheitserscheinungen werden auf allgemeinen Stress oder auf psychische Erkrankungen zurückgeführt. Die Patienten leiden häufig bereits jahrelang unter den Symptomen, bevor die Diagnose RLS gestellt wird. Eine Studie aus den USA belegte, dass nur 6,2% aller RLS-Patienten die Diagnose Restless Legs Syndrom erhalten haben [6]. Dies bringt für die Patienten eine enorme Belastung mit

sich. Darüber hinaus führt es zu einer Entstehung erhöhter Kosten. Diese liegen vor allen Dingen in der vermehrten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems in Form von häufigen Arztbesuchen und einem Produktivitätsausfall von 20% begründet [57]. Für Deutschland lagen die durchschnittlichen durch RLS entstandenen Kosten im Jahr 2010 bei 2090 Euro pro Patient und Quartal [19].

Vor dem Hintergrund, dass die Erkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 10% (näheres siehe Abschnitt 1.2.2) zu einer der häufigsten Erkrankungen zählt, ist diese Verkennung des Krankheitsbildes besonders dramatisch. Um eine bessere Krankheitserkennung zu leisten und damit Leidensdruck oder hohe Kosten vermeiden zu können, sind detaillierte Kenntnisse des Erkrankungsverlaufs wichtig.

Bereits im neunzehnten Jahrhundert wurden Symptome des Restless Legs Syndroms gehäuft in Zusammenhang mit Angst- und Depressionserkrankungen beschrieben. In der modernen Literatur wurde dieser Zusammenhang immer wieder bestätigt. Auch ein Zusammenhang mit dem Schlaf wurde belegt [4]. Um jedoch die Auswirkungen des Restless Legs Syndroms beurteilen zu können, bedarf es prospektiver Studien, die eine Erhebung spezifischer Fragebögen über einen gewissen Zeitraum hinweg ermöglichen. So kann vor allem die zeitliche Abfolge der Inzidenzen verschiedener Symptome erfasst werden. Darüber hinaus können mögliche verzerrende Faktoren gezielt erhoben und deren Einfluss damit vermindert werden. Auch wenn die Studienanzahl zum Restless Legs Syndrom in den letzten Jahren insgesamt stark zugenommen hat, so ist die Anzahl prospektiver Studien sehr begrenzt. Vor diesem Hintergrund entstand das Studienprojekt *Natürlicher Verlauf des Restless Legs Syndroms - 'Course of RLS (COR) Study'* des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster, durchgeführt in Kooperation mit den deutschen und schweizerischen RLS-Selbsthilfeorganisationen. Im Rahmen dieser großen, prospektiven Kohortenstudie wird über einen Zeitraum von sechs Jahren der Verlauf des Restless Legs Syndroms bei Betroffenen in Deutschland und der Schweiz analysiert. Neben der Dokumentation des Verlaufs der Symptome sowie einer Kategorisierung in verschiedene Schweregrade wurden individuelle Auswirkungen des RLS auf die Lebensqualität und den Alltag Betroffener erhoben. Die erste Studienperiode von drei Jahren bildet die Grundlage dieser Arbeit.

1.2 Das Restless Legs Syndrom

1.2.1 Historie

Schon früh in der Geschichte lassen sich Beschreibungen des Krankheitsbildes des Restless Legs Syndroms finden. 1672 wurden die Symptome des Restless Legs Syndroms erstmals in der Literatur beschrieben [78]. Dass gerade zu dieser Zeit ein Anstieg des Syndroms zu verzeichnen war, mag an der üblichen Praxis des Aderlasses gelegen haben. Nach heutigem Stand der Forschung kann der durch den Aderlass hervorgerufene Eisenverlust die Symptome des Restless Legs triggern [62]. Im 19. Jahrhundert wurden Restless Legs typische Symptome zunehmend unter dem Begriff 'Anxietas tibiaram' erwähnt. Durch den lateinischen Begriff Anxietas, zu Deutsch Ängstlichkeit, wurde deutlich, dass die Symptome als Erkrankung der Psyche missgedeutet wurden. 1944 veröffentlichte der schwedische Neurologe Karl-Axel Ekbom acht Fallberichte und benannte das Syndrom 'Irritable Legs' [20]. Durch eine zunehmende Sammlung von Fallberichten konnte er zum ersten Mal in der Geschichte ein breites klinisches Bild der Erkrankung zeichnen. 1945 gab er der Krankheit dann den heutigen Namen 'Restless Legs Syndrom' [21]. 1953 führte Symonds den Begriff 'nocturnal myoclonus' ein [64], den er jedoch als spezielle Form der Epilepsie missdeutete. Im weiteren Verlauf zunächst als periphere Nervenerkrankung eingeordnet, wird das Restless Legs Syndrom heute als Erkrankung des zentralen Nervensystems eingestuft. Die unterschiedlichen Theorien zur Ursache der Symptome unterstreichen ihre Variabilität.

1.2.2 Prävalenz

Epidemiologische Studien zur Beurteilung des RLS sind immer von Patientenangaben abhängig, da es keinen spezifischen Test gibt, der es ermöglicht ein RLS zu bestätigen oder auszuschließen. Vielmehr bildet eine Summe unterschiedlicher Symptome mit einem charakteristischen Verlauf das Krankheitsbild des Restless Legs Syndroms. Es war daher schwer, das RLS einheitlich zu definieren. Zur Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien ist es jedoch wichtig, einheitliche Kriterien für die

Diagnose eines RLS festzulegen. Vor diesem Hintergrund definierte die *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) 1995 vier Minimalkriterien für die Diagnose des RLS (siehe dazu Tabelle 1.1) [72]. Die Epidemiologische Forschung zu dem Restless Legs Syndrom hat seitdem erheblich zugenommen. Eine Reihe von Studien beschäftigte sich mit der Erhebung der Prävalenz. Hierbei wurden unterschiedliche Werte gefunden. Sie sind abhängig von der Art und Weise, wie RLS-Symptome erhoben wurden, dem Geschlecht, dem Alter, der ethnischen Gruppe und den Komorbiditäten. Studien, welche die vier Minimalkriterien der International Restless Legs Study Group verwendeten, haben Prävalenzen von 5% bis 8,8% gefunden, wobei Frauen in der Regel doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Für den Europäischen und Nordamerikanischen Raum konnte ein Anstieg der Prävalenz mit dem Alter verzeichnet werden. Alle 20 Jahre scheint sich die Prävalenz zu verdoppeln, mit einem Peak bei etwa 65 Jahren [48]. Innerhalb Europas ist zu vermuten, dass nordeuropäische Länder eine höhere Prävalenz aufweisen als südeuropäische. So erhoben Benediktsdottir et al. [11] in ihrer Studie eine Prävalenz von 11,5% in Schweden und von 18,3% in Island. Ohayon and Roth [47] hingegen stellten in ihrer Studie in Spanien, Portugal, Italien, England und Deutschland eine Prävalenz von 5,5% fest. Für den asiatischen Raum waren die erhobenen Prävalenzen deutlich geringer. In Indien stellten Rangarajan et al. [55] eine Prävalenz von 2,1% fest. Für Südkorea ergab sich eine Prävalenz von 0,9% [15]. Darüber hinaus konnte in dieser Studie [15] ebenfalls eine höhere Prävalenz bei Frauen und älteren Menschen gezeigt werden. Die niedrigste Prävalenz brachte die erste Bevölkerungsstudie aus Afrika hervor. Winkler et al. [83] erhoben im Norden Tansanias eine Prävalenz von etwa 0,01%, abhängig von den Einschlusskriterien für das RLS. Die Studienlage für den asiatischen und afrikanischen Raum ist jedoch sehr begrenzt. Dies gilt leider auch für viele andere Gebiete.

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Restless Legs Syndrom wird in eine primäre (auch idiopathisch genannt) und eine sekundäre Form unterteilt. Bei der primären Form ist die Ursache unbekannt. Anhand von Studien an Familien, insbesondere Zwillingen, konnte jedoch eine starke

genetische Komponente gezeigt werden [35, 49, 79, 82]. Das sekundäre Restless Legs Syndrom tritt in Kombination mit verschiedenen Erkrankungen auf. Diese Erkrankungen sind unter anderem Eisenmangel [3, 58, 62], Niereninsuffizienz [34] oder Diabetes Mellitus Typ 2 [40]. Auch eine Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko des Auftretens bzw. der Verschlimmerung vorbestehender Restless Legs Symptome einher [41]. In der Regel nehmen die Symptome nach der Entbindung wieder ab [44]. Dass eine Schwangerschaft jedoch auch später einen hohen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung hat, zeigten Berger et al. [12] in ihrer Bevölkerungsstudie in Vorpommern. Sie benannten die Geburtenrate als wichtigsten Faktor zur Erklärung des Geschlechtsunterschieds. Der Einfluss von Medikamenten auf RLS-Symptome wurde in epidemiologischen Studien bisher kaum untersucht. Klinische Studien lieferten Hinweise darauf, dass Antidepressivaeinnahme das Risiko, an einem Restless Legs Syndrom zu erkranken, erhöht [50]. In einer prospektiven Kohortenstudie konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden [39].

Eine weitere Einteilung des Restless Legs Syndroms kann in Early- und Late-Onset Formen vorgenommen werden, wobei bei einer Manifestation der Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr von einer Early-Onset-Form gesprochen wird. Für sie wird ein autosomal dominanter Erbgang angenommen [53, 69]. Patienten, die schon früh an dem RLS erkranken, haben, verglichen mit den Late-Onset-Patienten, in der Regel etwas mildere Symptome mit einem schleichenderen Verlauf. Auch der Zusammenhang zwischen dem Eisenspeicher im Körper und der Schwere der Erkrankung ist nicht so deutlich [37]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der genetische Einfluss bei der Early-Onset-Form wesentlich größer ist [80].

Insgesamt ist die Ätiologie und Pathophysiologie nur teilweise verstanden. Immer mehr Studien konnten eine zentrale Rolle der dopaminergen Dysfunktion zeigen. Diese These wird vor allen Dingen durch den erfolgreichen Einsatz von dopaminergen Substanzen in der Therapie sowohl des primären als auch des sekundären RLS gestützt [2, 68]. Eisen hat einen komplexen Effekt auf die dopaminerge Funktion. Wie jedoch der Eisenmangel zu einer dopaminergen Dysfunktion führt, konnte bisher nicht gezeigt werden [61].

Viele Studien fanden einen Zusammenhang zwischen dem Restless Legs Syndrom

und verschiedenen anderen Erkrankungen, wie z.B. Depression [38, 81], Diabetes [40], Bluthochdruck [70] oder auch Migräne [60]. Szentkiralyi et al. [67] konnten in ihrer Arbeit allerdings zeigen, dass die Summe verschiedener Komorbiditäten entscheidender ist, als die einzelne Erkrankung an sich. Somit stellt die Multimorbidität einen starken Risikofaktor für die Entwicklung eines Restless Legs Syndroms dar. Studien, die sich mit der Mortalität beschäftigten, zeigten, dass das Restless Legs Syndrom nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht [65].

1.2.4 Diagnose

Die Diagnose des Restless Legs Syndroms wird häufig spät gestellt [10]. Die oben beschriebene Unterscheidung des RLS in eine primäre und eine sekundäre Form lässt sich klinisch nicht vornehmen. Sowohl die primäre als auch die sekundäre Form des RLS präsentieren sich mit den gleichen typischen Symptomen [80]. Der *International Restless Legs Syndrome Study Group* ist es 1995 gelungen vier diagnostische Minimalkriterien zu definieren [72].

Folgende Symptome führen zur Diagnosestellung des Restless Legs Syndroms: Es besteht ein Bewegungsdrang, der hauptsächlich die Beine betrifft. Er wird in der Regel durch Parästhesien oder Dysästhesien begleitet. Parästhesien oder Dysästhesien sind Empfindungen, die im wachen Zustand spontan auftreten und unterschiedlichsten Charakters sein können, wie zum Beispiel juckend, kriechend, kribbelnd, schneidend oder schmerzhaft. Die Lokalisation dieser Empfindungen in den Beinen wird eher als tief sitzend und weniger als oberflächlich beschrieben. Manche Patienten berichten die Empfindungen auch nur als unangenehm. Insgesamt ist die Kombination aus Missempfindungen in den Beinen und dem Drang, die Beine bewegen zu müssen, sehr spezifisch für das Restless Legs Syndrom.

Besonders im Liegen oder Sitzen, also in Ruhe, verschlechtern sich die Beschwerden. Eine Besserung bis hin zum Abklingen der Symptome tritt vor allem durch Bewegung wie Umhergehen oder Dehnen ein. Diese Besserung kann jedoch auf den Zeitraum der Bewegung begrenzt sein. Des Weiteren ist eine Verschlimmerung des Bewegungsdranges oder der Missempfindungen am Abend bzw. zur Nacht hin zu erkennen. Es ist ebenso möglich, dass die Beschwerden ausschließlich in diesem

Tabelle 1.1: Die Tabelle zeigt die vier Minimalkriterien (1-4) und die unterstützenden Kriterien (a-c) der International Restless Legs Study Group (aus Oertel et al. [46])

-
1. Bewegungsdrang der Beine, üblicherweise begleitet von unangenehmen Sensationen
 2. Bewegungsdrang oder Sensationen treten ausschließlich oder verstärkt in Ruhe auf
 3. Teilweise oder vollständige Besserung der Beschwerden durch Bewegung (zumindest solange die Aktivität anhält)
 4. Auftreten der Beschwerden nur abends oder nachts bzw. stärkeres Auftreten zu diesen Zeiten als tagsüber.
-
- a) Positives Ansprechen auf dopaminerge Therapie
 - b) Polysomnographischer Nachweis von periodischen Beinbewegungen (Periodic Limb Movements/PLM)
 - c) eine positive Familienanamnese
-

Zeitraum auftreten. Bei einem sehr hohen Schweregrad mit durchgehend starken Symptomen kann es jedoch zu einer Verschleierung dieser circadianen Rhythmik kommen. In einem solchen Fall ist es wichtig, dass eine Verschlechterung der Beschwerden zur Nacht hin aus der Vergangenheit berichtet werden kann [5].

In einem Workshop der *International Restless Legs Syndrome Study Group* wurden 2003 weitere unterstützende Kriterien festgelegt [5]. Dazu gehört das positive Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie. Viele Studien zeigten, dass die Mehrheit der RLS-Patienten positiv auf eine niedrigdosierte dopaminerge Therapie anspricht [68, 71]. Sie führt sowohl zu einer Besserung der sensorischen als auch der motorischen Symptome. Ebenso ist eine positive Familienanamnese ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines Restless Legs Syndroms. Verwandte ersten Grades von RLS-Patienten haben ein drei- bis fünffach höheres Risiko ebenfalls an RLS zu erkranken [80]. Ein weiteres unterstützendes Kriterium ist das Auftreten von Periodischen Beinbewegungen, kurz auch PLM (Periodic Limb Movements) genannt. PLM treten meist im Schlaf auf und sind charakterisiert durch repetitive, stereotype Bewegungen, die meist den großen Zeh, den Knöchel, das Knie und teilweise auch die Hüfte

mit einbeziehen. Jede Bewegung dauert wenige Sekunden und wiederholt sich alle 20 bis 40 Sekunden [86]. Da PLM in der Bevölkerung weit verbreitet sind, ist es für die Beurteilung der PLM entscheidend, ob sie mit einer Beeinträchtigung des Patienten einhergehen. Als Beeinträchtigungen werden in diesem Fall 'Aufwachen' oder stark ausgeprägte 'Tagesschläfrigkeit' gewertet.

