

Florian Brugger¹, Stefan Hägele-Link¹,
Stephan Bohlhalter², Sigrid von Manitius¹, Georg Kägi²

¹Klinik für Neurologie, Kantonsspital, St. Gallen

²Neurorehabilitation und Verhaltensneurologie,
Kantonsspital, Luzern

Zusammenfassung

Nächtliche Probleme, insbesondere Schlafstörungen, können bei einigen Bewegungsstörungen als typisches nicht-motorisches Symptom auftreten. Beim Parkinson-Syndrom kommt es zur Schlaffragmentierung, REM-Schlafverhaltensstörung, respiratorischen Störungen und vermehrt motorischen Parkinson-Symptomen als Ausdruck der nächtlichen OFF-Phase, die mit dem Schlaf interferieren. Auch die Parkinson-Therapie selbst kann Schlafstörungen hervorrufen und somit zu einer vermehrten Tagesschläfrigkeit führen. Während bei den Parkinson-Syndromen die Schlafstörungen gut untersucht wurden, ist das Wissen bei anderen Formen der Bewegungsstörungen, insbesondere bei den hyperkinetischen Bewegungsstörungen begrenzt. Eine besondere Bedeutung wird der REM-Schlafverhaltensstörung als Synukleinopathie, die eigentlich nicht zu den Bewegungsstörungen gezählt werden kann, und dem „Restless Legs“-Syndrom mit den periodischen Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) aufgrund deren Assoziation mit den Bewegungsstörungen beigemessen. In der Übersichtsarbeit werden die verschiedenen Aspekte, die während der Nacht bei den einzelnen Bewegungsstörungen berücksichtigt werden müssen, beschrieben.

Epileptologie 2012; 29: 41 – 50

Schlüsselwörter: Schlafstörungen, Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson

Nocturnal Disturbances in Patients with Movement Disorders

Nocturnal disturbances in movement disorders, particularly sleep disorders, can often be described as characteristic non-motor symptoms. In Parkinsonian syndromes sleep fragmentation, REM-sleep behaviour disorders, respiratory problems and increased motor symptoms due to loss of efficacy of the medical treatment during nighttime interfering with sleep efficacy can occur. Even medical treatment can evoke sleep disturbances and result in excessive daytime sleepiness in

Parkinson's disease (PD). In PD nocturnal problems have systematically been investigated in the past, however, knowledge about similar problems in other movement disorders especially in hyperkinetic forms is rather limited. Within the scope of nocturnal problems in movement disorders importance is also attributed to the REM-sleep behaviour disorder as synucleinopathy, even though it cannot be regarded as a genuine movement disorder. Similarly restless legs syndrome (RLS) and periodic movement during sleep (PLMS) are discussed here due to their association with movement disorders. In this review we describe clinically relevant aspects of nocturnal problems occurring in both hypokinetic and hyperkinetic movement disorders.

Key words: Sleep disorders, movement disorders, Parkinson's disease

Les problèmes nocturnes auprès des patients avec des mouvements anormaux

Des problèmes nocturnes, en particulier des troubles du sommeil peuvent être des manifestations typiques non-motrices de certains mouvements anormaux.

Le syndrome parkinsonien peut être accompagné d'une fragmentation du sommeil, de troubles comportementaux en sommeil paradoxal, de troubles respiratoires et d'un accroissement des symptômes moteurs du Parkinson sous forme de phases OFF nocturnes qui sont tous des facteurs pouvant perturber le sommeil.

La thérapie de la maladie de Parkinson peut elle-même provoquer des insomnies et conduire ainsi à une somnolence diurne accrue.

Alors que les troubles du sommeil en relation avec les syndromes parkinsoniens ont fait l'objet d'études approfondies, les données concernant d'autres mouvements anormaux, en particulier les mouvements anormaux hyperkinétiques, sont limitées.

Une importance particulière est accordée aux troubles du comportement du sommeil RBD en tant que Synucleinopathie – qui isolée n'appartient pas aux mouvements anormaux – ainsi qu'au syndrome des jambes sans repos avec ses mouvements périodiques

des jambes pendant le sommeil (PLMS) en raison de leur association avec les mouvements anormaux.

Dans la vue d'ensemble des travaux sont décrits les différents aspects qui doivent être considérés lors de chacun des mouvements anormaux qui peuvent se manifester au cours de la nuit.

Mots clés : Parasomnie, insomnie, Maladie de Parkinson, mouvements anormaux

Einführung

Prinzipiell werden hypokinetische Bewegungsstörungen, hauptsächlich repräsentiert durch das Parkinson-Syndrom, und hyperkinetische Bewegungsstörungen unterschieden, zu denen Dystonie, Chorea, Myoklonus, Tic und Tremor gezählt werden. In den letzten Jahren wurden die Schlafstörungen vor allem bei Parkinson-Patienten gut untersucht und beschrieben. Lange Zeit ging man davon aus, dass die Mehrzahl der hyperkinetischen Bewegungsstörungen in der Nacht sistieren. Rezente Untersuchungen zeigen jedoch, dass hyperkinetische Bewegungsstörungen durchaus auch im Schlaf auftreten und zu einem fragmentierten Schlaf führen können. Dieser Review hat zum Ziel, die nächtlichen Störungen von Patienten mit Bewegungsstörungen genauer zu beleuchten. Aufgrund der Assoziation mit Bewegungsstörungen werden wir auch noch auf das „Restless Legs“-Syndrom (RLS) mit dem „Periodic Limb Movement in Sleep“ (PLMS) sowie auf die REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) eingehen.

Hypokinetische Bewegungsstörungen

Der typische Vertreter der hypokinetischen Bewegungsstörungen ist das Parkinsonsyndrom. Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) betrifft 1-2 % der Erwachsenen über dem 60. Lebensjahr. Die wichtigsten motorischen Symptome sind Rigor, Tremor (typischerweise ein Ruhetremor), Bradykinese und posturale Instabilität. Differenzialdiagnostisch muss das IPS von den selteneren und prognostisch ungünstigeren atypischen Parkinson-Syndromen wie zum Beispiel der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranuklearen Paralyse (PSP) und der kortikobasalen Degeneration (CBD) abgegrenzt werden.

