

- 19 Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; i: 72-3.
- 20 Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, Hall SM, Cohen BJ. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *J Hyg (Lond)* 1984; 93: 85-93.
- 21 Serjeant GR, Topley JM, Mason K, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981; ii: 595-7.
- 22 Weiland HT, Salimans MMM, Fibbe WE, Kluijn PM, Cohen BJ. Prolonged parvovirus B19 infection with severe anaemia in a bone marrow transplant recipient. *Br J Haematol* 1989; 70: 300.
- 23 Smith CA, Woolf AD, Lenci M. Parvoviruses: infection and arthropathies. *Rheum Dis Clin N Amer* 1987; 13: 249-63.
- 24 Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988; 25: 151-3.
- 25 Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus (SPLV). *J Hyg (Lond)* 1983; 91: 113-30.
- 26 Anderson MJ, Khoussam MN, Maxwell DJ, Gloud SJ, Happerfield LC, Smith WJ. Human parvovirus B19 and hydrops fetalis. *Lancet* 1988; i: 535.
- 27 Burton PA, Caul EO. Fetal cell tropism of human parvovirus B19. *Lancet* 1988; i: 767.
- 28 Porter HJ, Khong TY, Evans MF, Chan VTW, Fleming KA. Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: detection by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol* 1988; 41: 381-3.
- 29 Caul EO, Usher MJ, Burtun PA. Intrauterine infection with the human parvovirus B19: a light and electron microscopic study. *J Med Virol* 1988; 24: 55-66.
- 30 Salimans MMM, Rijke FM van de, Raap AK, Elsacker-Niele AMW van. Detection of parvovirus B19 DNA in fetal tissues by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1989; 42: 525-30.
- 31 Hall S, Anderson M, Caul O, et al. The outcome of human parvovirus (B19) infection in pregnancy: a prospective study. Joint meeting of the European Society against Virus Diseases and the European Group for Rapid Viral Diagnosis. Davos: september 1987.
- 32 Elsacker-Niele AMW van, Salimans MMM, Weiland HT, Vermey-Keers C, Anderson MJ, Versteeg J. Fetal pathology in human parvovirus B19 infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 768-75.
- 33 Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TMS. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984; ii: 1033-4.
- 34 Schwarz TF, Roggendorf M, Hottentrager B, et al. Human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Lancet* 1988; ii: 566-7.
- 35 Keeling JW, Gough DJ, Iliff P. The pathology of non-Rhesus hydrops. *Diagn Histopathol* 1983; 6: 89-111.
- 36 Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988; i: 535-6.
- 37 Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988; 25: 159-72.
- 38 Carrington D, Gilmore DH, Whittle MJ, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein—a marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection. *Lancet* 1987; i: 433-5.
- 39 Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 655-60.
- 40 Hsieh FJ, Chang FM, Huang HC, Lu CC, Ko TM, Chen HY. Umbilical vein blood flow measurement in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 188-91.
- 41 Warsof SL, Nicolaidis KH, Rodeck C. Immune and non-immune hydrops. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 533-42.

Aanvaard op 30 maart 1989

## Het restless legs-syndroom

J. G. VAN DIJK, J. F. V. CAEKEBEKE, R. A. C. ROOS EN H. A. C. KAMPHUISEN

In de 'Diagnostic classification of sleep and arousal disorders' wordt het 'restless legs'-syndroom (RLS) beschreven als 'buitengewoon onaangename diep in de kuiten gelokaliseerde sensaties, die zich voordoen bij zitten of liggen. Deze dyesthesieën zijn zelden pijnlijk, maar komen met een uiterst hinderlijke hardnekkigheid voor en veroorzaken een bijna onweerstaanbare drang om de benen te bewegen, zodat zij de slaap verstoren'.<sup>1</sup>

RLS wordt meestal beschouwd als een onschuldig fenomeen dat weinig specifieke aandacht vereist. De klachten kunnen op elke leeftijd beginnen en tonen een wisselvallig beloop met remissies en exacerbaties.<sup>2,3,4</sup> Ekboom constateerde dat 5% van 500 overigens gezonde personen leed aan RLS.<sup>2</sup> Op oudere leeftijd komt RLS vaak voor: bij 15 van de 83 patiënten ouder dan 65 jaar die verwezen waren wegens slaapprobleem, werd RLS als primaire diagnose gesteld. Binnen deze leeftijdsgroep kwam alleen slaapprobleem vaker als primaire diagnose

voor;<sup>5</sup> bij jongere patiënten komt het minder vaak voor. Gezien recente therapeutische en pathofysiologische ontwikkelingen is hernieuwde belangstelling op zijn plaats.

