

Eisenmangel, Müdigkeit und Restless-Legs-Syndrom

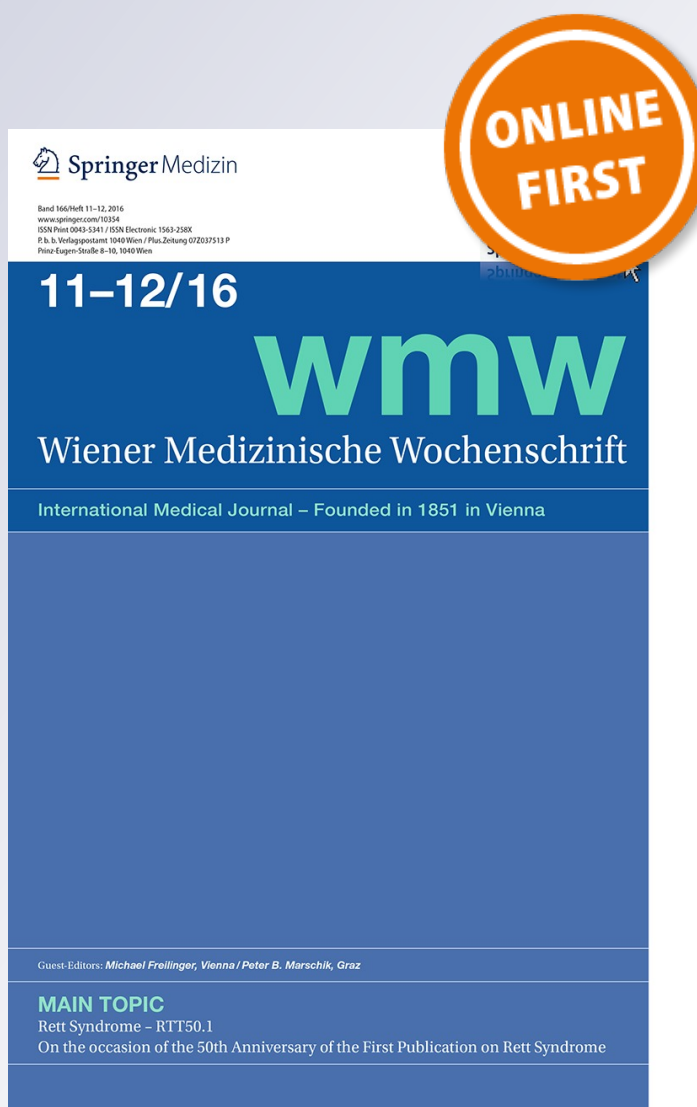
Bettina Wurzinger & Peter König

Wiener Medizinische Wochenschrift

ISSN 0043-5341

Wien Med Wochenschr

DOI 10.1007/s10354-016-0497-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Eisenmangel, Müdigkeit und Restless-Legs-Syndrom

Bettina Wurzinger · Peter König

Eingegangen: 15. März 2016 / Angenommen: 13. Juli 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Zusammenfassung Eisenmangel ohne Anämie ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem, welches oft unentdeckt bleibt. Klinisch stehen neurologische und psychopathologische Probleme wie Müdigkeit und Konzentrationsschwäche im Vordergrund, aber auch in der Entstehung von Restless-Legs-Syndrom (RLS) spielt Eisenmangel eine entscheidende Rolle.

Die genaue Pathogenese ist oft nicht bekannt, jedoch weiß man, dass Eisen an verschiedenen zentralen Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt ist. Insbesondere bei Fatigue und RLS geht man von einer reduzierten Aktivität der Tyrosinhydroxylase aus – einem zentralen eisenabhängigen Element der Dopaminsynthese – wodurch es zu Mangelzuständen kommen kann.

