

Periphere Hirnstimulation beim Restless-Legs-Syndrom

Eine Fall-Kontroll-Studie

Peripheral Brain Stimulation (PBS) on the Restless-Legs-Syndrome An Observational Study

Autor

B. Walter

Institut

Angiologie, Fachpraxis f. Ultraschalldiagnostik

Schlüsselwörter

- Restless-Legs-Syndrom
- Periphere Hirnstimulation
- Implantattherapie
- iRLS
- Anwendungsbeobachtung

Key words

- Restless-Legs-Syndrome
- Peripheral Brain Stimulation
- implanttherapy
- iRLS
- Observational Study

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1330502>
 Online-Publikation: 17.1.2013
 Gesundh ökon Qual manag
 2013; 18: 40–44 © Georg
 Thieme Verlag KG Stuttgart ·
 New York · ISSN 1432-2625

Korrespondenzadresse

Dr. med. Bernd Walter
 Angiologie, Fachpraxis f.
 Ultraschalldiagnostik
 Soorstraße 87
 14050 Berlin
 dr.bernd.walter@arcor.de

Zusammenfassung



Zielsetzung: Das Restless-Legs-Syndrom ist eine durch Bewegungsdrang und Taubheitsgefühl in den unteren Extremitäten gekennzeichnete neurologische Erkrankung, die ursächlich einer Fehlfunktion des zentralen dopaminergen Systems zugeordnet wird. Die medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten dient der Symptomlinderung und ist oft unzureichend. Im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit der Peripheren Hirnstimulation beim Restless-Legs-Syndrom in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht.

Methode: Insgesamt wurden die Daten von 45 Patienten ausgewertet, die zu Beginn der Behandlung unter starkem bis sehr starkem RLS litten und seit mindestens 3 Monaten dopaminerg behandelt worden sind. Die Patienten wurden mit Ohr-Implantaten gemäß der Peripheren Hirnstimulation behandelt und über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Untersucht wurden die Veränderungen der Schweregrade der motorischen, sensorischen und psychischen Phänomene im Zeitverlauf, ausgedrückt als internationaler RLS-Score (iRLS) auf einer Punkte-Skala von 0 Punkten („kein RLS“) bis 40 Punkten („sehr starkes RLS“). Es gab 4 Messzeitpunkte (t=0 bis t=3). Die Studie hat Pilotcharakter.

Ergebnisse: Zu Beginn der Therapie (t=0) wiesen die Patienten einen mittleren Score-Wert von 32,3 auf und waren allesamt den beiden Schweregraden „starkes RLS“ und „sehr starkes RLS“ zuzuordnen. Bereits zum zweiten Messzeitpunkt (t=1) fiel der mittlere Score-Wert um 68% auf 19 Punkte, wobei 6 Patienten das Minimum von 0 erreichten und ein Patient eine Verschlechterung von 37 auf 40 Punkte erfuhr. Im weiteren Verlauf sanken die Score-Werte zwar weiter, bleiben aber verhältnismäßig konstant. Zum Endpunkt (t=3) wiesen knapp 55% der Patienten einen iRLS-Score der Schweregrade „kein RLS“ bis „mäßig ausge-

Abstract



Aim: The Restless-Legs-Syndrome is a neurological disorder characterized by the urge to move and hypesthesia of the lower extremities. It is causatively related to a malfunction of the central dopaminergic system. The medical treatment with dopamine agonists offers symptomatic relief but is often insufficient. The present observational study served the evaluation of efficacy of Peripheral Brain Stimulation in the Restless-Legs-Syndrome (RLS).

Method: In the present observational pilot study the data of 45 patients were evaluated. At the start of therapy all patients have been under dopaminergic treatment for at least the past three months and have been suffering from “severe RLS” or “very severe RLS”. Patients were treated with ear implants in compliance with the Peripheral Brain Stimulation for a period of six months. The change in severity of motor, sensory and mental symptoms over time was evaluated, expressed as change in the international RLS (iRLS) score on a point scale ranging from 0 points (“no RLS”) to 40 points (“very severe RLS”). There were four different measuring times (t=0 through t=3).

