

Het 'restless legs'-syndroom, te behandelen met dopamineagonisten

M.Aramideh en A.W.de Weerd

Dames en Heren,
Het is meer dan 15 jaar geleden dat in het Tijdschrift werd geschreven over de klinische symptomen en klachten van patiënten met het 'restless legs'-syndroom (RLS).¹ Vanwege recente ontwikkelingen rond de medicamenteuze behandeling brengen wij de ziekte opnieuw onder uw aandacht. Uit gegevens van diverse nationale en internationale epidemiologische studies blijkt dat het een aandoening betreft met een prevalentie van rond de 7% in de algemene bevolking.² Circa 25% van deze mensen heeft de aandoening in zo ernstige vorm dat zij er dagelijks veel last van ondervinden en baat zouden kunnen hebben bij therapie.

In deze les presenteren wij 3 patiënten met RLS en gaan wij in op de verschillende aspecten van deze aandoening en de therapeutische mogelijkheden.

Patiënt A is een 46-jarige man. Sinds ongeveer 15 jaar slaapt hij steeds slechter. In de eerste jaren ging het nog redelijk en was hij voldoende uitgerust om overdag zijn werkzaamheden als schooldirecteur naar behoren uit te voeren. De laatste jaren werkt hij minder, omdat hij de benodigde aandacht en concentratie niet meer heeft. De patiënt schat dat hij per nacht niet meer dan 3 uur slaapt en om de 10-15 min wakker wordt. Hij tracht dit te compenseren door korte perioden slaap overdag. Zodra hij 's avonds een periode van enkele minuten zit, krijgt hij uiterst onaangename gevoelens in de onderbenen. Dit gevoel is voor hem moeilijk te omschrijven. Wij moeten het doen met vergelijkingen als 'mieren diep in de benen' en 'cola in de aderen'. Deze gevoelens dwingen hem om de benen te bewegen. Ook in bed treden deze nare gevoelens op en de onbedwingbare neiging tot bewegen en ze beletten hem in slaap te vallen. Meestal komt hij even het bed uit. Zodra hij beweegt, neemt het nare gevoel af, maar het verdwijnt niet geheel. Kort nadat hij met bewegen is gestopt, keren de verschijnselen weer terug. De slaap lukt het best in de nanacht en in de ochtend. De partner van patiënt vertelt dat hij in de slaap schoppende bewegingen maakt en dat het bed de volgende ochtend een bende is.

Al vele jaren geleden is bij patiënt de diagnose 'restless legs'-syndroom gesteld. Hij is behandeld met clonazepam

'vlak vóór het slapen gaan', maar deze medicatie werkte niet meer, ondanks een steeds hogere dosering, en hij heeft het gebruik ervan gestaakt. Verder heeft patiënt van diverse kanten gedragsmatige adviezen gekregen over bedtijden, staken van roken en het gebruik van alcohol en koffie, het nemen van wisselbaden en het verrichten van beperkte lichamelijke inspanning in de avonduren. Sommige van deze maatregelen waren nuttig, maar meestal was het effect slechts van korte duur.

Patiënt is verder goed gezond en gebruikt op het moment van het eerste bezoek aan het slaapcentrum geen medicatie. Zijn verhaal is duidelijk en behoeft eigenlijk geen bevestiging door aanvullend onderzoek. Omdat hij mogelijk mee zou gaan doen aan een klinisch-wetenschappelijk onderzoek, werd al wel polysomnografisch onderzoek verricht. Hierbij bleek dat patiënt circa 10 uren per nacht in het bed doorbracht en hier circa 8 uren van sliep. Deze hoeveelheid slaap lijkt voldoende, maar de slaap trad steeds in korte perioden op, vooral tussen 03:00 en 09:00 h 's ochtends. Over de gehele nacht gemeten waren er in de perioden van slaap gemiddeld 58 beenbewegingen per uur. Deze traden pseudoritmisch in reeksen op, met een interval tussen de afzonderlijke bewegingen dat varieerde tussen 9 en 50 s. Vrijwel elke beenbeweging ging gepaard met een korte periode waarin de slaap minder diep werd ('arousal'). Over de hele slaaperiode gemeten leidden deze arousals 30 keer tot een periode van wisselende duur waarin patiënt werkelijk wakker was. Diepe slaap ontbrak geheel.