Die zuvor aufgeführten unterstützenden Kriterien müssen nicht erfüllt sein, um die Diagnose des RLS stellen zu dürfen. Eine Auflistung der Minimalkriterien und der unterstützenden Kriterien ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

Ein Problem in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Häufigkeit des RLS in verschiedenen Studien besteht jedoch noch in der Inhomogenität der Übersetzungen der Kriterien. In dieser Arbeit wurde die deutsche Übersetzung der vier Minimal-kriterien der vierten Auflage des Informationsbuchs und Ratgebers für behandelnde Ärzte und Betroffene der Deutschen Restless Legs Vereinigung verwendet [46].

Auf der Basis dieser Informationen, die durch einfache Fragen von dem Arzt erhoben werden können, kann die Diagnose Restless Legs Syndrom gestellt werden. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen und der Identifizierung möglicher Ursachen sind weitere Untersuchungen häufig sinnvoll. Patienten, die an RLS-Symptomen leiden, sollten neurologisch auf eine Neuropathie untersucht werden. Außerdem ist eine Untersuchung des Blutbildes und eine Bestimmung des Ferritins, das eine Aussage über den Eisenspeicher im Körper trifft, sinnvoll [61]. Eine Untersuchung im Schlaflabor (Polysomnographie) ist nicht zwingend erforderlich, kann unter bestimmten Umständen jedoch zur Klärung beitragen. Wichtiger Untersuchungsbestandteil sind dabei die bereits zuvor beschriebenen periodischen Beinbewegungen. Weitere apparative Diagnostik umfasst die Fußaktimetrie und den Suggested-Immobilization-Test [10]. Bei der Fußaktimetrie werden ebenfalls PLM erfasst. Diese Untersuchung ist jedoch ambulant durchführbar. Bei dem Suggested-Immobilization-Test werden über einen Zeitraum von 60 Minuten die PLM von dem im Bett sitzenden Patienten erfasst. Zusätzlich gibt der Patient alle 15 Minuten das Ausmaß seiner subjektiven RLS-Beschwerden auf einer visuellen Analogskala an. Etwa 80% der RLS-Patienten zeigen in diesem Test auffällige Werte [43].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorhandensein eines Restless Legs

Syndroms bei allen Patienten in Betracht gezogen werden sollte, die sich mit Einschlafstörungen und affektiven Störungen präsentieren [10]. Gerade für diese Patientengruppen ist die Diagnose eines RLS besonders wichtig, da einige gängige Medikamente zur Behandlung der Insomnie oder der Depression die Symptome des Restless Legs Syndroms verstärken können (näheres siehe Abschnitt 1.2.5).

1.2.5 Therapie

In der jüngsten Zeit hat die Anzahl veröffentlichter Studien zur Therapie des RLS stark zugenommen. Es bedürfen jedoch nicht alle Patienten einer Therapie. Oftmals führt die Diagnosestellung als solche zu einer ausreichend starken Entlastung der Patienten. Es ist somit wichtig, die Auswirkungen der Symptome auf den Patienten zu erheben und die Schwere des RLS zu quantifizieren. Entsprechend der im Vordergrund stehenden Symptome kann dann gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden. Die Therapieformen können in medikamentös und nicht-medikamentös unterteilt werden.

Sind die Beschwerden gering, sollte zunächst ein nicht-medikamentöser Therapieansatz bevorzugt werden. Walters et al. [72] beschrieben im Rahmen ihrer Definition der Diagnosekriterien, dass Patienten zur Linderung der Missempfindungen in den Beinen heiße oder kalte Bäder nahmen. Diese nicht-medikamentösen Therapieansätze, wie Kältetherapie oder kognitive Verhaltenstherapie, wurden von Patienten häufig berichtet und sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass eine verhaltenspsychologisch basierte Gruppentherapie bei RLS-Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt [30]. Auch eine Änderung des Lifestyles, wie zum Beispiel eine Verbesserung der Schlafhygiene, das Vermeiden von Koffein und größeren Mengen Alkohol, kann milde Symptome lindern [10].

Allgemeine Empfehlungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sind schwer zu definieren. Somit bleibt die Entscheidung zum Beginn einer medikamentösen Therapie stets eine individuelle.

Die initiale leitliniengerechte medikamentöse Behandlung des Restless Legs Syndroms erfolgt mit Dopaminagonisten und $\alpha_2\delta$ -Liganden [23]. Die Wahl der jeweils besten Substanz dieser Klassen sollte in Abhängigkeit von den im Vordergrund ste-

henden Symptomen und den Komorbiditäten getroffen werden. Ebenfalls zu unterscheiden ist, ob es sich um eine Kurz- oder eine Langzeittherapie handelt, da die evidenzbasierte Wirksamkeit stark für die Zeit und die Substanz variiert [23]. Gerade für die Langzeittherapie fehlen Studien.

In einer aktuellen Metaanalyse untersuchten Hornyak et al. [32] die Effizienz der für die Therapie von RLS-Patienten gängigen Medikamente ($\alpha_2\delta$ -Liganden, Dopaminagonisten, Antikonvulsiva, Opioide und die Eisentherapie). Den besten Effekt auf den Schweregrad des Restless Legs Syndroms und die krankheitsbedingte Lebensqualität zeigten orale Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit oder solche mit transdermaler Applikation. Trotz der geringen Studienanzahl für $\alpha_2\delta$ -Liganden ergab sich eine mit Dopaminagonisten vergleichbare Effizienz. Eine Eisentherapie zeigte sich als vielversprechend. Die Studienlage war allerdings zu gering, um eine ausreichend fundierte Aussage darüber treffen zu können. So ist z.B. der Zeitpunkt des Wirkungseintritts unklar und es können keine differenzierten Aussagen für die orale im Gegensatz zur intravenösen Eisentherapie getroffen werden. Da für den Einsatz von Opioiden bei der Therapie des RLS lediglich eine Studie vorlag, waren die Schlüsse auch hier eingeschränkt. Es zeigte sich allerdings ein Hinweis auf eine gute Wirksamkeit.

Da sich diese Arbeit auch mit dem Zusammenhang des Restless Legs Syndroms und depressiven Symptomen beschäftigt, wird im Folgenden näher auf die Besonderheiten der Therapie bei komorbiden depressiven Symptomen eingegangen. Wichtig hierbei ist zu beachten, dass bestimmte Anidepressiva RLS-Symptome triggern können. Dazu zählen insbesondere *SSRI* (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und *SSNRI* (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) [31]. Bei einem gleichzeitigen Auftreten von depressiven Symptomen und RLS-Symptomen ist die Therapie abhängig von der Schwere der depressiven Symptome. Bei leichten depressiven Symptomen bzw. wenn schlafassoziierte Symptome im Vordergrund stehen, sollte zunächst die Wirkung der Therapie des Restless Legs Syndroms abgewartet werden. Zeigt eine anschließende erneute Evaluation persistierende depressive Symptome, sollte eine antidepressive Therapie erfolgen. Bei anderen schweren depressiven Episoden und rezidivierenden depressiven Störungen

sollte eine simultane Behandlung des RLS und der Depression erfolgen [31].

Ein wesentliches Problem der Therapie des Restless Legs Syndroms ist die Augmentation. Sie tritt in bis zu 20% der Fälle auf [10]. Hierbei kommt es, verglichen mit dem Status vor Therapiebeginn, zu einer Verschlechterung der Symptome. Dies kann sich in in einem früheren Symptombeginn während des Tages oder auch in einer Ausbreitung auf zuvor unbetreffene Körperteile äußern. Als Biomarker für die Augmentation wird ein niedriger Serum-Ferritin-Spiegel diskutiert [10]. Weitere häufige Nebenwirkungen sind neben dem Verlust der Wirksamkeit das Auftreten impulsiven Verhaltens. Auf Grund dieser schweren Nebenwirkungen ist ein gutes Monitoring der Patienten, inklusive Bestimmung des Serum-Ferritins, besonders wichtig. Ein Wechsel des Therapieregimes sollte frühzeitig erfolgen [10].

Beim Vergleich klinisch kontrollierter Studien zeigte sich durchgehend eine hohe Wirksamkeit von Plazebos [32]. Dies könnte ein Hinweis auf einen großen psychischen Anteil der Beschwerden sein.

1.3 Bisherige Studien

Die Anzahl von Studien zum Restless Legs Syndrom stieg seit der Definition der Minmalkriterien deutlich an. Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von RLS und Depressionen, Lebensqualität oder Schlafstörungen.

In ihrem Review fanden Becker and Sharon [10] für RLS-Patienten in allen untersuchten Studien ein höheres Risiko für Depressionen und/oder Angststörungen. Epidemiologische Studien berichteten für RLS-Patienten ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine depressive Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen [38, 39, 81].

Zwei Studien, die die CESD-Skala zur Beurteilung der Depressivität nutzten, fanden zwar erhöhte Werte für RLS-Patienten, diese blieben jedoch unter dem Cut-Off-Wert von 16 [18, 56]. Darüber hinaus fanden Winkelmann et al. [76] eine positive Assoziation zwischen der Frequenz der RLS-Symptome und dem Schweregrad der Depression. Hornyak et al. [29] zeigten, dass die physischen Symptome einer Depression überwiegen. So wurden Symptome, die sich eher auf den Schlafentzug beziehen,

häufiger genannt als welche, die typischerweise kognitiv affektiv sind.

Zwei Studien betrachteten den zeitlichen Verlauf des Zusammenhangs zwischen dem Restless Legs Syndrom und depressiven Symptomen. In der ersten Studie wurde anhand zweier deutscher, prospektiver Bevölkerungsstudien aus Dortmund und Vorpommern gezeigt, dass klinisch relevante depressive Symptome zu Beginn der jeweiligen Studie mit einem signifikant erhöhten Risiko, im Verlauf der Studie ein Restless Legs Syndrom zu entwickeln, einhergingen [66]. Dieser Zusammenhang war für Männer stärker als für Frauen. Darüber hinaus untersuchten Szentkiralyi et al. [66] anhand der Bevölkerungsstudie aus Vorpommern den Zusammenhang zwischen einem zum Basiszeitpunkt bestehenden Restless Legs Syndrom in Bezug auf die Entwicklung depressiver Symptome. Hierbei fand sich ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung klinisch relevanter depressiver Symptome für Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn an einem RLS litten. Zusammenfassend zeigte sich eine bidirektionale Beziehung zwischen dem Restless Legs Syndrom und depressiven Symptomen.

Die zweite Studie, die den zeitlichen Verlauf zwischen RLS und depressiven Symptomen betrachtete, war eine prospektive Kohortenstudie, durchgeführt an Frauen in den USA [39]. Es konnte ebenfalls ein Zusammenhang hergestellt werden zwischen dem Vorhandensein von RLS-Symptomen zum Basiszeitpunkt und der Entwicklung einer Depression im Verlauf der Studie. Nach Anpassung durch mögliche Confounder ergab sich für RLS-Patientinnen ein relatives Risiko an einer Depression zu erkranken von 1,5 (95% CI: 1,1 - 2,1) verglichen mit Frauen ohne RLS-Symptome.

Untersuchungen, die sich mit der Lebensqualität in Zusammenhang mit dem Restless Legs Syndrom beschäftigten, zeigten eine deutlich geminderte Lebensqualität der RLS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. der Allgemeinbevölkerung [1, 6, 25]. Der erhobene Lebensqualitätsscore war vergleichbar mit oder sogar schlechter als der anderer chronischer Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2 oder Depression [6, 36]. Darüber hinaus konnten Happe et al. [25] in ihrer Studie den Schweregrad des Restless Legs Syndroms und das Vorliegen depressiver Symptome als Einflussfaktoren für die verminderte Lebensqualität der RLS-Patienten identifizieren .

In einer großen Bevölkerungsstudie in sechs Ländern Westeuropas (Dänemark,

Deutschland, Irland, Niederlande, Spanien und Großbritannien) untersuchten die Autoren neben der Prävalenz des Restless Legs Syndroms auch den Einfluss des RLS auf die Lebensqualität und die Schlafqualität [7]. Mit steigendem negativem Einfluss des Restless Legs Syndroms ergab sich für die meisten Subskalen der SF-36-Skala ein abnehmender Mittelwert. Für die Subskalen 'Rollenfunktion wegen emotionaler Funktionsbeeinträchtigung' und 'psychisches Wohlbefinden' zeigte der Zusammenhang keine statistische Signifikanz. Insgesamt schlussfolgerten Allen et al. [7], dass ein hoher negativer Einfluss des RLS eher mit physischen als mit psychischen Beschwerden vergesellschaftet ist.

Die Schlafqualität zeigte sich deutlich gemindert für RLS-Patienten. Ebenso war die Gesamtschlafdauer reduziert. Auch andere Studien zeigten ein gehäuftes Auftreten von Schlafstörungen in Kombination mit dem Restless Legs Syndrom [6, 16, 52].

Die erste Veröffentlichung im Rahmen der COR-Studie untersuchte die Effekte der Kurz- und Langzeitvariation der RLS-Symptome auf den wahrgenommenen Gesundheitsstatus [22]. Hierzu wurden die Patienten abhängig von der Veränderung des RLS-Schweregrades über den Studienzeitraum von drei Jahren in drei Untergruppen eingeteilt (Verbesserung, Verschlechterung, keine Veränderung). Auffällig war, dass die Patienten, die eine Verschlechterung erlitten, zum Startpunkt der Studie im Mittel einen relativ geringen Schweregrad hatten. Die Patienten hingegen, die eine Verbesserung verzeichneten, wiesen zu Beginn einen relativ hohen Schweregrad auf. Bei unverändertem Schweregrad zeigte sich in den untersuchten Skalen (Depressivität, Lebensqualität und Schlafqualität) eine leichte Verschlechterung. Kam es jedoch zu einer Verschlechterung des RLS-Schweregrads, ging dies mit einer erheblichen Verschlechterung in allen Skalen einher.

1.4 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit widmet sich den Auswirkungen des Restless Legs Syndroms auf die Depressivität, die Lebensqualität und die Schlafqualität Betroffener. Dass Depressionen signifikant häufiger bei Patienten mit RLS auftreten als bei Vergleichspersonen, wurde bereits häufig gezeigt. In dieser Arbeit soll darüber hinaus jedoch näher

untersucht werden, inwieweit die Schwere des Restless Legs Syndroms das Ausmaß der Auswirkungen beeinflusst.

Als besonderes Merkmal der COR-Studie ist dabei die Betrachtung über den Verlauf der Zeit zu nennen. Außerdem soll der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Variablen 'Depressivität', 'Lebensqualität' sowie 'Schlafqualität' und der Veränderung des RLS-Schweregrads untersucht werden.

Kapitel 2

Daten und Methodik

Im folgenden Kapitel werden die Studiendurchführung sowie die verwendeten Erhebungsinstrumente und Auswertungsmodelle erläutert.

2.1 Studienablauf

Die *Course of RLS (COR) Studie* ist eine prospektive Kohortenstudie, die den natürlichen Verlauf des Restless Legs Syndroms über zunächst drei Jahre untersuchte. Auf Grund der hohen Motivation der Studienteilnehmer und des allgemeinen Studienerfolgs konnte die Studie auf weitere drei Jahre ausgedehnt werden. Diese Arbeit umfasst jedoch ausschließlich die Ergebnisse der ersten Studienphase von drei Jahren.