Results: At the start of therapy (t=0) patients had a mean score value of 32.3 and were diagnosed with “severe RLS” or “very severe RLS”. At the second measuring point (t=1) the mean score values dropped by 68% to 19 points, including six patients who reached a score value of 0 points and one patient who experienced worsening from 37 to 40 points. In the further course of therapy the score values continued to decline but remained comparatively stable. At the final measuring point (t=3), almost 55% of patients were diagnosed with an iRLS score value that corresponded to “no RLS”, “mild RLS” or “moderate RLS”, while the percentage of patients with initial score values corresponding to “severe RLS” was reduced

prägtes RLS“ auf, während sich der Anteil von Patienten mit anfänglichem Schweregrad „starkes RLS“ in $t=3$ um fast die Hälfte und der Anteil von Patienten mit Schweregrad „sehr starkes RLS“ auf ein Drittel reduziert. Zwölf Patienten wiesen zum Endpunkt ($t=3$) das Minimum von 0 Punkten auf.

Schlussfolgerung: Für das Restless-Legs-Syndrom gibt es trotz seiner hohen Prävalenz unter den neurologischen Erkrankungen nur begrenzt wirksame medikamentöse Therapien. Die Periphere Hirnstimulation könnte eine wirksame und auch bereits angewandte alternative oder komplementärmedizinische Behandlungsoption darstellen. Kontrollierte und randomisierte Studien sind nötig, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Peripheren Hirnstimulation zu bestätigen und ihre Integration in die evidenzbasierte Medizin zu ermöglichen. Neben der Auswertung des Therapiearsenals ohne Nutzenbewertung durch das AMNOG könnte ein Einsparpotenzial für die GKV resultieren.

Einleitung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist zusammen mit dem Morbus Parkinson die häufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems. Altersabhängig beträgt die Prävalenz des RLS bis zu 10% in der kaukasischen Bevölkerung. Damit gehört das RLS zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen in Europa [1, 2].

Das RLS ist eine neurologische Erkrankung, die durch Gefühlsstörungen und Bewegungsdrang in den Beinen, Füßen, seltener in den Armen, gekennzeichnet ist. Es treten auch unwillkürliche Bewegungen auf. Das RLS zählt zu den extrapyramidalen Hyperkinesen, d. h. es treten Ungleichgewichte im Zusammenwirken der Teilsysteme des extrapyramidalen Systems auf. Im extrapyramidalen System (EPS) spielt das dopaminerge Transmittersystem eine wichtige Rolle [3]. Die medikamentöse Therapie erfolgt mit Dopaminagonisten. Deren Wirkung ist allerdings oft unzureichend. Daher ist die Suche nach neuen Therapieansätzen indiziert.

Basierend auf der Ohrakupunktur [4, 5], die Korrespondenzpunkte der Hirnregionen kennt, wurde durch Implantation kleiner Titanspitzen unter die Ohrhaut ein neuronaler Dauerreiz erzeugt.

Diese Methode unterscheidet sich somit von allen bisher bekannten Akupunkturformen dadurch, dass hier ein nicht zeitlich begrenzter Nadelreiz gesetzt wird, sondern ein permanenter Nervenreiz, der eine qualitativ völlig andere Wirkung hat als ein rein temporärer Reiz. Diese Methode der Peripheren Hirnstimulation (PBS) wurde erstmals von Werth [6–10] bei der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit der Peripheren Hirnstimulation in einer Fall-Kontroll-Studie beim Restless-Legs-Syndrom untersucht.

Methode

Die Fall-Kontroll-Studie erfolgte retrospektiv als Pilotstudie auf der Basis von im Praxisalltag erhobenen Daten von 45 Patienten. Bei den Patienten handelte es sich ausschließlich um Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS), die mindestens 3 Monate vor Beginn der Behandlung konstant dopaminerg therapiert wurden.

by almost one half at $t=3$ and of those with initial score values corresponding to “very severe RLS” was reduced to almost one third. Twelve patients reached a score value of 0 points at the final measuring point ($t=3$).