Bij oriënterend bloedonderzoek waren er geen bijzonderheden. De serumconcentraties van hemoglobine en ferritine waren niet afwijkend. Patiënt werd behandeld met ropinirol, een dopamineagonist. In verband met de miselijkheid die door deze medicatie werd geprovoceerd, werd de dosering in stapjes van 0,25 mg per 2 weken verhoogd tot uiteindelijk 2,5 mg, in te nemen om circa 22:00 h. De beenklachten namen hiermee sterk af. De slaap verbeterde wel, maar kort na het inslapen rond middernacht werd de patiënt weer wakker en hij had dan moeite om weer in slaap te komen. Met 0,5 mg clonazepam toegevoegd aan de ropinirol kwam ook hierin zoveel verbetering dat de patiënt tevreden was over de slaap en overdag veel beter functioneerde. Later moest de clonazepammedicatie tot 1 mg worden opgehoogd. De verschijnselen in de avonduren verdwenen grotendeels toen aan de medicatie ropinirol 1 mg werd toegevoegd, in te nemen rond 19:00 h 's avonds. Met deze aanpak is een bevredigend resultaat bereikt en is patiënt weer aanzienlijk meer gaan werken.

Medisch Centrum Alkmaar, afd. 111, Postbus 501, 1800 AM Alkmaar.

Hr.dr.M.Aramideh, neuroloog.

Slaapcentrum Sein Zwolle, Zwolle.

Hr.dr.A.W.de Weerd, neuroloog.

Correspondentieadres: hr.dr.M.Aramideh (m.aramideh@mca.nl).

Patiënt B is een vrouw van 74 jaar. Zij heeft al 20 jaren last van RLS. Ook zij heeft al van alles geprobeerd, maar tot nu toe heeft niets geholpen. Patiënte heeft met name last in de late avond en in de nacht. De verschijnselen bestaan uit een naar, kriebelend gevoel in de onderbenen, vooral aan de voorzijde. Die leiden ertoe dat patiënte de benen moet bewegen. Ook bij haar helpt dit, maar de nare gevoelens komen snel weer terug. In de avonduren heeft zij minder last, maar in bed zijn de verschijnselen zo vervelend dat patiënte naar eigen zeggen in het geheel niet slaapt. Overdag is zij moe en komt zij tot weinig. Haar stemming is al geruime tijd somber. Zij had al eens een antidepressivum gehad, waarmee de toestand wat leek te verbeteren, maar na enige weken behandeling werden de beenklachten weer erger, in die mate dat besloten werd met deze medicatie te stoppen. De beenklachten werden daarna weer redelijk draaglijk.

Patiënte is een tijd lang behandeld met levodopa. Deze medicatie leidde tot een bijzonder fenomeen: na een aanvankelijk goede respons traden de verschijnselen van RLS veel vroeger op de dag op. Ze begonnen al laat in de middag en waren de gehele avond zeer lastig. De nachtelijke klachten hielden onverminderd aan. Patiënte was hierdoor gedurende de avonduren vrijwel geïnvalideerd.

Deze verandering in het tijdsbeloop van RLS staat bekend als 'augmentatie' (zie verderop). Ook nadat patiënt een ander medicijn, een dopamineagonist, was gaan gebruiken, bleef de augmentatie bestaan. In deze fase van de behandeling bleek dat patiënte een laag normale serumhemoglobineconcentratie had (7,8 mmol/l) en tevens een lage concentratie ferritine (10 µg/l). Met ijzertherapie was het ijzertekort gemakkelijk op te heffen. Tevens werd de dopamineagonist vervangen door gabapentine 2700 mg/dag. Op deze combinatie van maatregelen bleek patiënte het beste te reageren. De verschijnselen werden draaglijk, zij sliep beter en was overdag fitter. Ook haar stemming klaarde op.

