

Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms (RLS) bei erwachsenen  
Patienten mit cystischer Fibrose (CF)

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Peter Jurisch  
aus Wetzlar

Giessen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Medizinische Klinik II

Gutachter: Hr. Prof. Dr. R. Schulz  
Gutachter: Hr. Prof. Dr. C. Mulert

Tag der Disputation: 27.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

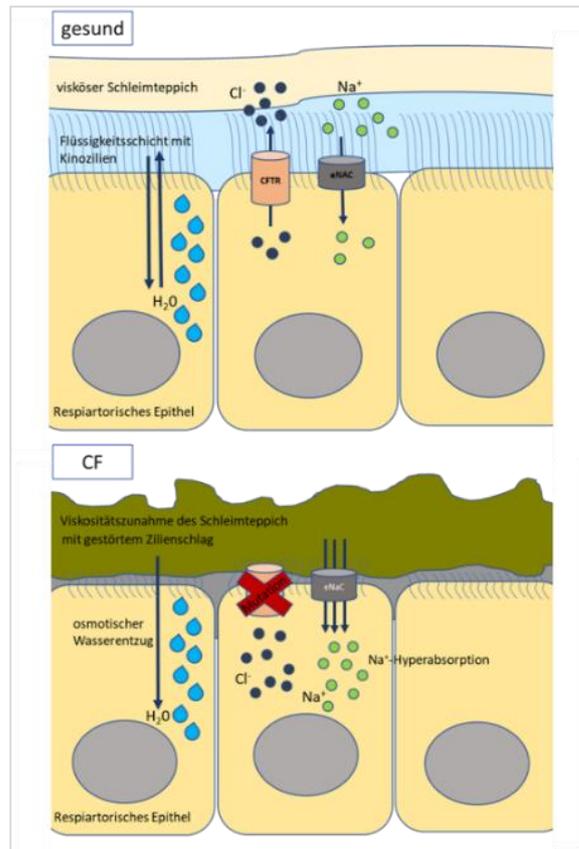
1. Einleitung .....	1
1.1. Cystische Fibrose .....	1
1.1.1. Klinik der CF .....	3
1.1.2. Diagnostik bei Verdacht auf CF .....	4
1.2. Eisenhaushalt und dessen Zusammenhang mit CF .....	5
1.2.1. Eisenstoffwechsel und Eisenmangel .....	6
1.2.2. Eisenmangel und CF .....	8
1.3. Schlafstörungen bei CF .....	10
1.4. Restless Legs Syndrom .....	10
1.4.1. Diagnostik und Therapie des RLS .....	13
2. Fragestellung .....	16
3. Patienten und Methoden .....	17
3.1. Kohorte der CF- und Kontrollgruppe .....	17
3.2. Diagnose des RLS .....	18
3.3. Untersuchungsparameter .....	20
3.3.1. Anthropometrische Parameter .....	20
3.3.2. Morbiditätsspektrum und Medikation .....	20
3.3.3. Lungenfunktion und Blutgasanalyse .....	21
3.3.4. Parameter des Eisenstoffwechsels .....	23
3.3.5. Mikrobiologische Sputumuntersuchung .....	23
3.4. Statistische Analyse .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Charakteristika der CF-Gruppe .....	25

4.2.	Vergleich der anthropometrischen Parameter der CF- und der Kontrollgruppe .....	30
4.3.	Prävalenz des RLS in der CF- vs. Kontrollgruppe .....	30
4.4.	Schweregrade des RLS in der CF- vs. Kontrollgruppe .....	31
4.5.	Vergleich der CF-Gruppe mit vs. ohne RLS bzgl. anthropometrischer Parameter .....	32
4.6.	Vergleich der CF-Gruppe mit vs. Ohne RLS bzgl. Lungenfunktionsparametern und Blutgasen .....	36
4.7.	Vergleich der CF-Gruppe mit vs. ohne RLS bzgl. der Parameter des Eisenstoffwechsels.....	42
5.	Diskussion .....	50
5.1.	RLS-Prävalenz bei CF-Patienten und der Kontrollgruppe .....	50
5.2.	Schweregradverteilung des RLS.....	50
5.3.	RLS-Prävalenz und Eisenmangel in der CF-Gruppe.....	51
5.4.	Erhöhte RLS-Prävalenz bei CF-Patienten infolge alternativer Mechanismen .....	53
5.5.	Limitation der Studie und Ausblick.....	55
6.	Schlussfolgerung .....	56
7.	Zusammenfassung.....	57
8.	Summary .....	58
9.	Literaturverzeichnis.....	59
9.	Abkürzungsverzeichnis .....	66
10.	Anhang .....	69
10.1.	Studienaufklärung .....	69
10.2.	Einwilligungserklärung.....	72
11.	Publikation .....	75
12.	Ehrenwörtliche Erklärung .....	76
13.	Danksagung .....	77

# 1. Einleitung

## 1.1. Cystische Fibrose

Bei der cystischen Fibrose (CF) handelt es sich um die in Deutschland häufigste lebensverkürzende autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (Wieser 2005). Sie beruht auf einer Mutation des *Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Das CFTR-Protein besteht aus 1480 Aminosäuren und hat sowohl die Funktion eines cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-abhängigen Chloridkanals als auch eine Regulatorfunktion für andere Ionenkanäle. Lokalisiert in der Plasmamembran aller Epithelzellen dient es insbesondere der Steuerung des Wasser- und Salztransports, indem Chlorid-Ionen aus den Zellen transportiert werden. Daraus erklärt sich, dass Mutationen im CFTR-Gen zu einem insuffizienten Chloridionen-Transport von intra- nach extrazellulär führen und folglich Natrium-Ionen dem Gradienten gemäß vermehrt über den konstitutiv aktiven epithelialen Natriumkanal (eNaC) durch die Apikalmembran in die Epithelialzelle eintreten. Osmotisch bedingt zieht das Wasser den Elektrolyten folgend nach, wodurch sich die Sekretviskosität exkretorischer Zellen erhöht (s. Abb. 1.1).



**Abb. 1.1: Pathophysiologie bei Fehlfunktion der CFTR-Ionenkanäle am Beispiel des bronchopulmonalen Systems**

Ein Defekt oder das Fehlen des membranständigen, cAMP-abhängigen Chloridkanals führt zu einem gestörten Transport von Chloridionen von intrazellulär nach extrazellulär und einer, dem elektrischen Gradienten folgenden, Natriumhyperabsorption mit konsekutiv veränderter Elektrolytzusammensetzung und osmotischem Wasserentzug des Schleims. Aufgrund der gesteigerten Sekretviskosität kommt es zu einer gestörten mukoziliären Clearance mit Schleimadhäsion und chronischen Infektionen.

CFTR: Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, eNaC: epithelialer Natriumkanal,  $\text{Na}^+$ : Natriumionen,  $\text{Cl}^-$ : Chloridionen,  $\text{H}_2\text{O}$ : Wasser

In Anbetracht der weiträumigen Verteilung des CFTR-Proteins kann eine Störung verschiedenartige klinische Auswirkungen haben. So stellt beispielsweise der unter physiologischen Bedingungen vorliegende, kontinuierliche Abtransport des

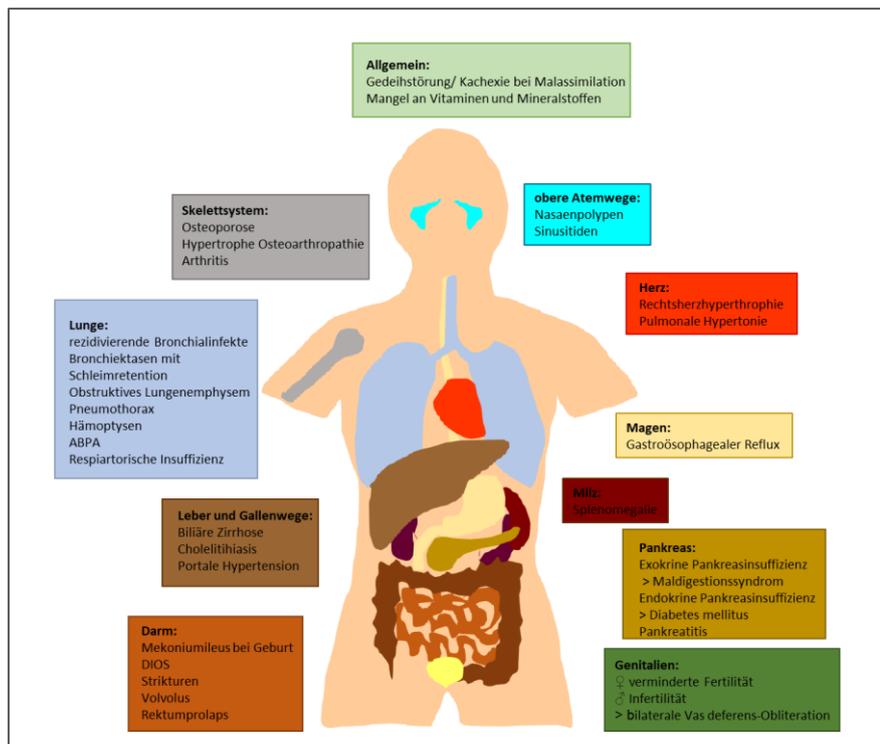
Atemwegssekrets einen Abwehrmechanismus der Bronchien gegen den „Angriff“ von eingeatmeten Mikroorganismen dar. Durch eine gestörte mukoziliäre Clearance infolge des zähen, eingedickten Bronchialsekretes, kann es zu chronischen Infektionen im Respirationstrakt kommen. Daher ist die Erkrankung vor allem durch rezidivierende Infekte der Atemwege charakterisiert (Cohen und Prince 2012; Boucher 2007). Des Weiteren kann sich im Bereich der Dünndarmkrypten eine verminderte Sekretion von Schleim und Makromolekülen zeigen und die vom Pankreas synthetisierten Verdauungssäfte sind zäher als normal, was zu einer Enzymretention im Pankreas führt. Hieraus resultieren zum einen eine Zerstörung des Pankreasgewebes selbst sowie eine erheblich verminderte intestinale Resorption von Nährstoffen mit konsekutivem Malassimilationssyndrom.

Das Krankheitsbild der CF lässt sich daher nicht anhand eines einzelnen, spezifischen Symptoms typisieren, sondern ist durch eine Kombination von insbesondere pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen geprägt. Erst im Zeitverlauf manifestieren sich die Anzeichen der Erkrankung, wodurch die Diagnosestellung erschwert ist. Vor diesem Hintergrund wurde ein Diagnosealgorithmus erstellt, welcher in Form der S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ dargelegt wurde (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013). Auf dessen Komponenten soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

#### 1.1.1. Klinik der CF

Zu Beginn der Diagnostik steht die Erfassung der Klinik anhand einer sorgfältigen Befragung und Untersuchung. Als charakteristisch gelten chronische sinopulmonale Erkrankungen, welche sich in Form von immer wiederkehrendem Husten mit Sputumproduktion und Rhinosinuitiden äußern können. Auch kann ein persistierender Nachweis von pathogenen Keimen, insbesondere von *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch *Haemophilus influenzae* und *Staphylokokkus aureus*, in Atemwegssekreten dokumentiert werden (Mearns et al. 1972; May et al. 1972). Zudem lassen sich bildgebend wiederkehrende pathologische Befunde wie Bronchiektasien, Belüftungsstörungen oder pneumonische Infiltrate darstellen. Die Ausprägung der respiratorischen Symptomatik ist in der Regel ausschlaggebend für den prognostischen Verlauf, jedoch stellen auch die gastrointestinalen Manifestationen eine wichtige Säule des Beschwerdekomples dar. Diese umfassen insbesondere die exokrine

Pankreasinsuffizienz infolge rezidivierender Pankreatitiden, woraus klinisch Bauchschmerzen und Diarrhoen mit voluminösen, fettglänzenden Stühlen sowie konsekutivem Maldigestionssyndrom mit Kachexie resultieren. Auch eine endokrine Beteiligung im Sinne eines pankreatogenen Diabetes mellitus ist möglich und führt bei vielen der betroffenen Patienten zur Insulinpflichtigkeit. Im Rahmen des distalen intestinalen Obstruktionssyndroms kann es wiederum infolge einer Verlegung des Ileums/Zökums mit schlecht verdaulichem Stuhl zu schweren Obstipationen kommen. Als Leitsymptome gelten weiterhin eine Cholelithiasis sowie ein zirrhotischer Umbau der Leber mit portaler Hypertension. Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Betroffenen kann eine verminderte Fertilität auf eine Mukoviszidose hindeuten (Boeck et al. 2006; Farrell et al. 2008). Die vielfältigen Manifestationsmöglichkeiten der Mukoviszidose sind in der Abb. 1.2 dargestellt.



**Abb. 1.2: Manifestationsmöglichkeiten der CF**

ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose

DIOS: distales intestinales Obstruktionssyndrom

### 1.1.2. Diagnostik bei Verdacht auf CF

Ergibt sich der klinische Verdacht auf eine CF steht als nächster Abklärungsprozess die Durchführung eines Schweißtests an. Dieser bietet ein altersunabhängiges,

kosteneffizientes sowie mit einer hohen Sensitivität (96,5 %) und Spezifität (99 %) ausgestattetes diagnostisches Werkzeug und stellt somit den Goldstandard bei Verdacht auf eine CF dar. Es handelt sich dabei um eine Pilocarpin-Iontophorese. Pilocarpin, ein Parasympathomimetikum, wird lokal auf den Oberarm aufgetragen und die Haut mittels Spannungsquelle stimuliert. Der produzierte Schweiß wird für 30 min gesammelt, die Schweißmenge sollte mindestens 1g/qm Sammelfläche/min Sammelzeit betragen. Anschließend erfolgt die Bestimmung des Chloridwertes. Dabei ist ein Wert  $\leq 29$  mmol/l unauffällig und eine Erkrankung unwahrscheinlich. Bei einem Wert zwischen 30-59 mmol/l ist eine weitere Diagnostik durchzuführen (z.B. genetischer Test) und ein Wert  $\geq 60$  mmol/l spricht für eine CF- Erkrankung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; Green und Kirk 2007; Boeck et al. 2006). Bei Chloridwerten  $\geq 60$  mmol/l dient die molekulargenetische Diagnostik der Diagnosesicherung. In der Regel geht dieser eine genetische Beratung des Patienten, bzw. dessen Eltern, voraus. Aufgrund der großen Anzahl der CFTR-Mutationen und ihrer unterschiedlichen Häufigkeit ist eine Stufendiagnostik sinnvoll. Diese kann von der spezifischen Testung einer einzelnen Mutation bis hin zur kompletten Untersuchung des gesamten CFTR-Gens reichen. So lässt sich mit der gezielten Untersuchung der häufigsten Mutationen bereits bei etwa 81 % der CF-Patienten deutscher Herkunft die Diagnose molekulargenetisch sichern. Im Vordergrund steht hier das Vorliegen der Mutation F508del. Letzteres bezeichnet das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508 im CFTR-Protein und betrifft etwa sieben von zehn Menschen mit Mukoviszidose (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker. medgen 21 2009; Castellani et al. 2009; Dequeker et al. 2009). In weiterhin unklaren Fällen kommen in spezialisierten Zentren die nasale Potentialdifferenzmessung oder die intestinale Kurzschlussstrommessung zum Einsatz (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013).

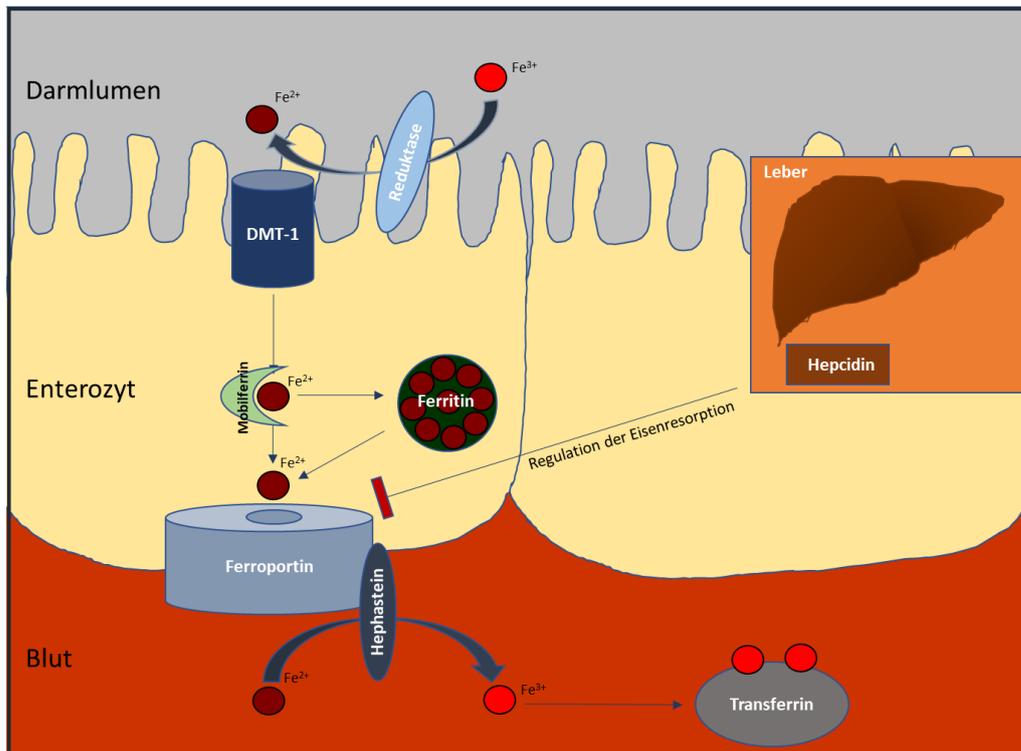
## **1.2. Eisenhaushalt und dessen Zusammenhang mit CF**

Der Eisenmangel ist eine verbreitete Komplikation bei Patienten mit CF. Nachfolgend soll zunächst auf die Grundlagen des Eisenmetabolismus und dessen laborchemische Diagnostik eingegangen werden. Auf diese Darstellung basierend wird dann der Zusammenhang mit der CF erläutert.

### 1.2.1. Eisenstoffwechsel und Eisenmangel

Eisen ist ein essentielles Spurenelement des menschlichen Organismus, dessen Hauptfunktion in der Sauerstoffversorgung und dem Energiestoffwechsel zu suchen ist. So kommt es in zahlreichen Enzymen, in Hämoglobin und Myoglobin sowie als Depoteisen (in Form von Ferritin und Hämosiderin) vor allem in Leberzellen und Makrophagen des retikulohistiozytären Systems vor. Letzteres schützt den Körper vor der toxischen Wirkung von freiem, ungebundenem Eisen.