Im Rahmen der Therapie gilt die orale Eisengabe als Eckpfeiler der Substitutionstherapie, da sie besonders kostengünstig und sicher ist. Die parenterale Eisenbehandlung ist indiziert, falls die primäre orale Therapie nicht erfolgreich ist oder nicht toleriert wird. Zum Auffüllen der Eisenspeicher werden etwa 500–1000 mg benötigt. Diese können fraktioniert in Dosen von 200 mg (Fe-Saccharose) oder bei Fe-Carboxymaltose auch in 1–2 Einzeldosen appliziert werden. Eine Kontrolle des Ferritinspiegels sollte frühestens 8 Wochen nach der letzten parenteralen Verabreichung erfolgen.

Schlüsselwörter Eisenmangel · Müdigkeit · Restless-Legs-Syndrom

Iron deficiency, Fatigue and Restless-Legs-Syndrome

Summary Iron deficiency without anaemia is a widespread health problem that often remains undetected. In this context, neurological and psychopathological problems like fatigue and poor concentration are a major issue, but also in Restless-Legs-Syndrome (RLS) iron deficiency is a key element.

The exact pathogenesis is often unknown, however, it is known that iron is involved in several very important metabolic processes in the human body. In particular when it comes to fatigue and RLS, it's assumed that reduced activity of tyrosine hydroxylase – a central iron-dependent element of dopamine synthesis – can lead to deficiencies.

As part of the therapy, oral iron supplementation is considered to be treatment of choice since it's most cost-effective and well tolerated. Intravenous iron treatment is indicated if primary attempts were not sufficient or not tolerated. To successfully replenish iron storages, about 500–1000 mg are needed. Doses of 200 mg can be administered (iron sucrose) or 1–2 single doses as for ferric carboxymaltose. A check of ferritin-levels not earlier than 8 weeks after last administration is recommended.

Keywords Iron deficiency · Fatigue · Restless-Legs-Syndrome

Einleitung

Eisenmangel kann neben diversen körperlichen Symptomen auch neurologische bzw. psychopathologische Symptome mit sich bringen, die nicht immer einem Organsystem direkt zuzuordnen sind. Speziell zwei Erkrankungen, auf die diese Beschreibung zutreffen und die durch Eisenmangel ausgelöst werden

B. Wurzinger (✉) · P. König
Loha for Life, Med. Kompetenzzentrum Eisenmangel,
Heiligenstädterstraße 50–52, 1190 Wien, Österreich
office@lohaforlife.at

Tab. 1 Eisenabhängige zelluläre Funktionen und Proteine. Modifiziert nach, Iron sensing and signalling [13]

Funktion	Protein	Eisenträger
Sauerstofftransport	Hämoglobin, Myoglobin	Häm
Mitochondrialer Elektronentransport	Atmungskettenkomplex I–III, Ubichinonoxidoreductase Cyt-c, Cyt-c Oxidase, Cyt-c Reduktase	Eisen-Schwefel Komplex Häm
Metabolismus	Tyrosinhydroxylase, Mitochondriale Aconitase Liponsäuresynthase Xanthindehydrogenase	Eisen-Schwefel Komplex
Nucleinsäure-Metabolismus	Phosphoribosylpyrophosphat	Eisen-Schwefel Komplex
DNA Replikation	DNA Primase	Eisen-Schwefel Komplex
Zellsignale	Guanylatzyklase	Häm
Radikalproduktion	Myeloperoxydase, NO Synthase, Katalase, Peroxydasen	Häm

können, sollen im folgenden Artikel genauer betrachtet werden: **Fatigue und Restless-Legs-Syndrom.**

Fatigue – ein substanzielles Gesundheitsproblem

Chronische Müdigkeit, kurz *Fatigue*, ist ein sehr häufiges Gesundheitsproblem in der niedergelassenen Praxis und betrifft je nach Erhebung zwischen 14 und 33 % der PatientInnen [1–4]. Häufige Ursache hierfür ist Eisenmangel mit Anämie. Bis dato weniger im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen war jedoch der Eisenmangel ohne Anämie. Eine der wenigen Ausnahmen bildete eine Studie aus dem Jahr 1960. Im Rahmen dieser doppelt geblindeten plazebokontrollierten Studie bei Frauen mit Müdigkeit als Leitsymptom konnte E. Beutler nachweisen, dass bei mildem Eisenmangel ohne Anämie die ProbandInnen Eisen-tabletten ebenfalls verfügbaren Plazebotabletten vorziehen [5].

