

Diplomarbeit

**Prävalenz und Auswirkungen des Eisenmangels im
Zusammenhang mit Blutspenden**

eine Querschnittsanalyse

eingereicht von

Cornelia Herster

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und
Transfusionsmedizin**

unter der Anleitung von

OÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Susanne Macher

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc

Graz, am 20.03.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere, als die verwendeten Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.03.2019

Cornelia Herster (eh)

Vorwort

Diese Arbeit entstand für mich aus dem Wunsch heraus, ein Thema für meine Diplomarbeit zu haben, mit dem ich mich identifizieren kann. Aufgrund meiner langjährigen Arbeit als freiwillige Sanitäterin beim Österreichischen Roten Kreuz hat das Thema „Blutspende“ einen besonderen Stellenwert für mich.

Leider sehe ich immer wieder bei Blutspendeaktionen, wie selten Menschen dazu bereit sind, etwas für die Allgemeinheit zu tun und ihr Blut spenden. Natürlich gibt es keinen finanziellen Anreiz es zu tun, aber ein guter Grund wäre der Leitspruch des Österreichischen Roten Kreuzes „Aus Liebe zum Menschen“.

Genau aus diesem Denken heraus, finde ich es gut, dass man bei dieser Arbeit und der zu Grunde liegenden Studie einmal besonders auf jene Menschen achtet, die sich dazu bereit-erklären einen Teil ihres Blutes für andere zu geben. Diese Menschen sollten von ihrer Güte keinen Schaden nehmen und an einem Eisenmangel zu leiden haben. Deshalb hat mich dieses Thema berührt.

Danksagungen

Ich möchte mich bei allen bedanken die mir auf meinem Weg bisher geholfen und mich unterstützt haben. Vor allem möchte ich meinen Eltern danken. Diese beiden Menschen haben sehr viel geleistet und mich zu einem strebsamen, ehrlichen aber auch standhaften Menschen erzogen. Ich möchte auch meinen beiden Brüdern für ihre Unterstützung in manch schwierigen Lebenssituationen danken, ohne die ich diese Arbeit vielleicht nie verfasst hätte.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen beiden Diplomarbeitsbetreuerinnen, Frau OÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Susanne Macher und Frau Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc für ihre Unterstützung, Beharrlichkeit und ihre Geduld mit mir, aussprechen. Ebenso danke ich Frau OÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Camilla Drexler und dem ganzen Team der Blutbank für die herzliche Aufnahme und die gute Betreuung während meiner Zeit dort.

Danke auch an alle, die diese Arbeit korrekturgelesen haben und an alle die konstruktive Kritik daran geübt haben.

Mein letzter Dank gilt einem ganz besonderen Menschen, der mich mittlerweile seit vielen Jahren in meinem Leben begleitet, Matthias. Ich weiß es war nicht immer leicht mit mir, aber es wird immer leichter werden.

DANKE

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung.....	a
Vorwort.....	b
Danksagungen	c
Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Glossar und Abkürzungen	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1.Einleitung	1
2. Heranführen an das Thema.....	2
2.1. Wie funktioniert der Eisenstoffwechsel	2
2.2. Definition der Eisenwerte	5
2.2.1. Hämoglobin (Hb).....	5
2.2.2. Eisen (Fe).....	6
2.2.3. Ferritin	6
2.2.4. Transferrin (Tfr)	7
2.2.5. Transferrinsättigung (TfS/TSAT).....	7
2.2.6. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	8
2.3. Eisenmangel/Eisenmangelanämie	9
2.3.1. Definition.....	9
2.3.2. Epidemiologie/Ätiologie	9
2.3.3. Pathophysiologie	10
2.3.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen	11
2.3.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten	13
2.4. Restless-Legs-Syndrom (RLS)	15
2.4.1. Definition.....	15

2.4.2. Epidemiologie / Ätiologie	15
2.4.3. Pathophysiologie	16
2.4.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen	16
2.4.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten	19
2.5. Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS)	24
2.5.1. Definition.....	24
2.5.2. Epidemiologie.....	24
2.5.3. Ätiologie / Pathophysiologie	25
2.5.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen	25
2.5.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten	29
3. Material und Methoden	31
3.1. Studie	31
3.2. Studiendetails und Ablauf	32
3.2.1. Endpunkte.....	34
3.2.2. Daten und Statistik	35
3.3. Literaturrecherche	36
4. Resultate	37
4.1. Allgemeine Auswertung:.....	37
4.2. RLS:.....	45
4.3. CFS:	47
4.4. Lebensqualität.....	52
5. Diskussion	55
6. Conclusio.....	57
Literaturverzeichnis:.....	i
Anhang - Projektplan.....	viii
Anhang - Fragebogen	x

Zusammenfassung

Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz und Auswirkungen eines latenten Eisenmangels bei Blutspendern und Blutspenderinnen zu erheben, vor allem im Hinblick auf das Restless-Legs-Syndrom (RLS) und das Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS). Weiters soll eine Beeinflussung von verschiedenen, mit einem Eisenmangel assoziierten Symptomen, durch zwei verschiedene Eisentherapieformen (intravenös und oral) untersucht werden.

Methoden

Die Daten für diese Arbeit wurden im Rahmen der randomisierten klinischen Studie „Iron-WoMan“ erhoben. Eingeschlossen wurden Blutspender und Blutspenderinnen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die ein Eisendefizit ohne Anämie (Ferritin $\leq 30\text{ng/ml}$) zum Zeitpunkt der Blutspende aufwiesen. Vor und nach der Eisensubstitution wurden Daten mittels Fragebögen erhoben und verschiedene Laborparameter bestimmt. Weiters wurde für diese Arbeit eine umfassende Literaturrecherche zu den Themen RLS, CFS und Eisenmangel bei Blutspendern durchgeführt.

Ergebnisse

Von allen, im Rahmen der Rekrutierung gescreenten Personen hatten 57,8% (466/806) ein Eisendefizit. Von diesen wurden 176 Personen in die „Iron-WoMan“-Studie inkludiert. Es konnte gezeigt werden, dass es nach Erhalt der Eisentherapie, sowohl bei den CFS-Symptomen als auch bei der Häufigkeit des Auftretens von RLS-Symptomen pro Monat zu einem signifikanten Rückgang ($p < 0,001$) kam.

Diskussion

Die Bestimmung des Ferritins bei Blutspendern und Blutspenderinnen zeigt einen hohen Prozentsatz an Personen mit einem latenten Eisendefizit auf. Bei den eisendefizitären Studienprobanden und –probandinnen kam es im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung zu einem gehäufteten Auftreten von Symptomen wie dem RLS und dem CFS. Diese Symptome verbesserten sich nach Therapie des Eisendefizits mit oralem oder intravenösem Eisen. Als Folge der „IronWoMan“-Studie wurde in der Steiermark in Form eines Pilotprojektes damit begonnen bei allen Blutspendern und Blutspenderinnen den Ferritinwert zu bestimmen.

Abstract

Introduction

The endpoint of this publication is the prevalence and the consequences of iron deficiency in blood donors, especially in association with restless legs syndrome (RLS) or chronic fatigue syndrome (CFS). Further the effect of two different iron treatments on different symptoms is evaluated.

Methods

The base of this publication is the randomized clinical trial “IronWoMan”. In this trial, blood donors aged between 18 and 65 years with iron deficiency without anaemia (ferritin ≤ 30 ng/ml) at their last blood donation were included. Before and after iron therapy blood samples were taken and the donors had to fill out questionnaires. Furthermore a literature research for RLS, CFS and iron deficiency in blood donors was performed.

Results

806 people were screened for “IronWoMan”. Among these 57.8% (466/806) were iron deficient and 176 were included. The participants showed a significant decrease ($p < 0,001$) of CFS symptoms and the frequency of RLS symptoms after iron supplementation.

Discussion

Testing the ferritin in blood donors shows a high percentage of donors with iron deficiency without anaemia. These people showed more often symptoms of RLS and CFS than in total population. The symptoms of RLS and CFS decreased after therapy with intravenous or oral iron supplementation. As a consequence of the trial “IronWoMan”, a pilot project in Styria has started to determine ferritin values of all blood donors.

Glossar und Abkürzungen

Anaemia of chronic diseases (ACD)	Anämie chronischer Erkrankungen
Adaptive Pacing Therapy (APT)	angepasste Bewältigungsgeschwindigkeit von Alltagsdingen
Absorptionsrate (AbsR)	Aufnahmerate
Akronym	Buchstaben-, Initialwort
Allel	Zustandsform eines Gens
Anaphylaxie, anaphylaktisch	Akute allergische Reaktion betreffend
Anorexie	Magersucht
Anämie	Blutarmut
Aplastisch	nicht entwickelt, fehlend
autophagozytieren	Selbstverzehren
autosomal	die Autosomen (Gene) betreffend
bariatrisch	die medizinische Behandlung des Übergewichts betreffend
β-HCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
Cognitive Behaviour Therapy (CBT)	kognitive Verhaltenstherapie
Canadien Clinical based Criteria (CCC)	Kanadische klinisch-basierte Kriterien
CDC	Fukuda-Kriterien
Chronic Enterial diseases (CED)	Chronische Darmerkrankungen
CFS	Chronic-Fatigue-Syndrom
CRP	C-reaktives Protein (Entzündungswert)
DCytb	Duodenales Cytochrom b
DMT 1	Divalenter Metalltransporter
Dopamimetika	Dopamin stimulierende Medikamente
Duodenum / duodenal	Zwölffingerdarm, den ZFD betreffend
Erythrozyt (Ery)	rotes Blutkörperchen
Erythroblasten	Vorzellen von roten Blutkörperchen
Erythropoese	Bildung von roten Blutkörperchen
Fe	Eisen
Fe ²⁺	zweiwertiges Eisen
Fe ³⁺	dreiwertiges Eisen

Ferritin	Speichereisenform
GET	aufbauende Bewegungstherapie
Gravidität	Schwangerschaft
Hämatokrit (Hkt)	prozentualer Anteil der Zellbestandteile am Gesamtvolumen des Blutes
Hämochromatose	Eisenüberladung mit Organschädigung
Hämoglobin (Hb)	roter Blutfarbstoff
Hämosiderin	Speichereisenform
Hämosiderose	Eisenüberladung ohne Organschäden
Hyperchrom	stark gefärbt
Hypermenorrhoe	starke Monatsblutung
Hyperthyreose	Schilddrüsenüberfunktion
Hypochrom	schwach gefärbt
Hypothyreose	Schilddrüsenunterfunktion
Hämolyse, hämolytisch	Abbau des Blutes, blutaflösend
Idiopathisch	ohne erkennbare Ursache
ICD	Internationale Konsensus Kriterien
Intestinal	den Darm betreffend
Iron Deficiency Anaemia (IDA)	Eisenmangelanämie
Iron Deficiency Erythropoesis (IDE)	Eisendefizitäre Erythropoesis
Iron Responsive Elements (IRE)	auf Eisen reagierende Elemente
Iron Regulation Proteins (IRP)	Eisenregulationsproteine
Jejunum	Leerdarm (Abschnitt des Dünndarms)
Komorbidität	weiteres Krankheitsbild neben der Grunderkrankung
Laktation	Stillzeit
Latent	nicht unmittelbar ersichtlich
Leukozyt (Leuko)	weißes Blutkörperchen
ME	Myalgische Enzephalomyelitis
MS	Multiple Sklerose
Makrophagen	Riesenfresszellen
Makrozytär	großzellig
Malabsorption	schlechte Aufnahme

Menorrhagie	abnorm starke Monatsblutung
Menstruation	Monatsblutung
mikrotytär	Kleinzellig
mucosal	die Schleimhaut betreffend
NMH	neutral vermittelte Hypotonie
normochrom	normal gefärbt
Opioide	Schmerzmittel auf Basis von Morphin
Polyneuropathie (PNP)	Erkrankung der peripheren Nerven, wobei mehrere Nerven betroffen sind
POTS	Posturales Tachiekardie-Syndrom
Parästhesien	Missempfindungen
Prävalenz	Rate, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit Erkrankten
proгредиert	Voranschreitend
randomisieren	durch Zufallsprinzip ermitteln
RHS	Retikulohistozytäres System
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RNA	Ribonukleinsäure
Special Medical Care (SMC)	Special Medical Care
sTfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
somatisch	den Körper betreffend
Tbl	Tabletten
TfS / TSAT	Transferrinsättigung
Ulzera	Geschwüre
V ₀	Untersuchungszeitpunkt 0
V ₁	Untersuchungszeitpunkt 1
VBA	Visual Basic of Application
Vena portae	Pfortader, Portalvene
wö	wöchentlich

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Eisenverteilung im Körper (Herold 2017)

Abb.2: Schematische Darstellung des Eisenmetabolismus; (Geisser und Burckhardt 2011)

Abb. 3: Stadieneinteilung des Eisenmangels; (Suominen et al 1998)

Abb. 4: Flussdiagramm zum diagnostischen Prozedere bei RLS (DGN 2012)

Abb. 5: Schematische Darstellung der Eisentherapie bei RLS (Allen et al. 2018)

Abb. 6: Schematische Darstellung der Kriterien zur intravenösen Eisentherapie (Allen et al. 2018)

Abb 7: Symptomkategorien basierend auf den 3 Konsensuskriterien von 1994, 2003 und 2011 (DGN 2012)

Abb 8: Vergleich der 4 Therapieansätze für das Chronic Fatigue Symptom (RKI 2015)

Abb. 9: Studienaufteilung der IronWoMan Studie

Abb. 10: Study flow chart der IronWoMan - Studie (Macher et al 2016)

Abb. A: Ausschnitt von Abb.7; Studienaufbau der IronWoMan - Studie

Abb. B: Prozentuelle Verteilung der Studienteilnehmer hinsichtlich des Geschlechtes

Abb. C: Schematischer Vergleich der Ferritinwerte zwischen den Frauen unter (Außenring) und über 50 Jahren (Innenring) zum Zeitpunkt des Screenings.

Abb. D: Vergleich der Verteilung der Ferritinwerte innerhalb der beiden Studiengruppen oral und i.v. zum Zeitpunkt V_0

Abb. E: Darstellung der jeweiligen Ferritinmittelwerte zu den Zeitpunkten des Screenings, V_0 und V_1 .

Abb. F: Einteilung der Probanden in Personen mit absolutem, latentem Eisenmangel und im physiologischen Normalbereich liegenden Ferritinwerten zum Zeitpunkt V_0 .

Abb. G: Einteilung der Probanden in Personen mit absolutem und latentem Eisenmangel und im physiologischen Normalbereich liegenden Ferritinwerten zum Zeitpunkt V_1

Abb. H: Vergleich der Verteilung der Ferritinwerte unter den Gruppen oral und i.v. zum Zeitpunkt V_1

Abb. I: Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens von RLS-Symptomen zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

Abb. J: Prozentuelle Verteilung aller Antworten auf die Frage 7.4. zum Zeitpunkt V_0

Abb. K: Prozentuelle Verteilung der Antworten auf die Frage 7.4. zum Zeitpunkt V_1 .

Abb. L: Vergleich der Antworten zur Frage 8.12. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

Abb. M: *Vergleich der Antworten zur Frage 8.14. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Abb. N: *Vergleich der Antworten zur Frage 8.28. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Abb. O: *Frage 6.1 im Vergleich zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Abb. P: *Vergleich der Antworten zur Frage 8.9. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Abb. Q: *Vergleich der Antworten zur Frage 8.22. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Abb. R: *Vergleich der Antworten zur Frage 8.24. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: *Verhalten des Eisenstatus bei Eisenmangelanämie und anderen Formen der Anämie; (Herold 2017)*

Tab. 2: *Verhalten der Eisenparameter bei den Differenzialdiagnosen zur Eisenmangelanämie; (Herold 2017)*

Tab. 3: *kanadische Diagnosekriterien (Carruthers et al. 2003)*

Tab. A: *Vergleich der Ferritinwerte (Mittelwert und Standardabweichung) zu den Zeitpunkten Screening, V_0 und V_1*

Tab. B: *Vergleich der am häufigsten untersuchten Eisenwerte zu den Zeitpunkten Screening, V_0 und V_1*

Tab. C: *Vergleich der Eisenparameter im Hinblick auf die Gruppen und die beiden Untersuchungszeitpunkte V_0 und V_1*

Tab. D: *Vergleich der Angaben zu allgemeinen Schlafproblemen zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Tab. E: *Vergleich der allgemeinen CFS-Symptome innerhalb der oralen und i.v. Gruppe zu den Zeitpunkten V_0 und V_1*

Tab. F: *Vergleich der allgemeinen CFS-Symptome zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1 .*

1. Einleitung

Eine Vollblutspende kann bis zu 3 Menschen helfen, da die Komponenten aufgeteilt und unterschiedlich verwendet werden können (WHO). Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden in 57 Ländern der Welt bereits 100% oder fast 100% (mehr als 99,9%) aller nationalen Blutvorräte aus freiwilligen und unbezahlten Blutspenden hergestellt. Ein Ziel der WHO ist es, dass bis 2020 alle Länder ihre Blutvorräte aus Spenden von freiwilligen und unbezahlten Blutspendern und Blutspenderinnen lukrieren. (WHO)

Hierbei gibt es aber ein großes Problem: den Eisenmangel. Dieser zählt zu den häufigsten Ausschlussgründen, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter. (Bianco et al 2002, Cable et al 2011) Er korreliert auch mit der Spendehäufigkeit, sodass Menschen, die mehrmals im Jahr Blut spenden eine deutlich höhere Gefahr haben einen, zumindest latenten, Eisenmangel zu bekommen (Cable et al 2012, Rigas et al 2014, Kiss et al 2015). Ebenfalls führt eine vermehrte Abweisung des Spenders bzw. der Spenderin von der Blutspende zu einer gewissen Frustration eben dieser und kann auch durchaus zum permanenten Verlust des Spenders oder der Spenderin führen. (Bianco et al 2002, Newman et al 2006)

Diese Diplomarbeit soll die Prävalenz und die Auswirkungen eines latenten Eisenmangels bei Blutspendern und Blutspenderinnen untersuchen. Es wird hierbei im Speziellen ein Fokus auf das Restless-Legs-Syndrom, das Chronic-Fatigue-Syndrom sowie das Verhalten der Lebensqualität gelegt werden.

Ebenfalls wird untersucht, wie sich die Wirksamkeit einer intravenösen Eisentherapie zur Standardtherapie mittels oralem Eisen verhält. Dies wird Aufschlüsse darüber geben, ob eine effiziente, nebenwirkungsarme intravenöse Eisentherapie zur Vorbeugung eines Eisenmangels bei Blutspendenden eingesetzt werden soll, oder ob eine einfache Therapie mittels oraler Eisenzufuhr ausreicht, um den durch die Blutspende entstandenen Eisenverlust auszugleichen.

2. Heranführen an das Thema

2.1. Wie funktioniert der Eisenstoffwechsel

Der Eisenbestand des Organismus gliedert sich in

- Hämeisen 70% (= Eisen im Hämoglobin gebunden)
- Depoteisen 18% (= Speichereisen intrazellulär, in Form von Ferritin und Hämosiderin)
- Funktionseisen 12% (in Knochenmark, Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen)
- Transporteisen 0,1% (= an Transferrin gebundenes Eisen)

(Herold 2017)

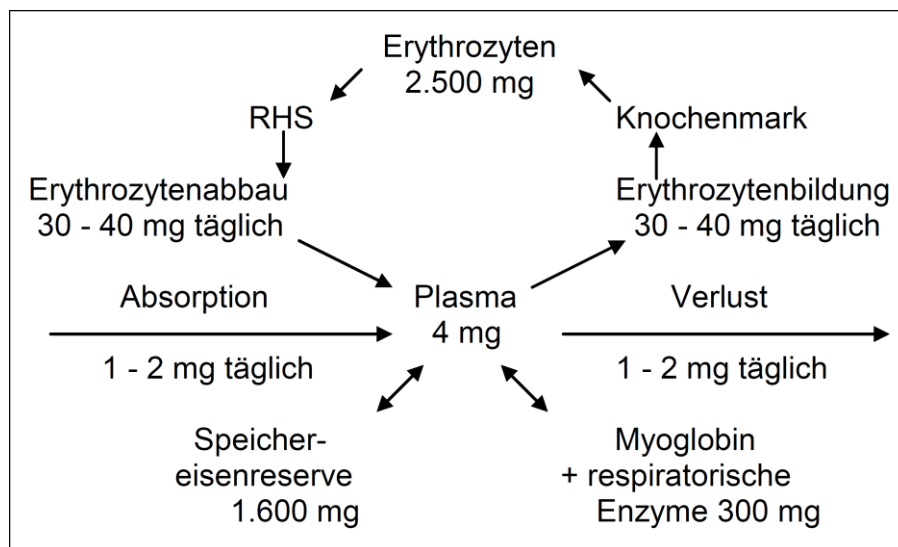


Abb. 1: Eisenverteilung im Körper

Unter normalen Bedingungen ist das körpereigene Eisen zwischen den verschiedenen Bereichen in einem Gleichgewicht. (siehe Abb. 2, ganze Pfeile). Störungen dieser Homöostase finden sich unter den häufigsten Erkrankungen der Menschheit. (Andrews 1999)

Diese wird durch zwei Mechanismen aufrechterhalten:

- Rückgewinnung des freigesetzten Häm- und Funktionseisens durch die Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RHS)
- Intestinale Resorption (Herold 2017)

Bei der Rückgewinnung wird das Häm- beziehungsweise das Funktionseisen entweder an das Transportprotein Transferrin gebunden oder als Hämosiderin bzw. Ferritin (beides Formen von Speichereisen) gespeichert.

Die intestinale Resorption erfolgt mittels des divalenten Metalltransporters 1 (DMT 1), der zweiwertiges Eisen (Fe^{2+}), das zuvor durch das Bürstensaumenzym DCytb, (membranständige Ferrireduktase), reduziert wurde, in duodenale Enterozyten aufnimmt. Durch Ferroportin 1 wird das Eisen aus den Enterozyten in das Blut der Vena portae weitertransportiert und dort durch Hephaestin erneut zu dreiwertigem Eisen (Fe^{3+}) oxidiert. (Herold 2017)

Das Hormon Hepcidin, welches in der Leber gebildet wird, reguliert den Eisenstoffwechsel. Es hemmt die Eisenabgabe aus dem RHS sowie die Eisenresorption aus dem Dünndarm, wo hauptsächlich Fe^{2+} resorbiert wird.

Bei ausgeglichener Eisenbilanz beträgt die Bioverfügbarkeit des Nahrungseisens unter 10%. Diese kann aber bei Eisenmangel auf bis zu 25% ansteigen. (Herold 2017)

Außerdem verfügt jede Zelle über ein einzigartiges System, um die Aufnahme, die Speicherung und den Verbrauch des Eisens aufeinander abzustimmen. Dieses System reguliert „durch die Interaktion von speziellen zytoplasmatischen Proteinen, sogenannten iron regulation proteins (IRP-1 und IRP-2) mit spezifischen RNA-Strukturen den iron responsive elements (IRE)“ die Verteilung von intrazellulärem Eisen, bedarfsgerecht. (Herold 2017)

Die intestinale Eisenaufnahme ist an zumindest 3 Stellen reguliert. Erstens ist die Eisenaufnahme über die tägliche Eisenzufuhr über die Nahrung reguliert. Nach einem großen Eisenbolus sind die Aufnahmezellen für einige Tage gehemmt. Zweitens kann die Eisenaufnahme über den Eisenhaushalt im Körper reguliert werden und drittens bestimmt der Eisenverbrauch im Knochenmark (Erythropoese) die Eisenaufnahme im Darm. Falls die Bildung roter Blutkörperchen aufgrund von ineffektiver Erythropoese beschleunigt wird, wird auch die Eisenaufnahme über den Darm gesteigert, selbst bei bereits bestehender Eisenüberladung. (Andrews 1999)

Der größte Teil des im Körper befindlichen Eisens wird in Form von Hämoglobin, in roten Blutkörperchen und deren Vorzellen im Knochenmark verwendet. 10 bis 15% sind als

Myoglobin und in einer Vielzahl von verschiedenen essentiellen Enzymen im Einsatz.
(Geisser et al 2011)

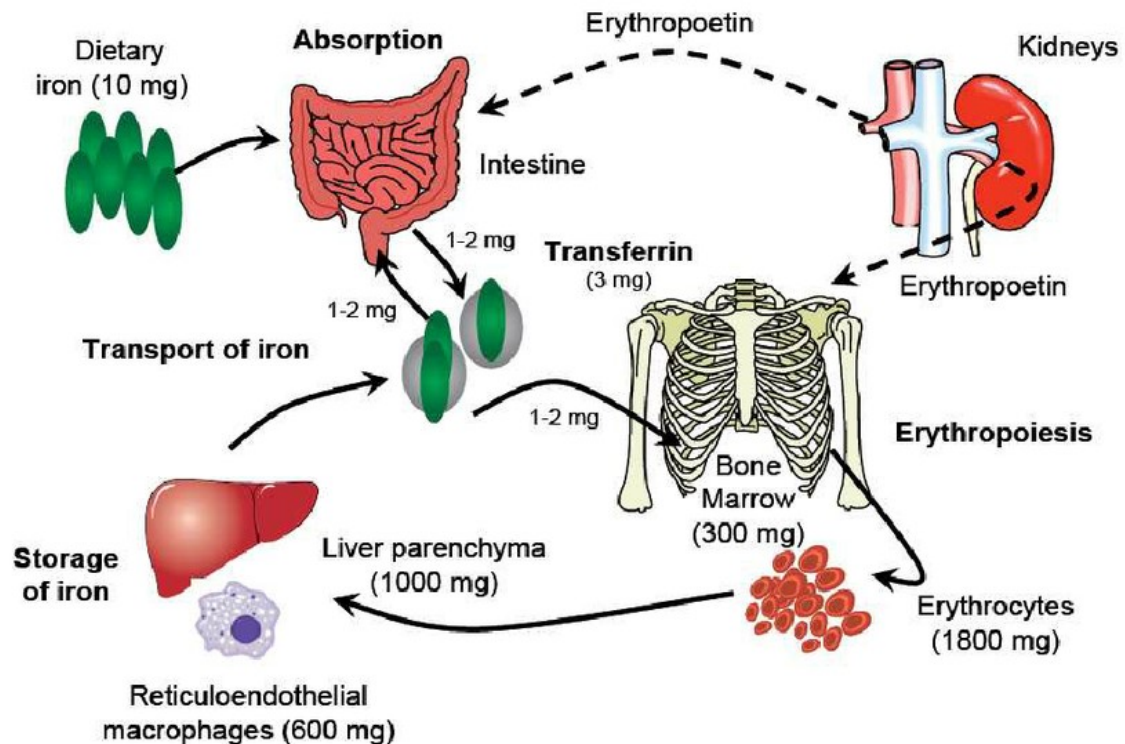


Abb. 2: Schematische Darstellung des Eisenmetabolismus. (gestrichelte Pfeile: Regulation des Erythropoetin im Hinblick auf die duodenale Aufnahme und den Einbau des Eisens durch Erythropoese; ganze Pfeile: einzelne Bereiche des Eisengebrauchs im Körper)

Ist eine Zelle mit zu viel Eisen konfrontiert und kann sie es nicht mehr im Ferritin speichern, werden einige Moleküle autophagozytiert und es entsteht Hämosiderin. Im Grunde sind die beiden Speichereisen-Formen ähnlich, aber im Hämosiderin gespeichertes Eisen kann viel schwerer mobilisiert und auch nicht kontrolliert an den Kreislauf wieder abgegeben werden. Dies kann zu einer Eisenüberladung, einer sogenannten Hämosiderose führen. (Horn 2018)

Da eine Bluttransfusion ca. 250 mg Eisen enthält, kann auch dies bei häufigen Transfusionen wie z.B. bei einer transfusionspflichtigen Thalassämie zu einer Eisenüberladung führen weil das erhaltene Eisen vor allem in Form von Hämosiderin gespeichert wird. Diese Eisenüberladung wird, wenn dadurch Organschäden entstehen, auch sekundäre Hämochromatose genannt. Die Hämochromatose ist eine Eisenspeicherkrankheit, die durch eine schiefergraue Hyperpigmentierung der Haut, Diabetes mellitus (sogenannten Bronzediabe-

tes) und Leberzirrhose gekennzeichnet ist. Weiters besteht häufig ein Hypogonadismus. (Horn 2018)

2.2. Definition der Eisenwerte

Die Werte des Ferritins, der Transferrinsättigung und der löslichen Transferrinrezeptoren verhalten sich nicht immer gleich zu einander. Während bei einem latenten Eisenmangel die Sättigung des Transferrin noch normal sein kann, sinkt bereits der Ferritinwert und der Wert des löslichen Transferrin-Rezeptors steigt. Bei einer Akut-Phase-Reaktion, ausgelöst zum Beispiel durch ein Trauma, einen Tumor oder ein Entzündungsgeschehen „findet eine Umverteilung des Eisens in die Makrophagen statt“ (Herold 2017), wodurch die Ferritinwerte ansteigen und die TSAT im Serum sinkt. Dadurch kann bereits bei leichten Infektionen ein falschhoher Ferritinwert entstehen und ein Eisenmangel übersehen werden.