Neben den motorischen kommt es beim IPS zu nicht-motorischen Symptomen wie zum Beispiel neuropsychiatrischen Störungen und Schlafstörungen. Letztere werden von bis zu 2/3 aller Parkinson-Patienten angegeben [1, 2] und führen zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit. Mit einer sorgfältigen Eigen- und Fremdanamnese und speziellen Skalen wie der „Parkinson's Disease Sleep Scale“ (PDSS) [3] können die Beschwerden erfasst werden. Gezielt muss nach nächtlicher Unruhe, Alpträumen sowie nächtlichem

Schreien und „Um-sich-Schlagen“ gefragt werden. Im Zweifel sollte eine schlafmedizinische Abklärung inkl. Polysomnographie (PSG) erfolgen, um andere Ursachen für eine erhöhte Tagesmüdigkeit auszuschliessen. Man unterscheidet zwischen primären Schlafstörungen als direkte Folge der Neurodegeneration im Bereich der schlafregulatorischen Hirnstammzentren, sekundären als Folge der motorischen Parkinson-Symptome und tertiären als Nebenwirkungen seitens der Parkinsontherapie [4].

Zu den primären Schlafstörungen gehört die RBD, worauf später separat eingegangen wird. Ein Zusammenhang zwischen dem RLS und dem IPS wurde diskutiert. Zwar haben beide Entitäten gemein, dass sie durch eine Störung des dopaminergen Systems bedingt sind. Dennoch gibt es keine eindeutigen Hinweise für eine erhöhte Prävalenz des RLS beim IPS, lediglich das gehäufte Auftreten von PLMS wird beschrieben [5]. In der Gruppe der sekundären Schlafstörungen führt insbesondere das vermehrte Auftreten der Parkinson-Symptome bei nachlassender Wirkung der Medikamente (nächtliche Akinese), das oft von Schmerzen und Dystonien begleitet ist, zur Schlafragmentierung [6]. Letztere äussern sich typischerweise als frühmorgendliche OFF-Dystonie mit zum Beispiel einer Dorsalextension der Grosszehe. Die Dystonien ähneln den tagsüber von den Patienten im medikamentösen OFF erlebten Beschwerden [7]. Bei Patienten mit Ruhetremor konnten nachts mittels EMG rhythmische Muskelkontraktionen nachgewiesen werden, die mit Tiefe des Non-REM-Schlafes (NREM) an Amplitude und Häufigkeit abnahmen und durch den REM-Schlaf unterbrochen wurden [8, 9]. Prinzipiell können Parkinson-Symptome in allen Schlafphasen auftreten und zu einer Fragmentierung führen, am häufigsten in Phasen leichten Schlafes (NREM 1 und 2) [6]. Hingegen wird auch eine Verbesserung des Parkinsonsyndroms nach dem Schlaf beschrieben (Schlafbenefit), was als Erholung des dopaminergen Systems gedeutet wird [10]. Ein weiteres wichtiges Symptom stellt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom dar (OSAS). Bei 20-50 % der IPS-Patienten kommt es zu signifikanten Apnoen und in der Folge zur zusätzlichen Schlafragmentierung [6]. Schnarchen als typisches Symptom des OSAS ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Tagesmüdigkeit beim IPS [11]. Bei der MSA, einer weiteren Synukleinopathie, kommt das OSAS ebenfalls sehr häufig vor [6]. Eine weitere respiratorische Störung bei der MSA ist das Auftreten des nächtlichen Stridors bedingt durch eine Dysfunktion der Stimmbandinervation [12]. Es gibt Hinweise für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Stridors und unerwarteten nächtlichen Todesfällen bei der MSA [13]. Bei der PSP stehen vor allem die nächtliche Akinese, eine verkürzte Schlafzeit, wenig erholsamer Schlaf und vermehrte Wachphasen im Vordergrund. Der Anteil an REM-Schlaf ist vermindert und jener an NREM 1 erhöht. RBD und nächtliche respiratorische Störungen hingegen sind bei den Tauopathien wie der

progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder der kortikobasalen Degeneration (CBD) untypisch [12].

Bei den tertiären Schlafstörungen sind vor allem die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen unter der dopaminergen Therapie, allen voran der Dopaminagonisten (DA), zu erwähnen. Impulskontrollstörungen wie zum Beispiel zwanghafte Verhaltensweisen, können durchaus auch in den Nachtstunden auftreten. Hinweis dafür kann ein reduzierter Nachtschlaf nach Beginn der dopaminergen Therapie sein. Dyskinesien, eine Spätkomplikation der dopaminergen Therapie, können bis in den späten Abend auftreten und zu einem verzögerten Einschlafen führen.