### SYMPTOMEN

Het voornaamste symptoom van RLS is het onvermogen om de benen stil te houden; dit gaat meestal gepaard met sensaties in de onderbenen, die op zeer verschillende wijzen door de patiënten beschreven worden.<sup>1,4,6</sup> De klachten ontstaan meestal zodra de patiënt in bed gaat liggen. De noodzaak tot bewegen verhindert het inslapen en drijft de patiënt vaak het bed uit. Langdurig lopen is dan de enige remedie om de klachten te doen afnemen, die echter veelal opnieuw beginnen als de patiënt weer naar bed gaat. Aan afkoeling wordt vaak een verlichtend effect toegeschreven, maar dit is niet bij iedereen het geval.<sup>2</sup> RLS, zoals in deze vorm beschreven,<sup>2,4,6</sup> berust dus op de aanwezigheid van subjectieve verschijnselen, zodat de diagnose alleen op de anamnese gesteld moet worden.

Meestal gaat RLS echter ook gepaard met objectieve verschijnselen. Tijdens de slaap komen bewegingen van één of beide benen voor, bestaand uit dorsiflexie van de

Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Neurofysiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

J.G. van Dijk en prof. dr. H.A.C. Kamphuisen, klinisch neurofysiologen;  
J.F.V. Caekebeke en dr. R.A.C. Roos, neurologen.

Correspondentie-adres: J.G. van Dijk.

grote teen, dorsiflexie van de voet, en soms flexie van knie en heup. Incidenteel zijn er ook bewegingen van de armen.<sup>3,4,7-10</sup> Deze bewegingen duren een halve tot 5 seconden en doen zich regelmatig voor met een interval van 20-40 seconden. Soms zijn de bewegingen klonisch van aard; de enkel schokt enkele malen op en neer. De bewegingen leiden veelal tot ontwaken en verstoring daarmee de slaap. Maar ook zonder dat het tot ontwaken komt, ontstaan er veranderingen in EEG, hartfrequentie, bloeddruk en ademhaling die wijzen op een vermindering van slaapdiepte.<sup>3</sup> Meestal wordt de naam myoclonus nocturnus voor deze bewegingen gebruikt, in navolging van Symonds.<sup>11</sup> De term myoclonus is echter niet juist: myoclonieën duren korter, komen meestal niet periodiek voor (soms wel ritmisch), en verdwijnen doorgaans tijdens de slaap.<sup>4</sup> Het is beter om een beschrijvende term als 'periodic leg movements in sleep' (PLMS) te gebruiken in plaats van myoclonus nocturnus. De door de patiënten met PLMS (los van RLS) meest genoemde klachten zijn: wakker worden (45%), inslaapproblemen (43%), overmatige slaperigheid overdag (42%) en te vroeg ontwaken (11%).<sup>4</sup> De patiënt is zich veelal overigens niet bewust van de bewegingen. De partner is zich wèl vaak bewust van het bestaan van 'schopbewegingen'. RLS op zichzelf is een inslaapprobleem; PLMS kan leiden tot inslaap- en doorslaapproblemen. Beide kunnen door verstoring van de nachtslaap tot hinderlijke slaperigheid overdag leiden.

RLS gaat zoals gezegd vrijwel altijd gepaard met PLMS. Andersom is dit niet het geval: PLMS kan ook alleen voorkomen en toont een verband met verscheidene slaapgebonden fenomenen, zoals het slaap-apnoesyndroom en narcolepsie.<sup>4,12</sup> In feite komt PLMS bij slaap-apnoesyndromen ongeveer even vaak voor als bij RLS, zodat het zeker niet als pathognomonisch symptoom van RLS opgevat mag worden.

#### DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

PLMS dient onderscheiden te worden van de geïsoleerde spierschokken die zich vooral in de axiale musculatuur voordoen bij het inslapen. Deze schokken zijn fysiologisch en komen bij vrijwel iedereen nu en dan voor. Voor deze bewegingen wordt meestal de onzorgvuldige term 'physiologic hypnic myoclonus' gebruikt; de zich hierbij voordoende EMG-ontladingen verschillen van echte myoclonieën, en de bewegingen blijken ook in vaak voor te komen.<sup>3,13</sup> Spierkrampen, die in tegenstelling tot RLS en PLMS pijnlijk zijn,<sup>4</sup> en myoclonus-epilepsie, die ook overdag aanvallen geeft,<sup>3</sup> dienen onderscheiden te worden van RLS en PLMS. Tremoren en onwillekeurige bewegingen, zoals bij chorea, verdwijnen tijdens slaap.

RLS toont samenhang met (ijzergebrek)anemie, zwangerschap en polyneuropathieën. Daarnaast bestaat er ook een dominant erfelijke vorm.<sup>2,4,8</sup> Deze samenhang heeft echter geen opheldering verschaft over de pathofysiologische achtergronden van RLS en PLMS.

#### PATHOFYSIOLOGIE

De oorzaken van RLS en PLMS zijn onbekend. Recent neurofysiologisch onderzoek heeft aangetoond dat oog-

knipreflexen, over de hersenstam lopend, bij patiënten met PLMS afwijkingen tonen die verklaard kunnen worden door het feit dat er een verminderde remming van segmentale reflexen bestaat.<sup>9</sup> Uit ander onderzoek is gebleken dat een dergelijke vermindering van remming normaal is tijdens de slaap.<sup>14,15</sup> Dergelijke onderzoekingen kunnen het uitgangspunt vormen voor onderzoek naar de pathofysiologie van RLS en PLMS.

Andere verklaringen van de symptomen van RLS en PLMS zijn gebaseerd op ervaringen met geneesmiddelen. Veel middelen zijn geprobeerd; er zijn evenwel slechts weinig methodologisch verantwoorde studies, en nauwelijks of geen lange-termijnonderzoeken verricht.

Levodopa en bromocriptine hebben een gunstig effect op de symptomen van RLS en PLMS,<sup>16-22</sup> maar dopamine-antagonisten verergeren deze.<sup>19</sup> Dit wijst op een betrouwbaarheid van het dopaminerge systeem bij het ontstaan van de klachten van RLS en PLMS. Opiaten hebben een krachtig, gunstig effect op RLS en PLMS, dat veelal als opzienbarend vermeld wordt.<sup>24,25</sup> Kennelijk beïnvloeden endogene opioïd-receptoren de symptomen van RLS en PLMS, zonder dat hieruit echter afgeleid kan worden dat de oorzaken in het endogene opioïdsysteem moeten liggen.

Van clonazepam is een gunstig effect aangetoond.<sup>26-28</sup> Hieruit mag overigens niet worden afgeleid dat andere benzodiazepinen evenzeer werkzaam zijn; ook bij de behandeling van myoclonieën en epilepsie heeft clonazepam een ander toepassingsgebied dan de andere benzodiazepinen. Het werkingsmechanisme van clonazepam bij RLS is onbekend.

#### BEHANDELING

Bij een patiënt met RLS/PLMS dient gedacht te worden aan eventueel hiermee samenhangende factoren; zwangerschap, (ijzergebrek)anemie en polyneuropathie zijn hiervan de meest relevante. Indien deze uitgesloten of niet te corrigeren zijn, kan medicamenteuze therapie overwogen worden. De keus van het preparaat kan het best gemaakt worden aan de hand van de ernst van de klachten. Opiaten zijn waarschijnlijk het meest effectief, maar gezien de kans op verslaving is extreme voorzichtigheid geboden, hoewel het uitblijven van gewenning en verslaving bij de behandeling van RLS over een periode van enkele jaren wel genoemd is.<sup>25</sup> Ook voor dopaminerge stoffen is terughoudendheid geïndiceerd: bij de ziekte van Parkinson is vroege behandeling met levodopa nog controversieel. Bij langdurig gebruik doen zich wisselingen in de effectiviteit van levodopa voor. Het is omstreven of deze fluctuaties aan de levodopa-toediening zelf moeten worden toegeschreven. Het is overigens niet bekend wat de gevolgen zijn van langdurige levodopatherapie bij personen die niet lijden aan de ziekte van Parkinson, zodat het nog een open vraag is of dopaminerge stoffen langdurig straffeloos toegediend kunnen worden bij RLS of PLMS. Deze vraag wordt onvoldoende aan de orde gesteld in de onderhavige literatuur en er zijn geen meldingen van behandeling van voldoende lange duur.

In Nederland wordt veelal hydrokinine (Inhibin) voor-

geschreven voor RLS. Het werkzame effect hiervan is echter nog niet grondig onderzocht. Indien wij ons beperken tot de preparaten waarvan een gunstig effect is aangetoond, dan lijkt clonazepam het middel van eerste keus, op grond van de goede werking en het geringe aantal risico's. Eén of een halve tablet van 0,5 mg voor de nacht is doorgaans voldoende. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 2 mg a.n. Indien ook overdag klachten van restless legs voorkomen, zijn deze te bestrijden met 0,25 mg clonazepam. Het verdient aanbeveling om met een lage dosis te beginnen en deze op geleide van de klachten te verhogen; bij een te hoge dosis ontstaat overdag slaperigheid. Bij onvoldoende of afnemend effect van clonazepam kan dezelfde afweging gemaakt worden als bij de ziekte van Parkinson, waarbij ook de ernst van de klachten bepaalt wanneer begonnen wordt met dopaminerge stoffen, waarvan de toediening niet vrij van risico's is. Een éénmalige dosis voor de nacht van 100 mg levodopa in combinatie met carbidopa (Sinemet) of met benserazide (Madopar) is aan te bevelen.