Die Regulation des Eisenhaushaltes erfolgt bei fehlendem regulativen Exkretionsmechanismus allein über die Resorptionsquote in Abhängigkeit vom Eisenbedarf und der Eisenspeichergröße des Organismus. Die Aufnahme findet hauptsächlich im oberen Dünndarm statt. An der luminalen Seite der duodenalen Enterozyten wird zunächst dreiwertiges Eisen durch die Ferrireduktase im Bürstensaum zu zweiwertigem Eisen reduziert. Im Anschluss erfolgt der Transport durch die Zellmembran mit Hilfe des Kationentransporters *Divalent metal transporter 1* (DMT1). Die Expression des Transporters wird durch Eisenregulationsproteine, welche den Eisenstatus des Organismus vermitteln, gesteuert. Für den weiteren Transport durch das Zytoplasma bindet das zweiwertige Eisen an Mobilferrin. Es wird nun entweder in Form von Ferritin gespeichert oder durch die basolaterale Membran aus den Enterozyten in das Portalblut transportiert. Letzteres wird durch das Ferroportin vermittelt, dessen Aktivität durch das hepatisch synthetisierte Steuerungspeptid Hepcidin gehemmt werden kann. Nach erneutem Valenzwechsel in dreiwertiges Eisen durch Hephaestin erfolgt die Bindung an das Apotransferrin welches als Transporter über den Blutweg für den Eisenaustausch zwischen den Enterozyten, dem erythropoetischen Knochenmark und den Speicherkompartimenten sorgt (Minai et al. 2008; Longo et al. 2013) (s. Abbildung 1.3). Alternativ kann Eisen auch effizient Häm-gebunden über den Häm-Transporter *Haem carrier protein 1* (HCP-1) endozytotisch aufgenommen werden. Der dritte Resorptionsweg erfolgt über den *Mobilferrin-Integrin-Pathway* (MIP) bei dem dreiwertiges Eisen über Integrin  $\beta$ -3 und Mobilferrin aufgenommen werden.



**Abb. 1.3: Eisenresorption und -regulation**

Dargestellt ist der Resorptionsweg von zweiwertigem Eisen über den  $H^+$ -gekoppelten DMT-1 Transporter. In den Enterozyten kann Eisen als Ferritin gespeichert werden oder über die basolaterale Membran via Transport durch Ferroportin ans Blut abgegeben werden, um dann als Transferrin seine Zielzelle zu erreichen. Bei erhöhter Eisenkonzentration wird das in der Leber gebildete Hepcidin freigesetzt und hemmt durch Bindung an Ferroportin den Eisenexport aus den Enterozyten. DMT-1: Divalent metal transporter 1,  $Fe^+$ : Eisenionen

Die Erfassung des menschlichen Eisenhaushaltes ist laborchemisch über die Messung folgender Parameter möglich. **Serumeisen** repräsentiert die Menge des in der Zirkulation befindlichen Eisens, wobei es jedoch einem nahrungsabhängigen und zirkadianen Verlauf mit hohen Werten am Nachmittag unterliegt, sodass dessen Aussagekraft eingeschränkt zu werten ist. Das im Serum zirkulierende **Ferritin** korreliert mit dem Gesamtkörpereisenspeicher, sodass dessen Bestimmung ein geeigneter Parameter zur Abschätzung der Eisenvorräte darstellt. Pathologisch verminderte Ferritinwerte sind bereits bei einem prälatenten Eismangel, lange vor Erschöpfung der Eisenspeicher, vorzufinden. Ein normwertiges Ferritin schließt einen Eisenmangel jedoch nicht aus, da

Ferritin als Akut-Phase-Protein bei Anämie und gleichzeitiger Entzündungsreaktion oder Tumorerkrankung normal oder erhöht gemessen werden kann (Herold 2015; Longo et al. 2013; Schmidt und Lang 2007). **Transferrin** als Transportprotein kann als absoluter Wert und als Transferrinsättigung in Prozent bestimmt werden. Unter normalen Umständen sind 15-45 % des Serumtransferrins mit Eisen gesättigt. Ein erhöhtes Transferrin bzw. eine Transferrinsättigung  $< 15\%$  ist ein Indikator für eine mangelnde Eisenversorgung bei der Blutbildung. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass es sich bei Transferrin um ein Anti-Akut-Phase-Protein handelt, dessen Synthese in Akutphasereaktionen supprimiert wird (Herold 2015). Daher müssen von der Norm abweichende Transferrinwerte, ähnlich wie bei Ferritin, in den Gesamtkontext des Gesundheitszustandes eingeordnet werden.

### 1.2.2. Eisenmangel und CF

Der Eisenmangel beim CF-Patienten ist eine verbreitete Komplikation, die sich bereits im Kindesalter manifestiert (Uijterschout et al. 2014; Reid et al. 2002). In einer aktuellen Studie von Gettle et al. wird die Prävalenz des Eisenmangels unter CF-Patienten mit 42 % angegeben (Gettle et al 2020). Als dessen Ursache wird für gewöhnlich zum einen das bereits oben erwähnte Malassimilationssyndrom verantwortlich gemacht, zum anderen muss weiterführend ein Eisenmangel bedingt durch die chronische Inflammation sowie durch gastrointestinale und pulmonale Blutverluste diskutiert werden.

Zweifelsfrei handelt es sich bei der cystischen Fibrose um eine Erkrankung welche auch im infektfreien Intervall eine chronisch inflammatorische Reaktion in den Atemwegen wie auch im Intestinaltrakt nach sich zieht (Cohen und Prince 2012; Norkina et al. 2004). Es ist geläufig, dass inflammatorische Reaktionen zu Eisenmangel führen können. Hierfür wird v.a. das in der Leber synthetisierte Hepcidin verantwortlich gemacht, welches die Eisenaufnahme über den Darm sowie die Freisetzung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System (RES) bremst. Hepcidin fungiert als Akut-Phase-Protein und wird bei chronischen Inflammationen durch das Cytokin Interleukin-6 stimuliert. Hepcidin bindet an Ferroportin auf Dünndarmmucosazellen und in Makrophagen, welches normalerweise Eisen aus dem Zellinneren heraus transportiert. Durch die Bindung von Hepcidin wird der Export aus der Zelle jedoch blockiert. Mit der Zellabschilferung geht das in den Enterozyten aufgenommene Eisen über den Stuhl verloren. Des Weiteren sorgt Hepcidin für die Akkumulation von Eisen in den

Makrophagen, die in der Milz überalterte rote Blutkörperchen abbauen, und verhindert darüber ein promptes Recycling, was in letzter Konsequenz dann zu einem entzündungsbedingten Eisenmangel führt (Ganz 2003; Roy und Andrews 2005).

Weiterhin können chronische Blutverluste, bspw. bedingt durch ösophageale Varizen bei fortgeschrittener fokaler biliärer Zirrhose (Gooding et al. 2005) oder Hämoptysen zu einem Eisenmangel bei CF beitragen. Anhand der Datenlage muss bei CF-Patienten auch ein zusätzlicher Eisenverlust über das Bronchialsekret als Teilkomponente des Eisenmangels in Erwägung gezogen werden. Stites et al. publizierten 1998 und 1999 Studienergebnisse, die eine nachweislich höhere Konzentrationen an freiem Eisen und Ferritin (sowie niedrigeren Konzentration von Transferrin) im Sputum und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) von CF-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen belegen (Stites et al. 1998; Stites et al. 1999). Diese Ergebnisse konnten von Reid et al. untermauert werden. In einer 2002 veröffentlichten Studie konnten im CF-Kollektiv Sputumkonzentrationen von freiem Eisen und Ferritin gemessen werden, welche den der Plasmaspiegel überschritten (Reid et al. 2002). Hierbei zeigte sich sogar eine negative Korrelation zwischen der Eisenkonzentration im Sputum und der Einsekundenkapazität (FEV1). Auch stand die Ausprägung des systemischen Eisenmangels im Serum in reziprokem Zusammenhang mit dem C-reaktiven Protein (CRP) und der täglichen Sputumproduktion sowie der allgemeinen Lebensqualität (Gifford et al. 2011; Reid et al. 2002). Letzteres mag unter anderem darin begründet sein, dass das Überleben und Reifen von *Pseudomonas aeruginosa*, einem der häufigsten Problemkeime bei CF (Heijerman 2005), maßgeblich von der Verfügbarkeit extrazellulären Eisens abhängig ist und somit ein enger Zusammenhang zwischen dem hohen Gehalt an Eisen im Bronchialsekret und der persistierenden Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* von CF-Patienten diskutiert werden kann. Reid et al. konnte 2007 eine positive Korrelation zwischen Eisengehalt im Sputum und der Bakterienlast von *Pseudomonas aeruginosa* bei CF aufstellen (Reid et al. 2007). Ebenso zeigte sich ein begünstigender Effekt der luminalen Eisenkonzentration auf die Ausbildung eines Biofilms von *Pseudomonas aeruginosa* auf dem Bronchialepithel wofür eine Akkumulation und gesteigerte Freisetzung von Eisen aus den  $\Delta F508$ -CFTR mutierten bronchoepithelialen Zellen verantwortlich gemacht wird (Moreau-Marquis et al. 2008).

### **1.3. Schlafstörungen bei CF**

Patienten mit CF können unter einem breiten Spektrum an Schlafstörungen leiden, welches die Schlafarchitektur der Betroffenen negativ beeinflusst. So berichten CF-Patienten von einer subjektiv schlechten Schlafqualität mit Tagesmüdigkeit bis hin zu einer neurokognitiven Dysfunktion (Milross et al. 2002; Dancey et al. 2002; Dobbin et al. 2005; Perin et al. 2012; Bouka et al. 2012). Diese Schlafstörungen umfassen zum einen eine reduzierte Schlafqualität in Folge von nächtlichem Husten, getriggert durch eine Akkumulation von Bronchialsekret oder Reflux von Mageninhalt (van der Giessen et al. 2009). Aber auch chronische Schmerzen, bspw. gastrointestinalen Ursprungs bei Maldigestion, können die Schlafqualität mindern (Flume et al. 2009). Infolge einer reaktiven Depression können sich des Weiteren insomnische Beschwerden manifestieren. Da es im Krankheitsverlauf der CF zu einer obstruktiven Ventilationsstörung kommen kann, sind auch Schlafstörungen, wie sie z.B. bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) typisch sind, zu beobachten. Hierzu gehören schlafbezogene Hypoventilationen, welche sich durch Desaturationen mit spiegelbildlichen Kohlenstoffdioxid ( $pCO_2$ ) Anstieg und Akzentuierung im Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf äußern können (Milross et al. 2004). Insbesondere wenn Pathologika der oberen Atemwege, wie bspw. nasale Polypen oder vergrößerte Tonsillen vorliegen, kann vermehrt auch ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom beobachtet werden (Spicuzza et al. 2012). Als Therapieoptionen stehen hier bei nächtlicher Hypoxämie die nasale O<sub>2</sub>-Insufflation sowie bei Hyperkapnie die Etablierung einer non-invasiven Beatmung im Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP)-Modus zur Verfügung.

Als weitere Schlafstörung ist das RLS zu nennen, dessen Prävalenz im Zusammenhang mit CF im Rahmen dieser Arbeit näher untersucht werden soll. Im Folgenden wird auf das Krankheitsbild genauer eingegangen.

### **1.4. Restless Legs Syndrom**

Beim Restless Legs Syndrom (RLS) handelt es sich um eine Erkrankung des Nervensystems, die unter der kaukasischen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 3-10 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen zählt (Berger und Kurth 2007). Charakteristisch für das RLS ist ein Bewegungsdrang der Beine, seltener auch der Arme, welcher bevorzugt in Ruhesituationen auftritt und entsprechend einer zirkadianen

Rhythmik besonders stark in den Abend- und Nachtstunden ausgeprägt ist. In der Mehrzahl der Fälle kommen begleitend unangenehme Empfindungen wie Parästhesien oder krampfartige Beschwerden vor (Hening et al. 2004). Die akuten Symptome können durch Bewegung und Aktivität zumindest gelindert oder gar beseitigt werden so lange die Bewegung anhält. Dies führt häufig zu einem Vermeidungsverhalten der Betroffenen von Situationen, die eine lange körperliche Inaktivität erfordern. Hieraus erklärt sich auch das konsekutiv gestörte Schlafprofil mit Abnahme der *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlafphasen und Leistungsinsuffizienz am Tage (Berger und Kurth 2007).

Bis heute sind die Ätiologie und der Pathomechanismus des RLS nicht vollständig geklärt. 60 % der RLS Patienten haben eine positive Familienanamnese bezüglich des Erkrankungsbildes. Es wurden bislang 5 Gene und 10 verschiedene Risikoallele für RLS identifiziert, sodass für diese Patientengruppe eine genetische Determinante anzunehmen ist (Schormair et al. 2008; Stefansson et al. 2007; Winkelmann et al. 2007). Dieses als primäre oder idiopathisch bezeichnete RLS charakterisiert sich des Weiteren durch eine frühere Manifestation mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 45. Lebensjahr (Allen und Earley 2000).

Dem gegenüber steht das sekundäre RLS, das in der Regel Menschen jenseits des 45. Lebensjahrs betrifft und im Rahmen einer bestehenden Grunderkrankung auftreten kann. Hier ist jedoch noch unklar, ob das RLS als Folge der Erkrankung zu betrachten ist oder ursächlich mit ihr einhergeht. Zu nennen sind bevorzugt Krankheitsbilder aus dem internistischen, neurologischen und psychiatrischen Spektrum, wie bspw. die Niereninsuffizienz mit Urämie, Eisenmangel und Eisenmangelanämie, rheumatologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen, Multiple Sklerose, Parkinson-Syndrome, Depression und Angststörungen (Holley et al. 1991; Collado-Seidel et al. 1998; Sahli et al. 2017; Stehlik et al. 2009). Ebenso können diverse Medikamente, insbesondere dopaminantagonistisch wirkende Substanzen wie typische Neuroleptika (z.B. Haloperidol), aber auch Antidepressiva wie selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, RLS induzieren oder die Symptome verstärken (Horiguchi 1999; Sanz-Fuentenebro et al. 1996; Bakshi 1996). Weiterführend ist auch ein Zusammenhang mit der Schwangerschaft, bevorzugt im letzten Trimenon, bekannt (Manconi et al. 2004).

Die meisten Untersuchungen hinsichtlich des Pathomechanismus fokussieren sich auf eine gestörte Dopaminfunktion in Kombination mit einem gestörten Eisenmetabolismus. Für eine Hypoaktivität der dopaminergen Neurotransmission im RLS spricht insbesondere die deutliche Linderung der Symptomatik unter Substitution von Levodopa oder Dopaminagonisten. Cervenka et al. demonstriert in einer Studie von 2006 mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Technik eine gesteigerte D2-Rezeptorverfügbarkeit in striatalen und extrastriatalen Regionen des Gehirns bei RLS, was möglicherweise im Sinne einer Rezeptor-Hochregulation als Antwort auf niedrige endogene Dopamin-Level verstanden werden kann (Cervenka et al. 2006).

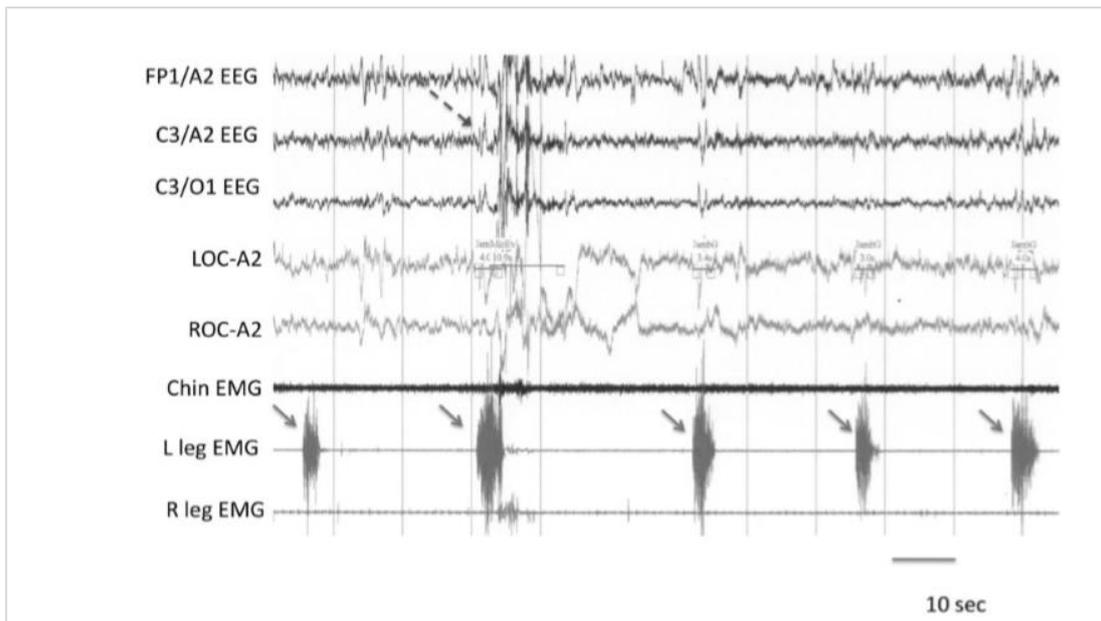
Ein Bezug des RLS zum Eisenmangel wurde erstmals Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts von Nordlander beschrieben, welcher eine Assoziation zwischen anämischen Patienten und dem RLS aufstellte, sowie eine Beschwerderemission nach intravenöser Eisensubstitution beobachten konnte (Nordlander 1953). Ekbom berichtete 1955 von zwei Krebspatienten, welche im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung einen Eisenmangel aufwiesen und parallel an RLS erkrankt waren (Ekbom 1955). Eine schwedische Studie beschreibt eine hohe Prävalenz des RLS bei Blutspendern in Assoziation mit einer erhöhten Erythrozytenverteilungsbreite als Indikator für eine Anämie (Ulfberg und Nystrom 2004). Sun et al. publiziert 1998 eine signifikante positive Korrelation zwischen niedrigen Ferritinwerten ( $\leq 50 \mu\text{g/l}$ ) und dem RLS-Schweregrad (Sun et al. 1998). Andere Studien rücken zunehmend einen gestörten zentralnervösen Eisenmetabolismus bzw. einen Speichereisenmangel im Gehirn, möglicherweise induziert durch einen abnormalen Eisentransport durch die Blut-Hirnschranke oder eine Störung in der zerebralen Eisenspeicherung, in den Vordergrund. Grund zu dieser Annahme liefert ein nachweislich verminderter Ferritin- und erhöhter Transferrinwert in der Liquorflüssigkeit von RLS Patienten gegenüber gesunden Kontrollen, wohingegen Vergleiche des Serumferritins und Transferrins keinen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsgruppen erbrachten (Mizuno et al. 2005; Earley et al. 2014). Weiterführend konnten anhand einer speziellen Magnetresonanztomographie regionale Erniedrigungen der Eisenkonzentration in der Substantia nigra und dem Putamen in Korrelation zum Schweregrad der RLS nachgewiesen werden (Allen et al. 2001).

Eisen ist ein notwendiger Ko-Faktor für die Dopaminsynthese und die Regulation der Dopaminrezeptoren im Gehirn (Green und Youdim 1977), was deren Zusammenhang an der RLS-Pathogenese erklären könnte.

#### 1.4.1. Diagnostik und Therapie des RLS

Das RLS ist eine klinische Diagnose, vorzugsweise beruhend auf einer ausführlichen und gezielten Anamnese hinsichtlich der klassischen Symptomatik. Dabei gelten die 4 essentiellen Diagnosekriterien nach Allen et al. als obligat (Allen et al. 2003), zudem wird die *International RLS Severity Scale* (IRLS) zur Beurteilung des RLS-Schweregrades eingesetzt. Hierauf wird im Kapitel 3.2 näher eingegangen.