Hierbei bleibt der sTfR-Wert jedoch unbeeinflusst. (Herold 2017)

	Entzündungs-, Infekt-, Tumoranämie	Eisenmangelanämie
Serumeisen	↓	↓
Transferrin	↓	↑
Serum-Ferritin	normal - ↑	↓
sTfR	normal	↑
Knochenmarkbefund	Eisen in Makrophagen	Speichereisen fehlt
Besonderheiten	Grundkrankheit! CRP↑	Symptome des Eisenmangels, oft okkulte Blutverluste

Tab. 1: Verhalten des Eisenstatus bei Eisenmangelanämie und anderen Formen der Anämie

2.2.1. Hämoglobin (Hb)

„Der größte Teil (70%) des Eisens ist im Hämoglobin gebunden.

1 g Hämoglobin (Hb) enthält 3,4 mg Eisen, daraus folgt:

Ein 70 kg schwerer Mann mit 15 g Hb / 100 ml und einem Blutvolumen von 5000 ml hat:

$$\frac{3,4mg}{1g Hb} \times \frac{15g Hb}{100ml} \times 5000ml = 2550mg Hb - Eisen$$

1ml Blut enthält bei 15 g Hb / 100 ml ca. 0,5 mg Eisen“ (Herold 2017)

Ein Blutspender verliert somit im Schnitt pro Spende etwa 250 mg ($242 \text{ mg} \pm 17$) Eisen (450 ml Vollblut als Spende + 50 ml Vollblut zu klinischen Untersuchungszwecken). Ergebnisse von Simon von 2002 (in den Klammern nachgestellt) bestätigen diese Rechnung und zeigen, dass weibliche Blutspender aufgrund eines niedrigeren Hb-Wertes absolut weniger Eisen pro Blutspende verlieren ($217 \text{ mg} \pm 11$).

2.2.2. Eisen (Fe)

In der Klinik wird die gesamte Eisenkonzentration im Blut als Serum-Eisen bezeichnet. Als isolierter Parameter kann das Serum-Eisen jedoch nicht verwendet werden, da dieser Wert nicht nur einem zirkadianen Rhythmus mit massiven Schwankungen (Tageshöchstwert bis zu 3x höher als Minimalwert) unterliegt, sondern auch akute Infektionen zu einem deutlichen Absinken des Spiegels führen können, ohne dass ein Eisenmangel vorliegt.

Somit ist ein erniedrigtes Serumeisen nicht spezifisch für einen Eisenmangel. Werte unter 40 µg/dl gelten jedoch als Hinweis auf einen Mangel und sollten daher weiteruntersucht werden. (LAB 2018, Horn 2018)

Grenzwerte: $50 - 160 \text{ µg/dl}$ (Labor LKH Graz)

Für Frauen: $33 - 145 \text{ µg/dl}$ (Pschyrembel 2018)

Für Männer: $55 - 156 \text{ µg/dl}$ (Pschyrembel 2018)

2.2.3. Ferritin

Ferritin ist ein wasserlösliches Akut-Phase-Protein. Es besteht aus einer Proteinschale (= Apoferritin) und einem Kern aus Ferrihydroxyd-Phosphat-Polykristalle. (Herold 2017) Des Weiteren trägt es in seinem Inneren ca. 25 Gewichtsprozent Eisen (Fe), dies entspricht ca. 4500 Fe-Ionen (Horn 2018).

Im Ferritin wird Eisen in biologischer Form gespeichert und somit die Zelle vor den toxischen Wirkungen ionisierten Eisens geschützt (Herold 2017). Ferritin, welches im Serum zirkuliert (Serumferritin), korreliert sehr gut und auch besser als das Serum-Eisen selbst, mit den Eisenvorräten im Körper. (Horn 2018)

Die Serum-Ferritinwerte steigen jedoch bei Tumor-, Infekt- und Entzündungsgeschehen akut an. Bei Eisenmangel hingegen, sinkt das Serum-Ferritin. Somit kann es bei einem gleichzeitigen Vorliegen eines Eisenmangels und eines Infektes, Tumors oder einer Entzündung zu normalen, bis hin zu falsch hohen Ferritinwerten kommen. Ist jedoch auch in

dieser Situation der Ferritinwert zu niedrig, liegt mit Gewissheit ein Eisenmangel vor. (Herold 2017)

Grenzwerte : 30 - 150 ng/ml (Labor LKH Graz)

Für Frauen: 10 - 200 ng/ml (Pschyrembel 2018)

Für Männer: 30 - 300 ng/ml (Pschyrembel 2018)

2.2.4. Transferrin (Tfr)

„Transferrin ist ein glykosyliertes Plasmaprotein, das vor allem in der Leber hergestellt wird.“ (Horn 2018). Es hat zwei Eisen-Ionen-Bindungsstellen, an denen es beide Male Fe^{3+} -Ionen binden kann.

Auf Grund seiner Größe von 80 kD kann es in der Niere fast nicht filtriert werden, wodurch so ein Verlust von Eisen über die Niere verhindert werden kann. (Horn 2018).

Das von der Darmschleimhaut (Enterozyten) ans Blut abgegebene Eisen (Fe^{3+}) wird ans Transferrin gebunden und an seinen Bestimmungsort transportiert. Dort angekommen, bindet das Transferrin wiederum an den entsprechenden Rezeptor (TfR) und wird mit dem Rezeptor zusammen in die Zelle aufgenommen (Horn 2018).

Grenzwerte: 2,0 - 3,6 g/l (Labor LKH Graz, Pschyrembel 2018)

2.2.5. Transferrinsättigung (TfS/TSAT)

Wegen der hohen Toxizität von freien Eisen-Ionen im Körper besteht im Normalfall nur eine ca. 30%ige Sättigung des Transferrins. So kann bei einer erhöhten Eisenkonzentration diese leicht abgepuffert werden. (Horn 2018). Der Wert TSAT zeigt nun an, wie viel Prozent des im Serum enthaltenen Transferrin mit Eisen gesättigt sind. Sofern keine Akut-Phase-Reaktion vorliegt, welche die TSAT beeinflussen könnte, weist eine Sättigung unter 20% auf eine unzureichende Eisenversorgung der Erythropoese hin. (Herold 2017)

Grenzwerte: 16 - 45% (Labor LKH Graz)

15 - 45% (Pschyrembel 2018)

2.2.6. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Dieser Wert spiegelt das Vorkommen von Transferrin-Rezeptoren im Serum wieder. Aussagekräftig wird dies aufgrund der Tatsache, dass erythropoetische Knochenmarkszellen (v.a. Erythroblasten) bei einem Eisenmangel die Anzahl der Transferrin-Rezeptoren erhöhen und somit steigt auch die Anzahl der löslichen Rezeptoren im Serum. (Horn 2018)

Die Konzentration des sTfR im Serum kann folglich als Indikator der Eisenversorgung der Erythropoese angesehen werden. (Herold 2017) Anders als beim Ferritin und Transferrin wird die Serumkonzentration des sTfR nicht durch Entzündungsprozesse beeinflusst.

Weitere Gründe für eine Erhöhung der sTfR-Konzentration außer dem Eisenmangel, stellen z.B: hämolytische Anämien, Polyzythämie, Thalassämien sowie jede weitere Expansion der Erythropoese dar. Eine Verminderung der Konzentration tritt bei einer aplastischen Anämie oder anderen Ereignissen mit einer verminderten Proliferation der Erythropoese (z. B. renale Anämie) ein. (Herold 2017)

Grenzwerte: 0,83 - 1,76 mg/l (Labor LKH Graz)

2.3. Eisenmangel/Eisenmangelanämie

Synonym: Iron deficiency anemia (IDA)

2.3.1. Definition

Von der WHO wird die Eisenmangelanämie durch einen Hb-Wert von unter 13 g/dl bei Männern und unter 12 g/dl bei Frauen, unter der Voraussetzung einer Verminderung des gesamten Eisenhaushaltes, definiert. (WHO 2008)

2.3.2. Epidemiologie/Ätiologie

„Weltweit leiden ca. 25% der Menschen an einem Eisenmangel.“ (Herold 2017) Nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in Industrienationen ist die Eisenmangelanämie die häufigste Form der Anämie. In 80% der Fälle sind Frauen, und hier vor allem Frauen im gebärfähigen Alter, betroffen. (WHO 2008, Galan et al 1998, Patterson et al 2000, Herold 2017) In Europa leiden circa 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter an einer Eisenmangelanämie bzw. einem latenten Eisenmangel bedingt durch den Mehrbedarf an Eisen durch Menstruation, Gravidität und Laktation. (Herold 2017)

Frauen im gebärfähigen Alter sind auch die gefährdetste Gruppe für einen Spende-induzierten Eisenmangel, da sie wegen der Menstruation schon ca. 25 mg Eisen monatlich verlieren und die Eisenaufnahme pro Tag nur circa 1 - 2 mg beträgt. (Horn 2018)

Diese Eisenmangelanämie bei Frauen könnte ein wichtiger Faktor dafür sein kann, dass es vermehrt männliche Blutspender gibt.

Eisenmangel kann verursacht sein durch:

- 1.) unzureichenden Eisengehalt der Nahrung (besonders häufig bei Säuglingen, aber auch bei Kindern und Vegetariern) Empfohlene tägliche Eisenzufuhr: Männer 12 mg; menstruierende Frauen 15 mg; Schwangere 30 mg (da nur 10% über den Darm aufgenommen werden)
- 2.) verminderte Eisenresorption aus dem Verdauungstrakt (z. B. nach Magen- bzw. Darmresektion, bei Malabsorptionssyndrom, Zöliakie, etc.)
- 3.) akute Blutverluste (z.B. operativ, traumatisch bedingt, häufige Blutabnahmen z.B. Dialyse, Blutspenden)
- 4.) chronische Blutverluste (z. B. bei Menorrhagie, sowie bei Ulzera, Entzündungen oder Karzinomen im Magen-Darm-Trakt)

- 5.) funktionell durch Entzündungen mit gesteigerter Hepcidin-Produktion (z.B. bei Anämien chronischer Erkrankungen ACD). Die Eisenspeicher sind dabei gefüllt aber funktionell nicht verfügbar.

(Jelkmann 2011, Camaschella 2015, Herold 2017)

In seinem Review von 2013 zeigte Spencer eindeutig auf dass die Blutspende selbst ein wichtiger Faktor für den Eisenmangel bei Spendern und Spenderinnen ist.

2.3.3. Pathophysiologie

„Bei Eisenmangel werden kleine Erythrozyten mit einer verminderten Hämoglobinmasse gebildet“ (Jelkmann 2011), wodurch eine hypochrome mikrozytäre Anämie entsteht.

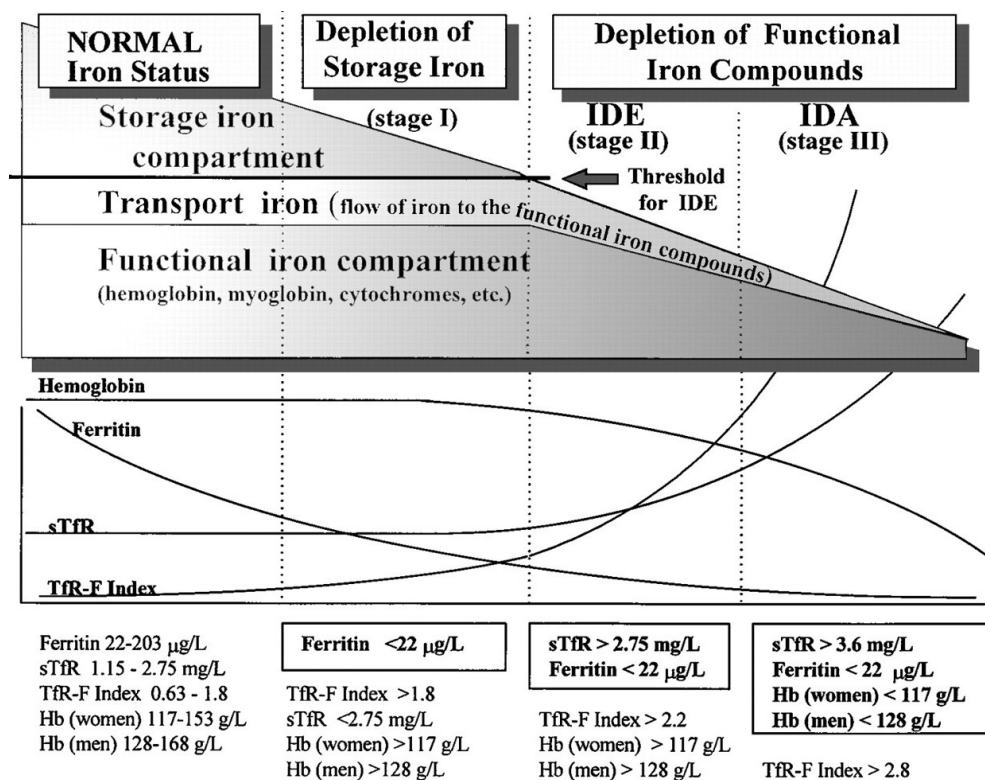


Abb.3: Stadieneinteilung des Eisenmangels nach Suominen et al. 1998

Stadieneinteilung:

Latenter Eisenmangel (Stadium I nach Suominen):

dies entspricht einem Speichereisenmangel. Der Eisengehalt im Knochenmark und das Serum-Ferritin sind erniedrigt, aber es ergibt sich noch keine Auswirkung auf die Erythropoese, die roten Blutkörperchen sind noch normal.

Manifester Eisenmangel (Stadium II nach Suominen,):

hierbei kommt es zusätzlich zum Speichereisenmangel zu einer Verminderung der Transferrin-Sättigung (durch den eisenmangelbedingten Abfall des Serum-Eisens), sowie zu einem Anstieg des sTfR. Die Erythropoese wird ebenfalls eisendefizitär (= IDE mit hypochromen und mikrozytären Erythrozyten)

Eisenmangel-Anämie (= IDA, Stadium III nach Suominen):

ein eindeutiges Zeichen ist der Abfall des Hb-Wertes unter die physiologische Grenze. Ebenfalls sinken der Hämatokrit und die allgemeine Anzahl der Erythrozyten.

(Suominen et al. 1998, Herold 2017)

2.3.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen

Wie eingangs schon erläutert, definiert die WHO eine Eisenmangelanämie ab einem Hämoglobinwert unter 13 g/dl für Männer und unter 12 g/dl bei Frauen bei einer generellen Verminderung des gesamten Eisenhaushaltes. Bei Auftreten von spezifischen Mangelerscheinungen, wie brüchigen Nägeln oder diffusem Haarausfall, oder bei unerklärlicher Müdigkeit sowie Konzentrationsstörungen, sollte daher eine Abklärung auf einen Eisenmangel mittels Labordiagnostik durchgeführt werden.

Der Umstand, dass, wie im Abschnitt 2.2.6 bereits dargestellt, der lösliche Transferrin-Rezeptor keiner Schwankung in einer Akut-Phase unterliegt, macht deutlich, dass er ein weitaus effektiverer Wert zur Erkennung eines Eisenmangels, als das Serum-Eisen ist. (Suominen et al 1998)

So zeigt dieser schon einen subklinischen Eisenmangel im Rahmen einer eisendefizitären Erythropoese (IDE) an. Dadurch könnte der subklinische Eisenmangel bereits detektiert und behandelt werden, noch bevor es überhaupt zu einer Anämie kommt. Dies würde auch bei Blutspendern und vor allem Blutspenderinnen eine Abweisung durch einen zu geringen Hb-Wert weitestgehend verhindern und zu einer besseren Spenderversorgung führen.

Auf Grund der höheren Kosten zur Bestimmung dieses Wertes wird aber zurzeit in den meisten Spender-Programmen, wenn überhaupt, nur der Ferritin-Wert zur Bestimmung eines Eisenmangels bei Blutspendern verwendet (O’Meara et al. 2011). Dies ist aber wichtig um Personen mit einem Eisenmangel bestimmen zu können und ihnen auch dementsprechend eine adäquate Therapie zukommen zu lassen. (Røsvik et al 2009) Ebenso sind die Kontrolle des Hämoglobinwertes vor einer Blutspende und der Ausschluss unter einen gewissen Cut-offs ($< 12,5$ g/dl bei Frauen und $< 13,5$ g/dl bei Männern) höchst unzureichend, da der Hämoglobinwert erst bei einem länger andauernden Eisenmangel fällt und nur rund die Hälfte aller Blutspender und Spenderinnen mit einem Eisenmangel dadurch gefunden werden. (siehe Abb. 3, Finch et al. 1977, Souminen et al. 1998, Nadarajan et al 2008, Mozaheb et al 2011)

Als Differenzialdiagnosen zur Eisenmangelanämie kann man die hypochromen Anämien (= zu kleine Erythrozyten) (Tab. 2), die Schwangerschaftshydrämie sowie die „Runner’s anaemia“ anführen. Die beiden letzteren sind Verdünnungsanämien bedingt durch, einerseits eine Zunahme des Blutvolumens durch das Baby und andererseits durch eine stärkere Zunahme des Plasmavolumens im Gegensatz zur Hämoglobinmasse bei Sportlern. (Herold 2017)

	Eisenmangelanämie	Entzündungs-, Infekt-, Tumoranämie	Myelodysplastisches Syndrom	B-Thalassämie
Serum-Eisen	↓	↓	↑	Normal - ↑
Transferrin	↑	↓	↓	Normal - ↓
Serum-Ferritin	↓	Normal - ↑	↑	Normal - ↑
sTfR	↑	Normal	↓	↑
Knochenmarksbefund	Speichereisen fehlt	Eisen im Makrophagen	Speichereisen ↑, Ringsideroplasten	Reichlich Speichereisen
Besonderheiten	Symptome des Eisenmangels, oft okkulte Blutverluste	Grunderkrankung! CRP ↑	Dyshämatopoese	Targetzellen im Blutaussstrich, Hämolysezeichen, HbA ₂ ↑

Tab. 2: Verhalten der Eisenparameter bei den Differenzialdiagnosen zur Eisenmangelanämie

Die Anämien der chronischen Erkrankungen (= ACD, Entzündungs-, Infekt- und Tumoranämien) sind in 25% der Fälle leicht hypochrom. Hier weisen ein Absinken der TSAT unter 20% und ein Anstieg des sTfR auf einen zusätzlichen Eisenmangel hin. (Herold 2017)

Die Anämie bei einem myelodysplastischen Syndrom ist meist hyperchrom beziehungsweise makrozytär und nur selten hypochrom. (Herold 2017)

Weitere sehr seltene Ursachen für eine hypochrome Anämie sind Intoxikationen mittels Blei bzw. Mangelzustände von Vitamin B₆ oder Kupfer. Diese sollten mit einer spezifischen Bestimmung der entsprechenden Parameter im Blut ausgeschlossen werden. (Herold 2017)

2.3.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten

Tritt eine Eisenmangelanämie auf, sollte zu allererst die Ursache dafür gefunden werden und darin besteht auch die erste Therapiemöglichkeit, die Elimination der Ursache.

Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der Eisensubstitution.

Hierzu meint die Forschungsgruppe rund um Finch 1994, dass generell „ein Verlust von mehr als 4mg mit einer Eisensubstitution einhergehen sollte, um einer Anämie vorzubeugen bzw. eine zu behandeln“ (Finch 1994).

Im Prinzip gibt es zwei Formen einer Eisensubstitution:

1.) Orale Eisengabe

Für diese Therapieform wird zweiwertiges Eisen verwendet, da nur dieses in ausreichender Form aus dem Darm aufgenommen werden kann. Hierbei ist zu beachten, dass bei relativ vielen Menschen darunter gastrointestinale Beschwerden auftreten. Um diese zu vermeiden sollte das Präparat zu den Mahlzeiten eingenommen werden, was jedoch die Resorption im Darm beeinflusst. (Herold 2017, Camaschella 2015) Auf Grund der niedrigen Hepcidinlevel wird eine effektive Eisenaufnahme gesichert. Die Hämoglobinlevel erholen sich ebenfalls schnell aber es dauert 3 bis 6 Monate um die Serum-Ferritinlevel wieder zu normalisieren und den Eisenhaushalt wiederaufzubauen. (Camaschella 2015) Eine Überladung des Körpers mit Eisen ist bei dieser Form der Therapie eher unwahrscheinlich, da die Eisenaufnahme über die Enterozyten des Darmes selbst geregelt wird und somit eine mucosale Barriere entsteht (Huebers und Finch 1984) und der Patient bzw. die Patientin eine weitaus größere Menge als verordnet zu sich nehmen müsste. (Herold 2017) Bereits nach einigen Wochen Therapie sollten sich der Hb-Wert und die Retikulozyten-

anzahl erhöhen. Ist dies nicht der Fall muss eine Ursache (z.B.: falsche oder zu geringe Einnahme, unerkannte Blutung, falsche Diagnose) dafür gefunden und eliminiert werden.

2.) Parenteraler Eisengabe

Diese Form der Therapie ist vor allem bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (wegen Malabsorption, nach bariatrischer Chirurgie) indiziert. Weiters können zu starke Nebenwirkungen der oralen Therapie, sowie eine fehlende Compliance der Patienten und Patientinnen bzw. eine zu lange Anwendungsdauer, Gründe für eine Umstellung auf eine Infusion sein. (Camaschella 2015) Hierbei wird dreiwertiges Eisen verwendet, da dieses Eisen durch die Gabe als Infusion direkt in die Blutbahn gelangt und nicht zuerst in den Enterozyten oxidiert werden kann. Aufgrund der Toxizität von freiem Eisen im Kreislauf muss die langsame Gabe unbedingt eingehalten werden. Ebenfalls ist hier die Gefahr der Überdosierung schnell gegeben, deshalb muss die gegebene Dosis sehr genau beachtet bzw. berechnet werden. (Camaschella 2015) Bei dieser Form der Therapie ist das sicherste Merkmal für den Erfolg, das Ansteigen des Hb-Wertes, des Serum-Ferritins und der TSAT. (Herold 2017) Die Bestimmung der Serum-Ferritin-Konzentration sollte aber erst 8 bis 12 Wochen nach Erhalt der letzten Eiseninfusion erfolgen, da ansonsten falschhohe Werte angezeigt werden können.

„Die meisten Serum-Ferritinwerte zwischen 200 und 2000 ng/ml entstehen aufgrund von Entzündungen, neoplastischen Erkrankungen oder Hyperthyroidose und nicht aufgrund von einem einfachem Anstieg des Körpereisens“ (Finch 1994).

Studien zeigen, dass eine orale Eisenaufnahme von 19 mg täglich über 60 Tage ausreichen kann, um die Eisenspeicher von Blutspendern aufzufüllen (Mast 2017, Cable et al 2016).

2.4. Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Synonyme: Willis-Ekbom-Disease

2.4.1. Definition

Beim Restless-Legs-Syndrom (RLS) handelt es sich um einen starken Bewegungsdrang der Beine, seltener auch der Arme, welcher nur in Ruhe auftritt. Er ist besonders am Abend bzw. nachts ausgeprägt und wird durch Bewegung gebessert oder sogar beseitigt. Dieser Bewegungsdrang wird als Unruhe-, Spannungs- oder Druckgefühl in den Beinen (in der Tiefe) empfunden, welches in seiner Ausprägung unangenehm, bis hin zu quälend sein kann. Die Betroffenen müssen sich bewegen, um eine Besserung der Symptomatik zu erzielen. Ist, wie z.B. im Rahmen der Dialyse, nur wenig Bewegung möglich, dann werden die Symptome immer unerträglicher und schmerzhafter. (DGN 2012)

In der Mehrheit der Fälle (88% in der REST-Studie, Hening et al. 2004, Allen et al. 2005) geht der Bewegungsdrang mit Parästhesien, wie Ziehen, Kribbeln oder Stechen, bis hin zu krampfartigen Beschwerden oder Schmerzen einher, welche tief im Inneren der Beine empfunden werden. Oftmals haben die Betroffenen aber auch Probleme die Missempfindungen genau zu beschreiben. Falls solche sensorischen Erscheinungen bei den RLS-Patienten und RLS-Patientinnen vorhanden sind, müssen sie aber mit dem Bewegungsdrang in Verbindung gebracht werden können, um als Begleiterscheinungen zu gelten.

Menschen mit RLS empfinden nicht nur den Bewegungsdrang und die Parästhesien als lebensqualitätsmindernd sondern auch die Folgeerscheinungen, wie z.B. Schlafstörungen, die fehlende Möglichkeit sich gänzlich zu entspannen oder die Leistungsinsuffizienz am Tage. (DGN 2012)

2.4.2. Epidemiologie / Ätiologie

„Das Restless-Legs-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und gilt als die häufigste neurologische Schlafstörung“ (Oertel et al. 2012). Die Gesamtprävalenz beträgt 5-15% (Allen et al 2005, Högl et al 2005, Barrière et al 2005), wobei die afroamerikanische Bevölkerung weniger häufig betroffen ist, als die kaukasische (Mansur et al. 2017). Mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3 - 10% der kaukasischen Bevölkerung zählt RLS zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Berger u. Kurth 2007).