Dazu wurden zwischen 2007 und 2010 insgesamt fünf Fragebögen von 2751 Teilnehmern aus Deutschland und der Schweiz ausgewertet. Der erste Fragebogen wurde im Herbst 2007 verschickt. Als Basisdatenerhebung umfasste er mit seinen 20 Seiten ausführliche Informationen zu Anamnese und Diagnoseablauf des RLS. Anhand der *International RLS Study Group Severity Scale (IRLS)* wurde eine Einordnung des aktuellen Schweregrads der RLS-Symptomatik vorgenommen. Neben der aktuellen Medikamenteneinnahme wurden soziodemographische Daten und Komorbiditäten erhoben. Abgefragte standardisierte Skalen waren der *Short-Form-36-Questionnaire (SF-36)* und die Skala soziale Funktion des *Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI)* zur Erfassung der Lebensqualität, der *Pittsburgh Sleep*

Quality Index (PSQI) zur Erhebung des Schlafverhaltens und die *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CESD) als Depressionsskala. Darüber hinaus lieferte die *Symptom Checklist-9* (SCL-9) Informationen zu psychischen Faktoren, die zur Entstehung und Chronifizierung einer Schmerzerkrankung beitragen können.

Die Fragebögen zwei bis fünf bilden den 6-Monate-, 12-Monate-, 24-Monate- und 36-Monate Follow-up. Sie sind etwas kürzer und umfassen vor allem Informationen zu den Veränderungen der RLS-Symptomatik.

Diese Arbeit schließt den Basisdatensatz sowie den Follow-up nach 12 Monaten und nach 36 Monaten ein.

2.2 Die Studienkohorte

Um den Erfolg und die Qualität dieser prospektiven Kohortenstudie möglichst hoch zu halten, wurden zur Datenerhebung gezielt RLS-Patienten aus drei verschiedenen Organisationen angeschrieben. Die größte Gruppe stellte darunter die *RLS e. V. Deutsche Restless Legs Vereinigung* in München dar, die alle lokalen und regionalen RLS Selbsthilfegruppen in Deutschland vereint. Die zweitgrößte Gruppe bildete die RLS Selbsthilfeorganisation aus der Schweiz. Ergänzt wurde die Studienkohorte durch RLS Patienten, die in einem Zentrum diagnostiziert oder behandelt wurden, das dem Patientenregister *ARELESS* angeschlossen ist - im Folgenden *ARELESS*-Patienten genannt. Diese Gruppe zeichnet sich dadurch aus, dass sie nach einem einheitlichen und dokumentierten Diagnostikstandard klassifiziert wurden, d.h. die Diagnose RLS wurde von RLS-erfahrenen Neurologen unter Ausschluss anderer möglicher Ursachen der Symptome einheitlich gestellt. Sie bilden den "Goldstandard".

Von den 5018 im Herbst 2007 angeschriebenen Mitgliedern der oben beschriebenen drei Gruppen erklärten sich 2816 zu der Teilnahme an der Studie bereit. Das ergibt einen Teilnahme-Response (Zustimmung zur Teilnahme) von 56,1%. Einladungserinnerungen an nicht Antwortende wurden nicht verschickt. Insgesamt wurden 2391 Fragebögen an Mitglieder der *RLS e. V. Deutsche Restless Legs Vereinigung*, 254 Fragebögen an Mitglieder der Schweizer Selbsthilfegruppe und 171 Fra-

Tabelle 2.1: Die Tabelle zeigt die Gesamtteilnehmerzahl und die Unterteilung in die verschiedenen Studiengruppen zu den Zeitpunkten des Basisdatensatzes, des 12-Monate Follow-up und des 36-Monate Follow-up.

	gesamt	Teilnehmer aus ...		
		Deutschland	Schweiz	ARELESS
Basisdatensatz	2751	2342	241	168
12-Monate Follow-up	2602	2228	220	154
36-Monate Follow-up	2393	2053	204	136

gebögen an ARELESS-Patienten verschickt. Die Antwortrate für den ersten Fragebogen, ausgehend von den positiven Einverständniserklärungen, lag bei 97,7%. Für die nachfolgenden Fragebögen lag die Antwortrate geringfügig darunter. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der Teilnehmer bei den Fragebögen, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

2.3 Verwendete Skalen

2.3.1 RLS Schweregrad

Als Skala zur Schweregradbeurteilung des Restless Legs Syndroms wurde die deutsche Fassung der *International RLS Study Group Severity Scale* (IRLS) herangezogen. Sie ist ein häufig eingesetztes Instrument und bisher die einzige standardisierte Skala zur Beurteilung des RLS-Schweregrades. Entwickelt und publiziert wurde sie 2003 von der International RLS Study Group [73]. Die Skala besteht aus 10 Fragen, in denen die klinischen Merkmale des RLS mit ihren Auswirkungen erfasst und bewertet werden. Neben einer subjektiven Einschätzung der Grundkriterien für die Diagnose RLS werden auch Fragen zur Intensität und Häufigkeit der Beschwerden abgedeckt. Außerdem wird nach daraus hervorgehenden Schlafproblemen und Auswirkungen auf die Stimmungslage und die Bewältigung des Alltags gefragt. Insgesamt ergibt sich ein Punktwert zwischen 0 und 40. Es erfolgt darauf basierend eine Kategorisierung in 5 Schweregrade (keine, gering, moderat, schwer, sehr schwer). Ei-

ne kleine Gruppe von Patienten (45 von insgesamt 2751) gab einen Schweregrad von 0 an. Da per Definition davon auszugehen war, dass diese Patienten nicht an einem RLS leiden und um Verzerrungen durch diese kleine Gruppe zu vermeiden, wurden diese 45 Teilnehmer von weiteren Analysen ausgeschlossen.

2.3.2 Depressivität

Um depressive Symptome der Studienteilnehmer zu erheben, wurde die *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CESD) verwendet [54]. Sie liegt in validierter deutscher Fassung vor und ist altersübergreifend anwendbar [75]. Neben einem Summenscore besteht die CESD aus 20 Items, die folgende 4 Faktoren einer depressiven Störung analysieren: Depressivität, Wohlbefinden, Somatische Symptome und Interpersonelle Probleme. Jedes Item wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet, sodass ein maximaler Gesamtscore von 60 Punkten erreicht werden kann. Ein Score von 16 Punkten und mehr spricht für das Vorliegen einer akuten Episode einer Major Depression.

2.3.3 Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde die validierte deutsche Fassung des krankheitsübergreifenden *Short-Form-36-Questionnaire*, kurz SF-36, benutzt [74]. Dieser Fragebogen ist das international am häufigsten gebrauchte Instrument zur Erfassung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes [45]. Er umfasst folgende acht Subskalen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung, Rollenfunktion wegen emotionaler Funktionsbeeinträchtigung, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden, Schmerzen, Vitalität und allgemeiner Gesundheitszustand. Durch Transformation der Skalenrohwerte auf eine Skala von 0 bis 100 kann man den subjektiven Gesundheitszustand beschreiben, gewichten und vergleichen. Ein steigender Wert bedeutet immer eine Zunahme des jeweiligen Items, das heißt eine Besserung der Funktion. Darüber hinaus können zwei standardisierte Summenskalen abgeleitet werden: eine körperliche und eine psychische Summenskala.

Als Ergänzung zur Erfassung der sozialen Funktion wurde eine RLS krankheits-spezifische Skala, die *Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument* (RLS-QLI), verwendet. In ihrer Gesamtheit erfasst sie mit Hilfe von 17 Fragen vier Faktoren, die die wichtigsten Aspekte zur RLS-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität liefern. Diese vier Faktoren sind die Alltagsfunktion, die soziale Funktion, die Schlafqualität und das emotionale Wohlbefinden [9].

In dieser Studie wurden nur die vier Fragen zur sozialen Funktion erhoben und ausgewertet. Die Punktzahl variiert hierbei von 0 bis 100. Ein Punktwert von 0 bedeutet das Fehlen sozialer Kontakte und ein Punktwert von 100 uneingeschränkte soziale Kontakte.

2.3.4 Schlafqualität

Mit dem *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) wurde eine Einstufung des Schlafverhaltens in den letzten vier Wochen vorgenommen [13]. Er ist eine auf Selbstangaben beruhende Skala, die nicht von einem Schlaflabor abhängt. Der PSQI setzt sich aus 7 Komponenten der Schlafqualität zusammen, die durch 21 Items erhoben werden. Die 7 Komponenten sind folgende: Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der Komponentenscores und kann zwischen 0 und 21 Punkten variieren. Ab einem Wert ≥ 5 Punkte spricht man von einer schlechten Schlafqualität.

2.3.5 Symptom Checklist-9

Die *Symptom Checklist-9* (SCL-9) erfasst psychische Faktoren, die zur Entstehung und Chronifizierung einer Schmerzerkrankung beitragen können. Entwickelt wurde die SCL-9 als Kurzform der *Symptomcheckliste SCL-90-R*, die 90 Aussagen auf einer Skala mit 5 Stufen zu 9 verschiedenen Dimensionen erhebt. Die Aussagen beziehen sich dabei immer auf die letzte Woche. Die 9 Dimensionen sind: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Umgang mit anderen Personen, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizis-

mus. Um die durchschnittliche Schwere aller beantworteten Aussagen bestimmen zu können, wird ein Globaler Schwereindex (GSI) errechnet. Die SCL-9 enthält aus jeder der 9 Subskalen das Item, das die höchste Korrelation zum GSI aufweist [27, 28].

Ursprünglich wurde die SCL-90-R für psychiatrische Patienten entwickelt. Daher enthält sie relativ drastische Formulierungen. Dies führt dazu, dass bei der Anwendung des SCL-9 bei Patienten mit chronischen Schmerzen eine Linksgipfeligkeit auffällt [26]. Die SCL-9 wurde im ersten und vierten (hier nicht betrachtet) Fragebogen erhoben.

2.4 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm Stata 9.0 verwendet. Grundlage der statistischen Auswertung lieferten gruppierte Daten, die aus den Originalvariablen abgeleitet wurden, wie etwa die Einteilung in Altersgruppen. Zur Untersuchung einfacher Zusammenhänge wurde der Einfluss von Klassenbildung auf Median und Mittelwert betrachtet. Mittelwert oder Median wurden entsprechend des betrachteten Skalenniveaus verwendet. Für die intervall- und rationalskalierten Daten wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman berechnet. Entgegen dem klassischen Pearson'schen Korrelationskoeffizienten beruht Spearmans rho auf den Rängen der Variablen und kann so auch nicht lineare Zusammenhänge abbilden.

Fortgeführt wurde die Auswertung durch eine multivariate Analyse durch Anpassung von linearen Regressionsmodellen unter Maximierung des angepassten Bestimmtheitsmaßes (adjusted R^2). Um den Einfluss der verschiedenen Variablen über den Verlauf der Studie zu untersuchen, wurden die Modelle, die für den Fragebogen 1 entwickelt wurden, wiederholt für Fragebogen 3 und 5 angepasst. Um die Voraussetzung der Normalverteilung für die lineare Regression zu erfüllen, wurden einige der Variablen mithilfe der Wurzelfunktion transformiert. Um den Einfluss einzelner Variablen über den Zeitraum der Studie genauer zu untersuchen, wurden Effektgrößen berechnet und verglichen (Abschnitt 3.3). Hierzu wurde das Zusatzpaket *regeffect*¹ verwendet.

¹<http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/ado/analysis/>

2.4.1 Modellbildung

Ziel der Modellbildung war es, einen möglichst hohen Varianzanteil (angepasstes Bestimmtheitsmaß: adjusted R^2) zu erklären. Dafür wurden diverse Modelle angepasst. Dies bedeutete Faktoren zu bestimmen, die in ihrer Gesamtheit einen möglichst großen Teil der abhängigen Variable erklären. Daher galt es das optimale Regressionsmodell für jede abhängige Variable individuell zu ermitteln. Um die unterschiedlichen Modelle jedoch vergleichbar zu gestalten, wurde für jede abhängige Variable ein Modell mit allen in den individuell optimierten Regressionsmodellen verwendeten unabhängigen Variablen erstellt. Als unabhängige Variablen ergaben sich somit: Alter, Geschlecht, RLS-Schweregrad, Anzahl der Komorbiditäten, CESD-Summenscore, Partnerschaftsstatus und höchster Bildungsabschluss. In Modellen mit dem CESD-Summenscore als abhängige Variable fiel der CESD-Summenscore als erklärende Variable erzwungenermaßen weg. Im Falle der CESD und der SCL-9 als abhängige Variablen wurden die Variablen mit der Quadratwurzelfunktion transformiert um die Voraussetzung der Normalverteilung zu erfüllen.

Formal ließ sich das Regressionsmodell in eine lineare Gleichung fassen (siehe Abb. 2.1).

Allgemein beschrieben lautete diese Gleichung für die drei Fragebögen (F_a, F_c, F_e):

$$\begin{aligned} X = & a_i + b_i \cdot \text{Alter}_i + c_i \cdot \text{Geschlecht} + d_i \cdot \text{IRLS}_i \\ & + e_i \cdot \text{Komor.}_i + f_i \cdot \text{CESD}_i + g_i \cdot \text{Part.} + h_i \cdot \text{Abschl.} \end{aligned} \quad (2.1)$$

Für $X \in \{\sqrt{SCL - 9_{F_a}}, \sqrt{CESD}_i, PSQI_i, SFk_{sk_i}, SFpsk_i\}$ und $i \in \{F_a, F_c, F_e\}$.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, welche Variable mit welcher Gewichtung in ein Modell einfluss, wurde die Effektgröße (relative Veränderung η^2) herangezogen. Die Effektgröße ist ein dimensionsloses Maß dafür, wieviel Prozent der erklärten Variabilität (adjusted R^2) dieser Variable zuzuordnen ist. Ein hohes η^2 bedeutet somit, dass die entsprechende unabhängige Variable im Modell einen großen Einfluss hat.

Beispielhaft wird im Folgenden das Regressionsmodell für den PSQI-Summen-

score des ersten Fragebogens erläutert (Tabelle 3.5). Der PSQI-Summenscore bildete im Folgenden die abhängige Variable. Alter, Geschlecht, RLS-Schweregrad (IRLS), Anzahl der Komorbiditäten (Komor.), CESD-Summenscore, Partnerschaftsstatus (Part.) und höchster Schulabschluss (Abschl.) bildeten die unabhängigen Variablen. Es wurde ein R^2 von 0,31 erreicht. Das bedeutete, dass die genannten unabhängigen Variablen 31 % der Varianz des PSQI-Summscores erklärten. Die IRLS-Skala hatte dabei einen Koeffizienten von 1,64, d.h. wenn die IRLS-Skala um eine Kategorie stieg, nahm der PSQI-Score um 1,64 Punkte zu. Mit steigendem RLS-Schweregrad wurde die Schlafqualität schlechter. Ein negativer Koeffizient hätte eine Verringerung des PSQI-Scores beschrieben. Ob die Einflüsse statistisch signifikant waren, besagte der p-Wert. Es galt ein Signifikanzniveau von $p\text{-Wert} < 0,05$. Die beiden oben ermittelten stärksten Einflüsse erlangten mit einem $p\text{-Wert} < 0,01$ statistische Signifikanz. Dahingegen war der Einfluss von Geschlecht und Schulabschluss mit einem $p\text{-Wert} > 0,05$ nicht statistisch signifikant. Diese Variablen wurden also nur zur Vergleichbarkeit aller Modelle in diesem Modell berücksichtigt. Aus den Effektgrößen des Regressionsmodells ließ sich folgern, dass der RLS-Schweregrad und der CESD-Summenscore mit Effektgrößen von jeweils 29 % den größten Anteil an der erklärten Variabilität hatten.

Kapitel 3

Ergebnisse

In dem folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dieser Untersuchung aufgeführt. Hierbei wird zunächst der Basisdatensatz betrachtet. Anschließend werden die Zusammenhänge im zeitlichen Verlauf über die drei Jahre analysiert. Zum Abschluss folgt eine Darstellung der Modelle der Veränderungen der jeweiligen Variablen.

3.1 Basiserhebung

3.1.1 Soziodemographie

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 65,9 Jahre. Es wies eine breite Streuung von 27 bis 96 Jahren auf. Mit 71,5% waren mehr Frauen eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten (73%) lebte in einer Partnerschaft. 41% der Studienteilnehmer gaben als höchsten Schulabschluss einen Volks- oder Hauptschulabschluss an. 29 % erreichten einen Realschulabschluss und 24,5% das Abitur. 17% schlossen ihre Ausbildung mit einem Universitäts- oder FH-Abschluss ab. 22,5% der Patienten gaben eine Berufstätigkeit in Voll- oder Teilzeit an. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer war Rentner. Bezüglich des Krankenversicherungsstatus gaben 85% an gesetzlich versichert zu sein. 14 % waren privat krankenversichert. Siehe auch Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Soziodemographische Merkmale der Studienteilnehmer (Basiserhebung).

Mittleres Alter (range), Jahre	65,9 (27,0-96,0)
Frauen, %	71,5
Männer, %	28,5
<u>Leben in einer Partnerschaft:</u>	
ja,%	73,0
keine Angabe, %	4,9
<u>Schulabschluss:</u>	
Keinen, %	0,6
Volks-/Hauptschule, %	41,4
Realschule, %	28,9
Abitur, %	24,5
sonstiger Abschluss, %	2,9
keine Angabe, %	1,8
<u>Berufsstatus:</u>	
Berufstätig (einschl. geringfügiger Teilzeittätigkeit), %	22,8
Arbeitslos, %	1,6
Rentner, %	65,0
<u>Krankenversicherung:</u>	
Gesetzlich, %	84,6
Privat, %	13,9
Sonstige, %	0,4
keine Angabe, %	1,1

3.1.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die häufigste Komorbidität, die von den Studienteilnehmern angegeben wurde, war die arterielle Hypertonie. An ihr litten 46% der Patienten. Außerdem litten die Teilnehmer häufig an Knie- und Hüftgelenkarthrosen (41%), sowie einem Bandscheibenprolaps in der Lendenwirbelsäule (31%). Besonders hoch war der Prozentsatz von Studienteilnehmern, die ebenfalls an einer Depression litten (29%).

Als wichtige Risikofaktoren wurden der Raucherstatus, der Alkoholkonsum und das Gewicht erhoben. Der Anteil aktiver Raucher lag bei 9%. 30% der Patienten gaben an, früher geraucht zu haben. Der mittlere Alkoholkonsum unter Einbeziehung aller Studienteilnehmer lag bei 7,8g/d, wobei er bei den Männern im Vergleich zu den Frauen mehr als doppelt so hoch war. Die Grenze zur Adipositas lag bei einem BMI von 30 kg/m^2 . Der Anteil adipöser Patienten lag bei 19%.

Ein weiteres Merkmal war die Erkrankungsdauer. Die Patienten litten im Durchschnitt seit 22 Jahren am Restless Legs Syndrom, ein Viertel der Teilnehmer sogar seit über 30 Jahren. Im Mittel wurde das Restless Legs Syndrom etwa 8 Jahre vor Studienbeginn diagnostiziert. Siehe Tabelle 3.2.

Tabelle 3.2: Komorbiditäten und Risikofaktoren der Studienteilnehmer

<u>Komorbiditäten:</u>	
bek. arterielle Hypertonie, %	46,3
bek. Knie-/Hüftgelenkarthrose, %	40,5
bek. Bandscheibenprolaps der Lendenwirbelsäule, %	30,7
bek. Depression, %	29,3
bek. Schilddrüsenerkrankung, %	26,8
bek. Krebserkrankung, %	12,3
bek. PAVK, %	11,0
bek. Diabetes, %	10,7
bek. Nierenerkrankung, %	8,3
bek. Herzinfarkt, %	5,0
bek. Schlaganfall, %	3,4
bek. Parkinson, %	1,2
<u>Raucherstatus:</u>	
Nichtraucher, %	58,7
Ex-Raucher, %	29,7
Raucher, %	9,2
Keine Angabe, %	2,4
<u>Alkoholkonsum</u>	
Mittlerer Alkoholkonsum ¹ , g/d	7,8
Frauen, g/d	5,3
Männer, g/d	12,3
<u>Adipositas</u>	
BMI ≥ 30 kg/m ² , %	18,8
<u>Erkrankungsdauer</u>	
Jahre seit Beginn der Symptome	22,1
Pat. Leidet > 30 Jahre an Symptomen, %	24,6
Jahre seit Stellen der Diagnose "RLS"	8,3

¹alle einbezogen

3.1.3 RLS-Schweregrad, Depressivität und Lebensqualität

In den drei betrachteten Fragebögen wurden wiederholt die Skalen des RLS-Schweregrades, der Depressivität, der Lebensqualität und der Schlafqualität erhoben. Eine Übersicht aller wichtigen Mittelwerte findet sich in Tabelle 3.3.

Der RLS-Schweregrad lag zu Beginn der Studie und auch im Follow-up nach 12 Monaten im Mittel bei einem Punktwert von 25. Nach 36 Monaten lag er mit einem Punktwert von 23 geringfügig darunter. Somit lag der Mittelwert des RLS-Schweregrades durchgehend im Bereich der Gruppe, die 'stark' an dem Restless Legs Syndrom litt. Die Hälfte der Studienteilnehmer litt über den gesamten Studienverlauf 'stark' an dem RLS. In dem ersten und zweiten Fragebogen wurde an zweiter Stelle der Schweregrad 'sehr stark' und an dritter Stelle der Schweregrad 'mäßig' ermittelt. Im dritten Fragebogen drehte sich dieses Verhältnis um.

Der CESD-Score lag im Mittel in allen drei Fragebögen bei etwa 18 Punkten und damit deutlich über dem Cut-Off-Wert von 16 Punkten, ab dem die Patienten definitionsgemäß unter einer Major Depression leiden. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die an einer Major Depression litten, lag konstant bei etwa 53%.

Die Mittelwerte der einzelnen Subskalen der SF-36-Skala blieben über den Studienzeitraum der drei Jahre überwiegend unverändert. Lediglich die 'körperliche Funktionsfähigkeit' sank von 65,0 Punkten im Follow-up nach 12 Monaten auf 60,3 Punkte im Follow-up nach 36 Monaten. Die Mittelwerte der Summenskalen der SF-36-Skala blieben über die drei Jahre hinweg konstant, wobei die Patienten auf der Psychischen Summenskala der SF-36 etwas höhere Werte erzielten als auf der Körperlichen Summenskala.

Die Schlafqualität der Studienteilnehmer lag im Durchschnitt in allen drei Fragebögen bei 10 von 20 möglichen Punkten.

Die SCL-9-Skala wurde lediglich im Basisdatensatz erhoben. Hier lag der Median bei 0,67 Punkten.

Tabelle 3.3: RLS-Schweregrad, Lebensqualität, Depressivität und Schlafqualität der Studienteilnehmer

	<i>Basis</i>	<i>12Monate</i>	<i>36Monate</i>
<u>IRLS</u>			
RLS-Schweregrad (0-40)	25,2	25,2	23
IRLS = 0 = kein RLS, %	1,7	0,6	1,7
IRLS = 1 = gering, %	4,4	4,4	6,4
IRLS = 2 = mäßig, %	18,3	20,5	28,5
IRLS = 3 = stark, %	49	47,3	44,1
IRLS = 4 = sehr stark,%	26,9	27,2	19,3
<u>CESD</u> (0-60)			
CESD ≥ 16 , %	53,2	53,2	52,4
<u>SF-36</u>			
Körperliche Funktionsfähigkeit (0-100)	64,1	65,0	60,3
Körperliche Rollenfunktion (0-100)	50,1	50,5	47,4
Emotionale Rollenfunktion (0-100)	67,7	68,4	66,2
Soziale Funktionsfähigkeit (0-100)	68,6	69,0	67,3
Psychisches Wohlbefinden (0-100)	63,2	63,2	62,2
Körperliche Schmerzen (0-100)	50,4	50,5	50,6
Vitalität (0-100)	46,6	47,1	45,8
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (0-100)	49,9	49,7	50,1
Körperliche Summenskala (0-100)	39,2	39,3	38,4
Psychische Summenskala (0-100)	46,1	46,2	45,8
<u>SCL-9</u> (0-4), Median			
SCL-9 ≥ 3 , %	1	-	-
<u>PSQI</u> -Summenscore (0-20)			
	10,3	10,4	10,7

3.2 Exploration der Variablen des ersten Fragebogens

Im Folgenden wurden die Outcome-Variablen 'SF-36', 'CESD', 'PSQI' und 'SCL-9' der Basiserhebung jeweils in Abhängigkeit von den Variablen 'Alter', 'Geschlecht', 'RLS-Schweregrad' und gegebenenfalls dem 'RLS-QLI' betrachtet. Hierzu wurden sechs Altersgruppen in 10 Jahresschritten gebildet (Gruppe 1: 25 - 34 Jahre, Gruppe 2: 35 - 44 Jahre, Gruppe 3: 45 - 54 Jahre, Gruppe 4: 55 - 64 Jahre, Gruppe 5: 65 - 74 Jahre, Gruppe 6: >75 Jahre).

Zusätzlich wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem RLS-Schweregrad und der Dauer der Symptome in Jahren bzw. der Anzahl der Komorbiditäten gab.

3.2.1 CESD

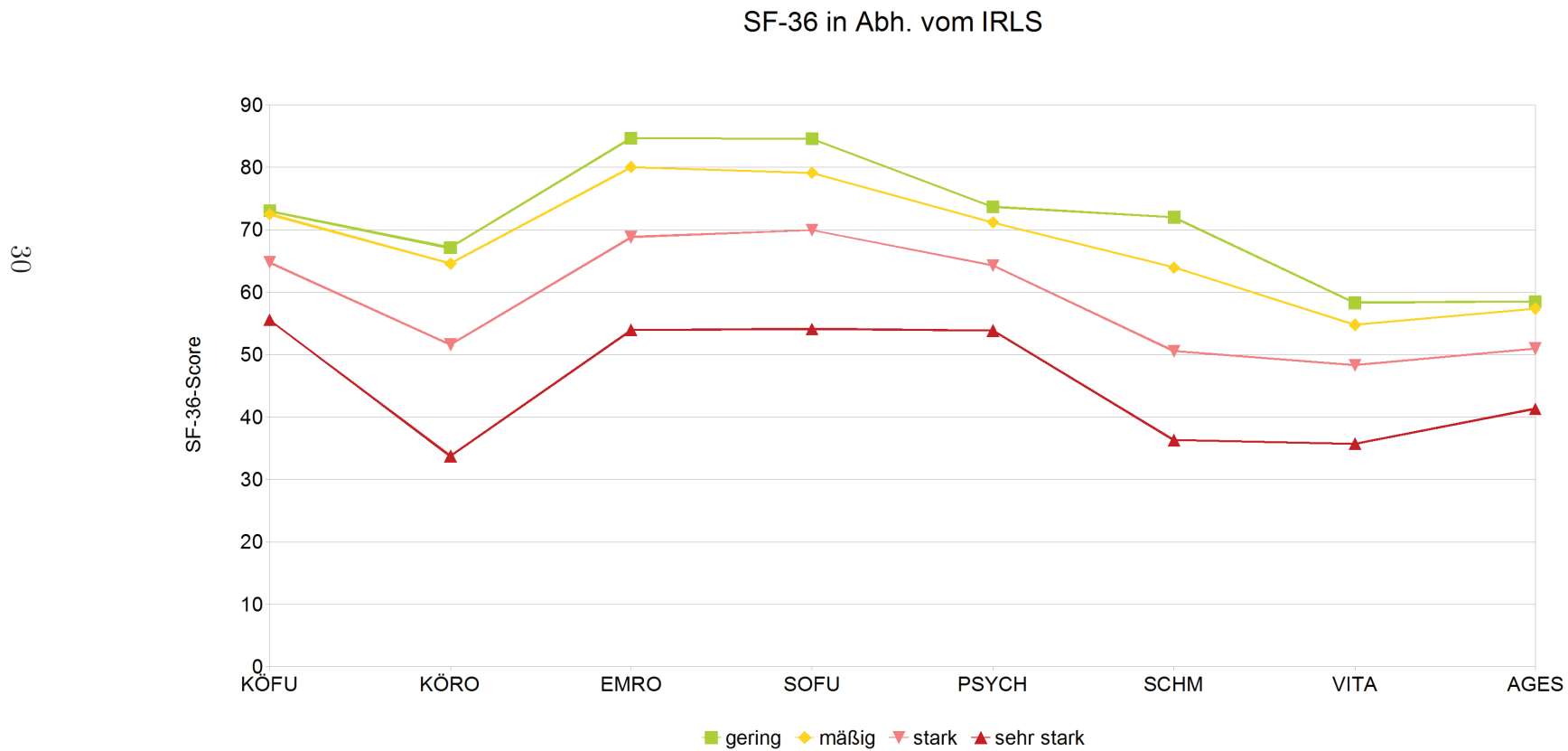
Die mittlere Alterklasse (45 - 54 Jahre) hatte mit 20,9 Punkten den höchsten Mittelwert auf der CESD-Skala. Mit Ausnahme der kleinsten Altersgruppe (Altersgruppe 1 mit lediglich 19 Studienteilnehmern), lagen alle Mittelwerte deutlich über dem Cut-Off-Wert von 16 Punkten. Das bedeutete, dass die Patienten ab 35 Jahren im Durchschnitt depressiv waren. Dies galt sowohl für Männer als auch für Frauen, obwohl Frauen einen signifikant höheren Wert auf der CESD-Skala erreichten ($p < 0,001$). Mit steigendem RLS-Schweregrad nahmen die Werte auf der CESD-Skala zu. Der Spearman-Korrelationskoeffizient lag bei 0,43.

3.2.2 SF-36

Die Subskalen, die sich auf körperliche Fähigkeiten bezogen, nahmen mit dem Alter ab. Dahingegen zeigten die Subskalen, die sich eher auf psychische Aspekte und allgemeines Wohlbefinden bezogen, verminderte Werte in der Altersgruppe von 45 - 54 Jahren. Mit zunehmendem Alter stiegen sie jedoch wieder an. Ebendies spiegelte sich auch in den zwei Summenskalen wider. Die Werte auf der körperlichen Summenskala der SF-36-Skala nahmen mit steigendem Alter ab. Für die psychische Summenskala der SF-36-Skala fanden sich die geringsten Werte in der mittleren Altersklasse.

Betrachtete man die SF-36-Skala in Abhängigkeit vom Geschlecht, so zeigte sich

Abbildung 3.1: SF-36 in Abhängigkeit vom RLS-Schweregrad: KÖFU = 'körperliche Funktionsfähigkeit', KÖRO = 'Rollenfunktion wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung', EMRO = 'Rollenfunktion wegen emotionaler Funktionsbeeinträchtigung', SOFU = 'soziale Funktionsfähigkeit', PSYCH = 'psychisches Wohlbefinden', SCHM = 'Schmerzen', VITA = 'Vitalität', AGES = 'allgemeiner Gesundheitszustand'



bei den Frauen in den meisten Subskalen der SF-36 und auch den beiden Summenskalen der SF-36 ein niedrigerer Wert ($p < 0,03$). Lediglich bei der 'Sozialen Rollenfunktion' und der 'Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung' war der Geschlechtsunterschied nicht statistisch signifikant.

Des Weiteren wurde die SF-36-Skala in Abhängigkeit von dem RLS-Schweregrad untersucht. Es konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des RLS-Schweregrads auf die einzelnen Subskalen der SF-36 gezeigt werden ($p < 0,001$).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Lebensqualität mit steigendem RLS-Schweregrad sank (Abbildung 3.1). Bei Betrachtung der SF-36 in Abhängigkeit vom RLS-QLI ließ sich eine positive Korrelation feststellen (Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,25 bis 0,54). Dies bedeutete, dass mit einer besseren RLS-bezogenen Lebensqualität auch die allgemeine Lebensqualität stieg.

3.2.3 PSQI

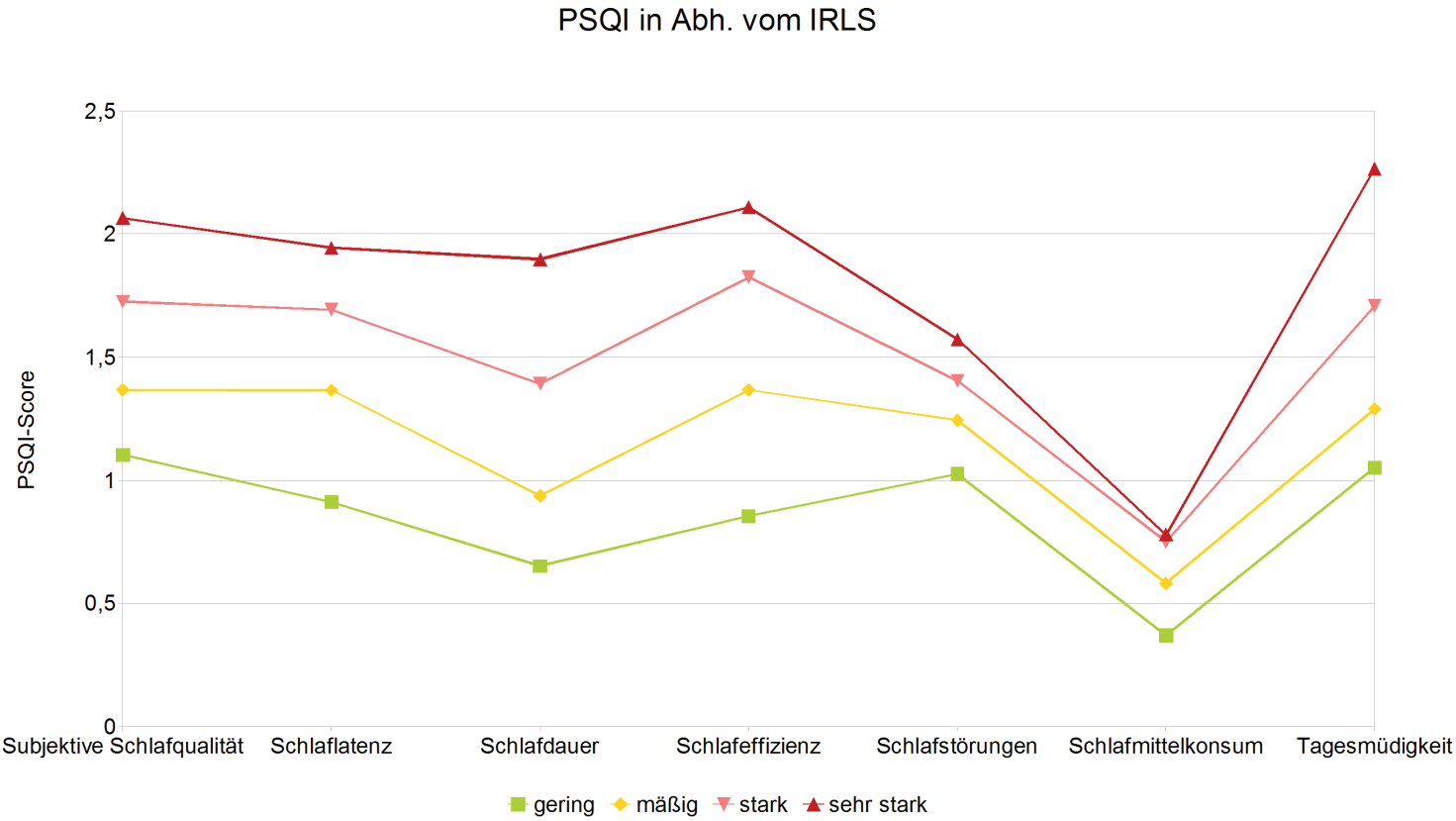
Besonders niedrige Werte hatte die mittlere Altersklasse (45 - 54 Jahre) in den Subskalen Subjektive Schlafqualität, Schlafdauer und Tagesmüdigkeit. Der Schlafmittelkonsum nahm mit dem Alter zu. Frauen hatten eine statistisch signifikant schlechtere Schlafeffizienz ($p < 0,003$) und litten häufiger unter Schlafstörungen ($p < 0,001$). Der Schlafindex korrelierte mit dem RLS-Schweregrad, d.h. mit zunehmendem RLS-Schweregrad stiegen die Werte auf den Subskalen der PSQI-Skala an, d.h. die Schlafqualität wurde schlechter. Siehe auch Abbildung 3.2.

Zwischen der RLS-QLI-Skala und der PSQI-Skala ließ sich eine negative Korrelation feststellen (Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0,16 bis -0,39). Je höher die RLS-bezogene Lebensqualität, desto niedriger, das heißt besser, war die Schlafqualität.

3.2.4 SCL-9

Den höchsten Score auf der SCL-9 hatten Patienten der Altersklasse 3 (45 - 54 Jahre). Das bedeutete, dass der psychische Anteil der chronischen Beschwerden bei dieser Gruppe am höchsten war ($p < 0,003$). Frauen hatten einen statistisch signifi-

Abbildung 3.2: PSQI in Abhängigkeit vom RLS-Schweregrad



kant höheren Score als Männer ($p < 0,001$). In Bezug auf den RLS-Schweregrad ließ sich eine positive Korrelation feststellen (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,37). Der gemessene Median von 1 erschien bei einer Skalierung von 0-4 gering. Dies war jedoch zu erwarten, da bei der Anwendung der SCL-9 häufig eine Linksgipfeligkeit auffällt.

Mit steigender RLS-bezogener Lebensqualität sank der psychische Anteil der chronischen Beschwerden ($p < 0,001$). Patienten mit einem hohen Score auf der RLS-QLI-Skala hatten einen höheren Score auf der SCL-9-Skala als Patienten mit einem niedrigen RLS-QLI-Score.

3.2.5 IRLS

Der RLS-Schweregrad wurde in Abhängigkeit von der Dauer der Symptome in Jahren und der Anzahl der Komorbiditäten betrachtet. Es fiel auf, dass Patienten, die seit weniger als 10 Jahren unter den RLS-Symptomen litten, einen statistisch signifikant geringeren RLS-Schweregrad hatten. Bezogen auf die Komorbiditäten zeigte sich, dass Patienten mit mehr als einer Komorbidität einen statistisch signifikant höheren RLS-Schweregrad hatten als Patienten ohne beziehungsweise mit einer Komorbidität ($p < 0,01$).

3.3 Regressionsmodelle im Verlauf der Studie

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Regressionsmodelle, wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, für die abhängigen Variablen CESD, PSQI und die körperliche und psychische Summenskala der SF-36-Skala dargestellt.

3.3.1 CESD

Der durch das Modell erklärte Anteil an der Varianz des CESD-Scores war im Studienverlauf von 19 % auf 25% gestiegen (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Regressionsmodell für die Erklärung des Schweregrades depressiver Symptome

	Basis			12 Monate			36 Monate		
	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]
Alter	-0.02	< 0.01	10	-0.01	< 0.01	5	-0.01	0.03	1
Geschl.	-0.23	< 0.01	4	-0.15	0.02	1	-0.22	< 0.01	3
IRLS	0.52	< 0.01	60	0.58	< 0.01	66	0.63	< 0.01	68
Komor.	0.20	< 0.01	16	0.25	< 0.01	20	0.22	< 0.01	13
Part.	0.21	< 0.01	3	0.11	0.11	1	0.05	0.55	0
Abschl.	-0.03	0.18	0	-0.03	0.22	0	-0.07	< 0.01	2
Konst.	3.23	< 0.01		2.70	< 0.01		2.67	< 0.01	
adjusted R^2		0,19			0,22			0,25	

Den höchsten Einfluss hatte der RLS-Schweregrad, da er zu allen drei Zeitpunkten den höchsten Anteil erklärter Varianz hatte. Sein η^2 stieg im Verlauf der Studie von 60% über 66% auf 68% kontinuierlich an. Dies bedeutet, dass der RLS-Schweregrad über die Zeit eine stärkere Bedeutung für das Auftreten depressiver Symptome bekam. Der Koeffizient des RLS-Schweregrades lag zum Basiszeitpunkt bei 0,52. Im Verlauf der Studie stieg der Koeffizient auf 0,63 an.

Bei der Interpretation des Regressionsmodells für die CESD-Skala war zu beachten, dass die CESD-Skala transformiert wurde und die Koeffizienten der unabhängigen Variablen nicht direkt interpretierbar waren. Bei einer Änderung des

IRLS-Scores um eine Kategorie ergab sich zum Zeitpunkt der Basiserhebung auf der transformierten CESD-Skala eine Veränderung um 0,52 Punkte. Durch das Quadrieren bei der Rücktransformation ergaben sich abhängig von dem Wert auf der transformierten CESD-Skala unterschiedliche Effekte. Um den Unterschied zu verdeutlichen, werden im Folgenden drei verschiedene Fälle für den Basiszeitpunkt dargestellt.

Für einen CESD-Score von 9, d.h. unterhalb der Cut-Off-Schwelle, ergab sich bei einer Änderung der IRLS um 1 Kategorie eine Änderung des CESD-Scores um 2,35 Punkte. Für einen CESD-Score von 16, dem Cut-Off-Wert, ergab sich bei gleicher Änderung der IRLS eine Zunahme des CESD-Scores um 4,43 Punkte. Bei einem CESD-Score von 25, d.h. dem Vorliegen einer Major Depression, ergab sich bei Veränderung der IRLS um 1 Kategorie eine Änderung des CESD-Scores von 5,47 Punkten. Für höhere Werte auf der CESD-Skala lagen die Veränderungen in ähnlicher Größenordnung.

Der Einfluss anderer unabhängiger Variablen blieb überwiegend konstant. Die Anzahl an Komorbiditäten lieferte zum Zeitpunkt der Basiserhebung einen erklärenden Wert von 16%. Im Verlauf der Studie veränderte er sich von 20% im 12-Monate Follow-up auf 13% im 36-Monate Follow-up. Der Koeffizient der Variable 'Anzahl der Komorbiditäten' änderte sich über den Zeitraum der drei Jahre kaum. Zu Beginn der Studie lag er bei 0,20. Im Follow-up lag er nach 12 Monaten bei 0,25 und nach 36 Monaten bei 0,22. Für das Alter fand sich ein abnehmender erklärender Wert von 10% über 5% auf 1%. Der Koeffizient des Alters war mit -0,01 bzw. -0,02 sehr gering.

3.3.2 PSQI

Bei dem Regressionsmodell der Variable 'Schlafqualität' (Tabelle 3.5) war die durch die unabhängigen Variablen erklärte Varianz im Verlauf des dreijährigen Studienzeitraums von 31% auf 34% gestiegen. Auffällig waren die Variablen 'IRLS' und 'CESD'.

Tabelle 3.5: Regressionsmodell für die Erklärung der Schlafqualität

	Basis			12 Monate			36 Monate		
	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]
Alter	0.02	< 0.01	1	0.02	< 0.01	1	0.01	0.50	0
Geschl.	-0.27	0.16	0	-0.08	0.69	0	0.10	0.67	0
IRLS	1.64	< 0.01	29	1.85	< 0.01	32	1.81	< 0.01	35
Komor.	0.21	0.01	1	0.22	0.02	1	0.24	0.02	1
CESD	0.14	< 0.01	29	0.14	< 0.01	22	0.11	< 0.01	17
Part.	-0.48	0.03	1	-0.42	0.08	0	0.44	0.07	1
Abschl.	0.10	0.14	0	0.08	0.27	0	0.04	0.61	0
Konst.	1.84	< 0.01		0.78	0.31		1.91	0.02	
adjusted R^2		0,31			0,34			0,34	

Für den RLS-Schweregrad fand sich zum Basiszeitpunkt ein η^2 von 29%. Im Verlauf der Studie stieg der erklärende Anteil des RLS-Schweregrades über 32% im 12-Monate Follow-up auf 35% im 36-Monate Follow-up an. Außerdem wies die IRLS-Skala durchgehend einen hohen Koeffizienten von 1,64 bis 1,81 auf. Das zeigte, dass eine Zunahme des IRLS-Scores um 1 Kategorie eine Zunahme, d.h. eine Verschlechterung, des PSQI-Scores um bis zu 1,81 Punkte bedeutete. Bei einem Cut-off-Wert von fünf Punkten für schlechte Schlafqualität hat eine Änderung um fast zwei Punkte einen großen Einfluss.

Für die CESD-Skala ergab sich zum Zeitpunkt der Basiserhebung ein ebenfalls hohes η^2 von 29%. Dieser Anteil erklärter Varianz nahm im Verlauf der Studie stark ab. Er sank über 22% im 12-Monate Follow-up auf 17% im 36-Monate Follow-up. Der Koeffizient des CESD-Scores sank von 0,14 auf 0,11. Dies erschien im Kontrast zu dem IRLS-Koeffizienten gering, war jedoch auch durch die unterschiedliche Skalierung

rung erklärbar. Während die IRLS-Skala von 0 bis 3 variiert, variiert die CESD-Skala von 0 bis 56.

Die übrigen Variablen hatten in allen drei Fragebögen kaum erklärenden Wert. Die Daten zeigten, dass ein hoher RLS-Schweregrad mit einem höheren, d.h. schlechteren PSQI-Score einherging und dass die Bedeutung des RLS-Schweregrads über die Zeit zunahm. Dahingegen nahm die Bedeutung des Depressionsscores im Verlauf der Studie ab. Je länger ein Patient an RLS litt, desto wichtiger wurde demnach der RLS-Schweregrad und desto weniger wichtig der Depressionsscore in Bezug auf die Schlafqualität.

3.3.3 SF-36

In dem Regressionsmodell für die körperliche Summenskala der SF-36-Skala (Tabelle 3.6) stieg die durch das Modell erklärte Varianz über die drei Jahre von 28% auf 32% an. Das Alter hatte in allen drei Fragebögen durchgehend einen hohen Einfluss mit einem η^2 von 19% bzw. 18% und wies einen Koeffizienten von -0,25 bis -0,27 auf.