Zusätzlich können unterstützende Kriterien herangezogen werden, welche nicht zwingend bei jedem RLS-Patienten auftreten müssen, jedoch richtungsweisend sein können. Hierzu gehören eine positive Familienanamnese sowie ein Ansprechen auf eine dopaminerge Behandlung im Sinne einer Linderung des Bewegungsdranges und der Missempfindungen. Zu dessen Evaluation wurde der L-Dopa-Test mit hoher Sensitivität und 100 %iger Spezifität eingeführt (Stiasny-Kolster et al. 2006). Das dritte unterstützende Kriterium ist der polysomnographische Nachweis von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (*Periodic Leg Movements during Sleep* – PLMS) oder im wachen Zustand (*Periodic Leg Movements during Wakefulness* – PLMW), welche sehr häufig mit RLS assoziiert sind, insgesamt jedoch ein unspezifisches Phänomen darstellen. Werte von  $\leq 5/h$  gelten als normal und Werte  $> 10/h$  werden als pathologisch eingestuft (Hornyak et al. 2006; Montplaisir et al. 1998; Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2013).



**Abb. 1.4: Polysomnogramm mit periodischen Beinbewegungen**

Das Polysomnogramm stellt fünf Phasen sich wiederholender periodischer Beinbewegungen des linken Beins in 120 Sekunden Aufzeichnung dar (siehe durchgehende Pfeile). In der Hirnstromaktivität lässt sich ein Aurosal im Zusammenhang mit der periodischen Beinbewegung feststellen (siehe gestrichelten Pfeil).

Von oben nach unten: Elektroenzephalographie (EEG) frontal (FP1/A2), zentral (C3/A2), posterior (C3/O1) als bipolare Ableitung, linke und rechte Elektrookulographie, (LOC-A2/ ROC-A2), Elektromyographie am Kinn (Chin EMG) des linken Beins (L leg EMG) und des rechten Beins (R leg EMG) (Raux et al. 2010).

Zur Abklärung eines sekundären RLS sollten selbstverständlich ergänzende Laboruntersuchungen wie vor allem die Messung des Eisen/Ferritin-Spiegels zum Einsatz kommen. Bei klinischen Hinweisen auf andere, differentialdiagnostisch zu bedenkende Erkrankungen wie z.B. eine Polyneuropathie werden Elektromyo- und Elektroneurographie durchgeführt.

Die Behandlungsmaßnahmen des primären RLS bestehen aus einer rein symptomatischen Therapie. Die Notwendigkeit einer solchen ergibt sich aus dem subjektiven Leidensdruck des Betroffenen. Beim sekundären RLS sollte die zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden bzw. das Absetzen potenziell auslösender Medikamente in Erwägung

gezogen werden. Bei einem beginnenden Eisenmangel empfiehlt sich eine Eisensubstitution bereits ab einem niedrig normalen Ferritinwert von  $\leq 50 \mu\text{g/l}$  (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2013). Eine medikamentöse Therapie erfolgt entweder mit L-Dopamin in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer oder einem Dopaminagonisten (Ropinirol oder Pramipexol). Eine mögliche Nebenwirkung der dopaminergen Therapie ist die Augmentation. Dies bezeichnet den früheren Beginn einer RLS-Symptomatik im Tagesverlauf, eine höhere Intensität der Beschwerden trotz Dosiserhöhung oder eine kürzere Latenzzeit der Symptome in Ruhe unter bestehender Therapie. In diesem Falle können alternativ Opiate eingesetzt werden, wobei sich die aktuelle Studienlage auf Oxycodon beschränkt (Walters et al. 1993; Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2013).

## 2. Fragestellung

2007 publizierte Hayes einen Fallbericht über einen 22-jährigen CF-Patienten, welcher sich mit nächtlichem Bewegungsdrang der Beine, Parästhesien und konsekutiver Tagesmüdigkeit klinisch vorstellte. Anamnestisch wurde von einer chronischen Hämoptoe seit zwei Jahren mit ansteigender Frequenz in den vergangenen 6 Monaten berichtet. Passend dazu deuteten die serologisch bestimmten Laborparameter auf einen Eisenmangel hin. In der Polysomnographie ergaben sich übermäßig periodische Beinbewegungen, sodass die Diagnose eines sekundären RLS gestellt werden konnte. Unter Eisensubstitution wurde innerhalb weniger Monate bei laborchemischer Normalisierung der Eisenparameter eine klinische Beschwerdebesserung beschrieben (Don Hayes 2007).

Dieser Fallbericht deutet auf den bereits diskutierten pathophysiologischen Zusammenhang zwischen RLS und Eisenmangel hin und stellt den CF-Patienten in Folge seiner Komorbiditäten als RLS-Risikokollektiv zur Diskussion. Daher sollten in der vorliegenden Studie folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Wie häufig tritt das RLS bei erwachsenen CF-Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv auf?
2. Wie ist die Schweregradverteilung bei CF?
3. Wie unterscheiden sich CF-Patienten mit bzw. ohne RLS bezüglich anthropometrischer Parameter sowie lungenfunktioneller Parameter und Blutgase?
4. Wie unterscheiden sich CF-Patienten mit bzw. ohne RLS bezüglich der Parameter des Eisenstoffwechsels?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Kohorte der CF- und Kontrollgruppe**

In der vorliegenden Studie wurden die teilnehmenden Patienten im Rahmen der ambulanten Vorstellung in der Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene und Kinder der Medizinischen Klinik II und der Kinderklinik am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen, untersucht. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste die Diagnose der CF zunächst gesichert sein. Dies erfolgte anhand einer Kombination klinischer Kriterien sowie dem Nachweis einer abnormalen CFTR-Funktion, welche bereits mittels Schweißtest und bzw. oder einer genetischen Diagnostik (s. 1.1.1 und 1.1.2) verifiziert worden war (Boeck et al. 2006). Patienten, bei denen folgende Kriterien vorlagen, wurden aus der Studie ausgeschlossen:

- Schwangerschaft
- bekanntes und therapiertes RLS
- Exazerbation mit Akutphasereaktion
- chronische Niereninsuffizienz
- Eisensubstitutionstherapie

Schließlich konnten in die Studie 39 Patienten aus der Mukoviszidose-Ambulanz der Kinderklinik und der Medizinischen Klinik II rekrutiert werden. Ein entsprechendes Studienprotokoll lag vor Beginn der Studie der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor. Die Genehmigung wurde am 09.04.2012 mit dem Aktenzeichen 18/12 ausgegeben.

In die Kontrollgruppe konnten 32 gesunde freiwillige Probanden, welche aus dem Familien- und Freundeskreis rekrutiert wurden, eingeschlossen werden. Für diese waren keine chronischen Erkrankungen bzw. gastrointestinale oder bronchopulmonale Beschwerdesymptomatik bekannt, sie wiesen allerdings ähnliche anthropometrische Parameter auf wie das CF-Kollektiv. Von allen Patienten und den Teilnehmern der Kontrollgruppe wurde vor der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (s. 10.2). Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen des routinemäßigen Ambulanzbesuchs. In diesem Zusammenhang erfolgte eine Anamnese hinsichtlich der klinischen Kriterien eines RLS. Anthropometrische Parameter sowie das Morbiditätsspektrum mit der aktuellen Medikamenteneinnahme wurden erhoben. Des

Weiteren wurde eine peripher-venöse Blutentnahme (u.a. zur Bestimmung des Eisenstatus), eine Lungenfunktionsmessung, eine gemischt-kapilläre Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen sowie eine mikrobiologische Sputumanalyse vorgenommen. Auf diese Untersuchungsschritte soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

### **3.2. Diagnose des RLS**

Zunächst wurde bei allen Studienteilnehmern eine detaillierte Anamnese erhoben, um zu überprüfen, ob die klinischen Kriterien eines RLS erfüllt sind. Als mögliche Differentialdiagnosen eines RLS mussten dabei insbesondere nächtliche Muskel-Wadenkrämpfe, Akathisie, Polyneuropathien/ Radikulopathien und Einschlafmyoklonien in Betracht gezogen werden. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden zum 31.01.2007 die essentiellen Kriterien zur Diagnose des RLS in einer Konsensuskonferenz publiziert (<http://www.restless-legs.org/wp-content/uploads/DGN-Leitlinien-RLS-2007.pdf>). Auf deren Grundlage erfolgt anhand der klinischen Symptome die Diagnosestellung. Die 4 essentiellen Kriterien wurden 2003 bereits von Allen et al. definiert (Allen et al. 2003) und beinhalten einen

Bewegungsdrang der Beine,

1. meist assoziiert mit sensiblen Störungen unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen,
2. der ausschließlich in Ruhe und Entspannung auftritt,
3. der durch Bewegung gebessert wird oder sistiert,
4. der einer zirkadianen Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht folgt.

Nur wenn alle 4 Kriterien vorlagen wurde die Diagnose RLS gestellt.

Die Schwere der Ausprägung des RLS kann anhand einer von der Internationalen Restless-Legs-Syndrome *Study Group* validierten Schweregradskala (IRLS) quantifiziert werden (Abb. 2.1). Diese Skala ist validiert worden und mittlerweile international etabliert (Allen und Earley 2001). Um den Schweregrad der Beschwerden einzuschätzen wurde den Patienten ein Fragebogen mit 10 Fragen vorgelegt. Die Beurteilung der einzelnen Fragen oblag den Patienten, wobei der Untersucher für eventuelle Erklärungen zur Verfügung stand. Die Antwortmöglichkeiten des IRLS beinhalten zum einen

Angaben zur Häufigkeit als auch zum Schweregrad, wobei auf einer 5-Punkte-Skala zwischen 0 (= nicht vorhanden) und 4 (= sehr stark) gewählt werden kann. Somit ergibt sich ein Gesamtscore von 0 - 40 Punkten. Ein Score von 0 Punkten dokumentiert kein Vorhandensein eines RLS. Bei einem Punktwert von 1 - 10 Punkten kann ein mildes, bei 11 - 20 Punkten ein mittelgradiges, bei 21 - 30 Punkten ein schweres und bei einem Punktwert von 31 - 40 Punkten ein sehr schweres RLS diagnostiziert werden. Somit liegt diesem Score auch ein Cutoff zu Grunde und ermöglicht die Einteilung in normale und pathologische Werte. Dieser Fragebogen wurde sowohl von der Patientengruppe als auch von der Kontrollgruppe beantwortet.

Name:	Vorname:
Geburtsdatum:	
Datum:	
<b>Beurteilungsbogen zum Restless Legs Syndrom</b>	
International RLS Severity Scale (IRLS)	
1: Wie stark würden Sie die RLS-Beschwerden in ihren Armen oder Beinen einschätzen?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: nicht vorhanden	
2: Wie stark würden Sie Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu müssen?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: nicht vorhanden	
3: Wie sehr wurden die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen durch Bewegung gelindert?	
4: überhaupt nicht	3: wenig
2: mäßig	1: (fast) vollständig
0: keine RLS-Beschwerden	
4: Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden gestört?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: überhaupt nicht	
5: Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer RLS-Beschwerden?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: überhaupt nicht	
6: Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: nicht vorhanden	
7: Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten?	
4: sehr oft	3: oft
2: manchmal	1: selten
0: nicht vorhanden	
(6-7 Tage / Woche)	(4-5 Tage / Woche)
(2-3 Tage / Woche)	1 Tag / Woche
8: Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: nicht vorhanden	
(≥8 h / Tag)	(3-8 h / Tag)
(1-3 h / Tag)	(< 1 h / Tag)
9: Wie sehr haben sich Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, ihren Alltagsfähigkeiten nachzugehen, z. B. ein zufriedenstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: überhaupt nicht	
10: Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z. B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich, oder gereizt?	
4: sehr	3: ziemlich
2: mäßig	1: leicht
0: überhaupt nicht	

**Abb. 2.1: Beurteilungsbogen zum RLS (IRLS)**

angelehnt an IRLS Study Group 2001

### 3.3. Untersuchungsparameter

#### 3.3.1. Anthropometrische Parameter

Bei der CF-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden folgende Parameter erfasst:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- *Body Mass Index* (BMI) (kg / m<sup>2</sup>)

#### 3.3.2. Morbiditätsspektrum und Medikation

Anhand der Patientenakten sowie anamnestisch wurde in der CF-Gruppe das Morbiditätsspektrum und die sich daraus ableitende Medikationsliste erhoben und umfasst:

- exokrine Pankreasinsuffizienz
  - ▶ Substitution von Pankreasenzymen
  
- endokrine Pankreasinsuffizienz
  - ▶ Insulintherapie
  
- Malassimilationssyndrom
  - ▶ Substitution von Spurenelementen und Vitaminen
  
- Osteopenie / Osteoporose
  - ▶ Calciumsubstitution
  - ▶ Alendronsäurederivate
  
- Hepatopathie
  - ▶ Ursodesoxycholsäure

- pulmonale Manifestation

- ▶ inhalative und orale Antibiotika
- ▶ Antimykotika
- ▶ inhalative und orale Mukolytika
- ▶ inhalative Bronchodilatoren
- ▶ inhalative und orale Steroide

- Respiratorische / ventilatorische Insuffizienz

- ▶ Sauerstofflangzeittherapie
- ▶ BiPAP-Therapie

### 3.3.3. Lungenfunktion und Blutgasanalyse

In der CF-Gruppe wurde im Rahmen der ambulanten Vorstellung in der Mukoviszidose-Ambulanz eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt. Diese erfolgt in der Abteilung für Pneumologie der Medizinischen Klinik II des UKGM Giessen. Die Bestimmung der Atemvolumina und Luftflussgeschwindigkeiten erfolgt anhand einer Spirometrie. Bei dieser Routineuntersuchung sitzt der Patient in entspannter Körperhaltung und wird über den Mund mit einem Pneumotachographen verbunden. Die Nasenlöcher werden mit einer Nasenklemme verschlossen. Der Patient wird instruiert nach einigen ruhigen Atemzügen maximal auszuatmen und im Anschluss langsam maximal einzuatmen. Auf diesem Weg wird die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) bestimmt. Im Anschluss folgt eine maximal starke Ausatmung, um die  $FEV_1$  und die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) zu messen. Das Verhältnis von  $FEV_1$  zur Vitalkapazität (VC) ergibt die relative Einsekundenkapazität, den sog. Tiffeneau-Index.

Anhand der Ganzkörperplethysmographie können ergänzend die Atemwegwiderstände ( $R_{tot}$ ) und das thorakale Gasvolumen bestimmt werden. In einer luftdicht abgeschlossenen Kammer atmet der Patient die Luft durch ein Mundstück, an dem ein Drucksensor und ein Pneumotachograph angeschlossen sind. Der Drucksensor bestimmt die Änderung des Luftdruckes in der Kabine, welcher sich umgekehrt proportional zur Änderung des Luftdruckes im Thorax und somit in den Alveolen verhält.

Der Proportionalitätsfaktor ist dabei vom Lungenvolumen abhängig. Zur Bestimmung des Lungenvolumens wird am Ende der Ausatmung das Mundstück kurzzeitig verschlossen, sodass der Pulmonalraum vom Kammerraum getrennt ist. Der Patient atmet dann gegen den Verschluss an während gleichzeitig Munddruck und Kammerdruck registriert werden. Aus dem Verhältnis lässt sich über das Boyle-Mariott'sche Gesetz das thorakale Gasvolumen errechnen. Weitere Messgrößen wie die totale Lungkapazität und das Residualvolumen lassen sich mit Hilfe spirometrisch erhobener Parameter daraus ableiten.

Für die Atemwegswiderstandsbestimmung atmet der Patient frei über das Mundstück. Sie ergibt sich aus dem Quotienten von intrapulmonalem Druck (welcher sich umgekehrt proportional zum Kabinendruck verhält) und der mit dem Pneumotachographen registrierten Atemstromstärke. In Ruheatmung kann man auf diese Weise bestimmen, welche Druckänderung nötig ist, um einen gewissen Atemfluss zu erzeugen.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende lungenfunktionelle Parameter verwendet:

- Einsekundenkapazität (FEV 1) in % vom Soll
- Vitalkapazität (VC) in % vom Soll
- *Tiffeneau* Index in %
- Atemwegswiderstand  $R_{tot}$  in % vom Soll

Des Weiteren erfolgte im Rahmen des Ambulanzbesuches routinemäßig eine kapilläre Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen der Patienten. Mit Hilfe einer durchblutungsfördernden Salbe wurde das Ohr arterialisiert und im Anschluss nach der Punktion mit einer Lanzette das Blut mit einer heparinisierten Glaskapillare entnommen und in ein Analysegerät gegeben.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende blutgasanalytische Parameter verwendet:

- Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) in mmHg
- Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) in mmHg

### 3.3.4. Parameter des Eisenstoffwechsels

Die Bestimmung der Parameter des Eisenstoffwechsels erfolgte aus dem peripheren venösen Blut. Dafür wurden 2-10 ml Venenblut in ein steriles Serumröhrchen aufgenommen und in der Abteilung für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKGM Giessen ausgewertet. Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Eisen in $\mu\text{g} / \text{dl}$	Referenz:	$\text{♂}$ 80 – 150 / $\text{♀}$ 60 – 140
- Transferrin in $\text{g} / \text{l}$	Referenz:	2,0 – 4,0
- Ferritin in $\mu\text{g} / \text{l}$	Referenz:	30 – 200
- Transferrin-Sättigung in %	Referenz:	> 20

Die aufgeführten Referenzbereiche wurden zur Definition eines Eisenmangels herangezogen. Demnach wird im Allgemeinen ein Eisenmangel bei einem Serum-Ferritin-Wert von  $< 30 \mu\text{g} / \text{l}$  diagnostiziert. Wie bereits erwähnt kann dieser Grenzwert bei Patienten mit RLS auf  $50 \mu\text{g} / \text{l}$  erhöht werden, um eine Substitutionspflichtigkeit für Eisen festzulegen. Schließlich plädieren einige Autoren dafür, bei Patienten mit chronisch-inflammatorischen Erkrankungen wie z.B. chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, den Cutoff für die Erkennung eines Eisenmangels noch höher zu legen. So werden hier bereits Ferritin-Werte von  $< 100 \mu\text{g} / \text{l}$  als Eisenmangel angesehen (Dignass et al. 2018). Dies ist dadurch begründet, dass Ferritin als Akut-Phase-Protein bei diesen Erkrankungen hochreguliert ist, was auch für die CF gilt.

### 3.3.5. Mikrobiologische Sputumuntersuchung

In der CF-Gruppe wurde das Sputum der Patienten auf das Vorliegen pathogener Keime untersucht. Hierfür wurde der Rachenraum des Patienten zunächst mit klarem Wasser gespült und im Anschluss mehrfach tief ein- und ausgeatmet. Zur Gewinnung des Sekrets musste der Patient nach der Inspiration den Atem für 3 bis 5 Sekunden anhalten, dann erneut tief einatmen und im Anschluss das Sputum in einen sterilen Sputumbecher abhusten. Die Probe wurde maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  gelagert und schnellstmöglich in die medizinische Mikrobiologie des UKGM Giessen befördert um dort untersucht zu werden.