RLS tritt bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern (Pedrazzini et al 2014, Allen et al 2005, Burchell et al 2009, Spencer et al 2013), wobei schwangere Frauen dreimal

häufiger betroffen sind als nichtschwangere Frauen. Bei familiären RLS kommt es meist vor dem 45. Lebensjahr zu einer Manifestierung der Erkrankung. (Mansur et al. 2017) Die Erkrankung verläuft meist chronisch progredient, allerdings kann in jungen Jahren sehr wohl ein mehrwöchiges (bis hin zu mehreren Monaten) beschwerdefreies Intervall beobachtet werden. (DGN 2012)

Man unterscheidet ein primäres (idiopathisches) und ein sekundäres RLS. Beim primären RLS weist jeder / jede zweite Betroffene eine positive Familienanamnese auf. Es wird ein autosomal-dominanter Erbgang beobachtet. Mittlerweile sind auch genetische Risikovarianten in 6 genomischen Regionen identifiziert worden (Winkelmann et al. 2007). Der Zusammenhang dieser gefundenen Gene mit RLS ist noch nicht bekannt, da es sich hierbei um häufige Varianten handelt, welche mit Allelfrequenzen von mehr als 10% in der Allgemeinbevölkerung auftreten. (DGN 2012)

Die sekundäre Form findet man gehäuft bei Eisenmangel beziehungsweise bei Dialysepatienten und –patientinnen mit einer Urämie, sowie bei Personen mit einer Neurodegeneration bzw. Polyneuropathie (PNP). (Oertel 2011)

2.4.3. Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie des Restless-Legs-Syndroms ist noch nicht eindeutig geklärt. Forschungsergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Pathophysiologie des RLS sehr stark im Zusammenhang mit dem Eisenhaushalt des Körpers steht. Einige Studien (O’Keeffe et al. 1994, Earley et al 2004, Mehmood et al. 2014) zeigen, dass, wenn RLS gleichzeitig mit einem Eisenmangel besteht, durch die Eisentherapie die Symptome des RLS nachhaltig besser werden. Bereits 1945 hat Ekbom eine höhere Prävalenz eines Eisenmangels bei RLS-Patienten und –Patientinnen gesehen (Ekbom 1945). Hilfreich bei der Behandlung von RLS sind Dopamimetika. (Allen und Earley 2007, Allen 2015) Auch hier kann ein Zusammenhang mit dem Eisenhaushalt hergestellt werden, da Eisen die Synthese von Dopamin und anderen Neurotransmittern bzw. Neuromodulatoren (Opioiden, Glutamat, Histamin, Adenosin) beeinflusst. (Allen 2015)

2.4.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen

Da die Diagnose eine klinische ist und dies auf dem subjektiven Befinden des Patienten/der Patientin beruht, ist die Basis eine gründliche und gezielt durchgeführte Anamnese.

Essentielle Diagnosekriterien (alle müssen erfüllt sein):

- Das dringende Bedürfnis, die Beine (ggf. auch die Arme) zu bewegen, meist aber nicht immer vergesellschaftet mit unangenehmen bis hin zu schmerzhaften Missempfindungen in den Beinen.
- Der Bewegungsdrang und die Parästhesie treten in Ruhe bzw. bei Inaktivität auf (im Sitzen oder Liegen) oder verschlechtern sich in dieser.
- Die Beschwerden werden durch Bewegung gelindert oder gar beseitigt, zumindest so lange die Bewegung andauert.
- Die Beschwerden treten nur am Abend bzw. in der Nacht auf und nicht während des Tages.
- Die obengenannten Punkte sind nicht mit anderen bereits diagnostizierten Erkrankungen der Betroffenen/des Betroffenen in Einklang zu bringen.

(Mansur et al. 2017)

Die Diagnose unterstützende Kriterien sind:

- Das Ansprechen auf dopaminerge Behandlung mit Linderung der Beschwerden
- Eine positive Familienanamnese
- Periodische Beinbewegungen im Schlaf und im Wachzustand

(DGN 2012)

Diese unterstützenden Kriterien unterscheiden sich von den essenziellen dadurch, dass sie nicht bei jedem Patienten/jeder Patientin auftreten müssen. (DGN 2012)

Im Englischen gibt es ein Akronym von Phillip M. Becker für die Diagnosekriterien nämlich URGE:

- U: Urge to move the legs, (dringendes Bedürfnis die Beine zu bewegen)
- R: rest makes it worse (Ruhe macht es schlimmer)
- G: get up and go to make it better (stehe auf und gehe um es besser zu machen)
- E: evening and night times are worse (abends und nachts ist es schlechter)

(Allen 2014)

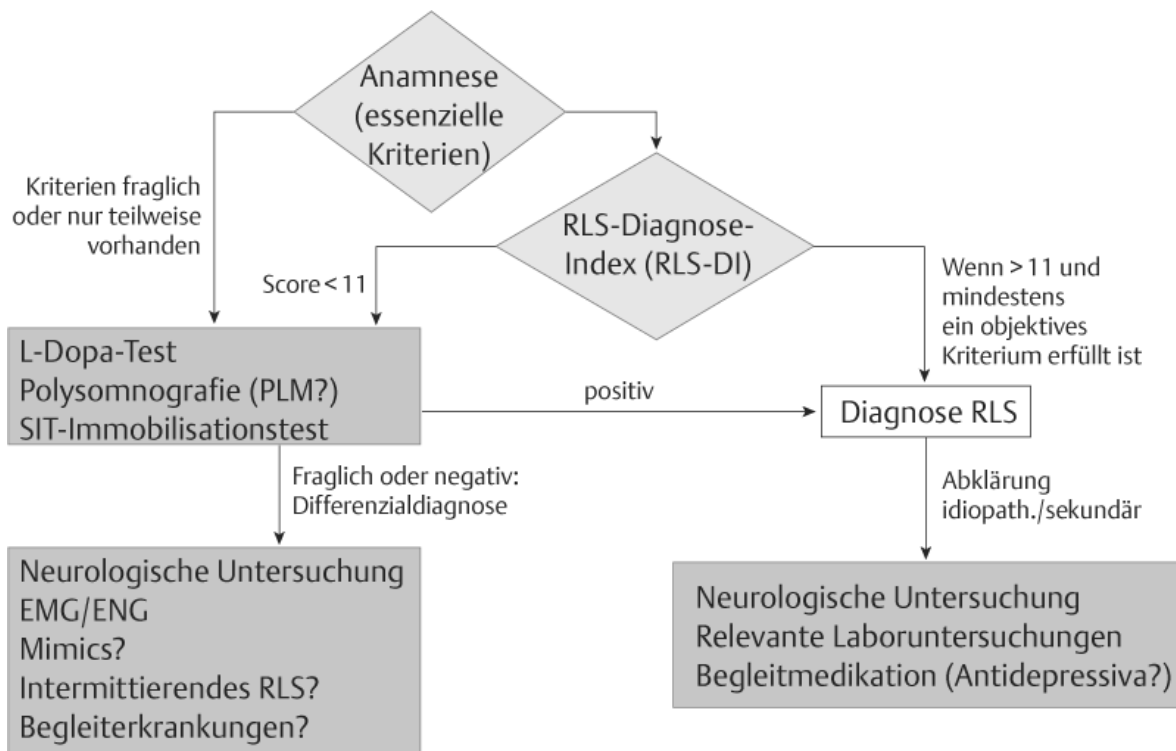


Abb.4: Flussdiagramm zum diagnostischen Prozedere bei RLS

Als Differenzialdiagnose, welche am wichtigsten und öftesten auftritt, kann die Polyneuropathie (PNP) genannt werden. Hierbei kann die Abgrenzung zwischen den beiden Krankheitsbildern erschwert sein, da manche Patienten und Patientinnen sowohl Symptome der PNP als auch des RLS aufweisen können. Daher sollten entsprechende laborchemische Untersuchungen stattfinden, um eine PNP auszuschließen. (DGN 2012)

Falls kein primäres RLS vorliegt, sollten folgende Werte bestimmt werden, um eine sekundäre RLS-Form ausschließen zu können:

- Ferritin, zur Bestimmung des Eisenspeichers, wobei hier bereits bei niedrignormalen Werten eine Eisensubstitution angedacht werden sollte (nach klinischer Erfahrung ist ein Wert von mind. 50 µg/l anzustreben). (DGN 2012)
- Nierenretentionswerte bei Verdacht auf eine Urämie

Des Weiteren können eine Hyper- beziehungsweise eine Hypothyreose häufig mit RLS assoziiert sein. Auch hier sollte es zu einem laborchemischen Ausschluss kommen. (DGN 2012)

2.4.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten

„Für jede Behandlung gilt generell: Die Einstellung der Dosis ist für jeden Patienten individuell zu optimieren.“ (DGN 2012)

Es gibt zurzeit neben der Eisensubstitution keine kurative Therapie. Somit werden nur Medikamente zur rein symptomatischen Therapie verwendet. (Winkelmann et al. 2018) Der Leidensdruck durch den Schlafmangel bzw. die Schlafstörungen und das Ausmaß des Bewegungsdranges sind ausschlaggebend für die Indikation zu einer Behandlung. Vor dem Beginn einer Therapie ist anamnestisch zu erheben, ob Medikamente eingenommen werden, welche die Symptome eines RLS verstärken oder auslösen können. Diese sind wenn möglich abzusetzen. Im Falle von Antidepressiva ist zu beachten, dass diese nur dann abgesetzt werden sollten (DGN 2012), „wenn die Behandlung nicht mehr nötig, oder ein zeitlicher Zusammenhang der antidepressiven Therapie mit dem Auftreten oder einer Verschlechterung des RLS gesichert ist.“ (DGN 2012)

Bei der Behandlung mit Dopamimetika kann es vorkommen, dass sich die Symptome trotz Behandlung und Steigerung der Dosis verschlechtern. Deshalb sollte eine alternative Behandlung angestrebt werden. Eine richtige Lösung für dieses Problem konnte aber bisher in der Forschung nicht gefunden werden. (Winkelmann et al. 2018)

Die Erforschung der Pathophysiologie des RLS hat eine Orientierungshilfe für die Behandlung ergeben. So muss die Wichtigkeit in der Entwicklung besserer Methoden der Eisentherapie hervorgehoben und das Risiko der Verschlechterung unter Dopamimetika reduziert werden. (Allen 2015)

In Österreich sind für die spezifische Behandlung eines RLS Pramipexol (Sifrol®), Rotigotin (Neupro®) und Levodopa (Restex®) zugelassen. Levodopa kann auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden, wobei eine Tagesdosis von 300mg Levodopa und 75mg Benserazidanteil nicht überschritten werden sollte. Pramipexol sowie Rotigotin sind zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren RLS zugelassen. Ebenfalls in Österreich verfügbar ist Ropinirol, ein Off-label-Medikament, welches frei verschreibbar und erstattungsfähig ist. Da die Zulassung von Ropinirol in Österreich für RLS nicht angestrebt wurde, steht das Medikament Adartrel® in Österreich nicht zur Verfügung. (DGN 2012)

Ebenso könnten theoretisch Opioide oder Antikonvulsiva bei schmerzhaften RLS oder begleitender PNP geeignet sein. Bei Schlafstörungen könnten, individuell auf den Fall bezogen, kurz- oder mittellang wirksame Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten für einen gewissen Zeitraum als Kombinationstherapie zum Einsatz kommen. Es konnte jedoch in einer Umstellungsstudie gezeigt werden, dass Pramipexol wirksamer als Benzodiazepine ist. (Shinno et al. 2010)

Bei der sekundären Form von RLS, welche in dieser Arbeit mehr im Vordergrund steht, kann eine Therapie der primären Erkrankung zu einer Minderung des Beschwerdebildes führen („z.B. Eisensubstitution bei Eisenmangel bzw. niedrignormalen Ferritinwerten oder Nierentransplantation bei urämischen RLS“). (DGN 2012)

Obwohl Bryant und Kolleginnen 2013 und Pedrazzini und KollegInnen 2014 keine starke Korrelation von RLS-Symptomen und Eisenmangel unter Blutspendern bzw. mit der Spendedefrequenz, darstellen konnten, haben neuere Forschungsergebnisse nachgewiesen, dass eine Behandlung mittels Eisensubstitution eine Verbesserung der RLS-Symptome mit sich bringt. (Garcia-Borreguero et al. 2016, Allen et al. 2018). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass orales Eisen ab einem Serum-Ferritinwert von mehr als 75 bis 100 ng/ml nur mehr eine geringe Besserung in einer klinisch relevanten Behandlungszeit bringt. (Allen et al 2018) Da aber für die Behandlung des RLS höhere Ferritinlevel angestrebt werden, können diese, bedingt durch das Resorptionslimit der Enterozyten durch orales Eisen nicht erreicht werden. (Allen et al. 2018)

Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) und ähnliche Formeln zeigen signifikante Symptomverbesserungen und können als First-Line-Behandlung für RLS angesehen werden. (Winkelmann et al. 2018)

Orales Eisen soll bevorzugt zur Behandlung herangezogen werden wenn:

- der Serum-Ferritinwert ≤ 75 ng/ml beträgt
- UND: keine Entzündung des Darmtraktes (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CED) oder andere Faktoren vorliegen, die eine Aufnahme über den GI-Trakt verhindern (Adipositas-Chirurgie sogen. bariatrische Operationen) oder eine vermehrte Aufnahme fordern (starke vaginale Blutungen).(Allen et al. 2018)

Ein Wechsel auf intravenöses Eisen sollte stattfinden wenn:

- orales Eisen nicht vertragen wird (gastrointestinale Nebenwirkungen)
- nach 12 Wochen Behandlung die Symptome weiterhin klinisch relevant bestehen und die Eisenwerte noch in einem für eine Behandlung mit intravenösem Eisen günstigen Bereich liegen. (Allen et al. 2018)

In einigen Fällen von moderatem bis schwerem RLS kann es auch nötig sein, direkt mit intravenösem Eisen zu beginnen, wenn:

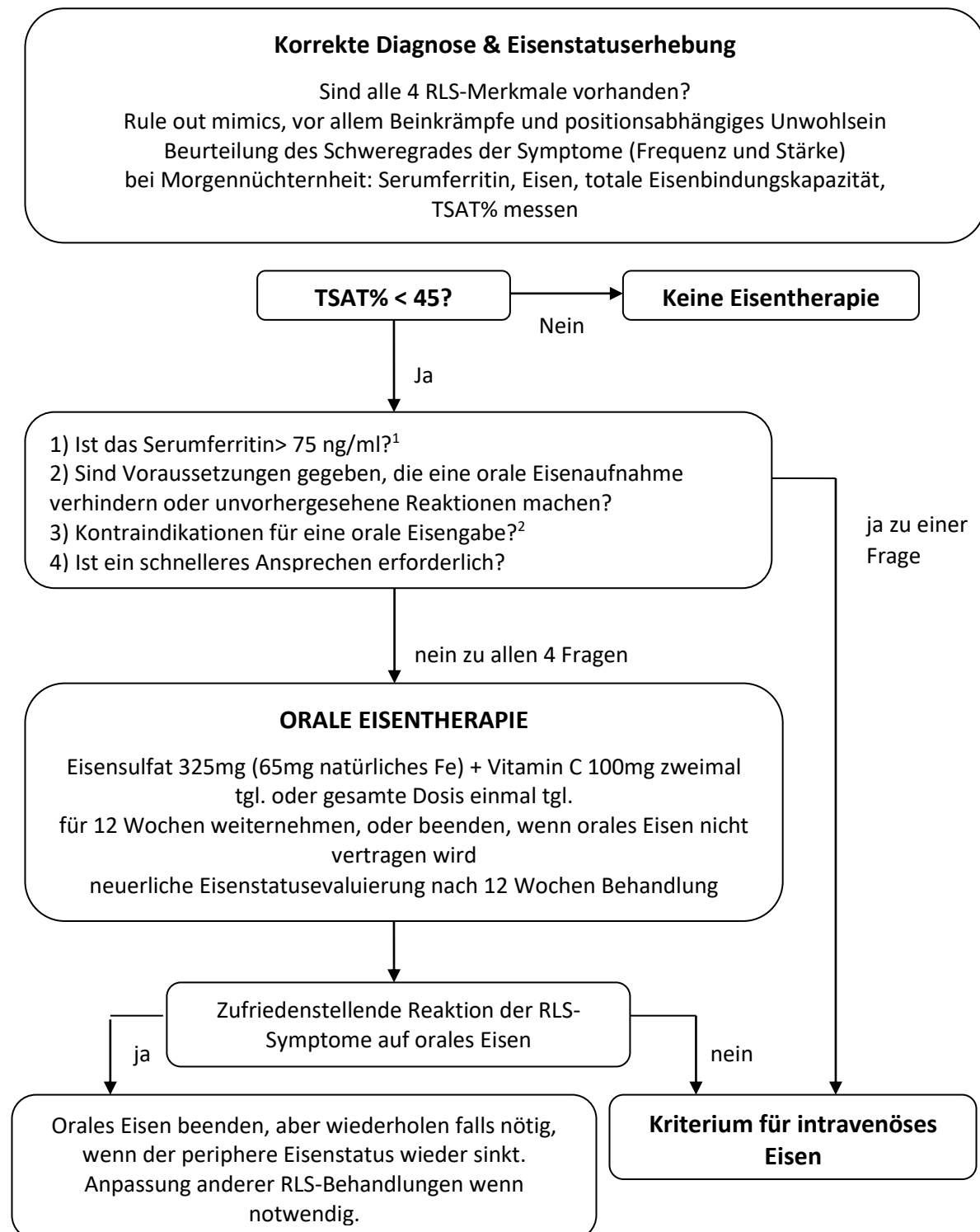
- Kontraindikationen für oral aber nicht intravenös verabreichtes Eisen bestehen (CED, bariatrische OP, u.a.)
- das Serum-Ferritin Werte von über 75 – 100 ng/ml aufweist und die TSAT aber unter 20% liegt. (CAVE Entzündungsreaktionen lassen Ferritinwerte ansteigen)
- bereits eine vorangegangene Behandlung mittels oralem Eisen, ein Fehlschlagen dieser Therapieform gezeigt hat.
- ein klinischer Bedarf einer schnelleren Symptomverbesserung besteht. (Allen et al 2018)

Sollten andere Therapieformen neben der Therapie mit Eisen bestehen, sollten diese erst 6 Wochen nach Beginn der Eisentherapie reduziert werden, da es zu einer Verzögerung von bis zu 6 Wochen bis zur Symptomverbesserung unter Eisen kommen kann. Für die Wiederholung der Eisentherapie bei abermaliger Verschlechterung nach Absetzen der Eisentherapie gibt es derzeit noch keine Leitlinien. (Allen et al. 2018)

Wenn eine Wiederholung der Eisentherapie überlegt wird, sollten folgende Kriterien beachtet und eingehalten werden:

- Hat die erste Behandlung klare Verbesserungen der Symptome gebracht?
- Hat die erste Behandlung die Serum-Ferritinwerte auf ein normalhohes Level gebracht?
- Verschlechtern sich jetzt die Symptome nach einem Abfall der peripheren Eisenwerte?
- Gibt es Sicherheitsbedenken? (Allen et al. 2018)

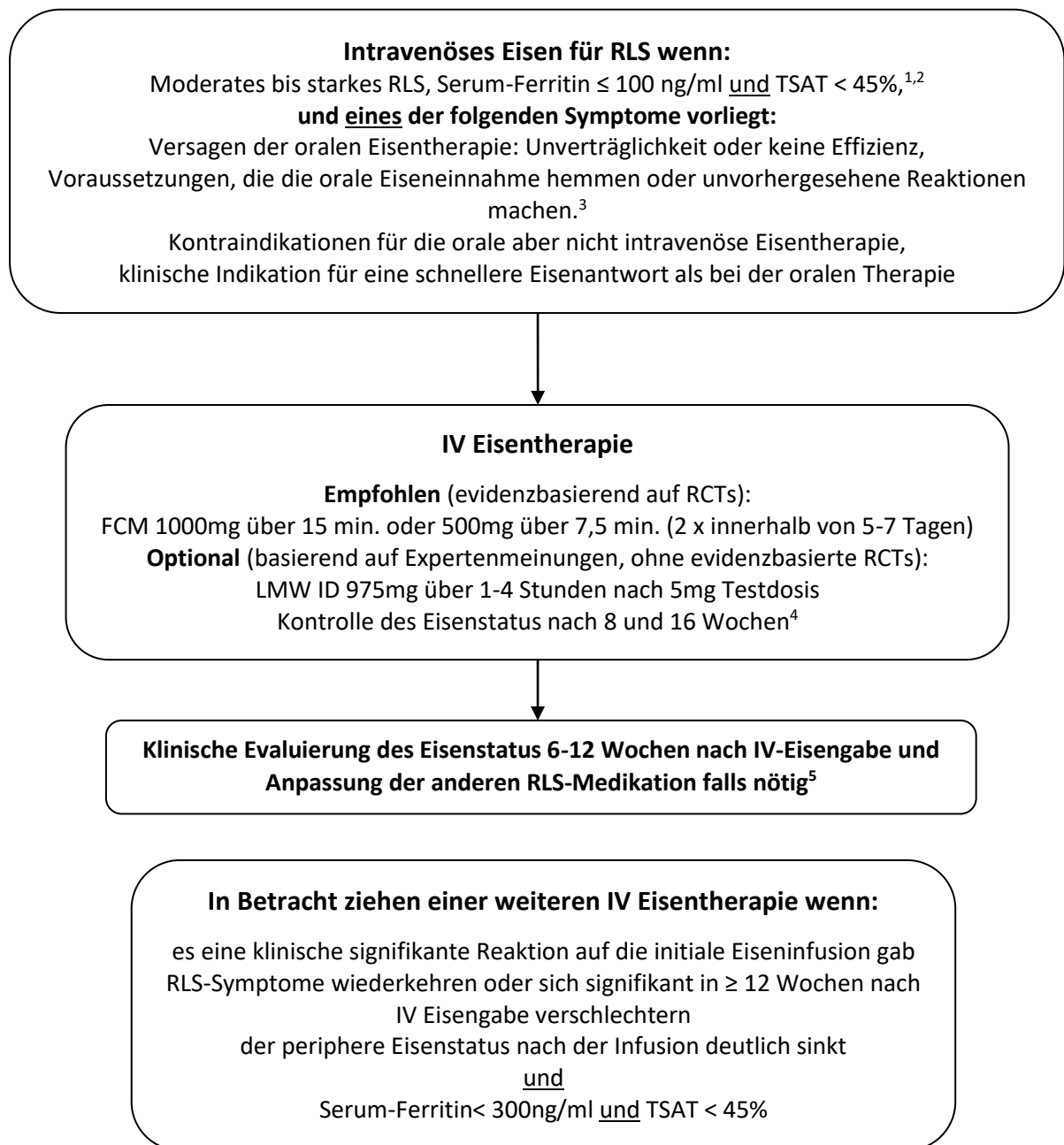
Generell sollte keine Behandlung mit Eisen bei einem Serum-Ferritinwert über 300ng/ml bzw. einer TSAT über 45% stattfinden. (Allen et al. 2018)



¹ Serumferritin kann fälschlicherweise erhöht sein, z.B. bei einem gleichzeitig bestehenden infektiösen Geschehen

² wie z.B. schwere uterine Blutungen, bariatrische Operationen, Malabsorptionssyndrom, Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatischen Erkrankungen, ua.

Abb.5: Schematische Darstellung der Eisentherapie bei RLS nach Allen et al. 2018



¹Serumferritin kann aufgrund von akuten oder chronischen Entzündungen falsch hoch sein.

²Auch wenn ein Nutzen auftreten kann, wenn das Serumferritin vor Beginn der Therapie zwischen 100 -300 ng/ml liegt, sind die aktuellen Daten und Erfahrungsberichte inkomplett.

³solche wie z.B. starke uterine Blutungen, bariatrische Operationen, Malabsorptionssyndrome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, u.a.

⁴Die erste Messung nach 8 Wochen wird durchgeführt, um festzustellen, auf welches Level die Eisenspeicher angestiegen sind, die zweite, um feststellen zu können, ob die Eisenspeicher konstant gefüllt sind.

⁵Die anderen RLS-Medikamente sollten angepasst werden, meistens gesenkt im Gegensatz zur Therapie vor der Eisentherapie. Die besten Effekte der Eisentherapie treten nicht vor 6 Wochen nach der Iv-Gabe auf und Nutzen von Eisen in Patienten mit einer Steigerung der RLS-Symptome ist nicht erforscht.

Glossar: FMC (Eisencarboxymaltose), LMW ID (geringmolekulargewichtiges Eisendextran), RCT (randomisierte kontrollierte Studien)

Abb. 6: Schematische Darstellung der Kriterien zur intravenösen Eisentherapie nach Allen et al. 2018

2.5. Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS)

Synonym: Myalgische Enzephalomyelitis (ME)

2.5.1. Definition

Das Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS) wird vor allem durch sein klinisches Erscheinungsbild definiert. Es ist charakterisiert durch eine schwere lähmende Erschöpfung kombiniert mit weiteren Symptomen wie Konzentrationsschwäche, Störungen in der Merkfähigkeit sowie Muskel- und Gliederschmerzen. Die Diagnosestellung erfolgt nach dem Ausschlussprinzip. Das heißt, dass etwaige andere Erkrankungen zuerst ausgeschlossen werden müssen, bevor die Diagnose CFS gestellt werden kann. (Fukuda et al.1994)

Viel wichtiger jedoch als die schwere lähmende Erschöpfung ist, dass betroffene Personen bereits nach minimaler Belastung eine deutliche Verschlechterung der Symptome erleben. (Tab. 3) (Carruthers et al. 2003) In einem Review von Afari und Buchenwald von 2003 wird es als „komplexes heterogenes Syndrom, das multifaktoriell auf verschiedenen pathophysiologischen Störungen basiert, die sich aber phänotypisch in ähnlicher Symptomatik ausprägen“, beschrieben. (RKI 2015)

Die Kriterien des „Centers for Disease Control and Prevention“, CDC von 1994 werden bis heute weithin als klinische Definition verwendet. Diese Diagnosekriterien wurden aber von einer kanadischen Forschergruppe 2003 überarbeitet und neu definiert, da für viele die „Fukuda-Kriterien“ keine genaue oder eine schlechte Abgrenzung zu anderen Erkrankungen zeigten. (Jason et al 2000) Es entstanden die kanadisch klinisch-basierten Kriterien, CCC. Mittlerweile sind auch diese bereits überarbeitet und es sind die internationalen Konsensus-Kriterien, ICD von 2011 gültig.

