

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie

der Medizinischen Fakultät Charité

–

Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Restless Legs Syndrom und Eisenmangel bei Patienten mit chronisch-
entzündlichen Darmerkrankungen: Prävalenz, klinische Charakteristika
und Auswirkungen einer therapeutischen Eisensubstitution

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité

–

Universitätsmedizin Berlin

von

Janek Becker

aus Herzogenrath

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort

Teilergebnisse der hier vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

International Journal of Colorectal Diseases. 33, 955-962, Erscheinungsjahr 2018

Titel: Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease

Autoren: Janek Becker, Felix Berger, Katharina A. Schindlbeck, Denis Poddubnyy, Peter M. Koch, Jan C. Preiß, Britta Siegmund, Frank Marzinzik & Jochen Maul

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract (Deutsch):	7
Abstract (Englisch):	8
1. Einleitung	9
1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn & Colitis ulcerosa	9
1.1.1 Ätiologie	9
1.1.2 Epidemiologie	10
1.1.3 Klinik	10
1.1.4 Diagnostik	10
1.1.5 Therapie	11
1.1.6 Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	11
1.2 Restless Legs Syndrom - Definition	12
1.2.1 Epidemiologie des Restless Legs Syndrom	13
1.2.2 Klinik und Diagnostik	13
1.2.3 Therapie des Restless Legs Syndrom	14
1.2.4 Ätiopathogenese des Restless Legs Syndrom	14
1.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Restless Legs Syndrom - Aktuelle Studienlage	15
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	16
2. Methodik	18
2.1 Allgemeines Studiendesign, Rekrutierung und Studienablauf	18
2.1.1 Rekrutierung und Zeitraum	19
2.1.2 Zeitraum	19
2.1.3 Ablauf	20
2.1.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien	20
2.2 Mitwirkung der Etablierung der Charité Datenbank für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	21
2.3 Eingangsfragebogen	24
2.4 Internistisches Screening für Restless Legs Syndrom	26
2.5 Neurologische Diagnosestellung für Restless Legs Syndrom	26
2.6 Klinisch relevantes Restless Legs Syndrom	28
2.7 Laboruntersuchung und Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Substitution	29
2.8 Verlaufsbeobachtung nach Substitution	30
2.9 Statistische Auswertung	30

3.	Ergebnisse	32
3.1	Deskriptive Statistik – Studienablauf	32
3.2	Prävalenz des Restless Legs Syndrom und Mangelsyndrome	33
3.3	Patienten mit und ohne Restless Legs Syndrom: Klinische Parameter	34
3.4	Restless Legs Syndrom negativ: Klinische Parameter mit und ohne Eisenmangel	36
3.5	Restless Legs Syndrom positiv: Klinische Parameter mit ohne Eisenmangel	37
3.6	Vergleich zwischen allen Patientengruppen	39
3.7	Schweregrad des Restless Legs Syndrom anhand der International Restless Leg Severity Scale	39
3.8	Zusammenhänge zwischen Schweregrad des Restless Legs Syndrom und klinischen Charakteristika bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung	40
3.9	Lineare Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer	44
3.10	Verlaufsbeobachtung nach Substitution	45
4.	Diskussion	48
4.1	Prävalenz	48
4.2	Schweregrad des RLS in Abhängigkeit von klinischen Parametern	49
4.3	Eisenmangel und Verlaufsbeobachtung der Substitution	51
4.4	Pathophysiologische Zusammenhänge und Überlegungen	52
4.5	Limitationen	54
4.6	Klinische Relevanz und Fazit	55
	Literaturverzeichnis	56
	Eidesstattliche Versicherung	62
	Anteilerklärung an erfolgter Publikation	63
	Vollständige Publikationsliste	64
	Lebenslauf	65
	Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf

Abbildung 2: Basisdaten der CED-Datenbank

Abbildung 3: Verlaufsdaten CED-Datenbank

Abbildung 4: Eingangsfragebogen

Abbildung 5: Study Workflow mit Prävalenz

Abbildung 6: IRLS und klinische Charakteristika

Abbildung 7: Verlaufsbeobachtung nach Substitution

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CED-U	unklassifizierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CSF	Cerebral spinal fluid
CU	Colitis ulcerosa
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EM	Eisenmangel
EM-	Eisenmangel negativ
EM+	Eisenmangel positiv
FM	Folsäuremangel
ICD	International Classification of Diseases
IRLS	International Restless Legs Severity Scale
IRLSSG	Internationalen RLS Study Group
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
PLM	Periodic limb movement
PLMD	Periodic limb movement disorder
PLMS	Periodic limb movements in sleep
PLMW	Periodic limb movement during wakefulness
RLS	Restless Legs Syndrom
RLS-	RLS negativ
RLS+	RLS positiv
SN	Substantia Nigra
Tab.	Tabelle
VB12M	Vitamin B12-Mangel

Abstract (Deutsch):

Hintergründe und Ziele:

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) wird das Restless Legs Syndrom (RLS) als mögliche extraintestinale Komplikation diskutiert. Ein modifizierter zerebraler Eisenmetabolismus oder Folsäure- bzw. Vitamin B12-Mangelsyndrome (FM, VB12M) wurden als Ursachen beschrieben. In dieser Arbeit erfolgt sowohl die Bestimmung der Prävalenz und des Schweregrades von RLS bei CED-Patienten als auch die Evaluation der Effekte einer Eisen- und/oder Folsäure-/Vitamin B12-Substitution.

Methodik:

Es erfolgte ein Screening auf RLS, Eisenmangel (EM), FM und VB12M durch einen Gastroenterologen. Bei Verdacht auf RLS wurde zur Bestätigung der Diagnose und Beurteilung des Schweregrads ein Neurologe konsultiert. Patienten mit EM, FM oder VB12M erhielten eine entsprechende Substitution und der Einfluss der Substitution auf die RLS-Symptome wurde 4 und 11 Wochen nach Substitution evaluiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 353 CED-Patienten in die Studie eingeschlossen (Morbus Crohn (MC) 224, Colitis ulcerosa (CU) 125, unklassifizierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED-U) 4). Die Prävalenz für RLS lag bei 9,4% (n=21) für MC und 8% (n=10) bei CU. Die Prävalenz für die Untergruppe von klinisch relevantem RLS (Symptome ≥ 2 Mal wöchentlich mit mindestens mittelgradig schwerer Ausprägungsform gemäß der *International Restless Legs Severity Scale* (IRLS)) lag bei 7,1% (n=16) für MC und 4,8% (n=6) für CU. Bei 38,7% aller RLS-Patienten zeigte sich ein EM, FM oder VB12M. Am häufigsten lag ein EM vor (25,8%; n=8). Die intravenöse Eisensubstitution führte innerhalb von 4 Wochen nach Eisensubstitution bei 7 von 8 Patienten zu einer Besserung des RLS (p=0.029).

Schlussfolgerung:

Obwohl die Prävalenz von RLS bei CED nicht größer als in der Allgemeinbevölkerung ist, zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von klinisch signifikantem RLS bei CED-Patienten. Die Diagnose des RLS stellt eine klinische Herausforderung dar und sollte daher in Zusammenarbeit mit einem Neurologen erfolgen. Die Besserung des RLS nach Eisensubstitution weist auf einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen EM, CED und RLS hin.

Abstract (Englisch):

Background and Aims:

In patients with inflammatory bowel disease (IBD), restless legs syndrome (RLS) may occur as extraintestinal complication. A modified cerebral iron metabolism or folate/vitamin B12 deficiencies (FD/VB12D) have been described to cause RLS. Here, we determined the prevalence and severity of RLS in IBD patients and evaluated the effect of iron, and/or folic acid/vitamin B12 supplementation.

Methods:

Patients were screened for iron deficiency (ID), FD, VB12D and RLS by a gastroenterologist. If RLS was suspected, a neurologist was consulted for definitive diagnosis and severity assessment. Patients with RLS and ID, FD or VB12D received supplementation and were followed-up at week 4 and 11, respectively.

Results:

A total of 353 IBD patients were included in the study (Crohn's disease (CD) 224, ulcerative colitis (UC) 125, IBD unclassified (IBD-U) 4). Prevalence for RLS was 9.4% (n=21) in CD and 8% (n=10) in UC. Prevalence for the subgroup of clinically relevant RLS (symptoms \geq twice/week with at least moderate distress) was 7.1% (n=16) for CD and 4.8% (n=6) for UC. 38.7% of RLS patients presented with ID, FD and/or VB12D. Most frequently ID was seen (25.8%; n=8). Intravenous iron supplementation resulted in RLS improvement (p=0.029) at week 4 in 7/8 patients.

Conclusion:

Although the prevalence of RLS in IBD did not differ to the general population, clinically relevant RLS was more frequent in IBD patients. Diagnosis of RLS represents a clinical challenge, hence a neurologist should be consulted. Improvement of secondary RLS after iron supplementation points to a pathophysiological link between RLS, ID and IBD.

1. Einleitung

1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn & Colitis ulcerosa

1.1.1 Ätiologie

Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) lassen sich die beiden Hauptentitäten Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) unterscheiden. Die ätiologischen Ursachen für die Entstehung einer solchen Erkrankung sind vielfältig und nicht abschließend geklärt. In den letzten Jahren konnten unterschiedliche Einflussfaktoren und Mechanismen identifiziert werden und sind aktuell Gegenstand der Forschung. Zusammenfassend werden dabei unter anderem folgende Ursachen diskutiert ¹:

1. Eine genetische Prädisposition der betroffenen Patienten, welche bis zu ein Viertel aller Erkrankungen erklärt. Dies konnte anhand von genetischen Risikoloci für Morbus Crohn mithilfe von genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen werden ².
2. Wechselwirkung mit der intestinalen Mikrobiota und möglichen Umwelteinflüssen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes bei CED-Patienten eine veränderte Zusammensetzung zeigt ³. Auch Umwelteinflüsse (z.B. Bildungsstand und sozialer Status) konnten als Parameter bei der Entstehung einer CED identifiziert werden ⁴.
3. Das intestinale Epithel und dessen Muzinschicht als mechanische Barriere zwischen mukosalem Immunsystem und der Mikrobiota. Hier werden verschiedenste Veränderungen der unterschiedlichen Zellreihen bei CED-Patienten beschrieben, wie z.B. eine Abnahme der Goblet-Zellen (Muzin-produzierende Zellen des intestinalen Epithels) bei CU oder ein Zelldefekt der Paneth-Zellen (Zellen in den Krypten der Dünndarmschleimhaut, welche antimikrobielle Peptide freisetzen) im Rahmen einer Risikomutation bei MC ^{1,5}.
4. Veränderungen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung einer CED und sind auch zentrale Angriffspunkte vieler medikamentöser Therapien. Zellen der angeborenen Immunität wie z.B. Makrophagen zeigen dabei eine verstärkte proinflammatorische Aktivität und vermehrte Expression von z.B. Interleukin-23 und Tumor-Nekrose-Faktor- α im Vergleich zu Patienten ohne CED ⁶. Aber auch auf Seite der erworbenen Immunität konnten Veränderungen der Immunantwort mit einer überschießenden T-Zellreaktion nachgewiesen werden ^{7,8}.

Zusammenfassend kann die Ätiologie der CED als ein multifaktorielles Geschehen betrachtet werden.

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der CED wurde in verschiedenen epidemiologischen Studien untersucht und liegt zwischen 100-300 / 100.000 Einwohner (Nordamerika und Europa) ^{9,10}. Die Angaben der Prävalenz sind dabei jedoch nur näherungsweise zu betrachten, aufgrund größerer regionaler Unterschiede ¹¹ und des Wandels der Inzidenz in den letzten Jahren ^{12,10}. Die Inzidenz für West-Europa wird dabei mit 18,5 / 100.000 Einwohner im Jahr 2010 angegeben, das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 33 Jahren ^{11,9}. Damit gehören CED zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes der westlichen Welt.

1.1.3 Klinik

Klinisch erstmalig auffällig wird eine CED in der Regel im Rahmen eines akuten Schubes und damit einhergehend mit Durchfällen und Bauchschmerzen. Dabei unterscheiden sich MC und CU teils deutlich in ihrer Ausprägung bezüglich klinischer Symptomatik, intestinaler und extraintestinaler Manifestation, sowie dem weiteren Verlauf. Während MC charakterisiert ist durch seinen diskontinuierlichen Befall und den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann, zeigt sich bei CU in der Regel eine Begrenzung auf den Dickdarm (teils jedoch auch mit Beteiligung des terminalen Ileums). Für die hier vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung sind dabei extraintestinale Manifestationen bzw. Komplikationen, insbesondere neurologische Manifestationen, auf die im Abschnitt 1.1.6 gesondert eingegangen wird.

1.1.4 Diagnostik

Es gibt eine Vielzahl von laborchemischen, bildgebenden, endoskopischen und histologischen Untersuchungsmethoden / Verfahren zur Diagnosestellung. Besteht der klinische Verdacht auf eine CED, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): „Bei Patienten mit klinischen Zeichen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sollen eine hochauflösende transabdominelle Sonographie und eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien erfolgen“ ¹³. Mit den somit erworbenen

Erkenntnissen aus Lokalisation, Ausbreitung und histopathologischer Untersuchung lässt sich die Diagnose einer CED stellen.

1.1.5 Therapie

Therapeutisch erfolgt eine medikamentöse Behandlung mit dem Ziel einer Remissionsinduktion und anschließender Remissionserhaltung¹⁴. Zur Remissionsinduktion kommen aktuell bei MC Steroide, anti-TNF-Antikörper, IL-12/-23-Antikörper und Integrin-Antikörper in Frage. Bei CU kommen neben den oben genannten noch als zusätzliche Option Januskinase-Inhibitoren, sowie Calcineurin-Inhibitoren zum Einsatz. Zur Remissionserhaltung werden ebenfalls die oben genannten Medikamente (ausgenommen Steroide) verwendet und können noch durch Thiopurine oder Methotrexat ergänzt bzw. ersetzt werden¹⁴. Bei ausgeprägten therapierefraktären Verläufen kann die chirurgische Intervention eine sinnvolle Option sein. Als supportive Maßnahmen kommen bei Komplikationen und/oder extraintestinalen Manifestationen noch weitere Therapieansätze in Betracht. Hier sei als Beispiel, in Bezug auf die vorliegende Arbeit, die Substitution von Eisen oder Vitamin B12 bei entsprechendem Mangel genannt¹³.

1.1.6 Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Patienten mit CED entwickeln in ca. 30% der Fälle extraintestinale Manifestationen. Teilweise werden in der Literatur auch in bis zu 50% extraintestinale Manifestationen angegeben^{15,16}. Die häufigsten Manifestationen werden dabei an den Gelenken (z.B. Arthralgien, Arthritiden oder ankylosierende Spondylitis), der Haut/Schleimhäute (z.B. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Ulzerationen der Mundhöhle), der Augen (z.B. Uveitis, Iritis) und des hepatobiliären Systems (z.B. primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis) gesehen^{15,17}. Seltener kann es jedoch auch zu neurologischen Manifestationen und/oder Komplikationen kommen. In der Literatur werden beispielweise Polyneuropathien, Affektion von Hirnnerven oder sogar demyelinisierende Erkrankungen wie Multiple Sklerose beschrieben¹⁸. Im Rahmen einzelner Fallbeispiele, als auch einer klinischen Studie, wurden dabei die sogenannten „white matter lesions“, also Defekte der weißen Substanz des Zentralnervensystems, nachgewiesen^{19,20}. In der Studie erfolgte der Vergleich von CED-Patienten und einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. Untersucht und verglichen wurden dabei zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen. Es wurden dabei T2 hyperintense Veränderungen der weißen Substanz mit

einer Inzidenz von 72% bei CED-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen. Direkte Ursachen im Rahmen von anderen schon vorbekannten neurologischen Erkrankungen oder Komplikationen konnten dabei nicht identifiziert werden. Pathophysiologisch konnten zu diesen Daten bisher keine fundierten Theorien und Ansätze veröffentlicht werden. Die Daten zeigen jedoch, dass mit CED eine Reihe Komorbiditäten einhergehen, welche sich sogar bis auf das zentrale und periphere Nervensystem beziehen können.

Neurologische Symptome können bei CED-Patienten jedoch auch sekundär aufgrund von Mangelerscheinungen auftreten. Beim Malabsorptionssyndrom kommt es daher, je nach betroffenem Darmabschnitt, zu Störungen der Malassimilation und/oder Maldigestion, welche mit einer verminderten Aufnahme von Vitaminen (z.B. Vitamin B12, Folsäure), Mineralien und Spurenelementen einhergehen können. Insbesondere ein manifester Eisenmangel ist eine häufige, oftmals unterdiagnostizierte, Komplikation bei CED-Patienten ²¹.

1.2 Restless Legs Syndrom - Definition

Beim Restless Legs Syndrom (RLS), auch als Willis-Ekbom-Krankheit bezeichnet, handelt es sich um eine Erkrankung aus dem neurologischen Formenkreis und kann den Bewegungs- und Schlafstörungen, bzw. nach der International Classification of Diseases (ICD-10), den extrapyramidalen Krankheiten und Bewegungsstörungen zugeordnet werden. Das RLS gehört insgesamt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von ca. 4 – 11% in der kaukasischen Bevölkerung ²². Es wird zwischen einer primären Form des RLS, welcher ätiologisch eine genetische Ursache zu Grunde liegt, und einer sekundären Form, welche ätiologisch im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) und/oder Mangelerscheinungen (z.B. Eisenmangel) auftreten kann, unterschieden ^{23,24}. Klinisch präsentiert sich das RLS durch einen meist als unangenehm empfundenen Bewegungsdrang der Beine, welcher insbesondere zu den Abend- und Nachtstunden auftritt und mit Schlafstörungen und daraus resultierender Tagesmüdigkeit, Erschöpfung und Konzentrationsschwäche einhergeht. Der Ausprägungsgrad der klinischen Symptomatik des RLS ist dabei sehr unterschiedlich. Therapeutische Ansätze sind aktuell die medikamentöse Therapie mittels L-Dopa und Dopaminagonisten und/oder die Behandlung der sekundären Ursachen ²⁵.

1.2.1 Epidemiologie des Restless Legs Syndrom

Für das RLS werden in der Literatur unterschiedliche, altersabhängige Prävalenzen angegeben. Für Deutschland wurde in einer größeren epidemiologischen Studie (Rest General Population Study ²²) eine Prävalenz von ca. 4% angegeben. In anderen europäischen Ländern und Nordamerika wird eine Spannweite von 4 – 11% beschrieben ²². Eine Manifestation des RLS ist dabei in jedem Lebensalter möglich. Dabei kommt es mit steigendem Alter zu einer Zunahme der Prävalenz ²⁶. Die größte altersabhängige Prävalenz wird dabei zwischen 50 – 69 Jahren angegeben. Mit höherem Lebensalter sinkt die Prävalenz wieder ^{27,28}. Frauen betrifft das RLS dabei häufiger als Männer und es wird in der Literatur teilweise eine Verdopplung der Häufigkeit angegeben ²⁹.

1.2.2 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose des RLS wird anamnestisch gestellt. Anhand der obligaten vier Minimal Kriterien lassen sich auch die typischen Symptome ableiten: Ein Bewegungsdrang der Beine, auftreten in Ruhe-Situationen, Besserung durch Bewegung und Zunahme der Beschwerden abends oder nachts ²⁵. Die genaue Definition der einzelnen Kriterien wird auch in Abschnitt 2.5 nochmals ausführlich thematisiert. Als unterstützende (nicht obligate) Kriterien werden in den deutschen Leitlinien angegeben:

- „ein Ansprechen auf dopaminerge Behandlung mit Linderung des Bewegungsdranges und der Missempfindungen (der L-Dopa-Test wird mit 100 mg durchgeführt)“
- „eine positive Familienanamnese“
- „periodische Beinbewegungen (PLM) im Schlaf (PLMS) und im Wachen (PLMW)“

PLM bzw. PLMD (*periodic limb movement disorder*) kann dabei ohne essentielle RLS-Diagnosekriterien auftreten und wird dann als eigene neurologische Störung definiert. Der L-Dopa-Test wird als diagnostischer Nachweis in der klinischen Praxis angewendet ²⁵.

Neben den klinischen Symptomen als Grundlage zur Diagnostik des RLS, stehen als Zusatzuntersuchungen noch apparative Verfahren (z.B. Elektromyografie, Elektroneurografie) zu Verfügung. Diese dienen wesentlich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen wie der Polyneuropathie und die Durchführung einer Polysomnografie zur differenzierten Beurteilung einer Schlafstörung und /oder Abgrenzung zu anderen neurologischen Störungen. Weiter können

mittels laborchemischer Untersuchungen sekundäre Ursachen für ein RLS, wie zum Beispiel Eisenmangel, Nierenerkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen, festgestellt werden.

Zusammenfassend bleibt jedoch festzuhalten, dass das RLS primär eine klinische Diagnose darstellt und bei Unklarheiten oder zur genaueren Ursachenabklärung durch medikamentöse, apparative und laborchemische Zusatzuntersuchungen ergänzt werden kann.

1.2.3 Therapie des Restless Legs Syndrom

Der primäre therapeutische Ansatz beim RLS ist die medikamentöse, rein symptomatische, dopaminerge Therapie mittels L-Dopa oder synthetischen Dopaminagonisten. Bei den Dopaminagonisten lassen sich die ergolinen (mit Ergotaminstruktur) von den nicht-ergolinen Dopaminagonisten unterscheiden. Die Auswahl des richtigen Medikaments ist dabei abhängig vom Ausprägungsgrad der klinischen Symptome³⁰. Zu den wichtigsten therapielimitierenden Faktoren gehört dabei die anhaltende Verschlechterung des Schweregrades der RLS-Symptome unter einer medikamentösen Behandlung. Dies wurde für L-Dopa häufiger als für andere Dopaminagonisten beschrieben, kann jedoch auch mit synthetischen Dopaminagonisten bei längerer Therapie auftreten^{30,31}. Die supportive Therapie mittels Eisen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine orale Eisentherapie ab Ferritin-Werten unter 75 µg/l (Normbereich 10-200 µg/l) wird jedoch in der Literatur empfohlen³². Weiter werden als alternative medikamentöse Therapieansätze Opiate, Sedativa und Antikonvulsiva diskutiert. Eine allgemeine Therapieempfehlung wird dabei aufgrund unzureichender Daten nicht gegeben und sollte eher als Off-Label-Therapie verstanden werden³⁰.

1.2.4 Ätiopathogenese des Restless Legs Syndrom

Beim RLS kann eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden werden. Bei der primären Form wird der Krankheitsbeginn meist im jüngeren Lebensalter beobachtet und auch als „early-onset“ beschrieben. Die sekundäre Form demgegenüber wird meist in der vierten bis fünften Lebensdekade manifest und als „late-onset“ bezeichnet³³. Bei der primären Form des RLS werden ätiologisch genetische Ursachen als mögliche auslösende Faktoren diskutiert. Schon vor einigen Jahren konnte in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von RLS und positiver Familienanamnese nachgewiesen werden^{34,35}. Dabei konnte insbesondere gezeigt werden, dass Patienten mit erkrankten erstgradigen Familienangehörigen später häufiger

an RLS erkrankten als deren Kontrollgruppen und der Krankheitsbeginn signifikant häufiger in den jüngeren Lebensjahren lag (also sog. „early onset“ RLS). Bei Patienten mit Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter zeigte sich hingegen keine so deutliche Korrelation zur Familienanamnese. Demnach wurde die Hypothese des „early onset“ RLS aufgrund eher hereditärer Ursachen und des „late onset“ RLS aufgrund sekundärer Ursachen aufgestellt.

Nachfolgend konnten dann in genomweiten Assoziationsstudien signifikante Assoziationen zwischen RLS und Homeobox-Genen (u.a. *MEIS1*) gefunden werden, welche ein bis zu 50% erhöhtes Risiko für RLS darstellen³⁶. Interessanterweise konnte tierexperimentell ein Zusammenhang zwischen der Expression von *MEIS1* und dem Eisenstoffwechsel gefunden werden, insbesondere bei Eisenmangel³⁷. Inwiefern sich diese Ergebnisse jedoch auf den Menschen übertragen lassen, steht noch aus.

Das sekundäre RLS ist mit einigen anderen Erkrankungen assoziiert, wie beispielsweise der terminalen Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Eisenmangel^{38,39}. Allen et al. untersuchten die Prävalenz von RLS bei einem Patientenkollektiv einer hämatologischen Praxis, welche sich dort aufgrund einer Anämie im Rahmen eines Eisenmangels vorstellten. Dabei konnte eine deutlich erhöhte Prävalenz von 31% in dieser Patientengruppe nachgewiesen werden⁴⁰.

Ein manifester Eisenmangel kann somit die Ursache eines (sekundären) RLS darstellen und kommt auch häufig als begleitender Faktor bei anderen Grunderkrankungen vor. Beispielsweise gehört die terminale Niereninsuffizienz mit einer RLS-Prävalenz von 20 – 40% zu den häufigsten sekundären Ursachen eines RLS⁴¹. Dabei findet sich in diesem Patientenkollektiv häufig begleitend ein manifester Eisenmangel. Es konnte gezeigt werden, dass mittels intravenöser Eisensubstitution eine signifikante (zeitlich begrenzte) Besserung der klinischen RLS-Symptomatik bei diesem Patientenkollektiv erreicht werden konnte⁴².

1.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Restless Legs Syndrom - Aktuelle Studienlage

Das RLS wird bisher nicht als eine extraintestinale Manifestation der CED betrachtet. Erstmalig wurde jedoch in einer größeren nordamerikanischen Studie von 2010 eine deutlich erhöhte Prävalenz von RLS bei Patienten mit MC beschrieben. In der Studie von Weinstock et al. zeigte sich eine Prävalenz von 30% und Inzidenz von 43%. Das Studiendesign basierte auf der Annahme, dass sowohl RLS als auch MC u.a. mit Eisenmangel und Entzündungsvorgängen

assoziiert sind ⁴³. Kurze Zeit später konnte die gleiche Arbeitsgruppe ebenfalls eine Assoziation zwischen RLS, dem Reizdarmsyndrom und einer Dünndarmfehlbesiedlung nachweisen ⁴⁴. Nachfolgend konnte dann in einer umfassenden Literaturrecherche gezeigt werden, dass einer Vielzahl von RLS-assoziierten Erkrankungen eine chronisch inflammatorische Erkrankung zugrunde liegt. Demnach wurde die Hypothese einer inflammatorischen Ursache des zentralen und/oder peripheren Nervensystems bei RLS aufgestellt ⁴⁵. Vor kurzer Zeit konnten die epidemiologischen Ergebnisse der CED-RLS-Prävalenz von Weinstock dann auch in Europa teilweise bestätigt werden. Hoek et al. konnten in ihrer Arbeit eine Gesamtprävalenz von RLS bei MC von 25% nachweisen, welche insbesondere Patienten mit kompliziertem Verlauf von MC betraf ⁴⁶. Daten zu CU und RLS liegen in Europa und Nordamerika derzeit noch keine vor. Eine Studie aus Japan konnte eine Gesamtprävalenz für CED und RLS von 20% zeigen. Krankheitsspezifisch wurde dabei für CU eine Prävalenz von 22% und für MC von 18% angegeben ⁴⁷.

Zusammenfassend wird anhand der erhobenen Daten von den Autoren die Hypothese formuliert, dass das RLS als mögliche weitere extraintestinale Manifestation im Rahmen einer CED zu betrachten sei. Ob das RLS dabei jedoch eher als Komplikation, Komorbidität oder als eine echte extraintestinale Manifestation zu verstehen ist, bleibt noch offen. Ebenfalls gibt es aktuell keine Daten zu einer möglichen Ätiologie, insbesondere mit der Fragestellung, ob bei Patienten mit CED eher ein primäres oder ein sekundäres RLS vorliegt. Von Hedin et al. wurde eine Definition zur Unterscheidung zwischen extraintestinaler Manifestation und Komplikation formuliert ⁴⁸. Demnach handelt es sich bei einer extraintestinalen Manifestation entweder um einen immunologischen Cross-Talk zwischen Darm und anderen extraintestinalen Organen und/oder es liegt eine vergleichbare genetische Prädisposition vor. Bei der extraintestinalen Komplikation hingegen handelt es sich um eine CED-assoziierte metabolische (oder anatomische) Störung ohne immunologischen Cross-Talk. Demnach sprechen wir in der hier vorliegenden Arbeit vornehmlich von einer Komplikation, im Sinne einer metabolischen Störung des Eisenstoffwechsels.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Auf der Grundlage der oben diskutierten Literatur und der klinischen Erfahrungen der Sprechstunde für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Gastroenterologischen Hochschulambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, stellte

sich die Frage der Reproduzierbarkeit der bisherigen Prävalenzergebnisse und Anwendbarkeit auf ein westeuropäisches Patientenkollektiv. Zu Studienbeginn der hier vorliegenden Arbeit waren lediglich die Prävalenzdaten von Weinstock et al. in der Literatur vorhanden. Insbesondere für Colitis ulcerosa lagen zu Studienbeginn keine Daten vor.

Demnach wurden folgende Ziele für die Arbeit formuliert:

1. Bestimmung der Prävalenz des Restless Legs Syndrom bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, unter Berücksichtigung der möglichen Unterschiede bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
2. Bestimmung des Schweregrades des Restless Legs Syndrom bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung
3. Identifikation der möglichen Ursachen und Komorbiditäten für das Restless Legs Syndrom bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Als grundlegendes Studiendesign entschieden wir uns dabei für ein prospektives und kollaboratives Vorgehen zwischen Gastroenterologen und Neurologen. Die Rekrutierung der Studienpopulation erfolgte dabei in der Spezialambulanz für chronische-entzündliche Darmerkrankungen am Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2. Methodik

2.1 Allgemeines Studiendesign, Rekrutierung und Studienablauf

Es erfolgte die Konzeption eines strukturierten Arbeitsablaufes („Workflow“) mit dem Ziel, dass alle Patienten nach einem klar nachvollziehbaren und reproduzierbaren Muster die verschiedenen Abschnitte im Verlauf der Studie durchlaufen. In **Abb. 1** wird der „Studienablauf“ dargestellt.

Im Rahmen der etablierten Routine der CED-Sprechstunde der Gastroenterologischen Hochschulambulanz am Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden Patienten prospektiv für die Studie rekrutiert. Eine Patienteninformation über die Möglichkeit einer Studienteilnahme wurde den Patienten ausgehändigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen interessierten Patienten anschließend abgegeben. Die Zustimmung der Ethik Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Referenz: EA4/132/13, 16. Januar 2014) wurde vorab eingeholt. Nachfolgend wird der Begriff „Arzt“ und „Patient“ in der Arbeit zur Vereinheitlichung als Synonym für Arzt/Ärztin und Patient/Patientin verwendet.

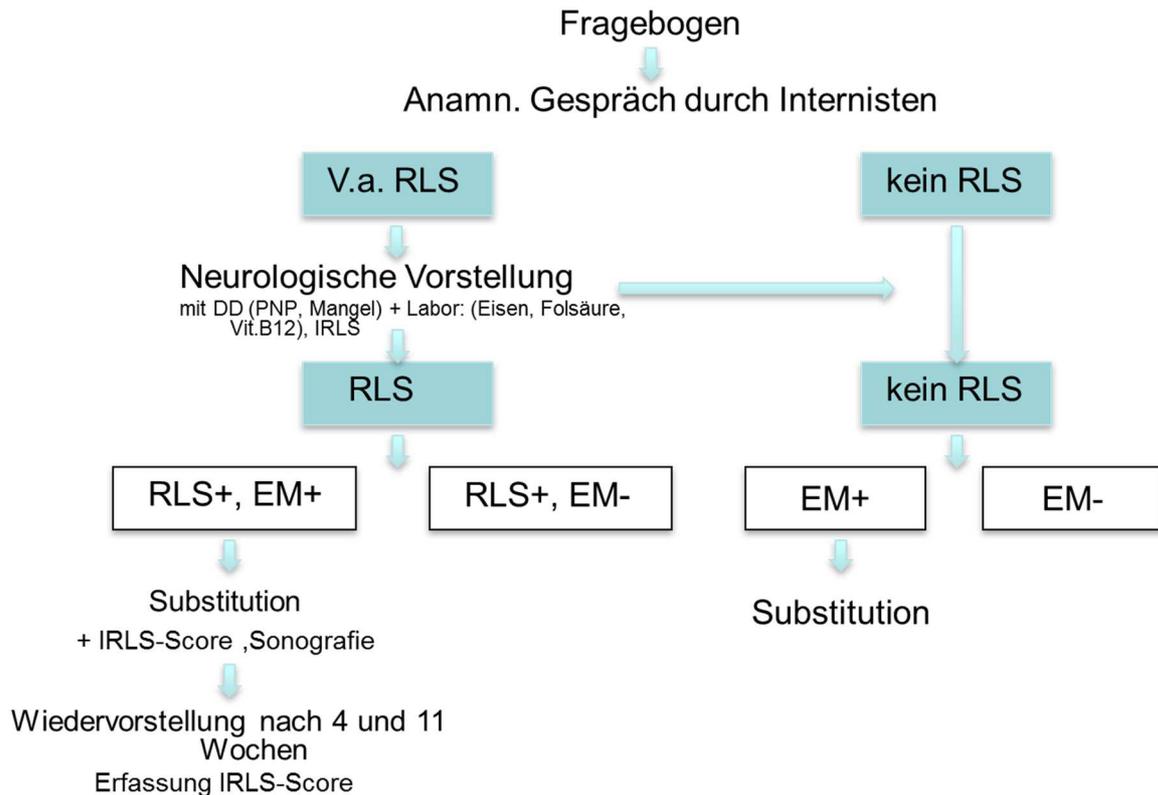


Abbildung 1: Arbeitsablauf (Workflow) der Studie: RLS = Restless Legs Syndrom; RLS+ = RLS positiv getestet; EM+/- = Eisenmangel positiv / negativ getestet; Vit.B12 = Vitamin B12; IRLS = International Restless Legs Severity Scale; PNP = Polyneuropathie; DD = Differentialdiagnose.

2.1.1 Rekrutierung und Zeitraum

Im Anmeldebereich der CED-Sprechstunde wurden die Patienten mit Hilfe eines Aushangs über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie informiert. Bei Interesse bezüglich der Studie wurde den Patienten eine Teilnehmerinformation ausgehändigt. Zudem erfolgte anschließend noch eine mündliche Aufklärung und Beantwortung etwaiger Fragen seitens der potentiellen Teilnehmer. Bei weiterhin bestehendem Interesse zur Teilnahme erfolgte die Aushändigung einer Einwilligungserklärung. Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung der Patienten wurden die Patienten fortlaufend mittels CED-RLS "Nummer" pseudonymisiert.

2.1.2 Zeitraum

Der Rekrutierungszeitraum wurde auf ein Jahr festgelegt. Die Rekrutierung erfolgte von Februar 2014 bis Februar 2015. Die CED-Sprechstunde findet regelmäßig wöchentlich von Mittwoch bis Freitag 08:30 Uhr bis 14:30 Uhr statt.

2.1.3 Ablauf

Routinemäßig wurden alle Patienten der CED-Ambulanz anhand eines Eingangsfragebogens auf Symptome eines Eisenmangels und/oder RLS befragt (siehe Abschnitt 2.3). Anschließend wurde der Eingangsfragebogen durch den behandelnden Arzt der CED-Sprechstunde gesichtet und anhand dessen gegebenenfalls eine gezielte Anamnese und klinische Untersuchung auf das Vorliegen eines RLS oder manifesten Eisenmangels durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4). Bei Hinweisen auf ein RLS erfolgte anschließend zeitnah die Vorstellung in der Bewegungssprechstunde der neurologischen Hochschulambulanz. Bei Verdacht auf einen Eisenmangel ohne RLS-Symptomatik erfolgte eine Blutabnahme (siehe Abschnitt 2.7) zur Eisenstatus-Bestimmung und bei Vorliegen eines Eisenmangels gegebenenfalls eine Eisensubstitution.

Unter Berücksichtigung der gängigen Differentialdiagnosen erfolgte in der neurologischen Hochschulambulanz die Diagnostik des RLS (siehe Abschnitt 2.5). Unabhängig von dessen Ergebnis erfolgte bei allen Patienten eine Blutentnahme (siehe Abschnitt 2.7). Nach Durchführung des neurologischen Screenings, wurden die unterschiedlichen Patientengruppen differenziert und den jeweils entsprechenden Studienarmen zugeteilt (**siehe Abb. 1**).

Es wurde ein Beobachtungszeitraum von 11 Wochen festgelegt, gefolgt von zwei weiteren Untersuchungen in Woche 4 und Woche 11 nach Eisensubstitution (beides entsprechend der klinischen Routine). Anhand der etablierten internationalen Restless Legs Severity Scale (IRLS) wurde der Schweregrad des RLS und die allgemeine Lebensqualität qualitativ im Verlauf erfasst. Die Erfassung der Fragebögen erfolgte zunächst am selben Tag der RLS-Diagnostik und anschließend, nach erfolgter Substitution, in Woche 4 und 11.

Patienten ohne diagnostiziertes RLS aber mit manifestem Eisenmangel wurden ebenfalls substituiert. Des Weiteren wurden alle RLS-positiven Patienten mittels Sonographie des Mittelhirns (durch die Kollegen der Neurologie) auf pathologische Veränderungen untersucht.

2.1.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Grundsätzlich galt das Vorliegen einer diagnostizierten CED, mit mindestens einmaliger Vorstellung in der ambulanten CED-Sprechstunde am Campus Benjamin Franklin als Kriterium zur Teilnahme an der Studie. Ferner mussten die in **Tab. 1** angegebenen Kriterien erfüllt sein.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- CED als Grunderkrankung	- unvollständiger Eingangsfragebogen
- ausgefüllter Eingangsfragebogen	- fehlende Einwilligungserklärung
- unterschriebene Einwilligungserklärung	- fehlende Anbindung an CED-Sprechstunde
- Alter \geq 18 Jahre	

CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankung

2.2 Mitwirkung der Etablierung der Charité Datenbank für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie wurde zur Erfassung der Patientendaten und krankheitsspezifischen Symptome von CED-Patienten an der Entwicklung, Konzeption und Etablierung der Charité CED-Datenbank mitgewirkt. Dabei wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten alle Patienten, die sich in der CED-Sprechstunde vorstellten, in die Datenbank aufgenommen. Es wurde zunächst ein Basisdatensatz des Patienten angelegt mit den wichtigsten Informationen zur Person, Erkrankung, Vorerkrankungen, Medikationen, Risikofaktoren und Schweregrad der Erkrankung (**siehe Abb. 2**).

2.2.1 Erfassung von Verlaufsdaten

Bei der Erstvorstellung, sowie bei jeder Wiedervorstellung des Patienten, war es dem behandelnden Arzt möglich, einen Verlaufseintrag des Patienten mit weiteren wichtigen Parametern, wie der Krankheitsaktivität, dem BMI („body mass index“), der aktuellen Medikation und einen allgemeinen Kommentar zum Gesamtzustand des Patienten zu dokumentieren (**siehe Abb. 3**). Im Rahmen dieser Arbeit wurde an der Erstellung und Etablierung dieser Datenbank mitgewirkt. Abschließend wurden die dort hinterlegten Patientendaten zum Vergleich der verschiedenen Patientengruppen und zur Untersuchung von Korrelationen zwischen den Gruppen genutzt. Hierzu erfolgte ein anonymisierter Export aller relevanten Patientendaten als Excel-Datei und anschließender Konvertierung in SPSS zur statistischen Analyse.

Charité CED-Datenbank

Startseite	Neuer Patient	Patient suchen
------------	---------------	----------------

Sie sind hier: Startseite

Information Daten wurden gespeichert. (PID 333)

[Redacted]

Erfasste Basisdaten zum Patienten

[Redacted]	weiblich	Geb.: [Redacted] 1962
Erkrankung: MC	Erstdiagnose: 01.03.2004	SAP-PatNr: [Redacted]
Ausbreitung: <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation: terminales Ileum, • Verlauf: nicht strikturierend, nicht penetrierend. 	Abgesetzte Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab (von 07.10.2013 bis 31.03.2014 Grund: Primäres Therapieversagen) 	

Basisdaten

Erkrankung	Morbus Crohn
Erstdiagnose	01.03.2004
Symptombeginn	03.08.2003
Bekannte Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • art. Hypertonus • Sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <i>Faktor V-Leiden Mutation</i> <i>Z.n Lungenarterienembolie nachTVT 02/2010</i> <i>Eisenmangelanämie</i>
Bekannte Vormedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vormedikation bekannt
Vor-Operationen (nicht CED-bezogen)	Keine angegeben
Bekannte Risikofaktoren CED	<ul style="list-style-type: none"> • Familienanamnese: erstgradig • Nikotin
Befallsmuster	<u>Erkrankungsalter</u> 47 Jahre <u>Lokalisation</u> <ul style="list-style-type: none"> • L1: terminales Ileum <u>Verlauf</u> <ul style="list-style-type: none"> • B1: nicht strikturierend, nicht penetrierend
Steroide	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht angegeben, ob Steroide beim 1. Krankheitsschub erhalten

Daten Bearbeiten

Verläufe

Neuen Verlauf erfassen

Nr.	Datum	
1	11.12.2013	   

Abbildung 2: Beispiel Charité CED-Datenbank Basisdaten: Beispielhafter Basisdatensatz mit Dokumentation von grundlegenden klinischen Parametern von Patienten der CED-Sprechstunde. Alle hinterlegten Informationen können für Studienzwecke exportiert werden.

Verlaufsdaten vom 07.05.2014 für [REDACTED]

Zeigt die Verlaufsdaten für den Patienten.

[REDACTED]	weiblich	Geb.: [REDACTED]1962
Erkrankung: MC	Erstdiagnose: 01.03.2004	SAP-PatNr: [REDACTED]
Ausbreitung: <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation: terminales Ileum, • Verlauf: nicht striktierend, nicht penetrierend, 		Abgesetzte Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab (von 07.10.2013 bis 31.03.2014 Grund: Primäres Therapieversagen)

[Zurück zur Patientenansicht](#)

Verlauf

Datum	07.05.2014																		
Allgemeiner Kommentar	<p>S: Pt war in Havelhöhe wegen Schubes. Dort Beginn PSL-Therapie und 2 EK bei endoskopisch mittelgradiger COLitis. Weiterhin deutlich AZ-gemindert. Sonst keine Diarrhoe, kein Blut im Stuhl, keine Bauchschmerzen. Med. Clexane (statt Markumer derzeit), Bisoprolol, Bromahycin.</p> <p>O: Hb 8,4, Ferritin 5, CRP 6</p> <p>A: Remission unter PSL, ausgeprägte Eisenmangelanämie</p> <p>P: PSL reduzieren soweit wie möglich. Zahnextraktion am 2.6. 4 Wo später Beginn Infliximab. Heute und in 7 d Ferinject 700 mg iv über 60 min.</p>																		
BMI	<p>Gewicht: 55 kg, Größe: 170 cm</p> <p>BMI: 19.03 kg/m²</p>																		
Stoma	Nein																		
Aktivitätsindizes	<p><u>Harvey-Bradshaw-Index</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Allgemeinbefinden</td> <td>schlecht</td> </tr> <tr> <td>Bauchschmerzen</td> <td>keine</td> </tr> <tr> <td>Anzahl flüssiger Stühle</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Abdominelle Resistenz</td> <td>fraglich</td> </tr> <tr> <td>Komplikationen</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • keine angegeben </td> </tr> <tr> <td>HBI-Score</td> <td>3</td> </tr> </table>	Allgemeinbefinden	schlecht	Bauchschmerzen	keine	Anzahl flüssiger Stühle	0	Abdominelle Resistenz	fraglich	Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • keine angegeben 	HBI-Score	3						
Allgemeinbefinden	schlecht																		
Bauchschmerzen	keine																		
Anzahl flüssiger Stühle	0																		
Abdominelle Resistenz	fraglich																		
Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • keine angegeben 																		
HBI-Score	3																		
Medikation	<ul style="list-style-type: none"> • Steroide <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon p.o. <table border="1"> <tr> <td>Dosierung</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>seit</td> <td>10.04.2014</td> </tr> <tr> <td>abgesetzt?</td> <td>nein</td> </tr> </table> • Adalimumab <table border="1"> <tr> <td>Dosierung</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>Intervall</td> <td>14 d</td> </tr> <tr> <td>seit</td> <td>07.10.2013</td> </tr> <tr> <td>abgesetzt?</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Zeitpunkt des Absetzens:</td> <td>31.03.2014</td> </tr> <tr> <td>Grund</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Prim. Therapieversagen </td> </tr> </table> 	Dosierung	30 mg	seit	10.04.2014	abgesetzt?	nein	Dosierung	40 mg	Intervall	14 d	seit	07.10.2013	abgesetzt?	ja	Zeitpunkt des Absetzens:	31.03.2014	Grund	<ul style="list-style-type: none"> • Prim. Therapieversagen
Dosierung	30 mg																		
seit	10.04.2014																		
abgesetzt?	nein																		
Dosierung	40 mg																		
Intervall	14 d																		
seit	07.10.2013																		
abgesetzt?	ja																		
Zeitpunkt des Absetzens:	31.03.2014																		
Grund	<ul style="list-style-type: none"> • Prim. Therapieversagen 																		
Infektion unter Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Keine angegeben 																		

[Daten Bearbeiten](#) [Drucken](#)

Abbildung 3. Beispiel Charité CED-Datenbank Verlaufsdaten: Beispiel Verlaufsdatensatz der zusätzlich zum Basisdatensatz für jeden Patienten angelegt werden kann: Erlaubt die Dokumentation von weiteren klinischen CED-spezifischen Parametern. Alle hinterlegten Informationen können für Studienzwecke exportiert werden.

2.3 Eingangsfragebogen

Es wurde ein aus zwei Abschnitten bestehender Eingangsfragebogen im Rahmen der üblichen klinischen Routine der CED-Ambulanz verwendet: Der erste Abschnitt dient zur Erfassung des aktuellen Aktivitätsgrades der vorliegenden CED-Erkrankung. Diese Fragen sollten dem behandelnden Ambulanzzarzt eine erste Einschätzung über den aktuellen Zustand in Bezug auf die vorliegende Grunderkrankung des Patienten ermöglichen (**siehe Abb. 4**).

Eingangsfragebogen der CED-Ambulanz am Campus Benjamin Franklin

<p>M. Crohn:</p> <p><u>Zahl der flüssigen oder sehr weichen Stuhlgänge gestern</u> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p><u>Bauchschmerzen:</u></p> <p>Keine <input type="checkbox"/></p> <p>Leicht <input type="checkbox"/></p> <p>Mittelstark <input type="checkbox"/></p> <p>Stark <input type="checkbox"/></p> <p><u>Allgemeinzustand:</u></p> <p>Gut <input type="checkbox"/></p> <p>Beeinträchtigt <input type="checkbox"/></p> <p>Schlecht <input type="checkbox"/></p> <p>Sehr schlecht <input type="checkbox"/></p> <p>Unerträglich <input type="checkbox"/></p> <p><u>Entzündungszeichen außerhalb des Darmes:</u></p> <p>Gelenkschmerzen <input type="checkbox"/></p> <p>Augenentzündung <input type="checkbox"/></p> <p>Hautveränderung <input type="checkbox"/></p> <p>Schleimhautveränderung <input type="checkbox"/></p> <p>Neue Fistel <input type="checkbox"/></p> <p>Abszess <input type="checkbox"/></p>	<p>Colitis ulcerosa:</p> <p><u>Anzahl der Stuhlgänge/Tag:</u> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>Normal <input type="checkbox"/></p> <p>1-2 mehr als normal <input type="checkbox"/></p> <p>2-4 mehr als normal <input type="checkbox"/></p> <p>Mehr als 4 mal mehr als normal <input type="checkbox"/></p> <p><u>Blut im Stuhl sichtbar:</u></p> <p>Keines <input type="checkbox"/></p> <p>Bei weniger als der Hälfte der Stühle <input type="checkbox"/></p> <p>Bei der Hälfte und mehr der Stühle <input type="checkbox"/></p> <p>Zeitweise nur noch Blut <input type="checkbox"/></p>
<p>Allgemeine Fragen:</p> <p>- unabhängig von der Grunderkrankung -</p> <p>Haben Sie in den letzten 4 Wochen vermehrte Blässe ihrer Haut beobachtet? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Leiden Sie unter Müdigkeit, Lern- und/oder Konzentrationsschwäche? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><u>Trifft eines oder mehrere der folgenden Körperlichen Symptome auf Sie zu?</u></p> <p>vermehrter Haarausfall Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Brennende und/oder glatte Zunge Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Mundwinkelrhagaden Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine/Arme? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Verspüren Sie Missempfindungen der Beine/Arme wie Kribbeln, Stechen, Ziehen oder Schmerzen? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>

Abbildung 4. Eingangsfragebogen der CED-Ambulanz: Oberer Abschnitt: erfasst wird der Aktivitätsindex der jeweiligen CED (Morbus Crohn: Harvey-Bradshaw-Index, Colitis ulcerosa: Partial Mayo Score). Zweiter Abschnitt: 5 Fragen zu Symptomen des akuten Eisenmangels. 2 Fragen zu typischen Symptomen des Restless Legs Syndroms.

Der zweite Abschnitt besteht aus fünf Fragen zu akuten Symptomen des Eisenmangels und zwei Fragen zu Symptomen des Restless Legs Syndroms. Bei der Auswahl der Fragen nach Symptomen für einen Eisenmangel, wurde auf ein gängiges deutschsprachiges Standardwerk der Inneren Medizin zurückgegriffen⁴⁹. Eine weitere Recherche in der Literaturlatenbank Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) erfolgte, um evaluierte/etablierte Fragebögen zu einem Eisenmangel zu finden. Dabei konnten keine evaluierten Fragebögen gefunden werden. Es erfolgte die Festlegung auf folgende fünf Fragen (**siehe Abb. 4**):

- Haben Sie in den letzten 4 Wochen vermehrte Blässe Ihrer Haut beobachtet?
- Leiden Sie unter Müdigkeit, Lern- und/oder Konzentrationsschwäche?
- Trifft eines oder mehrere der folgenden körperlichen Symptome auf Sie zu?
 - o Vermehrter Haarausfall
 - o Brennende und/oder glatte Zunge
 - o Mundwinkelrhagaden

Die Fragen bezüglich der RLS-Symptomatik wurden zusammen mit den Kollegen der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin festgelegt (**siehe Abb. 4**). Die Auswahl der Fragen beziehen sich dabei auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie²⁵:

- Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine/Arme?
- Verspüren Sie Missempfindungen der Beine/Arme wie Kribbeln, Stechen, Ziehen oder Schmerzen?

Allen Patienten in der CED-Sprechstunde wurde dieser Eingangsfragebogen ausgehändigt mit der Bitte, diesen in der Wartezeit auszufüllen. Anschließend wurde der Fragebogen dem konsultierten Arzt vorgelegt. Bei Teilnahme an der Studie wurde der Eingangsfragebogen an den Studienarzt weitergeleitet.

2.4 Internistisches Screening für Restless Legs Syndrom

Das internistische Screening der Patientin erfolgte während der Sprechstundenvorstellung nach erfolgtem Ausfüllen des Fragebogens. Wurde eine der beiden Fragen zur RLS-Symptomatik bejaht, erfolgte eine Anamnese und klinische Untersuchung auf Symptome eines RLS. Anhand des Eingangsfragebogens, einer ausführlichen klinischen Untersuchung, der Anamnese und unter Berücksichtigung der essentiellen Diagnosekriterien des RLS⁵⁰, wurde die Verdachtsdiagnose RLS vom Internisten gestellt. Bei Stellung der Verdachtsdiagnose auf ein RLS erfolgte eine Terminvereinbarung für eine ambulante Vorstellung in der Bewegungssprechstunde der Neurologischen Klinik am Campus Benjamin Franklin.

Zusätzlich erfolgte bei Bejahung einer der 5 Eisenmangelfragen und negativer RLS-Anamnese, die Diagnostik eines Eisenmangels durch eine Blutentnahme (Bestimmung von Blutbild, Eisen, Transferrin). Im Falle eines Eisenmangels erfolgte eine Eisensubstitution nach gängiger klinischer Praxis. Alle Patienten ohne positives Screening auf ein RLS oder einen Eisenmangel wurden nicht weiter im Rahmen der Studie nachbeobachtet. Wurden Patienten jedoch zu einem späteren Termin in der CED-Sprechstunde mit neu aufgetretenen Symptomen vorstellig, erfolgte auch hier das oben erwähnte Prozedere.

2.5 Neurologische Diagnosestellung für Restless Legs Syndrom

Die neurologische Diagnostik erfolgte möglichst zeitnah bei gestellter Verdachtsdiagnose eines RLS durch einen Facharzt für Neurologie mit besonderer Expertise auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen. Die Termine werden in der Regel kurzfristig innerhalb von 1 – 4 Wochen vergeben. Darauffolgend stellten sich die Patienten ambulant bei den Kollegen der Neurologie zur RLS-Diagnostik vor. Innerhalb der ambulanten Vorstellung durchlaufen die Patienten zwei Untersuchungsabschnitte:

1. Abschnitt: Zunächst erfolgte eine neurologische Untersuchung durch einen Facharzt der Neurologie. Zur Diagnostik des RLS wurden die essentiellen Kriterien der internationalen RLS Study Group zugrunde gelegt (IRLSSG) (**Tab. 2**)⁵⁰. Ebenfalls dargestellt werden in **Tab. 2** die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), angelehnt an die diagnostischen Kriterien von Allen et al 2003²⁵. Die Leitlinien der DGN beinhalten dabei im Gegensatz zu den Kriterien der IRLSSG (fünf essentielle Kriterien) nur vier essentielle Kriterien zur Diagnostik.

Tabelle 2: Essentielle Kriterien zur Diagnostik des RLS aus den englischen und deutschen Leitlinien

Essentielle Kriterien zur Diagnostik des RLS gemäß IRLSSG (Englisch) ⁵⁰	Essentielle Kriterien zur Diagnostik des RLS gemäß DGN (Deutsch) ²⁵
<p>1. An urge to move the legs usually but not always accompanied by, or felt to be caused by, uncomfortable and unpleasant sensation in the legs.</p>	<p>1. Einen Bewegungsdrang der Beine, meist assoziiert mit sensiblen Störungen unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen,</p>
<p>2. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations, begin or worsen during periods of rest or inactivity.</p>	<p>2. Einen Bewegungsdrang der Beine der ausschließlich in Ruhe und Entspannung auftritt.</p>
<p>3. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement.</p>	<p>3. Einen Bewegungsdrang der Beine der durch Bewegung gebessert wird oder sistiert.</p>
<p>4. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night than during the day.</p>	<p>4. Eine zirkadiane Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht ist Teil der Erkrankung.</p>
<p>5. The occurrence of the above features is not solely accounted for symptoms primary to another medical or a behavioral condition.</p>	

RLS = Restless Legs Syndrom; IRLSSG = International Restless Legs Study Group; DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie

2. Abschnitt: Die Patienten werden anhand eines Fragebogens evaluiert (IRLS-Fragebogen, siehe unten) sowie eine Blutentnahme durchgeführt (**Tab. 4,5**). Nach Abschluss der neurologischen Diagnostik wurden den Studienärzten der CED-Sprechstunde die Ergebnisse schriftlich in Form eines Arztbriefes übermittelt. Bei Vorliegen eines Eisenmangels erfolgte zeitnah eine ambulante Wiedervorstellung der Patienten zur Eisensubstitution in der CED-Ambulanz. Nach erfolgter Eisensubstitution wurde eine Wiedervorstellung in der neurologischen RLS-Sprechstunde nach 4 bzw. nach 11 Wochen vereinbart. An beiden Terminen erfolgt das Prozedere nach den oben erläuterten Untersuchungsabschnitten. In Woche 4 und 11 wurde jedoch von einer Blutentnahme zur weiteren Eisenkontrolle und Substitution abgesehen.

Um den Schweregrad des RLS zu determinieren, wurde die „International Restless Legs Severity Scale“ (IRLS) als Fragebogen eingesetzt ⁵¹. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 10 Items, mit jeweils 5 abstufenden Antwortmöglichkeiten und einem dazu zugeordneten Punktesystem von 0 - 5. Die Fragen beziehen sich auf die essentiellen Diagnosekriterien des RLS sowie zwei Fragen zur Lebensqualität. Insgesamt ist eine Gesamtpunktzahl (Score) von 0 – 40 Punkten möglich.

Nachfolgend wird in dieser Arbeit für die erreichte Gesamtpunktzahl des IRLS-Fragebogens der Begriff „IRLS Score“ verwendet.

Anhand des erreichten IRLS Scores können 5 Schweregrade des RLS differenziert werden (**Tab. 3**). Der IRLS-Fragebogen wurde jeweils vor Eisensubstitution, als auch in den Nachfolgeuntersuchungen zur Verlaufsdokumentation durch den Untersucher abgefragt und ausgefüllt.

Tabelle 3: IRLS Schweregrad

IRLS Score	Schweregrad
0	kein RLS
1 – 10	mildes RLS
11 – 20	mittelgradiges RLS
21 – 30	schweres RLS
31 – 40	sehr schweres RLS

IRLS = International Restless Legs Severity Scale, RLS = Restless Legs Syndrom

2.6 Klinisch relevantes Restless Legs Syndrom

Anhand von zwei epidemiologischen Studien wurde von einer Expertengruppe eine Subgruppe von klinisch relevantem RLS definiert (sog. „RLS sufferers“) ^{22,52}. Diese Subgruppe beschreibt Patienten, welche eine deutliche Symptomatik aufweisen und in der Regel einer

(medikamentösen-) therapeutischen Intervention bedürfen. Definiert werden diese als Patienten mit Symptomen \geq zweimal wöchentlich und mindestens mittelgradig schwerer Ausprägungsform gemäß der IRLS. Der IRLS-Fragebogen wurde zur Identifizierung von Patienten mit klinisch relevantem RLS genutzt.

2.7 Laboruntersuchung und Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Substitution

Bei der Entnahme von Blut wurde die peripher venöse Blutentnahme gewählt. Für das internistische Screening wurden die in **Tab. 4** angegebenen Laborparameter bestimmt.

Beim neurologischen Screening wurden zusätzlich noch die in **Tab. 5** angegebenen Werte erhoben. Die Werte für einen Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäuremangel wurden anhand der Normwerte nach den Laborstandards des CBF Präsenzlabor der Charité Universitätsmedizin Berlin festgelegt:

Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH
 Laboratoriumsmedizin CBF Präsenzlabor
 Hindenburgdamm 30
 12200 Berlin

Tabelle 4: Labor internistisches Screening:

Laborparameter	Maßeinheit	Unterer Grenzwert
Eisen	$\mu\text{mol/l}$	5,8
Transferrin	g/l	2
Transferrinsättigung	%	15
Hb	g/dl	12
MCV	fl	80
MCH	pg	27

Hb = Hämoglobin, MCV = mean corpuscular volume; MCH = mean corpuscular haemoglobin

Tabelle 5: Erweitertes Labor bei neurologischem Screening

Laborparameter	Maßeinheit	Unterer Grenzwert
Folsäure	$\mu\text{g/dl}$	4,6
Cyanocobalamin	ng/l	191
Methylmalonsäure	$\mu\text{g/l}$	> 32

Blutentnahmen zur Laborkontrolle auf akuten Eisenmangel erfolgten im Rahmen des internistischen Screenings. Bei positiver Beantwortung einer der 5 Fragen zu Symptomen eines akuten Eisenmangels (siehe Abschnitt 2.3), erfolgte anschließend eine Blutentnahme. Die Blutentnahme beim neurologischen Screening erfolgte routinemäßig bei der Erstvorstellung der Patienten in der RLS-Sprechstunde. Als manifesten Eisenmangel mit Substitutionsbedarf wurde eine Transferrinsättigung von < 15% im Serum festgelegt.

Die Eisensubstitution erfolgte ambulant in der Gastroenterologischen Hochschulambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Der Eisensubstitutionsbedarf wurde mithilfe der Ganzoni-Formel berechnet⁵³:

Gesamteisendefizit (mg) = Körpergewicht (KG) in kg × (Soll-Hb – Ist-Hb) (g/dl) × 2,4 + Reserveeisen (500 mg).

Die Substitution von Folsäure erfolgte oral mittels 5 mg per os / Tag. Eine Substitution von Vitamin B12 erfolgte mittels Cyanocobalamin initial einmalig 2000 µg, dann 1000 µg alle 4 Wochen intramuskulär.

2.8 Verlaufsbeobachtung nach Substitution

Die Verlaufsbeobachtung wurde in Woche 4 und 11 nach erfolgter Eisensubstitution durchgeführt. Es erfolgte eine neurologische Wiedervorstellung mit Untersuchung (siehe Abschnitt 2.5) und erneuter Erhebung des IRLS-Fragebogens zur Verlaufsbeobachtung.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der SPSS Software Package (IBM SPSS Statistics für Windows V. 23). Kategoriale Daten (**Tab. 6,7,8**) wurden mithilfe des X²-Test oder dem exakten Test nach Fisher analysiert. Für nicht normalverteilte Daten (**Tab. 9, 10,12**) wurden nicht-parametrische Testverfahren angewendet: Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Eine (univariate-) lineare Regression (**Tab. 11**) wurde durchgeführt für die abhängige Variable IRLS-Score. Als mögliche assoziierte unabhängige Variablen wurden Alter, CED-Erkrankungsdauer und Geschlecht verwendet. Abschließend wurde mit diesen Parametern eine multivariate lineare Regression durchgeführt. Angegeben wurden dabei der nicht standardisierte Koeffizient (B) mit dem 95% Konfidenzintervall, der

standardisierte Koeffizient (β), p-Werte und das Bestimmtheitsmaß R^2 und korrigiertes R^2 . Die Ergebnisse der statistischen Verfahren wurden ab einem $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik – Studienablauf

Insgesamt wurden 353 CED-Patienten in die Studie aufgenommen. 63,5% (n=224) der Patienten hatten einen Morbus Crohn (MC), 35,4% (n=125) eine Colitis ulcerosa (CU) und 1,1% (n=4) der Patienten hatten eine unklassifizierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED-U) (**siehe Abb. 5**). In der Gesamt-Kohorte waren 53,5% (n=189) Frauen und 46,5% (n=164) Männer. Bei MC waren 57,6% (n=129) Frauen und 42,4% (n=95) Männer. Bei CU waren 47,2% (n=59) Frauen und 52,8% (n=66) Männer.

In der klinischen Untersuchung durch einen Internisten wurde bei 12,9% (n=29) der MC-Patienten der Verdacht auf ein RLS gestellt und konnte in 72,4% (n=21) der Fälle durch einen Facharzt für Neurologie bestätigt werden. Bei CU wurde bei 13,6% (n=17) der Patienten der Verdacht auf RLS gestellt und in 58,8% (n=10) der Fälle neurologisch bestätigt. Als häufigste primäre neurologische Differentialdiagnose wurde eine Polyneuropathie (n=5) diagnostiziert. In allen anderen Fällen konnte eine primäre neurologische Ursache für die Symptome zunächst ausgeschlossen werden. Als weitere mögliche Ursachen für die RLS-ähnliche Symptomatik wurden Sensibilitätsstörungen, am ehesten im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie vermutet. Des Weiteren wurden Hyperaktivität als mögliche medikamentöse Nebenwirkung oder eine allgemeine Insomnie diskutiert. Eine eindeutige Diagnose konnte jedoch nicht gestellt werden und wurde daher in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

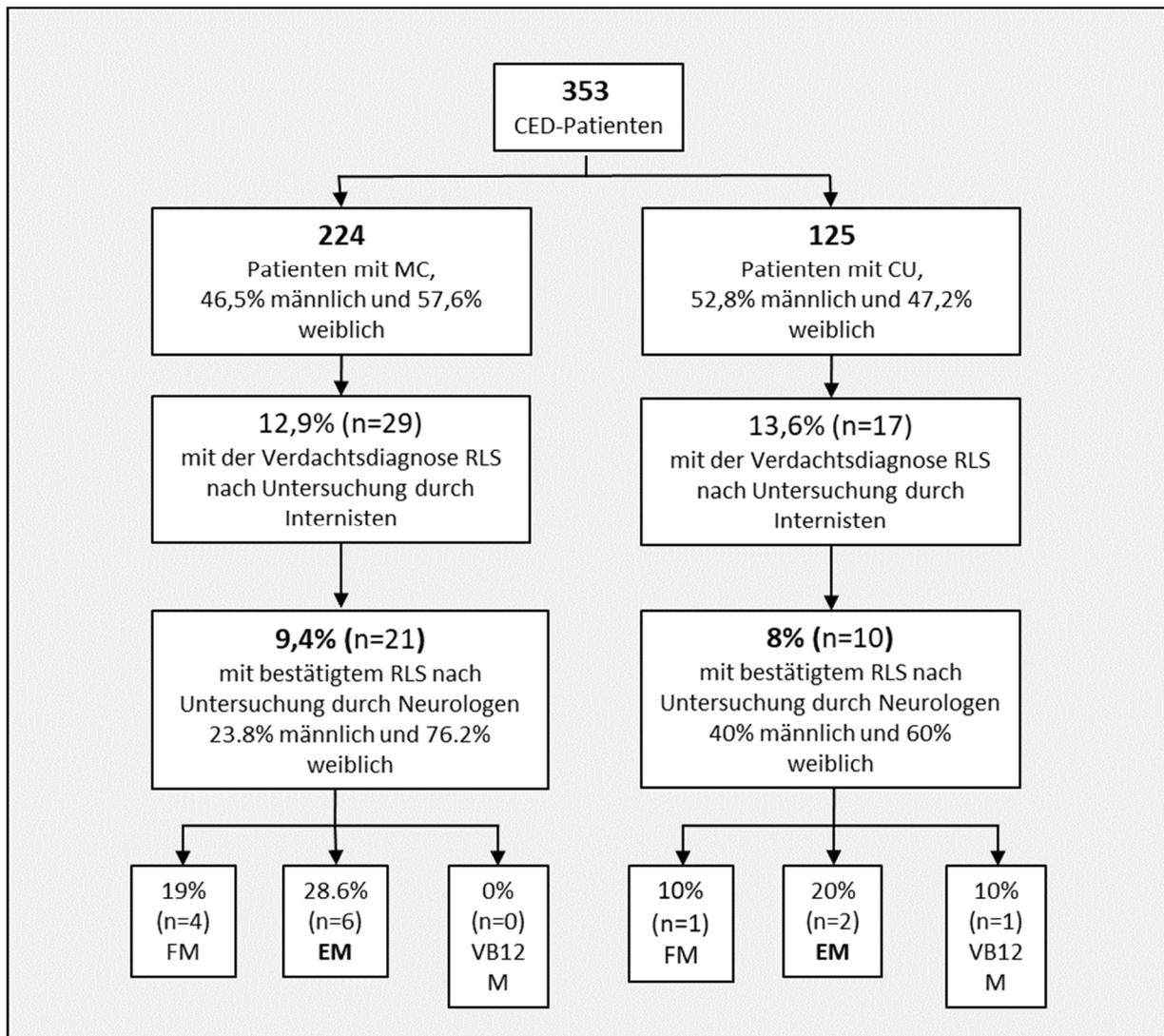


Abbildung 5: Study Workflow adaptiert nach Veröffentlichung ⁵⁴: 353 Patienten insgesamt durchliefen das Screeningverfahren auf RLS-Symptome. Patienten mit typischen Symptomen wurden anschließend einem Neurologen vorgestellt und die Verdachtsdiagnose bestätigt oder ausgeschlossen. Dabei erfolgte eine Blutentnahme mit der Fragestellung nach einem Mangelsyndrom für Eisen (EM), Folsäure (FM) und/oder Vitamin B12 (VB12M). Nicht dargestellt sind 4 Patienten mit der Diagnose einer unspezifischen Colitis, ohne Verdachtsdiagnose auf ein RLS. RLS = Restless Legs Syndrom

3.2 Prävalenz des Restless Legs Syndrom und Mangelsyndrome

Insgesamt konnte bei 8,8% (n=31) aller CED-Patienten ein RLS diagnostiziert werden. Bei MC zeigte sich eine Prävalenz von 9,3% (n=21) und eine Prävalenz von 8% (n=10) bei CU. Von diesen Patienten hatten 38,7% (n=12, MC=9; CU=3) ein Mangelsyndrom im Sinne eines Eisenmangels (EM), Folsäuremangels (FM) und/oder Vitamin B12-Mangels (VB12M). Unter den CED-Patienten mit RLS konnte am häufigsten EM bei 25,8% (n=8) der Fälle nachgewiesen werden. FM wurde bei 16,1% (n=5) und VB12M bei 3,2% (n=1) festgestellt. Bei einem Patienten wurde ein kombinierter EM und FM, bei einem anderen Patienten EM und VB12M

festgestellt. Mit 71% (n=22) war die Mehrzahl aller RLS-Patienten weiblichen Geschlechts, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,42 Exakter Test nach Fisher).

In der klinischen Untergruppe der sog. „RLS-Sufferer“ (Patienten mit Symptomen \geq zweimal wöchentlich und mindestens mittelgradig schwerer Ausprägungsform gemäß IRLS), zeigte sich eine Prävalenz von 7,1% (n=16) für MC und 4,8% (n=6) für CU. Demnach ergab sich eine Gesamtprävalenz für klinisch relevantes RLS bei CED von 6,2% (n=22).

3.3 Patienten mit und ohne Restless Legs Syndrom: Klinische Parameter

Innerhalb der Gesamtkohorte von 353 CED-Patienten wurden zwei Hauptkohorten von Patienten gebildet und analysiert (**Tab. 6**):

Zunächst konnte grundsätzlich zwischen einer RLS negativen Kohorte (RLS-) (n=322) und einer RLS positiven Kohorte (RLS+) (n=31) unterschieden werden.

Innerhalb der RLS negative Kohorte wurde bei 140 Patienten der Eisenstatus mittels Bestimmung der Transferrinsättigung erfasst. Bei 31,4% (n=44) konnte ein Eisenmangel laborchemisch nachgewiesen werden. Innerhalb der RLS positiven Kohorte (n=31) wurde bei 25,8% (n=8) laborchemisch ein Eisenmangel diagnostiziert.

Die Indikation zur Bestimmung des Eisenstatus wurde durch den Eingangsfragebogen gestellt. Nach 140 Patienten wurde dieses Screeningverfahren jedoch aufgrund von unzureichender Spezifität und Sensitivität abgebrochen. Die Ergebnisse dazu werden in einer anderen Promotion thematisiert und daher hier nicht weiter dargestellt.

Mithilfe der beschriebenen CED-Datenbank wurden klinische Parameter zu allen Patientengruppen erfasst und anschließend miteinander verglichen und statistisch analysiert. Klinische Grundparameter waren Geschlecht, Alter, bisherige Erkrankungsdauer an der CED und der BMI. Bei den zwei Hauptkohorten (RLS- versus RLS+) wurden noch die Risikofaktoren (Pille, Nikotin und positive Familienanamnese) und Vorerkrankungen verglichen.

Es konnte für den Parameter Geschlecht ein voller Datensatz für alle 353 Patienten erhoben werden. Bei den Männern wurde hier eine Prävalenz von 5,8% (n=9) und bei den Frauen von 13,2% (n=22) ermittelt. Dabei zeigte sich eine Tendenz von weniger Männern in der Gruppe der RLS+ Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Für die Parameter Alter (n=347), Erkrankungsdauer an der CED (n=304) und BMI (n=285) konnten keine vollständigen Datensätze von allen teilnehmenden Patienten erhoben werden. Für die kleinere Kohorte der RLS+ Patienten konnten alle Daten erhoben werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten (**Tab. 6**). Auch beim BMI wurde eine gleichmäßige Verteilung in beiden Kohorten, RLS+ und RLS-, mit der Mehrheit der Patienten im normalgewichtigen Bereich gemäß BMI nachgewiesen (RLS-: 51,2% vs. RLS+: 45,2%).

Für die Parameter Risikofaktoren und Vorerkrankungen konnten aus der Datenbank für alle 353 Patienten vollständige Daten erhoben werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gesehen (**Tab. 6**). Unter den Vorerkrankungen wurde arterielle Hypertonie als häufigste Vorerkrankung innerhalb beider Gruppen identifiziert (RLS-: 10,2% vs. RLS+: 12,9%)

Tabelle 6: Klinische Parameter zwischen allen RLS-positiven und RLS-negativen Patienten

Klinische Parameter		Patientenanzahl gesamt	RLS-	RLS+	p-Wert
Geschlecht		N = 353	N = 322 (91,2%)	N = 31 (8,8%)	
	Männlich		155 (48,1)	9 (29)	,042(x ²)
	Weiblich		167 (51,9)	22 (71)	
Alter		347	316	31	
	< 45		185 (58,5)	15 (48,4)	
	≥ 45		131 (41,5)	16 (51,6)	
Erkrankungsjahre CED		304	273	31	0,170(x ²)
	≤ 1		9 (3,3)	1 (3,2)	
	2 – 5		56 (20,5)	11 (35,5)	
	6 – 10		68 (24,9)	5 (16,1)	
	11 – 15		64 (23,4)	4 (12,9)	
	16 – 20		25 (9,2)	1 (3,2)	
	21+		51 (18,7)	9 (29)	
BMI		285	254	31	0,353(x ²)
	Untergewicht		16 (6,3)	1 (3,2)	
	Normalgewicht		130 (51,2)	14 (45,2)	
	Übergewicht		70 (27,6)	10 (32,3)	
	Adipositas I°		30 (11,8)	3 (9,7)	
	Adipositas II°		5 (2)	1 (3,2)	
	Adipositas III°		3 (1,2)	2 (6,5)	
Risikofaktoren		353	322	31	
Pille	+		4 (1,2)	0 (0)	
	-		318 (98,8)	31 (100)	,533(F)
Nikotin	+		37 (11,5)	3 (9,7)	
	-		285 (88,5)	28 (90,3)	1,0 (F)

Familienanamnese	+		5 (1,6)	1 (3,2)	
	-		317 (98,4)	30 (96,8)	,426(F)
Vorerkrankungen		353			
Malignome	+		5 (1,6)	2 (6,5)	,119(F)
	-		317 (98,4)	29 (93,5)	
Autoimmun (CED-unabhängig)	+		17 (5,3)	1 (3,2)	1,0(F)
	-		305 (94,7)	30 (96,8)	
Depression	+		11 (3,4)	1 (96,8)	1,0(F)
	-		311 (96,6)	30 (3,2)	
KHK	+		3 (0,9)	1 (3,2)	,309(F)
	-		319 (99,1)	30 (96,8)	
Osteoporose	+		5 (1,6)	1 (3,2)	,426(F)
	-		317 (98,4)	30 (96,8)	
Arterielle Hypertonie	+		33 (10,2)	4 (12,9)	,550(F)
	-		289 (89,9)	27 (87,1)	
Diabetes	+		5 (1,6)	0 (0)	1,0(F)
	-		317 (98,4)	31 (100)	

N = Anzahl Patienten; In den Klammern werden jeweils die Prozente angegeben; X^2 = Chi-Quadrat-Test; F = Exakten Test nach Fisher; BMI = Body-Mass-Index; CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; KHK = Koronare Herzkrankheit; RLS = Restless Legs Syndrom

3.4 Restless Legs Syndrom negativ: Klinische Parameter mit und ohne Eisenmangel

Von 353 Patienten wurde 140 Patienten ohne RLS auf einen Eisenmangel untersucht und anschließend eine Eisenmangel-positive (EM+) und Eisenmangel-negative (EM-) Gruppe gebildet und analysiert (**Tab. 7**). Diese Gruppen wurden als Kontrollgruppen gebildet, um klinische Parameter zu identifizieren, welche möglicherweise verstärkt mit einem Eisenmangel assoziiert sind und somit nicht alleinig auf ein RLS zurückzuführen sind. Dabei konnten vollständige Datensätze nur für den Parameter Geschlecht erhoben werden. Bei der Erkrankungsdauer zeigte sich eine schwache Tendenz zu einer längeren Erkrankungsdauer (16 Jahre oder länger) in der Gruppe EM- (EM-: 37,6% vs. EM+: 14,3%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Alle weiteren klinischen Parameter zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7: Klinische Parameter zwischen RLS-negativen Patienten mit und ohne Eisenmangel

Klinische Parameter		Patientenanzahl gesamt	RLS- EM-	RLS- EM+	p-Wert (x ²)
		N = 140	N = 96 (68,6%)	N = 44 (31,4%)	
Geschlecht		140	96	44	0,786 (x ²)
	Männlich		46 (47,9)	20 (45,5)	
	Weiblich		50 (52,1)	24 (54,5)	
Alter		136	94	42	0,142 (x ²)
	< 45		50 (53,2)	28 (66,7)	
	≥ 45		44 (46,8)	14 (33,3)	
Erkrankungsdauer der CED in Jahren		120	85	35	0,179 (x ²)
	≤ 1		1 (1,2)	1 (2,9)	
	2 – 5		20 (23,5)	11 (31,4)	
	6 – 10		17 (20)	7 (20)	
	11 – 15		15 (17,6)	11 (31,4)	
	16 – 20		11 (12,9)	2 (5,7)	
	21+		21 (24,7)	3 (8,6)	
BMI		110	77	33	0,277 (x ²)
	Untergewicht		6 (7,8)	2 (6,1)	
	Normalgewicht		36 (46,8)	22 (66,7)	
	Übergewicht		27 (35,1)	5 (15,2)	
	Adipositas I°		6 (7,8)	4 (12,1)	
	Adipositas II°		1 (1,3)	0 (0)	
	Adipositas III°		1 (1,3)	0 (0)	

N = Anzahl Patienten; In den Klammern werden jeweils die Prozente angegeben; X² = Chi-Quadrat-Test; F = Exakter Test nach Fisher; BMI = Body-Mass-Index; CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; RLS = Restless Legs Syndrom; EM = Eisenmangel.

3.5 Restless Legs Syndrom positiv: Klinische Parameter mit ohne Eisenmangel

Es konnte bei allen RLS+ Patienten (n=31) vollständige Datensätze erhoben werden (**Tab. 8**). Es wurden die beiden Kohorten RLS+ EM+ und RLS+ EM- verglichen. Beim Parameter Geschlecht zeigte sich in der RLS+ EM+ Gruppe eine Tendenz zu einem deutlich geringeren Anteil an Männern, jedoch ohne statistische Signifikanz. Alle weiteren Parameter ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Klinische Parameter zwischen RLS-positiven Patienten mit und ohne Eisenmangel

Klinische Parameter		RLS+ EM-	RLS+ EM+	p-Wert
Patientenanzahl = n		n=23 (74,2%)	n=8 (25,8%)	
Geschlecht				
	Männlich	8 (88,9)	1 (11,1)	0,379(x ²)
	Weiblich	15 (68,2)	7 (31,8)	
Alter				
	< 45	10 (66,7)	5 (33,3)	0,433(x ²)
	≥ 45	13 (81,3)	3 (18,8)	
Erkrankungsdauer der CED in Jahren				0,444 (x ²)
	≤ 1	1 (4,3)	0 (0)	
	2 – 5	8 (34,8)	3 (37,5)	
	6 – 10	3 (13)	2 (25)	
	11 – 15	3 (13)	1 (12,5)	
	16 – 20	0 (0)	1 (12,5)	
	21+	8 (34,8)	1 (12,5)	
BMI				
	Untergewicht	1 (4,3)	0 (0)	0,232 (x ²)
	Normalgewicht	11 (47,8)	3 (37,5)	
	Übergewicht	8 (34,8)	2 (25)	
	Adipositas I°	1 (4,3)	2 (25)	
	Adipositas II°	0 (0)	1 (12,5)	
	Adipositas III°	2 (8,7)	0 (0)	

n = Anzahl Patienten; Prozent in den Klammern jeweils auf die Patientengruppe angegeben; X² = Chi-Quadrat-Test; F = Exakten Test nach Fisher; BMI = Body-Mass-Index; CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; RLS = Restless Legs Syndrom; EM = Eisenmangel

3.6 Vergleich zwischen allen Patientengruppen

Es erfolgte der Vergleich aller vier gebildeten Kohorten (RLS– EM–; RLS– EM+; RLS+ EM–; RLS+ EM+) (**Tab. 9**). Für die Parameter Geschlecht und Alter wurde ein Chi-Quadratstest durchgeführte und ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen allen vier Gruppen. Erkrankungsdauer der CED und BMI wurden mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht und zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 9: Statistische Analyse von klinischen Parametern aller 4 Patientengruppen

	RLS– EM–	RLS– EM+	RLS+ EM–	RLS+ EM+	p-Werte
Geschlecht	Werte aus Tabelle 7		Werte aus Tabelle 8		0,199 (χ^2)
Alter					0,281 (χ^2)
Erkrankungsjahre CED					0,288 (K-W)
BMI					0,283 (K-W)

Statistische Auswertung der klinischen Parameter zwischen den 4 Patientengruppen aus Tabelle 7 und 8; Übersichtshalber wurden die Werte aus den jeweiligen Tabellen nicht nochmal dargestellt; χ^2 = Chi-Quadrat-Test; K-W = Kruskal-Wallis-Test; F = Exakten Test nach Fisher; BMI = Body-Mass-Index; CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; RLS = Restless Legs Syndrom; EM = Eisenmangel

3.7 Schweregrad des Restless Legs Syndrom anhand der International Restless Leg Severity Scale

Über die Hälfte (54,8% (n=17)) aller RLS Patienten (n=31) zeigte einen IRLS Score von 11-20, was einem mittelgradig schwerem RLS entspricht. Bei 25,8% (n=8) wurde ein IRLS Score von 21-30 (schwerem RLS) und bei 3,2% (n=1) ein Score von 31-40 (sehr schweres RLS) ermittelt. 16,1% (n=5) zeigten lediglich einen IRLS Score von 1-10 (mildes RLS).

Krankheitsspezifisch präsentierte sich die Mehrheit der MC Patienten mit mittelgradig schwerem RLS (61,9%; n=13). Bei CU zeigten sich 40% (n=4) mit mittelgradig schwerem und weitere 40% (n=4) mit schwerem bis sehr schwerem RLS. Insgesamt zeigte sich eine Tendenz zur etwas stärkeren Ausprägung von RLS-Symptomen bei Patienten mit CU (**Abb. 6A**), welche sich jedoch als nicht statistisch signifikant erwies.

3.8 Zusammenhänge zwischen Schweregrad des Restless Legs Syndrom und klinischen Charakteristika bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung

Um die klinischen Auswirkungen eines RLS bei CED-Patienten besser einschätzen zu können und um mögliche Korrelationen zu klinischen Parametern zu erkennen, wurde analysiert ob Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad des RLS (anhand des IRLS Scores) und klinischen Parametern bestehen. Es erfolgte die statistische Auswertung des IRLS Scores im Verhältnis zu Subtyp von CED-Erkrankungen, Alter, Geschlecht, Erkrankungslokalisierung, Verlauf und Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel (**Tab. 10**). Signifikante Unterschiede in der Ausprägung des RLS wurden besonders in Bezug auf Geschlecht und Alter gesehen.

Weibliche Patientinnen zeigten im Vergleich zu männlichen Patienten einen signifikant erhöhten IRLS Score ($p=0,01$) (**Abb. 6B**) (Minimum des IRLS Score 0; Maximum 40; siehe auch **Tab. 3** zur Einteilung der Schweregrade). Beim Vergleich der Mittelwerte unterschieden sich beide Gruppen bei der Ausprägung des Schweregrades (19,1 (mittelgradig) vs. 9,9 (mild) IRLS-Punkte) um eine Schweregrad-Stufe. In der klassifizierten Darstellungsform des IRLS zeigte sich für Frauen somit eine Verteilung von 59,1% ($n=13$) mit mittelgradigen Symptomen und 40,1% ($n=9$) mit schweren bis sehr schweren Symptomen. Bei den Männern hingegen präsentierte sich die Mehrheit mit (44,4% ($n=4$)) milden Symptomen und es gab keine männlichen Patienten mit schweren oder sehr schweren Symptomen.

Beim Alter der Patienten wurden zwei Gruppen gebildet mit Patienten unter 45 Jahren (early-onset RLS ($n=16$)) und Patienten über 45 Jahren (late-onset RLS ($n=16$)). Die Gruppe der Patienten über 45 Jahre (≥ 45 Jahre) zeigten einen signifikant höheren IRLS Score als die Patienten der Gruppe unter 45 Jahre (< 45 Jahre; $p=0,024$) (**Abb. 6C**). Bei den Mittelwerten (< 45 Jahre = 12,9 vs. ≥ 45 Jahre = 19,7) befanden sich beide Gruppen insgesamt im Bereich eines mittelgradig schweren RLS entsprechend der Einteilung des IRLS Score. In der klassifizierten Darstellungsform präsentierte sich die Mehrheit der Gruppe < 45 Jahre mit 60% ($n=9$) im mittelgradig schweren RLS-Bereich und 13,3% ($n=2$) im schweren Bereich. Bei der Gruppe ≥ 45 Jahre zeigte die Mehrheit mit 50% ($n=8$) ebenfalls ein mittelgradig schweres RLS, jedoch mit 43,7% ($n=7$) deutlich mehr Patienten mit schwerem bis sehr schwerem RLS als in der Gruppe < 45 Jahre.

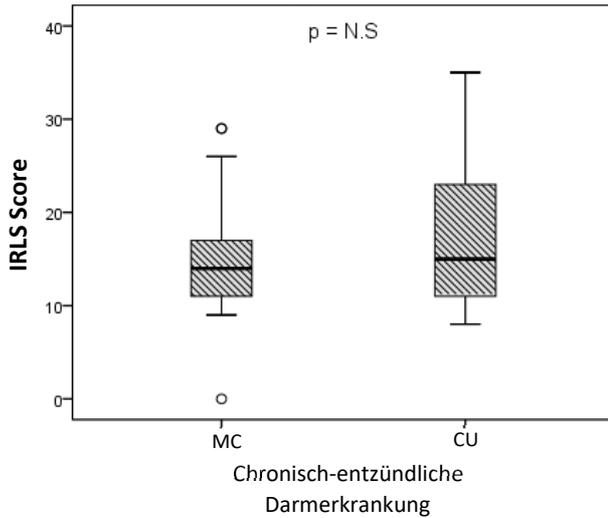
Bei den Mangelsyndromen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrades des RLS gefunden werden. Es wurden dabei immer zwei Gruppen innerhalb der RLS Kohorte unterschieden. Jeweils eine Gruppe von Patienten mit und eine Gruppe ohne Mangelsyndrom. Beim VB12M wurde aufgrund unzureichender Datenmenge auf eine statistische Analyse verzichtet. Gleichmaßen konnten für die Erkrankungslokalisation (nur bei MC), Verlauf (nur bei MC) und Ausbreitung (nur bei CU) keine statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ermittelt werden (**Tab. 10**).

Tabelle 10: IRLS Scores in Abhängigkeit zu klinischen Charakteristika bei CED-Patienten adaptiert nach Veröffentlichung⁵⁴

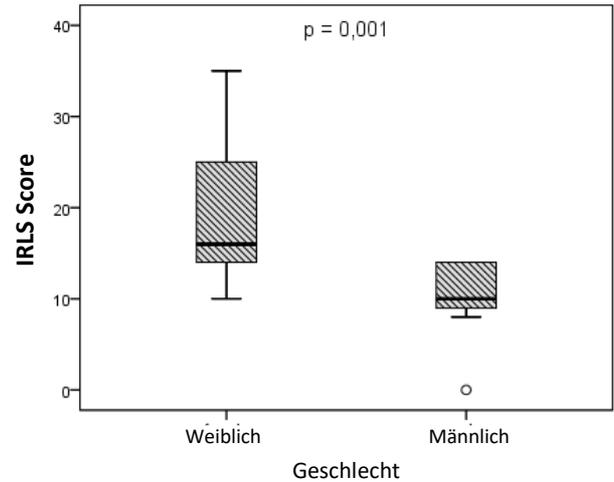
		N Patienten (%)	Mittelwert & SD IRLS Score	p-Wert
Morbus Crohn		21 (67,7)	15,8 (± 7,2)	ns
Colitis ulcerosa		10 (32,3)	17,9 (± 9,2)	
Geschlecht:	männlich	9 (29,0)	9,9 (± 4,4)	0,001
	weiblich	22 (71,0)	19,1 (± 7,3)	
Alter	< 45	15 (48,4)	12,9 (± 5,7)	0,024
	≥ 45	16 (51,6)	19,7 (± 8,2)	
Eisenstatus	EM +	8 (25,8)	14 (± 8,3)	ns
	EM –	23 (74,2)	15,5 (± 6,7)	
Folsäurestatus	FM +	5 (19,3)	17,6 (± 9,3)	ns
	FM –	26 (80,7)	16,2 (± 7,7)	
Vitamin B12 Status	VB12M +	1 (3,2)	N/A	
	VB12M –	30 (96,8)	N/A	
MC Lokalisation				
L1	terminales Ileum	5 (23,8)	10,6 (± 6,4)	*ns
L2	Kolon	4 (19,1)	19,2 (± 8,7)	
L3	Ileokolon	8 (38,1)	17 (± 6,6)	
L4	oberer Gastrointestinaltrakt	4 (19,1)	16,3 (± 7,1)	
MC Krankheitsverhalten				
B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend	9 (37,5)	18,2 (± 5,4)	*ns
B2	strikturierend	7 (29,2)	14,3 (± 6,9)	
B3	penetrierend	3 (12,5)	9,3 (± 8,3)	
p	perianal penetrierend	5 (20,8)	16,6 (± 7,3)	
CU Ausdehnung				
E1	Proktitis	4 (40,0)	13,5 (± 6,4)	*ns
E2	Linksseitenkolitis	2 (20,0)	15 (± 1,4)	
E3	Pankolitis	4 (40,0)	20 (± 10,8)	

Unterschiede des IRLS-Score in Abhängigkeit von Art der CED, dem Geschlecht, Alter, begleitendem Mangelsyndrom, sowie Lokalisations- und Krankheitsverhalten/Ausdehnung der CED gemäß der Montreal-Klassifikation; p-Werte basierend auf Mann-Whitney-U Test; * basierend auf Kruskal-Wallis Test; Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit $p < 0,05$ definiert; ns = nicht statistisch signifikant; N = Anzahl; N/A = nicht angegeben; SD = Standardabweichung; EM+ = Eisenmangel; EM- = Kein Eisenmangel; FM+ = Folsäuremangel; FM- = kein Folsäuremangel; VB12M+ = Vitamin B12-Mangel; VB12M- = Kein Vitamin B12-Mangel; MC = Morbus Crohn; CU = Colitis ulcerosa; Montreal-Klassifikation: L = Location; B = Behaviour, E = Extent

A: IRLS Score in Abhängigkeit der Grunderkrankung



B: IRLS Score in Abhängigkeit des Geschlechts



C: IRLS Score in Abhängigkeit des Alters:

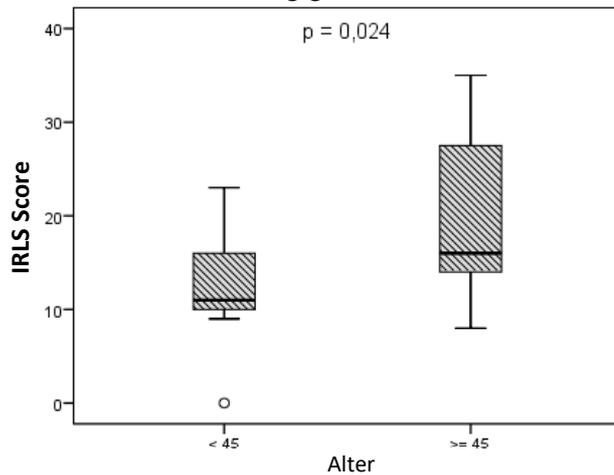


Abbildung 6: Zusammenhänge des IRLS Score zu Charakteristika von CED-Patienten adaptiert nach Veröffentlichung⁵⁴: A: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem RLS-Schweregrad und dem Typ der CED. B: Bei Frauen zeigten sich signifikant höhere IRLS Scores als bei Männern und demnach ein höherer Schweregrad des RLS. C: Patienten älter als 45 Jahre zeigten signifikant erhöhte IRLS Scores im Vergleich zu Patientin niedrigeren Alters. A-C: Die Boxen werden oben durch das obere (75%) und untere (25%) Quartil begrenzt. Die horizontale Linie in der Box repräsentiert den Mittelwert. Die Horizontalen Linien ganz oben und unten außerhalb der Box repräsentieren das Maximum und Minimum. p = statistische Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ basierend auf dem Mann-Whitney-U Test; N.S = nicht statistisch signifikant; IRLS = International Restless Legs Severity Scale; MC = Morbus Crohn; CU = Colitis ulcerosa

3.9 Lineare Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

Zur besseren Interpretation und Einordnung der Ergebnisse erfolgte die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse für die Prädiktoren Alter, Geschlecht sowie Erkrankungsdauer der CED in Bezug auf die abhängige Variable IRLS Score. Es erfolgte zunächst getrennt die Durchführung einer univariablen Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer der CED. Anschließend erfolgte eine multivariable Regressionsanalyse mit den oben genannten Parametern (**Tab. 11**). Im univariablen Modell zeigte sich Alter als ein möglicher Einflussfaktor für einen Anstieg des IRLS Score mit einem B-Koeffizienten von 0,215 (95% CI: 0,05 – 0,38) und einem weiterhin beständigen B-Koeffizienten von 0,47 (95%CI: 0,05 – 0,40) im multivariablen Modell. Demnach steigt der IRLS Score mit jedem weiteren Lebensjahr um 0,47 Punkte. Die Erkrankungsdauer der CED zeigte im univariablen Modell nur einen schwachen Zusammenhang von 0,028 (95%CI: -0,2 - 0,26) und im multivariablen Modell sogar einen negativen Wert von -0,193 (95%CI: -0,4 - 0,02). Beim Geschlecht ergab sich jedoch wieder ein starker Zusammenhang zum IRLS Score, sowohl im univariablen Modell mit einem B-Koeffizienten von 9,25 (CI95%: 3,8-14,7), als auch im multivariablen Modell von 7,60 (CI95%: 2,3 – 12,9). Demnach haben Frauen im Schnitt einen höheren IRLS Score von 7,6 Punkten als Männer.

Tabelle 11: Einfache und multiple lineare Regression adaptiert nach Veröffentlichung ⁵⁴

Einfache lineare Regression							
	Prädiktor	B	95% KI	β	p-Wert	R ²	R ² (adj)
Modell 1	Alter	0,215	0,05 - 0,38	0,450	0,011	0,203	0,175
Modell 2	CED	0,028	-0,2 - 0,26	0,046	0,805	-0,002	-0,032
Modell 3	Erkrankungsjahre						
	Geschlecht	9,25	3,8 - 14,7	-0,542	0,002	0,294	0,270
Multiple lineare Regression							
Modell 4	Alter	0,472	0,05 - 0,4	0,472	0,014	0,443	0,381
	CED	-0,193	-0,4 - 0,02	-0,320	0,075		
	Erkrankungsjahre						
	Geschlecht	7,60	2,3 - 12,9	-0,452	0,007		

Einfache lineare Regressionsmodelle (1-3) und ein multiples Model (4) für abhängige Variable IRLS Score (IRLS = International Restless Legs Severity Scale); B = nicht standardisierter linearer Regressionskoeffizient; 95%CI =95% Konfidenzintervall; β = standardisierter linearer Regressionskoeffizient; R²=Bestimmtheitsmaß; R²(adj) = Bestimmtheitsmaß (adjustiert); p = statistische Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von < 0,05; CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankung.

3.10 Verlaufsbeobachtung nach Substitution

Insgesamt wurden 11 Patienten mit begleitendem Mangelsyndrom substituiert. Bei 8 Patienten zeigte sich dabei ein Eisenmangel. Bei einem Patienten wurde jedoch EM und FM, bei einem anderen Patienten EM und VB12M, gleichzeitig festgestellt. Bei diesen beiden Patienten erfolgte trotzdem ausschließlich eine Eisensubstitution. Bei allen 11 Patienten konnte an Woche 4 eine Folgeuntersuchung durchgeführt werden. Bis zum Folgetermin in Woche 11 musste ein Patient aus persönlichen Gründen die Studie abbrechen. Es erfolgte daher nur bei 10 Patienten eine Folgeuntersuchung in Woche 11 (**Tab. 12**). Die Patienten mit EM zeigten 4 Wochen nach Substitution signifikant niedrigere IRLS Scores ($p=0,029$) im Vergleich zum Ausgangswert vor Substitution (**Abb. 7**). Bei 7 von 8 Patienten kam es zum Absinken der IRLS Score und bei 6 von 8 sogar zum Absinken um mindestens einen Schweregrad. Zwei Patienten gaben gar keine RLS Symptome mehr an. Ein Patient hingegen zeigte sogar im Vergleich zum Ausgangswert einen erhöhten IRLS Score. Nach 11 Wochen war bei 5 Patienten wieder ein erhöhter IRLS Score im Bereich des Ausgangswertes nachweisbar. Ein Patient hatte weiterhin keine RLS Symptome mehr und bei einem Patienten, mit ursprünglich erhöhten Werten nach Woche 4, konnte wieder ein Absinken auf den Ausgangswert beobachtet werden.

Bei den Patienten mit FM zeigten zwei Patienten ein Absinken des IRLS Score und bei einem Patienten wurde ein erhöhter IRLS Score vier Wochen nach Substitution ermittelt. Die Nachuntersuchung in Woche 11 erfolgte nur bei zwei Patienten. Bei beiden Patienten fiel der IRLS Score wieder zurück auf den Ausgangswert (**Tab. 12**). Eine statistische Analyse wurde aufgrund der geringen Fallzahl bei Patienten mit FM nicht durchgeführt.

Tabelle 12: Verlaufsuntersuchung nach Substitution von RLS-Patienten mit Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 adaptiert nach Veröffentlichung⁵⁴

Patienten	IRLS Score vor Substitution	IRLS Score nach Woche 4	IRLS Score nach Woche 11	EM	FM	VB12M
1	29	36	29	+	-	-
2	16	8	-	+	-	+
3	11	0	0	+	-	-
4	15	4	13	+	-	-
5	10	0	9	+	-	-
6	10	6	8	+	+	-
7	17	10	9	+	-	-
8	23	12	24	+	-	-
p-Wert		0,029	0,058			
9	29	15	-	-	+	-
10	9	19	7	-	+	-
11	26	20	25	-	+	-

Verlauf des IRLS Score bei Patienten mit laborchemisch nachgewiesenem Mangelsyndrom vor und nach Substitution in Woche 4 und 11. Die p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Es zeigte sich demnach ein statistisch signifikant niedrigerer IRLS Score in Woche 4 und 11 nach Substitution. EM = Eisenmangel; FM = Folsäuremangel; VB12M = Vitamin B12-Mangel; IRLS = International Restless Legs Severity Scale

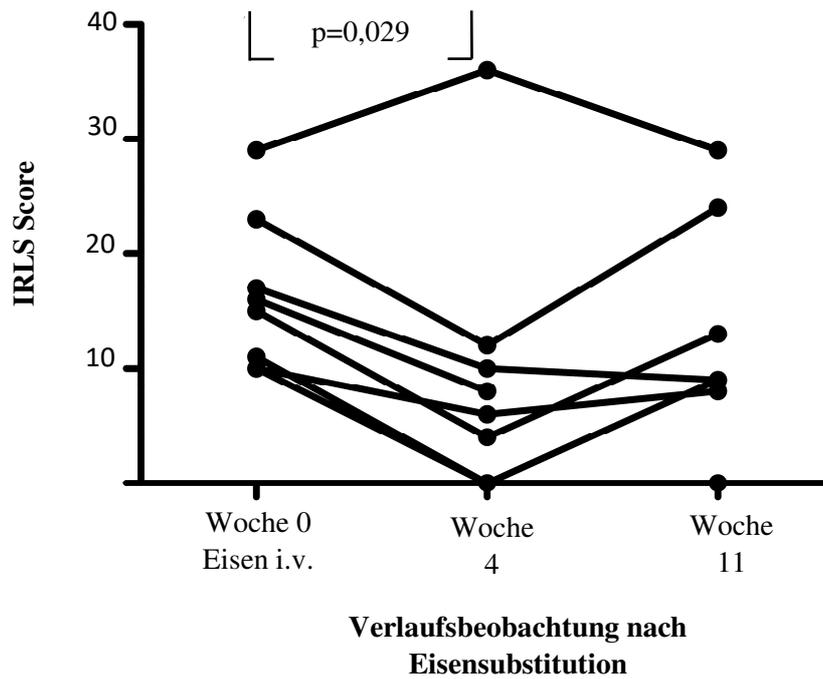


Abbildung 7: Verlaufsbeobachtung des IRLS Scores nach Eisensubstitution adaptiert nach Veröffentlichung⁵⁴: Veränderung des IRLS Score (IRLS = Restless Legs Severity Scale) nach Eisensubstitution bei CED-Patienten mit RLS (Restless Legs Syndrom) und Eisenmangel. Acht Patienten erhielten eine parenterale Eisensubstitution bei Woche 0 und wurden mittels IRLS Score in Woche 4 und 11 verlaufsbeobachtet. Ein Patient wurde nach Woche 4 nicht weiter beobachtet. Der IRLS score zeigte sich in Woche 4 signifikant erniedrigt. IRLS Score: mildes RLS (1-10), mittelgradiges RLS (11-20), schweres RLS (21-30), sehr schweres RLS (31-40). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt; i.v. = intravenös

4. Diskussion

Zusammenfassend erfolgte in dieser Arbeit die Untersuchung der Prävalenz des Restless Legs Syndrom bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), das Vorkommen von begleitenden Mangelsyndromen (insbesondere Eisenmangel) und anschließender Substitution mit Verlaufsbeobachtung und Bestimmung des Ausprägungsgrades des RLS. Ferner erfolgte die Untersuchung auf mögliche Korrelationen klinischer Parameter innerhalb einzelner Subgruppen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Prävalenz von RLS bei CED-Patienten aus einer CED-Ambulanz eines tertiären Versorgungszentrums in Berlin mit der vorliegenden Prävalenz der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Ein klinisch relevantes RLS wurde jedoch mit einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhten Prävalenz beobachtet. Bei der Subgruppenanalyse sahen wir signifikante Zusammenhänge zwischen Schweregrad des RLS, Geschlecht und dem Alter der Patienten. Die Substitution von Eisen bei Patienten mit manifestem Eisenmangel und RLS führte zu einem Rückgang der RLS-Symptome und Abnahme des RLS-Schweregrades.

4.1 Prävalenz

Die Prävalenz von RLS in der Allgemeinbevölkerung wird in der Literatur in verschiedenen epidemiologischen und klinischen Studien mit ca. 5 – 9% bei Männern und 9 – 14% bei Frauen angegeben. Dabei wurden größere Populationen sowohl in Deutschland selbst als auch in Nord-, Südeuropa und Nordamerika untersucht^{29,22,55,56}. In dieser Arbeit wurde in einem tertiären Versorgungszentrum für CED in Berlin eine der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Prävalenz, mit insgesamt 9% und geschlechtsspezifisch mit 5,8% bei Männern und 13,2% bei Frauen, gesehen. Somit ist das Vorkommen von RLS als Komorbidität einer CED als häufig zu werten, zeigt sich jedoch im Vergleich zu den Angaben von publizierten Untersuchungen, mit Prävalenzwerten von 25 – 30% für Patienten mit MC und RLS, sowie 20% bei CED-Patienten allgemein und RLS, deutlich niedriger^{43,47,46}. Eine mögliche Ursache für diese divergierenden Ergebnisse könnte der methodische Aufbau der Arbeiten sein. RLS ist eine klinische Diagnose, welche ausschließlich anhand der vier klinisch essentiellen Kriterien diagnostiziert werden kann (siehe Methodik Abschnitt 2.5). Zur sicheren Diagnose muss eine neurologische Expertise auf Facharzt-Niveau gegeben sein, um auch potentielle Differentialdiagnosen sicher ausschließen zu können. In den vorausgehenden Arbeiten wurde die Diagnose jedoch allein anhand der Anamnese und klinischen Untersuchung durch einen Facharzt für Innere Medizin und/oder anhand eines Fragebogens mit den vier diagnostischen Kriterien gestellt. Im Rahmen dieser

Arbeit erfolgte die Diagnosestellung eines RLS immer durch einen Facharzt für Neurologie und Experten im Bereich von Bewegungsstörungen. Die Schwierigkeit einer Diagnose ohne neurologische Expertise wird anhand des Anteils der Patienten, welche zunächst fälschlicherweise mit Verdacht auf RLS durch einen Internisten an die neurologischen Kollegen weitergeleitet wurden, deutlich. Dieser Anteil lag in der vorliegenden Arbeit bei etwa einem Drittel. Auch in der Literatur wurde in der Vergangenheit bereits die Problematik von divergierenden Prävalenzen aufgrund des fehlenden Einsatzes einheitlicher diagnostischer Kriterien diskutiert³⁸. Dementsprechend wurde kürzlich auch eine Empfehlung für ein fünftes diagnostisches Kriterium von der IRLSSG veröffentlicht⁵⁰. Diese Empfehlung fordert den Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen. Folglich sollten die essentiellen diagnostischen Kriterien nur als mögliches Screening-Verfahren zum Stellen einer Verdachtsdiagnose von Internisten/ Gastroenterologen verwendet werden. Die endgültige Diagnose erfolgt anschließend immer in enger Zusammenarbeit mit einem Neurologen.

In der klinisch relevanten Subgruppe der „RLS sufferers“ (Patienten mit Symptomen ≥ 2 Mal wöchentlich und mindestens mittelgradig schwerer Ausprägungsform gemäß IRLS) wurde in unserer Studie eine Prävalenz von 7,1% für MC und 4,8% für CU ermittelt. In bisherigen Studien, welche die Prävalenz von klinisch relevantem RLS in der Allgemeinbevölkerung untersuchten, zeigte sich demgegenüber eine deutlich niedrigere Prävalenz von bis zu 3,5%^{22,57,52,58}. Diese klinisch relevante Subgruppe von „RLS sufferers“ lässt sich am besten als eine Subgruppe von Patienten charakterisieren, die deutlich häufiger unter Schlafproblemen, Tagesmüdigkeit und insgesamt eingeschränkter Lebensqualität leiden. Dementsprechend ist bei dieser Patientengruppe auch die Notwendigkeit einer Therapie gegeben^{22,52}.

Zusammenfassend ergibt sich somit aus der hier vorliegenden Arbeit, dass die Gesamtprävalenz für RLS bei CED-Patienten nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung einzuordnen ist. Bezüglich der klinisch relevanten Subgruppe der „RLS-sufferers“ zeigt sich jedoch bei CED-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine doppelt so hohe Prävalenz und somit auch ein erhöhter Bedarf einer therapeutischen Intervention.

4.2 Schweregrad des RLS in Abhängigkeit von klinischen Parametern

Bei der Analyse und dem Vergleich der einzelnen Patientengruppen anhand der erfassten klinischen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Tendenziell

zeigte sich jedoch auch in dieser Arbeit, ähnlich der Verteilung in der Allgemeinbevölkerung, ein erhöhtes Vorkommen von RLS bei Frauen gegenüber Männern.

Im Rahmen der Auswertung der Schwere des RLS anhand des IRLS in Abhängigkeit von klinischen Parametern konnten jedoch für die RLS+-Patientengruppe zwei wesentliche Beobachtungen gemacht werden. Zum einen, dass Frauen einen signifikant höheren IRLS Score aufweisen und zum anderen, dass ein Zusammenhang zwischen höherem Alter und zunehmendem IRLS Score besteht.

Das Regressionsmodell zeigt, dass der IRLS Score von Frauen gegenüber Männern um 7,6 Punkte erhöht ist. Als mögliche Ursache kann diskutiert werden, dass Frauen vermehrt unter Eisenmangel leiden und dementsprechend eine größere Neigung zur Entwicklung eines sekundären RLS aufweisen⁵⁹. Dieser Zusammenhang würde die ursprüngliche Hypothese, eines sekundär durch Eisenmangel induzierten RLS bei Patienten mit CED, unterstützen. In der Patientengruppe der RLS+ EM+-Patienten wurde ebenfalls ein deutlich höherer Frauenanteil (7 versus 1 Patient) gesehen. Eine Schlussfolgerung lässt sich in dieser Arbeit daraus jedoch noch nicht ableiten, da die Fallzahl der RLS+-Patientengruppe mit 31 Patienten, davon 22 Frauen und 9 Männer, zu klein war. Andere mögliche geschlechtsspezifische Ursachen wurden in der Arbeit von Berger und Kollegen untersucht. Hier wurde ein erhöhtes Risiko für RLS bei Frauen in Abhängigkeit der Anzahl an Geburten gesehen. Als mögliche Ursache werden hier Sexualhormone und deren Ausschüttung im Rahmen eines zirkadianen Rhythmus während der Schwangerschaft gesehen²⁹.

In Bezug auf Alter und RLS-Schweregrad ergab unser Regressionsmodell, dass mit jedem zusätzlichen Lebensjahr ein Anstieg des IRLS Score um 0,47 Punkte zu beobachten ist. Im Vergleich der beiden Patientengruppen ≥ 45 Jahren versus < 45 Jahren zeigten die Gruppe ≥ 45 Jahre signifikant erhöhte IRLS Scores. Solche altersabhängigen Unterschiede des RLS-Schweregrades wurden schon in anderen Arbeiten untersucht. Ein altersabhängiger Progress des RLS-Schweregrades konnte in der Regel nur bei Patienten mit early-onset-RLS beobachtet werden, also bei Patienten bei denen ein primäres RLS diagnostiziert wurde^{60,61}. Demgegenüber steht, dass in einer größeren französischen Kohorte ebenfalls eine Zunahme der Symptome mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden konnte. In dieser Arbeit erfolgte jedoch keine Unterscheidung zwischen early- und late-onset RLS²⁷. Daraus könnte man die Hypothese ableiten, dass der Ausprägungsgrad der RLS-Symptome bei Patienten ≥ 45 Jahren in unserem Patientenkollektiv eher als sekundäres RLS einzustufen ist und sich die Symptomatik bei diesem

Kollektiv durch eine begleitende CED und fortschreitendes Alter weiter verschlechtert. Eine Erklärung hierfür wäre, dass mit zunehmendem Alter und CED-Erkrankungsdauer die sekundäre Form des RLS, zum Beispiel durch Eisen- und Vitaminmangel oder Malabsorptionsstörungen, zunimmt und die RLS-Symptome dadurch verstärkt werden. Gegen diese Argumentation spricht, dass die CED-Erkrankungsdauer keinen relevanten Effekt im Regressionsmodell der hier vorliegenden Arbeit zeigte. Ebenso konnte keinerlei Korrelation zwischen dem RLS-Schweregrad sowie Lokalisation und Verlauf der CED nachgewiesen werden. Demnach bleiben die Ursachen für den altersabhängigen Progress des RLS bei CED unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen.

4.3 Eisenmangel und Verlaufsbeobachtung der Substitution

In dieser Studie konnte bei einem Drittel aller RLS+-Patienten ein Mangelsyndrom (Eisenmangel, Folsäuremangel, Vitamin B12-Mangel) festgestellt werden. Dabei bestand am häufigsten ein Eisenmangel. Die daraus schlussfolgernde Hypothese ist, dass aufgrund der Mangelerkrankung ein sekundär induziertes RLS auftritt oder bei schon vorbestehendem (primärem) RLS die klinische Symptomatik deutlich aggraviert. Der wesentliche Hinweis ergibt sich aus der Verlaufsbeobachtung nach Substitution. Bei 7/8 Patienten zeigte sich nach intravenöser Eisensubstitution eine deutliche Besserung der Symptomatik begleitet von einem signifikanten Abfall des IRLS Scores, insbesondere in den ersten vier Wochen nach Substitution. Nach elf Wochen zeigten sich weiterhin niedrigere IRLS Scores im Vergleich zum Ausgangswert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Dies ist jedoch möglicherweise auf die kleine Untersuchungsgruppe oder einfach aufgrund eines erneuten Abfalls des Eisenspiegels im Serum zurückzuführen. Dabei ist jedoch auch ein Placebo-Effekt nicht auszuschließen, welcher sich in einer früher durchgeführten, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zeigte, bei der eine intravenöse Eisensubstitution bei RLS-Patienten auch eine deutliche Ansprechrate bei der Placebo-Gruppe zeigte⁶². Eine adäquate Kontrollgruppe konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund der insgesamt kleinen Kohorte von RLS-Patienten und noch kleineren Gruppe von Patienten mit RLS und Eisenmangel nicht etabliert werden. Dies ist auf die unerwartet niedrige Prävalenz zurückzuführen, welche sich in dieser Studie im Vergleich zu Voruntersuchungen zeigte⁴³. Weitere Therapieveruche des RLS mittels Eisensubstitution wurden kürzlich in einem Cochrane Review analysiert⁶³. In diesem Cochrane Review wurden drei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen. Es konnte nach intravenöser Eisensubstitution eine

signifikante Senkung des IRLS Score beobachtet werden^{42,64}. Vergleichbare Ergebnisse liegen für eine orale Supplementierung vor⁶⁵. Insgesamt wurde in dem Cochrane Review jedoch darauf hingewiesen, dass die bisherige Datenlage noch keine eindeutigen Belege dafür liefert, ob eine intravenöse / orale Eisensubstitution wirklich als Therapieansatz für RLS-Patienten zu werten ist. Ursächlich sehen die Autoren vor allem Probleme bezüglich der methodischen Durchführung der Studien und deren Vergleichbarkeit, zum Beispiel aufgrund unterschiedlicher Patientengruppen, Selektionsbias oder unterschiedlicher Substitutionsverfahren (zum Beispiel unterschiedlicher Eisenpräparate und Applikationsformen)⁶³.

4.4 Pathophysiologische Zusammenhänge und Überlegungen

Pathophysiologisch werden in der Genese des RLS verschiedene Ursachen im Rahmen des Eisenstoffwechsels diskutiert. Eine zentrale Ätiologie wird anhand einer Eisen-Dopamin-Stoffwechselstörung in der Literatur diskutiert⁶⁶. In dieser Zusammenfassung von Earley und Kollegen wurden die Ergebnisse von verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien der letzten Jahre zusammengetragen und in Bezug auf eine Eisen-Dopamin-Hypothese überprüft. Für die hier vorliegende Arbeit sind dabei die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien bezüglich des Zusammenhangs von zerebralem Eisenmangel und Beeinflussung des Dopaminstoffwechsels relevant. Hierbei unterteilen die Autoren die klinischen Studien bezüglich eines zerebralen Eisenmangels: Untersuchungen des Liquors (cerebral spinal fluid, CSF), Autopsie-Studien und bildgebende Verfahren. Für diese Arbeit besonders bedeutsam sind dabei die klinischen Studien, welche sich mit dem zerebralen Eisenstoffwechsel beschäftigten.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wurde in einer größeren nordamerikanischen Studie bei Patienten mit manifestem (Serum-)Eisenmangel eine deutlich erhöhte Prävalenz (31,5%) von RLS allgemein und klinisch relevantem RLS (23,9%) festgestellt⁴⁰. Insgesamt scheint es jedoch auch einen hohen Anteil an RLS-Patienten ohne manifesten Serum-Eisenmangel zu geben⁶⁷. Dies konnte in der hier vorliegenden Kohorte bestätigt werden. Verschiedene *in vivo*- und *in vitro*-Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen peripherem, sowie zerebralem Eisenmangel und dem dopaminergen System durch Beeinflussung der Dopaminrezeptoren und -transporter, sowie des extrazellulären Dopamins⁶⁸. Allen et al. stellten dementsprechend das Postulat auf, dass RLS-Patienten über einen grenzwertig niedrigen zerebralen Eisenstatus verfügen, welcher sowohl bei adäquatem als auch bei eingeschränktem peripheren Eisenstatus symptomatisch werden kann⁶⁸. Letztendlich bleibt dabei jedoch weitgehend unklar, wodurch

und wie sich peripherer und zerebraler Eisenstoffwechsel gegenseitig beeinflussen.

Grundsätzlich kann ein Einfluss des Eisenstoffwechsels auf das RLS, sei es peripher oder zerebral, nicht ausgeschlossen werden.

In einer der ersten CSF-Studien von Earley et al. konnte gezeigt werden, dass sich die Serum-Eisenwerte zwischen RLS-Patienten und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden. Bei der Messung der Liquor-Eisenwerte, konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der Liquor-Ferritin- und -Transferrin-Werte festgestellt werden, welcher auf einen eingeschränkten zerebralen Eisenstatus hinweist⁶⁹. In einer anderen Studie von Connor et al. erfolgte die histologische und immunhistochemische Untersuchung von Eisen und eisenabhängigen Proteinen der Substantia nigra (SN) von Patienten mit positiver RLS-Anamnese und der Vergleich der SN von Patienten ohne RLS-Anamnese. Es konnte gezeigt werden, dass möglicherweise eine eingeschränkte oder modifizierte Expression eines zerebralen Transferrinrezeptors sowohl zu einer Funktionsstörung des zerebralen Eisenmetabolismus als auch zu einer verringerten Eisenverfügbarkeit von neuromelaninhaltigen Zellen der SN führt, was die Entstehung eines RLS begünstigt⁷⁰. Passend zu den Ergebnissen aus den histologischen Untersuchungen konnten in anderen Studien mittels Magnetresonanztomographie erniedrigte Eisenwerte der SN bei RLS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontroll-Kohorte nachgewiesen werden^{71,72}. Dabei ist zu beachten, dass diese Ergebnisse mit vermindertem zerebralem Eisen der SN vor allem auf RLS-Patienten mit early-onset zutrifft. Bei der Patientengruppe mit late-onset zeigten sich keine Veränderungen gegenüber der Kontrolle⁷². Kontrollen der Serum-Eisenspiegel wurden in beiden Studien nicht durchgeführt.

Zusammenfassend liegen Hinweise auf eine enge Verbindung von RLS zum Eisenstoffwechsel vor, die sich auch in unserer Studie im Rahmen der erfolgreichen Substitution widerspiegeln. Im Rahmen einer CED ist das Vorkommen eines Malabsorptionssyndroms und daraus resultierender Mangelsymptomatik möglich. Daraus resultierend wäre die Entwicklung eines RLS und/oder deutliche Verschlechterung der RLS-Symptomatik denkbar. Die oben zusammengefassten pathophysiologischen Überlegungen beziehen sich weitestgehend auf early-onset RLS und somit eher auf Patienten mit ätiologisch primärem RLS. Bei der in dieser Studie untersuchten Kohorte kann jedoch keine sichere ätiologische Zuordnung zu primärem oder sekundärem RLS gemacht werden. Die eindeutige Diagnose eines RLS wurde zwar im Rahmen dieser Arbeit gestellt, wie jedoch bereits publiziert, waren die Symptome des RLS bei den Patienten im Schnitt schon seit 4,6 Jahren anamnestisch bekannt⁷³. Dabei konnte auch nicht zweifelsfrei festgestellt werden, ob

ein erstmaliger Schub der Symptome nicht schon im jüngeren Alter aufgetreten ist und sich die Symptome anschließend inapparent verhielten, wie es häufig beim RLS vorkommt.

Zusätzlich wurde bereits die Idee einer immunologischen Komponente aufgegriffen. In einer Literaturrecherche von Weinstock et al. konnte bei 95% aller RLS-assoziierten Erkrankungen ein Zusammenhang mit immunologischen/inflammatorischen Mechanismen nachgewiesen werden, am häufigsten mit erhöhten Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und/oder Tumornekrosefaktor-alpha⁴⁵.

Eine der aufgestellten Hypothesen ist, dass es im Rahmen einer immunologischen Reaktion möglicherweise zu einem zerebralen Eisenmangel kommt, und somit ein RLS begünstigt wird.

Die Pathophysiologie des RLS bleibt komplex. Insbesondere die genaue Rolle von Eisen in der Ätiologie bedarf weiterer grundlagenwissenschaftlicher Untersuchungen. Hierbei scheint insbesondere, wie oben dargelegt, eine mögliche zerebrale Eisen-Dopamin-Stoffwechselstörung von besonderem Interesse zu sein. Nichtsdestotrotz bleibt auch jetzt schon die Idee, dass chronische Erkrankungen wie MC oder CU mit begleitenden Mangelsyndromen einen deutlichen Effekt auf RLS-Symptome haben und sogar als Triggerfaktor dienen könnten, naheliegend.

4.5 Limitationen

Wie oben erwähnt, ist einer der wesentlichen, limitierenden Faktoren dieser Studie die relativ kleine Gruppe von RLS-Patienten und damit einhergehend die ebenfalls kleine Gruppe von Patienten mit manifestem Eisenmangel. Theoretisch wäre eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit RLS-Patienten und manifestem Eisenmangel, die eine Kontrollgruppe ohne Eisensubstitution einschließen würde, notwendig um einen sicheren Zusammenhang zwischen Eisensubstitution und Besserung der RLS-Symptomatik zu beweisen. Es wäre ethisch problematisch, Patienten mit einem manifesten Eisenmangel eine Therapie zu enthalten. Gleichmaßen wäre es medizinisch nicht vertretbar einer Kontrollgruppe ohne manifesten Eisenmangel intravenös Eisen zu substituieren. Mit einer größeren Patientenkohorte wäre es jedoch möglich gewesen, zwei Gruppen anhand der Applikationsform oral und intravenös zu unterteilen. Dies wäre auch in Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit einer Eisensubstitution bei RLS-Patienten sicherlich eine wichtige Fragestellung.

Des Weiteren wurden bei den substituierten Patienten vor, während und nach der Eiseninfusion keine anderen Medikamente oder sonstigen Therapieformen bezüglich der chronischen

Grunderkrankung erfasst und bei der Auswertung damit auch nicht berücksichtigt. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Therapieformen können daher nicht ausgeschlossen werden. Weitere Störfaktoren wie die Erkrankungslokalisierung, Erkrankungsaktivität, BMI und Begleiterkrankungen wurden entweder nicht systematisch erfasst oder konnten aufgrund der kleinen Kohorte nicht in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

4.6 Klinische Relevanz und Fazit

In dieser Arbeit zeigt sich, dass das RLS eine häufige, aber selten richtig oder erst sehr spät diagnostizierte Erkrankung darstellt. Obwohl die Gesamtprävalenz bei CED-Patienten nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung zu sein scheint, wurde in dieser Arbeit nachgewiesen, dass eine deutlich höhere Prävalenz von klinisch relevantem RLS bei CED-Patienten zu finden ist. Zusätzlich wurde schon mit der Veröffentlichung anderer Teilergebnisse im Rahmen dieser Arbeit darauf hingewiesen, dass RLS bei CED-Patienten signifikant die Lebensqualität, das Schlafverhalten und die Konzentrationsfähigkeit beeinflusst ⁷³.

Dementsprechend gilt es die entsprechenden Patienten zu identifizieren und anschließend eine adäquate Therapie zu ermöglichen. Daher sollten Internisten/Gastroenterologen und speziell Experten im Bereich der CED auf diese Zusammenhänge hingewiesen und auf die Erkennung eines begleitenden RLS aufmerksam gemacht werden. Die Diagnose des RLS gehört in die Hände eines Facharztes für Neurologie. Sollte ein begleitender manifester Eisenmangel diagnostiziert werden, kann interdisziplinär eine Eisensubstitution als ergänzende Therapie erwogen werden. Basierend auf den hier erhobenen Daten wäre nun eine Fallzahlkalkulation für eine prospektive Studie möglich, die erlauben würde eine klare Aussage in Bezug auf die Eisensubstitution zu treffen. Bis dahin kann die therapeutische Eisensubstitution als supportiver Ansatz bei gleichzeitig manifestem Eisenmangel erwogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Siegmund B. Ätiopathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist*. 2014;55:883–888.
2. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Buning C, Cohen A, Colombel J-F, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D’Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van Gossom A, Guthery SL, Halfvarson J, Hommes D, Hugot J-P, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PCF, Torkvist L, Ulick GK, Raychaudhuri S, Green T, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D’Amato M, Weersma R, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Meta-Analysis Increases to 71 the Tally of Confirmed Crohn’s Disease Susceptibility Loci. *Nat. Genet.* 2010;42:1118–1125.
3. Sokol H, Lay C, Seksik P. Analysis of bacterial bowel communities of Ibd patients: What has it revealed? *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:858–867.
4. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Miguel DB de, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case–control study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45:1464–1471.
5. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102:18129–18134.
6. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14+ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J. Clin. Invest.* 2008;118:2269–2280.
7. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2004;113:1490–1497.
8. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone Colitis, a Th2 Colitis Model Resembling Ulcerative Colitis, Is Mediated by IL-13-Producing NK-T Cells. *Immunity*. 2002;17:629–638.
9. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton JL, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000: *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:254–261.

10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.e42.
11. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinkas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P, for the EpiCom-group. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–597.
12. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, Andersen IB, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:1274–1282.
13. Aktualisierte Leitlinie - 021-0041_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09.pdf. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0041_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09-abgelaufen.pdf [Accessed October 15, 2017].
14. Siegmund B. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Pathol.* 2012;33:211–214.
15. Rogler DG, Schölmerich J. Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen*. *Med. Klin.* 2004;99:123–130.
16. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Gruoso MJ, Carrobbles JM, Martínez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev. Esp. Enfermedades Dig. Organo Of. Soc. Esp. Patol. Dig.* 2006;98:510–517.
17. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:585–595.
18. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights. *J. Crohns Colitis.* 2010;4:115–124.
19. Lau LML de, Vries JM de, Woude JC van der, Kuipers EJ, Siepmann DAM, Sillevius Smitt PAE, Hintzen RQ. Acute CNS white matter lesions in patients with inflammatory bowel disease: *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:576–580.
20. Chen M, Lee G, Kwong LN, Lamont S, Chaves C. Cerebral White Matter Lesions in Patients with Crohn's Disease. *J. Neuroimaging.* 2012;22:38–41.

21. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2014;20:3542–3551.
22. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome prevalence and impact: Rest general population study. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:1286–1292.
23. Leitlinien für Ärzte | RLS e. V. - Deutsche Restless Legs Vereinigung | Restless Legs Syndrom. *RLS E V.* 2015. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart Available at: <http://www.restless-legs.org/wissenswertes-fuer-aerzte/leitlinien-aerzte/> [Accessed June 26, 2015].
24. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:594–600.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie: Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). 2012. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0811_S1_Restless-Legs-Syndrom_RLS_2012_1.pdf.
26. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2001;16:1159–1163.
27. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, Hasnaoui AE. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults A nationwide survey: The INSTANT Study. *Neurology.* 2005;65:239–246.
28. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome A community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology.* 2005;64:1920–1924.
29. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:196–202.
30. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14:675–684.
31. Earley CJ. Restless Legs Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2103–2109.
32. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2015;16:678–690.
33. Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Vercauteren F, Molinari N, Petit D, Montplaisir J. Age-at-onset in restless legs syndrome: A clinical and polysomnographic study. *Sleep Med.* 2007;9:54–59.

34. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000;23:597–602.
35. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2002;3, Supplement:S3–S7.
36. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann H-E, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet*. 2007;39:1000–1006.
37. Catoire H, Dion PA, Xiong L, Amari M, Gaudet R, Girard SL, Noreau A, Gaspar C, Turecki G, Montplaisir JY, Parker JA, Rouleau GA. Restless legs syndrome-associated MEIS1 risk variant influences iron homeostasis. *Ann. Neurol*. 2011;70:170–175.
38. 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;4:101–119.
39. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases. *Neurology*. 2016;86:1336–1343.
40. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am. J. Hematol*. 2013;88:261–264.
41. Winkelmann JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis*. 1996;28:372–378.
42. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am. J. Kidney Dis*. 2004;43:663–670.
43. Weinstock LB, Bosworth BP, Scherl EJ, Li E, Iroku U, Munsell MA, Mullen GE, Walters AS. Crohn's Disease Is Associated With Restless Legs Syndrome. *Inflamm. Bowel Dis*. 2010;16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864021/> [Accessed May 29, 2015].
44. Weinstock LB, Walters AS. Restless legs syndrome is associated with irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Sleep Med*. 2011;12:610–613.
45. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome – Theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med. Rev*. 2012;16:341–354.
46. Hoek PD, Smits MG, Roos NM de, Rijsman RM, Witteman BJM. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with Crohn's disease: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;27:951–955.

47. Takahara I, Takeshima F, Ichikawa T, Matsuzaki T, Shibata H, Miuma S, Akazawa Y, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62:761–767.
48. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, Pleyer U, Navarini A, Meulen-de Jong AE van der, Maul J, Katsanos K, Kagramanova A, Greuter T, González-Lama Y, Gaalen F van, Ellul P, Burisch J, Bettenworth D, Becker MD, Bamias G, Rieder F. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J. Crohns Colitis.* 2019;13:541–554.
49. Herold et al.: Innere Medizin, Eigenverlag 2012, Seite 27-30, Kapitel Eisenmangel und Eisenmangelanämie, ISBN 978-3-981-4660-1-0
50. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15:860–873.
51. Group TIRLSS. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121–132.
52. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: Results of a general population survey in the United States. *Mov. Disord.* 2011;26:114–120.
53. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1970;100:301–303.
54. Becker J, Berger F, Schindlbeck KA, Poddubnyy D, Koch PM, Preiß JC, Siegmund B, Marzinzik F, Maul J. Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal Dis.* 2018;33:955–962.
55. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med.* 2005;6:307–312.
56. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2006;10:179–183.
57. Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med.* 2010;11:31–37.
58. Picchiatti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless Legs Syndrome: Prevalence and Impact in Children and Adolescents—The Peds REST Study. *Pediatrics.* 2007;120:253–266.
59. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* 2016;387:907–916.

60. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.* 2000;1:11–19.
61. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the “Night-Walkers” survey. *Neurology.* 1996;46:92–95.
62. Earley CJ, Horská A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2009;10:206–211.
63. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;5:CD007834.
64. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 2009;24:1445–1452.
65. Wang J, O’Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* 2009;10:973–975.
66. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, Allen R. Altered Brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis–Ekblom Disease). *Sleep Med.* 2014;15:1288–1301.
67. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, Costa J, Stiasny-Kolster K, Sampaio C. Treatment of restless legs syndrome: An evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov. Disord.* 2008;23:2267–2302.
68. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 2007;22:S440–S448.
69. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54:1698–1700.
70. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* 2003;61:304–309.
71. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56:263–265.
72. Earley CJ, Barker P, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2006;7:458–461.
73. Schindlbeck KA, Becker J, Berger F, Mehl A, Rewitzer C, Geffe S, Koch PM, Preiß JC, Siegmund B, Maul J, Marzinzik F. Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016:1–6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Janek Becker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Restless Legs Syndrom und Eisenmangel bei Patienten mit chronisch- entzündlichen Darmerkrankungen: Prävalenz, klinische Charakteristika und Auswirkungen einer therapeutischen Eisensubstitution selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgter Publikation

Janek Becker hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease

Journal: International Journal of Colorectal Diseases. 33, 955-962(Erscheinungsjahr 2018)

Autoren: Janek Becker, Felix Berger, Katharina A. Schindlbeck, Denis Poddubnyy, Peter M. Koch, Jan C. Preiß, Britta Siegmund, Frank Marzinzik & Jochen Maul

Beitrag im Einzelnen:

1. Es erfolgte durch mich die Erfassung, Analyse und Interpretation der Daten:
 - Es wurden durch mich die Basisparameter der teilnehmenden Patienten dokumentiert
 - Die Eingangsfragebögen erstellt, analysiert und ausgewertet.
 - Die IRLS-Fragebögen analysiert, ausgewertet und die Verlaufsbeobachtung betreut.
 - Die statistische Auswertung selbstständig mit SPSS erstellt.
 - Erstellung aller Tabellen und Grafiken.
2. Es erfolgte die Mitarbeit bei Koordination und Terminierung der Substitution und Verlaufsuntersuchungen.
3. Die Konzeption und Verfassung des Manuskripts erfolgte, unter Supervision durch Jochen Maul und Britta Siegmund, durch mich.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorand

Vollständige Publikationsliste

- Janek Becker, Felix Berger, Katharina A. Schindlbeck, Denis Poddubnyy, Peter M. Koch, Jan C. Preiß, Britta Siegmund, Frank Marzinzik & Jochen Maul; Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Diseases*. 33, 955-962(2018);
- Katharina A. Schindlbeck, Janek Becker, Felix Berger, Arne Mehl, Charlotte Rewitzer, Sara Geffe, Peter M. Koch, Jan C. Preiß, Britta Siegmund, Jochen Maul & Frank Marzinzik, Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. *International Journal of Colorectal Diseases*. 32, 125-130(2017)
- Poster-Präsentation: P344. Restless-Legs-Syndrome and iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. J. Becker, F. Berger, K. Schindelbeck, P. Koch, J. Preiß, T. Karge, B. Siegmund, F. Marzinzik, J. Maul *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 9, Issue suppl_1, 1 February 2015, Pages S250–S251, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.463>, Veröffentlicht 19 January 2015

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank geht zunächst an meinen sehr guten Freund und Kollegen Felix Berger. Mit unserer gemeinsamen Arbeit an der Datenbank für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und der Betreuung des Projektes, wurde der Grundstein für diese Arbeit gelegt und wäre ohne seine Mitarbeit nicht möglich gewesen. Unsere vielen gemeinsamen Abende am Campus Benjamin Franklin werde ich nie vergessen und haben sicherlich unsere enge Freundschaft geprägt.

Weiter danke ich Dr. Jochen Maul und Prof. Dr. Britta Siegmund für die Vergabe des Promotionsthemas und hervorragende wissenschaftliche Ausbildung und Betreuung. Im Rahmen der Promotion habe ich durch Sie eine fundierte wissenschaftliche Grundausbildung erhalten, von der ich auch heute noch täglich im Berufsleben sehr profitiere.

Nicht zuletzt möchte meiner Familie, Freunden und ganz besonders meiner Frau danken, die mir immer den Rücken gestärkt haben und auch in schwierigen Zeiten stets mit einem offenen Ohr und Ratschlägen zur Seite standen.