Bei der Therapie der Schlafstörungen sollte man in einem ersten Schritt auf eine gute Schlafhygiene achten, wobei das Einhalten regelmässiger Schlaf- und Wachzeiten, das Vermeiden von längeren Schlafzeiten am Tag und körperliche Aktivität empfohlen werden. Wenn der Schlaf aufgrund einer nächtlichen Akinese fragmentiert oder verkürzt ist, muss mit der Therapie eine möglichst kontinuierliche und anhaltende dopaminerge Stimulation über die Nacht hinweg gewährleistet werden. Alle nicht-ergolinen DA stehen als Retardpräparate (Pramipexol und Ropinirol) oder als kontinuierliche, transdermale Darreichungsform über 24 Stunden (Rotigotin) zur Verfügung. Im Fall von Rotigotin tragen sie auch nachweislich zur Verbesserung der Schlafqualität bei [14]. Die Halbwertszeit von L-Dopa reicht meist nicht aus, um die Nacht zu überbrücken. Allerdings ist L-Dopa ebenfalls als Retardpräparat erhältlich. Die COMT-Hemmer können die Wirkung von L-Dopa verlängern, was zu Erkrankungsbeginn meist ausreicht, um nächtliche Akinesen zu verhindern. Hypnotika sollten aufgrund ihres Abhängigkeitspotenzials und der erhöhten Sturzgefahr als Nebenwirkung zurückhaltend eingesetzt werden. Benzodiazepine beeinflussen den REM-Schlaf nur wenig, verlängern aber die NREM 2 und 3. Alle Antidepressiva mit Ausnahme von Trimipramin führen zu einer Suppression des REM-Schlafes. Antidepressiva können jedoch eine RBD verstärken oder auslösen und sollten daher mit Vorsicht bei Synukleinopathien verschrieben werden. Wenn die konventionelle medikamentöse Therapie zur Kontrolle der motorischen Probleme an ihre Grenzen gelangt, gilt es rechtzeitig die Indikation für invasivere Therapien wie die subkutane Apomorphin- oder duodenale L-Dopa-Infusion, welche allerdings in der Nacht in der Regel sistiert werden, oder alternativ für die tiefe Hirnstimulation (DBS) zu stellen. Aufgrund der Verbesserung des motorischen Parkinsonsyndroms und damit auch der nächtlichen Mobilität führt die DBS bilateral im Nucleus subthalamicus zu einer Verbesserung der Schlafqualität [15].

Nächtliche Psychosen, die medikamentös induziert oder Teil der neurodegenerativen Erkrankung sein können, sollten stufenweise angegangen werden. Zuerst müssen alle „halluzinogenen“ Medikamente gestoppt und die Therapie auf eine L-Dopa-Monotherapie um-

gestellt werden. Bei Persistenz der Psychosen wird die Zugabe von Quetiapin oder Clozapin notwendig, wobei gute Daten nur für das Clozapin bestehen [16]. Über Assessment und Therapie der RBD als mögliche Ursache eines gestörten Nachtschlafs wird im Folgekapitel näher eingegangen. Wenn eine vermehrte Tagesmüdigkeit trotz optimaler Therapie der nokturnalen Beschwerden weiter besteht, kann untertags auf Stimulantien wie Modafinil und Methylphenidat zurückgegriffen werden, auch wenn deren Effekt nicht immer befriedigend ist [16]. Eine Alternative stellt Natrium Oxybat dar [17]. Dopaminerge Substanzen, vor allem DA, können auch zu einer vermehrten, teils sogar alltagsrelevanten Tagesmüdigkeit führen. In diesem Fall muss das Präparat reduziert oder abgesetzt werden.

Hyperkinetische Bewegungsstörungen

Dystonie

Grundsätzlich werden die Dystonien in primäre und sekundäre Formen eingeteilt. Die primäre Dystonie mit frühem Erkrankungsbeginn (< 28 Jahre) ist in der Regel generalisiert und bei späterem Erkrankungsbeginn (> 28 Jahre) fokal (zum Beispiel zervikale Dystonie). Sekundäre Formen sind gekennzeichnet durch zum Beispiel strukturelle Läsionen oder metabolische Störungen.

Die wenigen Daten über Schlafstörungen bei primären fokalen Dystonien (zervikale Dystonie, kraniale Dystonien (Meige-Syndrom, oromandibuläre Dystonie, Blepharospasmus)) beschreiben eine erhöhte Einschlaflatenz, eine reduzierte Schlafeffizienz, weniger REM-Schlaf und gehäufte Arousals. Im Vergleich zum Wachzustand waren die unwillkürlichen Bewegungen mit zunehmendem Schlafstadium im NREM wie auch im REM-Schlaf an Amplitude und Häufigkeit deutlich vermindert, jedoch nicht gänzlich unterdrückt [18, 19]; das Bewegungsmuster der Dystonie blieb im Vergleich zum Wachzustand jedoch unverändert [20]. Vergleichbare Befunde liessen sich bei primär generalisierten Dystonien erheben [21]. Die Schlafqualität gemessen mit dem „Pittsburgh Sleep Quality Index“ war entsprechend schlechter bei Patienten mit fokaler Dystonie im Vergleich zu Gesunden, ohne dass eine erhöhte Tages schläfrigkeit vorlag [22]. Patienten mit oromandibulärer Dystonie haben gehäuft nächtlichen, sekundären Bruxismus [12].

Myoklonus

Klinisch wird der Myoklonus eingeteilt nach Entstehungsort: i) kortikal, mit typischem, fokalem oder multifokalem Auftreten, distaler Betonung und kleiner Amplitude, kurzer Dauer und allenfalls auslösbar durch

sensiblen Stimulus; ii) subkortikal, welcher häufig generalisiert auftritt, proximal betont ist, eine grosse Amplitude und eine etwas längere Dauer aufweist und gegebenenfalls durch akustischen Stimulus ausgelöst wird; iii) spinal oder unterer Hirnstamm, der häufig eine Rhythmicität mit segmentalem Verteilungsmuster aufweist. Eine spezielle Unterform des spinalen Myoklonus stellt der propriospinale Myoklonus dar, der sich in einer kurzen Flexion von Nacken, Rumpf, Hüfte und evtl. Knie äussert und sich durch eine liegende Position oder Beklopfen von Brustbein/Bauchdecke provozieren lässt [23]. In einigen Fällen wird der propriospinale Myoklonus auch durch die Dämmerphase kurz vor dem Einschlafen verstärkt oder tritt gar nur in dieser Übergangsphase zwischen Wach-zu-Schlafzustand auf [24]. Die Diagnose kann elektrophysiologisch anhand der charakteristischen, langsamen kranio-kaudalen Ausbreitung (ca. 4-5m/s) erhärtet werden [25]. Dies kann entscheidend bei der Abgrenzung zum „psychogenen“ rumpfbetonten Myoklonus sein. Neben diesen „nicht-epileptischen“ Myoklonien gilt es bei der diagnostischen Aufarbeitung daran zu denken, dass Myoklonien aetiologisch auf einer Epilepsie (zum Beispiel juvenile Myoklonus-Epilepsie) beruhen können. Grundsätzlich gilt auch für den Myoklonus, was für andere hyperkinetische Bewegungsstörungen gilt. Durch die Inhibition der spinalen Motoneurone während des Schlafs kommt es in der Regel im tieferen Stadium des NREM- sowie im REM-Schlaf zu einer progredienten Inhibition der spinalen Motoneurone und damit zu einer Abnahme der Myoklonien. In einer PSG-Studie unterschiedlicher symptomatischer Arten von Myoklonus zeigte sich jedoch eine Zunahme der Myoklonien im NREM 1 (+185 %) und 2 (+201 %) bei Läsionen im unteren Hirnstamm und bei spinalen Läsionen. Im REM-Schlaf kam es zu einer ca. 50 %-igen Reduktion der Myoklonien [26]. Dieses Phänomen wurde damit erklärt, dass die Läsion absteigende inhibierende Bahnen (zum Beispiel Tractus reticulospinalis) betrifft und dadurch das spinale Motoneuron desinhibiert wird.