2.5.2. Epidemiologie

Das CFS betrifft alle ethnischen Gruppen, alle Altersgruppen einschließlich Kinder, sowie alle sozialen Klassen. Einige Erhebungen lassen vermuten, dass bestimmte ethnische Gruppen im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine höhere Prävalenz für CFS aufweisen. (RKI 2015) Beispielweise wird in den Health Surveys der Jahre 1998 bis 2000 berichtet, dass die Prävalenz des CFS bei der weißen Bevölkerung in England bei 0,8% gegenüber 3,5% bei pakistanischen MigrantInnen lag. (RKI 2015) Bhui und KollegInnen aus 2011 führte solche Unterschiede auf „die schlechtere soziale Lage, körperliche Inaktivität sowie Komorbidität von Angststörung und Depressionen“ zurück. (RKI 2015) Ebenfalls zeigte eine systematische Metaanalyse von 33 Studien, dass in den USA die afroamerikanische

Bevölkerung dreimal häufige und die indianische Ursprungsbevölkerung elfmal häufiger an einem CFS erkranken als die weiße Bevölkerung. (Dinos et al. 2009, RKI 2015)

Die Mehrheit der Geschlechterverteilung liegt, mit bis zu zwei Drittel der Erkrankten, bei den Frauen. Das Krankheitsbild zeigt ein bimodales Verteilungsbild beim Krankheitsbeginn. Dieser liegt einerseits im Alter zwischen 15 und 20 Jahren und andererseits zwischen 33 und 45 Jahren. (SADH 2004)

Die Prävalenzschätzungen sind signifikant divergent, je nach Anwendung der Diagnosekriterien. (Johnston et al. 2013b) In den Studien der Jahre 2005-2011 zeigt sich eine Prävalenzrate für CFS zwischen „3,28% bei selbstberichteter gegenüber 0,76% bei ärztlich erfasster Symptomatik.“ (RKI 2015)

Es ist schwierig eine Prognose für die Krankheit zu stellen, da sie aus verschiedenen Faktoren zusammengesetzt ist. Der verlässlichste Indikator ist die Schwere der Anfangssymptome. (SADH 2004, Carruthers et al. 2003)

2.5.3. Ätiologie / Pathophysiologie

Die Ätiologie bzw. die Pathophysiologie des CFS ist nicht eindeutig geklärt. Dies führt zu unterschiedlichen Falldefinitionen und zu Uneinigkeiten unter den Forschern. (Williams et al. 2014) Es zeigt sich aber eine deutliche Tendenz hin zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko nach Infektionen, möglicherweise bedingt durch eine Dysfunktion eines antiviralen Abwehrpfades in den Monozyten. (Carruthers et al. 2003)

Bei Betroffenen mit einem akuten Krankheitsbeginn tritt häufig eine rasante bis drastische Verschlechterung des Gesundheitszustandes ein, wobei CFS auch schleichend und ohne ersichtliche Ursache auftreten kann. (Carruthers et al. 2003)

2.5.4. Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen

Die Leitsymptome sind zum einen die Erschöpfung, bzw. eine Herabsetzung des Aktivitätsniveaus um mindestens 50% und zum anderen eine weitere Zustandsverschlechterung nach Belastung. Weitere Symptome der Erkrankung sind Schlafstörungen, Schmerzen, Überlastungsphänomene, sowie Bewegungs- und Wahrnehmungsstörungen. (Carruthers et al. 2003)

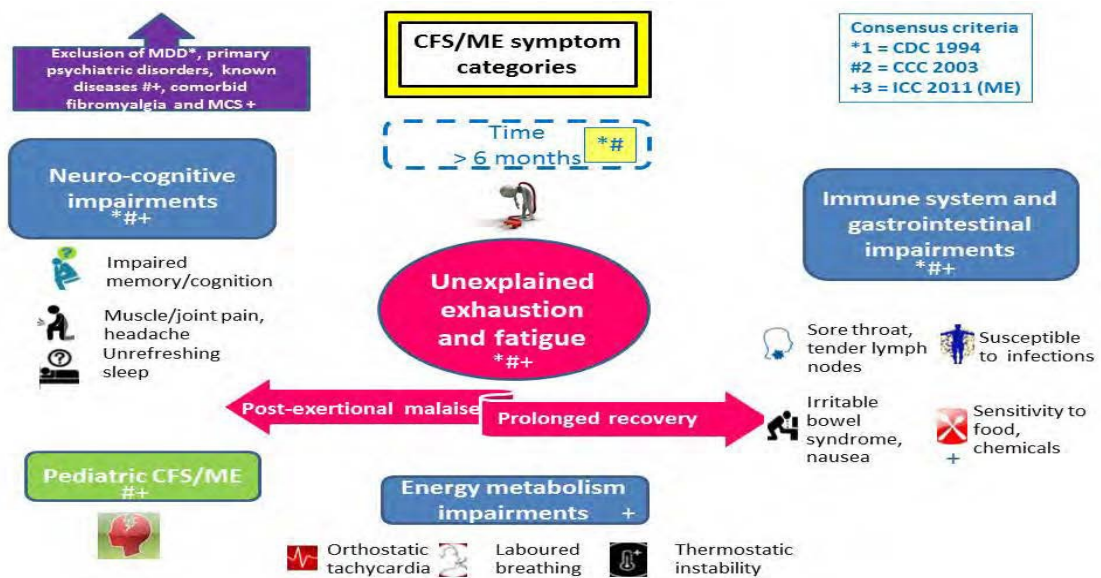


Abb. 7: Symptomkategorien basierend auf den 3 Konsensuskriterien von 1994, 2003 und 2011

Als Erstes sollte eine sehr genaue Anamnese mit dem Patienten/ der Patientin durchgeführt werden. Hierbei sollte besonderes Augenmerk auf die oben genannten Hauptsymptome (s. Tab. 3) und auf die Ausschlusskriterien für die Differenzialdiagnosen gelegt werden.

Differenzialdiagnosen zum CFS, die vor der Diagnosestellung ausgeschlossen werden sollen, sind:

- Hypo- bzw. Hyperthyreose
- Diabetes mellitus
- Addison Krankheit
- Cushing Krankheit
- Zöliakie
- Eisenmangel bzw. Anämie
- Hämochromatose
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Rheumatische Polymyalgie
- Sarkoidose
- Multiple Sklerose
- Parkinson'sche Krankheit
- Schlafapnoe
- Myastheniagravis
- Maligne Erkrankungen
- Seltene Myopathien
- Hyperkalzämie
- Lyme-Borreliose
- Chronische Hepatitis
- HIV/AIDS
- Fibromyalgie
- Major Depression
- Angsterkrankungen
- Somatoforme Störungen (SADH 2004)

Zur Diagnosefindung können drei verschiedene Kriterienkataloge herangezogen werden, welche sich aber zu großen Teilen überschneiden. Dies sind erstens die Fukuda-Kriterien von 1994 (CDC), welche immer noch als der internationale Standard der Forschung an CFS angesehen werden, zweitens die kanadischen klinisch-basierten Kriterien von 2003 (CCC) und drittens die internationalen Konsensus-Kriterien von 2011 (ICD).

Wenn ein Patient/ eine Patientin an ME/CFS leidet, dann wird er/ sie die Kriterien für Erschöpfung, Zustandsverschlechterung und/oder Erschöpfung nach Belastung, Schlafstörungen und Schmerzen erfüllen, zwei oder mehr der neurologischen/kognitiven Manifestationen zeigen und ein oder mehrere Symptome von zwei der folgenden Kategorien aufweisen: autonome, neuroendokrine und immunologische Manifestationen; außerdem erfüllt er /sie Punkt 7	
1.	Erschöpfung: Der Patient /die Patientin muss unter einem deutlichen Ausmaß einer neu aufgetretenen, anderweitig nicht erklärbaren andauernden oder rezidivierenden körperlichen oder mentalen Erschöpfung leiden, die zu einer erheblichen Reduktion des Aktivitätsniveaus führt.
2.	Zustandsverschlechterung und/oder Erschöpfung nach Belastung: Es liegen ein unverhältnismäßiger Verlust von körperlicher und geistiger Ausdauer und eine rasche muskuläre und kognitive Ermüdbarkeit vor. Nach Belastung kommt es zu einer Zustandsverschlechterung und/oder Erschöpfung und/oder Schmerzen sowie einer Tendenz zur Verschlimmerung anderer Symptome innerhalb des Symptommusters des Patienten/der Patientin. Die Erholungsphase ist pathologisch verlangsamt und dauert gewöhnlich 24 Stunden.
3.	Schlafstörungen: * Der Schlaf ist von der Qualität oder Menge her nicht erholsam oder es liegen Störungen des Schlafrhythmus vor, wie etwa eine Vertauschung des Tag-Nacht-Rhythmus oder chaotische Tagesschlafrhythmen.
4.	Schmerzen: * Es liegt ein deutliches Ausmaß an Myalgien vor. Die Schmerzen treten in den Muskeln auf und/oder in den Gelenken und sind oft generalisiert und wandernd. Häufig treten erhebliche Kopfschmerzen eines neuen Typus, Musters oder Schweregrades auf.
5.	Neurologische/Kognitive Manifestation: Zwei oder mehr der folgenden Probleme müssen vorliegen: Verwirrtheit, Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und der Konsolidierung des Kurzzeitgedächtnisses, Desorientiertheit, Schwierigkeiten mit der Informationsverarbeitung, mit Kategorienbildung und Wortfindung, sowie Wahrnehmungs- und sensorische Störungen – z.B. räumliche Unsicherheit und Desorientierung und Unfähigkeit den Blick zu fokussieren. Häufig treten Ataxien (Bewegungs Koordinationsstörungen), Muskelschwäche und Muskelzuckungen auf. Es können Überlastungsphänomene (Überempfindlichkeit auf Reize) auftreten. So kann es bei kognitiven oder sensorischen Einflüssen und /oder Belastungen und auch bei emotionaler Überbelastung zu Rückfällen im Sinne eines „Crashs“ (vorübergehende lähmende körperliche und/oder kognitive Erschöpfung) und/oder Angstzuständen kommen. Häufig findet man eine Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Lärm vor.
6.	Es muss mindestens ein Symptom aus zwei der folgenden drei Kategorien vorliegen: Autonome Manifestation: orthostatische Intoleranz – neutral vermittelte Hypotonie (NMH), Posturales Tachykardiesyndrom (POTS), verzögerte orthostatische Intoleranz, Benommenheit, extreme Blässe, Übelkeit und Reizdarmsyndrom, Störungen der Miktionsfrequenz und Blasendysfunktion, Herzklopfen mit/ohne Herzrhythmusstörungen, Kurzatmigkeit nach Belastung Neuroendokrine Manifestationen: Verlust der thermostatischen Stabilität - subnor-

male Körpertemperatur und ausgeprägte Tagesschwankungen, episodisches Schwitzen, rezidivierendes Fiebergefühl und kalte Extremitäten, Intoleranz gegenüber Hitze- und Kälteextreme, deutliche Gewichtsveränderungen bis Anorexie, anormaler Appetit, Verlust der Anpassungsfähigkeit und Symptomverstärkung bei Stress c. Immunologische Manifestation: schmerzhaftes Lymphknoten, wiederkehrende Halsschmerzen, wiederkehrende grippeähnliche Symptome, allgemeines Krankheitsgefühl, neu auftretende Überempfindlichkeiten gegen Nahrungsmittel, Medikamente und/oder Chemikalien
7. Die Krankheit muss seit mindestens sechs Monaten bestehen: Der Beginn ist gewöhnlich abrupt und klar erkennbar **, obwohl er auch schleichend sein kann. Eine vorläufige Diagnose kann auch zu einem früheren Zeitpunkt gestellt werden. Bei Kindern ist ein Zeitraum von drei Monaten angemessen.
Symptome dürfen dann in die Bewertung einbezogen werden, wenn sie mit oder nach Ausbruch der Krankheit eingesetzt haben oder sich nach Beginn der Erkrankung deutlich verändert haben. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Patient /eine Patientin an allen Symptomen leidet, die in den Kriterien 5 und 6 aufgelistet werden. Bei dieser Erkrankung besteht eine Tendenz zur Bildung von Symptomgruppen, die im Verlauf der Zeit in ihrer Ausprägung schwanken oder sich verändern können. Kinder haben oft zahlreiche, markante Symptome. Diese neigen jedoch dazu, in der Rangfolge ihrer Stärke von Tag zu Tag zu variieren. *Es gibt eine kleine Anzahl von Patienten und Patientinnen die keine Schmerzen oder Schlafstörungen haben, aber dennoch trifft auf sei keine andere Diagnose zu als ME/CFS. Die Diagnose eines ME/CFS kann bei dieser Gruppe in Erwägung gezogen werden, wenn die Erkrankung mit einer Infektion begonnen hat. **Manche Patienten und Patientinnen waren bereits vor dem Beginn des ME/CFS aus anderen Gründen erkrankt und weisen keine erkennbaren Auslöser zu Beginn der Erkrankung auf, oder haben einen eher allmählichen oder schleichenden Krankheitsbeginn.

Tab. 3: kanadische klinisch-basierte Kriterien (CCC) von 2003

Im Vergleich zu Multipler Sklerose zeigt sich, dass Patienten und Patientinnen, die unter CFS leiden, höhere funktionelle Einschränkungen haben als jene Personen mit MS. Dies zeigt die große Bedeutung einer genauen Diagnose des CFS an. (Jason et al 2017)

Der Eisenmangel ohne Anämie könnte ein unterschätzter Grund für Fatigue bei Frauen im gebärfähigen Alter sein. Vor allem bei Frauen mit unerklärbar langer Fatigue sollte ein Eisenmangel (Ferritinlevel unter 50 ng/ml) als Ursache in Betracht gezogen werden. (Verdon et al 2003, Vaucher et al 2012)

2.5.5. Derzeitige Therapiemöglichkeiten

Da es keine einheitlichen Diagnosekriterien für das CFS gibt, hängt auch die Therapie sehr stark vom Wissen und Verständnis der Krankheit des behandelnden Arztes ab.

Auf Grund der Komorbidität mit Major-Depressionen wird häufig die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva für das CFS angewendet. Pae und KollegInnen (2009) konnten in ihrer Metaanalyse von 94 Studien aufzeigen, dass Antidepressiva bei der Linderung der somatischen Schmerzen bis zu dreieinhalb Mal effektiver als Placebo sind.

Ein weiterer Therapieansatz liegt in der Steigerung der körperlichen Aktivität. Einige Studien verdeutlichen, dass von CFS betroffenen Menschen sich weniger oft körperlich betätigen, weil sie Angst vor Verschlechterung der Symptome haben, aber dass sie auch durch die Inaktivität müde sind. Daher scheint eine Langzeitschonung als kontraindiziert. (RKI 2015)

Im Grunde kann man 4 Therapieansätze beschreiben. Diese sind ein angepasstes Ausdauertraining (Graded Exercise Therapy, GET), eine angepasste kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behaviour Therapy, CBT), eine spezialisierte medizinische Versorgung mit Medikamenten (Special Medical Care, SMC) sowie eine Anpassung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Adaptive Pacing Therapy, APT). (RKI 2015)

Die beiden erstgenannten Therapieansätze GET und CBT werden von Patientenorganisationen als potenziell schädlich mit Symptomverschlechterungen angesehen. Diese Organisationen bevorzugen SMT und APT. Die Untersuchungen dieser 4 Therapiestrategien von White und KollegInnen aus dem Jahr 2011 zeigten jedoch, dass GET und CBT einen moderaten Effekt in der Linderung der Symptome des CFS haben und dass sie effektiver als die Therapieansätze APT und SMC im Hinblick auf die Besserung der Müdigkeit sind. (RKI 2015, White et al. 2011)



Abb. 8: Vergleich der 4 Therapieansätze für das Chronic Fatigue Symptom nach dem Robert-Koch Institut

Viele der betroffenen Personen sind auch offen für alternativmedizinische Therapieansätze. Jedoch fanden Alraek und KollegInnen (2011) bei der Analyse von 26 randomisierten, klinischen Studien ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis im Hinblick auf den Wirkungsgrad dieser Therapien. Ein weiteres Problem bei Studien über komplementär bzw. alternativmedizinische Behandlungen ist die Individualität der Behandlung. Jedoch konnte in 60 klinischen Studien, welche im Rahmen eines systemischen Review gesichtet wurden, gezeigt werden, dass Akupunkturtechniken den größten Wirkungsgrad aufweisen. (Porter et al. 2010)

Neue Forschungen (Verdon et al 2003, Krayenbuehl et al 2011, Vaucher et al 2012) zeigten jedoch auch, dass eine Eisensubstitution bei Patienten und vor allen Patientinnen mit CFS und geringen Serum-Ferritinwerten eine signifikante Verbesserung der Symptome des CFS bedingt. Eine frühe Eisentherapie kann auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessern. (Patterson et al 2009)

3. Material und Methoden

3.1. Studie

Als Grundlage dieser Arbeit dienen Daten, welche im Rahmen der „IronWoMan“-Studie an der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin in Graz erhoben wurden. Die Studie wurde im März 2019 zur Publikation in Clinical Nutrition angenommen.

Hierbei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Interventionsstudie. Sie soll klären wie sicher und effektiv eine hochdosierte intravenöse Eisen-therapie gegenüber einer Therapie mittels Eisen in Tablettenform bei Blutspendern und Blutspenderinnen mit einem latenten Eisenmangel ohne Anämie, in Bezug auf ihren Eisen-status und ihre Lebensqualität ist.

Das Probandengut bestand hierbei aus grundsätzlich gesunden Männern und Frauen, die eine Vollblut- und/oder eine Thrombozytenspende durchgeführt haben und an einem latenten Eisenmangel ohne Anämie leiden (Serum-Ferritin ≤ 30 ng/ml).

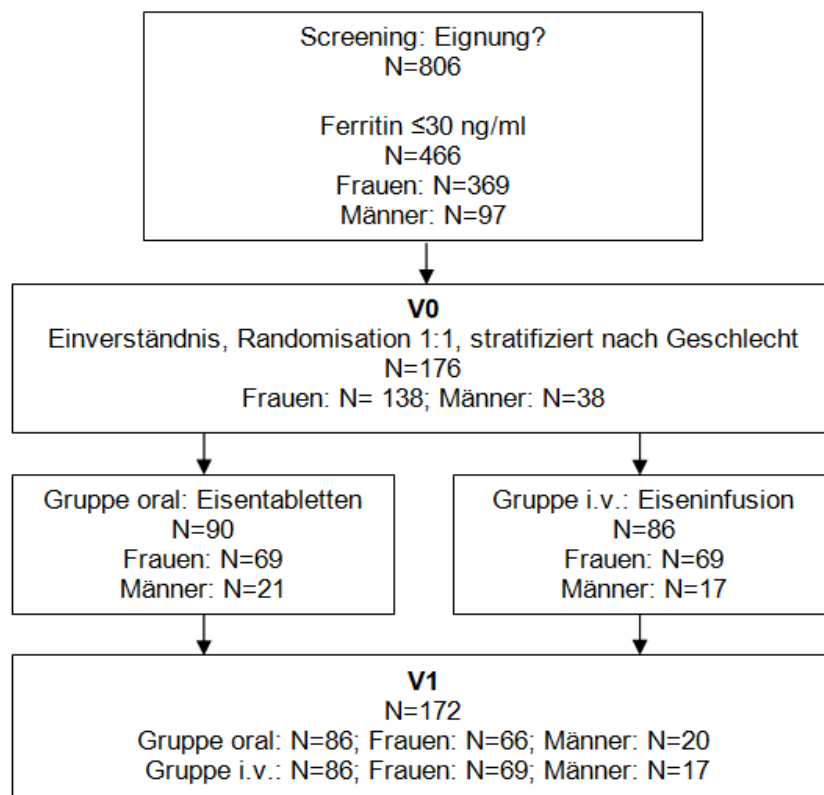


Abb. 9: Studienaufteilung der IronWoMan - Studie

3.2. Studiendetails und Ablauf

Zur Rekrutierung von Studienteilnehmern und –teilnehmerinnen wurde aus dem Restmaterial der Blutprobe für infektionsserologische Testungen, welche im Rahmen einer Vollblut- bzw. Thrombozytenspende abgenommen wird, der Ferritinwert bestimmt. Hierzu lag das Einverständnis der Spender bzw. der Spenderin, welches am Spendebogen bei der jeweiligen Spende auszufüllen ist, vor. Das Auswahlkriterium für die Ferritinbestimmung war ein Hb-Wert von 13,5 g/dl bei Frauen und 14,5 g/dl bei Männern und lag somit 1 g/dl über der unteren Spendegrenze des Roten Kreuzes. (ÖRK 2017)

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 und ≤ 65 Jahren
- Eisenmangel (Serum-Ferritin ≤ 30 ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings - meist vor der Blutspende abgenommen)
- Erfüllung aller Kriterien zur Zulassung zur Blutspende in Österreich

Ausschlusskriterien

- bekannte Hämochromatose
- akute Infektion
- Schwangerschaft / Stillzeit bei Frauen
- durchgemachte anaphylaktische Reaktion auf eine intravenöse Eiseninfusion oder andere Medikamente
- Andere Erkrankungen oder Medikamente, die mit Müdigkeit in Verbindung gebracht werden.
- Teilnahme an einer weiteren Studie, in welcher andere Medikamente einzunehmen sind.
- Symptome einer akuten oder chronischen gastrointestinalen Blutung oder sehr starke menstruelle Blutungen (Hypermenorrhoe)

Personen mit Eignung zur Studie (Ferritinwert ≤ 30 ng/ml) wurden telefonisch kontaktiert und zur ersten Studienvsiste (V_0) geladen.

Die Zuteilung zu den jeweiligen Untersuchungsgruppen (peroral, p.o. oder intravenös, i.v.) wurde mittels eines webbasierten Randomisierungsprogrammes (www.randomizer.at) in einem Verhältnis von 1:1 und geschlechtergetrennt durchgeführt.

Der weitere Studienverlauf wurde in 2 Visiten in einem Abstand von 10 Wochen aufgeteilt. An beiden Visiten wurden den Teilnehmern und Teilnehmerinnen ca. 30 ml Blut, das wiederum auf den Eisenstatus untersucht wurde, abgenommen. Des Weiteren mussten die teilnehmenden Personen an beiden Tagen jeweils einen Fragebogen (CRF) ausfüllen. Bei V_0 wurden beide Probandengruppen ausführlich über die Studie und die für sie vorgesehene Eisentherapie aufgeklärt. In der i.v.-Gruppe erhielten die Probanden und Probandinnen die Eisenersatztherapie mittels 1 Gramm intravenösen Eisen (Eisen-Carboxymaltose, Ferinject®, Firma Vifor) im Rahmen der V_0 -Visite über eine periphere Venenverweilkanüle. Die orale Therapie (10g Eisen-(II)-Fumarat, Ferretab®, Firma Gerot Lannach) wurde den Teilnehmerinnen und Teilnehmern zum Zeitpunkt V_0 ausgehändigt. Da oral zugeführtes Eisen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit besitzt (siehe 2.1.) wurde eine Absorptionsrate (AbsR) von 10% angenommen. Daraus ergibt sich, dass das i.v.-Eisen und das p.o.-Eisen mit jeweils 1 g vergleichbar werden.

$$\frac{100mg \text{ Eisen}}{Tbl} \times 100 Tbl \times 0,1 AbsR = 1000 mg \equiv 1g \text{ Eisen}$$

Beispiele für die Einnahme des oralen Eisens:

- Schema 1 (ca. 8 Wochen):
6 x wöchentlich (wö) 2 Tbl, 1 x wö 1 Tbl (=13 Tbl/Woche x 8) = 104 (-4)
- Schema 2 (ca. 9 Wochen): 4 x wö 2 Tbl, 3 x wö 1 Tbl (= 11 Tbl/W x 9) = 99 (+1)
- Schema 3 (10 Wochen): 3 x wö 2 Tbl, 4 x wö 1 Tbl (= 10 Tbl/W x 10) = 100
- Schema 4 (ca. 11 Wochen): 2 x wö 2 Tbl, 5 x wö 1 Tbl (= 9 Tbl/W x 11) = 99 (+1)
- Schema 5 (ca. 12 Wochen): 1 x wö 2 Tbl, 6 x wö 1 Tbl (= 8 Tbl/W x 12) = 96 (+4)

Schema 3 wurde in der Studie am häufigsten als Therapieschema angewendet.

Der Zeitrahmen von 10 Wochen zwischen den einzelnen Visiten wurde aufgrund mehrerer Faktoren gewählt. Zum einen entspricht ein Zeitraum zwischen 8 - 12 Wochen dem normalen Zeitraum zwischen zwei Blutspenden und zum anderen können die Serumferritinwerte

bei einer Kontrolle unter 6 Wochen nach intravenöser Eisengabe falschhoch sein. (Macher et al. 2016)

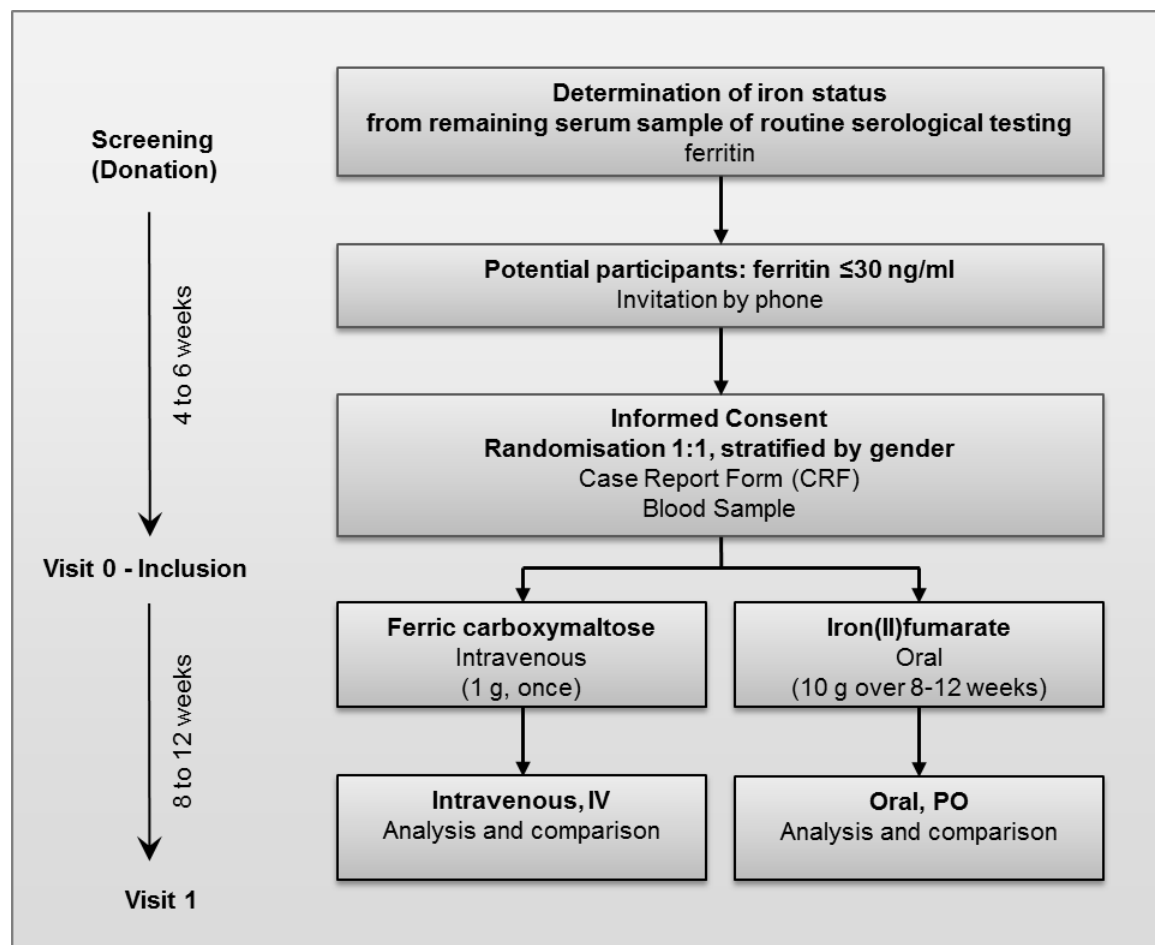


Abb. 10: Study flowchart der IronWoMan - Studie

Alle Probanden erhielten einen Haemocult®-Test, den sie zwischen V₀ und V₁ zu Hause durchführten, um gastrointestinale Blutungen auszuschließen. Außerdem wurde bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest auf β-HCG im Urin durchgeführt.

3.2.1. Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die TSAT zwischen der intravenösen und der oralen Gruppe zum Zeitpunkt V₁ festgelegt. Das Verhalten der Hämoglobinwerte, die Resultate der anderen Eisenparameter sowie die Anzahl der Probanden und Probandinnen, die ein unerwünschtes Ereignis hatten, stellten weitere, sekundäre Endpunkte der Studie dar. (Lindenau 2017)

3.2.2. Daten und Statistik

Die während des Screenings erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel 2016 eingegeben und mittels einer automatischen Codevergabe mit Visual Basic for Applications (VBA) ausgewertet.