Mehr als 50 Jahre später, im Jahr 2014 befasste sich die PREFER-Studie [6] ebenfalls mit dieser Thematik. Dabei wurden 294 Frauen im reproduktionsfähigen Alter bei intakter Menstruation und nachgewiesenem Eisenmangel (Hämoglobinwert 11,5 g/dL, Serumferritinwert <50 ng/ml und gleichzeitiger Transferrinsättigung <20 %, oder Serumferritinwert von <15 ng/ml) untersucht. Diese Frauen klagten über Beschwerden, wie beispielsweise Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Restless Legs, Depression, Libidoverlust und *Fatigue*. Symptome, wie sie in der Literatur mehrfach bei Eisenmangel beschrieben wurden [7–9] und auch in der Praxis anzutreffen sind, in den USA beispielsweise bei 11–13 % der prämenopausalen Frauen (Ferritin <16 ng/ml, Hb >12 g/dL) [10], in Europa je nach Untersuchung bei 4–33 % [11] und in Frankreich bei rund 20 % der Frauen im gebärfähigen Alter (Ferritin <15 ng/ml, Hb >12 g/dL) [12]. Diese Symptome des Eisenmangels ohne Anämie lassen sich mit den eisenabhängigen Stoffwechselprozessen erklären, die gemäß Tab. 1 in praktisch allen Zellen mehr oder weniger ausgeprägt stattfinden.

Die gesamte Atmungskette ist eisenabhängig und klassischerweise gilt, dass der Sauerstofftransport immer an Eisen gekoppelt stattfindet, ob innerhalb oder

außerhalb einer Zelle. Und weil auch die Zellsignale im Spiel sind, ist auch das Gehirn betroffen, wo beispielsweise L-Tyrosin durch die eisenabhängige Tyrosinhydroxylase zu L-DOPA, dem Dopaminvorläufer, oxidiert wird. Bei Eisenmangel ist die Aktivität der Tyrosinhydroxylase reduziert und es kann zu Dopaminmangel kommen [14].

Differentialdiagnose

Das Leitsymptom Müdigkeit erfordert natürlich auch den differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Krankheiten wie Hypo- und Hyperthyreose, NNR-Insuffizienz, Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus, chronische Hepatitis, Multiple Sklerose, endogene Depression – um nur die wichtigsten zu nennen.