Chorea

Die wichtigste Erkrankung, die sich mit einer Chorea manifestiert, ist die Chorea Huntington mit einer Prävalenz von 4-8/100'000. Sie hat einen autosomal-dominanten Erbgang und ist bedingt durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im Huntington-Gen. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen „Repeat“-Länge und Erkrankungsalter.

Klinisch können Patienten mit einer Chorea Huntington neben der Chorea auch Dystonien und Parkinsonismus sowie Störungen der Kognition und der emotionalen Stabilität aufweisen, die in zum Teil ausgeprägten Persönlichkeitsveränderungen und in einer Demenz enden [27].

Schlafstörungen werden in ca. 20 % der Patienten

angegeben [28] mit Einschlaf- und Durchschlafinsomnie als häufigste Beschwerden [20]. In Schlafuntersuchungen bei Huntington-Patienten fanden sich im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Schlaffragmentierung, eine erhöhte Einschlaflatenz, eine reduzierte Schlafeffizienz, häufige Arousals und Wachphasen sowie reduzierter Slow Wave-Schlaf [29, 30]. Trotz dieser Störungen der Schlafarchitektur beklagen die Patienten in der Regel keine erhöhte Tagesmüdigkeit [30-32].

Die unwillkürlichen Bewegungen sind zwar im Schlaf deutlich seltener (NREM 1: 44%, NREM 2: 17 %, NREM 3: ~6 %), kleinamplitudiger und kürzer, aber vom Bewegungsmuster (Chorea, Dystonie) und Verteilung unverändert im Vergleich zum Wachzustand [33].

Tremor

Die klinische Beschreibung des Tremors mit betroffener Körperregion und Position (Ruhe-, Halte-, Aktions-, Intensionstremor) gibt neben der Tremorfrequenz und allfälligen zusätzlichen Symptomen in der klinischen Untersuchung schon wichtige Hinweise über die zugrunde liegende Ursache. Ein Ruhetremor kommt zum Beispiel beim Parkinson-, Dystonen- oder Holmes-Tremor wie aber auch bei einigen Medikamenten-induzierten Formen und selten auch beim neuropathischen Tremor vor. Der Kintremor zum Beispiel wird typischerweise beim IPS oder bei der Dystonie gesehen, wogegen der Kopftremor grundsätzlich sehr suggestiv für eine Dystonie ist. Sehr wichtig ist auch ein gründliches Erfragen nach dem nicht seltenen medikamentös induzierten Tremor.

Grundsätzlich können alle Formen von Tremor während des Schlafs persistieren, jedoch in reduzierter Häufigkeit und Amplitude. Die Unterdrückung des Tremors ist am ausgeprägtesten im REM-Schlaf und im Tiefschlaf (Stadium 3 und 4). Entsprechend wird der Tremor am häufigsten in den Schlafstadien 1 und 2 beobachtet. Grundsätzlich ist für den Patienten in der Nacht ein Ruhetremor im Vergleich zu Halte- oder Aktionstremor störender, da letztere in ruhender Position per definitionem nicht vorhanden sind. Das unterstreicht auch eine Studie zur Schlafqualität („Pittsburgh Sleep Quality Index“ (PSQI) und „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS)) bei Patienten mit essenziellem Tremor (ET) im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit ET und gesunden Kontrollen fand [34]. Insgesamt scheinen sich die klinischen und elektrophysiologischen Tremor-Charakteristika im Schlaf nicht von denjenigen des Wachzustandes zu unterscheiden [35, 36], mit Ausnahme des Parkinsonstremors, welcher sein alternierendes (Agonist-Antagonist) Muster im Schlaf zu verlieren scheint [8].

Eine spezielle Form einer im Hirnstamm generierten Bewegungsstörung stellt der palatale Tremor dar, wo zwischen einer primären und sekundären Formen un-

terschieden wird. In letzter Zeit hat sich der Terminus „palataler Tremor“ gegenüber dem Begriff „palater Myoklonus“ durchgesetzt [37]. Bei der primären Form lassen sich keine Läsionen oder Ursachen eruieren, wohingegen sich bei sekundären Formen Läsionen im Bereich des Guillain-Mollaret-Dreiecks finden. Klinisch können rhythmische (~2,5 Hz), synchrone Muskelkontraktionen des weichen Gaumens mit allenfalls zusätzlichen Muskeln anderer Hirnnerven beobachtet werden. Die Ausbreitung auf andere Hirnnerven, Rumpf und Extremitätenmuskulatur findet sich nur bei sekundären Formen. Das charakteristische „Ohrklicken“ ist typisch für die primäre Form. Die Patienten können eine Einschlafinsomnie aufgrund der Myoklonien mit den störenden Ohrgeräuschen haben. Im Schlaf werden die Myoklonien bei der primären Form deutlich effektiver aber auch nicht komplett unterdrückt [38-40].

Tic-Störungen (Gilles de la Tourette-Syndrom)

Tics treten mehrheitlich im Kindesalter auf und sind selbstlimitierend. Wichtig in der Abgrenzung zu sekundären, symptomatischen Tics ist, dass primäre Tic-Erkrankungen fast ausschliesslich vor dem 18. Lebensjahr auftreten. Eine gesonderte Form einer chronischen Tic-Erkrankung stellt das Gilles de la Tourette-Syndrom (TS) dar, welches neben simplen und komplexen motorischen und vokalen Tics von psychiatrischen Störungen begleitet sein kann (Zwangsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Depression, Angst) [41].

Die häufigsten Schlafstörungen beim TS sind die Einschlafinsomnie aufgrund der Tics sowie verfrühtes Aufwachen [42]. Schlafgebundene motorische Phänomene, welche bei TS-Patienten gehäuft auftreten sind PLMS [43], RBD [44] und Tics [33, 45, 46]. Die Tics können gehäuft im NREM 1 und 2 [45] sowie im REM-Schlaf beobachtet werden [46], ohne jedoch die Charakteristika der Tics im Wachzustand zu verlieren.

Der therapeutische Ansatz zur Behandlung der nächtlichen Bewegungsstörung bei Patienten mit einer hyperkinetischen Bewegungsstörung unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Therapie der Bewegungsstörung während des Wachzustands. Ist der Schlaf des Patienten aufgrund der nächtlich anhaltenden Bewegungsstörung gestört (Einschlafinsomnie, häufige Arousals), muss versucht werden, die spezifische, die unwillkürlichen Bewegungen unterdrückende Therapie auch nachts anzubieten oder weniger spezifisch GABA-erge Substanzen wie zum Beispiel Benzodiazepine einzusetzen. Nicht selten lohnt es sich, eine PSG durchzuführen, um genaue Informationen über Art, Zeit und Schlafstadium, in dem die Bewegungsstörung auftritt, zu erfassen und auch allfällige assoziierte Probleme aufzudecken.

Medikamentös induzierte Bewegungsstörungen

Trotz ihrer Häufigkeit ist das Wissen um das Verhalten von medikamentös induzierten Bewegungsstörungen im Schlaf limitiert.

Tardive Bewegungsstörungen

- Bei den tardiven Dyskinesien wird beschrieben, dass sie während des Schlafes sistieren. Allerdings gibt es keine systematische Untersuchung dazu.
- Das Rabbit-Syndrom ist gekennzeichnet durch rhythmische Bewegungen der oralen und mastikatorischen Muskulatur mit einer Frequenz von 5-6 Hz und tritt nur in Ruhe auf. Es wird ebenfalls zu den tardiven Bewegungsstörungen gezählt, obwohl es nach Absetzen der Neuroleptika potenziell reversibel ist. Im Gegensatz zu den tardiven Dyskinesien sistiert es in NREM 1 nicht oder nur teilweise [47, 48]. Bei Persistenz trotz Absetzen der Neuroleptika werden vor allem Anticholinergika erfolgreich eingesetzt.
- Die tardive Akathisie zeichnet sich durch eine innere Unruhe sowie einen Bewegungsdrang aus. Ersteres Merkmal unterscheidet die Akathisie vom RLS. Polysomnographisch lassen sich bei diesen Patienten periodische Beinbewegungen nachweisen [49].
- Ein Bruxismus kann unter anderem durch Medikamente, allen voran durch Neuroleptika ausgelöst werden. Interessanterweise wurde in einer Serie von 8 Fällen mit Neuroleptika-induziertem Bruxismus ein Sistieren der Symptome im Schlaf beschrieben [50, 51]. Hingegen scheint der Bruxismus unter Antidepressiva während der Nacht zu persistieren [23, 52-54].

Weitere Medikamenten-induzierte Bewegungsstörungen

Bekannterweise können RLS, PMLS und RBD unter Medikamenten wie selektiven Serotonin-“re-uptake“-Inhibitoren (SSR) auftreten oder sich verschlechtern. Nächtliche Beinkrämpfe können ebenfalls medikamentös bedingt auftreten oder exazerbieren [55]. Zu medikamentös induzierten Dystonien, Chorea, Tremor, Myoklonus und Tics gibt es kaum zuverlässige Literatur.

REM-Schlafverhaltensstörung (engl. REM-Sleep Behaviour Disorder, RBD)

Die RBD nimmt unter den hier beschriebenen Entitäten eine Sonderstellung ein, da sie zum Spektrum der Synukleinopathien gezählt wird, aber keine Bewegungsstörung darstellt. Prinzipiell wird zwischen einer idiopathischen und symptomatischen Form unterschied-

den. Letztere bezieht sich auf das Auftreten der RBD im Rahmen einer neurologischen Grunderkrankung oder Intoxikation [56]. Die RBD charakterisiert sich durch abnormes motorisches Verhalten und Vokalisationen während des Schlafes und Albträume. Das motorische Verhalten kennzeichnet sich durch komplexere Bewegungen wie Abwehr- oder Kampfhandlungen, wobei die Gefahr einer Eigen- oder Fremdverletzung besteht. Interessant ist die Beobachtung, dass Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen im Rahmen der RBD flüssigere und kraftvollere Bewegungen, eine deutlichere Sprache und eine bessere Mimik als in der Wachphase zeigen [57]. Während sich bei Gesunden in der PSG eine Muskelatonie während des REM-Schlafes nachweisen lässt, fehlt diese bei RBD-Patienten. Die RBD-Diagnose wird anhand der Kriterien der „International Classification of Sleep Disorders“ gestellt (**Tabelle 1**) [58]. Die bei der Pathophysiologie involvierten anatomischen Strukturen sind die magnozellularäre Formatio reticularis, der Locus coeruleus (LC), der pedunkulopontine Nukleus, der laterodorsale tegmentale Nukleus und möglicherweise auch die Substantia nigra (SN). Sie spielen bei der Unterdrückung von Bewegungen und bei der Aufrechterhaltung der Muskelatonie während des Schlafes eine wichtige Rolle [59].

Tabelle 1: RBD-Diagnosekriterien der International Classification of Sleep Disorders (2005)

- A. Fehlen der Muskelatonie in der PSG
- B. Mindestens einer der folgenden Punkte
 - a. potenziell gefährdendes Schlafverhalten in der Anamnese und/oder
 - b. abnormes Verhalten während des REM-Schlafes in der PSG
- C. Das Fehlen von epileptiformer EEG-Aktivität während der REM-Phase.
- D. Die Schlafstörung kann nicht im Rahmen einer anderen Schlafstörung, medizinischen oder neurologischen Erkrankung, von Medikamenten oder Drogenabusus erklärt werden.

Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr [59], die Prävalenz beträgt ca. 0,5 % [60]. In den letzten Jahren rückte die RBD aufgrund der Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen (Synukleinopathien) vermehrt in den Fokus des Interesses. Zu jenen Erkrankungen gehören das IPS, die Lewy-Body-Demenz (LBD) und die MSA. 25-50 % der IPS-Patienten leiden an einer RBD [6]. Zunehmend finden sich Hinweise, dass auch bei der Spinozerebellären Ataxie Typ 3 (SCA3) gehäuft RBD auftreten [61]. Das 5-Jahresrisiko

für eine neurodegenerative Erkrankung bei RBD-Patienten liegt bei 18 %, das 10-Jahres Risiko sogar bei 41 % [62]. Die Latenz bis zum Auftreten der neurodegenerativen Erkrankungen beträgt ca. 12-13 Jahre [63, 64]. Interessanterweise wurden bei RBD-Patienten signifikant häufiger verschiedene Frühzeichen eines IPS, zum Beispiel eine Hyposmie, sowie nuklearmedizinisch ein diskretes dopaminerges Defizit nachgewiesen [65-69]. Histopathologisch finden sich bei der idiopathischen RBD auch Lewy-Körperchen im LC und der SN [70, 71]. In den letzten Jahren hat sich die Vorstellung durchgesetzt, dass beim IPS die Neurodegeneration im Hirnstamm bzw. Bulbus olfactorius beginnt und sich zunehmend nach kranial ausbreitet. Braak et al. haben anhand der Histopathologie 6 Stadien der Krankheitsprogression beschrieben. Ab dem 3. Stadium ist die Neurodegeneration soweit fortgeschritten, dass es zur Manifestation des IPS kommen dürfte [72, 73]. Es wurde postuliert, dass die RBD zusammen mit der Hyposmie das klinische Korrelat des Stadiums 2 darstellt [74]. Vermehrt tritt die RBD auch bei anderen Synukleinopathien wie der MSA und bei der LBD auf und ist bei differenzialdiagnostischen Überlegungen von Relevanz [56, 75].

Symptomatisch kann die RBD sehr gut mit niedrigen Dosierungen Clonazepam behandelt werden. Alternativ kann bei fehlendem Ansprechen ein Therapieversuch mit Melatonin unternommen werden [56].

„Restless Legs-Syndrom“ (RLS) / „Periodic Limb Movement in Sleep“ (PLMS)

Das RLS ist gekennzeichnet durch einen Bewegungsdrang in Armen oder Beinen, meist in Kombination mit vom Patienten schwer beschreibbaren, unangenehmen Sensationen in den Beinen. Typisch ist die Symptomsteigerung am Abend und bei Zunahme von Müdigkeit. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 20-40 Jahren. Die Prävalenz liegt bei 5-15 % [76], wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind. In 10–20 % kann die Krankheit bereits in der Kindheit oder Jugend beginnen [77]. In diesen Fällen liegt praktisch immer eine positive Familienanamnese vor, gehäuft auch in Kombination mit einem ADHS.

Der Verlauf ist in der Regel langsam chronisch-progredient mit initial nur milden, intermittierenden Beschwerden. Meist wird erst zwischen dem 50.-60. Lebensjahr eine Therapie nötig. Mit zunehmendem Schweregrad kann es zu einer Ausbreitung auf andere Körperregionen sowie dem Verlust der zirkadianen Rhythmik kommen.

Ätiologisch wird beim primären RLS ein latenter Eisenmangel, bzw. eine Eisenstoffwechselstörung mit Beteiligung der dopaminergen und opioiden Neurotransmittersysteme, die in der Mehrzahl genetisch bedingt ist, vermutet [78]. Sekundäre Formen beginnen in der Regel später und können durch zum Beispiel Urä-

mie, endokrinologische Störungen sowie eine Polyneuropathie hervorgerufen werden.

Um die Diagnose zu stellen, stehen die Kriterien der „Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group“ (IRLSSG) zur Verfügung (**Tabelle 2**) [79]. Zur Quantifizierung des Schweregrades bewährt sich zum Beispiel der „IRLS-Scale“ [80].

Das „periodic Limb Movement in Sleep“ (PLMS) besteht in der Regel aus Beinbewegungen (seltener auch Bewegungen der Arme, Hände, Schultern, Hüften oder des Rumpfes) im Schlaf, meistens im Bereich des Fusses und des Unterschenkels in periodischen Abständen. Dabei kommt es typischerweise zu kurzen rhythmischen Extensionen des grossen Zehs und zu einer Dorsiflexion des Knöchels mit gelegentlicher Beugung des Knies und der Hüfte [81, 82]. Die periodischen Bewegungen treten typischerweise in einem Intervall von 4-90 Sekunden mit einer Dauer von 0,5-5 sec sowie in Clustern auf, mit einzelnen Episoden eines PLMS, die mehrere Minuten, gelegentlich bis zu Stunden, andauern können. Ein PLMS kann auch bei Gesunden ohne pathologische Bedeutung beobachtet werden, tritt aber auch gehäuft in Kombination mit anderen Schlafstörungen (Narkolepsie, RBD, OSAS, Insomnie und Hypersomnie) auf [83, 84]. Selten werden auch periodische Bewegungen im Wachzustand (PLMW) beschrieben.

Tabelle 2: Kriterien der „Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group“ (IRLSSG)

Hauptkriterien:

1. *Bewegungsdrang der Extremitäten, oft assoziiert mit unangenehmen, tiefsitzenden Gefühlsstörungen*
2. *Motorische Unruhe*
3. *Verschlimmerung der Beschwerden in Ruhe: in Kombination mit mindestens vorübergehender Erleichterung durch Bewegung, wie Laufen oder Dehnen, aber auch durch geistige Beschäftigung (zum Beispiel Computerspiele etc.)*
4. *Verschlechterung der Beschwerden am Abend und in der Nacht: zumindest bei Beginn der Erkrankung*

Supportive Kriterien:

- *Positive Familienanamnese:* über 50 % aller Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf.
- *Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie:* bei nahezu allen RLS-Patienten initial vorhanden
- *Periodische Extremitätenbewegungen:* Bei 85 % der RLS-Patienten kommt es im Schlaf zu periodischen Bein- und/oder Armbewegungen („periodic limb movements in sleep“ – PLMS), welche teilweise auch im Wachen (PLMW) zu beobachten sind.

In einer Studie von 133 Patienten mit RLS berichteten 84,7 % über Schwierigkeiten, einzuschlafen und 86 % klagten, die Symptome weckten sie in der Nacht vermehrt auf [83]. Häufig wurde in diesem Zusammenhang auch über eine erhöhte Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung während des Tages geklagt (64,2% der Männer und 22,2 % der Frauen in obiger Studie) [83].

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Weitere Abklärungen sollten die Bestimmung des Eisenstoffwechsels beinhalten sowie die anamnestiche und klinische Evaluation hinsichtlich möglicher sekundärer Formen. Eine PSG mit EEG und Video-Ableitung empfiehlt sich vor allem beim jugendlichen Patienten mit schwerem RLS, bei atypischen Formen eines RLS, sowie bei Patienten mit erhöhter Tagesmüdigkeit.

Die Therapie richtet sich in erster Linie nach der Ursache (primär/sekundär), sowie nach dem subjektiven Leidensdruck. Bei einem sekundären, also symptomatischen RLS sollte zunächst die Behandlung des Grundleidens erfolgen. Eine Eisensubstitutionsbehandlung sollte immer erfolgen, wenn der Ferritinwert < 50mcg/l ist [85]. Medikamente, die ein RLS verstärken könnten, sollten vermieden werden. Vorsicht ist vor allem bei der Gabe von Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva, SSRI, Lithium und Betablockern geboten.

Dopaminerge Substanzen sind in der Therapie die bestwirksamsten und bestuntersuchten Medikamente und werden als Mittel der ersten Wahl empfohlen [85].

Die Gabe von L-Dopa galt lange Zeit als Mittel der ersten Wahl. In den letzten Jahren wurde die initiale Gabe eines DA empfohlen, da es unter L-Dopa zur Augmentation (das heisst Verstärkung und Ausbreitung der Symptome) kommen kann und DA eine bessere Wirksamkeit gegenüber L-Dopa aufweisen [86, 87]. Aktuell kommt es allerdings vermehrt zu Berichten über Augmentationsprobleme und Impulskontrollstörungen bei DA [88]. Therapeutische Alternativen stellen Gabapentin wie auch Pregabalin dar, die neben der Symptomreduktion auch eine Verbesserung der Schlafarchitektur zeigten [89-91]. Eine weitere Alternative stellen auch die Opiode dar, die, wie auch die Antikonvulsiva, das Problem der Augmentation nicht haben. Da bisher keine kausale Therapie für das RLS und PLMS bekannt ist, sollte klinisch der Nutzen einer möglichen Therapie gegenüber möglichen Nebenwirkungen, gerade auch langfristig, sorgfältig und individuell abgewogen werden.

Schlussbemerkung

Zusammenfassend findet sich bei *hypokinetischen Bewegungsstörungen* ein breites Spektrum an nächtlichen Störungen. Wichtig für den therapeutischen Ansatz ist die nähere Eingrenzung der Störung. Die RBD ist aufgrund des neuronalen Unterganges im Hirnstamm-bereich geradezu charakteristisch für Synukleinopathien.

Bei den *hyperkinetischen Bewegungsstörungen* findet sich in der Nacht eine Phänomenologie der Bewegungsstörung wie im Wachzustand. Eine inkomplette Unterdrückung (vor allem im NREM 1 und 2) der Symptome führt zu Schlafstörungen. Eine Ausnahme bieten spezielle Formen von Myoklonien, die nicht unterdrückt werden oder gar an Intensität zunehmen können, sowie das PLMS, das gehäuft in bestimmten Schlafstadien auftritt (vor allem NREM), allerdings ebenfalls im Wachzustand ein entsprechendes Pendant im Sinne eines PLMW („Periodic Leg Movement in Wake“) bzw. im weiteren Sinn ein RLS aufweisen kann.

Referenzen

1. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 895-899
2. Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 53-56
3. Trenkwalder C, Kohlen R, Hogl B et al. Parkinson's disease sleep scale – validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011; 26: 644-652
4. Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci* 2011; Nov 24: Epub ahead of print
5. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T et al. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000; 23: 361-367
6. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 17): S367-S373
7. Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 1999; 20: 227-238
8. Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 749-753
9. Ghorayeb I, Yekhelef F, Chrysostome V et al. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 798-800
10. Hogl BE, Gomez-Arevalo G, Garcia S et al. A clinical, pharmacologic, and polysomnographic study of sleep benefit in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1332-1339
11. Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli MF et al. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 41-45
12. Chokroverty S, Hening W, Walters A. *Sleep and Movement Disorders*, 1st. Edn. Amsterdam: Butterworth-Heinemann, 2002
13. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000; 15: 699-704
14. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26: 90-99
15. Iranzo A, Valdeoriola F, Santamaria J et al. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 661-664
16. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 3): S42-S80
17. Ondo WG, Perkins T, Swick T et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1337-1340
18. Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 166-169
19. Silvestri R, De DP, Di Rosa AE et al. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5: 8-14
20. Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic disorders. *Neurol Clin* 1996; 14: 807-826
21. Jankel WR, Niedermeyer E, Graf M, Kalsher M. Polysomnography of torsion dystonia. *Arch Neurol* 1984; 41: 1081-1083
22. Avanzino L, Martino D, Marchese R et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 576-581
23. Brown P, Thompson PD, Rothwell JC et al. Paroxysmal axial spasms of spinal origin. *Mov Disord* 1991; 6: 43-48
24. Montagna P, Provini F, Plazzi G et al. Propriospinal myoclonus upon relaxation and drowsiness: a cause of severe insomnia. *Mov Disord* 1997; 12: 66-72
25. Roze E, Bounolleau P, Ducreux D et al. Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings. *Neurology* 2009; 72: 1301-1309
26. Mano T, Schiozawa Z, Sobue Y. Extrapyrmidal involuntary movements during sleep. In: Broughton RJ (ed): *Henri Gastaut and the Marseilles School's Contribution to the Neurosciences*. Amsterdam: Elsevier, 1982: 431
27. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ et al. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 589-602
28. Oepen G, Mohr U, Willmes K, Thoden U. Huntington's disease: visuomotor disturbance in patients and offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 426-433
29. Silvestri R, Raffaele M, De DP et al. Sleep features in Tourette's syndrome, neuroacanthocytosis and Huntington's chorea. *Neurophysiol Clin* 1995; 25: 66-77
30. Wiegand M, Moller AA, Lauer CJ et al. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol* 1991; 238: 203-208
31. Goodman AO, Rogers L, Pilsworth S et al. Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 211-217
32. Hansotia P, Wall R, Berendes J. Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology* 1985; 35: 1672-1674
33. Fish DR, Sawyers D, Allen PJ et al. The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. *Arch Neurol* 1991; 48: 210-214
34. Gerbin M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: A comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; Nov 29: Epub ahead of print
35. April RS. Observations on parkinsonian tremor in all-night sleep. *Neurology* 1966; 16: 720-724
36. Mano T, Schiozawa Z, Sobue Y. Polygraphic study of extrapyramidal involuntary movements in man during sleep. Tokyo: Pro Third Internat Cong Sleep Research 1979; 220
37. Zadikoff C, Lang AE, Klein C. The 'essentials' of essential palatal tremor: a reappraisal of the nosology. *Brain* 2006; 129: 832-840
38. Kaye K, Sjaastad O, Magnussen I, Marvik R. Palatal myoclonus during sleep. *Sleep* 1983; 6: 130-136
39. Deuschl G, Mischke G, Schenck E et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 1990; 113: 1645-1672

40. Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J et al. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 1994; 117: 775-788
41. McNaught KS, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 667-676
42. Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. VI. Early development, sleep problems, allergies, and handedness. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 822-838
43. Voderholzer U, Muller N, Haag C et al. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 1997; 244: 521-526
44. Trajanovic NN, Voloh I, Shapiro CM, Sandor P. REM sleep behaviour disorder in a child with Tourette's syndrome. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 572-575
45. Glaze DG, Frost JD, Jr., Jankovic J. Sleep in Gilles de la Tourette's syndrome: disorder of arousal. *Neurology* 1983; 33: 586-592
46. Cohrs S, Rasch T, Altmeyer S et al. Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:192-197
47. Villeneuve A. The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction. *Can Psychiatr Assoc J* 1972; 17(Suppl 2): 5569
48. Gangadhar BN, John CJ, Chattergi S et al. Rabbit syndrome: patchy disappearance in stage 1 nrem sleep. *Indian J Psychiatry* 1981; 23: 98-100
49. Cunningham SL, Winkelman JW, Dorsey CM et al. An electromyographic marker for neuroleptic-induced akathisia: preliminary measures of sensitivity and specificity. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 321-332
50. Micheli F, Fernandez PM, Gatto M et al. Bruxism secondary to chronic antiparkinsonian drug exposure. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 315-323
51. Caykoylu A, Ekinci O, Ugurlu GK, Albayrak Y. Aripiprazole-associated bruxism, akathisia, and parkinsonism in a bipolar patient. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 134-135
52. Kuloglu M, Ekinci O, Caykoylu A. Venlafaxine-associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 627-628
53. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1246-1248
54. Wise M. Citalopram-induced bruxism. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 182
55. Montagna P. Sleep-related non epileptic motor disorders. *J Neurol* 2004; 251: 781-794
56. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 85-95
57. De Cock VC, Debs R, Oudiette D et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011; 134: 856-862
58. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2011
59. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331-339
60. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 369-376
61. Iranzo A, Munoz E, Santamaria J et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1179-1183
62. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2225-2232
63. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572-577
64. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-393
65. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 2006; 70: 386-390
66. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006; 66: 845-851
67. Stiasny-Kolster K, Clever SC, Moller JC et al. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain* 2007; 130: 442-449
68. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155-1160
69. Eiseensehr I, Linke R, Tatsch K et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003; 26: 507-512
70. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995; 45: 709-712
71. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007; 8: 60-64
72. Braak H, Del TK, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
73. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134
74. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126-137
75. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875-882
76. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005; 6: 307-312
77. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M et al. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001; 45: 67-74
78. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest? - pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1975-1988
79. Allen RP, Picchetti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119
80. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132
81. Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaria J. Restless abdomen: a phe-

- notypic variant of restless legs syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1283-1286
82. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8: 416-421
83. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12: 61-65
84. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002; 59: 1889-1894
85. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 18): S466-S475
86. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R et al. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2011;CD006009.
87. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 2010; 257: 230-237
88. Allen RP, Ondo WG, Ball E et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011; 12: 431-439
89. Allen R, Chen C, Soaita A et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 512-519
90. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1897-1904
91. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2010; 117: 463-473

Korrespondenzadresse:
Dr. Georg Kägi
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Neurologie
Rorschacherstrasse 95
CH 9007 St. Gallen
Tel. 0041 71 494 1657
georg.kaegi@kssg.ch