Conclusions: In spite of a rather high prevalence amongst neurological disorders, the first line treatment available for Restless-Legs-Syndrome offers limited relieve. The Peripheral Brain Stimulation constitutes an effective alternative or complementary treatment option, that is already being applied. Controlled randomized trials will be necessary to confirm the safety, tolerance and efficacy of the Peripheral Brain Stimulation and to allow for its integration into evidence-based medicine. At the time being no benefit assessment will be conducted by the reimbursement authorities, though savings could be expected.

Beobachtete Zielgröße

Zu 4 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten wurde der internationale RLS-Score (iRLS) der 45 Patienten erhoben, der sensorische und motorische Phänomene ermittelt, sowie Schlafstörungen und Stimmung abfragt. Anhand der Punktzahl wird der Schweregrad, wie in **Tab. 1** gezeigt, eingeteilt.

Tab. 2 zeigt die Altersverteilung der in die Untersuchungen eingeschlossenen Patienten. Im Mittel waren die Patienten 67 Jahre alt (Median 70) und hatten einen mittleren Ausgangs-iRLS-Score von 32,3 (Median 32).

Zum Ausgangszeitpunkt $t=0$ waren von den 45 Patienten 18 (40%) der Kategorie starkes RLS und 27 (60%) der Kategorie sehr starkes RLS zuzuordnen. Die Ausgangswerte wurden am Tag der Behandlung erhoben. Der letzte Wert wurde 6 Monate nach der Behandlung durch ein persönliches Interview ermittelt.

Akupunktur und Durchführung

Sämtliche Patienten, deren iRLS-Scorewerte in die Anwendungsbeobachtung einfließen, wurden gemäß der Peripheren Hirnstimulation behandelt. Nach diesem Verfahren werden die Punkte

Tab. 1 iRLS-Score Ausprägungen und Schweregrad.

iRLS-Score	Schweregrad
	1
0	kein RLS
1 – 10	gering ausgeprägtes RLS
11 – 20	mäßig ausgeprägtes RLS
21 – 30	starkes RLS
31 – 40	sehr starkes RLS

Tab. 2 Alter und iRLS-Score der Patienten.

Altersklasse	Anzahl		iRLS-Score
	1	2	
40 – 50	4	8,9	32,3
50 – 60	6	13,3	33,2
60 – 70	12	26,7	30,3
70 – 80	8	40,0	33,0
80 – 90	5	11,1	33,8
insgesamt	45	100,0	32,3

nach der Very-Point-Methode bestimmt und schließlich durch ein Punktsuchgerät der Firma Medisana kontrolliert. Anschließend werden beide Ohren fachgerecht desinfiziert. Danach werden die sterilen Titan-Nadeln implantiert. Derzeit muss auf eine Darstellung der Punkte verzichtet werden, da dies den Umfang der Arbeit sprengen würde.

Die Punktsuchgeräte arbeiten mit einer vergleichenden Widerstandsmessung auf der Haut. Die Desinfektion erfolgt durch Alkohol. Bei den verwendeten Implantaten handelt es sich um den Typ IMPLAX der Firma Lametec, bestehend aus medizinischem Rein-Titan. Die Implantation wurde von Dr. med. Bernd Walter, Facharzt für Allgemeinmedizin, Angiologie, durchgeführt.

Auswertung der Ergebnisse

Es wurde der Verlauf des iRLS-Scores der Patienten ausgewertet. Die Arzneimittelreduktion wurde jedoch nicht untersucht. Bei Score-Werten von 0 kann jedoch sicher davon ausgegangen werden, dass keine dopaminerge Therapie mehr erfolgt. Als Repräsentanten der Score-Werte wurden sowohl Mittelwert als auch Median berechnet. Die Mittelwertdifferenzen wurden schließlich mittels t-Test¹ auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

Ergebnisse

Die Verteilungen der Score-Werte zu den vier verschiedenen Zeitpunkten sind in der folgenden **Abb. 1** dargestellt.

Die Messung des Ausgangswerts erfolgte in $t=0$ und die des letzten Wertes in $t=3$ (6 Monate nach der Behandlung).

Dabei zeigt sich, dass der Median der Score-Werte insbesondere beim Übergang vom ersten zum zweiten Zeitpunkt von 32 auf 19 Punkte (-68%) absinkt und in den folgenden Zeitpunkten nahezu konstant bleibt. Das Minimum fällt sogar schon im zweiten Zeitpunkt auf null. An dieser Stelle sei erwähnt, dass es sich in $t=1$ gleich um 6 Patienten (13%) handelt, die einen iRLS-Score-Wert von 0 aufweisen und dass der Patient mit dem Minimum aus $t=0$ nicht darunter ist. Weiterhin zeigt sich in den Folgezeitpunkten von $t=1$ eine leichte Erhöhung des Maximums und eine Erhöhung der Streuung – im Diagramm ausgedrückt durch den Abstand von oberem und unterem Quartil. Aber auch das obere Quartil² sinkt im Zeitablauf. Bei einem Patienten verschlechterte sich der Score-Wert von zu Beginn 37 Punkten auf zum letzten Zeitpunkt der Messung 40 Punkten.

Mittelwerte und t-Tests

▼ In **Tab. 3** sind die Mittelwerte, Mediane und Streuungsparameter der Score-Werte zu den 4 verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Bei einem Patienten lagen lediglich der erste und der letzte Wert des iRLS-Scores vor. Dieser Patient wurde bei der Betrachtung der Mittelwertveränderungen ausgeschlossen. Auf diese Weise reduzierte sich die Zahl der Patienten auf $n=44$ und die Anzahl der Freiheitsgrade der t-Statistik auf 43.³ Wie auch schon

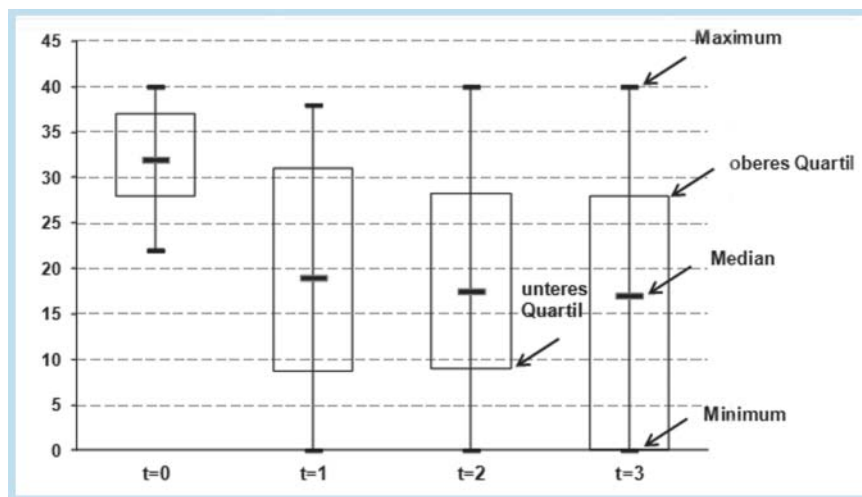


Abb. 1 Box-Plot der iRLS-Scores von 45 Patienten.

Tab. 3 Mittelwerte und Mediane im Zeitverlauf.

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Mittelwertdifferenz zu t=0	T-Wert	p-Wert
	1	2	3	4	5	6	7	8
t=0	32,2	32,0	4,7	22,0	40,0	-	-	-
t=1	19,4	19,0	12,6	0,0	38,0	-12,8	6,7	<0,001
t=2	18,5	17,5	12,6	0,0	40,0	-13,7	7,5	<0,001
t=3	17,5	18,0	13,9	0,0	40,0	-14,7	7,1	<0,001

¹ Zweistichproben-t-Test für abhängige Stichproben – durchführbar weil Bedingungen des zentralen Grenzwertsatzes erfüllt sind.

² Oberes Quartil = der Wert, unterhalb dessen 75% der Beobachtungen fallen.

³ Der Patient wies bei $t=0$ einen Score von 38 und in $t=3$ einen Score von 0 auf.

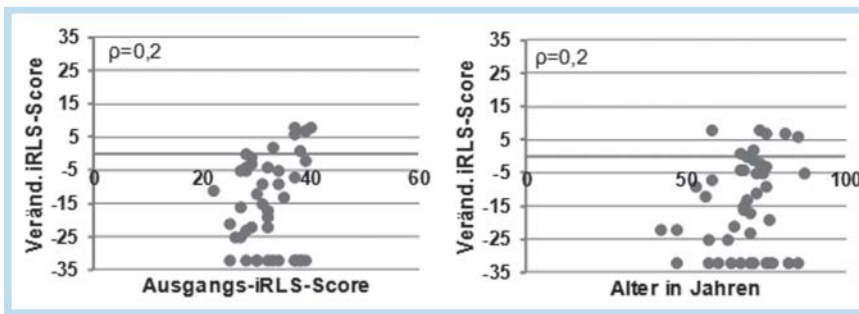


Abb. 2 Punktdiagramme Ausgangs-iRLS-Score und Veränderung der iRLS-Score-Werte in $t=3$ sowie Alter in Jahren und Veränderung der iRLS-Score-Werte in $t=3$.

iRLS-Score	Schweregrad	t = 0	t = 1	t = 2	t = 3
	1	2	3	4	5
0	kein RLS	0,0	13,6	13,6	27,3
1 – 10	gering ausgeprägtes RLS	0,0	15,9	18,2	11,4
11 – 20	mäßig ausgeprägtes RLS	0,0	22,7	20,5	15,9
21 – 30	starkes RLS	40,9	15,9	25,0	25,0
31 – 40	sehr starkes RLS	59,1	31,8	22,7	20,5

Tab. 4 Verteilungen der iRLS-Score-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Prozent.

im Box-Plot aus dem vorherigen Abschnitt zu erkennen ist, fand der größte Rückgang der Mittelwerte gleich bei der zweiten Messung im Zeitpunkt $t=1$ statt. Zu den späteren Zeitpunkten ging der Wert nur noch geringfügig zurück. Sämtliche Mittelwertdifferenzen sind mit p -Werten von unter 1% signifikant von 0 verschieden.

Die Streuung, ausgedrückt durch die Standardabweichung, hat sich jedoch knapp verdreifacht. Dies liegt daran, dass ab $t=1$ sechs Patienten mit einem Score-Wert von 0 auftreten und gleichzeitig der iRLS-Score des weiter oben beschriebenen Patienten mit einem maximalen Score von 38 Punkten nahezu konstant bleibt. Die Streuung nimmt dann im weiteren Zeitablauf jedoch nicht wesentlich zu.

Differenzierte Analyse der Score-Wert-Veränderungen

Neben den Mittelwerten und t -Tests war ferner interessant, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert und der Veränderung sowie dem Alter der Patienten und der Veränderung der Score-Werte gibt und schließlich auch wie sich die Veränderungen auf die Patienten anteilmäßig verteilen. Dabei zeigte sich, wie in **Abb. 2** zu sehen ist, dass es zwischen den genannten Größen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Der auf der Basis dieser Daten berechnete Korrelationskoeffizient⁴ beider Fragestellungen liegt bei 0,2 und ist damit als sehr schwach zu bezeichnen.

In **Tab. 4** ist dargestellt, wie sich die iRLS-Score-Werte und damit die Schweregrade der Erkrankung der 44 Patienten, zu denen zu allen Zeitpunkten Daten vorliegen, verteilen. Daraus wird ersichtlich, dass die Schweregrade „kein RLS“ bis „mäßig ausgeprägtes RLS“ zu Beginn nicht besetzt sind und schließlich in $t=3$ knapp 55% stellen. Gleichzeitig reduziert sich der Anteil von Patienten mit anfänglichem Schweregrad „starkes RLS“ in $t=3$ um fast die Hälfte (von ca. 41 auf 25%), und der Anteil von Patienten mit Schweregrad „sehr starkes RLS“ zum Ausgangszeitpunkt beträgt in $t=3$ nur noch ungefähr ein Drittel (von ca. 60 auf ca. 20%).

Diskussion

Vor dem Hintergrund der beachtlichen Anzahl der von dieser Krankheit betroffener Patienten und der unzureichenden derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien ist die Suche nach alternativen oder komplementären therapeutischen Maßnahmen beim RLS zwingend notwendig. Neben teils unbefriedigender oder unzureichender Symptomlinderung, die Betroffene durch die Einnahme von dopaminergen Agonisten oder Opioiden erfahren, muss diese Dauermedikation der überwiegend betagteren Patienten auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen und nicht zuletzt das Problem der Abhängigkeit gesehen werden.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie liefert trotz eines relativ kleinen Patientenkollektivs und des retrospektiven Studiendesigns eindeutige Hinweise dafür, dass die Periphere Hirnstimulation einen positiven regulierenden und aktivierenden Effekt auf das extrapyramidale System (EPS) haben kann. Auch eine potenzielle Kombinationstherapie mit dopaminergen Agonisten und die sukzessive Reduzierung der benötigten Medikamentendosen sind aus der vorliegenden Studie abzuleiten.

Es hat keine Untersuchung des Arzneimittelverbrauchs bzw. der Arzneimittelreduzierung stattgefunden, sodass nicht sicher gesagt werden kann, ob der Effekt allein durch die Periphere Hirnstimulation oder durch die Kombination mit Arzneimitteln erreicht worden ist.

Schlussfolgerung

Um jedoch die im Rahmen dieser Studie aufgeworfenen Fragen zufriedenstellend beantworten und die dargestellten Ergebnisse bestätigen zu können, bedarf es kontrollierter und randomisierter Studien. Nur so kann die bereits vielfach angewandte Periphere Hirnstimulation beim Restless-Legs-Syndrom der evidenzbasierten Medizin zugeführt werden und als alternative oder komplementärmedizinische Behandlungsoption im Rahmen unseres medizinischen Versorgungssystems der gesamten Population von betroffenen Patienten mit RLS zur Verfügung gestellt

⁴ Pearson-Korrelation.

werden. Kostengesichtspunkte könnten durch einen sozioökonomischen Appendix (piggy back) abgebildet werden.

Autorenerklärung



B. Walter erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Leitlinie Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorders (PLMD) der deutschen Gesellschaft für Neurologie bei AMWF online (Stand 2005)
- 2 Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless-legs-syndrome prevalence and impact. Arch Int Med 2005; 165: 1286–1292
- 3 Wetter I, Eisensehr C, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. Sleep Medicine 2004; 5 (4): 401–406
- 4 Ogal HP, Kolster BC. Ohrakupunktur für Praktiker. Grundlagen Praxis Indikationen. Marburg: KVM Verlag; 1999
- 5 Rubach A. Propädeutik der Ohrakupunktur. Hippokrates Verlag; 1995
- 6 Werth U. (Vortrag) Entdeckung der Implantat-Akupunktur – eine Anwendungsbeobachtung. Berlin: ICMART Int. Symposium; 2001
- 7 Werth U. Möglichkeiten und Grenzen der Akupunktur mit implantierten Dauernadeln. Dt Ztschr f Akup 2002; 45: 104–110
- 8 Teshmar E. Wirksamkeit und Sicherheit von Ohrimplantaten bei Patienten mit Morbus Parkinson. Deutsche Parkinson Vereinigung e.V
- 9 Schmidt K. Frühzeitige gesundheitsökonomische Evaluation von Innovationen am Beispiel der peripheren Hirnstimulation bei der Behandlung des Morbus Parkinson. Gesundh ökon Qual manag 2009; 14: 204–212
- 10 Gareus IK. Untersuchung der kortikalen Aktivierung durch Akupunktur mittels funktioneller Magnetresonanz (fMRT). Dissertation an der Universität Freiburg im Breisgau 2003