Therapie

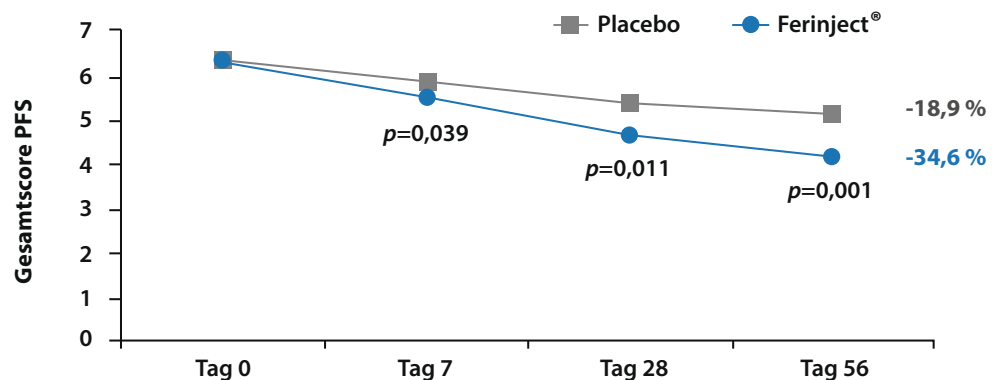
Ernährungsumstellung

Es ist prinzipiell möglich, die Eisenreserven durch alleinige Ernährungsberatung und -umstellung aufzufüllen, allerdings ist viel Geduld notwendig, und die kontinuierlichen Verluste dürfen nicht allzu groß sein. Neben vermehrten Fisch- und Fleischgerichten, Fruchtsäften und Obst ist Reduktion der Inhibitoren der Eisenresorption angezeigt: Tee, Kaffee, pflanzliche Faserstoffe, Milchprodukte und andere kalzium- und phosphatreiche Nahrungsmittel sollen nicht gleichzeitig mit den eisenhaltigen Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Für Patientinnen mit Vorbehalten gegen Tabletten oder Infusionen ist dieser Ansatz eine Option.

Orale Substitutionstherapie

Die orale Eisentherapie ist kostengünstig und sicher, und somit Eckpfeiler der Substitutionstherapie. Eine optimale Resorption erfolgt bei nüchternem Magen eine Stunde vor den Hauptmahlzeiten. Von Vorteil ist die Gegenwart von Substanzen, welche die Löslichkeit fördern wie beispielsweise Ascorbinsäure.

Abb. 1 Signifikante Verbesserung des mittleren PFS Scores bereits ab Tag 7 aus iron. medline by mediscope [16]



Unter oraler Eisentherapie kann das Ferritin als Verlaufparameter jederzeit gemessen werden. Ein fehlender Anstieg des Hämoglobins (oder Ferritins bei Eisenmangel ohne Anämie) trotz mehrwöchiger oraler Therapie sollte nach möglichen Ursachen evaluiert werden:

- unterschätzte persistierende Verluste,
- Einnahme eisenbindender Nahrungsbestandteile,
- medikamentöse Interferenzen,
- *H. pylori* – Besiedelung,
- Autoimmungastritis,
- Zöliakie,
- Compliance.

Obwohl Studien zeigen, dass mit einer oralen Eisensubstitution bei untrainierten Frauen (16 mg/Tag) die aerobe Adaptation nach einer sechswöchigen Behandlung zunahm [10] und auch Frauen mit Eisenmangel und Fatigue ohne gleichzeitige Anämie nach vier Wochen Eisensubstitution (80 mg/Tag) eine Verbesserung der Fatigue aufwiesen [15], ist die orale Eisensubstitution in der Praxis nicht sehr befriedigend. Gründe hierfür sind zum einen die eingeschränkte gastrointestinale Verträglichkeit (Übelkeit, Blähungen, Magenschmerzen, Obstipation) und zum anderen der verzögerte Wirkungseintritt gegenüber parenteraler Eisentherapie.

Erste Hinweise, dass intravenöse Eisensubstitution (4 × 200 mg Eisensaccharose in 2 Wochen) den Weg zur Reduktion der Fatigue weist, demonstrierte die FERRIM-Studie [4]. Diese Studie ist die erste, welche die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von intravenös verabreichtem Eisen zur Behandlung von Müdigkeit bei nicht anämischen Frauen mit Eisenmangel untersuchte. Dabei wurde nachgewiesen, dass das Auffüllen leerer körpereigenen Eisenspeicher durch intravenös verabreichtem Eisensaccharose die Müdigkeit bei nicht anämischen Patientinnen signifikant verbesserte.

Mit der oben erwähnten PREFER-Studie [6] wurde erstmals umfangreich anhand einer großen Studienpopulation die Wirksamkeit und Sicherheit einer einzigen intravenösen Gabe von 1000 mg Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Placebo gezeigt. Eingeschlossen wurden 294 nicht-anämische Frauen mit Eisenmangel vor der Menopause und mit schweren

Fatigue-Symptomen gemessen mit dem Piper Fatigue Score (PFS). Diese erlaubt die Selbstbeurteilung der Fatigue auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 für «keine Fatigue» steht. Die Studie wurde in Deutschland, Österreich, Schweden und der Schweiz durchgeführt und zeigt, dass 1000 mg Eisencarboxymaltose bei eisen-defizienten, nicht-anämischen Frauen die Fatigue-Symptome um mehr als ein Drittel zu verringern vermag. (Abb. 1)

Intravenöse Eisentherapie

Die Erinnerung an die schweren anaphylaktischen Zwischenfälle nach parenteraler Eisendextran Gabe wirkt bei der älteren Ärztesgeneration bis heute nach. Neue Präparate haben bei korrekter Anwendung sehr selten lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Eine klare Indikation muss also zwingend gegeben sein. Bei Eisenmangel ohne Anämie ist die Indikation bei dokumentierter Unverträglichkeit, bei Malabsorption oder ungenügender Compliance gegeben. Zum Auffüllen der Speicher werden etwa 500–1000 mg benötigt, diese können fraktioniert in Dosen von 200 mg (Fe-Saccharose) oder bei Fe-Carboxymaltose auch in 1–2 Einzeldosen appliziert werden. Eine Kontrolle des Ferritinspiegels ist erst nach 8 Wochen sinnvoll, da in den ersten Wochen nach i. v.-Gabe ein vorübergehender starker Anstieg des Serumferritins erfolgt, welcher nicht mit der Menge des Speichereisens korreliert. Weitere Gaben richten sich nach den geschätzten Verlusten oder besser nach dem Ferritinwert [17].

Oral versus parenterale Eisenmangeltherapie

Die unterschiedlichen Behandlungsarten besitzen Vor- und Nachteile. Die orale Eisensubstitution ist kostengünstig und sicher. Aufgrund der eingeschränkten gastrointestinalen Verträglichkeit und des verzögerten Wirkungseintrittes gegenüber einer parenteralen Eisentherapie ist die orale Therapieform nicht sehr befriedigend. Der wesentliche Vorteil der parenteralen Eisentherapie besteht darin, dass nahezu die gesamte Eisendosis dem Körper unmittelbar und ohne Verluste zur Verfügung steht. Daher ist die intravenöse Therapie die schnellste und bei richtiger

Gabe die verträglichste Therapieform zur Behandlung und Besserung der Müdigkeit bei Patientinnen mit Eisenmangel. Es gilt bei der Wahl der für die Patientinnen sinnvollsten Behandlungsform auch immer die Verträglichkeit der Therapie, das Ausmaß des Defizits sowie die Dringlichkeit des Ausgleiches zu berücksichtigen.

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Diese auch „Wittmaack-Ekbom-Syndrom“ genannte Erkrankung wurde in der 2. Hälfte des 17. Jahrhunderts erstmals von Theodor Wittmaack beschrieben und „Anxietas tibiaram“ genannt. Die Bezeichnung „Restless Legs“, von der sich der heutige Name ableitet, geht auf den Neurologen Karl-Axel Ekbom zurück [18].

Bei RLS kommt es zu einem Kribbeln und Ziehen in den Extremitäten, das sich bis zu schmerzhaften Zuständen steigern kann. Charakteristisch sind ein mit den Beschwerden einhergehender Bewegungsdrang sowie eine Linderung durch Aktivität. Eine tageszeitliche Veränderung der Symptome ist typisch. Besonders abends und nachts kommt es zu einer Verschlechterung, wodurch gestörte Nachtruhe zu einer häufigen Begleiterscheinung von RLS wird, unter der bis zu 70 % der Betroffenen leiden [19], RLS ist daher oft mit Fatigue gekoppelt.

Zur Prävalenz von RLS finden sich in der Literatur unterschiedliche Aussagen, was unter anderem auf die mitunter schwierige Diagnostik zurückzuführen ist. Trotz größerer Studien zu diesem Thema schwanken die Zahlen zur Prävalenz zwischen 5–15 % der Allgemeinbevölkerung, wobei die meisten Autoren von etwa 10 % ausgehen [20, 21].

Die Schwankungen ergeben sich teilweise aus unterschiedlichen Patientenpopulationen, teils durch die verwendeten diagnostischen Methoden. In bestimmten Patientengruppen kann RLS allerdings deutlich häufiger vorkommen, so fanden Allen et al. bei PatientInnen mit Eisenmangel-Anämie einen Anteil von 23,9 % [22].

Die Pathophysiologie des RLS ist bisher noch weitgehend unbekannt. Auf Grund der therapeutischen Wirksamkeit von dopaminergen und opioidergen Substanzen geht man allerdings von einer Beteiligung der entsprechenden Neurotransmittersysteme aus.

Bereits in den 50er-Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde der Zusammenhang zwischen RLS und Anämie beobachtet [18]. Arbeitsgruppen um O’Keeffe und Sun zeigten, dass erniedrigte Ferritin-Spiegel mit der Schwere von RLS korrelieren, was die Frage nach der Rolle des Eisens in der Entstehung von RLS aufwarf [23, 24].

Untersuchungen mittels transkraniellem Ultraschall zeigten eine verminderte Echogenität im Bereich der Substantia Nigra bei RLS PatientInnen gegenüber gesunden ProbandInnen [25].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Allen et al., als sie den Eisengehalt der Substantia Nigra und des Putamens Betroffener anhand von MRT Untersuchungen bestimmten [26].

Neuropathologische Untersuchungen an verstorbenen RLS PatientInnen zeigten, dass Neuromelanin enthaltende Zellen der Substantia Nigra signifikant weniger Transferrinrezeptoren an ihrer Oberfläche aufwiesen als bei gesunden Kontrollen [27].

Snyder et al. fanden außerdem vermehrt Mitochondrien in den betroffenen Zellen, was ihrer Meinung nach eine Antwort der Zellen auf verminderten Versorgung darstellte, jedoch reaktiv den Eisenmangel im Zytosol verstärkte [28].

Die Diagnostik erfolgt in erster Linie nach den klinischen Symptomen, weitere Untersuchungen wie Polysomnographie und Laboruntersuchungen dienen dem Ausschluss anderer Erkrankungen.

Aufgrund der unspezifischen und individuell unterschiedlichen Symptomatik ist die Gefahr groß, RLS zu übersehen bzw. mit anderen, ähnlichen neurologischen Erkrankungen zu verwechseln. Unter Federführung der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) sind daher diagnostische Kriterien und Therapieempfehlungen zur Orientierung veröffentlicht worden.

Diagnostisch wurden zum einen 4 essentielle Kriterien definiert, die alle gegeben sein müssen, zum anderen weitere unterstützende, die helfen, die Diagnose RLS zu sichern. Diese obligaten Kriterien, von denen keines durch andere medizinische oder verhaltensbedingte Umstände hinreichend erklärbar sein darf, sind im Einzelnen:

- Sensible Störungen wie Parästhesien, Dysästhesien, Missempfindungen, Kribbeln, Schmerzen i. d. Extremitäten, meist Waden, verbunden mit einem Bewegungsdrang der Beine, uni- oder bilateral, in der Tiefe lokalisiert.
- Auftreten und Verstärkung der Symptome in Ruhe- und in Entspannungssituationen.
- Teilweise oder vollständige Erleichterung der Symptomatik durch Bewegung,
- Tagesrhythmik mit deutlicher Zunahme der Symptomatik abends und nachts.

(Nach Trenkwalder C. im Rahmen des Iron Academy Symposium 2011) [29].

Folgende Umstände zählen zu den unterstützenden Kriterien für die Diagnose eines RLS

Familiäre Häufung. Die Prävalenz des idiopathischen RLS ist unter Angehörigen ersten Grades von RLS PatientInnen drei- bis fünfmal so hoch wie bei Personen ohne RLS. Oder: Mehr als 50 % der PatientInnen mit einem idiopathischen RLS haben eine positive Familienanamnese.

Ansprechen auf dopaminerge Therapie. Nahezu alle RLS PatientInnen zeigen einen zumindest initial po-

sitiven therapeutischen Effekt nach Gabe von L-Dopa oder niedrigen Dosen von Dopaminagonisten. Der initiale Effekt bleibt jedoch nicht immer konstant. Die Validierung eines L-DOPA Testes zeigt eine hohe Sensitivität von 88 % bei einer Spezifität von 100 % bei einem Cutt-Off-Wert von 50 % , d. h. bei einer 50 % Verbesserung wird der Test als positiv gewertet [30].

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements in Sleep – PLMS). Diese treten mit einer Häufigkeit von >5/Stunde bei mindestens 85 % der erwachsenen RLS PatientInnen auf. PLMS können jedoch auch im Rahmen anderer Erkrankungen oder in bis zu 60 % bei Gesunden in höherem Lebensalter vorkommen. Bei gesunden Kindern sind PLMS nicht so häufig wie bei Erwachsenen.

(Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Restless Legs Syndrom [RLS] und Periodic Limb Movement Disorder [PLMD]).

Anhand dieser Kriterien wird verständlich, dass sich die Diagnose eines RLS oft schwierig gestaltet und Betroffene teils einen langen Weg mit mehreren Konsultationen bis zur endgültigen Diagnose durchlaufen.

Im Auftrag der IRLSSG wurden Therapieempfehlungen erarbeitet und mehrere Medikamente hinsichtlich ihrer Langzeiteffizienz verglichen [31]. Die Ergebnisse stützen sich auf die Auswertung von 61 Studien verschiedener Autoren, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden.

Zusammenfassend richtet sich die Therapie nach den individuellen klinischen Aspekten, wie Ausprägung des Bewegungsdrangs und des Leidensdrucks der Betroffenen. In den meisten Fällen, in denen eine medikamentöse Therapie nötig wird, haben sich L-DOPA bzw. Dopaminagonisten bewährt und sind hier die erste Wahl.

Es wird jedoch empfohlen, neben den idiopathischen Formen von RLS mit familiärer Häufung, sekundäre Formen, die mit Eisenmangel, Urämie oder Schwangerschaft assoziiert sind, besonders zu berücksichtigen. In diesen Fällen sollte, wenn möglich, die zugrundeliegende Ursache behandelt werden. Im Falle eines gesicherten Eisenmangels richtet sich die Therapie primär nach den etablierten Standards wie oben beschrieben.

Eine schwere Komplikation der RLS-Therapie ist die sogenannte Augmentation, bei der es im Verlauf der Behandlung zu einer medikamentös induzierten Verstärkung der Symptomatik kommt. Diese Nebenwirkung tritt besonders bei L-DOPA und Dopaminagonisten unter Langzeitbehandlung auf. Je nach Schwere der Augmentation kann ein Umstieg auf andere Präparate bis hin zum Aussetzen der Therapie notwendig sein.

Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht restlos geklärt, jedoch fanden Trenkwalder et al. retrospektiv in einer Vergleichsstudie zwischen Cabergoline und Levodopa, dass niedrige Ferritin Werte gehäuft

mit Augmentation einhergehen. Sie warfen daher die Frage auf, ob das Ferritin-Level als ein Risiko Prädiktor für diese gefürchtete Komplikation geeignet sei [32].

Aus diesem Grund sollten bei RLS PatientInnen die Eisenspeicher immer gefüllt bleiben. Garcia-Borreguero et al. empfehlen in ihren Guidelines gegen das Risiko einer Augmentation bei Ferritin Werten kleiner 75 mg/L eine orale Eisensubstitution [31].