Um die beiden Fragebögen CRF0 von V_0 und CRF1 von V_1 auswerten zu können, wurden sie von der Papierform in das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics 23.0, Chicago, IL) übertragen. Sofern möglich, wurden die Antwortmöglichkeiten in ein numerisches System übergeführt. Hierzu war eine ausführliche Legende vorhanden. Für die Transferierung wurden zuvor Eingabegrenzen festgelegt, welche Falscheingaben minimieren sollten, denn nur innerhalb der Grenzen waren fehlerhafte Eingaben möglich. Nach Durchführung der gesamten Dateneingabe wurden 5 CRFs zufällig ausgewählt, um die Qualität der Eingaben zu überprüfen. Diese 5 stimmten zu 100% mit den realen CRFs auf Papierform überein.

Für die statistische Auswertung wurden ebenfalls Microsoft Excel 2016 und SPSS Statistics 23.0 verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau mit einem $\alpha = 0,05$ festgesetzt. Die meisten Auswertungen erfolgten mittels deskriptiver Statistik.

Mit Hilfe eines zweiseitigen t-Tests wurde die Kohortengröße der Studie mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Dies war notwendig um eine mittlere Transferrinsättigung von 8% mit 90% Power darstellen zu können. Die Studie wurde ursprünglich mit 200 Teilnehmern und Teilnehmerinnen geplant um eine Drop-out-Rate von 14% einplanen zu können. (Lindenau 2017)

Für die Analyse wurden Daten aus dem Screeningprozess sowie Daten aus den in der Studie verwendeten CRFs ausgewählt und untersucht. Für diese Diplomarbeit sind das, die Labordaten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, das allgemeine Auftreten von RLS sowie dessen Symptomstärke, die Selbsteinschätzung der Lebensqualität, sowie Fragen zur Erhebung des CFS.

3.3. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde vorwiegend über Pubmed und Uptodate durchgeführt. Zusätzlich wurden einzelne Guidelines und Nachweise über die Suchmaschine www.google.com gesucht. Da die Publikationen vorwiegend in englischer Sprache vorliegen, wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „iron deficiency“, „iron deficiency anaemia“, „blood donors“, „RLS“ bzw. „restless-legs-syndrom“, „RLS + prevalence“, „RLS + treatment“, „CFS“ bzw. „chronic fatigue syndrom“, „CFS + treatment“, „serum ferritin“, „iron substitution“, „anaemia treatment“, „iron pharmacokinetic“ und „iron stores“

Die Literaturrecherche wurde im März 2018 beendet und es wurde die aktuellste Literatur für diese Arbeit verwendet.

4. Resultate

Der Fokus dieser Arbeit wird auf die Prävalenzen und die klinischen Auswirkungen eines Eisenmangels auf die Gesundheit der Blutspender und Blutspenderinnen gelegt. Die Resultate werden in die allgemeine Auswertung der Basisdaten der „IronWoMan-Studie“, der RLS- und CFS-bezogenen Daten sowie in die Auswertung der Beurteilung der eigenen Lebensqualität der Spender und Spenderinnen unterteilt.

4.1. Allgemeine Auswertung:

Hierzu wurden neben den in der Studie enthaltenen Daten auch die Daten aus dem Screening für die Eignung der Teilnehmer und Teilnehmerinnen herangezogen.

Wie man der Abbildung A (gesamte Abbildung: Abb. 8) entnehmen kann, wurden 806 Blutspenderinnen und Blutspendern mit einem niedrignormalem Hb-Wert (12,5 – 13,5 g/dl für Frauen und 13,5 – 14,5 g/dl für Männer) gescreent. Davon wiesen 57,8% (466/806) zumindest einen latenten Eisenmangel mit einem Ferritinwert von ≤ 30 ng/ml auf. Des Weiteren zeigt sich, dass unter den Ausgewählten mit 79,18% (369/466) der Anteil der Frauen mehr als dreimal höher ist, als jener der Männer (20,82% bei 97/466). Diese Verteilung spiegelt sich auch in den eingeschlossenen Studienteilnehmern und –teilnehmerinnen wider (78,41% weiblich bei 138/176 und 21,59% männlich bei 38/176) (Abb.B).

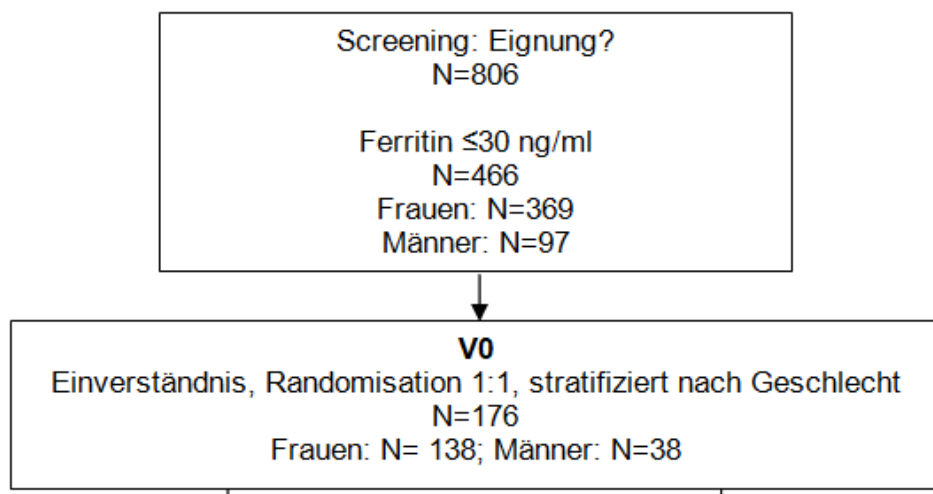


Abb. A: Ausschnitt von Abb. 8; Studienaufbau der IronWoMan - Studie

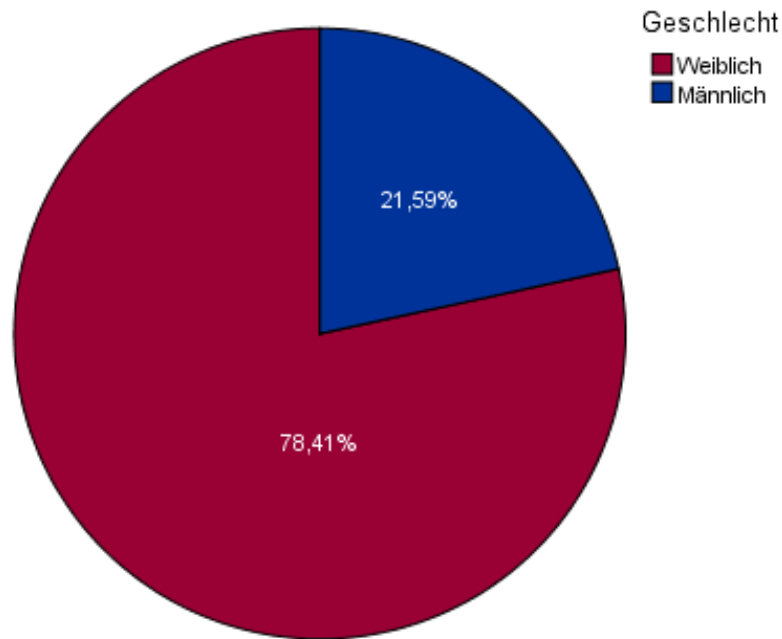


Abb. B: Prozentuelle Verteilung der Studienteilnehmer hinsichtlich des Geschlechtes

Unter den in die Studie eingeschlossenen Frauen befanden sich 81,9% (113/138) im gebärfähigen Alter (unter 50 Jahren). Dieser Gruppe wird in der Literatur das größte Risiko eines Eisenmangels zugeschrieben. Auch in unserem Probandengut zeigte sich, dass Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Screenings zu rund einem Fünftel (18,9% bei 62 aus 113 im Vergleich zu 9 aus 25) häufiger unter einem absoluten Eisenmangel leiden als Frauen in der Menopause (Abb. C)

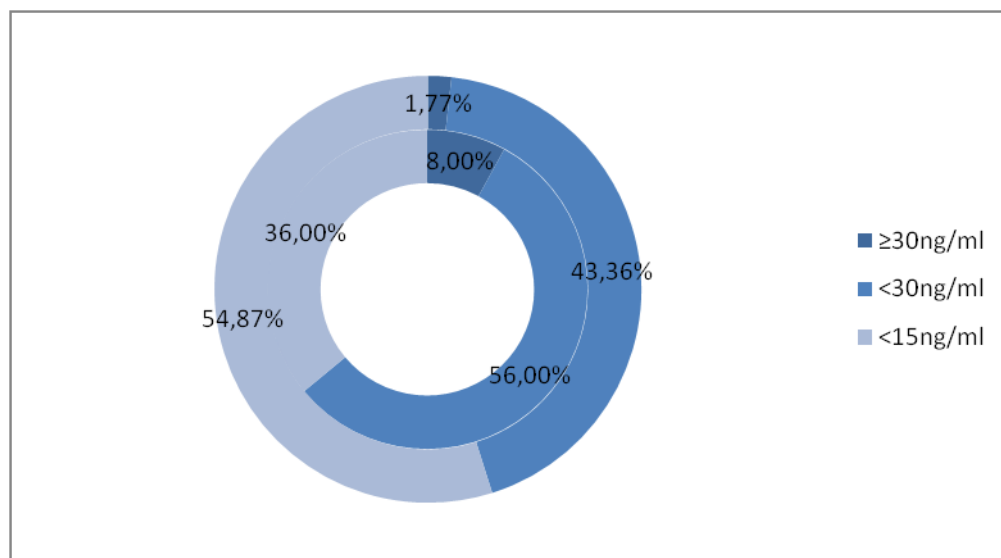


Abb. C: Schematischer Vergleich der Ferritinwerte zwischen den Frauen unter(Außenring) und über 50 Jahren (Innenring) zum Zeitpunkt des Screenings (Anm.: <30 ng/ml $\equiv$ 15,0 - 29,9 ng/ml)

Aus der Abbildung D geht hervor, dass die beiden Studiengruppen hinsichtlich des wichtigsten Eisenparameters, des Ferritinwertes, zum Zeitpunkt V_0 homogen sind.

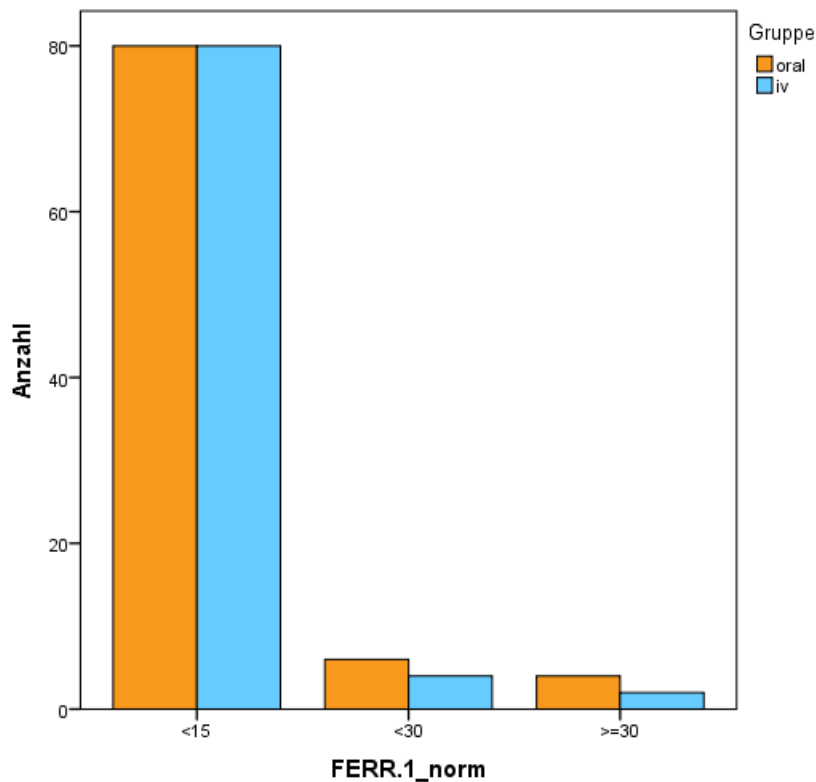


Abb. D: Vergleich der Verteilung der Ferritinwerte innerhalb der beiden Studiengruppen oral und i.v. zum Zeitpunkt V_0 . (Anm.: $<30 \text{ ng/ml} \equiv 15,0 - 29,9 \text{ ng/ml}$)

Die Ferritinwerte aller Probanden und Probandinnen wurden, wie in Tabelle A ersichtlich, hinsichtlich Ihrer Mittelwerte verglichen. Hierbei zeigt sich, dass in der Zeit zwischen dem Screening und V_0 die Werte von durchschnittlich $15,6 \text{ ng/ml}$ auf $9,0 \text{ ng/ml}$ sinken. Außerdem ist in allen Kategorien ein Anstieg des Ferritinmittelwertes nach Erhalt der Eisentherapie zu sehen (Abb. E), am deutlichsten jedoch mit einem siebenmal höheren Wert als am Ausgangspunkt zur Zeit der Blutspende (= Screeningszeitpunkt) bei der i.v.-Gruppe.

	Screening, MW ($\pm$ SD), ng/ml	V0, MW ($\pm$ SD), ng/ml	V1, MW ($\pm$ SD), ng/ml
IV	15,8 ($\pm$ 7,0)	7,2 ($\pm$ 6,4)	110,8 ($\pm$ 58,6)
ORAL	15,4 ($\pm$ 7,4)	10,7 ($\pm$ 15,9)	28,2 ($\pm$ 20,6)
GESAMT	15,6 ($\pm$ 7,1)	9,0 ($\pm$ 12,3)	69,5 ($\pm$ 60,3)

Tab. A: Vergleich der Ferritinwerte (Mittelwert und Standardabweichung) zu den Zeitpunkten

Screening, V₀ und V₁

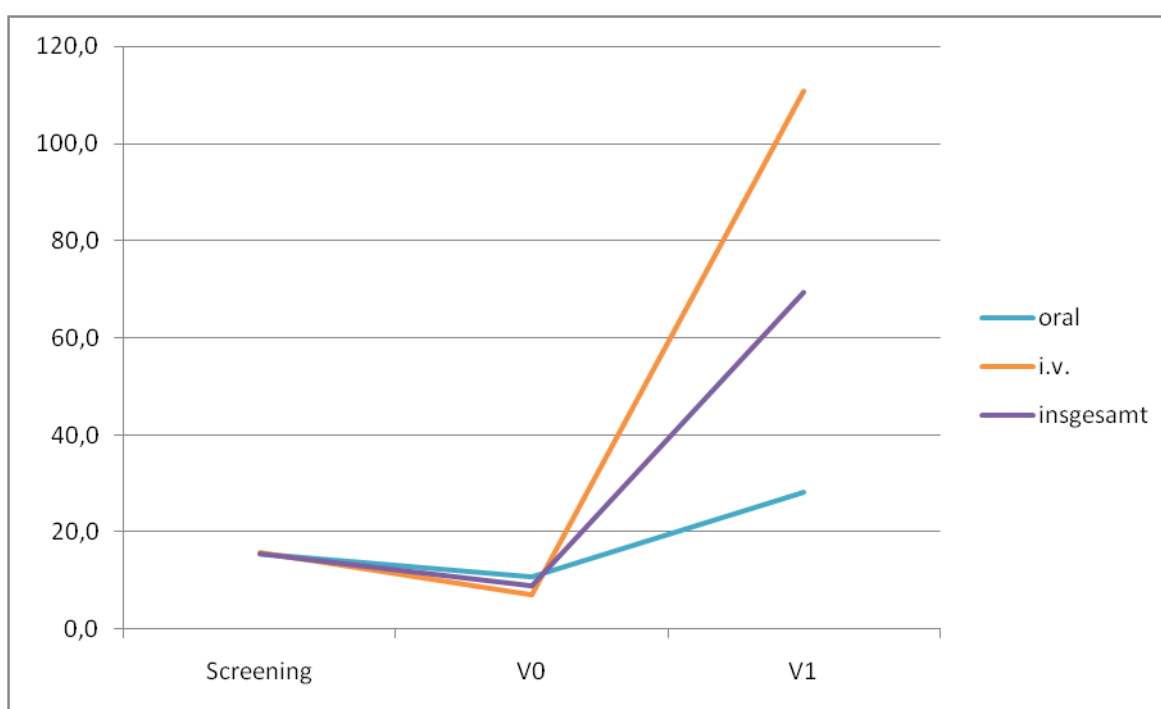


Abb. E: Lineare Darstellung der jeweiligen Ferritinmittelwerte zu den Zeitpunkten des Screenings, V₀ und V₁.

	Fe, MW, (SD), μ g/dl	Ferritin, MW (SD), ng/ml	Trf, MW, (SD), g/l	TSAT, MW, (SD), %
Screening	76,70 ($\pm$ 39,39)	15,60 ($\pm$ 7,14)	3,63 ($\pm$ 0,61)	15,53 ($\pm$ 8,31)
V0	51,31 ($\pm$ 30,78)	9,02 ($\pm$ 12,32)	3,59 ($\pm$ 0,60)	10,53 ($\pm$ 6,49)
V1	102,34 ($\pm$ 40,28)	69,52 ($\pm$ 60,30)	2,83 ($\pm$ 0,51)	26,4 ($\pm$ 11,33)

Tab. B: Vergleich der am häufigsten untersuchten Eisenwerte zu den Zeitpunkten Screening, V₀ und V₁

Aufgrund des Eisenverlustes durch die Blutspende stieg der Anteil der sich im absoluten Eisenmangel (Ferritinwert < 15 ng/ml) befindlichen Personen vom Zeitpunkt des Screenings von 50,6 (89/176) bis zum ersten Untersuchungszeitpunkt V_0 auf 90,91% (160/176) an. (Daten nicht dargestellt bzw. Abb. F). Zum Zeitpunkt V_1 hingegen waren nach der jeweiligen Eisentherapie bereits 65,7% (113 von 172) bei einem Ferritinwert innerhalb der physiologischen Grenzen angelangt (Abb. G).

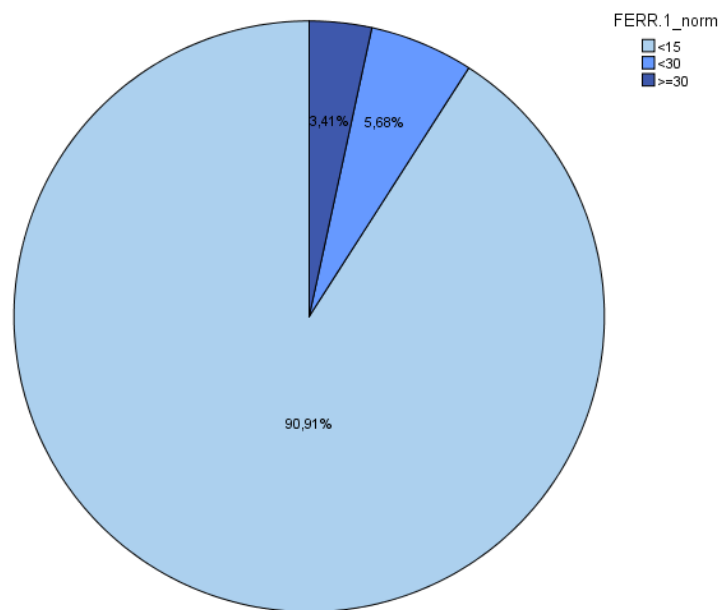
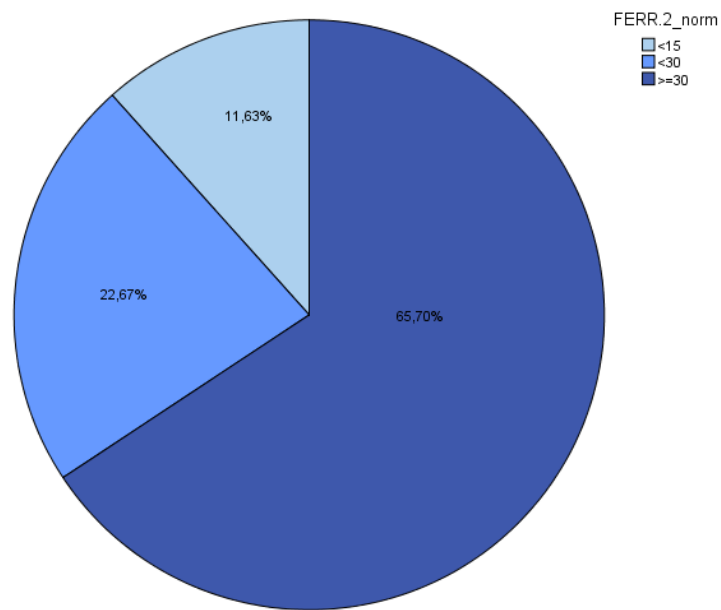


Abb. F: Einteilung der Probanden in Personen mit absolutem, latentem Eisenmangel und im physiologischen Normalbereich liegenden Ferritinwerten zum Zeitpunkt V_0 .
(Anm.: <30 ng/ml $\equiv$ 15,0 - 29,9 ng/ml)



*Abb. G: Einteilung der Probanden in Personen mit absolutem und latentem Eisenmangel und im physiologischen Normalbereich liegenden Ferritinwerten zum Zeitpunkt V_1 .
(Anm.: $<30 \text{ ng/ml} \equiv 15,0 - 29,9 \text{ ng/ml}$)*

In allen Gruppen konnte ein signifikanter Anstieg ($p < 0,001$) der Eisenparameter nach Erhalt der Eisentherapie (V_1) nachgewiesen werden. Beim Vergleich der beiden Studiengruppen untereinander (oral versus i.v.) kam es bei den Werten für Ferritin, Transferrin und der Transferrinsättigung zum Zeitpunkt V_1 zu signifikanten Unterschieden ($p < 0,001$).

Vergleich von V0 zu V1 entsprechend der Gruppen			
Parameter	V0 Median (IQR)	V1 Median (IQR)	p innerhalb der Gruppen
Hb (venös), g/dL			
Oral	11.7 (11.3-12.4)	13.6 (13.0-14.2)	< .001
IV	11.6 (11.0-12.1)	13.6(13.0-14.4)	< .001
p zwischen den Gruppen		.106	
Transferrin Sat, %			
Oral	9.0(6.0-14.0)	21.0(16.0-32.0)	< .001
IV	7.5(6.0-12.0)	27.0(23.0-35.0)	< .001
p zwischen den Gruppen		< .001	
Ferritin, ng/mL			
Oral	7 (5-10)	25(17-34)	< .001
IV	5 (4-9)	105(75-145)	< .001
p zwischen den Gruppen		< .001	
Transferrin, g/L			
Oral	3.5(3.1-3.9)	3.0(2.7-3.4)	< .001
IV	3.5(3.3-4.0)	2.6 (2.3-2.9)	< .001
p zwischen den Gruppen		< .001	
sTrfR, mg/L			
Oral	2.1 (1.8-2.6)	1.3(1.1-1.5)	< .001
IV	2.0 (1.7-2.5)	1.1 (0.9-1.3)	< .001
p zwischen den Gruppen		.012	
MCV, fL			
Oral	81.7 (78.7-84.6)	83.8(81.9-86.6)	< .001
IV	80.1 (77.3-83.5)	83.7 (82.2-87.0)	< .001
p zwischen den Gruppen		< .001	
MCH, pg			
Oral	27.1 (25.7-28.3)	28.7 (27.6-29.6)	< .001
IV	26.9 (25.4-28.1)	28.8(28.1-29.7)	< .001
p zwischen den Gruppen		< .001	

Tab. C: Vergleich der Eisenparameter im Hinblick auf die Gruppen und die beiden Untersuchungszeitpunkte
V₀ und V₁

Die Verteilung der Ferritinwerte nach der Eisentherapie in den unterschiedlichen Therapiegruppen wird in der Abbildung H graphisch aufgezeigt.

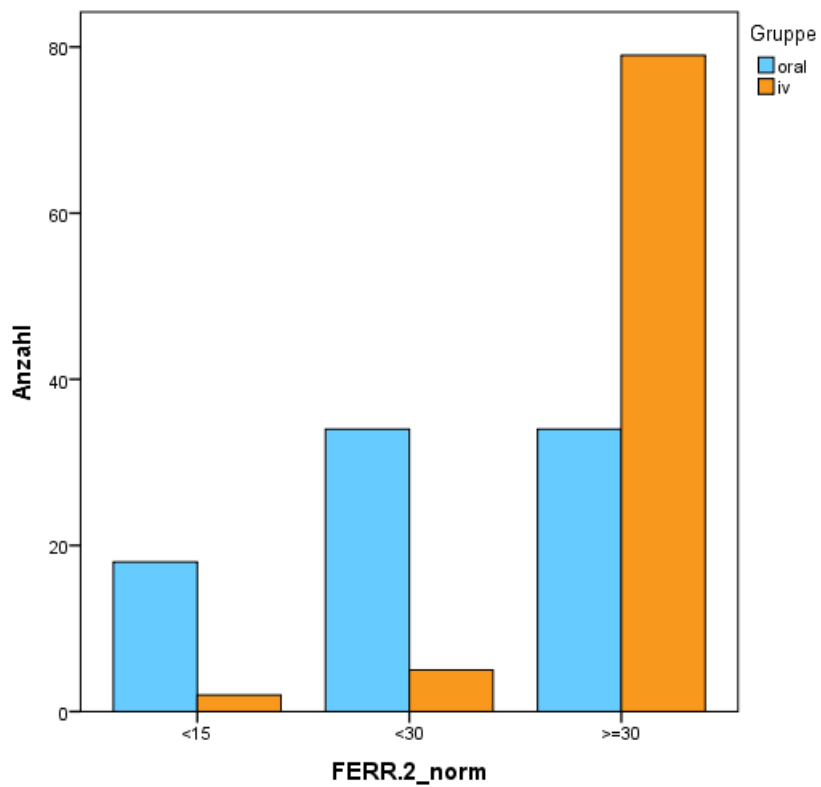


Abb. H: Vergleich der Verteilung der Ferritinwerte unter den Gruppen oral und i.v. zum Zeitpunkt V_1 .
(Anm.: $<30 \text{ ng/ml} \equiv 15,0 - 29,9 \text{ ng/ml}$)

4.2. RLS:

Es ergab sich, dass 158 Personen die Frage 5.1. „Haben Sie Missempfindungen in Ihren Beinen, die kombiniert sind mit dem Wunsch, die Beine zu bewegen?“ zum Zeitpunkt V_0 beantwortet haben und somit 18 fehlen. Zum Zeitpunkt V_1 , wurde die obige Frage von 150 Personen beantwortet somit fehlen 22. Von den 158 Personen zum Zeitpunkt V_0 haben 40 Probanden und Probandinnen (25,3%) die Frage 5.1. mit „Ja“ beantwortet und von den 150 Personen zum Zeitpunkt V_1 haben 33 (22,0%) die Frage 5.1. mit „Ja“ beantwortet.

Somit ergibt sich für die „IronWoMan“-Studie eine Gesamtprävalenz von 25,3% (40/158) zum Zeitpunkt V_0 . Die Prävalenz der Frauen zu diesem Zeitpunkt liegt bei 23,4% (29/124).

Für die Statistiken und Resultate, welche V_0 und V_1 vergleichen, wurden nur die Ergebnisse jener Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen herangezogen, die die Frage zu beiden Zeitpunkten mit „Ja“ beantwortet haben.

Daraus ergibt sich eine Population von 25 Teilnehmern und Teilnehmerinnen.