### **3.4. Statistische Analyse**

Die Daten werden als Anzahl (n), Prozent (%), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median  $\pm$  Interquartilsabstand gezeigt. Die graphische Darstellung erfolgt anhand von Säulendiagrammen und Boxplots, welche Minima, Maxima und Medianwerte sowie die Perzentilen 25 und 75 darstellen. Bei normal verteilten Parametern wurden Gruppenunterschiede mit folgenden Tests evaluiert: ANOVA mit Tukey's post hoc Test, student's t-Test und Chi square-Test. Als non-parametrischer Test wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel sowie der Statistik- und Analyse-Software SPSS 19.0 der SPSS GmbH Software. Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p \leq 0,05$  wurden als signifikant eingestuft. Werte  $p \geq 0,05$  wurden als nicht signifikant gewertet und in der Arbeit mit n.s. betitelt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakteristika der CF-Gruppe

Für die Studie wurden insgesamt 39 CF-Patienten rekrutiert (CF-Gruppe). Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich aus 32 Probanden zusammen. Innerhalb der CF-Gruppe betrug das mittlere Alter 33,13 Jahre. Der durchschnittliche BMI-Wert lag bei 20,74 kg / m<sup>2</sup>. Bezüglich der Geschlechtsverteilung wurden zu 56 % Männer und zu 44 % Frauen in die Untersuchung eingeschlossen (Tab. 4.1).

Gesamt (n)	39
Alter (Jahre)	33,13 ± 8,36
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	20,74 ± 2,76
Männer (n / %)	22 / 56

**Tab 4.1: Anthropometrische Daten CF-Gruppe**

Alter und BMI sind als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Das Geschlecht als Anzahl / Prozent.

Alle CF-Patienten litten unter einer pulmonalen Manifestation ihrer Grunderkrankung. 94,8 % des CF-Kollektivs wies eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf, bei 38,5 % lag eine endokrine Funktionsstörung der Pankreas vor, ebenso litt ca. die Hälfte der Patienten an einer Hepatopathie. Bei 17,9 % lag eine verminderte Knochendichte vor (Tab. 4.2).

Gesamtzahl der Patienten (n / %)	39 / 100
Exokrine Pankreasinsuffizienz (n / %)	37 / 94,8
Endokrine Pankreasinsuffizienz (n / %)	15 / 38,5
Hepatopathie (n / %)	20 / 51,3
Osteopenie / Osteoporose (n / %)	7 / 17,9

**Tab. 4.2: Morbiditätsspektrum der CF-Gruppe**

Extrapulmonale Organbeteiligung der CF im Patientenkollektiv als absolute Werte und in Prozent.

Bei der mikrobiologischen Untersuchung des Sputums ergab sich erwartungsgemäß folgendes Keimspektrum mit einer hohen Prävalenz von insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* (89,7 %) und *Staphylokokkus aureus* (51,3 %) (Tab. 4.3).

Gesamtzahl der Patienten (n / %)	39 / 100
Keimbesiedlung gesamt (n / %)	38 / 97,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n / %)	35 / 89,7
<i>Staphylokokkus aureus</i> (n / %)	20 / 51,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n / %)	3 / 7,7
<i>Burkholderia cepacia</i> (n / %)	3 / 7,7
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (n / %)	1 / 2,6
<i>Serratia marcescens</i> (n / %)	1 / 2,6
<i>Aspergillus fumigatus</i> (n / %)	18 / 46,2
<i>Aureobasidium pullulans</i> (n / %)	1 / 2,6
<i>Trichosporon asahii</i> (n / %)	1 / 2,6

**Tab. 4.3: Respiratorische Keimbesiedlung anhand Sputumuntersuchungen in der CF-Gruppe**

Bakterien sind grün unterlegt, Pilze sind orange unterlegt. Die Angaben erfolgen als absolute Werte und in Prozent.

Betrachtet man die lungenfunktionellen Parameter der CF-Patienten zeigte sich im Durchschnitt eine mittelschwere Einschränkung der ventilatorischen Flussreserve, abgeleitet aus den Werten FEV<sub>1</sub>, Tiffenau-Index und R<sub>tot</sub>. Unter Betrachtung der VC ergab sich eine leichte Einschränkung der ventilatorischen Volumenreserve (s. Tab. 4.4).

Gesamtzahl der Patienten (n)	39
FEV <sub>1</sub> in % vom Soll	52,4 ± 23,8
VC in % vom Soll	75,2 ± 21,7
Tiffeneau-Index	56,2 ± 15,1
R <sub>tot</sub> in % vom Soll	207,4 ± 152,5

**Tab. 4.4: Lungenfunktionsparameter in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Die Blutgase lagen im Mittel im Normbereich (s. Tab 4.5).

Gesamtzahl der Patienten (n)	33
pO <sub>2</sub> in mmHg	74,2 ± 11,7
pCO <sub>2</sub> in mmHg	39,9 ± 7,4

**Tab. 4.5: Blutgase in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Die respiratorische Beeinträchtigung spiegelt sich auch im therapeutischen Spektrum der CF-Patienten wider. 97,4 % der Patienten waren mit einer inhalativen bronchodilatatorischen Therapie versorgt. 20,5 % beanspruchten eine Sauerstofflangzeittherapie und 10,3 % eine non-invasive Beatmungstherapie (BiPAP-Therapie). Ebenfalls bestand ein weitverbreiteter Einsatz der inhalativen (89,7 %) und oralen (41,0 %) Antibiotikaprophylaxe, 87,2 % der Patienten waren mit einer mukolytischen Therapie versorgt (s. Tab. 4.6).

Gesamtzahl der Patienten (n / %)	39 / 100
Bronchodilatoren inhalativ (n / %)	38 / 97,4
Mukolytika inhalativ (n / %)	34 / 87,2
Antibiotika inhalativ (n / %)	35 / 89,7
Azithromycin per os (n / %)	16 / 41,0
O <sub>2</sub> -Langzeittherapie (n / %)	8 / 20,5
BiPAP-Therapie (n / %)	4 / 10,3

**Tab. 4.6: Therapie der CF-Gruppe**

O<sub>2</sub> = Sauerstoff, BiPAP-Therapie = *Bilevel Positive Airway Pressure*-Therapie

In der CF-Gruppe wurden die Eisenparameter Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung und Ferritin im Serum bestimmt (s. Tab. 4.7, 4.8, 4.9, 4.10). Zu erwähnen ist die bereits unter physiologischen Bedingungen vorliegende große Streubreite der Parameter aus der die großen Standardabweichungen resultieren.

Gesamtzahl der Patienten (n)	36
Eisen in µg / dl	71,0 ± 39,9

**Tab. 4.7: Serumeisen in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Gesamtzahl der Patienten (n)	34
Transferrin in g / l	2,62 ± 0,6

**Tab. 4.8: Serumtransferrin in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Gesamtzahl der Patienten (n)	34
Transferrinsättigung in %	22,1 ± 14,9

**Tab. 4.9: Transferrinsättigung in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Gesamtzahl der Patienten (n)	39
Ferritin in µg / l	71,0 ± 65,2

**Tab. 4.10: Ferritin in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als Mittelwerte ± Standardabweichung.

Wie unter 3.3.4 bereits geschildert ist die Definition für das Vorliegen eines Eisenmangels anhand der Höhe des Ferritinwertes vielschichtig zu betrachten. Im Allgemeinen liegt ein Eisenmangel bei Serumferritinwerten von  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  vor, die Substitutionsempfehlung liegt beim RLS bei Ferritinwerten  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$ , einige Autoren wiederum plädieren bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen den Cutoff für die Erkennung eines Eisenmangels bei Ferritinwerten  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$  festzulegen. Der Anteil an Patienten mit Eisenmangel im CF-Kollektiv wird daher anhand der verschiedenen Definitionen des Eisenmangels in Tabelle 4.10 differenziert. Dabei haben aus der CF-Gruppe 82 % einen Ferritinwert  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$ , 44 % einen Ferritinwert  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  und 18 % einen Ferritinwert  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  (s. Tab. 4.11).

Gesamtzahl der Patienten (n)	39
Ferritin $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$ (n / %)	32 / 82
Ferritin $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$ (n / %)	17 / 44
Ferritin $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$ (n / %)	7 / 18

**Tab. 4.11: Eisenmangel in der CF-Gruppe**

Die Angaben erfolgen als absolute Werte und in Prozent.

## 4.2. Vergleich der anthropometrischen Parameter der CF- und der Kontrollgruppe

In beiden Gruppen waren die Geschlechter in etwa gleich häufig vertreten. Im Durchschnitt waren die Probanden der Kontrollgruppe signifikant jünger als diejenigen der Patientengruppe. Ebenso lag der BMI in der Kontrollgruppe etwas höher als in der Patientengruppe. Diese Charakteristika sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 4.12).

	CF-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Gesamt (n)	39	32	
Alter (Jahre)	33,13 ± 8,36	27,50 ± 3,74	≤ 0,05
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	20,74 ± 2,76	23,43 ± 2,90	≤ 0,05
Männer (n / %)	22 / 56	19 / 59	n.s.

**Tab 4.12: Anthropometrische Daten CF- vs. Kontrollgruppe**

Alter und BMI sind als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Das Geschlecht als Anzahl / Prozent. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf einen Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

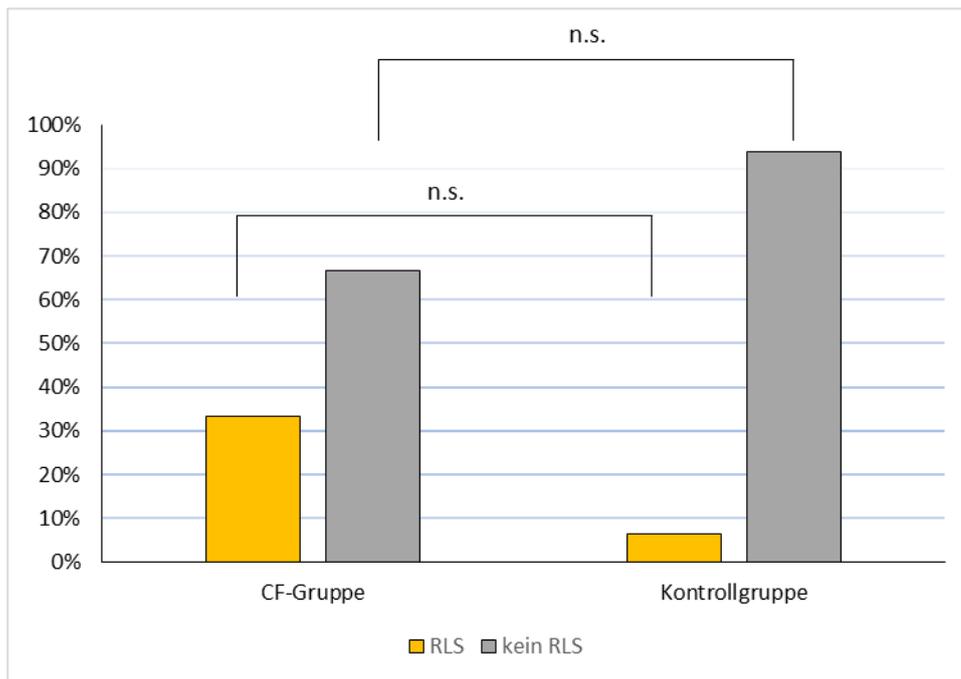
## 4.3. Prävalenz des RLS in der CF- vs. Kontrollgruppe

13 von 39 Patienten aus der CF-Gruppe litten unter einem RLS. Im Gegensatz dazu wurde in der Kontrollgruppe bei lediglich 2 von 32 Probanden ein RLS diagnostiziert (33,3 % vs. 6,3 %,  $p \leq 0.05$ ) (Tab. 4.13; Abb. 4.1).

	Gesamt	CF-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Gesamt (n / %)	71 / 100	39 / 100	32 / 100	
RLS ja (n / %)	15 / 21,1	13 / 33,3	2 / 6,3	$p \leq 0,05$
RLS nein (n / %)	56 / 78,9	26 / 66,7	30 / 93,8	n.s.

**Tab. 4.13: Prävalenz des RLS in der CF- vs. Kontrollgruppe**

$p \leq 0,05$ ; die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich zwischen CF- und Kontrollgruppe.

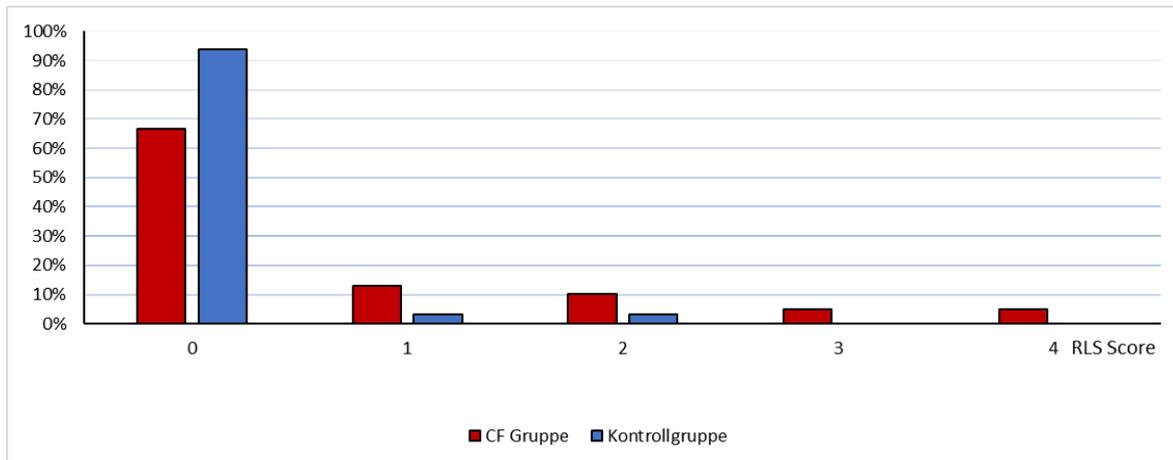


**Abb. 4.1: Prävalenz des RLS in der CF-Gruppe vs. Kontrollgruppe in %**

Die Darstellung erfolgt als Säulendiagramm. Signifikanter Unterschied in der RLS Prävalenz zwischen CF- und Kontrollgruppe,  $p \leq 0,05$ ,  $n = 39$  in der CF-Gruppe,  $n = 32$  in der Kontrollgruppe.

#### 4.4. Schweregrade des RLS in der CF- vs. Kontrollgruppe

Die Einteilung des RLS in Schweregrade wurde bereits in 3.2. erläutert. Im Rahmen dieser Studie wurde beobachtet, dass 5 Patienten an der milden Form, 4 an der mittelgradigen, 2 an der schweren und 2 an der sehr schweren Form des RLS litten (s. Tab. 4.7, Abb. 4.2). Unter diesen Patienten betrug der durchschnittliche Wert des IRLS 17,2. In der Kontrollgruppe war jeweils einmal die milde bzw. mittelgradige Form vertreten (s. Tab. 4.14, Abb. 4.2).



**Abb. 4.2: Verteilung des RLS Score in der CF-Gruppe und Kontrollgruppe**

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der RLS Schweregrade in der CF-Gruppe vs. Kontrollgruppe. 0 = kein, 1 = mildes, 2 = mittelgradiges, 3 = schweres, 4 = sehr schweres RLS (Tab. 4.14).

RLS Schweregrad	CF-Gruppe n / %	Kontrollgruppe n / %
0	26 / 66,7	30 / 93,8
1	5 / 12,8	1 / 3,1
2	4 / 10,3	1 / 3,1
3	2 / 5,1	0 / 0
4	2 / 5,1	0 / 0
Gesamt	39	32

**Tab. 4.14: Schweregrade des RLS in der CF-Gruppe vs. Kontrollgruppe**

Dargestellt sind in der CF-Gruppe und Kontrollgruppe die Anzahl (n) und der prozentuale Anteil der RLS Schweregrade, welche mittels IRLS Fragebogen erhoben wurden.

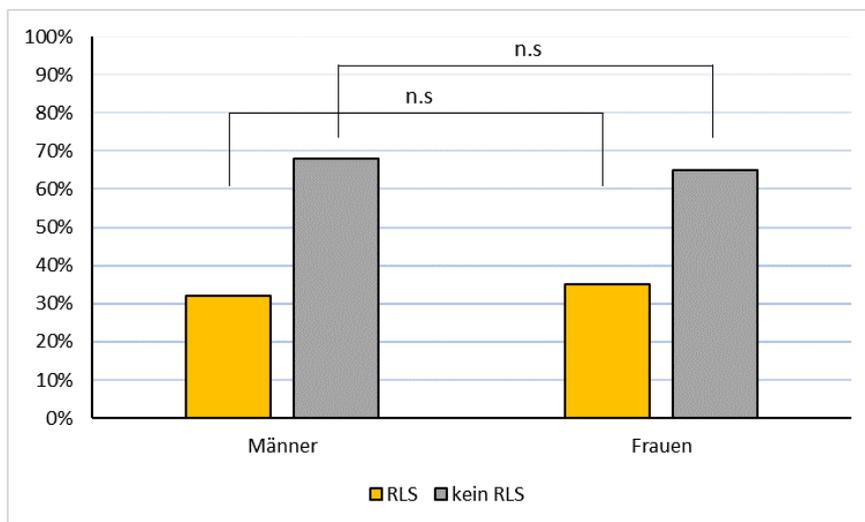
#### 4.5. Vergleich der CF-Gruppe mit vs. ohne RLS bzgl. anthropometrischer Parameter

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten der CF-Gruppe mit und ohne RLS im Hinblick auf das Geschlecht (Tab. 4.15, Abb. 4.3), das Alter (Tab. 4.16, Abb. 4.4) und den BMI (Tab. 4.17, Abb. 4.5).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n / %)	13 / 33,3	26 / 66,7	$p \leq 0,05$
Männer mit CF	7 / 32	15 / 68	n.s.
Frauen mit CF	6 / 35	11 / 65	n.s.

**Tab. 4.15: Verteilung der Geschlechter in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Das Geschlecht ist als Anzahl / Prozent dargestellt. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf einen Geschlechtervergleich in der CF-Gruppe beziehend auf das Vorliegen eines RLS.



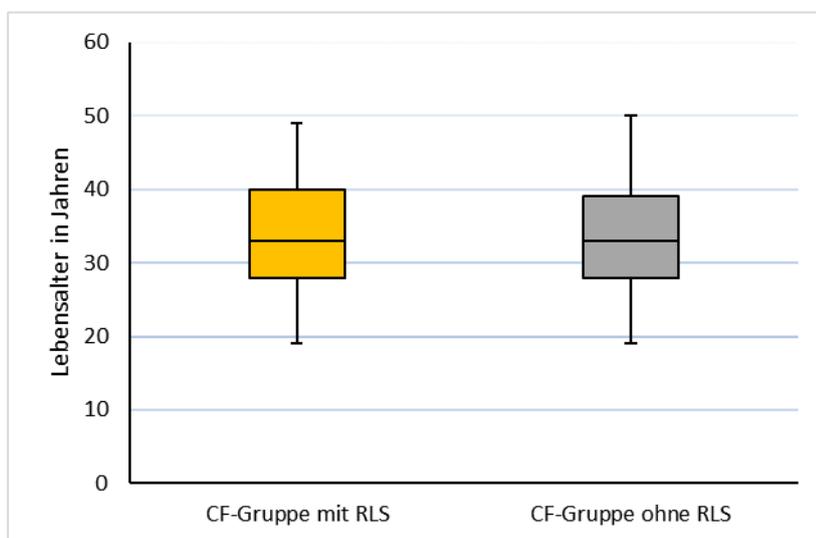
**Abb. 4.3: Verteilung der Geschlechter in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Säulendiagramm. Kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe, n.s.= nicht signifikant, ♂ mit RLS n = 7, ♂ ohne RLS n = 15; ♀ mit RLS n = 6, ♀ ohne RLS n = 11.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
Alter (Jahre)	33,46 ± 8,24	33,65 ± 8,41	n.s.

**Tab. 4.16: Altersverteilung in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Das Alter ist in Jahren als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Altersvergleich in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



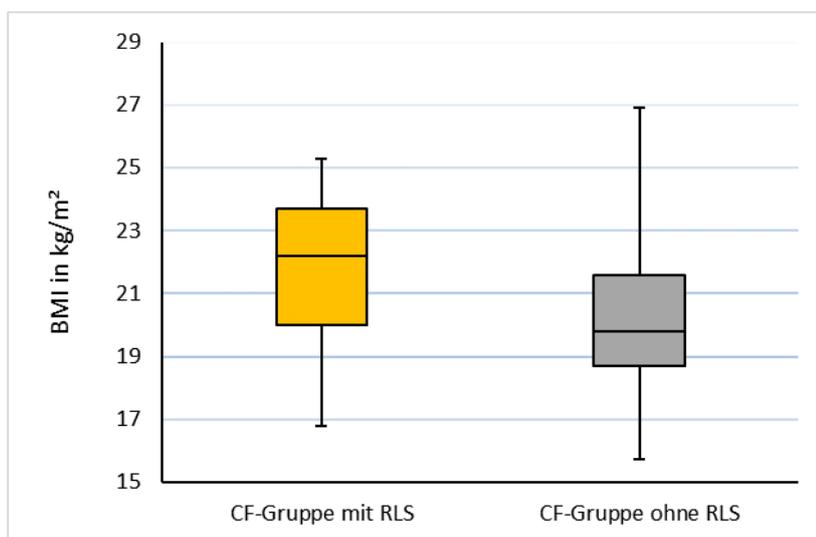
**Abb. 4.4: Altersverteilung in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zum Lebensalter, CF-Gruppe mit RLS n = 13, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
BMI in kg / m <sup>2</sup>	21,82 ± 2,63	20,19 ± 2,70	n.s.

**Tab. 4.17: BMI in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Der BMI ist in kg / m<sup>2</sup> als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen BMI-Vergleich in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.5: BMI in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zum BMI, CF-Gruppe mit RLS n = 13, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

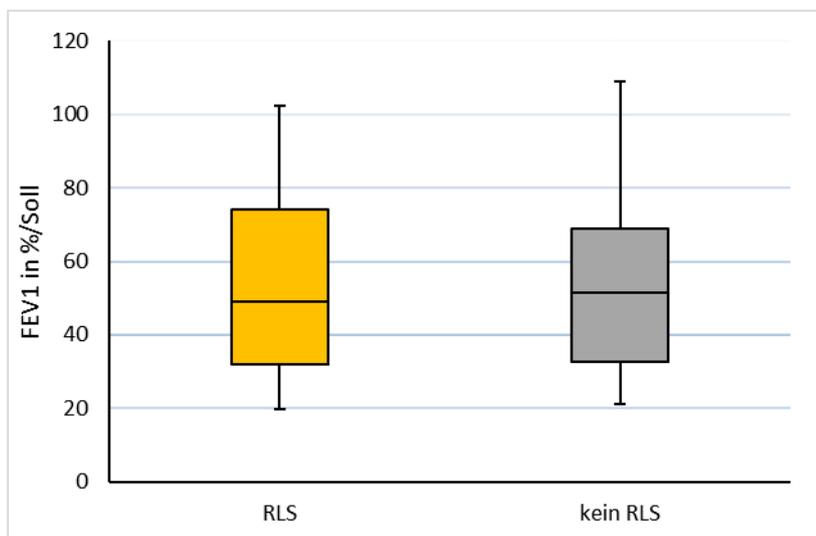
#### 4.6. Vergleich der CF-Gruppe mit vs. Ohne RLS bzgl. Lungenfunktionsparametern und Blutgasen

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten der CF-Gruppe mit und ohne RLS im Hinblick auf FEV1 (Tab. 4.18, Abb. 4.6), VC (Tab. 4.19, Abb. 4.7), Tiffeneau-Index (Tab. 4.20, Abb. 4.8) und R<sub>tot</sub> (Tab. 4.21, Abb. 4.9) sowie pO<sub>2</sub> (Tab. 4.22, Abb. 4.10) und pCO<sub>2</sub> (Tab. 4.23, Abb. 4.11).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
FEV1 (% vom Soll)	51,97 ± 27,66	52,54 ± 22,21	n.s.

**Tab. 4.18: FEV1 in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die FEV1 ist in % vom Soll als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der FEV1 in der CF-Gruppe beziehungsweise auf das Vorliegen eines RLS.



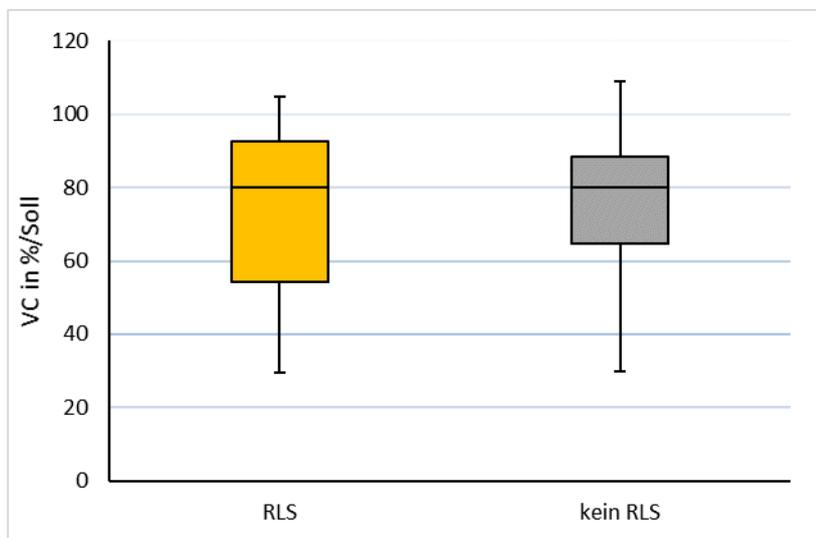
**Abb. 4.6: FEV1 in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zur FEV1, CF-Gruppe mit RLS n = 13, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
VC (% vom Soll)	71,82 ± 27,57	76,95 ± 18,42	n.s.

**Tab. 4.19: VC in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die VC ist in % vom Soll als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der VC in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



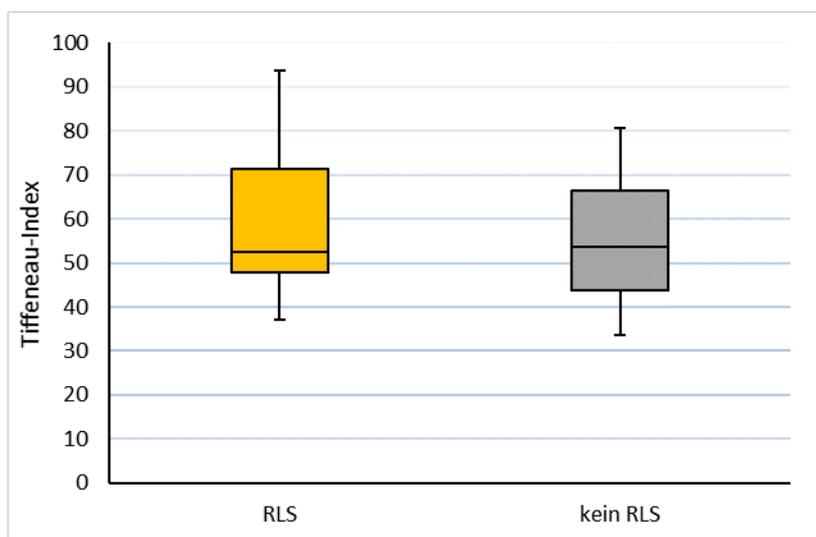
**Abb. 4.7: VC in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zur Vitalkapazität, CF-Gruppe mit RLS n = 13, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
Tiffeneau-Index	59,18 ± 17,07	54,74 ± 14.17	n.s.

**Tab. 4.20 Tiffeneau-Index der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Der Tiffeneau-Index ist in % als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich des Tiffeneau-Index in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



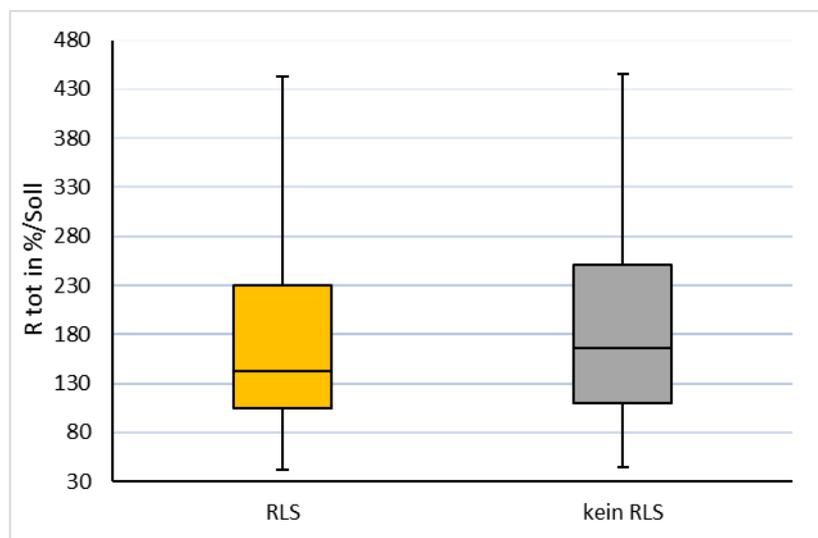
**Abb. 4.8: Tiffeneau-Index in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zum Tiffeneau-Index, CF-Gruppe mit RLS n = 13, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	26	
Rtot (%)	230,69 ± 213,35	195,75 ± 144.39	n.s.

**Tab. 4.21: Rtot in % der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Der Rtot ist in % als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.  
Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich des Rtot.  
in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.9: Rtot in % vom Soll in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

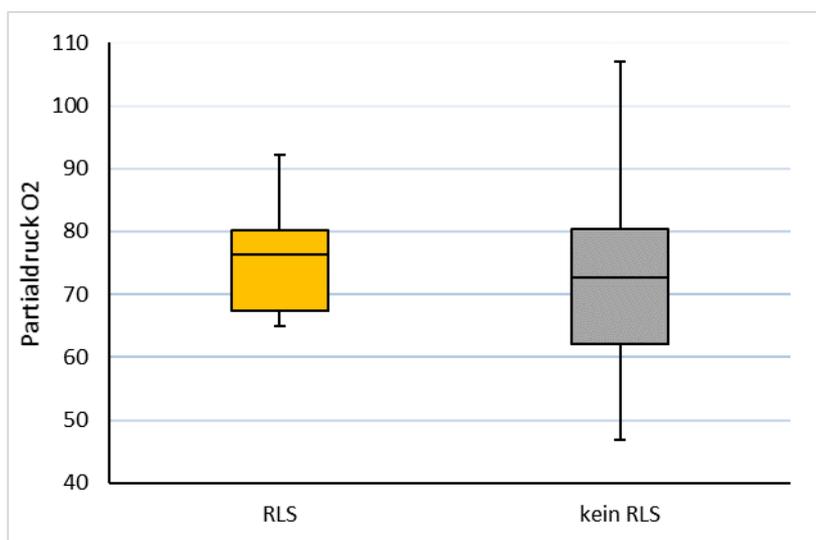
Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zur *Resistance*, CF-Gruppe mit RLS.

n = 12, CF-Gruppe ohne RLS n = 26.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	12	21	
pO <sub>2</sub>	76,08 ± 9,17	73,04 ± 12,96	n.s.

**Tab. 4.22: pO<sub>2</sub> mmHg in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Der Sauerstoffpartialdruck ist in mmHg als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich des Sauerstoffpartialdrucks in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



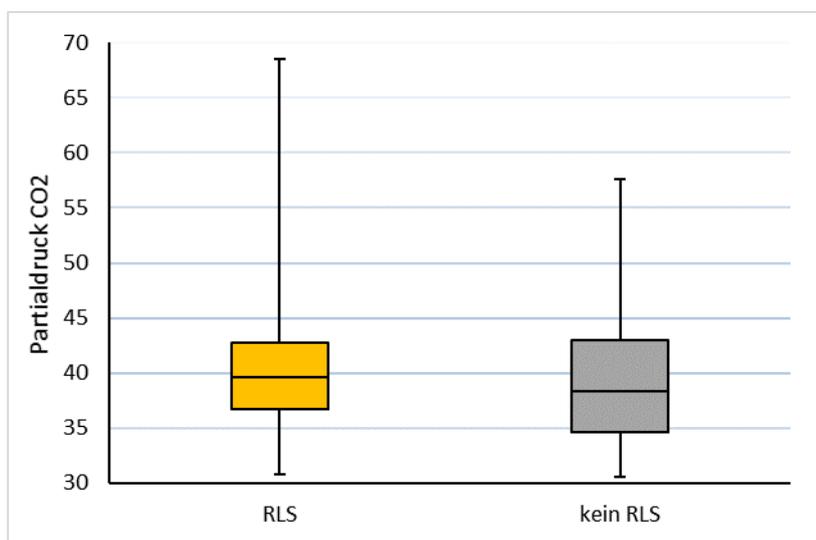
**Abb. 4.10: pO<sub>2</sub> in mmHg in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zum Sauerstoffpartialdruck, CF-Gruppe mit RLS n = 12, CF-Gruppe ohne RLS n = 21.

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	12	21	
pCO <sub>2</sub>	41,38 ± 9,46	39,00 ± 6,01	n.s.

**Tab. 4.23: pCO<sub>2</sub> mmHg in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ist in mmHg als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.11: pCO<sub>2</sub> in mmHg in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe in Bezug zum Kohlenstoffdioxidpartialdruck, CF-Gruppe mit RLS n = 12, CF-Gruppe ohne RLS n = 21.

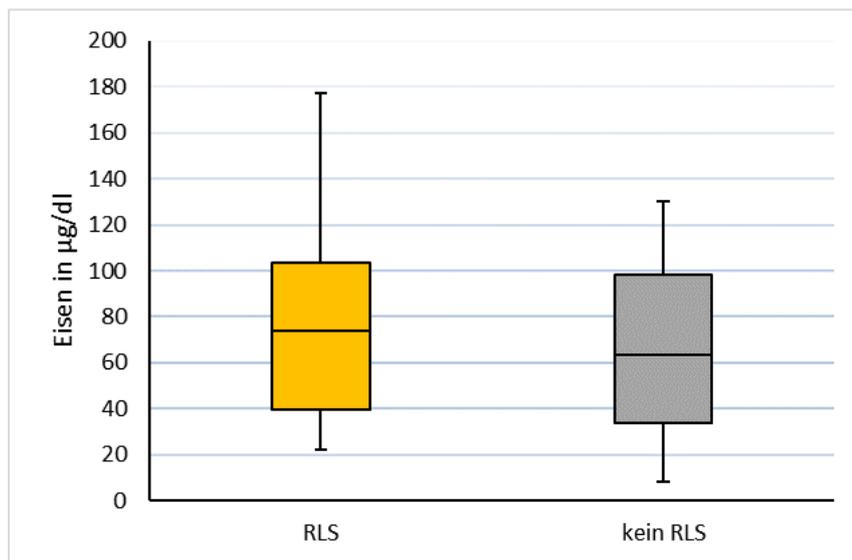
#### 4.7. Vergleich der CF-Gruppe mit vs. ohne RLS bzgl. der Parameter des Eisenstoffwechsels

In der Serum-Eisenkonzentration zeigte sich in der Gruppe der CF Patienten mit vs. ohne RLS kein signifikanter Unterschied (Tab. 4.24, Abb. 4.12).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	12	24	
Eisen ( $\mu\text{g} / \text{dl}$ )	$77,17 \pm 46,01$	$68,29 \pm 37,12$	n.s.

**Tab. 4.24: Serum-Eisenkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Serum-Eisenkonzentration ist in  $\mu\text{g} / \text{dl}$  als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der Serum-Eisenkonzentration in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.12: Serum-Eisenkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

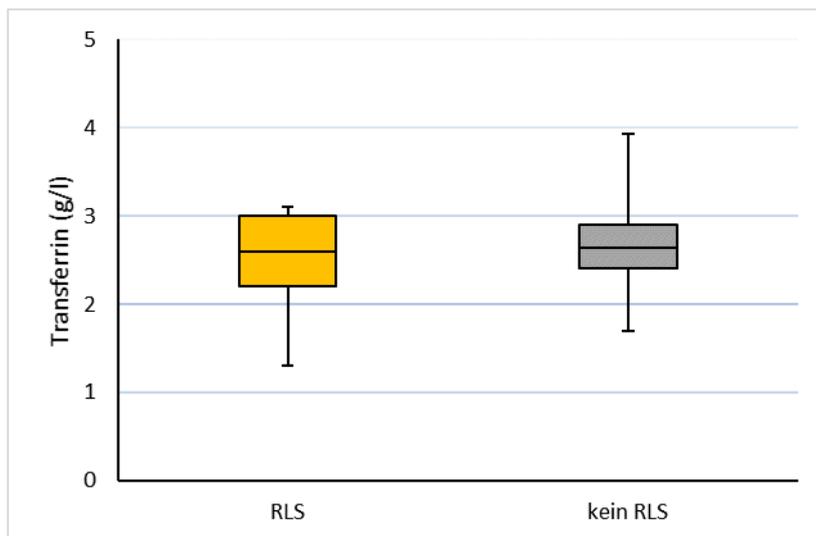
Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe bezüglich der Serum-Eisenkonzentration, CF-Gruppe mit RLS  $n = 12$ , CF-Gruppe ohne RLS  $n = 24$ .

In der Serum-Transferrinkonzentration zeigte sich in der Gruppe der CF-Patienten mit vs. ohne RLS kein signifikanter Unterschied (Tab. 4.25, Abb. 4.13).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	12	22	
Transferrin (g / l)	2,46 ± 0,59	2,70 ± 0,55	n.s.

**Tab. 4.25: Serum-Transferrinkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Serum-Transferrinkonzentration ist in g / l als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der Serum-Transferrinkonzentration in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.13: Serum-Transferrinkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

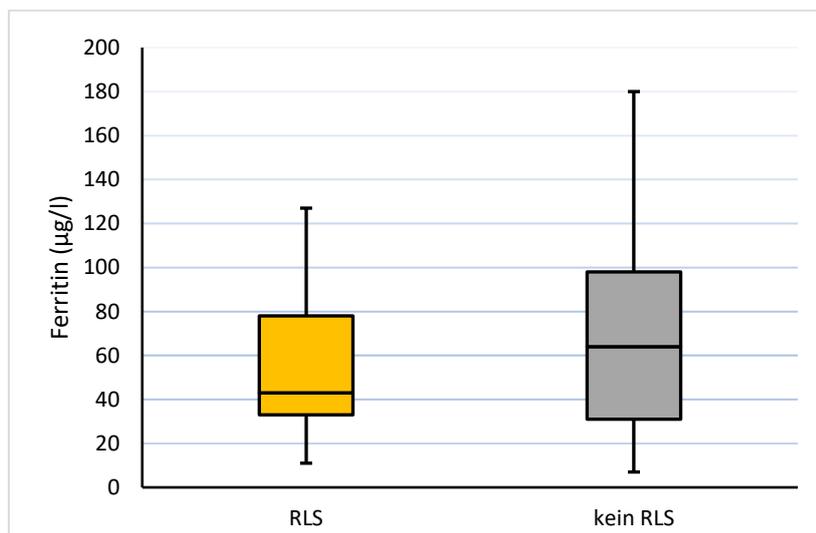
Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe bezüglich der Serum-Transferrinkonzentration, CF-Gruppe mit RLS n = 12, CF-Gruppe ohne RLS n = 22.

In der Serum-Ferritinkonzentration zeigte sich in der Gruppe der CF Patienten mit vs. ohne RLS kein signifikanter Unterschied (Tab. 4.26, Abb. 4.14).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	13	25	
Ferritin ( $\mu\text{g} / \text{l}$ )	$53,62 \pm 33,91$	$67,64 \pm 45,91$	n.s.

**Tab. 4.26: Serum-Ferritinkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Serum-Ferritinkonzentration ist in  $\mu\text{g} / \text{l}$  als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der Serum-Ferritinkonzentration in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.14: Serum-Ferritinkonzentration in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

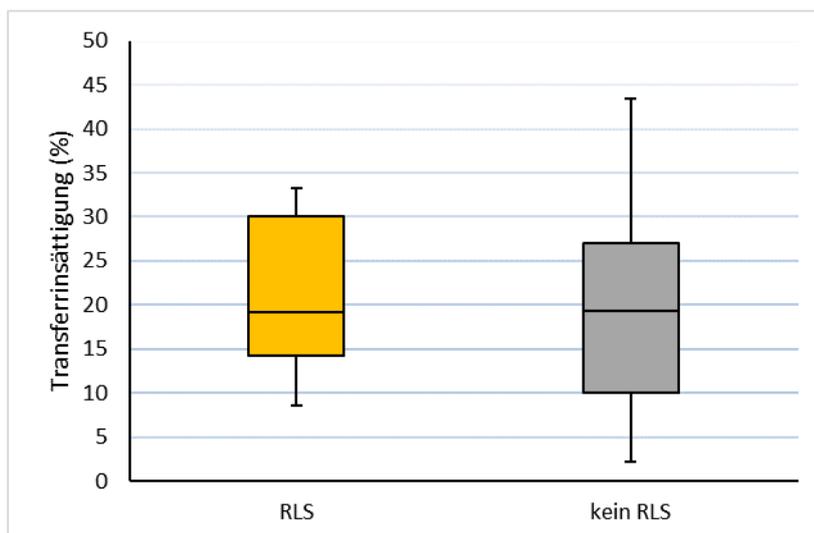
Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe bezüglich der Serum-Ferritinkonzentration, CF-Gruppe mit RLS  $n = 13$ , CF-Gruppe ohne RLS  $n = 25$ .

In der Transferrinsättigung zeigte sich in der Gruppe der CF Patienten mit vs. ohne RLS kein signifikanter Unterschied (Tab. 4.27, Abb. 4.15).

	RLS	kein RLS	p-Wert
Gesamt (n)	11	22	
Transferrin-sättigung (%)	20,90 ± 9,14	20,01 ± 11,54	n.s.

**Tab. 4.27: Transferrinsättigung in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Transferrinsättigung ist in % als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die angegebene Signifikanz bezieht sich auf einen Vergleich der Transferrinsättigung in der CF-Gruppe bezugnehmend auf das Vorliegen eines RLS.



**Abb. 4.15: Transferrinsättigung in der CF-Gruppe RLS vs. kein RLS**

Die Darstellung erfolgt als Boxplot. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne RLS in der CF-Gruppe bezüglich der Transferrinsättigung, CF-Gruppe mit RLS n = 11, CF-Gruppe ohne RLS n = 22.

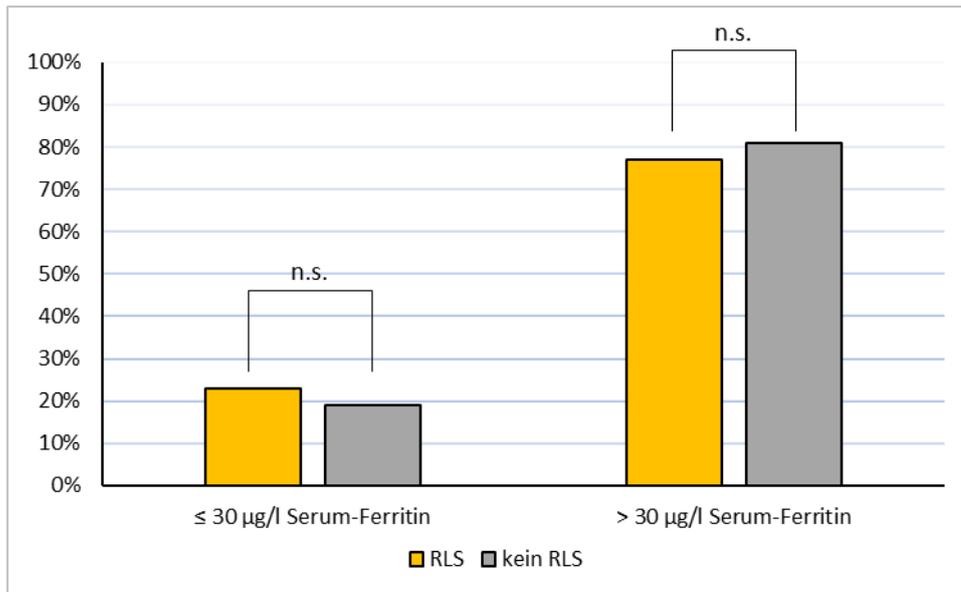
Wie bereits erwähnt, liegt per allgemeiner Definition ein Eisenmangel bei Serumferritinwerten von  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  vor, als Empfehlung zur Einleitung einer Eisensubstitutionstherapie bei RLS wird ein Ferritin Cutoff von  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  herangezogen, einige Autoren wiederum plädieren bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen den Cutoff für die Erkennung eines Eisenmangels bei Ferritinwerten  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$  festzulegen. Es ist somit von Interesse, ob sich in Abhängigkeiten der einzelnen Cutoff signifikante Unterschiede in der Prävalenz des RLS innerhalb des CF-Kollektivs zeigen. Daher wurde weiterführend der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Ferritin  $\leq 30 / \leq 50 / \leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$  und einem RLS dem prozentualen Anteil an Patienten mit einem Ferritin  $> 30 / > 50 / > 100 \mu\text{g} / \text{l}$  und RLS aus der CF-Gruppe gegenübergestellt. (s. Tab. 4.28, Abb. 4.16), (s. Tab. 4.29, Abb. 4.17), (Tab. 4.30, Abb. 4.18).

Von den Patienten die ein RLS aufweisen zeigten in der CF-Gruppe 23 % ein Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  und 77 % ein Ferritin  $> 30 \mu\text{g} / \text{l}$ . In der Gruppe der CF-Patienten ohne RLS haben 19 % ein Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  und 81 % ein Serum-Ferritin  $> 30 \mu\text{g} / \text{l}$ . Bezüglich der Prävalenz von RLS bei einem Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4.29, Abb. 4.17).

	RLS (n / %)	kein RLS (n / %)	gesamt	p-Wert
Serum-Ferritin $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$	3 / 37	5 / 63	8 / 100	n.s.
Serum-Ferritin $> 30 \mu\text{g} / \text{l}$	10 / 32	21 / 68	31 / 100	n.s.

**Tab. 4.28: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$**

Die Angaben erfolgen in Anzahl / Prozent. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l} / > 30 \mu\text{g} / \text{l}$ .



**Abb. 4.16: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$**

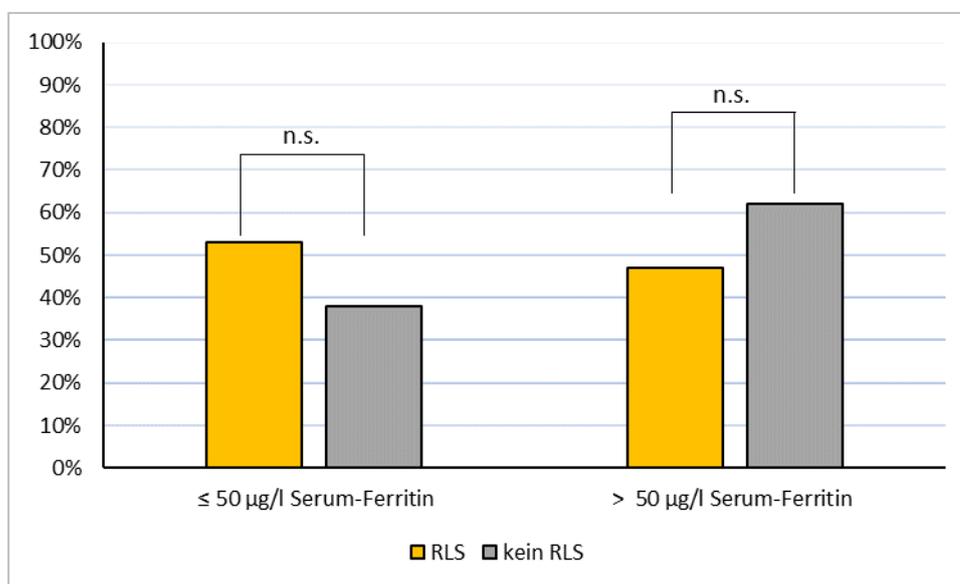
Die Darstellung erfolgt als Säulendiagramm. Kein signifikanter Unterschied in der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$ , n.s.= nicht signifikant, Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  mit RLS  $n = 3$ , Serum-Ferritin  $\leq 30 \mu\text{g} / \text{l}$  ohne RLS  $n = 5$ , Serum-Ferritin  $> 30 \mu\text{g} / \text{l}$  mit RLS  $n = 10$ , Serum-Ferritin  $> 30 \mu\text{g} / \text{l}$  ohne RLS  $n = 21$ .

Von den Patienten die ein RLS aufweisen zeigten in der CF-Gruppe 53 % ein Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  und 47 % ein Ferritin  $> 50 \mu\text{g} / \text{l}$ . In der Gruppe der CF-Patienten ohne RLS haben 38 % ein Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  und 62 % ein Serum-Ferritin  $> 50 \mu\text{g} / \text{l}$ . Bezüglich der Prävalenz von RLS bei einem Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4.29, Abb. 4.17).

	RLS (n / %)	kein RLS (n / %)	gesamt	p-Wert
Serum-Ferritin $\leq 50 \mu\text{g/l}$	7 / 41	10 / 59	17 / 100	n.s.
Serum-Ferritin $> 50 \mu\text{g/l}$	6 / 27	16 / 73	22 / 100	n.s.

**Tab. 4.29: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$**

Die Angaben erfolgen in Anzahl / Prozent. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$  /  $> 50 \mu\text{g/l}$ .



**Abb. 4.17: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$**

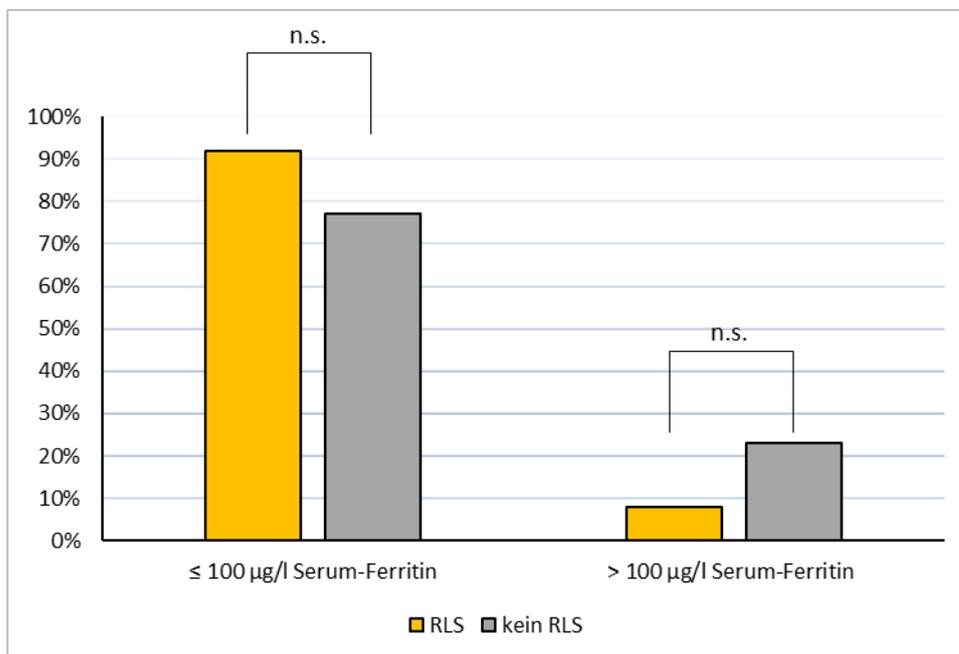
Die Darstellung erfolgt als Säulendiagramm. Kein signifikanter Unterschied in der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$ , n.s.= nicht signifikant, Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$  mit RLS n = 7, Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$  ohne RLS n = 10, Serum-Ferritin  $> 50 \mu\text{g/l}$  mit RLS n = 6, Serum-Ferritin  $> 50 \mu\text{g/l}$  ohne RLS n = 16.

Von den Patienten die ein RLS aufweisen zeigten in der CF-Gruppe 92 % ein Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g/l}$  und 8 % ein Ferritin  $> 100 \mu\text{g/l}$ . In der Gruppe der CF-Patienten ohne RLS haben 77 % ein Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g/l}$  und 23 % ein Serum-Ferritin  $> 100 \mu\text{g/l}$ . Bezüglich der Prävalenz von RLS bei einem Serum-Ferritin  $\leq 50 \mu\text{g/l}$  ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4.29, Abb. 4.17).

	RLS (n / %)	kein RLS (n / %)	gesamt	p-Wert
Serum-Ferritin $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$	12 / 37	20 / 63	32 / 100	n.s.
Serum-Ferritin $> 100 \mu\text{g} / \text{l}$	1 / 14	6 / 86	7 / 100	n.s.

**Tab. 4.30: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$**

Die Angaben erfolgen in Anzahl/Prozent. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$ .



**Abb. 4.18: RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$**

Die Darstellung erfolgt als Säulendiagramm. Kein signifikanter Unterschied in der RLS-Prävalenz in Abhängigkeit des Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$ , n.s.= nicht signifikant, Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$  mit RLS n = 12, Serum-Ferritin  $\leq 100 \mu\text{g} / \text{l}$  ohne RLS n = 20, Serum-Ferritin  $> 100 \mu\text{g} / \text{l}$  mit RLS n = 1, Serum-Ferritin  $> 100 \mu\text{g} / \text{l}$  ohne RLS n = 6.

## 5. Diskussion

### 5.1. RLS-Prävalenz bei CF-Patienten und der Kontrollgruppe

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig eine signifikant erhöhte Prävalenz des RLS bei adulten CF-Patienten gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv gesunder Erwachsener mit ähnlichen anthropometrischen Charakteristika wie die Patientengruppe. Insgesamt konnte anhand der vier internationalen essentiellen Diagnosekriterien der *IRLS Study Group* bei 33 % der CF-Patienten ein RLS diagnostiziert werden, wohingegen in der Kontrollgruppe lediglich 6 % die Diagnosekriterien erfüllten. Die Prävalenz des RLS in der Kontrollgruppe entspricht in etwa der angenommenen RLS-Prävalenz von 3-10 % in der kaukasischen Gesamtbevölkerung (Berger und Kurth 2007) welche wiederum signifikant mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. So konnte in einer amerikanischen Studie von Phillips et al. gezeigt werden, dass in einem Alter zwischen 18 und 29 Jahren die Krankheitshäufigkeit für RLS lediglich 3 % beträgt, während sie in der mittleren Lebensdekade auf 10 % und nach Vollendung des 80. Lebensjahres auf 19 % ansteigt (Phillips et al. 2000). Dies erklärt sich auch aus der hohen Assoziation des RLS mit im zunehmenden Alter gehäuft auftretenden, chronischen Erkrankungen wie einer Niereninsuffizienz, der rheumatoiden Arthritis aber auch kardiovaskulären Erkrankungen (Collado-Seidel et al. 1998; Sahli et al. 2017; Salih et al. 1994; Walters und Rye 2009). Im Falle der Kontrollgruppe waren keine chronischen Grunderkrankungen bekannt, sodass hier wahrscheinlich von der idiopathischen Form mit familiärer Häufung auszugehen ist, welche sich klassischerweise vor dem 45. Lebensjahr manifestiert (Trenkwalder et al. 1996).

### 5.2. Schweregradverteilung des RLS

Anhand des RLS-Scores wurde der Schweregrad der Erkrankung ermittelt. Hierbei zeigte sich, dass in der CF-Gruppe alle Krankheitsausprägungen von mild über mittelgradig, bis zu schwer und sehr schwer vorlagen, jedoch bevorzugt die milde und mittelstarke Form vertreten war. An dieser Stelle muss kritisch angemerkt werden, dass die *International RLS Severity Scale* der subjektiven Einschätzung eines jeden Patienten unterliegt und somit keine objektive Bewertung der Krankheitsausprägung zulässt. Da es bei der Behandlung des RLS jedoch, ähnlich wie bei einer Schmerztherapie, vorwiegend um

Symptomkontrolle geht entspricht die subjektive Wahrnehmung des Patienten auch dem entscheidenden klinischen Orientierungspunkt.

### **5.3. RLS-Prävalenz und Eisenmangel in der CF-Gruppe**

Wie bereits einleitend geschildert tritt das RLS häufig in Assoziation mit einem Eisenmangel bzw. einer Eisenmangelanämie auf (Sun et al. 1998; Nordlander 1953). Anhand der gegenwärtigen Literatur konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung einer Ferritinerniedrigung mit dem RLS-Schweregrad bzw. der Anzahl der periodischen Beinbewegungen in Korrelation steht. Hieraus ergibt sich auch die großzügige Indikation zur Eisensubstitutionstherapie bei RLS-Patienten. Die Ferritinrichtwerte zur Substitution sind nicht evidenzbasiert, nach klinischer Erfahrung ist hier jedoch ein Wert von  $> 50 \mu\text{g} / \text{l}$  anzustreben (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2013). Die allgemein gültigen Referenzwerte für Ferritin sind zwar geschlechtsabhängig (siehe Kapitel 3.3), insgesamt zeigt sich jedoch, dass bei einem Grenzwert von  $> 50 \mu\text{g} / \text{l}$  die Indikation zur Substitution bereits bei tief-normalen Eisenwerten gestellt wird.

Anhand unserer gewonnenen Daten ließ sich entgegen der ursprünglichen Erwartungen keine Korrelation zwischen Eisenmangel und dem Auftreten von RLS darstellen. So wurden bei den CF-Patienten mit RLS gegenüber den CF-Patienten ohne RLS durchschnittlich keine signifikant erniedrigten Ferritinwerte gemessen; dasselbe galt für die weiteren Parameter des Eisenstoffwechsels Gesamteisen, Transferrin, und Transferrinsättigung.

Allerdings wiesen die Parameter des Eisenstoffwechsels insgesamt eine große Streubreite auf, was deren Aussagekraft als diagnostischen Marker zur Beurteilung der RLS-Prävalenz einschränkt. Daher wurde in einer weiteren Statistik das Vorliegen eines klinisch relevanten Eisenmangels anhand des oben beschriebenen Ferritin Cutoff von  $50 \mu\text{g} / \text{l}$  definiert, da sich bei Werten  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  die Einleitung einer Eisensubstitution empfiehlt. Es ist somit davon auszugehen, dass ein Ferritinwert  $\leq$  des Cutoff die Prävalenz eines RLS begünstigt. Die aktuelle Statistik kann diese These jedoch nicht untermauern, da innerhalb der Patientengruppe mit RLS nicht signifikant mehr Patienten einen Ferritinwert  $\leq 50 \mu\text{g} / \text{l}$  aufweisen bzw. hatten innerhalb der Patientengruppe ohne RLS nicht signifikant mehr Patienten einen Ferritinwert  $> 50 \mu\text{g} / \text{l}$ . Eine weitere Arbeit zeigt zudem, dass ein Eisenmangel bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen wie z.B. der CF bereits bei einem Serum Ferritin Wert  $< 100 \mu\text{g} / \text{l}$  definiert werden kann (Dignass

et al. 2018). Dementsprechend hätten in unserer Studie 33 Patienten aus der CF-Gruppe einen Eisenmangel. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist zu vermuten, dass wir noch mehr CF-Patienten, insbesondere auch solche ohne Eisenmangel, hätten rekrutieren müssen, um den Zusammenhang zwischen Eisenmangel bei CF und dem Auftreten eines RLS valider beurteilen zu können.

Des Weiteren muss diskutiert werden, ob die Bestimmung der Eisenparameter hinsichtlich der Fragestellung RLS aus einem repräsentativen Material (Serum) gewonnen wurde. Unter Betrachtung der gegenwärtigen Literatur ist nämlich ein Zusammenhang zwischen der RLS-Prävalenz und dem Eisenhaushalt trotz Vorliegen von physiologischen Eisenparametern im Serum möglich. Wie bereits einleitend erwähnt, wird zunehmend ein gestörter zentralnervöser Eisenmetabolismus für das RLS verantwortlich gemacht. Aufgrund der speziellen Bedürfnisse von Nervenzellen weist der Eisenmetabolismus im Gehirn grundsätzliche Besonderheiten auf (Connor und Menzies 1995). Diskutiert wird beim RLS ein abnormaler Eisentransport durch die Blut-Hirnschranke vermittelt über den zerebralen, kapillären Transferrinrezeptor welcher möglicherweise als Eisenkontrollprotein an der Schnittstelle zwischen Blut und Liquorflüssigkeit fungiert (Allen und Earley 2000; Connor und Menzies 1995). Genauere Pathomechanismen bleiben aber noch unklar. Studien aus dem Jahre 2000 und 2005 können erniedrigte Ferritinwerte und erhöhte Transferrinwerte in der Liquorflüssigkeit von RLS Patienten gegenüber gesunden Kontrollen nachweisen, wohingegen Vergleiche des Serumferritins und Transferrins beider Patientenkollektive keinen signifikanten Unterschied erbrachten (Mizuno et al. 2005; Earley et al. 2014). Early et al. diskutiert einen Zusammenhang zwischen der physiologischen zirkadianen Erniedrigung des Serumeisens von 30-50 % in der Nacht, welche bei RLS Patienten mit zu niedrigen Eisenkonzentrationen im Gehirn zu einem klinisch bedeutsamen, zusätzlichen Abfall des zentralen Eisenlevels führen und folglich die charakteristischen nächtlichen Symptome des RLS provozieren könnten (Earley et al. 2014). Weiterführend konnten anhand einer speziellen Magnetresonanztomographie (MRT) regionale Erniedrigungen der Eisenkonzentration in der Substantia nigra und dem Putamen in Korrelation zum Schweregrad des RLS nachgewiesen werden (Allen et al. 2001). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine Bestimmung der Eisenparameter im Serum vorgenommen. Bezieht man die Ergebnisse auf unsere Studie ist davon auszugehen, dass

Veränderungen im zentralnervösen Eisenmetabolismus sich nicht zwingend in einer peripher-venösen Blutuntersuchung reflektieren.

#### **5.4. Erhöhte RLS-Prävalenz bei CF-Patienten infolge alternativer Mechanismen**

Alternativ zum Eisenmangel könnten auch weitere, in dieser Arbeit nicht untersuchte pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung des RLS bei Patienten mit CF führen. Hierzu gehören chronische Inflammation und lokale Hypoxie, wie im Folgenden erläutert werden soll.

Zwar lassen sich aus der bisher vorliegenden, gegenwärtigen Literatur noch keine konkreten Zusammenhänge erschließen, dennoch bestehen Hinweise darauf, dass das RLS auch bei anderen pulmonalen Erkrankungen mit chronischer Inflammation wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), der pulmonalen Hypertonie oder der Sarkoidose vermehrt auftritt (Cavalcante et al. 2012; Minai et al. 2008; Verbraecken et al. 2004). Auch belegen Studien einen Zusammenhang zwischen respiratorischen Infekten und dem Auftreten von RLS. So berichtet Matsuo et al. über drei pädiatrische Fallbeispiele mit transienten RLS-ähnlichen Symptomen, welche in Assoziation mit einer Infektion durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A und Mykoplasma pneumoniae standen (Matsuo et al. 2004). Diesen Bakterien wird eine schädigende Wirkung auf die Basalganglien zugesprochen.

Bei der CF gilt *Pseudomonas aeruginosa* als der bedeutendste, zu rezidivierenden Bronchialinfekten führende Keim (Herold 2015). Eine Besiedelung mit diesem Problemkeim konnte in unserem CF-Patientenkollektiv bei 89,7 % nachgewiesen werden. *Staphylokokkus aureus* wurde bei 51,3 % detektiert. Zusammenhänge zwischen einer Besiedelung / Infektion durch die oben genannten Erreger mit dem RLS existieren in der gegenwärtigen Literatur noch nicht, erscheinen jedoch aufgrund der Studie von Matsuo et al. generell möglich.

Als weiterer pathophysiologischer Faktor wird bei RLS auch eine Hypoxämie in den Mikrogefäßen der Beine diskutiert. So konnte durch Salminen et al. in einer Studie gezeigt werden, dass RLS Patienten einen signifikant niedrigeren transkutanen Sauerstoffpartialdruck an der Fußsohle sowie Oxyhämoglobin-Sättigung an den Zehen aufweisen, als eine Kontrollgruppe ohne RLS. Interessanterweise war die Messung nach

Aufnahme der bestehenden dopaminergen Medikation der RLS Gruppe bezüglich der zu messenden Sauerstoffpartialdrücke signifikant günstiger, jedoch weiterhin niedriger als in der Kontrollgruppe. Vor dem Hintergrund, dass Dopamin unter anderem als arterieller Vasodilatator fungiert, leitet sich daraus ab, dass Dopaminergika als Therapeutikum bei RLS möglicherweise nicht nur zentral wirken. Des Weiteren konnte durch die Studie aufgezeigt werden, dass Patienten mit den stärksten RLS Symptomen den niedrigsten pO<sub>2</sub> aufweisen und somit die periphere Hypoxämie mit dem Ausmaß der Beschwerden korreliert (Salminen et al. 2014).

Versucht man diese Studienergebnisse auf das Krankheitsbild der CF zu übertragen, so ist zwar bei der CF zunächst nicht von einer isolierten Hypoxämie an der unteren Extremität auszugehen. Die Erkrankung geht jedoch häufig mit einer respiratorischen Insuffizienz einher, die wiederum eine chronische Hypoxämie nach sich zieht. In unserer Studie wurden hinsichtlich der RLS-Prävalenz auch blutgasanalytische Parameter berücksichtigt. So ergab sich im Mittel jedoch in der CF-Gruppe kein signifikanter Unterschied in der kapillären Messung des pO<sub>2</sub> zwischen Patienten mit vs. ohne RLS. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass nur wenige unserer Patienten eine O<sub>2</sub>-pflichtige oxygenatorische Insuffizienz, d.h. einen pO<sub>2</sub> < 55 mmHg in Ruhe, aufwiesen. Zudem bestand bei diesen Patienten bereits eine Sauerstofflangzeittherapie mit entsprechend ausgeglichener Oxygenierung.

In der Studie von Salminen et al. zeigte sich im RLS-Kollektiv ein durchschnittlicher pO<sub>2</sub> von 41 mmHg wohingegen die Kontrollgruppe einen Wert von 54 mmHg aufwies. Diese Werte wurden über eine transkutane Messung am Fuß ermittelt. Unsere Blutgasanalysen erfolgten über eine kapilläre Messung am Ohrläppchen, sodass hier eine direkte Vergleichbarkeit entfällt. Es bleibt dennoch zu berücksichtigen, dass es sich bei einer kapillären Blutgasanalyse nur um eine punktuelle Messung mit begrenzter Aussagekraft über die ganztägige Sauerstoffversorgung eines Patienten handelt. Insbesondere Patienten an der Grenze zur respiratorischen Insuffizienz können ein nächtliches Defizit in der Sauerstoffversorgung der Extremitäten aufweisen, wodurch das Auftreten von RLS begünstigt sein könnte.

## 5.5. Limitation der Studie und Ausblick

Abschließend soll auf die Limitationen der Studie eingegangen werden, welche zugleich einen Ausblick auf weiterführende Fragestellungen geben können. Zum einen ist die relativ geringe Patientenzahl zu benennen, welche es angesichts der großen Streubreite der Eisenparameter mutmaßlich erschwerte, statistisch signifikante Unterschiede im Eisenmetabolismus zwischen CF-Patienten mit und ohne RLS zu detektieren. Weiterhin hätten je nach Definition des Eisenmangels mehr Patienten mit tatsächlich normalem Eisenhaushalt rekrutiert werden müssen.

Des Weiteren stellt, entsprechend der aktuellen Studienlage, der zerebrale Eisenmangel beim RLS eine vielversprechende Theorie dar, was in unserer Studie nicht untersucht wurde. Hier stellen bildgebende Verfahren bspw. MRT oder invasive Maßnahmen wie eine Liquorpunktion weitere diagnostische Schritte dar, welche bei einer Anwendung für Studienzwecke natürlich aufgrund ihrer Invasivität streng diskutiert werden müssen.

Weiterführend hätte die Diagnose des RLS über eine Polysomnographie objektiviert werden können. Generell ist eine Schlafstudie jedoch, nicht zuletzt aufgrund der beachtlichen Anzahl an RLS-Patienten ohne periodische Beinbewegungen, für die Diagnose eines RLS nicht erforderlich.

Hinsichtlich alternativer Erklärungsansätze für die pathophysiologische Entstehung des RLS, wären zukünftig Sauerstofflangzeitmessungen, insbesondere nächtliche oxymetrische Messungen und lokale transkutane Messungen an der betroffenen Extremität, von Interesse um nächtliche Hypoxämien bei CF-Patienten detektieren zu können und auf eine Korrelation mit dem RLS zu prüfen.

Schließlich führten wir in unserer Studie keine therapeutischen Interventionen bei den von RLS betroffenen CF-Patienten durch. Beispielsweise wären hier Eisensubstitution, dopaminerge Therapie, nächtliche Sauerstoffsubstitution oder antibiotische Keimsanierung denkbare Ansätze, die Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein könnten.

## **6. Schlussfolgerung**

Auch wenn die pathophysiologischen Zusammenhänge bislang nicht abschließend geklärt sind, weisen CF-Patienten eine erhöhte Prävalenz des RLS auf. Die Diagnose dieser häufigen und klinisch bedeutsamen Erkrankung wird anamnestisch gestellt und bedarf keiner den Patienten belastenden, invasiven Diagnostik. Hieraus ergibt sich die mögliche Konsequenz im Rahmen von ärztlichen Konsultationen CF-Patienten, aktiv hinsichtlich einer RLS-Symptomatik und anderen Schlafstörungen zu befragen, ähnlich wie es auch bezüglich weiterer Komorbiditäten der CF praktiziert wird. Aufgrund der bestehenden Therapieoptionen des RLS könnte somit die Schlaf- und Lebensqualität betroffener CF-Patienten verbessert werden.

## 7. Zusammenfassung

Patienten mit cystischer Fibrose (CF) können aufgrund intestinaler Malabsorption, chronischer Inflammation sowie bronchopulmonaler Blutverluste unter einem Eisenmangel leiden. Das RLS ist eine neurologische Erkrankung, welche durch einen Bewegungsdrang der Extremitäten, vorzugsweise in Ruhesituationen am Abend, charakterisiert ist. Die Krankheitsentstehung des Restless Legs Syndrom (RLS) wird pathophysiologisch eng mit einem Eisenmangel verknüpft.

Daraus resultiert die Annahme, dass CF Patienten einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines RLS unterliegen. In der gegenwärtigen Literatur findet sich passend dazu ein Fallbericht eines CF-Patienten mit RLS bei Eisenmangel infolge chronischer Hämoptysen; systematische Studien, hinsichtlich der Prävalenz von RLS bei CF-Patienten sind bis dato jedoch nicht existent.

Im Rahmen dieser Studie konnte erstmalig eine erhöhte Prävalenz des RLS bei CF-Patienten gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben werden. Zirka ein Drittel des Patientenkollektivs erfüllte dabei alle 4 essentiellen Diagnosekriterien des RLS. Hierbei waren entsprechend der *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) alle Krankheitsausprägungen, überwiegend jedoch die moderate Form, vertreten.

Entgegen der ursprünglichen Hypothese zeigten sich hinsichtlich der Parameter des Eisenstoffwechsels keine signifikanten Unterschiede zwischen CF-Patienten mit RLS vs. ohne RLS. Somit müssen alternative Pathomechanismen wie chronische Entzündungsprozesse oder lokale Gewebshypoxämie als Co-Faktoren diskutiert werden. Unabhängig vom pathophysiologischen Hintergrund ist anzunehmen, dass das RLS zusammen mit anderen im Rahmen der CF vermehrt auftretenden Schlafstörungen, wie nächtlicher Husten oder Hypoventilationen, zu einer Einschränkung der Schlafqualität der betroffenen Patienten und daraus resultierender Tagesmüdigkeit führt. Aufgrund der effektiven Therapieoptionen des RLS sollte daher eine Evaluation von CF-Patienten hinsichtlich der Symptome des RLS in den klinischen Alltag integriert werden.

## 8. Summary

Patients with cystic fibrosis (CF) may suffer from iron deficiency due to intestinal malabsorption, chronic inflammation or blood loss by hemoptysis. The Restless legs Syndrom (RLS) is a sleep disorder characterized by uncontrolled leg movements mainly occurring in the evening hours or at sleep onset. Iron deficiency is a known risk factor for RLS, however, its prevalence has not yet been investigated in these subjects. For this study we recruited 39 patients with CF and 32 healthy volunteers. A diagnosis of RLS was made based on the diagnostic criteria established by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). The IRLSSG rating scale was used to assess the severity of the disease. Furthermore, in the CF group, parameters of iron metabolism were measured in peripheral venous blood samples.

The RLS occurred more frequently in the CF patients than in the controls (33 % vs. 6 %,  $p < 0,05$ ). Overall, the CF patients suffering from RLS had a moderate disease severity. Iron deficiency was present in the majority of the CF patients investigated, however, serum iron, ferritin and transferrin levels as well as transferrin saturation were similar in those with vs. without RLS.

To conclude, the frequency of the RLS is increased in adult patients with CF. On an average, its severity is moderate and it is not related to iron deficiency as evaluated by serum parameters of iron metabolism. It is suggested that every patient with CF is interviewed about the presence of RLS symptoms as this disease can be successfully treated by dopaminergic drugs etc. Thus, sleep quality and day-time well-being of CF patients may be improved.

## 9. Literaturverzeichnis

- Allen; Earley (2000): Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. In: *Sleep medicine* 1 (1), S. 11–19.
- Allen, R. P.; Barker, P. B.; Wehrl, F. W.; Song, H. K.; Earley, C. J. (2001): MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. In: *Neurology* 56 (2), S. 263–265.
- Allen, Richard P.; Earley, Christopher J. (2001): Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. In: *Sleep medicine* 2 (3), S. 239–242. DOI: 10.1016/s1389-9457(00)00080-0.
- Allen, Richard P.; Picchiatti, Daniel; Hening, Wayne A.; Trenkwalder, Claudia; Walters, Arthur S.; Montplaisi, Jacques (2003): 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. In: *Sleep medicine* 4 (2), S. 101–119.
- Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft für Neurologie (2013): Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodoc Limb Movement Disorder (PLMD). S1-Leitlinie, (AWMF030/081), Federführend Prof. Dr. Claudia Trenkwalder. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-0811\\_S1\\_Restless-Legs-Syndrom\\_RLS\\_2012\\_1\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0811_S1_Restless-Legs-Syndrom_RLS_2012_1_verlaengert.pdf).
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-023.html>.
- Bakshi, R. (1996): Fluoxetine and restless legs syndrome. In: *Journal of the neurological sciences* 142 (1-2), S. 151–152.
- Berger, Klaus; Kurth, Tobias (2007): RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 Suppl 18, S420-3. DOI: 10.1002/mds.21589.
- Boeck, K. de; Wilschanski, M.; Castellani, C.; Taylor, C.; Cuppens, H.; Dodge, J.; Sinaasappel, M. (2006): Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. In: *Thorax* 61 (7), S. 627–635. DOI: 10.1136/thx.2005.043539.
- Boucher, R. C. (2007): Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. In: *Journal of internal medicine* 261 (1), S. 5–16. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01744.x.
- Bouka, Anna; Tiede, Henning; Liebich, Linda; Dumitrascu, Rio; Hecker, Cornelia; Reichenberger, Frank et al. (2012): Quality of life in clinically stable adult cystic fibrosis out-patients: Associations with daytime sleepiness and sleep quality. In: *Respiratory medicine* 106 (9), S. 1244–1249.
- Castellani, Carlo; Southern, Kevin W.; Brownlee, Keith; Dankert Roelse, Jeannette; Duff, Alistair; Farrell, Michael et al. (2009): European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. In: *Journal of cystic fibrosis : official*

- journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (3), S. 153–173. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.01.004.
- Cavalcante, A. G. M.; Bruin, P. F. C. de; Bruin, V. M. S. de; Pereira, E. D. B.; Cavalcante, M. M.; Nunes, D. M.; Viana, C. S. (2012): Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Sleep medicine* 13 (7), S. 842–847. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.03.017.
- Cervenka, Simon; Palhagen, Sven E.; Comley, Robert A.; Panagiotidis, Georgios; Cselenyi, Zsolt; Matthews, Julian C. et al. (2006): Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. In: *Brain : a journal of neurology* 129 (Pt 8), S. 2017–2028. DOI: 10.1093/brain/awl163.
- Cohen, Taylor Sitarik; Prince, Alice (2012): Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. In: *Nature medicine* 18 (4), S. 509–519. DOI: 10.1038/nm.2715.
- Collado-Seidel, V.; Kohlen, R.; Samtleben, W.; Hillebrand, G. F.; Oertel, W. H.; Trenkwalder, C. (1998): Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 31 (2), S. 324–328.
- Connor, J. R.; Menzies, S. L. (1995): Cellular management of iron in the brain. In: *Journal of the neurological sciences* 134 Suppl, S. 33–44.
- Dancey, D. R.; Tullis, E. D.; Heslegrave, R.; Thornley, K.; Hanly, P. J. (2002): Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. In: *The European respiratory journal* 19 (3), S. 504–510.
- Dequeker, Els; Stuhmann, Manfred; Morris, Michael A.; Casals, Teresa; Castellani, Carlo; Claustres, Mireille et al. (2009): Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. In: *European journal of human genetics : EJHG* 17 (1), S. 51–65. DOI: 10.1038/ejhg.2008.136.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker. (medgen 21 (2009) 268-275): Leitlinie zur Molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose.
- Dignass, Axel; Farrag, Karima; Stein, Jürgen (2018): Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. In: *International journal of chronic diseases* 2018, S. 9394060. DOI: 10.1155/2018/9394060.
- Dobbin, Catherine J.; Bartlett, Delwyn; Melehan, Kerri; Grunstein, Ronald R.; Bye, Peter T. P. (2005): The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioral function in cystic fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 172 (1), S. 99–104. DOI: 10.1164/rccm.200409-1244OC.
- Don Hayes, J. (2007): Restless leg syndrome manifested by iron deficiency from chronic hemoptysis in cystic fibrosis. *Case studies* (6), S. 234–236.