Es gibt zur Zeit keine genauen Richtwerte für Ferritin bei RLS PatientInnen. Werte von >100 mg/L wurden vorgeschlagen, allerdings liegen noch keine Studien vor, die die Wirksamkeit dieser Maßnahme belegen. Lediglich bei PatientInnen mit niedrigen Ferritin Werten konnte eine Verbesserung der RLS-Symptomatik unter intravenöser Eisengabe gezeigt werden [33]. Um das Risiko einer Augmentation zu minimieren, scheint eine enge Überwachung und ggf. Substitution der Eisenspiegel mit Zielwerten >100 mg/L jedoch sinnvoll, wie eine Vergleichsstudie von Trenkwalder et al. nahelegt [32].

Ausblicke

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Eisenmangel ohne Anämie eine klinische Realität ist. Obwohl in den letzten Jahren die Erkenntnisse vor allem über Eisenmangel assoziierte neurologische bzw. psychopathologische Symptome stark zugenommen haben, sind immer noch grundlegende Fragen offen. Es ist davon auszugehen, dass die Eisenkonzentration im ZNS unter anderem über den Dopaminstoffwechsel für den Verlauf genannter Erkrankungen von Bedeutung ist.

Weitere Untersuchungen der Transportmechanismen des Eisen über die Blut-Hirn-Schranke, ihrer genetischen Variabilität und damit ihrer Effektivität könnten helfen, das Verständnis der Pathogenese von Krankheiten wie RLS zu verbessern.

Mit weiteren Erkenntnissen auf diesem Gebiet wäre es nicht nur möglich, die Indikation zur Behandlung eines Eisenmangels genauer zu stellen, sondern auch einzelne Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Eisensubstitution am meisten profitieren.

Interessenkonflikt B. Wurzinger und P. König geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, Ware NC, Lee J, Thoyer E, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med.* 1993;153(24):2759–65.
2. Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med.* 1992;7(3):276–86.
3. Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdorff AD. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150(8):1685–9.

4. Krayenbuehl P-A, 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):3222–7.
5. Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med*. 1960;52:378–94.
6. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94217.
7. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):599–610.
8. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190–7.
9. Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, Krayenbühl PA, Kapanci C, von Orelli F. Diagnosis and treatment of iron deficiency without anaemia. *Praxis*. 2009;98(24):1445–51.
10. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):734–42.
11. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):537–45.
12. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants*. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(6):383–8.
13. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut*. 2012;61(6):933–52.
14. Meyer-Klaucke W, Winkler H, Schünemann V, Trautwein AX, Nolting HF, Haavik Mössbauer J. electron-paramagnetic-resonance and X-ray-absorption fine-structure studies of the iron environment in recombinant human tyrosine hydroxylase. *Eur J Biochem*. 1996;241(2):432–9.
15. Verdon F, Burnand B, C-LF S, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7399):1124.
16. http://www.iron.medline.ch/Eisenplattform/signifikante_verbesserung_102.jpg. Originalquelle: Favrat B, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94217.
17. Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heißes Eisen? *Schweiz Med Forum*. 2009;915(299):16294–9.
18. Mathis J. Restless legs und nächtlicher Myoklonus. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1999;150(4):176–88.
19. Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster K, Peglau I, Mayer G, Klotsche J, et al. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2009;10(3):295–305.
20. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):196–202.
21. 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(3):237–46.
22. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(4):261–4.
23. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*. 1994;23(3):200–3.
24. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*. 1998;21(4):371–7.
25. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2005;58(4):630–4.
26. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263–5.
27. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61(3):304–9.
28. Snyder AM, Wang X, Patton SM, Arosio P, Levi S, Earley CJ, et al. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(11):1193–9.
29. http://www.iron.medline.ch/Eisenplattform/d_trenkwalder_207.pdf.
30. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the ‘L-DOPA test’ for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2006;21:1333–9.
31. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(7):675–84.
32. Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med*. 2008;9(5):572–4.
33. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009;24(10):1445–52.