Gezien de risico's van gewenning en verslaving dienen opiaten alleen in extreme gevallen met uiterste terughoudendheid voorgeschreven te worden. Indien men hiertoe wil overgaan, dan kunnen de in de literatuur als effectief vermelde doses van 5-20 mg methadon of 30-120 mg codeïne (één maal daags voor de nacht in te nemen) als richtlijn gelden.

#### LITERATUUR

- 1 Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. *Sleep* 1979; 2: 5-137.
- 2 Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73.
- 3 Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. In: Fahn S, Marsden CD, Woert MH van, eds. *Advances in neurology*. Vol 43. New York: Raven Press, 1986: 295-307.
- 4 Coleman RM. Periodic movements in sleep (Nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, California: Addison-Wesley, 1982: 265-95.
- 5 Coleman RM, Bliwise DL, Sjaben N, et al. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi H, eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*. New York: Raven Press, 1983: 217-29.
- 6 Meurs AJ van. Kleine kwalen: restless legs. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1586-8.
- 7 Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985; 8: 239-43.
- 8 Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology* 1985; 35: 130-4.
- 9 Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986; 19: 168-73.
- 10 Saskin P, Moldofsky H, Lue FA. Periodic movements in sleep and sleep-wake complaint. *Sleep* 1985; 8: 319-24.
- 11 Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16: 166-71.
- 12 Hartman PG, Scrima L. Muscle activity in the legs (MAL) associated with frequent arousals in narcoleptics, nocturnal myoclonus and obstructive sleep apnea (OSA) patients. *Clin Electroencephalogr* 1986; 17: 181-6.
- 13 Montagna P, Liguori R, Zucconi M, et al. Physiological hypnic myoclonus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 172-6.
- 14 Fujiki A, Shimizu A, Yamada Y, Yamamoto J, Kaneko Z. The Babinski reflex during sleep and wakefulness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31: 610-3.
- 15 Batini C, Fressy J, Gastaut H. A study of the plantar cutaneous reflex during the different phases of sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 16: 409-18.
- 16 Guilleminault C, Mondini S, Montplaisir J, Mancuso J, Cobasko D, Dement WC. Periodic leg movement, L-dopa, 5-hydroxytryptophan, and L-tryptophan. *Sleep* 1987; 10: 393-7.
- 17 Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 456-63.
- 18 Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 38: 1845-8.
- 19 Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982; 39: 739.
- 20 Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 69-79.
- 21 Askenasy JJM, Weitzman ED, Yahr MD. Are periodic movements in sleep a basal ganglia dysfunction? *J Neural Transm* 1987; 70: 337-47.
- 22 Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 455-8.
- 23 Walters AS, Hening WA, Côté L, Fahn S. Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: a syndrome related to the endogenous opiates? In: Fahn S, et al., eds. *Advances in neurology*. Vol 43. Myoclonus. New York: Raven Press, 1986: 309-19.
- 24 Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ. Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 993-5.
- 25 Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Côté L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986; 36: 1363-6.
- 26 Mitler MM, Browman CP, Menn JS, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986; 9: 385-92.
- 27 Ohanna N, Peled R, Rubin AHE, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements in sleep: effect of clonazepam treatment. *Neurology* 1985; 35: 408-11.
- 28 Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1679-81.

Aanvaard op 18 mei 1989

## Bladvulling

### Statistici onder elkaar

Het schijnt waarlijk of sommige medici en daaronder reken ik den Heer v d te 's Hage, die zich wel wachten om lichtvaardig te werk te gaan bij het stellen eener diagnose of bij het bepalen der geneeskundige behandeling, meenen, dat verschijnselen en omstandigheden niet zoo nauw gewikt en gewogen behoeven te worden, wanneer zij overstappen op een meer algemeen en maatschappelijk terrein bijv. dat der statistiek of een der aanverwante wetenschappen.

Dit is te bedenkelijker, omdat de goede klank van hun naam op medisch gebied een in zulke gevallen onverdienden steun aan hun uitspraken verleent. Een bewijs van zulk een lichtvaardig oordeel vinden wij in dit *Tijdschrift*, waar de Heer v d spreekt over 'de blinden in Nederland'.

Niet alleen worden de aldaar gegeven cijfers niet op hun rechte waarde geschat, maar de conclusies zijn even zooveel onjuistheden.

(Ned Tijdschr Geneesk 1890; 34 I: 13.)