Wenn man die Häufigkeit des Auftretens der RLS-Symptome bei den einzelnen Probanden und Probandinnen analysiert, ergibt sich, dass es im Vergleich zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1 zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit der RLS-Symptome gekommen ist ($p = 0,001$). (Abb. I). Es gab jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede (V_0 : $p = 0,643$; V_1 $p = 0,718$) zwischen der oralen und der i.v.-Behandlungsgruppe. (Daten nicht dargestellt)

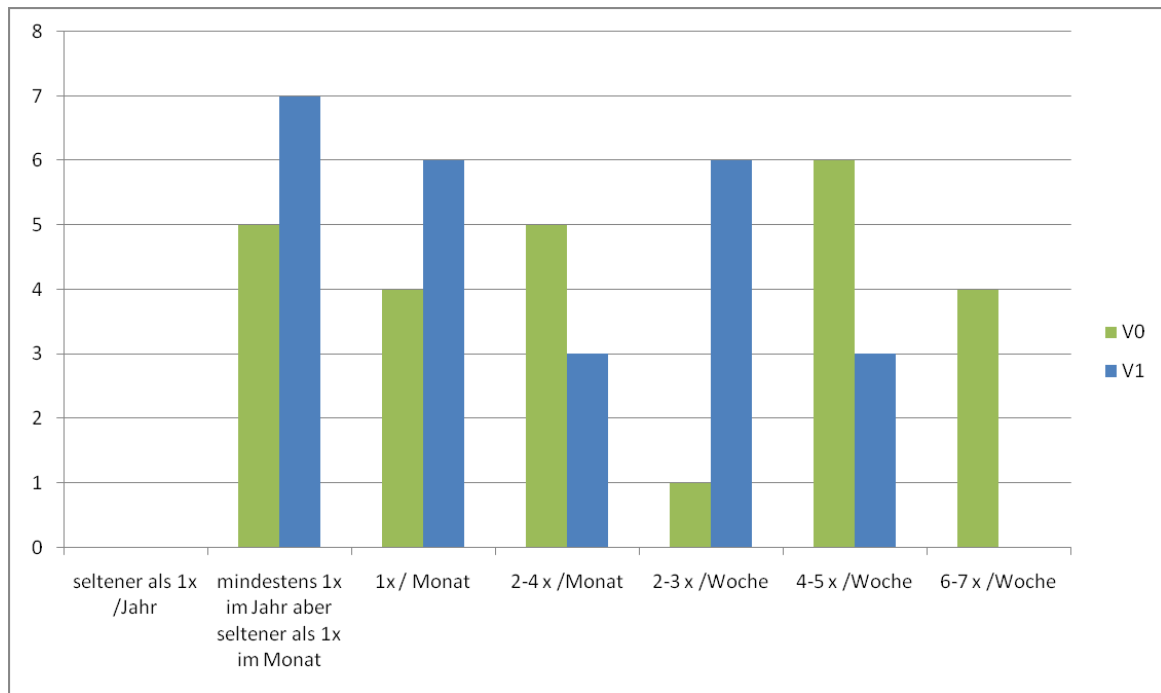


Abb. I: Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens von RLS-Symptomen zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

4.3. CFS:

Die Frage 7.4. „Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?“ haben zum Zeitpunkt V_0 73,3% (126/172) aller Befragten mit „Ja“ beantwortet. Mit 33,7% (58/172) gaben rund ein Drittel aller Befragten an, sich bereits an mehr als 7 Tagen im Monat trotz ausreichend Schlaf müde und ausgelaugt zu fühlen.

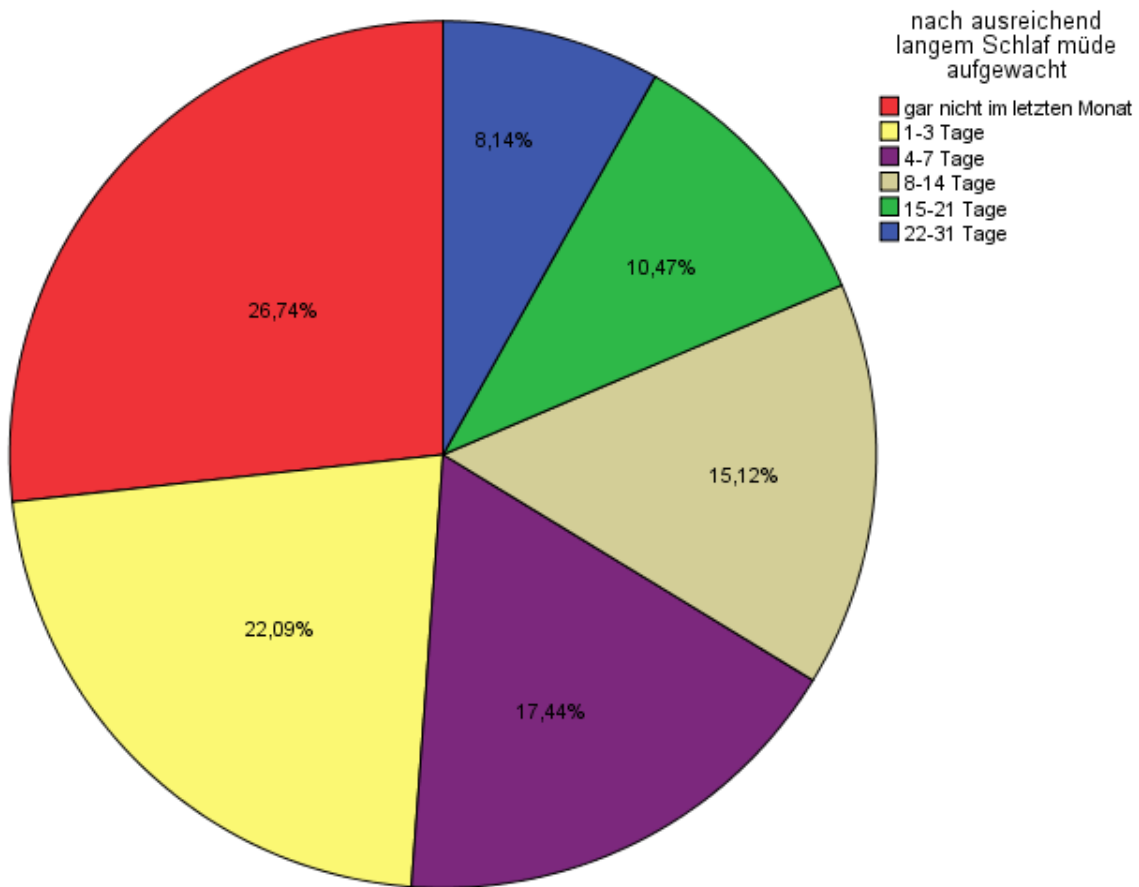


Abb. J: Prozentuelle Verteilung aller Antworten auf die Frage 7.4. zum Zeitpunkt V_0

Zum Zeitpunkt V_1 zeigte sich ein deutlich verändertes Bild. Wie in Abbildung K ersichtlich, ging die Anzahl der schwerwiegenden Fälle (Müdigkeit an mehr als 7 Tagen im Monat trotz ausreichend Schlaf) um mehr als die Hälfte auf 15,8% (26/165) im Vergleich zu V_0 (33,7% bei 58/172) zurück. Gleichzeitig stieg die Anzahl jener Menschen, die sich nach ausreichend Schlaf gar nicht mehr oder nur selten (3 Tage oder weniger im Monat) müde fühlten, auf 69,1% (114/165) an.

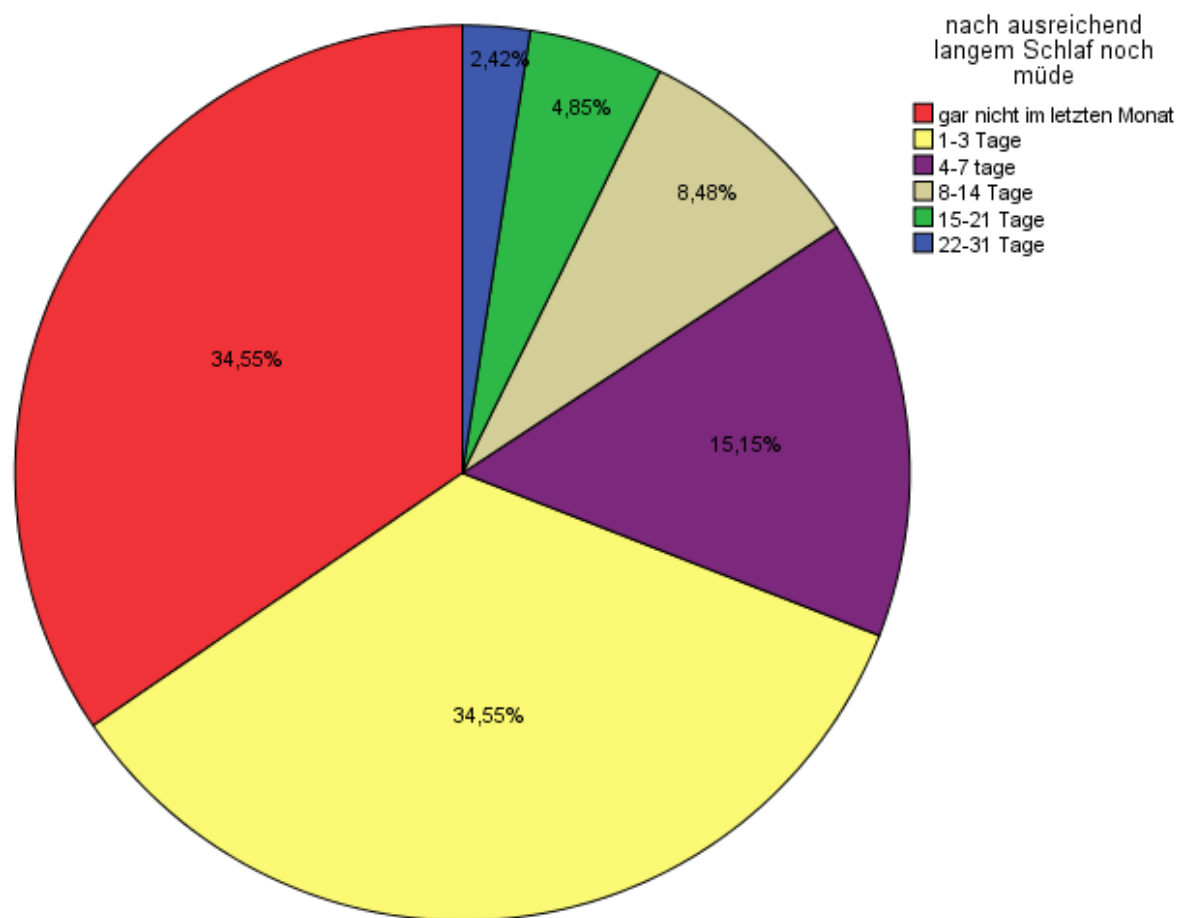


Abb. K: Prozentuelle Verteilung der Antworten auf die Frage 7.4. zum Zeitpunkt V_1 .

Beim Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen zum Zeitpunkt V_1 konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,254$) bei den Antworten auf die Frage 7.4. „Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?“ gefunden werden (Daten nicht dargestellt). Es hat jedoch sehr wohl eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der Symptome zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1 innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen und im Gesamten stattgefunden (Tab. D).

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	p
j_V0	160	5,86	4,37	5,00	,00	18,00	<.001
j_V1	160	4,24	3,78	3,00	,00	18,00	

Tab. D: Vergleich der Angaben zu allgemeinen Schlafproblemen zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1

Die Auswertung der Kategorie Fatigue (8) aus den Fragebögen ergab, dass sich die Symptome des CFS zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1 im Gesamten und dementsprechend auch innerhalb der beiden Gruppen signifikant verbesserten ($p < 0,001$) (Tab. E und Tab. F). Zwischen den beiden Gruppen konnte jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,636$) im Hinblick auf die Verbesserung der CFS-Symptome zum Zeitpunkt V_1 gefunden werden (Daten nicht dargestellt).

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	P
Gruppe Iv	mfsi_total0	85	2.7	18.4	-2.0	-24.0	62.0	<.001
	mfsi_total1	85	-4.2	12.8	-7.0	-24.0	42.0	
	oral mfsi_total0	84	4.0	17.3	1.0	-24.0	54.0	<.001
	mfsi_total1	84	-4.3	15.1	-6.5	-24.0	50.0	

Tab. E: Vergleich der allgemeinen CFS-Symptome innerhalb der oralen und i.v. Gruppe zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p
mfsi_total_0	169	3.3	17.8	.0	-24.0	62.0	<.001
mfsi_total_1	169	-4.2	14.0	-7.0	-24.0	50.0	

Tab. F: Vergleich der allgemeinen CFS-Symptome zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1 .

Die auf den nächsten Seiten dargestellten Abbildungen L, M und N zeigen die Ergebnisse von den ausgewählten Fragen 8.12., 8.14. und 8.28. hinsichtlich der CFS-Symptome „ich bin erschöpft“, „ich fühle mich müde“, bzw. „ich bin müde“. In allen drei Abbildungen sieht man eine deutliche Verschiebung nach links, die die signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der Angaben nach der Eisentherapie (V_1) im Gegensatz zu V_0 verdeutlicht.

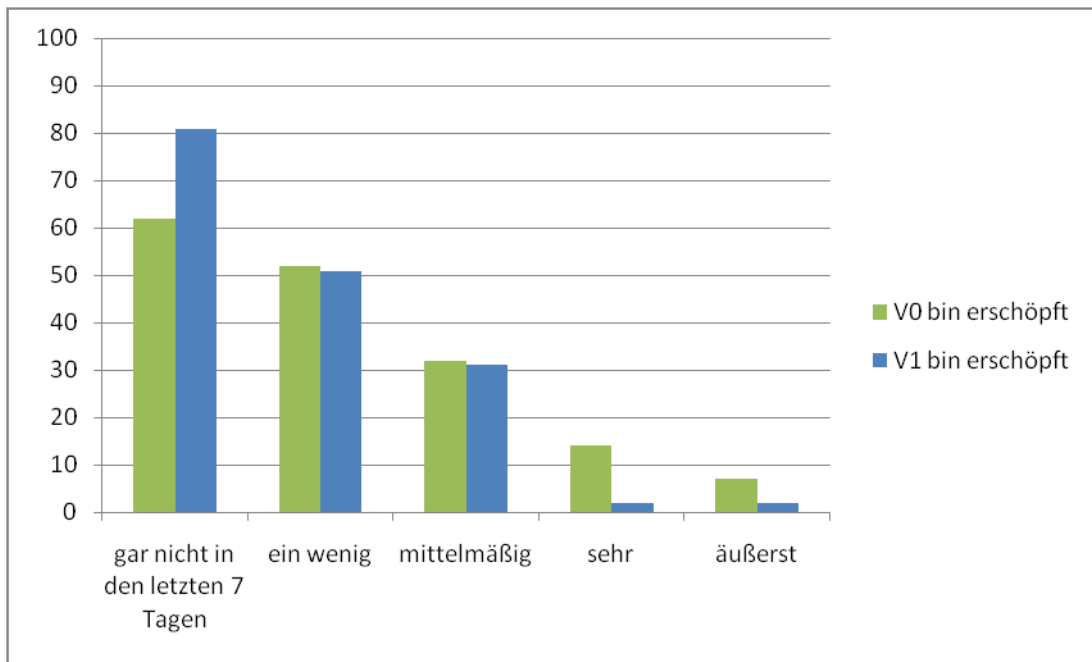


Abb. L: Vergleich der Antworten zur Frage 8.12. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

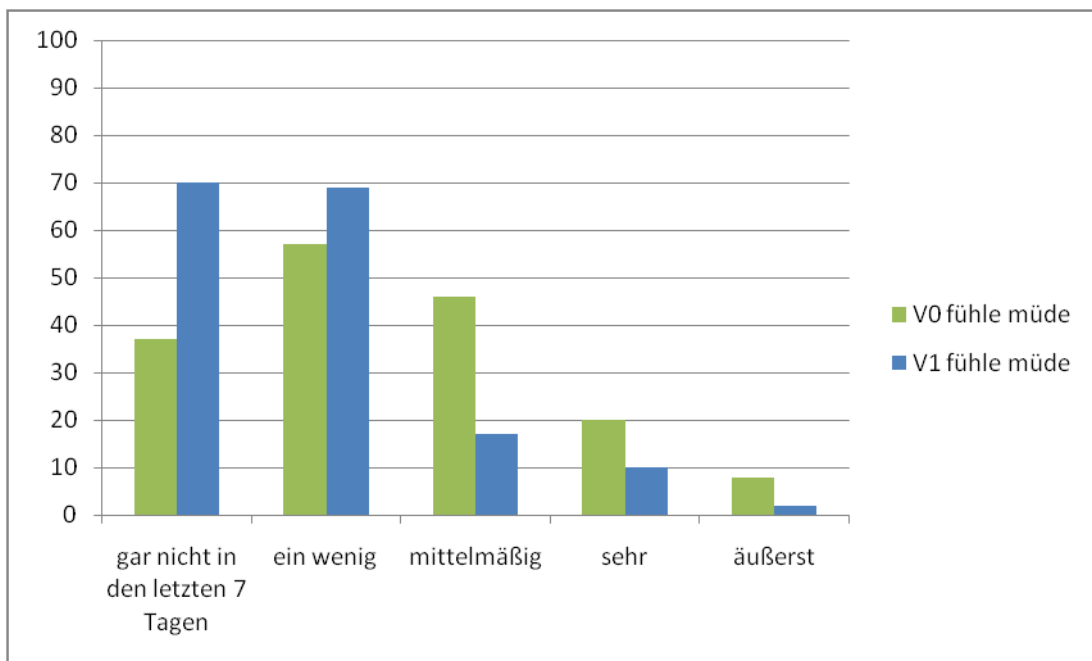


Abb. M: Vergleich der Antworten zur Frage 8.14. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

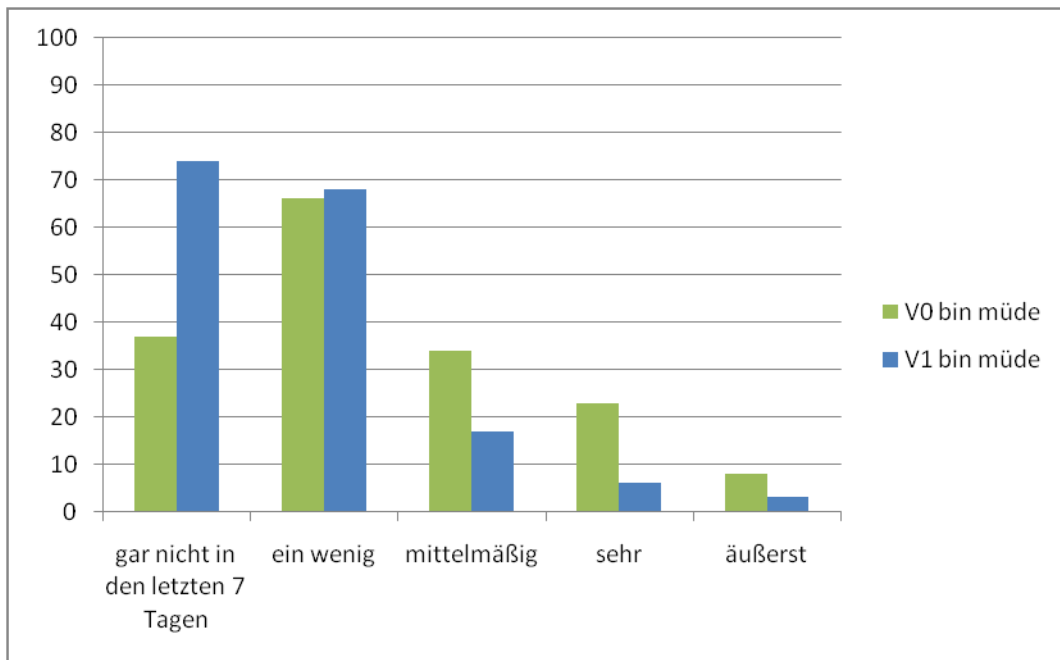


Abb. N: Vergleich der Antworten zur Frage 8.28. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

4.4. Lebensqualität

Hinsichtlich der Lebensqualität (6) wurde in beiden Fragebögen die Frage 6.1. „*Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?*“ gestellt. In der Abbildung O sind die Ergebnisse aller Antworten auf diese Frage graphisch aufgearbeitet. Es konnte eine signifikante Verbesserung ($p = 0,018$) der allgemeinen Lebensqualität nach Erhalt der Eisentherapie (V_1) gefunden werden. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied ($p = 0,489$ bei V_0 und $p = 0,254$ bei V_1) festgestellt werden.

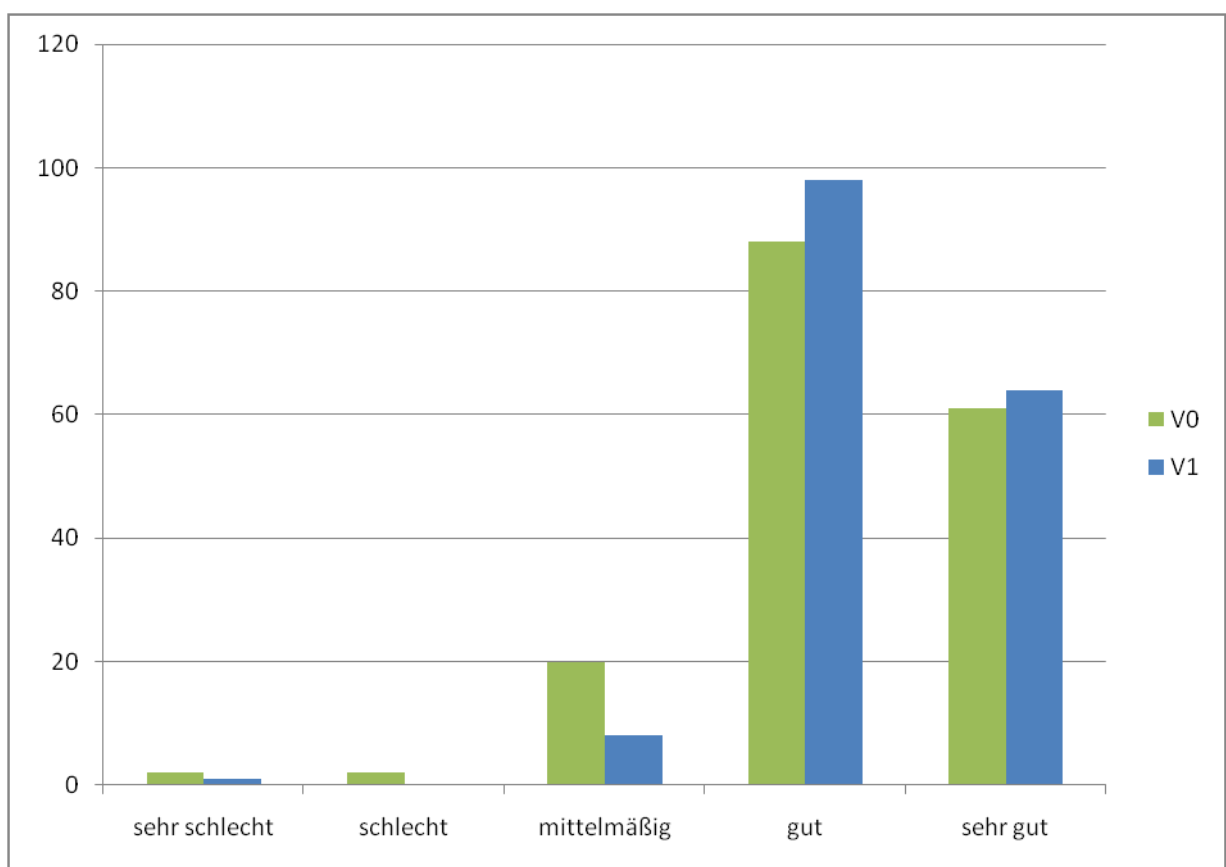


Abb. O: Frage 6.1 im Vergleich zwischen den Zeitpunkten V_0 und V_1

Außer der Frage 6.1. wurden aus den beiden Fragebögen auch noch die Fragen 8.9., 8.22. und 8.24. aus der Kategorie Fatigue zu den Themen Frische, Schwunghaftigkeit und Entspannung einer genaueren Betrachtung unterzogen. Hierzu zeigt sich, dass bis auf die Frage 8.9. („*ich fühle mich entspannt*“) alle mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ eine

statistisch relevante Steigerung aufweisen. Die Frage 8.9. liegt mit einer Signifikanz von $p = 0,052$ nur sehr knapp über der angenommenen Grenze.

Die Abbildungen P, Q und R stellen diese Ergebnisse graphisch dar, wobei bei allen ein Verschiebung nach rechts, welcher eine Besserung anzeigt, ersichtlich ist.