Tabelle 3.6: Regressionsmodell für die Erklärung der körperlichen Summenskala der SF-36-Skala

	Basis			12 Monate			36 Monate		
	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]
Alter	-0.25	< 0.01	19	-0.27	< 0.01	19	-0.27	< 0.01	18
Geschl.	1.50	< 0.01	1	1.11	0.05	1	1.29	0.05	1
IRLS	-2.10	< 0.01	7	-2.97	< 0.01	12	-3.31	< 0.01	14
Komor.	-2.86	< 0.01	24	-2.85	< 0.01	20	-2.75	< 0.01	17
CESD	-0.22	< 0.01	11	-0.20	< 0.01	6	-0.21	< 0.01	7
Part.	-0.10	0.87	0	-0.23	0.72	0	0.32	0.66	0
Abschl.	0.47	0.02	1	0.30	0.15	0	0.09	0.71	0
Konst.	67.82	< 0.01		73.47	< 0.01		73.69	< 0.01	
adjusted R^2		0,28			0,31			0,32	

Zu Beginn der Studie und auch im 12-Monate Follow-up hatte die Variable 'Anzahl der Komorbiditäten' den höchsten erklärenden Anteil. Von 24% im ersten Fragebogen sank sie über 20% im zweiten Fragebogen auf 17% im dritten Fragebogen. Ihre Koeffizienten waren mit etwa -2,8 sehr hoch, was einen starken negativen Einfluss anzeigte. Der CESD-Score erklärte zum Basiszeitpunkt 11%, sank im 12-Monate Follow-up mit 6% auf etwa die Hälfte und blieb mit 7% im 36-Monate Follow-up dann nahezu unverändert. Die Koeffizienten des CESD-Scores veränderten sich dabei nur gering von -0,22 auf -0,20. Der erklärende Wert des IRLS-Scores stieg von 7% über 12% auf 14% an. Seine Koeffizienten sanken von -2,1 auf -3,31 deutlich ab, was einen starken Anstieg des negativen Einflusses bedeutete. Der RLS-Schweregrad hatte somit zwar einen geringeren Einfluss auf die körperliche Summenskala als auf

die CESD und die PSQI, zeigte jedoch einen ähnlichen Trend der Zunahme im Verlauf der Studie.

Die Varianz der psychischen Summenskala der SF-36-Skala (Tabelle 3.7) wurde durch die unabhängigen Variablen des Regressionsmodells zu einem großen Teil erklärt. Der adjusted R^2 lag durchgehend bei etwa 60%. Bei der näheren Betrachtung fiel jedoch auf, dass dieser Wert zu etwa 73% durch den CESD-Score erklärbar war und nur ein geringer Anteil von 3% bzw. 5% durch das Alter erklärt wurden. Weitere Variablen hatten keinen direkten Einfluss. Es lag demnach nahe, dass die psychische Summenskala zu einem großen Teil ähnliche Bereiche des psychischen Wohlbefindens erfasste wie die Depressivitätsskala.

Tabelle 3.7: Regressionsmodell für die Erklärung der psychischen Summenskala der SF-36-Skala

	Basis			12 Monate			36 Monate		
	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]	Koeff.	p	Verän. η^2 [%]
Alter	0.15	< 0.01	3	0.15	< 0.01	3	0.18	< 0.01	5
Geschl.	-0.67	0.09	0	-0.29	0.50	0	0.18	0.73	0
IRLS	-0.14	0.55	0	0.01	0.98	0	0.40	0.19	0
Komor.	-0.07	0.68	0	0.06	0.75	0	-0.10	0.65	0
CESD	-0.86	< 0.01	73	-0.89	< 0.01	72	-0.85	< 0.01	73
Part.	0.09	0.84	0	-0.34	0.48	0	-0.41	0.45	0
Abschl.	-0.33	0.02	0	-0.18	0.26	0	-0.02	0.93	0
Konst.	53.83	< 0.01		53.41	< 0.01		48.18	< 0.01	
adjusted R^2	0,60			0,60			0,58		

3.4 Regressionsmodelle der Differenzen

Die nachfolgenden Abschnitte beschäftigen sich mit der Veränderung der einzelnen Variablen im Verlauf der drei Jahre. Hierzu wurden aus den Skalenwerten zum Zeitpunkt der Basisdatenerhebung und dem 36-Monate Follow-up Differenzen gebildet. Zur besseren Verständlichkeit und Vergleichbarkeit wurden die Variablen so generiert, dass eine positive Differenz jeweils eine Verbesserung und eine negative Differenz eine Verschlechterung über die drei Jahre bedeutete.

3.4.1 CESD

Die Differenz der Variable 'CESD' wurde gebildet aus dem CESD-Score des Basisdatensatzes minus dem CESD-Score des 36-Monate Follow-up. Es ergab sich eine Skala von -38 bis 39. Somit bedeuteten Werte größer Null eine Verbesserung und Werte kleiner Null eine Verschlechterung. Die Variable 'Alter' bildete das Alter zum Zeitpunkt der Basisdatenerhebung. Die Differenz der IRLS-Skala wurde aus dem kategorisierten IRLS-Score zum Basiszeitpunkt minus dem kategorisierten IRLS-Score zum 36-Monate Follow-up gebildet. Es ergab sich eine Skala von -4 bis 4, bei der positive Werte eine Verbesserung um eine Anzahl von Kategorien und negative Werte eine Verschlechterung um eine Anzahl von Kategorien bedeuteten. Die Variable 'KomorDiff' errechnete sich aus der kategorisierten Variable der Komorbiditäten zum Basiszeitpunkt minus der kategorisierten Variable der Komorbiditäten zum Zeitpunkt des 36-Monate Follow-up. Die daraus folgende Skala reichte von -3 bis 0, wobei negative Werte eine Verschlechterung, das heißt eine Zunahme der Komorbiditäten, bedeuteten. Positive Werte ergaben sich nicht, da eine einmalig aufgeführte Komorbidität immer mit betrachtet wurde.

Der allgemeine erklärende Wert des Regressionsmodells lag bei 7% (Tabelle 3.8). Für die Veränderung des CESD-Scores über die drei Jahre des Studienzeitraums fand sich ein negativer Koeffizient für die Variable 'Alter'. Ein höheres Alter führte zu einer Reduktion der Differenz. Ältere Menschen neigten zu einer stärkeren Verschlechterung bzw. einer geringeren Verbesserung als jüngere Menschen.

Die Differenz des IRLS-Scores hatte einen erklärenden Wert von 66% mit ei-

Tabelle 3.8: Regressionsmodell der Differenz der Variable 'CESD' zwischen dem Basisdatensatz und dem 36-Monate Follow-up

	Koeffizient	P-Wert	Verän. η^2 [%]	adjusted R^2
Alter	-0.10	< 0.01	20	0.07
Geschlecht	0.52	0.29	1	
IRLS _{Diff}	2.19	< 0.01	66	
Komor _{Diff}	1.87	< 0.01	13	
Konst.	5.48	< 0.01		

nem Koeffizienten von 2,19. Eine Zunahme der Veränderung des IRLS-Scores um eine Kategorie bedeutete eine Zunahme der Veränderung des CESD-Scores um 2,2 Punkte und hatte somit einen positiven Einfluss. Es ließ sich also schlussfolgern, dass eine Verbesserung des RLS-Schweregrades über die drei Jahre einen positiven Einfluss auf die Stimmungslage hatte. Für die Differenz der Komorbiditäten ergab sich ein erklärender Wert von 13% mit einem Koeffizienten von 1,87. Das Auftreten einer weiteren Komorbidität, das wie oben beschrieben zu einer negativen Differenz führte, zog eine Verringerung der Veränderung des CESD-Scores nach sich. Dies bedeutete eine geringere Verbesserung bzw. stärkere Verschlechterung des CESD-Scores durch zusätzliche Erkrankungen.

3.4.2 PSQI

Die Differenz der Variable 'PSQI' wurde gebildet aus dem PSQI-Score zum Basiszeitpunkt minus dem PSQI-Score zum 36-Monate Follow-up. Es ergab sich ein Wertebereich von -38,0 bis 39,7. Positive Werte bedeuteten eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung.

Insgesamt lieferte das Modell der Differenz der Variable 'PSQI' einen allgemeinen erklärenden Wert von 17% (Tabelle 3.9). Dabei war zu erkennen, dass die Differenz der Variable 'CESD' mit einer Effektgröße von 48% und einem Koeffizienten von 0,13 den größten Einfluss hatte. Als einzige weitere erklärende Variable ergab sich die Differenz des RLS-Schweregrads. Er lieferte mit dem Koeffizienten 1,02 einen erklärenden Wert von 30%. Zusammengefasst bedeutete dies, dass sich die Schlafqualität verbesserte, wenn sich Depressivität und Schweregrad verbesserten.

Tabelle 3.9: Regressionsmodell der Differenz der Variable 'PSQI' zwischen dem Basisdatensatz und dem 36-Monate Follow-up

	Koeffizient	P-Wert	Verän. η^2 [%]	adjusted R^2
Alter	0.00	0.61	0	0.17
Geschlecht	-0.01	0.97	0	
IRLS _{Diff}	1.02	< 0.01	30	
CESD _{Diff}	0.13	< 0.01	48	
Komor _{Diff}	0.15	0.49	0	
Konst.	-0.85	0.19		

3.4.3 SF-36

Die Differenz der körperlichen Summenskala der SF-36-Skala bildete sich aus dem Score zum 36-Monate Follow-up minus dem Score zum Basiszeitpunkt. Es ergab sich eine Skala von -43,3 bis 30,8, wobei positive Werte eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung bedeuteten.

Der allgemeine erlärende Wert war mit 5%, verglichen mit den anderen Regressionsmodellen, relativ gering (Tabelle 3.10). Den größten Einfluss hatte die Differenz des RLS-Schweregrads mit einem erklärenden Wert von 45% und einem Koeffizienten von 1,64. Die Differenz des CESD-Scores erklärte 19% mit einem Koeffizienten von 2,0. Knapp darunter lag der erklärende Wert des Alters mit 18% und einem Koeffizienten von -0,08. Für Ältere Patienten ergab sich tendenziell eine Verschlechterung. Der Einfluss der Komorbiditäten erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 3.10: Regressionsmodell der Differenz der körperlichen Summenskala der SF-36-Skala zwischen dem Basisdatensatz und dem 36-Monate Follow-up

	Koeffizient	P-Wert	Verän. η^2 [%]	adjusted R^2
Alter	-0.08	< 0.01	18	0.05
Geschlecht	0.15	0.76	0	
IRLS _{Diff}	1.64	< 0.01	45	
CESD _{Diff}	2.00	< 0.01	19	
Komor _{Diff}	0.05	0.06	5	
Konst.	4.08	< 0.01		

Die Variable der Differenz der psychischen Summenskala bildete sich aus dem psychischen Summenscore zum Zeitpunkt des 36-Monate Follow-up minus dem psychischen Summenscore zum Basiszeitpunkt, wodurch sich ein Wertebereich von -45,3 bis 41,1 ergab. Positive Werte bedeuteten eine Verbesserung. Negative Werte bedeuteten eine Verschlechterung.

Tabelle 3.11: Regressionsmodell der Differenz der psychischen Summenskala der SF-36-Skala zwischen dem Basisdatensatz und dem 36-Monate Follow-up

	Koeffizient	P-Wert	Verän. η^2 [%]	adjusted R^2
Alter	0.00	0.84	0	0.36
Geschlecht	1.08	0.03	1	
IRLS _{Diff}	0.06	0.82	0	
CESD _{Diff}	0.72	< 0.01	92	
Komor _{Diff}	0.38	0.49	0	
Konst.	-1.81	0.25		

Der allgemeine erklärende Wert des Regressionsmodells der Differenz der psychischen Summenskala der SF-36-Skala lag bei 36% (Tabelle 3.11). Den weitaus größten erklärenden Anteil hatte die Differenz der CESD-Skala mit 92% bei einem Koeffizienten von 0,72. Vor diesem Hintergrund war der Einfluss des Geschlechts mit einem erklärenden Wert von 1% vernachlässigbar gering.

Kapitel 4

Diskussion

Im folgenden Abschnitt erfolgt nach einer Zusammenfassung der relevantesten Ergebnisse ihre Einordnung in die aktuelle Forschung. Anschließend werden Überlegungen zur Erklärbarkeit der gefundenen Zusammenhänge erörtert und ein Fazit aus den Untersuchungsergebnissen gezogen.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der COR-Studie wurde über einen Zeitraum von 36 Monaten der Schweregrad des Restless Legs Syndroms und seine Auswirkungen auf die Depressivität, Lebensqualität und Schlafqualität Betroffener untersucht.

Als stärkster Einflussfaktor auf die Depressivität stellte sich der Schweregrad des Restless Legs Syndroms heraus. Ebenso zeigte sich ein hoher erklärender Wert des RLS-Schweregrades für die körperliche Summenskala der SF-36-Skala und die Schlafqualität. Dieser Einfluss des RLS-Schweregrades nahm für alle drei betrachteten Skalen über die drei Jahre hinweg zu. Interessant war, dass der zunächst ebenfalls hohe erklärende Wert des Depressivitätsscores für die Lebensqualität und die Schlafqualität über die drei Jahre hinweg abnahm. Frauen waren in allen drei Outcomeskalen stärker betroffen.

Bei der Betrachtung der Veränderungen der einzelnen Skalen über den Studienzeitraum zeigte sich ebenfalls durchgehend ein hoher Einfluss der Veränderung des Schweregrades des Restless Legs Syndroms. Ebenso konnte ein starker Einfluss der

Depressivitätsskala gezeigt werden. Das Alter wirkte sich für die Depressionsskala und die körperliche Summenskala der SF-36-Skala, ähnlich wie bei der Betrachtung des Verlaufs, tendenziell negativ aus. Für die Veränderung der Schlafqualität ergab sich jedoch kein Einfluss des Alters. Diese Betrachtungen der Veränderungen der einzelnen Skalen waren unabhängig vom Geschlecht.

Allgemein ließ sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der RLS-Symptome und dem subjektiven Wohlbefinden, gemessen in Depressivität, Lebensqualität und Schlafqualität, erkennen. Es spielt also nicht nur das Vorhandensein des Restless Legs Syndroms an sich, sondern auch das Ausmaß der Erkrankung eine entscheidende Rolle für den Alltag Betroffener.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Verglichen mit einer anderen deutschen Bevölkerungsstudie, der MEMO-Studie [56], waren die Werte auf der Depressivitätsskala deutlich erhöht. Der Wert für nicht von RLS-betroffene Studienteilnehmer lag dort bei 7,8 Punkten. Für RLS-Patienten ergab sich ein Mittelwert von 11,6 Punkte. Der in der COR-Studie erhobene Mittelwert der CESD-Skala lag mit 17,9 Punkten zum Basiszeitpunkt deutlich darüber. Einerseits könnte dieser Unterschied an der verschiedenen Alterszusammensetzung liegen. In der MEMO-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn älter waren als 65 Jahre. Damit fällt die psychisch oft belastete Altersgruppe von 45-54 Jahren aus der Betrachtung heraus. Andererseits könnte der Unterschied der Zusammensetzung der Studienteilnehmer geschuldet sein, da die Teilnehmer der COR-Studie aus Selbsthilfegruppen rekrutiert wurden. Möglicherweise ist der psychische Anteil der Beschwerden bei Menschen, die eine Selbsthilfegruppe aufsuchen, höher.