Patiënt C is een vrouw van 38 jaar. Tijdens haar 2 zwangerschappen, die 7 en 5 jaar geleden verder ongecompliceerd verliepen, had zij last van restless legs. Ook achteraf kan zij nog duidelijk vertellen dat zij alle verschijnselen van RLS had: een naar gevoel in de benen, soms ook in de onderarmen, drang om te bewegen, vermindering van het nare gevoel door het bewegen van benen of armen, en het terugkeren van de klachten na het staken van bewegen en het vooral 's avonds en 's nachts voorkomen van de klachten. De laatste bevalling vond onder spinale anesthesie plaats. Na de eerste zwangerschap verdween de RLS spoedig na de bevalling; na de tweede persisteerden de klachten nog enige maanden. Er werd destijds geen therapie ingesteld.

Circa een jaar geleden zijn de klachten van RLS teruggekomen en ze worden geleidelijk aan erger. Patiënte krijgt rond 20:00 h 's avonds last. Dit is het moment dat zij na een

drukke dag voor het eerst rustig kan zitten. Zij heeft elke avond last en klaagt nu ook over de nare gevoelens in de benen in de eerste uren van de tijd in bed. De slaap komt pas na een uur of langer woelen, bewegen, soms er even uitgaan en sinds kort na een slaaptablet. Patiënte is 's morgens bij het opstaan eigenlijk moeër dan op het moment dat zij naar bed gaat. Haar taken thuis kan zij nog net aan, maar haar werkgever heeft haar met ziekteverlof gestuurd, omdat zij niet op niveau in haar baan als partimesecretaresse functioneert. Recent is zij met haar gezin op vakantie geweest. Tijdens de 4 uren durende vliegreis moest zij steeds uit haar stoel opstaan, omdat de kriebelende gevoelens in de benen niet langer uit te houden waren. Ook langere autoritten zijn een beproeving, evenals een bezoek aan concert of bioscoop.

Patiënte heeft een broer met RLS. Haar ouders zijn beiden rond de leeftijd van 55 jaar overleden. Achteraf gezien hadden de moeder van patiënte en mogelijk ook de grootmoeder aan moeders kant eveneens RLS.

Bij bloedonderzoek werden geen afwijkende uitslagen gevonden. In het bijzonder gold dat voor de serumuitslagen van hemoglobine en ferritine. Patiënte werd behandeld met de dopamineagonist pramipexol. Geleidelijk aan werd de dosering gebracht op 0,5 mg, in te nemen rond de avondmaaltijd en 0,25 mg circa 1 uur vóór het slapen gaan. Tot nu toe heeft dit tot een bevredigende situatie geleid. Patiëntes klachten aan de benen zijn afgenomen en zij voelt zich overdag zo uitgerust dat zij haar baan weer heeft kunnen oppakken.

Klinische symptomen. In 2003 werden de klinisch-diagnostische criteria van RLS door de International Restless Legs Syndrome Study Groep vastgesteld.³ Er zijn 4 voor de diagnostiek essentiële criteria en een aantal ondersteunende criteria. Deze criteria staan vermeld in tabel 1. Patiënten hebben onaangename sensaties in de benen en een drang om deze te bewegen. In de avonduren zijn deze verschijnselen

TABEL 1. Criteria voor de diagnose 'restless legs'-syndroom (RLS)

essentiële diagnostische criteria

1. de drang om de benen te bewegen, vaak gepaard gaande met of veroorzaakt door een onaangename sensatie in de benen
2. de onaangename sensatie en drang de benen te bewegen ontstaan tijdens rust en inactiviteit
3. de onaangename sensatie en drang de benen te bewegen verdwijnen geheel of gedeeltelijk na het bewegen
4. de onaangename sensatie en drang de benen te bewegen zijn erger tijdens de avond- en nachturen dan overdag

ondersteunende klinische verschijnselen

- positieve familieanamnese voor RLS
- goede respons op dopaminomimetica
- periodieke bewegingen van de ledematen tijdens slaap of waken
- slapeloosheid 's nachts en/of vermoeidheid overdag

soms lastig en beletten ze activiteiten zoals tv-kijken en theaterbezoek. Verder maken ze lang stilzitten onmogelijk, bijvoorbeeld tijdens een vliegreis of een autorit. De meeste patiënten ervaren echter de consequenties voor de slaap als het ingrijpendst. Door de sensatie in de benen en de drang ze te bewegen vallen patiënten moeilijk in slaap en worden zij gedwongen het bed uit te komen en te gaan lopen.

RLS is een chronische aandoening waarvan het beloop wisselend kan zijn met remissies en exacerbaties. Alhoewel de diagnose alleen op basis van de anamnese gesteld kan worden, zijn er ook verschijnselen die middels polysomnografie geobjectiveerd kunnen worden: ongeveer 80% van de patiënten met RLS heeft tevens de zogenaamde periodieke bewegingen van de ledematen tijdens de slaap ('periodic limb movements in sleep'; PLMS).⁴ Het betreft bewegingen van één of beide benen, soms beperkt tot dorsiflexie van de grote teen, die tijdens de slaap optreden. Deze bewegingen duren 0,5-5 s en treden op met een interval van tientallen seconden. De PLMS worden vaak door de partner opgemerkt. De patiënten worden bij het inslapen gehinderd door de nare gevoelens in de benen die passen bij RLS. De PLMS-verschijnselen zijn waarschijnlijk medeverantwoordelijk voor een stoornis in het doorslapen. Er lijkt dus een nauwe relatie te bestaan tussen RLS en PLMS, met dien verstande dat PLMS zeer frequent bij RLS voorkomen, maar een weinig specifiek fenomeen zijn, dat ook zonder RLS kan optreden.

In onze klinieken gaan wij als volgt om met polysomnografie als aanvullend onderzoek bij RLS: voor die patiënten bij wie de anamnese niet geheel duidelijk is of bij wie er aanwijzingen zijn voor andere begeleidende slaapstoornissen is deze vorm van aanvullend onderzoek gewenst.⁵ Dit geldt ook voor de patiënten die na het stellen van de diagnose puur op grond van de anamnese niet reageren op therapie. Deze gedragslijn zouden wij ook de huisarts willen aanbevelen: de diagnose wordt gesteld op grond van de anamnese. Er wordt therapie ingesteld. Pas wanneer de therapie niet aanslaat of er twijfel aan de diagnose is, wordt de patiënt naar een slaapcentrum verwezen.

Epidemiologie. Op basis van een recente epidemiologische studie, verricht in een huisartspraktijk in Nederland bij mensen boven de 50 jaar, werd de prevalentie van RLS geschat op 7,1%.² Deze cijfers zijn nog relatief laag wanneer ze vergeleken worden met de prevalentie zoals die elders gevonden is: 24% in een huisartspopulatie.⁶ Niet al deze mensen hebben de aandoening in een vorm die behandeling behoeft. Dit percentage wordt geschat op ongeveer 25 van de RLS-patiënten. De klachten kunnen op elke leeftijd ontstaan. De prevalentie is iets hoger bij vrouwen en neemt duidelijk toe met de leeftijd. Genetische aspecten lijken een zeer belangrijke rol te spelen en tot op heden zijn er afwijkende genen op chromosomen 12, 14 en 9 gevonden, die familiale RLS teweeg zouden kunnen brengen.⁷

Secundaire vormen van RLS. Tabel 2 geeft een overzicht van een aantal aandoeningen die in verband zijn gebracht met RLS en die suggereren dat er een secundaire vorm van RLS bestaat. IJzerdeficiëntie wordt beschouwd als de meest voorkomende oorzaak van secundaire RLS. De meeste patiënten hebben formeel geen anemie, in de zin van een te lage hemoglobulineconcentratie. Een te lage serumferritineconcentratie is dan de enige ziekteparameter. Dit is in wetenschappelijk onderzoek het duidelijkst gebleken bij de bepaling in het hersenvocht,⁸⁻⁹ maar de waarde kan ook goed in serum bepaald worden. De symptomen van RLS kunnen tijdens de zwangerschap ontstaan of verergeren. RLS kan verder ontstaan bij patiënten met een eindstadium van nierfalen en dialyse, ziekte van Parkinson, radiculopathie, myelopathie, polyneuropathie, reumatoïde artritis en als bijwerking van enkele geneesmiddelen, zoals tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Pathofysiologie. Het exacte ontstaansmechanisme van RLS is onbekend. Er zijn niettemin aanwijzingen in welke richting men moet denken. Bij toeval is rond 1980 gevonden dat RLS reageert op dopamine en in een later stadium van de ontwikkeling van deze medicatie ook op dopamineagonisten.¹⁰ Mede gezien dit gunstige effect op de klachten van patiënten lijkt een stoornis in het dopaminerge systeem een belangrijke rol te spelen. Mogelijk zijn dopaminerge A11-cellen in de buurt van de hypothalamus betrokken bij het tot stand komen van het ziekteproces.¹¹⁻¹² Deze A11-celgroep bevat de enige cellen waarvan de dopaminerge axonen zich in het ruggenmerg bevinden.¹¹⁻¹² Het nigrostriatale systeem dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson is waarschijnlijk minder betrokken bij de pathofysiologie van RLS.⁷ Dit mede gezien de ongestoorde functie van het presynaptische dopaminerge systeem die werd gevonden bij 'single-photon'-emissie-CT-studies met ¹⁸F-dihydroxyfenylalanine en β -carbomethoxy- β -iodofenyltropaan bij RLS-patiënten.¹³⁻¹⁴

TABEL 2. Enkele ziektebeelden of omstandigheden die samengaan met 'restless legs'-syndroom

ijzerdeficiëntieanemie, vaak beperkt tot ferritinedeficiëntie
foliumzuurdeficiëntie
zwangerschap
uremie
ziekte van Parkinson
polyneuropathie
reumatoïde artritis
radiculopathie
chronische myelopathie
gebruik van geneesmiddelen zoals: tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), cafeïne, anti-psychoptica, lithium, calciumkanaalblokkers

TABEL 3. Overzicht van de behandelingsmogelijkheden bij 'restless legs'-syndroom (RLS)

algemene maatregelen/adviezen*
veel bewegen, maar niet in de avond
regelmatig slaap-waakschema
warmer of koude voetbaden
gerichte behandeling van eventuele secundaire vormen van RLS
symptomatische behandeling van RLS†
dopaminomimetica: dopamineagonisten en levodopa
opiaten
benzodiazepinen
anti-epileptica

*Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd voor het aantonen van de effectiviteit van deze maatregelen.

†De effectiviteit van deze behandelingen is met gerandomiseerde studies (bewijsniveau Ia) bij slechts enkele dopamineagonisten aangetoond. Bij alle andere medicamenteuze behandelingen gaat het om bewijsniveau II en III.

Een tekort aan ijzer of een gestoord ijzermetabolisme speelt ook een belangrijke rol. Een aantal studies laat een relatie zien tussen een te lage ferritineconcentratie en de symptomen van RLS, met name als ferritine in het hersenvocht wordt gemeten.^{8-9, 15} Ferritine is als een cofactor voor tyrosinehydroxylase betrokken bij de productie van dopamine.¹⁶ Wellicht ligt hier het verband tussen beide bevindingen bij RLS-patiënten. Naast deze biochemische aanwijzingen is uit neurofysiologisch onderzoek aannemelijk dat het ruggenmerg zelf en de medulla oblongata de belangrijkste rol spelen bij het ontstaan van de abnormale neiging tot bewegen, zowel bij RLS als bij PLMS. Verminderde remming door delen van de medulla oblongata op het lumbale niveau wordt geacht hierbij het basale mechanisme te zijn.^{17, 18}

Behandeling. Tabel 3 geeft een overzicht van de therapeutische mogelijkheden bij RLS. Eerst dient een mogelijke onderliggende oorzaak behandeld te worden. Denk hierbij aan een te lage ferritineconcentratie als teken van ijzerdeficiëntie of aan een behandelbare polyneuropathie. Men dient geneesmiddelen die RLS kunnen veroorzaken te vervangen door andere middelen of het gebruik ervan, indien dat mogelijk is, te beëindigen (zie tabel 2).

Volgens de richtlijnen van de American Academy of Sleep Medicine zijn de dopaminomimetica de eerste keuze van behandeling, gevolgd door opiaten, anti-epileptica en benzodiazepinen.¹¹⁻¹⁹⁻²¹ Men dient met een zo laag mogelijke dosering te starten en deze zeer geleidelijk, in weken, op te hogen. Men dient rekening te houden met het optreden van de zogenaamde augmentatieverschijnselen en een reboundeffect van dopaminomimetica. Augmentatie is het verschijnsel dat op een bepaald moment tijdens de behandeling de klachten eerder op de dag optreden of juist heviger worden dan vóór de behandeling. Patiënten kunnen ook

voor het eerst last krijgen van 'rusteloze armen'.¹¹ De oorzaak hiervan is nog onbekend. Het reboundeffect is het fenomeen dat door de behandeling de klachten in de avonden en nachturen afnemen, maar dat er vervolgens juist in de ochtenduren meer klachten ontstaan dan vóór de behandeling. Augmentatie en reboundeffect ontstaan vaker bij levodopapreparaten dan bij dopamineagonisten.

Gezien de effectiviteit en tot het dusver bekende gunstige bijwerkingenprofiel wordt geadviseerd om bij matig tot ernstige klachten een dopamineagonist als eerstekeuzemiddel voor te schrijven.¹¹ De dopamineagonisten pramipexol en ropinirol zijn inmiddels voor de indicatie 'RLS' geregistreerd.

Dames en Heren, het RLS is met een prevalentie van ongeveer 7% in de algemene bevolking een frequent voorkomende aandoening. Het is een chronische en soms invaliderende aandoening, die het slaap-waakritme aanzienlijk kan verstoren. Het syndroom wordt vaak gezien in het kader van een ijzerdeficiëntie, bij een nierfunctiestoornis of als bijwerking van sommige geneesmiddelen. Bij de meeste patiënten is er echter geen verband met een andere aandoening. Voor beide vormen geldt dat symptomatische behandeling met dopaminomimetica de eerste keuze is, met een zeer goed resultaat bij het merendeel van de patiënten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 juli 2006

Literatuur

- 1 Dijk JG van, Caekebeke JFV, Roos RAC, Kamphuisen HAC. Het restless legs-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134:221-3.
- 2 Rijsman R, Knuistingh Neven A, Graffelman W, Kemp B, Weerd AW de. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. *Eur J Neurol.* 2004;11:607-11.
- 3 Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. 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;4:101-19.
- 4 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord.* 1997;12:61-5.
- 5 Weerd AW de, Thijssen MMJB, Verhelst MMR. Een slaapstoornis komt vaak niet alleen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:561-5.

- 6 Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med.* 2003;163:2323-9.
- 7 Winkelmann J, Lichtner P, Putz B, Trenkwalder C, Hauk S, Meitinger T, et al. Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation of RLS-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006;21:28-33.
- 8 Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med.* 2006;147:67-73.
- 9 Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Clardy SL, Allen RP. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep.* 2005;28:1069-75.
- 10 Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4:465-75.
- 11 Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* 1982;39:739.
- 12 Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2000;15:154-8.
- 13 Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neuro.* 2002;249:164-70.
- 14 Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindener H, Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;57:1307-9.
- 15 Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology.* 2004;62:1563-7.
- 16 Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology.* 2005;64(12 Suppl 3):S28-33.
- 17 Trenkwalder C, Winkelmann J. Pathophysiology of RLS. In: Chokroverty S, Hening W, Walters A, editors. *Sleep and movement disorders.* Philadelphia: Butterworth; 2003. p. 322-5.
- 18 Rijsman RM, Stam CJ, Weerd AW de. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:204-10.
- 19 Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 2004;27:560-83.
- 20 Fulda S, Wetter TC. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:2655-66.
- 21 Earley CJ. Restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2103-9.

Abstract

The restless legs syndrome can be treated with dopamine agonists. – In three patients, a man aged 46 years and two women aged 74 and 38 years, respectively, restless legs syndrome (RLS) was diagnosed. The second patient had a low serum ferritin concentration. The patients were successfully treated with ropirinol, iron suppletion and gabapentine, and pramipexol, respectively. With a prevalence of 7% in the general population, RLS is a frequent disease. Patients complain about unpleasant feelings in the legs and have an urge to move the legs, causing discomfort during rest. Sleep is disturbed significantly, which interferes with normal functioning of the patients during the day. RLS may be caused by anaemia, uraemia or as a side effect of drugs such as selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs), lithium and tricyclic antidepressants. RLS can be treated successfully by dopaminergic agents, especially dopamine agonists.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:2173-7