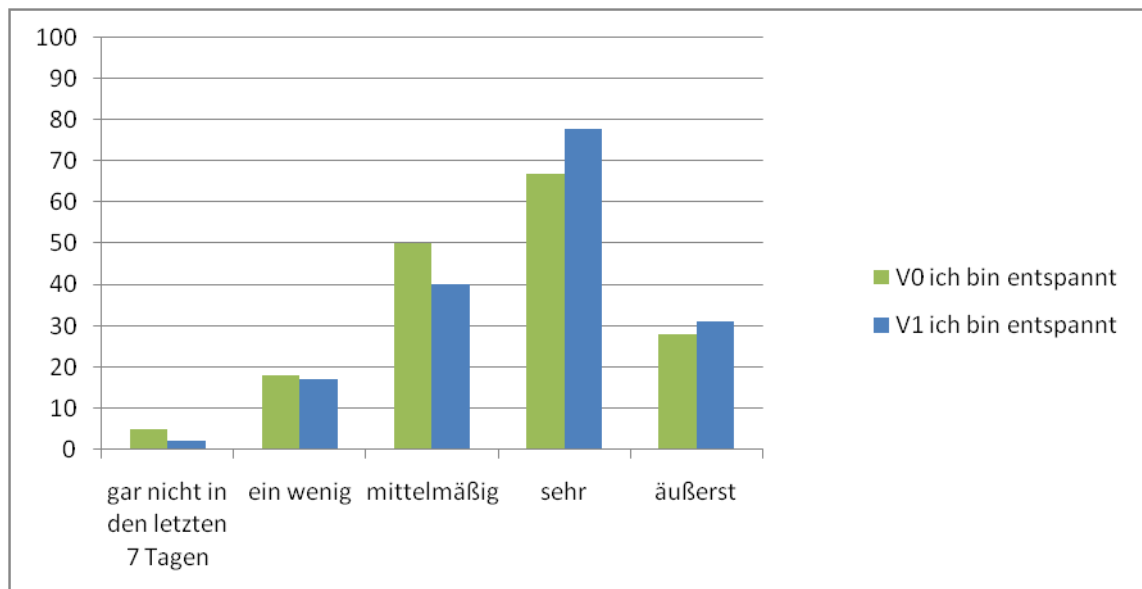


Abb. P: Vergleich der Antworten zur Frage 8.9. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

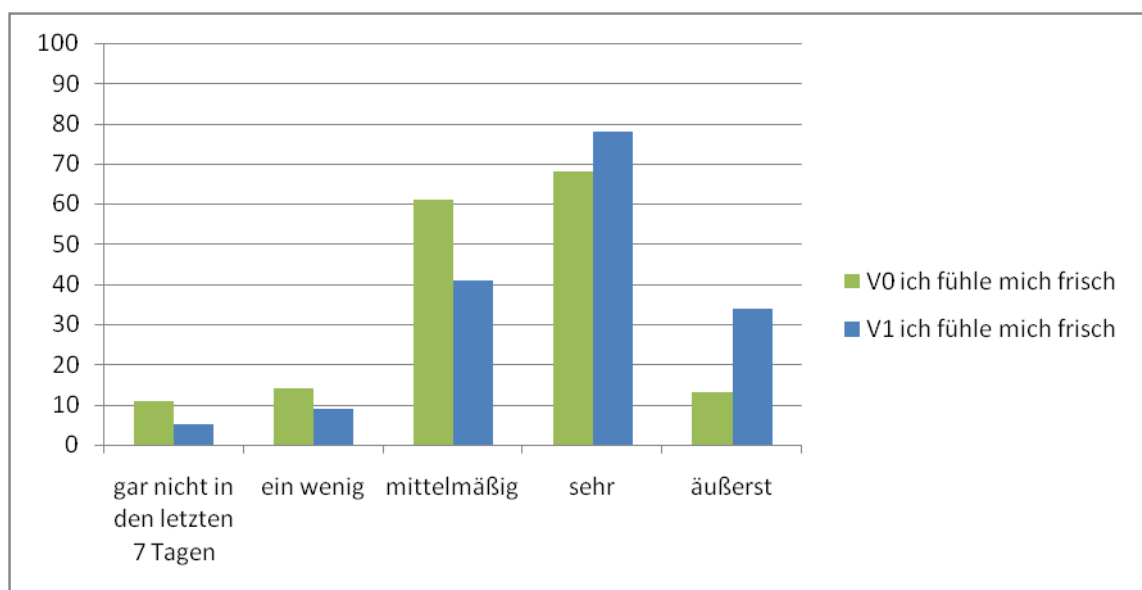


Abb. Q: Vergleich der Antworten zur Frage 8.22. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

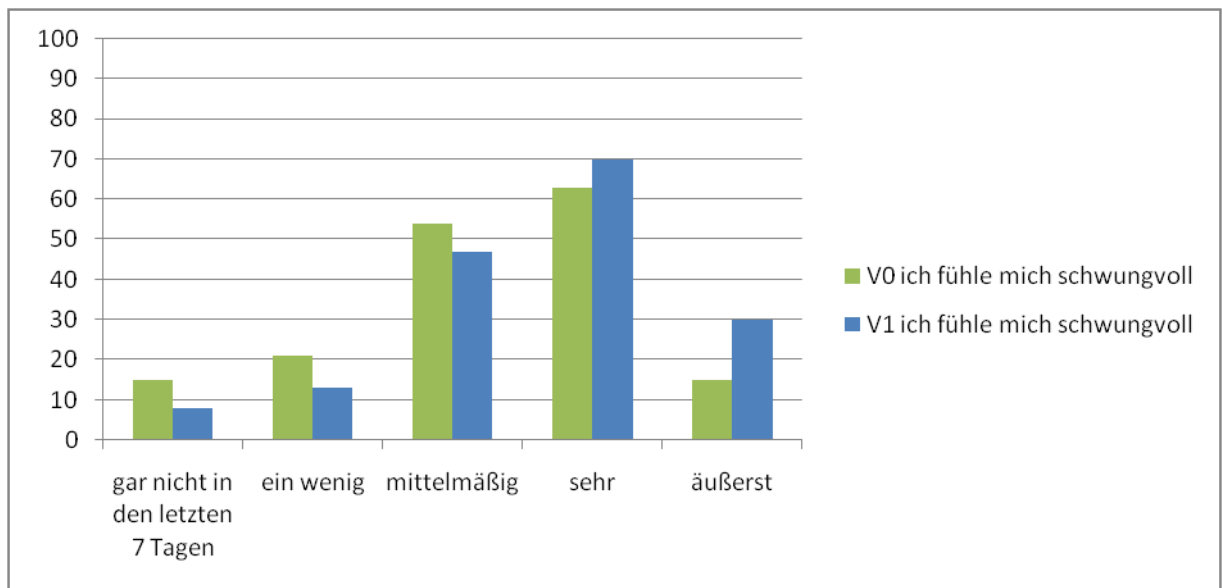


Abb. R: Vergleich der Antworten zur Frage 8.24. zu den Zeitpunkten V_0 und V_1

5. Diskussion

Durch ein Ungleichgewicht von Eisenverlust und Eisenzufuhr kann es zu einem Eisenmangel kommen. Da dem Körper bei jeder Vollblutspende 200 – 300 mg Eisen entzogen werden, kann ein Eisenmangel auch bei häufigen Blutspendern auftreten. (Simon et al. 1981, Mittal et al. 2006, Cable et al. 2011, Rigas et al. 2014) Für Apheresespenden geht man etwa von einem Zehntel des Blutverlustes aus, die potentielle Spendefrequenz ist aber auch deutlich höher. Neben der Eisenmangelanämie kann ein Eisenmangel mit weiteren Symptomen wie dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) und dem Chronic Fatigue Syndrome (CFS) sowie einer Minderung der Lebensqualität assoziiert sein. (Ulfberg und Nyström 2004, Pittori et al 2010, Mast 2017).

Mit unserer Studie wollten wir erheben, wie häufig ein Eisenmangel bei Blutspendern und Blutspenderinnen mit niedrignormalem Hämoglobinwert vorkommt und wie häufig bei jenen Symptome des RLS, des CFS sowie eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zu finden sind. Ferner haben wir analysiert, ob es bei den betroffenen Personen zu einer Verbesserung der Symptomatik nach einer Therapie mit Eisen in Form von Tabletten oder intravenösem Eisen kommt.

Wir konnten zeigen, dass die Prävalenz eines zumindest latenten Eisenmangels (Ferritin < 30 ng/ml) bei Blutspendern und Blutspenderinnen mit niedrignormalen Hämoglobinwerten bei fast 60% liegt. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass unter diesen, der Anteil der Frauen mit ca. 79% mehr als dreimal höher ist, als jener der Männer (21%), obwohl insgesamt weniger Frauen Blut spenden. Unsere Ergebnisse bestätigen Studien, welche ebenfalls einen wesentlich höheren Anteil an Frauen, insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter, unter Personen mit Eisenmangel festgestellt haben. (Galan et al 1998, Cable et al 2011)

Es zeigt sich auch, dass unter den in die Studie eingeschlossenen Frauen, jene im gebärfähigen Alter häufiger an einem absoluten Eisenmangel litten als Frauen in der Menopause.

Auch der Verlust an Eisen durch eine Blutspende konnte drastisch dargestellt werden, da zum Zeitpunkt des Screenings (vor der Blutspende) nur rund 50% einen Ferritinwert unter 15 ng/ml aufwiesen, wenige Wochen später zu Beginn der Untersuchungen (V_0) jedoch

über 90% der Studienprobanden und –probandinnen einen absoluten Eisenmangel aufwiesen.

Eine weitere Entdeckung war, dass nach 10 Wochen Eisentherapie und exzellenter Compliance immer noch rund ein Drittel (34,3%) aller Probanden und Probandinnen einen Ferritinwert unter 30 ng/ml aufwiesen und sich damit noch immer im Eisenmangel befanden. Mit diesen Zahlen kommen wir auf dasselbe Ergebnis wie die STRIDE - Studie von Mast und Kollegen aus dem Jahr 2016. Auch dort zeigte sich, dass rund ein Drittel der Spender und Spenderinnen nach Erhalt einer Eisentherapie oder nach einer Benachrichtigung über ihren Eisenstatus und der Aufforderung zur Substitution noch an einem Eisenmangel litten. Ebenfalls bestätigt unser Ergebnis die Aussagen von Cable und KollegInnen von 2016 und Mast von 2017, dass gesunde Blutspender und –spenderinnen auch mit Eisensubstitution nach einer Blutspende mindestens 60 Tage brauchen, um sich vom Eisenverlust der Blutspende zu erholen.

Weiters konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass sich mit beiden Eisentherapieformen (oral und intravenös) die Eisenparameter signifikant verbesserten. Allerdings stiegen im Vergleich der beiden Therapieformen, die Eisenwerte in der intravenösen Therapiegruppe signifikant besser an.

In Bezug auf die, in dieser Arbeit analysierten, mit dem Eisenmangel assoziierten Symptome des RLS, des CFS und der Minderung der Lebensqualität konnten wir zeigen, dass mit der Eisentherapie eine Verbesserung der Symptome erreicht werden konnte, auch wenn sich nicht überall eine statistische Signifikanz erreichen ließ..

Im Konkreten gilt für das RLS, dass auch wir mit einer Häufigkeit von 25,3%, wie Ulfberg und Nyström (2004) mit 22,2% und Allen und KollegInnen (2013) mit 23,9%, eine vergleichbare und weitaus höhere Prävalenz an RLS unter den Blutspendern und –spenderinnen verglichen mit der beschriebenen Gesamtprävalenz von 5 bis 15% fanden. (Allen et al. 2005, Högl et al. 2005, Barrière et al 2005).

Nach Erhalt der Eisentherapie kam es zu einem Rückgang jener Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen, die ein RLS angegeben haben, jedoch ohne statistische Signifikanz. Sehr wohl signifikant war allerdings der Rückgang der Häufigkeit der beschriebenen RLS-Symptome nach der Eisentherapie. Dies konnte auch schon in vorangegangenen Studien gezeigt werden. (Sun et al 1998, Earley et al 2009) Eine, in vorangegangenen Studien (Earley et al. 2004, Birgegård et al 2010) gezeigte, Überlegenheit hinsichtlich der

Symptomverbesserung, der intravenösen Eisentherapie im Gegensatz zur oralen Therapie, war bei uns jedoch nicht ersichtlich ($p=0,718$).

Es gibt in der Literatur kontroverse Ansichten über das CFS und Minderung der Lebensqualität nach einer Blutspende (Newman et al. 2003, Waldvogel et al 2012).

Wir konnten für das CFS zeigen, dass mit einer Eisentherapie eine signifikante Verbesserung von angegebenen Symptomen erreicht werden kann. Weiters verbesserten sich auch die Angaben über die Lebensqualität nach Erhalt einer Eisensubstitution signifikant.

Dies bestätigt die Aussagen von vorangegangenen Studien, die ebenfalls eine Verbesserung der CFS-Symptome sowie der Lebensqualität mit Hilfe einer Eisentherapie fanden. (Verdon et al. 2003, Krayenbuehl et al 2011, Vaucher et al. 2012).

Im Bezug auf den Schlaf verbesserte sich die Angabe soweit, dass nach 10 Wochen knapp 70% aller Befragten gar keine bzw. nur mehr sehr selten eine Müdigkeit nach ausreichend Schlaf angaben und sich die schwerwiegenden Fälle (Müdigkeit nach ausreichend Schlaf an 8 oder mehr Tagen im Monat) um mehr als die Hälfte reduzierten (von 33,7% auf 15,8%).

6. Conclusio

In Österreich dürfen Frauen und Männer ab dem 18. Geburtstag, unter Einhaltung der Spende-kriterien, Blut spenden (ÖRK 2014, RIS). Die erlaubte Anzahl an Vollblutspenden für Männer beträgt jährlich sechs Spenden und für Frauen im gebärfähigen Alter vier bzw. postmenopausal fünf Spenden. Der Mindestabstand zwischen zwei Vollblutspenden beträgt 8 Wochen bzw. 56 Tage. Und hier beginnt bereits ein großes Problem. Wie bereits zuvor erwähnt, zeigen rezente Studien (Kiss et al 2015, Cable et al. 2016, Mast 2017), dass eine Eisensubstitution über zumindest 60 Tage erforderlich ist, um nach einer Vollblutspende die geleerten Eisenspeicher der Spenderinnen und Spenderinnen wieder aufzufüllen. Die Studien zeigen aber auch, dass Spender und Spenderinnen ohne eine adäquate Eisentherapie bis zu 180 Tage und länger brauchen, um den Eisenverlust einer Blutspende zu kompensieren.

Wir konnten zeigen, dass ein Eisenmangel bei Blutspendern und Blutspenderinnen, noch bevor eine Anämie auftritt, Symptome hervorruft, die durch eine Eisentherapie verbessert werden können.

Aus diesem Grund und auch zur Prophylaxe einer Eisenmangelanämie, die zu einem Ausschluss von der Blutspende führt, sollten Möglichkeiten zur medikamentösen Unterstützung des Eisenhaushalts von Blutspendern und Blutspenderinnen implementiert werden.

Ein möglicher Ansatz wäre eine Verlängerung der Spendefrequenzen oder eine Verringerung der jährlich zugelassenen Spendenanzahl, insbesondere bei der am häufigsten vom Eisenmangel betroffenen Gruppe, den Frauen im gebärfähigen Alter.

Eine weitere Idee wäre es, wie bereits einige Studien belegen, bei all jenen die Blut spenden, z.B. Ferritin zu bestimmen. (Mozaheb 2011, Spencer 2013) Bei niedrigen Serum-Ferritinwerten kann eine Eisentherapie empfohlen werden (Nadarajan et al 2008). Derartige Programme gibt es bereits in den USA (Mast 2017), in Dänemark (Magnussen et al. 2008) und in der Schweiz (Pittori et al 2010). Dass sich der Mehraufwand des Ferritinscreenings nicht nur für die Blutspender und Blutspenderinnen, sondern auch für das Aufkommen an Blutkonserven lohnt, konnten Magnussen und Kollegen (2008) zeigen, indem rund 1800 Vollblutspenden pro Jahr mehr durchgeführt werden konnten, da etwa 80% der Spenderinnen und Spendern mit niedrigen Hb-Werten mit der Eisentherapie als Blutspender erhalten werden konnten.

Basierend auf den laborchemischen und klinischen Ergebnissen unserer Eiseninterventionsstudie „IronWoMan“ (NCT Nr.: 01787526) hat die Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin mit Herbst 2018 damit begonnen bei allen Vollblutspendern und -spenderinnen in der Steiermark den Serum-Ferritinwert zu bestimmen. Zunächst wird dies im Rahmen einer Pilotstudie für ein Jahr durchgeführt. Jene Spender und Spenderinnen, die niedrige Ferritinwerte aufweisen, werden schriftlich kontaktiert und ihnen wird eine Eisentherapie über den niedergelassenen Hausarzt empfohlen.

Literaturverzeichnis:

- Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (2):221-236. Review
- Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematology* 2013; 88: 261-264
- Allen RP, Earley CJ. The Role of Iron in Restless Legs Syndrome. *Movement Disorders* 2007; 22 (18): 440-448
- Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, Garcia-Borreguero D, Kotagal S, Manconi M, Ondo W, Ulfberg J, Winkelman JW. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Medicine* 2018; 41: 27-44
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286–1292
- Allen RP. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Medicine* 2004; 5: 385-391
- Allen RP. Iron, RLS and blood donations. *Sleep Medicine* 2004; 5: 113-114
- Allen RP. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin*. 2015; 10 (3): 207-214
- Allen RP. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Evaluation and treatment. *Internat. Review of Psychiatry* 2014; 26 (2): 248-262
- Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11: 87. doi: 10.1186/1472-6882-11-87. Review
- Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341 (26); 1986-1995
- Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The Restless Legs Syndrome. *Progress in Neurobiology* 2005; 77: 139-165
- Berger K, Kurth T. RLS Epidemiology – Frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disorders* 2007; 22 (18) 420-423
- Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic Fatigue Syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med*. 2011; 9: 26
- Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, GordeukVR, Kushner JP, Sayers M, et al. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. *Transfusion* 2002; 42 (6):798-805

Birgegård G, Schneider K, Ulfberg J. High incidence of iron depletion and restless leg syndrome (RLS) in regular blood donors: intravenous iron sucrose substitution more effective than oral iron. *Vox Sang* 2010; 99 (4): 354-361

Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, Hopkins JA, Leitman SF. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transf* 2013; 53 (8): 1637-1644

Burchell BJ, Allen RP, Miller JK, Henning WA, Earley CJ. RLS and blood donation. *Sleep Medicine* 2009; 10: 844-849

Cable RG, Brambilla D, Glynn SA, Kleinman S, Mast AE, Spencer BR, Stone M, Kiss JE. Effect of Iron Supplementation on Iron Stores and Total Body Iron after Whole Blood Donation. *Transfusion* 2016; 56 (8): 2005-2012

Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, Wright DJ, Sacher RA, Gottschall JL, Tobler LH, Simon TL for the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Iron Deficiency in Blood Donors: The REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) Study. *Transfusion* 2012; 52 (4): 702–711

Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, Wright DJ, Sacher RA, Gottschall JL, Vij V, Simon TL for the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Iron Deficiency in Blood Donors: Analysis of Enrollment Data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) Study. *Transfusion* 2011; 51 (3): 511–522

Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-43

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11(1):7-115

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011; 270 (4): 327-338

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome: Treatment; Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), DGN; Leitlinien für Restless-Legs-Syndrome (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD); AWMF-Registriernummer: 030/081; erschienen 2012; Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/2386-ll-06-2012-restless-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd>

Dinos S, Khoshaba B, Ashby D, White PD, Nazroo J, Wessely S, Bhui KS. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol.* 2009; 38 (6): 1554-1570

Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Medicine* 2004; 5: 231-235

Earley CJ, Horská A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in Restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2009; 10 (2): 206-211

Ekbom KA, Restless legs, Stockholm: Ivar Haeggströms; 1945

Finch CA. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84 (6): 1697-1702

Finch CA, Cook JD, Labbe RF, Culala M. Effect of Blood Donation on Iron Stores as Evaluated by Serum Ferritin. *Blood* 1977; 50 (3): 441-447

Fukuda, K, Straus SE, Hickie I, et al. The Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Med* 1994; 121: 953-959

Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, Briançon S, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Hercberg S. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998; 52: 383-388

Garcia-Borreguerro D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W, Ondo W, Winkelmann J, Allen RP. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome /Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG and the RLS foundation. *Sleep Medicine* 2016, 21: 1-11

Geisser P, Burckhardt S; The Pharmakokinetiks and Pharmakodynamics of Iron Preparations; Pharmaceutics 2011; 3: 12-33

Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237–246

Herold G. Innere Medizin. In Herold G. et al.; Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs für die ärztliche Prüfung und ICD 10-Schlüssel; Ausgabe 2017; Köln: Herold, Gerd; 2017; 31-37

Horn F. Der Eisenstoffwechsel. In: Horn F, Hrsg. Biochemie des Menschen. 7., korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018.

Huebers HA, Finch CA. Transferrin: Physiologic Behavios and Clinical Implications. *Blood* 1984; 64 (4): 763-767

Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller K, Runegger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome, A community-based study of prevalence, severity and risk factors. *Neurology* 2005; 64: 1920-1924

Ines Lindenau. Eisenmangel bei Blutspendern, Intravenöse Hochdosis-Eisentherapie bei Blutspendern/Blutspenderinnen mit Eisenmangel, Einflussgröße Ernährung und Bewegung, Medizinische Universität Graz 2017

Jason LA, Boulton A, Porter NS, Jessen T, Njoku MG. Classificaton of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome by Types of Fatigue. *Behav Med*. 2010; 36 (1): 24-31

Jason LA, Ohanian D, Brown A, Sunnquist M, Mc Maniman S, Klebek L, Fox P, Sørensen M. Differentiating Multiple Sclerosis from Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Insights Biomed* 2017; 2 (2)

Jason LA, Porter N, Hunnell J, Rademaker A, Richman JA. CFS Prevalence and risk factors over time. *J Health Psychol.* 2011; 16 (3) 445-456

Jason LA, King CP, Taylor RR, Kennedy C. Defining chronic fatigue syndrome: methodological challenges. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2000; 7(3): 17-32

Jelkmann W. Das Blut. In Schmidt RF (Hrsg.), Lang F (Hrsg.), Heckmann M (Hrsg.). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer; 2011

Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2013 [b]; 5: 105-110.

Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, Mast AE, Spencer BR, Stone M, Kleinman SH, Cable RG. Oral Iron Supplementation After Blood Donation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 313 (6): 575-583

Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011; 118 (12): 3222-3227

Laborlexikon® (LAB), „Facharztwissen für alle“, e-journal für Labormedizin ISSN-Nr.: 1860-966X, Eisen; Verfügbar unter: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/e/Eisen.htm>

Macher S, Drexler C, Lindenau I, Sareban N, Schlenke P, Amrein K, High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trial* 2016; 17 (1): 527

Magnussen K, Bork N, Asmussen L. The effect of a standardized protocol for iron supplementation to blood donors low in hemoglobin concentration. *Transfusion* 2008; 48 (4): 749-754

Mansur A, Rizwan S, Bokhari A. Restless Leg Syndrome, zuletzt aktualisiert Mai 2017; Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430878/#article-28429.s3>

Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, Wright DJ, Birch R, Kiss JE, D'Andrea P, Cable RG, Spencer BR. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion* 2016; 56 (6): 1588-1597

Mast AE. Putting donor health first in strategies to mitigate donor iron deficiency. *Transfusion* 2017; 57: 495-498

Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ, Allen RP. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Medicine* 2014; 15: 1473-1476

Mittal R, Marwaha N, Basu S, Mohan H, Kumar AR. Evaluation of iron stores in blood donors by serum ferritin. *Indian J Med Res* 2006; 124: 641-646

Mozaheb Z, Khayami M, Sayadpoor D. Iron Balance in Regular Blood donors. *Transfus Med Hemother* 2011; 38: 190-194

Nadarajan V, Sthaneshwar P, Eow GI. Use of red blood cell indices for the identification of iron deficiency among blood donors. *Transfusion Medicine* 2008; 18: 184-189

Newman BH, Newman DT, Ahmad R, Roth AJ. The effect of whole-blood donor adverse events on blood donor return rates. *Transfusion* 2006; 46 (8): 1374–1379.

Newman BH, Pichette S, Pichette D, Dzaka E. Adverse effects in blood donors after whole-blood donation: a study of 1000 blood donors interviewed 3 weeks after whole-blood donation. *Transf.* 2003; 43: 598-603

Oertel WH, Trenkwalder C, Restless-Legs-Syndrom, In: Oertel WH, Hrsg. *Parkinson-Syndrom und andere Bewegungsstörungen*, 1. Auflage, Stuttgart, Thieme 2012

O'Brien SF. Donor iron policy: from research to practice. *Transfusion* 2016; 56: 1496-1498

O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age and Ageing* 1994; 23: 200-203

O'Meara A, Infantin L, Stebler C, Ruesch M, Sigle JP, Stern M, Buser A. The value of routine ferritin measurement in blood donors. *Transfusion* 2011; 51 (10): 2183-2188

Österreichisches Rotes Kreuz, ÖRK. Hämoglobininformation für BlutspenderInnen 2017; Nr. 003-923-800/Rev.: 4 Verfügbar unter:
https://www.rotekreuz.at/fileadmin/user_upload/PDF/Blut/Haemoglobininformation_fuer_BlutspenderInnen.pdf

Österreichisches Rotes Kreuz, ÖRK. Wer darf Blutspenden (Stand 2014). Verfügbar unter:
<https://www.rotekreuz.at/blutspende/informationen-zur-blutspende/wer-darf-blutspenden/>

Pae CU, Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Luyten P, Serretti A. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10 (10): 1561-1570.

Patterson AJ, Brown WJ, Powers JR, Roberts DC. Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Qual Life Res.* 2000; 9 (5): 491-497

Pedrazzini B, Waldvogel S, Vaucher P, Cornuz J, Heinzer R, Tissot JD, Favrat B. Prevalence of restless legs syndrome in female blood donors 1 week after blood donation. *Vox Sang* 2014; 107: 44-49

Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (6): 1585-1594

Pittori C, Buser A, Gasser UE, Sigle J, Job S, Rüesch M, Tichelli A, Infanti L. A pilot Iron Substitution Programme in female blood donors with iron deficiency without anaemia. *Vox Sanguinis* 2010; 100; 303-311

Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2010;16(3):235-249.

Psyhyrembel online. Labordaten. Verfügbar unter: https://www-1psyhyrembel-1de-10013b46v0f50.han.medunigraz.at/_/webpages---laborwerte/doc/

Rechtsinformation des Bundes (RIS), Blutspendeverordnung Österreichs in der gültigen Fassung; Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011170>

Rigas AS, Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, Thørner LW, Kotzé S, Sørensen E, Magnussen K, Rostgaard K, Erikstrup C, Ullum H. Predictors of iron levels in 14,737 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion* 2014; 54 (3): 789-796

Robert Koch-Institut (RKI). Bericht über den Erkenntnisstand zum „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS) 2015 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/C/Chron_Fatigue_Syndrom/Inhalt/CFS_Erkennntisstand_2015.pdf?__blob=publicationFile

Røsvik AS, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik RJ. Effect of iron supplementation on iron status during the first week after blood donation. *Vox Sanguinis* 2010; 98: e249-e256

Shinno H, Oka Y, Otsuki M et al. Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 522–526

Simon TL, Garry PJ, Hooper EM. Iron stores in blood donors. *JAMA*. 1981; 245 (20):2038–2043.