In einem aktuellen Review-Artikel [10], der sich mit dem Zusammenhang zwischen einem Restless Legs Syndrom und einer Depression beschäftigte, war das RLS in jeder Studie mit einem höheren Risiko für eine Depression bzw. eine Panikstörung vergesellschaftet. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Zusammenhang zwischen RLS und Depression von der Frequenz und dem Schweregrad der RLS-Symptome

abhängen könnte. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse unterstützt. Der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang war stärker als der von Fuhs et al. [22] beschriebene. Dies ist dadurch zu erklären, dass das Modell dieser Arbeit eine Aussage für alle RLS-Patienten unabhängig vom Ausgangswert der jeweiligen Skala erlaubt. Fuhs et al. [22] hingegen schlossen jeweils den Depressionsscore, den Lebensqualitätsscore und den Schlafqualitätsscore zum Basiszeitpunkt als erklärende Variable mit ein.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in allen Subskalen deutlich geminderte Werte für die RLS-Patienten. Da das mittlere Alter der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie bei 65,9 Jahren lag, wurden als Vergleichswerte die Mittelwerte für die Subskalen der SF-36-Skala der Altersklasse zwischen 65 und 69 Jahren einer bevölkerungsrepräsentativen Erhebung im Auftrag der Universität Leipzig aus dem Jahre 2002 gewählt [24].

Am stärksten ausgeprägt war die Beeinträchtigung der körperlichen Rollenfunktion. Die RLS-Patienten erreichten nur 67% des altersentsprechenden Durchschnitts. Ebenfalls deutlich war die Beeinträchtigung für die Subskala 'körperlicher Schmerz' (71%) und 'Vitalität' (75%). Die Werte der körperlichen und psychischen Summenskala waren vergleichbar mit denen von Patienten sechs Monate nach einem Schlaganfall [63]. Für die Schlaganfallpatienten lag der Mittelwert der körperlichen Summenskala bei 37,5 Punkten und der der psychischen Summenskala bei 47,4 Punkten. Unsere Ergebnisse lagen bei 39,2 Punkten für die körperliche und 46,1 Punkten für die psychische Summenskala.

Verglichen mit anderen Studien, die die Lebensqualität von RLS-Patienten mittels SF-36-Skala erhoben [42], lagen die Werte in der COR-Studie leicht darunter. Dies könnte darin begründet sein, dass die Studienteilnehmer der COR-Studie aus Selbsthilfegruppen stammen. Möglicherweise veranlasst eine stärker beeinträchtigte Lebensqualität zum Aufsuchen einer solchen Gruppe.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Lebensqualität mit steigendem RLS-Schweregrad sank. Ähnliches zeigte sich auch in anderen Studien [6, 7]. Mehrere Studien fanden einen stärkeren Einfluss des Restless Legs Syndroms auf die physischen Parameter der Lebensqualität als auf die psychischen [7, 36]. Gleiches zeigte sich in

dieser Arbeit bei der Betrachtung der körperlichen und psychischen Summenskala der SF-36-Skala.

Für die Schlafqualität ergaben sich verglichen mit einer großen Bevölkerungsstudie aus Österreich [85] deutlich höhere Werte. In der Allgemeinbevölkerung lag der Summenscore der PSQI-Skala bei 4,55. Der von uns erhobene PSQI-Summenscore lag mit 10,3 deutlich darüber. Teilnehmer der COR-Studie wiesen also eine erheblich schlechtere Schlafqualität auf als die Allgemeinbevölkerung. Studien, die die Schlafqualität bei RLS-Patienten untersuchten, lieferten Werte, die mit unseren vergleichbar waren [16, 18].

Bei der Betrachtung der Schlafqualität in Abhängigkeit vom Schweregrad des Restless Legs Syndroms zeigte sich ein antiproportionales Verhältnis. Dies deckt sich mit anderen Studien [7, 16].

Bezüglich der Einflüsse auf den Schweregrad der RLS-Symptome konnten wir keinen Einfluss des Partnerschaftsstatus feststellen. Ebenso zeigten Li et al. [39] keinen Einfluss des Familienstandes auf das Vorhandensein des Restless Legs Syndroms. Unsere Ergebnisse untermauern die Theorie, dass die Multimorbidität einen Risikofaktor für das RLS darstellt [67], da in der COR-Studie ein signifikanter Einfluss der Anzahl der Komorbiditäten auf den RLS-Schweregrad gezeigt werden konnte.

Vergleichbare Daten zum Verlauf des Restless Legs Syndroms über einen ähnlich langen Zeitraum fehlen.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

Beim Umgang mit chronischer Krankheit und der damit verbundenen Beeinträchtigung spielt die Persönlichkeitsstruktur eine entscheidende Rolle. Ebenso hat die Persönlichkeitsstruktur Auswirkungen auf das Wohlbefinden [17]. Betrachtet man die Persönlichkeitsstruktur von RLS-Patienten, so fällt auf, dass diese einen ausgeprägten Neurotizismus aufweisen [33]. Bei der Betrachtung der Persönlichkeit mit Hilfe des *Temperament and Character Inventory* (TCI) zeigte sich ein besonders durch hohe Schadensvermeidung geprägter Temperamentsbereich. Der Charakterbereich wies eine niedrige Selbstlenkungsfähigkeit auf. Die hier aufgeführten

Persönlichkeitsmerkmale könnten die Patienten zur Ausbildung einer Depression prädisponieren [14].

Darüber hinaus beeinträchtigt das Restless Legs Syndrom als chronische Erkrankung diverse Bereiche des Alltags. So hat es unter anderem wie oben beschrieben einen starken negativen Einfluss auf das Schlafverhalten. Schlaflosigkeit und Depression sind wechselseitig miteinander verknüpft, wobei der Einfluss der Schlaflosigkeit auf die Entwicklung einer Depression stärker ist als anders herum [8]. Jedoch ist die Assoziation zwischen RLS und Depression nicht allein durch die Schlafstörung zu erklären [10].

Des Weiteren wurde das Auftreten des Restless Legs Syndroms vermehrt mit anderen Krankheiten, wie zum Beispiel vaskulären Erkrankungen [77], Migräne [60] oder Diabetes Mellitus Typ 2 [40] beschrieben. Szentkiralyi et al. [67] hingegen konnten zeigen, dass vielmehr die Summe der verschiedenen Erkrankungen einen Einfluss auf das RLS hat. Auch in der COR-Studie findet sich ein signifikanter Einfluss der Anzahl der Komorbiditäten auf den Schweregrad des RLS. Die Multimorbidität spielt somit bei der Pathyphysiologie der Erkrankungen eine entscheidende Rolle.

Der dopaminergen Dysfunktion wird in der Ursachenklärung des Restless Legs Syndroms ein hoher Stellenwert zugesprochen. Diese Annahme begründet sich vor allen Dingen in der Wirksamkeit der dopaminergen Therapie. Auch bei der Pathyphysiologie der Depression wird ein Dopaminmangel angenommen [84]. Außerdem wird dieses Kausalitätskonstrukt dadurch gestützt, dass Parkinsonpatienten ebenfalls überdurchschnittlich häufig an Depressionen leiden [10]. Ebenso wurde ein Ungleichgewicht zwischen Schilddrüsenhormonen und dem dopaminergen System als zentrale Ursache der Pathyphysiologie des RLS vermutet [51]. Da ebenfalls ein starker Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und der Psyche beschrieben wurde [59], ist auch diese gemeinsame Pathyphysiologie denkbar. Bisher ist sie jedoch eine wenig belegte Theorie, die durch weitere Studien validiert werden muss.

Bei Studien, die per Elektroenzephalografie (EEG) die Gehirnaktivität von RLS-Patienten aufzeichneten, ließen sich ähnliche Muster wie bei Depressiven nachweisen [10]. Doch auch dieser Erklärungsansatz bedarf weiterer Studien.

Des Weiteren könnte dem Zusammenhang eine gemeinsame genetische Ursache

zugrunde liegen. Puschmann et al. [53] untersuchten in ihrer Studie eine Familie über fünf Generationen. Hierbei zeigten sich vermehrt Symptome einer Parkinson Erkrankung, eines Restless Legs Syndroms, eines essentiellen Tremors oder einer Depression, die eine gemeinsame genetische Ursache haben könnten. Experimentelle Studien, die diese belegen, fehlen jedoch bisher.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Bei der COR-Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit einer hohen Anzahl an Studienteilnehmern. Die große Anzahl an Studienteilnehmern ermöglicht das Abdecken eines breiten Spektrums verschiedener Merkmale. Zu den wichtigsten gehören hierbei das Alter und die Bildung. Darüberhinaus stammen die Teilnehmer aus zwei verschiedenen Ländern, sodass überregionale Aussagen möglich sind. Ein ebenfalls positives Merkmal ist die hohe Antwortrate, die für eine geringe Verzerrung der Daten spricht. Der prospektive Ansatz ermöglicht erst eine Darstellung des Verlaufs über die Zeit.

Die verwendeten Erhebungsinstrumente sind gut validiert und häufig eingesetzt. Daraus folgt, dass sie die jeweilige Fragestellung gut beantworten und mit anderen Studienergebnissen vergleichbar sind. Da diese Studie jedoch auf zugeschickten Fragebögen basiert, beruhen alle Antworten auf Selbstangaben. Dies könnte in manchen Bereichen, wie zum Beispiel den Komorbiditäten, auf Grund mangelnden medizinischen Fachwissens zu einer falschen Klassifikation führen. Es gibt nur wenige Studien, die die Validität einer Krankheitsselbstangabe untersucht haben.

Eine weitere Einschränkung der Studie entsteht durch die Tatsache, dass die Studienteilnehmer aus Selbsthilfegruppen rekrutiert wurden. Unter allen RLS-Patienten stellen diese eine Auswahl mit einem besonderen Krankheitsbewusstsein dar.

Weitere Studien mit kontrolliert randomisiertem Ansatz könnten detailliertere Aussagen über die Kausalität der beschriebenen Zusammenhänge treffen und Vergleichsgruppen betrachten.

4.5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stellen die Wichtigkeit des RLS-Schweregrades in Bezug auf das subjektive Wohlbefinden betroffener RLS-Patienten heraus. Wenn es gelingt, den Schweregrad zu senken, bedeutet das eine deutliche Besserung der Lebensqualität, der Depressivität und auch der Schlafqualität. Ziel sollte es also sein, ein Restless Legs Syndrom möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, sodass die Therapiebedürftigkeit evaluiert werden kann. Die Auswahl der Medikamente sollte in Abhängigkeit der im Vordergrund stehenden Symptome und der Komorbiditäten erfolgen. Besondere Berücksichtigung sollten dabei die Gefahr der Augmentation und die Wechselwirkungen mit Antidepressiva finden.

Abkürzungsverzeichnis

ARELESS	ARELESS Datenbank	Seite 16
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Depression)	Seite 18
CI	Konfidenzintervall	
COR-Studie	Course of Restless Legs Syndrome Studie	Seite 2
F_a	Basisdatenerhebung	
F_c	12-Monate Follow-up	
F_e	36-Monate Follow-up	
IRLS	International RLS Study Group Severity Scale (RLS-Schweregrad)	Seite 17
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group	Seite 4
PLM	Periodic Limb Movements	Seite 7
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	Seite 19
RLS	Restless Legs Syndrom	Seite 1
RLS-QLI	Restless Legs Syndrome-Quality of Life Index (RLS-bezogene Lebensqualität)	Seite 19
SCL-9	Symptom Checklist-9	Seite 19
SF-36	Short-Form 36 (Lebensqualität)	Seite 18
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer	Seite 10
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmemermer	Seite 10
TCI	Temperament and Character Inventory	Seite 48

Literaturverzeichnis

- [1] L. Abetz, R. Allen, A. Follet, T. Washburn, C. Earley, J. Kirsch, and H. Knight. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther*, 26(6):925–935, 2004.
- [2] S. Akpınar. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clinical neuropharmacology*, 10(1):69–79, 1987.
- [3] R. Allen. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep medicine*, 5(4):385–391, 2004.
- [4] R. P. Allen and C. J. Earley. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep medicine*, 2(3):239–242, 2001.
- [5] R. P. Allen, D. Picchietti, W. A. Hening, C. Trenkwalder, A. S. Walters, J. Montplaisir, Restless Legs Syndrome Diagnosis, Epidemiology workshop at the National Institutes of Health, and International Restless Legs Syndrome Study Group. 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 medicine*, 4(2): 101–119, 2003.
- [6] R. P. Allen, A. S. Walters, J. Montplaisir, W. Hening, A. Myers, T. J. Bell, and L. Ferini-Strambi. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Archives of Internal Medicine*, 165(11):1286–1292, 2005.
- [7] R.P. Allen, P. Stillman, and A.J. Myers. Physician-diagnosed restless legs syn-

- drome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep medicine*, 11(1):31–37, 2010.
- [8] P. K. Alvaro, R. M. Roberts, and J. K. Harris. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*, 36(7):1059–1068, 2013.
- [9] M. J. Atkinson, R.P. Allen, J. DuChane, C. Murray, C. Kushida, T. Roth, and RLS Quality of Life Consortium. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS Foundation. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 13(3): 679–693, 2004.
- [10] P. M. Becker and D. Sharon. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *The Journal of clinical psychiatry*, 75(7):679–694, 2014.
- [11] B. Benediktsdottir, C. Janson, E. Lindberg, E. S. Arnardottir, I. Olafsson, E. Cook, E. H. Thorarinsdottir, and T. Gislason. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep medicine*, 11(10):1043–1048, 2010.
- [12] K. Berger, J. Luedemann, C. Trenkwalder, U. John, and C. Kessler. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of Internal Medicine*, 164(2):196–202, 2004.
- [13] D. J. Buysse, C.F. Reynolds III, T.H. Monk, S.R. Berman, and D.J. Kupfer. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2):193–213, 1989.
- [14] V. A. Cakmak, S. Gazioglu, N. Can Usta, E. Ozkorumak, A. Ayar, M. Topbas, and C. Boz. Evaluation of temperament and character features as risk factors for depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 10(4):320–327, 2014.

- [15] S. J. Cho, J. P. Hong, B. J. Hahm, H. J. Jeon, S. M. Chang, M. J. Cho, and H. B. Lee. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep*, 32(8):1069–1076, 2009.
- [16] Y. W. Cho, H. Kim do, R. P. Allen, and C. J. Earley. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome in Korea: comparison with other chronic medical diseases. *Sleep medicine*, 13(9):1158–1163, 2012.
- [17] C. R. Cloninger. The science of well-being: an integrated approach to mental health and its disorders. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 5(2):71–76, 2006.
- [18] N. G. Cuellar, N. E. Strumpf, and S. J. Ratcliffe. Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(9):1387–1392, 2007.
- [19] R. Dodel, S. Happe, I. Peglau, G. Mayer, J. Wasem, J.-P. Reese, G. Giani, M. Geraedts, C. Trenkwalder, and W. H. Oertel. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a german ambulatory setting. *PharmacoEconomics*, 28(5):381–393, 2010.
- [20] K. A. Ekbom. Asthenia Crurum Paraesthetica (Irritable legs). *Acta Medica Scandinavica*, 118(1-3):197–209, 1944.
- [21] K. A. Ekbom. Restless Legs Syndrome. *Acta Medica Scandinavica*, 121(S158):4–122, 1945.
- [22] A. Fuhs, D. Bentama, R. Antkowiak, J. Mathis, C. Trenkwalder, and K. Berger. Effects of Short-and Long-Term Variations in RLS Severity on Perceived Health Status - the COR-Study. *PloS one*, 9(4):e94821, 2014.
- [23] D. Garcia-Borreguero, R. Kohnen, M. H. Silber, J. W. Winkelman, C. J. Earley, B. Högl, M. Manconi, J. Montplaisir, Y. Inoue, and R. P. Allen. The

- long-term treatment of restless legs syndrome/Willis Ekbohm disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep medicine*, 14(7): 675–684, 2013.
- [24] T. Gunzelmann, C. Albani, M. Beutel, and E. Brähler. Die subjektive Gesundheit Älterer Menschen im Spiegel des SF-36. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 39(2):109–119, 2006.
- [25] S. Happe, J.-P. Reese, K. Stiasny-Kolster, I. Peglau, G. Mayer, J. Klotsche, G. Giani, M. Geraedts, C. Trenkwalder, and R. Dodel. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 10(3): 295–305, 2009.
- [26] J. Hardt. The symptom checklist-27-plus (SCL-27-plus): a modern conceptualization of a traditional screening instrument. *Psycho-social medicine*, 5(Doc08): 1–8, 2008.
- [27] J. Hardt and E. Brähler. Symptom checklists in patients with chronic pain. *Der Schmerz*, 21(1):7–14, 2007.
- [28] J. Hardt, U. T. Egle, B. Kappis, A. Hessel, and E. Brahler. Symptom Checklist SCL-27. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 54(5):214–223, 2004.
- [29] M. Hornyak, M. Kopasz, M. Berger, D. Riemann, and U. Voderholzer. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9):1139–1145, 2005.
- [30] M. Hornyak, C. Grossmann, R. Kohnen, M. Schlatterer, H. Richter, U. Voderholzer, D. Riemann, and M. Berger. Cognitive behavioural group therapy to improve patients’ strategies for coping with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(7): 823–825, 2008.

- [31] M. Hornyak, H. Benes, I. Eisensehr, J. Haan, J. Kassubek, I. Peglau, K. Stiasny-Kolster, and C. Trenkwalder. Depressive Erkrankungen beim Restless-legs-Syndrom. *Der Nervenarzt*, 80(10):1160–1168, 2009.
- [32] M. Hornyak, H. Scholz, R. Kohnen, J. Bengel, J. Kassubek, and C. Trenkwalder. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep medicine reviews*, 18(2):153–164, 2014.
- [33] A. Kalaydjian, O.J. Bienvenu, W.A. Hening, R.P. Allen, W.W. Eaton, and H.B. Lee. Restless Legs Syndrome and the five-factor model of personality: results from a community sample. *Sleep medicine*, 10(6):672–675, 2009.
- [34] D. Kavanagh, S. Siddiqui, and C. C. Geddes. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 43(5):763–771, 2004.
- [35] M. Konieczny, P. Bauer, J. Tomiuk, G. Weisser, J. Haan, K. Berger, O. Riess, and L. Schols. CAG repeats in Restless Legs syndrome. *American journal of medical genetics.Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141(2):173–176, 2006.
- [36] C. Kushida, M. Martin, P. Nikam, B. Blaisdell, G. Wallenstein, L. Ferini-Strambi, and J. E. Ware Jr. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 16(4):617–624, 2007.
- [37] C. A. Kushida. Clinical Presentation, Diagnosis, and Quality of Life Issues in Restless Legs Syndrome. *The American Journal of Medicine*, 120(1):4–12, 2007.
- [38] H. Lee, W. Hening, R. P. Allen, A. Kalaydjian, C. Earley, W. Eaton, and C. Lyketsos. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(1):101–105, 2008.

- [39] Y. Li, F. Mirzaei, E. J. O'Reilly, J. Winkelman, A. Malhotra, O. I. Okereke, A. Ascherio, and X. Gao. Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women. *American Journal of Epidemiology*, 176(4):279–288, 2012.
- [40] L. A. Lopes, M. Lins Cde, V. G. Adeodato, D. P. Quental, P. F. de Bruin, R. M. Montenegro Jr, and V. M. de Bruin. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 28(11):2633–2636, 2005.
- [41] M. Manconi, V. Govoni, A. De Vito, N. T. Economou, E. Cesnik, I. Casetta, G. Mollica, L. Ferini-Strambi, and E. Granieri. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, 63(6):1065–1069, 2004.
- [42] L. McCrink, R. P. Allen, S. Wolowacz, B. Sherrill, M. Connolly, and J. Kirsch. Predictors of health-related quality of life in sufferers with restless legs syndrome: a multi-national study. *Sleep medicine*, 8(1):73–83, 2007.
- [43] J. Montplaisir, S. Boucher, A. Nicolas, P. Lesperance, A. Gosselin, P. Rompré, and G. Lavigne. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Movement disorders*, 13(2):324–329, 1998.
- [44] J. P. Neau, P. Marion, S. Mathis, A. Julian, G. Godeneche, D. Larrieu, J. C. Meurice, J. Paquereau, and P. Ingrand. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *European neurology*, 64(6):361–366, 2010.
- [45] E. A. Newnham, K. E. Harwood, and A. C. Page. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36. *Journal of affective disorders*, 98(1-2):91–97, 2007.
- [46] W. H. Oertel, C. Trenkwalder, K. Berger, I. Eisensehr, G. Karlbauer, T. C. Wetter, M. Hornyak, B. Schlüter, K. Stiasny-Kolster, J. Winkelman, A. Dzaja, S. Happe, H. Beneš, I. Warmuth, and R. Warmuth. *Restless Legs Syndrom*,

Informationsbuch und Ratgeber für behandelnde Ärzte und Betroffene. RLS e.V. Deutsche Restless Legs Vereinigung, München, 2008. 4. überarbeitete Auflage.

- [47] M. M. Ohayon and T. Roth. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *Journal of psychosomatic research*, 53(1):547–554, 2002.
- [48] M. M. Ohayon, R. O’Hara, and M. V. Vitiello. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep medicine reviews*, 16(4):283–295, 2012.
- [49] W. G. Ondo, K. D. Vuong, and Q. Wang. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*, 55(9):1404–1406, 2000.
- [50] R. L. Page, J. M. Ruscin, J. L. Bainbridge, and A. A. Brieke. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 28(2):271–280, 2008.
- [51] J. C. Pereira, Jr, M. Pradella-Hallinan, and H. de Lins Pessoa. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics*, 65(5): 547–554, 2010.
- [52] B. Phillips, W. Hening, P. Britz, and D. Mannino. Prevalence and Correlates of Restless Legs Syndrome Results From the 2005 National Sleep Foundation Poll. *CHEST Journal*, 129(1):76–80, 2006.
- [53] A. Puschmann, R. F. Pfeiffer, A. J. Stoessl, R. Kuriakose, J. L. Lash, J. A. Searcy, A. J. Strongosky, C. Vilarino-Guell, M. J. Farrer, O. A. Ross, D. W. Dickson, and Z. K. Wszolek. A family with Parkinsonism, essential tremor, restless legs syndrome, and depression. *Neurology*, 76(19):1623–1630, 2011.
- [54] L. S. Radloff. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3):385–401, 1977.

- [55] S. Rangarajan, S. Rangarajan, and G. A. D’Souza. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep medicine*, 9(1):88–93, 2007.
- [56] A. J. Rothdach, C. Trenkwalder, J. Habersock, U. Keil, and K. Berger. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology*, 54(5):1064–1068, 2000.
- [57] R. E. Salas and A. B. Kwan. The real burden of restless legs syndrome: clinical and economic outcomes. *The American Journal of Managed Care*, 18(9 Suppl):s207–12, 2012.
- [58] R. E. Salas, C. E. Gamaldo, and R. P. Allen. Update in restless legs syndrome. *Current opinion in neurology*, 23(4):401–406, 2010.
- [59] M. Schmidt, W. Huff, M. Dietlein, C. Kobe, and H. Schicha. Interactions between brain, psyche and thyroid. *Nuklearmedizin.Nuclear medicine*, 47(6):225–234, 2008.
- [60] M. Schurks, A. Winter, K. Berger, and T. Kurth. Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 34(10):777–794, 2014.
- [61] K. D. Sethi and S. H. Mehta. A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don’t know. *The American Journal of Managed Care*, 18(5 Suppl):S83–8, 2012.
- [62] M. H. Silber and J. W. Richardson. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clinic proceedings.Mayo Clinic*, 78(1):52–54, 2003.
- [63] N. Sprigg, L. J. Gray, P. M. W. Bath, H. Christensen, P. P. De Deyn, D. Leys, D. O’Neill, E. B. Ringelstein, and TAIST Investigators. Quality of life after ischemic stroke varies in Western Countries: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21(7):587–593, 2012.

- [64] C. P. Symonds. Nocturnal myoclonus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 16(3):166–171, 1953.
- [65] A. Szentkiralyi, A. C. Winter, M. Schurks, H. Völzke, W. Hoffmann, J. E Buring, J. M. Gaziano, T. Kurth, and K. Berger. Restless legs syndrome and all-cause mortality in four prospective cohort studies. *BMJ open*, 2(6):e001652, 2012.
- [66] A. Szentkiralyi, H. Völzke, W. Hoffmann, B. T. Baune, and K. Berger. The Relationship Between Depressive Symptoms and Restless Legs Syndrome in Two Prospective Cohort Studies. *Psychosomatic medicine*, 75(4):359–365, 2013.
- [67] A. Szentkiralyi, H. Völzke, W. Hoffmann, C. Trenkwalder, and K. Berger. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology*, 82(22):2026–2033, 2014.
- [68] C. Trenkwalder, K. Stiasny, T. Pollmacher, T. Wetter, J. Schwarz, R. Kohnen, J. Kazenwadel, H. P. Kruger, S. Ramm, and M. Kunzel. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep*, 18(8):681–688, 1995.
- [69] C. Trenkwalder, V. C. Seidel, T. Gasser, and W. H. Oertel. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 11(4):389–394, 1996.
- [70] A. S. Walters and D. B. Rye. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*, 32(5):589–597, 2009.
- [71] A. S. Walters, W. A. Hening, N. Kavey, S. Chokroverty, and S. Gidro-Frank. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Annals of Neurology*, 24(3):455–458, 1988.
- [72] A. S. Walters, M. S. Aldrich, R. P. Allen, S. Ancoli-Israel, D. Buchholz, S. Chokroverty, G. Coccagna, C. Earley, B. Ehrenberg, T. G. Feest, W. Hening, N. Ka-

- vey, G. Lavigne, J. Lipinski, E. Lugaresi, P. Montagna, J. Montplaisir, S. S. Mosko, W. Oertel, D. Picchietti, T. Pollmächer, R. Shafor, R. C. Smith, W. Telstad, C. Trenkwalder, C. von Scheele, A. S. Walters, J. C. Ware, and M. Zucconi. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders*, 10(5):634–642, 1995.
- [73] A. S. Walters, C. LeBrocq, A. Dhar, W. Hening, R. Rosen, R. P. Allen, C. Trenkwalder, and International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 4(2):121–132, 2003.
- [74] J. E. Ware, Jr. and C. D. Sherbourne. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30(6):473–483, 1992.
- [75] S. Weyerer, C. Geiger-Kabisch, R. Denzinger, and M. Pfeifer-Kurda. Die deutsche Version der CES-D Skala. Ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Depressionen bei Älteren Menschen? *Diagnostica*, 38(4):354–365, 1992.
- [76] J. W. Winkelmann, L. Finn, and T. Young. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep medicine*, 7(7):545–552, 2006.
- [77] J. W. Winkelmann, E. Shahar, I. Sharief, and D. J. Gottlieb. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*, 70(1):35–42, 2008.
- [78] J. Winkelmann. Restless legs syndrome. *Archives of Neurology*, 56(12):1526–1527, 1999.
- [79] J. Winkelmann. Genetics of restless legs syndrome. *Current neurology and neuroscience reports*, 8(3):211–216, 2008.
- [80] J. Winkelmann, T. C. Wetter, V. Collado-Seidel, T. Gasser, M. Dichgans, A. Yassouridis, and C. Trenkwalder. Clinical characteristics and frequency of

- the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 23(5):597–602, 2000.
- [81] J. Winkelmann, R. Lieb, H. U. Wittchen, M. Prager, C. Trenkwalder, and A. Strohle. Anxietas Tibiarum-Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. In *MOVEMENT DISORDERS*, volume 17, pages S218–S218, 2002.
- [82] J. Winkelmann, D. Czamara, B. Schormair, F. Knauf, E. C. Schulte, C. Trenkwalder, Y. Dauvilliers, O. Polo, B. Högl, K. Berger, A. Fuhs, N. Gross, K. Stiasny-Kolster, W. Oertel, C. G. Bachmann, W. Paulus, L. Xiong, J. Montplaisir, G.A. Rouleau, I. Fietze, J. Vávrová, D. Kemlink, K. Sonka, S. Nevsimalova, S. C. Lin, Z. Wszolek, C. Vilariño-Güell, M. J. Farrer, V. Gschliesser, B. Frauscher, T. Falkenstetter, W. Poewe, R. P. Allen, C. J. Earley, W. G. Ondo, W. D. Le, D. Spieler, M. Kaffe, A. Zimprich, J. Kettunen, M. Perola, K. Silander, I. Cournu-Rebeix, M. Francavilla, C. Fontenille, B. Fontaine, P. Voldicka, H. Prokisch, P. Lichtner, P. Peppard, J. Faraco, E. Mignot, C. Gieger, T. Illig, H. E. Wichmann, B. Müller-Myhsok, and T. Meitinger. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS genetics*, 7(7):e1002171, 2011.
- [83] A. S. Winkler, A. Trendafilova, M. Meindl, J. Kaaya, E. Schmutzhard, and J. Kassubek. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a community-based study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(5):596–601, 2010.
- [84] G. Yadid and A. Friedman. Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. *Progress in brain research*, 172:265–286, 2008.
- [85] J. Zeitlhofer, A. Schmeiser-Rieder, G. Tribl, A. Rosenberger, J. Bolitschek, G. Kapfhammer, B. Saletu, H. Katschnig, B. Holzinger, and R. Popovic. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102(4):249–257, 2000.

- [86] M. Zucconi, R. Ferri, R. P. Allen, P. C. Baier, O. Bruni, S. Chokroverty, L. Ferini-Strambi, S. Fulda, D. Garcia-Borreguero, W. A. Hening, M. Hirshkowitz, B. Högl, M. Hornyak, M. King, P. Montagna, L. Parrino, G. Plazzi, and M. G. Terzano. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep medicine*, 7(2):175–183, 2006.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Berger für die Anregung zu dieser Arbeit und die hervorragende Einarbeitung. Mit hilfreichen fachlichen Gesprächen hat er mir durchgehend zuverlässig zur Seite gestanden und meine Arbeit ausgezeichnet betreut.

Des Weiteres danke ich allen Patienten, die diese Studie durch ihre treue Teilnahme erst ermöglicht haben.

Ebenso möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner großzügigen Familie, insbesondere meiner Mama, bedanken, die mir in jeder Lebenslage Rückhalt und Selbstvertrauen gegeben hat.

Mein innigster Dank gilt meinem wunderbaren Ehemann und Freund Ben, mit dessen Unterstützung ich die Motivation und Energie gefunden habe, diese Arbeit im trubeligen Familienalltag abzuschließen. Danke auch an meine zwei zauberhaften Töchter Matilda und Alma.

Lebenslauf