- Earley, Christopher J.; Connor, James; Garcia-Borreguero, Diego; Jenner, Peter; Winkelman, John; Zee, Phyllis C.; Allen, Richard (2014): Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). In: *Sleep medicine* 15 (11), S. 1288–1301. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.05.009.
- Ekbom, K. A. (1955): Restless legs som tidigsymtom vid cancer. In: *Svenska lakartidningen* 52 (30), S. 1875–1883.
- Farrell, Philip M.; Rosenstein, Beryl J.; White, Terry B.; Accurso, Frank J.; Castellani, Carlo; Cutting, Garry R. et al. (2008): Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. In: *The Journal of pediatrics* 153 (2), S4-S14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
- Flume, Patrick A.; Ciolino, Jody; Gray, Susan; Lester, Mary K. (2009): Patient-reported pain and impaired sleep quality in adult patients with cystic fibrosis. In: *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (5), S. 321–325. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.07.004.
- Ganz, Tomas (2003): Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. In: *Blood* 102 (3), S. 783–788. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0672.
- Gettle, L.S. (2020): Prevalence and Risk Factors for Iron Deficiency in Adults With Cystic Fibrosis. In: *Nutrition in Clinical Practise* DOI: 10.1002/ncp
- Gifford, A. H.; Miller, S. D.; Jackson, B. P.; Hampton, T. H.; O'Toole, G. A.; Stanton, B. A.; Parker, H. W. (2011): Iron and CF-related anemia: expanding clinical and biochemical relationships. In: *Pediatric pulmonology* 46 (2), S. 160–165. DOI: 10.1002/ppul.21335.
- Gooding, I.; Dondos, V.; Ma Gyi, K.; Hodson, M.; Westaby, D. (2005): Variceal Hemorrhage and Cystic Fibrosis: Outcomes and Implications for Liver Transplantation 11, S. 1522–1526.
- Green, A. R.; Youdim, M. B. (1977): The effect of iron deficiency on brain monoamine metabolism and the behavioural responses to increased brain 5-hydroxytryptamine and dopamine synthesis proceedings. In: *British journal of pharmacology* 59 (3), 470P-471P.
- Green, Anne; Kirk, Jean (2007): Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. In: *Annals of clinical biochemistry* 44 (Pt 1), S. 25–34. DOI: 10.1258/000456307779596011.
- Heijerman, Harry (2005): Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. In: *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 4 Suppl 2, S. 3–5. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.005.
- Hening, Wayne; Walters, Arthur S.; Allen, Richard P.; Montplaisir, Jacques; Myers, Andrew; Ferini-Strambi, Luigi (2004): Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS

- epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. In: *Sleep medicine* 5 (3), S. 237–246. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.03.006.
- Herold, Gerd (2015): Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.
- Holley, J. L.; Nespor, S.; Rault, R. (1991): Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. In: *ASAIO transactions* 37 (3), M456-7.
- Horiguchi, J. (1999): Restless legs syndrome. In: *Ryoikibetsu shokogun shirizu* (27 Pt 2), S. 200–202.
- Hornyak, Magdolna; Feige, Bernd; Riemann, Dieter; Voderholzer, Ulrich (2006): Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. In: *Sleep medicine reviews* 10 (3), S. 169–177. DOI: 10.1016/j.smr.2005.12.003.
- Longo, Dan L.; Dietel, Manfred; Harrison, Tinsley Randolph (2013): *Harrisons Innere Medizin*. 18. Aufl., dt. Ausg., Sonderausg. Berlin, London, Berlin: Lehmanns Media; McGraw-Hill; ABW Wissenschaftsverl.
- Manconi, M.; Govoni, V.; Vito, A. de; Economou, N. T.; Cesnik, E.; Casetta, I. et al. (2004): Restless legs syndrome and pregnancy. In: *Neurology* 63 (6), S. 1065–1069.
- Matsuo, M.; Tsuchiya, K.; Hamasaki, Y.; Singer, H. S. (2004): Restless legs syndrome: association with streptococcal or mycoplasma infection. In: *Pediatric neurology* 31 (2), S. 119–121. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.12.009.
- May, J. R.; Herrick, N. C.; Thompson, D. (1972): Bacterial infection in cystic fibrosis. In: *Archives of disease in childhood* 47 (256), S. 908–913.
- Mearns, M. B.; Hunt, G. H.; Rushworth, R. (1972): Bacterial flora of respiratory tract in patients with cystic fibrosis, 1950-71. In: *Archives of disease in childhood* 47 (256), S. 902–907.
- Milross, Maree A.; Piper, Amanda J.; Dobbin, Catherine J.; Bye, Peter T. P.; Grunstein, Ronald R. (2004): Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. In: *Sleep medicine reviews* 8 (4), S. 295–308. DOI: 10.1016/j.smr.2004.03.004.
- Milross, Maree A.; Piper, Amanda J.; Norman, Mark; Dobbin, Catherine J.; Grunstein, Ronald R.; Sullivan, Colin E.; Bye, Peter T. P. (2002): Subjective sleep quality in cystic fibrosis. In: *Sleep medicine* 3 (3), S. 205–212.
- Minai, O. A.; Malik, N.; Foldvary, N.; Bair, N.; Golish, J. A. (2008): Prevalence and characteristics of restless legs syndrome in patients with pulmonary hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 27 (3), S. 335–340. DOI: 10.1016/j.healun.2007.12.008.
- Mizuno, Soichi; Mihara, Takumi; Miyaoka, Tsuyoshi; Inagaki, Takuzi; Horiguchi, Jun (2005): CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. In:

*Journal of sleep research* 14 (1), S. 43–47. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2004.00403.x.

- Montplaisir, J.; Boucher, S.; Nicolas, A.; Lesperance, P.; Gosselin, A.; Rompre, P.; Lavigne, G. (1998): Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13 (2), S. 324–329. DOI: 10.1002/mds.870130220.
- Moreau-Marquis, s.; Bomberger J.M.; Anderson, G. G.; Swiatecka-Urban, A.; Ye, S.; O'Toole, G. A.; Stanton, B. A. (2008): The  $\Delta F508$ -CFTR mutation results in increased biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* by increasing iron availability. In: *American Journal Of Physiology* 298 (1), S. 25–37.
- Nordlander, N. B. (1953): Therapy in restless legs. In: *Acta medica Scandinavica* 145 (6), S. 453–457.
- Norkina, Oxana; Kaur, Simran; Ziemer, Donna; Lisle, Robert C. de (2004): Inflammation of the cystic fibrosis mouse small intestine. In: *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 286 (6), G1032-41. DOI: 10.1152/ajpgi.00473.2003.
- Perin, Christiano; Fagondes, Simone C.; Casarotto, Fernanda C.; Pinotti, Antonio F. F.; Menna Barreto, Sergio S.; Dalcin, Paulo de Tarso R. (2012): Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 16 (4), S. 1041–1048. DOI: 10.1007/s11325-011-0599-5.
- Phillips, B.; Young, T.; Finn, L.; Asher, K.; Hening, W. A.; Purvis, C. (2000): Epidemiology of restless legs symptoms in adults. In: *Archives of internal medicine* 160 (14), S. 2137–2141.
- Raux, Mathieu; Karroum, E.; Arnulf, I. (2010): Case Scenario: Anesthetic Implications of Restless Legs Syndrome. In: *Anesthesiology* 112, S. 1511–1517.
- Reid, D. W.; Carroll, V.; O'May, C.; Champion, A.; Kirov, S. M. (2007): Increased airway iron as a potential factor in the persistence of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. In: *The European respiratory journal* 30 (2), S. 286–292. DOI: 10.1183/09031936.00154006.
- Reid, David W.; Withers, Nicholas J.; Francis, Libby; Wilson, John W.; Kotsimbos, Thomas C. (2002): Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. In: *Chest* 121 (1), S. 48–54.
- Roy, Cindy N.; Andrews, Nancy C. (2005): Anemia of inflammation: the hepcidin link. In: *Current opinion in hematology* 12 (2), S. 107–111.
- Sahli, Z. T.; Jo, J.; Mousa, S. A.; Tarazi, F. I. (2017): Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients. In: *CNS spectrums* 22 (1), S. 14–21. DOI: 10.1017/S109285291600064X.

- Salih, A. M.; Gray, R. E.; Mills, K. R.; Webley, M. (1994): A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. In: *British journal of rheumatology* 33 (1), S. 60–63.
- Salminen, A. V.; Rimpilä, V.; Polo, O. (2014): Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). In: *Neurology* 82 (21), S. 1856–1861. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000454.
- Sanz-Fuentenebro, F. J.; Huidobro, A.; Tejadas-Rivas, A. (1996): Restless legs syndrome and paroxetine. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 94 (6), S. 482–484.
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian (Hg.) (2007): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7>.
- Schormair, Barbara; Kemlink, David; Roeske, Darina; Eckstein, Gertrud; Xiong, Lan; Lichtner, Peter et al. (2008): PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. In: *Nature genetics* 40 (8), S. 946–948. DOI: 10.1038/ng.190.
- Spicuzza, Lucia; Sciuto, Concetta; Leonardi, Salvatore; La Rosa, Mario (2012): Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 166 (12), S. 1165–1169. DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1177.
- Stefansson, Hreinn; Rye, David B.; Hicks, Andrew; Petursson, Hjorvar; Ingason, Andres; Thorgeirsson, Thorgeir E. et al. (2007): A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. In: *The New England journal of medicine* 357 (7), S. 639–647. DOI: 10.1056/NEJMoa072743.
- Stehlik, Romana; Arvidsson, Lennart; Ulfberg, Jan (2009): Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. In: *European neurology* 61 (2), S. 107–111. DOI: 10.1159/000180313.
- Stiasny-Kolster, Karin; Kohnen, Ralf; Moller, Jens Carsten; Trenkwalder, Claudia; Oertel, Wolfgang H. (2006): Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (9), S. 1333–1339. DOI: 10.1002/mds.20969.
- Stites, S. W.; Plautz, M. W.; Bailey, K.; O'Brien-Ladner, A. R.; Wesselius, L. J. (1999): Increased concentrations of iron and isoferritins in the lower respiratory tract of patients with stable cystic fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 160 (3), S. 796–801. DOI: 10.1164/ajrcm.160.3.9811018.
- Stites, S. W.; Walters, B.; O'Brien-Ladner, A. R.; Bailey, K.; Wesselius, L. J. (1998): Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. In: *Chest* 114 (3), S. 814–819.
- Sun, E. R.; Chen, C. A.; Ho, G.; Earley, C. J.; Allen, R. P. (1998): Iron and the restless legs syndrome. In: *Sleep* 21 (4), S. 371–377.

- Trenkwalder, C.; Seidel, V. C.; Gasser, T.; Oertel, W. H. (1996): Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 11 (4), S. 389–394. DOI: 10.1002/mds.870110407.
- Uijterschout, Lieke; Nuijsink, Marianne; Hendriks, Danielle; Vos, Rimke; Brus, Frank (2014): Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. In: *Pediatric pulmonology* 49 (5), S. 458–462. DOI: 10.1002/ppul.22857.
- Ulfberg, Jan; Nystrom, Birgitta (2004): Restless legs syndrome in blood donors. In: *Sleep medicine* 5 (2), S. 115–118. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.09.010.
- van der Giessen, Lianne; Loeve, Martine; Jongste, Johan de; Hop, Wim; Tiddens, Harm (2009): Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. In: *Pediatric pulmonology* 44 (9), S. 859–865. DOI: 10.1002/ppul.21004.
- Verbraecken, J.; Hoitsma, E.; van der Grinten, C. P. M.; Cobben, N. A. M.; Wouters, E. F. M.; Drent, M. (2004): Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. In: *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 21 (2), S. 137–146.
- Walters, A. S.; Rye, D. B. (2009): Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. In: *Sleep* 32 (5), S. 589–597.
- Walters, A. S.; Wagner, M. L.; Hening, W. A.; Grasing, K.; Mills, R.; Chokroverty, S.; Kavey, N. (1993): Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. In: *Sleep* 16 (4), S. 327–332.
- Wieser, Rotraud (2005): Cystic fibrosis – the most frequent life-shortening autosomal recessive disease. In: *Wien Med Wochenschr* 155 (11-12), S. 268–272. DOI: 10.1007/s10354-005-0184-2.
- Winkelmann, Juliane; Schormair, Barbara; Lichtner, Peter; Ripke, Stephan; Xiong, Lan; Jalilzadeh, Shapour et al. (2007): Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. In: *Nature genetics* 39 (8), S. 1000–1006. DOI: 10.1038/ng2099.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
BAL	bronchoalveolären Lavage
BiPAP	<i>Biphasic Positive Airway Pressure</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CF	cystische Fibrose
CFTR	<i>Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
Cl <sup>-</sup>	Chloridionen
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
DMT1	<i>Divalent metal transporter 1</i>
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
eNaC	epithelialen Natriumkanal

et al.	und andere
Fe <sup>+</sup>	Eisenionen
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
g	Gramm
h	Stunde
HCP-1	<i>Haem carrier protein 1</i>
H <sub>2</sub> O	Wasser
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
IRLS	<i>International RLS Severity Scale</i>
l	Liter
min	Minuten
MIP	<i>Mobileferin-Integrin-Pathway</i>
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographen
n	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natriumionen
n.s.	nicht signifikant
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	P-Wert
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PLMS	<i>Periodic Leg Movements during Sleep</i>
PLMW	<i>Periodic Leg Movements during Wakefulness</i>
qm	Quadratmeter
RLS	<i>Restless-Legs-Syndrom</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RES	retikuloendotheliales System
Rtot	totaler Atemwegswiderstand
s.	siehe
sec	Sekunden
Tab.	Tabelle
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VC	Vitalkapazität
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

## 10. Anhang

### 10.1. Studienaufklärung

Schriftliche Studien-Aufklärung

Sehr geehrte Patienten der Mukoviszidose-Ambulanz

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Der Titel der Studie ist:

„Restless legs Syndrom bei Mukoviszidose“

Die Studie, die wir ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird an der Ambulanz für erwachsene Mukoviszidose-Patienten an der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinik Gießen / Marburg, Standort Gießen durchgeführt, es sollen 100 Patienten teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

#### 1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei der Krankheit an der Sie leiden, der Mukoviszidose, kann es wahrscheinlich durch Eisenmangel zur Entwicklung unruhiger Beine kommen (sogen. Restless legs Syndrom). Wir möchten dies bei unseren Patienten näher untersuchen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Wir bitten Sie, während Ihres Aufenthaltes in der Ambulanz einen Fragebogen über unruhige Beine auszufüllen. Weiterhin sollen aus einer Blutprobe, die bei Ihnen ohnehin beim Ambulanzbesuch abgenommen wird, Werte des Eisenstoffwechsels gemessen werden.

Für die Studie sollen bei Ihnen auch Daten erhoben werden, die bei der Untersuchung in der Ambulanz routinemäßig erfasst werden (d.h. Daten aus Ihrer Krankheitsvorgeschichte sowie zur Lungenfunktion und Untersuchung des Auswurfes).

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Falls bei Ihnen ein Restless legs Syndrom festgestellt wird, können wir Ihnen falls erwünscht außerhalb der Studie weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen anbieten (Untersuchung im Schlaflabor, evtl. Verschreibung von Medikamenten).

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Blutentnahme sind geringfügige Risiken verbunden (Schmerzen an der Einstichstelle, vorübergehende Blutung, sehr selten lokale Entzündungsreaktion). Diese Nebenwirkungen bilden sich in der Regel rasch und vollständig wieder zurück.

5. Wer kann an der Studie teilnehmen und wer nicht?

Teilnehmen können Mukoviszidose-Patienten im Alter von größer 18 Jahren. Ausgeschlossen werden Patienten mit chronischer Nierenschwäche und Schwangere sowie solche, die Eisenpräparate einnehmen. Falls bereits ein Restless legs Syndrom bekannt und behandelt ist, ist eine Studienteilnahme ebenfalls nicht möglich.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Es entstehen keine Kosten durch die Studienteilnahme. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht vorgesehen.

7. Bin ich während der Teilnahme an der Studie versichert?

Ein Versicherungsschutz besteht nicht, da es sich nur um das Ausfüllen eines Fragebogens und eine risikoarme Blutentnahme handelt.

#### 8. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert.

Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

#### 9. Was geschieht mit meinen Blutproben, falls solche abgenommen wurden?

Aus den Blutproben werden Werte des Eisenstoffwechsels gemessen. Anschließend werden die Proben sofort verworfen bzw. entsorgt.

#### 10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit, sich bei weiteren Fragen an Ihren betreuenden Arzt in der Mukoviszidose-Ambulanz zu wenden.

## 10.2. Einwilligungserklärung

„Restless legs Syndrom bei Mukoviszidose“

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr.....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

Datum ..... Unterschrift des Patienten .....

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

Datum ..... Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes /der Prüferärztin .....

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Medizinischen Klinik II, UKGM, Standort Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung pseudonymisiert (verschlüsselt) werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für die Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
  
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzlich, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
  
5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

## 11. Publikation

Jurisch, Peter; Gall, Henning; Richter, Manuel Jonas; Seeger, Werner; Nährlich, Lutz; Völkel, Sebastian et al. (2019): Increased frequency of the restless legs syndrome in adults with cystic fibrosis. In: *Respiratory medicine* 151, S. 8–10. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.03.009.

## 12. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbare noch mittelbare geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungsoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Wetzlar, den 28.06.20

Peter Jurisch

### **13. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Richard Schulz für die Bereitstellung des Themas und die angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt dabei seiner Zuversicht und Unterstützung bezüglich der Fertigstellung dieser Arbeit über den gesamten Zeitraum.

Ganz herzlich danke ich meiner Frau Dr. med. Rebecca Jurisch für ihre liebevolle Unterstützung und Motivation während der gesamten Dissertation.

Meinen Eltern danke ich, dass sie das alles möglich gemacht haben, für ihre Unterstützung, Beratung, Liebe und das sie immer für mich da sind.

Ein weiterer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Dr. Henning Gall, Medizinische Klinik II der JLU Giessen, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich auch meinem Freund Herrn Dipl.-Soz.Wiss. Chung Il Shim für seine Unterstützung im Bereich der EDV.

Schließlich möchte ich auch allen Patienten und Patientinnen der CF-Ambulanzen der JLU Giessen danken, die freiwillig und unentgeltlich an der Studie teilgenommen haben.