Simon TL. Iron, iron everywhere, but not enough to donate. *Transfusion* 2002; 42 (6): 664-665

Singh A, Chaudhary R, Sonker A, Pandey HC. Importance of donor history of restless leg syndrome and pica to asses iron deficiency. *Transfus Apher Sci* 2015

South Australia Department of Health (SADH) in cooperation with The University of Adelaide, Adelaide Western Division of General Practice, ME/CFS Society South Australia Forget ME not. Myalgic encephalopathy (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): management guidelines for general practitioners. ISBN 0 7308 9334 0 (Übersetzt von Clos R) 2004

Spencer BR, Kleinman S, Wright DJ, Glynn SA, Rye DB, Kiss JE, Mast AE, Cable RG. Restless legs syndrome, pica and iron status in blood donors. *Transf* 2013; 53(8): 1645-1652

Spencer BR. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? *Curr Opin Hematol*. 2013; 20 (6): 533-539

Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 15; 21 (4):371-377

Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index Identify Health Subjects With Subclinical Iron Deficits. *Blood* 1998; 92 (8): 2934-2939

Ulfberg J, Nyström B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Medicine* 2004; 5: 115–118

Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012; 184 (11) 1247-1254

Verdon F, Burnand B, Fallab-Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, Bischoff T, de Vevey M, Studer JP, Herzig L, Chapuis C, Tissot J, Pécoud B, Favrat B. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326 (5)

Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Cornuz J, Tissot JD, Favrat B. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC Medicine* 2012; 10 (8)

Weltgesundheitsorganisation (WHO 2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia; Verfügbar unter:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Weltgesundheitsorganisation (WHO); Blutspendefacts, Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>

White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M. PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet*. 2011; 5 (3); 377(9768): 823-36

Williams YJ, Jantke RL, Jason LA. Chronic Fatigue Syndrome: Case Definitions and Diagnostic Assessment. *NY State Psychol*. 2014; 26 (4): 41-45

Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 8: 1000–1006

Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, Winkelmann JW, Trenkwalder C, Sampaio C. Treatment of restless legs syndrome: Evidence based Review and Implications for Clinical Practice (Revised 2017). *Mov. Disorders* 2018; 00: 1-15

Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Gen* 2007; 39 (8): 1000-1006

Anhang - Projektplan

FB-OSL-04(05) Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten



Medizinische Universität Graz

(Arbeits-)Titel <i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i>	Prävalenz und Auswirkungen des Eisenmangels im Zusammenhang mit Blutspenden
Untertitel (optional)	eine Querschnittsanalyse
Konzepterstellt von: Erstellt am: Version: <i>(Erste eingereichte Versionist „01“)</i> Matrikelnummer: Studienkennzahl:	Reinprecht Cornelia 15.06.2014 V.01 0933229 0202
Betreuer/in: Institut/Klinik: Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> Zweite/r Betreuer/in: Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> MitarbeiterInnen:	Dr.in med.univ Susanne Macher Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin (UBT) susanne.macher@klinikum-graz.at Ass. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Karin Amrein, MSc. karin.amrein@medunigraz.at
Kernfrage und Zielsetzung <i>Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i> Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!	Blutspenden (sowohl Vollblut als auch Thrombozyten und Plasma) kann zu einem Eisenmangel führen. Diese Querschnittsuntersuchung soll untersuchen, wie häufig BlutspenderInnen mit einem niedrig normalen Hämoglobinwert von einem Eisenmangel betroffen sind und welche Symptome damit einhergehen. Insbesondere soll die Assoziation mit Restless-Legs-Syndrom, Fatigue und Lebensqualität und der Spendefrequenz sowie den Laborwerten (Schweregrad Eisenmangel) geprüft werden. Etwa 2-3 % der Bevölkerung nimmt an Blutspendeaktionen teil, und bis zu 30 % der BlutspenderInnen entwickeln einen iatrogenen Eisenmangel, auch gehäufte Symptome des Restless Legs Syndromes wurden schon bei BlutspenderInnen berichtet. Frauen sind auch ohne Blutspenden aus verschiedenen Gründen häufiger von einem Eisenmangel betroffen und können insbesondere im prämenopausalen Setting aufgrund der bekannten ungünstigen Auswirkungen im Rahmen einer eventuellen Schwangerschaft größeren Schaden daraus ziehen. Zudem ernähren sich viele Frauen eisenarm (vegetarisch, vegan oder sehr selten Fleisch). Daher wird auch das Geschlechterverhältnis untersucht werden.
Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen) <i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i> <i>Siehe auch unter Dokumente und Links: „Erläuternde Bemerkungen“</i>	Bei Blutspenden wird derzeit routinemässig keine Bestimmung des Eisenspiegels bzw. keine Eisensubstitution durchgeführt, jedoch werden häufig Interessierte aufgrund einer Anämie abgewiesen. Dies könnte mittelfristig zu Engpässen in der Blutversorgung führen. Bekannte unspezifische Nebenwirkungen des Eisenmangels sind Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, depressive

	Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen. Erst im fortgeschrittenen Stadium führt Eisenmangel zu einer Anämie. Die Hypothese der Studie ist, dass bei niedrig normalen Hämoglobinwerten, bei denen eine Blutspende noch erlaubt ist, häufig ein latenter Eisenmangel vorliegt, der bei gezielter Befragung auch mit Symptomen einhergehen kann.
Methodenwahl Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?	Querschnittsuntersuchung bei BlutspenderInnen mit niedrig normalem Hämoglobin zur Prävalenz. Erhebung mittels Fragebogen und Laboranalysen bei bestätigtem Eisenmangel (Ferritin ≤ 30 ng/ml)
Ethikkommissionsvotum Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“	☐ Erforderlich ☐ Nicht erforderlich ☒ Bereits vorhanden
Datenerhebung (falls zutreffend) Werden aufgrund der obengenannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)? Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.	Die Daten werden pseudonymisiert und stammen von Blut aus Blutspenden vom ÖRK im Raum Graz und Graz-Umgebung. Proben mit niedrig normalen Hämoglobinwerten (Hb) werden auf Ferritin gescreent. Aufgrund der höheren Prävalenz des Eisenmangels bei Frauen ist das Patientenkollektiv voraussichtlich überwiegend weiblich und im Alter von mind. 18 bis max. 65 Jahren.
Datenauswertung Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?	Prävalenz eines Eisenmangels bei niedrig normalen Hb-Werten (Screening) Bei Vorliegen eines Eisenmangels: Assoziation mit Restless-Legs-Syndrom, Fatigue und Lebensqualität und der Spendenfrequenz sowie den Laborwerten (Schweregrad Eisenmangel). Die statistische Auswertung wird mit deskriptiven und komparativen Methoden durchgeführt.
Zeitplan (grob strukturiert) Wann wird mit der Arbeit begonnen? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen? Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?	Erstes Treffen mit BetreuerInnen im Juni 2014 Beginn der Rekrutierung ab Juni 2014, erster Entwurf Diplomarbeit ab Juli 2014 Diese Arbeit ist Teil einer Interventionsstudie, die 2-3 Jahre laufen wird und sollte die Screening- und Baseline-Daten des ersten Jahres analysieren Die Diplomarbeit sollte daher im Herbst 2015 fertiggestellt sein.
Referenzen Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?	Übersichtsarbeit Universum Innere Medizin 01/13 Amrein K. et al.
Benötigte Ressourcen Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt? Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die LeiterIn der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.	Infrastruktur der UBT inkl. Zugang zu Progesa und Medocs für Datenerfassung

Anhang - Fragebogen

CRF_V₀

EINSCHLUSSKRITERIEN	
☐ erfüllt	• ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre • Eignung laut Gesundheitsbogen bei letzter Blutspende gegeben • Einverständniserklärung unterschrieben • Ferritin $\leq 30\mu\text{g/l}$
☐ erfüllt	
☐ erfüllt	
☐ erfüllt	
AUSSCHLUSSKRITERIEN	
☐ nicht erfüllt	• Akute Infektion • Eingeschränkte Fähigkeit, den Fragebogen auszufüllen • Eingeschränkte Fähigkeit, die Einverständniserklärung zu verstehen • Allergische Reaktion in der Vergangenheit auf Eisenpräparate • Andere, mit Müdigkeit assoziierte Erkrankung oder Medikation • Hypermenorrhoe bei Frauen • Schwangerschaft bei Frauen
☐ nicht erfüllt	
☐ nicht erfüllt	
☐ nicht erfüllt	
☐ nicht erfüllt	
☐ nicht erfüllt	
☐ nicht erfüllt	

SPENDER/IN	
NAME	
TELEFONNR.	
E-MAIL	

TIMELINE	Screening	Visite 0	Visite 1
	Tag 0	Einschluss 4-6 Wochen	8-12 Wochen
DATUM			

RANDOMISIERUNG	☐ Eisen intravenös ☐ Eisentabletten
STUDIENMEDIKATION	erhalten am __/__/____

SPENDER/IN	
Geburtsdatum	__/__/____ (dd / mm / yyyy)
Geschlecht	männlich ☐ weiblich ☐
Gewicht	____ kg
Größe	____ cm
Nikotin	Nein ☐ Ja ☐ , ____ Zigaretten/Tag andere: ____/____ Wie lange rauchen Sie schon insgesamt? ____ Jahre
ART DER SPENDE	☐ Vollblut ☐ Apherese (Bitte geben Sie an, was Sie zuletzt gespendet haben.)
Hämoglobin (Spende)	☐ Normal ☐ Erniedrigt (Anämie)

Blutspende-Anamnese:

	Ja	Nein
Haben Sie bereits mehr als einmal Blut gespendet?		
Wenn ja, wie oft haben Sie Blut gespendet?		
Plasma.....mal		
Blutplättchen.....mal		
Vollblut.....mal		
		Nein
		Ja, bis zu 2 Tage nach der Spende
		Bis eine Woche nach der Spende
		Länger als eine Woche
		Müdigkeit unabhängig von Spende
	Verspüren Sie nach einer Blutspende mehr Müdigkeit als sonst?	

Blutarmut/Eisenmangel-Anamnese - Therapie

Wenn Sie die Frage 1 mit nein beantworten, fahren Sie bitte mit Frage 2 fort.

	Ja	Nein
1. Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine Blutarmut (Anämie) festgestellt?		
1a. Wenn ja, haben Sie ein Eisenpräparat eingenommen?		

1b.	Wie lange haben Sie es eingenommen?		
	Hatten Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen?		
		Ja	Nein
1c.	Magendrücken		
1d.	Verstopfung		
1e.	Durchfall		
1f.	Hautausschlag, Juckreiz		
1g.	Andere Beschwerden:		

2.	Haben Sie brüchige Fingernägel?		
3.	Leiden Sie an verstärktem Haarausfall?		
4.	Verspüren Sie Kopfschmerzen bei Belastung?		
5.	Haben Sie <u>leicht</u> Luftnot oder Herzklopfen bei Belastung?		
6.	Verspüren Sie Schwindel insbesondere beim Aufstehen?		
7.	Haben Sie eine schmerzhafteste oder „glatte“ Zunge?		
8.	Haben Sie unerklärliche Essgelüste z.B. nach Eis, Kalk, Stärke oder Erde?		

Allgemeine Fragen

		Ja	Nein
1.	Sind bei Ihnen Allergien bekannt?		
1a.	Wenn ja, welche?		

2.	Hatten Sie in der letzten Zeit einen unerklärlichen Gewichtsverlust?		
2a.	Wenn ja, um wie viele Kilos handelt es sich?	kg	
3.	Leiden Sie wiederholt an Oberbauchschmerzen?	Ja	Nein
4.	Nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein?		
4a.	Wenn ja, welche?		

		Ja	Nein
5.	Nehmen Sie zurzeit an einer weiteren Studie teil, die mit der Einnahme von Medikamenten verbunden ist?		
6.	Ernähren Sie sich ausschließlich vegetarisch/vegan?		
7.	Wenn nicht, wie häufig essen Sie Fleisch in der Woche?		
	1-2 mal	3-4 mal	5-6 mal
			Jeden Tag
8.	Wenn ja, welche Fleischsorte(n) bevorzugen Sie?		
	Weißes Fleisch wie Geflügel	Rotes Fleisch wie Rind/Schwein	Ich esse alles

Sport

Falls Sie Frage 1 mit „Nein“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten Kategorie (RestlessLegs-Syndrom) fort.

						Ja	Nein	
1.	Treiben Sie Sport?							
2.	Wenn ja, regelmäßig?							
3.	Wie häufig:							
	Mehrmals pro Woche	1x pro Woche	2-3x pro Monat	1x pro Monat	seltener (zB. Im Urlaub)			
4.	Sie betreiben:							
	Gesundheitssport		Freizeitsport		Leistungssport			
5.	Welche Sportarten betreiben Sie?							

RestlessLegs-Syndromⁱ

Wenn Sie Frage 1 mit Nein beantworten, fahren sie bitte mit der nächsten Rubrik mit Fragen zur Lebensqualität fort.

								Ja	Nein
1.	Haben Sie Missempfindungen in Ihren Beinen, die kombiniert sind mit dem Wunsch, die Beine zu bewegen?								
2.	Treten diese Missempfindungen hauptsächlich oder nur in Ruhe auf und bessern sie sich bei Bewegung?								
3.	Sind diese Beschwerden abends oder nachts stärker als am Morgen?								
4.	Wie häufig treten diese Missempfindungen auf?								
	Seltener als einmal pro Jahr	Mindestens 1x im Jahr aber seltener als 1x im Monat	1x pro Monat	2-4 mal pro Monat	2-3 mal pro Woche	4-5 mal pro Woche	6-7 mal pro Woche		

Lebensqualitätⁱⁱ

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
1.	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Zufrieden	Sehr zufrieden
2.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
3.	Wie sehr werden Sie durch körperliche Beschwerden von notwendigen Tätigkeiten abgehalten?	5	4	3	2	1
4.	Wie dringend brauchen Sie eine medizinische Behandlung, um Ihr tägliches Leben zu bewältigen?	5	4	3	2	1
5.	Wie sehr genießen Sie das Leben?	1	2	3	4	5
6.	Für wie sinnvoll halten Sie Ihr Leben?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
7.	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8.	Wie sicher fühlen Sie sich in ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9.	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

3

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
10.	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11.	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12.	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten für Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr wenig	Kaum	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
15.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
16.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24.	Wie zufrieden sind Sie mit den Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

		Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Immer
26.	Wie oft haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst oder Depression?	5	4	3	2	1

Schlafanamneseⁱⁱⁱ

Bitte ringeln Sie jeweils die Zahl ein, die zurzeit am besten für die jeweilige Frage auf Sie zutrifft.

Wie oft im letzten Monat..	Gar nicht	1-3 Tage	4-7 Tage	8-14 Tage	15-21 Tage	22-31 Tage
1. ..hatten Sie Probleme einzuschlafen?	6	5	4	3	2	1
2. ..sind Sie mehrmals in der Nacht aufgewacht?	6	5	4	3	2	1
3. ..hatten Sie Probleme durchzuschlafen (zu frühes Aufwachen inkludiert)?	6	5	4	3	2	1
4. Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?	6	5	4	3	2	1

Fatigue^{iv}

Hier finden Sie eine Liste mit Aussagen, die beschreiben, wie sich Menschen manchmal fühlen. Bitte lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
1.	Ich habe Schwierigkeiten, mich an Dinge zu erinnern	0	1	2	3	4
2.	Ich habe Muskelschmerzen	0	1	2	3	4
3.	Ich bin unausgeglichen	0	1	2	3	4
4.	Ich habe ein Schwächegefühl in den Beinen	0	1	2	3	4

Bitte ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
5.	Ich bin gutgelaunt	0	1	2	3	4
6.	Mein Kopf fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
7.	Ich fühle mich lebenslustig	0	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich nervös	0	1	2	3	4
9.	Ich fühle mich entspannt	0	1	2	3	4
10.	Ich fühle mich ausgelaugt	0	1	2	3	4
11.	Ich bin durcheinander	0	1	2	3	4
12.	Ich bin erschöpft	0	1	2	3	4
13.	Ich fühle mich traurig	0	1	2	3	4
14.	Ich fühle mich müde	0	1	2	3	4
15.	Ich habe Probleme mit der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4
16.	Meine Arme fühlen sich schwach an	0	1	2	3	4
17.	Ich fühle mich schlapp	0	1	2	3	4
18.	Ich fühle mich lustlos	0	1	2	3	4
19.	Mir tut alles weh	0	1	2	3	4
20.	Ich kann mich nicht konzentrieren	0	1	2	3	4
21.	Ich fühle mich deprimiert	0	1	2	3	4
22.	Ich fühle mich frisch	0	1	2	3	4
23.	Ich fühle mich angespannt	0	1	2	3	4
24.	Ich fühle mich schwungvoll	0	1	2	3	4
25.	Ich mache mehr Fehler als üblich	0	1	2	3	4
26.	Mein Körper fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
27.	Ich neige zum Vergessen	0	1	2	3	4
28.	Ich bin müde	0	1	2	3	4
29.	Ich bin ruhig	0	1	2	3	4
30.	Ich fühle mich gestresst	0	1	2	3	4

CRF_V1

Datum:		
SPENDER/IN		
NAME		
Geburtsdatum	__/__/____ (dd / mm / yyyy)	
Geschlecht	männlich ☐ weiblich ☐	
ART DER SPENDE	☐ Vollblut ☐ Apherese (Bitte geben Sie an, was Sie zuletzt gespendet haben.)	
RANDOMISIERUNG	☐ Eisen intravenös ☐ Eisentabletten	
STUDIEN MEDIKATION	erhalten am __/__/____	

SPENDER/IN			
Gewicht	___ kg		
Größe	___ cm		
Nikotin	Nein ☐ Ja ☐ , ___ Zigaretten/Tag andere: _____/_____ Wie lange rauchen Sie schon insgesamt? _____ Jahre Ich habe mit dem Rauchen aufgehört: (wann?) _____ Wie lange haben Sie insgesamt geraucht? _____ Jahre		
		Ja	Nein
BLUTSPENDE	Haben Sie seit der ersten Visite bei uns Blut gespendet?		
	Wenn ja, um welche Art der Spende(n) hat es sich gehandelt? ☐ Vollblut ___ mal ☐ Apherese ___ mal		

Anämie/Eisenmangel-Therapie

Diese Fragen beziehen sich auf die Studienmedikation. Wenn Sie **Eisentabletten** eingenommen haben, beantworten Sie bitte den **Block 1** zur Eisentherapie, wenn Sie eine **Eiseninfusion** erhalten haben, beantworten Sie bitte den **Block 2** zur Eisentherapie.

Beantworten Sie bitte in beiden Fällen die weiteren Fragen im **Block 3**.

Block 1 ist nur von Spendern/-innen auszufüllen, die eine Eisentherapie in Form von Tabletten erhalten haben.

☐ Block 1			
		Ja	Nein
1.	Haben Sie die Eisentabletten generell gut vertragen?		
2.	Haben Sie die Tabletten, wie vorgeschrieben, eingenommen (tgl. 1-2 x100mg vor dem Frühstück)?		
2a.	Wenn nein, wie haben Sie sie eingenommen?		
	Anfangs wie vorgeschrieben, dann habe ich die Einnahme aber abgebrochen.		
	Habe die Tabletten nur jeden zweiten Tag eingenommen.		
	Habe die Einnahme öfters vergessen.		
	Anderes: _____ _____		
2b.	Wenn Sie die Einnahme umgestellt oder abgebrochen haben, warum geschah dies?		
	_____ _____ _____		
2c.	Wie viele Tabletten haben Sie insgesamt eingenommen (im Idealfall 100)?		Tabletten
		Ja	Nein
3.	Traten im Rahmen der Tabletteneinnahme Nebenwirkungen auf?		

3a.	Wenn ja, welche?	Völlegefühl		
	Kolikartige Bauchschmerzen			
		Übelkeit		
		Erbrechen		
		Durchfall		
		Blähungen		
		Verstopfung		
		Unwohlsein		
		Andere:		

4.	Würden Sie anderen Blutspendern eine Eisentherapie in Tablettenform empfehlen oder würden Sie im gegebenen Fall diese wieder selbst durchführen?			
4a.	Warum?			

5.	Möchten Sie noch andere Anmerkungen machen?			

Block 2 ist nur von Spender/-innen auszufüllen, die eine Eiseninfusion erhalten haben.

☐	Block 2		
		Ja	Nein
1.	Haben Sie die Eiseninfusion generell gut vertragen?		
2.	Gab es Nebenwirkungen, und wenn ja, welche?		
	Länger andauernde Schmerzen an der Einstichstelle		
	Bluterguss an der Einstichstelle		
	Entzündung/Verfärbungen an der Einstichstelle		
	Hitzegefühl		
	Kopfschmerzen		
	Schwindel		
	Übelkeit		
	Bauchschmerzen		
	Verstopfung		
	Durchfall		
	Hautausschlag/Juckreiz		
		Ja	Nein
	Veränderung der Geschmacksempfindungen		
	Blähungen		
	Erbrechen		

	Muskel-, Gelenks- und/oder Rückenschmerzen		
	Fieber		
	Schüttelfrost		
	Unwohlsein		
	Müdigkeit		
	Schmerzen im Brustkorb		
	Wasseransammlung in den Extremitäten		
	Luftnot		
	Andere: 		
2a.	Mussten Sie sich wegen der Nebenwirkungen in ärztliche Behandlung begeben?		
2b.	War eine medikamentöse Therapie der Nebenwirkungen notwendig? Wenn ja, welche?		
2c.	Wenn Nebenwirkungen auftraten, wie lange dauerten sie an? Bitte führen Sie die Nebenwirkung an und die Dauer derselben:		
3.	Würden Sie anderen Blutspendern eine Eiseninfusion empfehlen, oder würden Sie diese im gegebenen Fall bei sich wieder durchführen lassen?		
3a.	Warum? 		
4.	Möchten Sie noch andere Anmerkungen machen?		

**Allgemeine Fragen**

		Ja	Nein										
1.	Sind Sie seit der ersten Visite bei uns erkrankt?												
1a.	Wenn ja, woran?												
	----- -----												
2.	Haben Sie seit der ersten Visite bei uns neue Medikamente eingenommen?												
2a.	Wenn ja, aus welchem Grund?												
	----- -----												
2b.	Wenn ja, welche und für wie lange?												
	----- -----												
3.	Hat sich seit der ersten Visite etwas an Ihren Ernährungsgewohnheiten geändert?												
3a.	Wenn ja, was hat sich geändert?												
	----- -----												
4.	Wie häufig essen Sie Fleisch in der Woche?												
	<table border="1"><tr><td>Ich esse kein Fleisch</td><td></td><td>1-2 mal</td><td></td><td>3-4 mal</td><td></td><td>5-6 mal</td><td></td><td>Jeden Tag</td><td></td></tr></table>	Ich esse kein Fleisch		1-2 mal		3-4 mal		5-6 mal		Jeden Tag			
Ich esse kein Fleisch		1-2 mal		3-4 mal		5-6 mal		Jeden Tag					
5.	Wenn ja, welche Fleischsorte(n) bevorzugen Sie?												
	<table border="1"><tr><td>Weißes Fleisch wie Geflügel</td><td></td><td>Rotes Fleisch wie Rind/Schwein</td><td></td><td>Ich esse alles</td><td></td></tr></table>	Weißes Fleisch wie Geflügel		Rotes Fleisch wie Rind/Schwein		Ich esse alles							
Weißes Fleisch wie Geflügel		Rotes Fleisch wie Rind/Schwein		Ich esse alles									

Sport

Falls Sie Frage 1 mit „Nein“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten Kategorie (Symptome von Eisenmangel) fort

		Ja	Nein						
1.	Treiben Sie Sport?								
2.	Wenn ja, regelmäßig?								
3.	Wie häufig:								
	<table border="1"><tr><td>Mehrmals pro Woche</td><td>1x pro Woche</td><td>2-3x pro Monat</td><td>1x pro Monat</td><td>seltener (zB. Im Urlaub)</td></tr></table>	Mehrmals pro Woche	1x pro Woche	2-3x pro Monat	1x pro Monat	seltener (zB. Im Urlaub)			
Mehrmals pro Woche	1x pro Woche	2-3x pro Monat	1x pro Monat	seltener (zB. Im Urlaub)					
4.	Sie betreiben:								
	<table border="1"><tr><td>Gesundheitssport</td><td></td><td>Freizeitsport</td><td></td><td>Leistungssport</td><td></td></tr></table>	Gesundheitssport		Freizeitsport		Leistungssport			
Gesundheitssport		Freizeitsport		Leistungssport					
5.	Welche Sportarten betreiben Sie?								
	----- -----								

Symptome von Eisenmangel/Blutarmut

	Ja	Nein

1.	Leiden Sie an brüchigen Fingernägeln?		
1a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
2.	Leiden Sie an verstärktem Haarausfall?		
2a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
3.	Verspüren Sie Kopfschmerzen bei Belastung?		
3a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
4.	Haben Sie leicht Luftnot oder Herzklopfen bei Belastung?		
4a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
5.	Verspüren Sie Schwindel insbesondere beim Aufstehen?		
5a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
6.	Haben Sie eine schmerzhaft oder „glatte“ Zunge?		
6a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
7.	Haben Sie unerklärliche Essgelüste z.B. nach Eis, Kalk, Stärke oder Erde?		
7a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		

RestlessLegs-Syndrom^v

Wenn Sie Frage 1 mit Nein beantworten, fahren sie bitte mit der nächsten Rubrik mit Fragen zur Lebensqualität fort.

								Ja	Nein
1.	Haben Sie Missempfindungen in Ihren Beinen, die kombiniert sind mit dem Wunsch, die Beine zu bewegen?								
2.	Treten diese Missempfindungen hauptsächlich oder nur in Ruhe auf und bessern sie sich bei Bewegung?								
3.	Sind diese Beschwerden abends oder nachts stärker als am Morgen?								
4.	Wie häufig treten diese Missempfindungen auf?								
	Seltener als einmal pro Jahr	Mindestens 1x im Jahr aber seltener als 1x im Monat	1x pro Monat	2-4 mal pro Monat	2-3 mal pro Woche	4-5 mal pro Woche	6-7 mal pro Woche		

Lebensqualität^{vi}

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
1.	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Zufrieden	Sehr zufrieden
2.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst

3.	Wie sehr werden Sie durch körperliche Beschwerden von notwendigen Tätigkeiten abgehalten?	5	4	3	2	1
4.	Wie dringend brauchen Sie eine medizinische Behandlung, um Ihr tägliches Leben zu bewältigen?	5	4	3	2	1
		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
5.	Wie sehr genießen Sie das Leben?	1	2	3	4	5
6.	Für wie sinnvoll halten Sie Ihr Leben?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
7.	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8.	Wie sicher fühlen Sie sich in ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9.	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
10.	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11.	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12.	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten für Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr wenig	Kaum	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
15.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
16.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5

22.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
-----	--	---	---	---	---	---

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24.	Wie zufrieden sind Sie mit den Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

		Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Immer
26.	Wie oft haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst oder Depression?	5	4	3	2	1

Schlafanamnese^{vii}

Bitte ringeln Sie jeweils die Zahl ein, die zurzeit am besten für die jeweilige Frage auf Sie zutrifft.

Wie oft im letzten Monat..	Gar nicht	1-3 Tage	4-7 Tage	8-14 Tage	15-21 Tage	22-31 Tage
1. ..hatten Sie Probleme einzuschlafen?	6	5	4	3	2	1
2. ..sind Sie mehrmals in der Nacht aufgewacht?	6	5	4	3	2	1
3. ..hatten Sie Probleme durchzuschlafen (zu frühes Aufwachen inkludiert)?	6	5	4	3	2	1
4. Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?	6	5	4	3	2	1

Fatigue^{viii}

Hier finden Sie eine Liste mit Aussagen, die beschreiben, wie sich Menschen manchmal fühlen. Bitte lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
1.	Ich habe Schwierigkeiten, mich an Dinge zu erinnern	0	1	2	3	4
2.	Ich habe Muskelschmerzen	0	1	2	3	4
3.	Ich bin unausgeglichen	0	1	2	3	4
4.	Ich habe ein Schwächegefühl in den Beinen	0	1	2	3	4
5.	Ich bin gutgelaunt	0	1	2	3	4
6.	Mein Kopf fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
7.	Ich fühle mich lebenslustig	0	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich nervös	0	1	2	3	4
9.	Ich fühle mich entspannt	0	1	2	3	4

10.	Ich fühle mich vollgestopft	0	1	2	3	4
11.	Ich bin durcheinander	0	1	2	3	4
12.	Ich bin erschöpft	0	1	2	3	4
13.	Ich fühle mich traurig	0	1	2	3	4
14.	Ich fühle mich müde	0	1	2	3	4
15.	Ich habe Probleme mit der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4
16.	Meine Arme fühlen sich schwach an	0	1	2	3	4
17.	Ich fühle mich schlapp	0	1	2	3	4
18.	Ich fühle mich lustlos	0	1	2	3	4
19.	Mir tut alles weh	0	1	2	3	4
20.	Ich kann mich nicht konzentrieren	0	1	2	3	4
21.	Ich fühle mich deprimiert	0	1	2	3	4
22.	Ich fühle mich frisch	0	1	2	3	4
23.	Ich fühle mich angespannt	0	1	2	3	4
24.	Ich fühle mich schwungvoll	0	1	2	3	4
25.	Ich mache mehr Fehler als üblich	0	1	2	3	4
26.	Mein Körper fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
27.	Ich neige zum Vergessen	0	1	2	3	4
28.	Ich bin müde	0	1	2	3	4
29.	Ich bin ruhig	0	1	2	3	4
30.	Ich fühle mich gestresst	0	1	2	3	4

ⁱRLS-Kriterien (Allen RP, SleepMedicine 2003)

ⁱⁱWHOQOL_BREF für Lebensqualität (World Health Organisation)

ⁱⁱⁱJenkins Fragebogen zum Schlaf (JSQ) (Jenkins CD, J Clin Epidemiol 1988)

^{iv}The Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF)

^vRLS-Kriterien (Allen RP, SleepMedicine 2003)

^{vi}WHOQOL_BREF für Lebensqualität (World Health Organisation)

^{vii}Jenkins Fragebogen zum Schlaf (JSQ) (Jenkins CD, J Clin Epidemiol 1988)

^{viii}The Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF)