

Organmanifestation und subjektive Schlafqualität bei Sarkoidose

Organ Manifestation and Subjective Sleep Quality in Sarcoidosis

Autoren

A. Bosse-Henck¹, H. Wirtz¹, A. Hinz²

Institute

¹ Department für Innere Medizin, Abteilung Pneumologie, Universität Leipzig

² Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universität Leipzig

eingereicht 18.12.2015

akzeptiert 4.1.2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-100554>
 Online-Publikation: 19.2.2016
 Pneumologie 2016; 70: 522–529
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andrea Bosse-Henck
 Department für Innere Medizin,
 Abteilung Pneumologie/
 Schlaflabor
 Liebigstraße 20
 04103 Leipzig
 Andrea.Bosse-Henck@medizin.
 uni-leipzig.de

Zusammenfassung



Ziel der Studie: Schlafstörungen treten bei Sarkoidosepatienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. In einer großen Gruppe von Sarkoidosepatienten wurde untersucht, welchen Einfluss die Organbeteiligung auf die subjektive Schlafqualität hat.

Methodik: In Zusammenarbeit mit der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung konnten 1197 Sarkoidosepatienten mit einem speziell entwickelten Fragebogen, in den auch der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) integriert war, untersucht werden.

Ergebnisse: 91% hatten eine Lungenbeteiligung, 65% eine extrapulmonale Sarkoidose. Bei 61% waren mindestens 2 Organe involviert. Mit steigender Organbeteiligung verschlechterte sich die subjektive Schlafqualität im PSQI signifikant ($p < 0,001$), und die Prävalenzen von anamnestisch bekannter Schlaf-Apnoe ($p < 0,005$) und Restless legs Syndrom (RLS), der Frauenanteil und die Begleiterkrankungen (alle $p < 0,001$) nahmen zu. Bei Beteiligung von Knochen, Muskeln, Nerven, Nieren oder Herz erreichten $\geq 33\%$ einen PSQI-Wert > 10 .

Schlussfolgerung: Bei Sarkoidosepatienten mit Beteiligung von mindestens 2 Organen sollte eine Evaluation des Schlafverhaltens einschließlich Diagnostik von RLS und Schlaf-Apnoe erfolgen.

Einleitung



Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung mit unklarer Ätiologie. Geschlecht, Alter, Ethnie sowie geographische Besonderheiten beeinflussen das Auftreten der Erkrankung. In Deutschland beträgt die Inzidenz für Sarkoidose 10 pro 100 000 Einwohner und Jahr [1]. Bei über 90% der an Sarkoidose erkrankten Patienten besteht eine Beteiligung der Lunge, prinzipiell

Abstract



Background: Sleep disturbances are more common among sarcoidosis patients than in the general population. The influence of organ involvement on the subjective sleep quality was investigated in a large group of sarcoidosis patients.

Methods: In collaboration with the German Sarcoidosis Association, 1197 sarcoidosis patients were examined with a specially developed questionnaire with the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) integrated into it.

Results: 91% had pulmonary involvement, 65% extra-pulmonary sarcoidosis. In 61%, two or more organs were involved. Subjective sleep quality in PSQI declined significantly ($p < 0.001$) with the increase in the number of organs involved; there was a significant increase in the prevalence of known sleep apnea ($p < 0.005$), restless legs syndrome (RLS), percentage of women and comorbidities (all $p < 0.001$). In at least 33% of patients with bone, muscle, nerve, kidney or heart involvement, the PSQI scores were > 10 .

Conclusions: In sarcoidosis patients with involvement of at least 2 organs, sleeping behaviour that includes RLS and sleep apnea should be evaluated.

können jedoch alle Organe betroffen sein. Anzahl und Kombination der involvierten Organe ist sehr unterschiedlich, sodass ein facettenreiches Krankheitsbild resultiert, bei dem kein Fall dem anderen gleicht. Neben der Lunge kommt es häufiger zum Befall von Haut (9–37%), Augen (29%), Lymphknoten (8 bis 37%) und Leber (11,5 bis 30%). Die Prävalenz der selteneren extrapulmonalen Manifestationen wie z.B. Niere, Knochen, Muskeln, Nerven und Herz reicht von 2 bis 10%,

maximal 25% [2–10]. Sowohl Insomnien in Form von Ein- und Durchschlafstörungen als auch primäre Schlafstörungen wie z. B. Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) und Restless legs Syndrom (RLS) können der Grund für eine schlechte subjektive Schlafqualität sein. Als Folge des nicht erholsamen Nachtschlafes kommt es tagsüber zu Schläfrigkeit oder Müdigkeit (Fatigue) mit deutlicher Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität. Schlafstörungen treten bei Sarkoidose häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Turner [11] beschrieb eine Prävalenz von 17% für ein SAS bei Sarkoidosepatienten, in der Normalbevölkerung wurde eine Prävalenz von 2–4% für Schlaf-Apnoe ermittelt [12]. Ebenso gibt es Berichte über eine erhöhte Inzidenz von RLS bei Sarkoidose [13]. Eine Erkrankung der kleinen autonomen Nervenfasern, die auch durch eine chronische Sarkoidose verursacht werden kann [14], wird als eine wichtige Ursache für ein Restless legs Syndrom bei Sarkoidose angesehen [15], gilt aber allgemein noch als unterdiagnostiziert. In einer vorangegangenen Arbeit über den Schlaf bei Sarkoidose [16] wurden von uns Prävalenzen für eine anamnestic bekannte Schlaf-Apnoe von 8,7% und für ein RLS von 15,7% gefunden. Die RLS-Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt bei 3,9% bis 14,3% [17]. Gleichzeitig konnte für die Gesamtgruppe der Sarkoidosepatienten mit Hilfe des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) eine Prävalenz für eine schlechte subjektive Schlafqualität von 67% (PSQI – Summenwert >5) ermittelt werden, während in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 32% nachweisbar war [18]. Schlafstörungen im Sinne von Ein- und Durchschlafstörungen treten bei Patienten mit Organerkrankungen wie z. B. Rheuma, COPD oder Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems häufiger als bei anderen Erkrankungen auf [19–21]. Somit wäre zu erwarten, dass sich auch Sarkoidosepatienten mit unterschiedlichem Organbefallsmuster in ihrem Schlafverhalten unterscheiden.

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob es einen Zusammenhang zwischen der Organmanifestation bei Sarkoidose und der subjektiven Schlafqualität gibt.

Ziel der Studie ist es,

1. die Organbeteiligungen in einer großen Population von Sarkoidosepatienten durch Bildung von Organgruppen detailliert zu beschreiben und diese hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Faktoren miteinander zu vergleichen,
2. die subjektive Schlafqualität im PSQI für die Organgruppen und in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organe zu analysieren und die Prävalenzen für das Vorhandensein einer schlechten subjektiven Schlafqualität zu bestimmen,
3. die Prävalenz von anamnestic berichteter Schlaf-Apnoe und eines RLS sowie deren Einfluss auf die Schlafqualität in den verschiedenen Organgruppen und in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organe zu ermitteln.

Methoden



Fragebogen und Untersuchungsablauf

Die Studie erfolgte 2009 in Zusammenarbeit mit der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung e.V. Dabei erhielten alle Mitglieder gemeinsam mit der Mitgliederzeitung einen speziell entwickelten Fragebogen zugeschickt. In diesem Fragebogen sollten Angaben zu den befallenen Organen, zur Therapie und zu Begleiterkrankungen gemacht werden, und es war neben der MRC-Dyspnoe-Skala [22] zusätzlich der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) integriert, der zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität dient [23]. 1270 Mitglieder (31%) haben den Fragebogen mit der Ein-

verständniserklärung an die Geschäftsstelle der Sarkoidosevereinigung zurückgeschickt. 73 Fragebögen wurden wegen verschiedener Mängel nicht in die Untersuchung einbezogen, sodass schließlich 1197 vollständig ausgefüllte und pseudonymisierte Fragebögen ausgewertet werden konnten. Die Ethikkommission der Universität Leipzig hat die Studie begutachtet und genehmigt.

Charakterisierung der Patientengruppe

Es nahmen 783 weibliche (65,4%) und 414 männliche Sarkoidosepatienten im Alter von 54 ± 11 Jahren mit einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 13 Jahren an der Untersuchung teil. Ca. 80% der Sarkoidosepatienten waren zwischen 41 und 70 Jahre alt, 950 Patienten (79,4%) lebten mit einem Partner zusammen.

Statistik

Der Einfluss von primären Schlafstörungen, der Anzahl involvierter Organe und der Begleiterkrankungen auf die subjektive Schlafqualität wurde mit Hilfe von ANOVAs untersucht. Die Vergleiche der Mittelwerte für die primären Schlafstörungen sowie Alter und subjektive Schlafqualität erfolgten mit dem T-Test. Beim Vergleich der Gruppen mit alleiniger Lungenbeteiligung und Knochenbeteiligung wurden die kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test getestet. Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem SPSS Version 17, das Signifikanzkriterium wurde bei 0,05 gesetzt.

Ergebnisse



Bildung von Patientengruppen anhand der Organbeteiligung

Eine Lungenbeteiligung wurde von 90,7% der Patienten angegeben, Haut (24,5%), Lymphknoten (20,8%), Augen (16%) und Leber (11,8%) waren ebenfalls häufiger befallen (vgl. **Tab. 1**). Eine Beteiligung von Muskeln, Nerven, Knochen, Herz und Nieren trat eher selten auf. Bei 16% der Sarkoidosepatienten bestanden noch weitere Lokalisationen. Mehrfachnennungen waren möglich. Als Gruppenkriterium wurden die im Fragebogen als Antwortmöglichkeit vorgegebenen Organe genutzt. 61% der Sarkoidosepatienten mussten mehreren Organgruppen zugeordnet werden. Dabei gaben 28% der befragten Patienten eine Beteiligung von 2 Organen, 17% eine Beteiligung von 3 Organen und 8% eine Beteiligung von 4 Organen an. Fünf Organe waren bei 4% aller Sarkoidosepatienten involviert, 6 Organe bei 2%. Maximal waren bei einem Patienten 11 Organe betroffen. **Tab. 1** beschreibt den systemischen Charakter der Sarkoidose, da sich in den gebildeten Organgruppen (außer der Gruppe mit alleiniger Lungenbeteiligung) eine Beteiligung aller anderen Organe nachweisen lässt – wenn auch in unterschiedlichen Häufigkeiten. Bei den Patienten mit Knochenbefall besteht z. B. bei 20% eine Herz-beteiligung, während in den anderen Organgruppen die Herz-beteiligung niedriger ist. Gleichzeitig liegt aber bei 21% auch ein Befall des Nervensystems vor, welcher nur in der Gruppe mit Muskelbeteiligung noch höher ist (38%).

Vergleich der Organgruppen hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Faktoren

Die deskriptiven Daten für die 12 Organgruppen und die Gesamtgruppe werden in **Tab. 2** zusammengefasst. Patienten mit Knochen- und Herz-beteiligung haben mit durchschnittlich 15 Jahren die längste Krankheitsdauer, während Patienten mit Lymphkno-

Tab. 1 Organbeteiligungen in den 12 Patientengruppen im Vergleich mit der Gesamtgruppe der Sarkoidosepatienten.

| Organsystem | Lunge allein | Lunge kombiniert | Lymphknoten | Haut | Auge | Knochen | Muskeln | Nervensystem | Herz | Leber | Niere | Sonstige Organe | Gesamtgruppe |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Patienten pro Gruppe | N = 413 | N = 673 | N = 249 | N = 293 | N = 191 | N = 105 | N = 113 | N = 108 | N = 95 | N = 141 | N = 60 | N = 191 | N = 1197 |
| Organbeteiligung | | | | | | | | | | | | | |
| Lunge | 413 (100%) | 673 (100%) | 219 (88,0%) | 259 (88,4%) | 172 (90,1%) | 96 (91,4%) | 100 (88,5%) | 91 (84,3%) | 87 (91,6%) | 124 (87,9%) | 54 (90,0%) | 161 (84,3%) | 1086 (90,7%) |
| Lymphknoten | | 219 (32,5%) | 249 (100%) | 72 (24,6%) | 60 (31,4%) | 23 (21,9%) | 28 (24,8%) | 26 (24,1%) | 26 (27,4%) | 43 (30,5%) | 19 (31,5%) | 58 (30,4%) | 249 (20,8%) |
| Haut | | 259 (38,5%) | 72 (28,9%) | 293 (100%) | 76 (39,8%) | 50 (47,6%) | 51 (45,1%) | 37 (34,3%) | 30 (31,6%) | 49 (34,8%) | 27 (45,0%) | 55 (28,8%) | 293 (24,5%) |
| Auge | | 172 (25,6%) | 60 (24,1%) | 76 (25,9%) | 191 (100%) | 35 (33,3%) | 34 (30,1%) | 32 (29,6%) | 25 (26,3%) | 27 (19,1%) | 19 (31,7%) | 41 (21,5%) | 191 (16,0%) |
| Knochen | | 96 (14,3%) | 23 (9,2%) | 50 (17,1%) | 35 (18,3%) | 105 (100%) | 49 (43,4%) | 22 (20,4%) | 21 (22,1%) | 16 (11,3%) | 13 (21,7%) | 21 (11,0%) | 105 (8,8%) |
| Muskeln | | 100 (14,9%) | 28 (11,2%) | 51 (17,4%) | 34 (17,8%) | 49 (46,7%) | 113 (100%) | 43 (39,8%) | 19 (20,0%) | 23 (16,3%) | 13 (21,7%) | 25 (13,1%) | 113 (9,4%) |
| Nerven | | 91 (13,5%) | 26 (10,4%) | 37 (12,6%) | 32 (16,8%) | 22 (21,0%) | 43 (38,1%) | 108 (100%) | 14 (14,7%) | 19 (13,5%) | 7 (11,7%) | 24 (12,6%) | 108 (9,0%) |
| Herz | | 87 (12,9%) | 26 (10,4%) | 30 (10,2%) | 25 (13,1%) | 21 (20,0%) | 19 (16,8%) | 14 (13,0%) | 95 (100%) | 20 (14,2%) | 9 (15,0%) | 19 (9,9%) | 95 (7,9%) |
| Leber | | 124 (18,4%) | 43 (17,3%) | 49 (16,7%) | 27 (14,1%) | 16 (15,2%) | 23 (20,4%) | 19 (17,6%) | 20 (21,1%) | 141 (100%) | 21 (35,0%) | 48 (25,1%) | 141 (11,8%) |
| Niere | | 54 (8,0%) | 19 (7,6%) | 27 (9,2%) | 19 (9,9%) | 13 (12,4%) | 13 (11,5%) | 7 (6,5%) | 9 (9,5%) | 21 (14,9%) | 60 (100%) | 18 (9,4%) | 60 (5,0%) |
| Sonstige Organe | | 161 (23,9%) | 58 (23,3%) | 55 (18,8%) | 41 (21,5%) | 21 (20,0%) | 25 (22,1%) | 24 (22,2%) | 19 (20,0%) | 48 (34,0%) | 18 (30,0%) | 191 (100%) | 191 (16,0%) |
| Summe der betroffenen Organe (M ± SD) | 1,0 ± 0,0 | 3,0 ± 1,3 | 3,3 ± 1,6 | 3,4 ± 1,6 | 3,7 ± 1,6 | 4,3 ± 1,7 | 4,4 ± 1,8 | 3,9 ± 1,9 | 3,8 ± 1,8 | 3,8 ± 1,7 | 4,3 ± 1,9 | 3,5 ± 1,7 | 2,2 ± 1,4 |

tenbefall durchschnittlich nur 10 Jahre erkrankt sind. In den Gruppen mit Befall von Knochen, Muskeln, Nerven und Nieren wurde ca. jeder 2. Patient berentet, in der Gruppe mit Herzbeteiligung sogar 62%. Mindestens die Hälfte aller Sarkoidosepatienten mit Knochen-, Muskel- und Nierenbeteiligung leidet zusätzlich an einer arteriellen Hypertonie, bei ca. 20% dieser Patientengruppen besteht ein Diabetes mellitus. Die längste Dauer einer Kortisontherapie erreichen die Patienten mit Herzbefall (durchschnittlich 8 Jahre), während in der Gruppe mit Nierenbeteiligung 75% aller Patienten zum Befragungszeitpunkt mit Kortisontherapie behandelt werden.

Prävalenz einer subjektiv schlechten Schlafqualität (PSQI > 5) in den Organgruppen

Die Patienten in allen Organgruppen mit Beteiligung von mehr als 1 Organ schlafen schlechter als die Gesamtgruppe (Abb. 1). Je mehr Organe von der Sarkoidose befallen sind, desto schlechter wird die subjektive Schlafqualität. Bei der Befundinterpretation muss das Vorhandensein einer weiblichen Prädisposition für eine Insomnie berücksichtigt werden, die in vielen Studien bestätigt wurde [24]. Der Frauenanteil steigt von 69% bei Beteiligung eines Organes auf 74% bei Beteiligung von mindestens 4 Organen und nimmt bei Befall von Haut, Muskeln, sonstigen Organen (77%), Nieren (79%) und Knochen (82%) weiter zu.

Prävalenz von primären Schlafstörungen in den Organgruppen und subjektive Schlafqualität

Sämtliche Ergebnisse für die subjektive Schlafqualität im PSQI sind in Tab. 3 aufgeführt. Eine Kombination von hohen Prävalenzen für ein RLS (≥ 25%) sowie für ein SAS (≥ 14%) fand sich in den Gruppen mit Beteiligung von Knochen, Muskeln und Nerven. Bei Nierenbeteiligung besteht mit 28,3% eine hohe RLS-Prävalenz, aber die Prävalenz für Schlaf-Apnoe liegt unter dem Durchschnitt der Gesamtgruppe. Werden alle Patienten mit Beteiligung eines Organes mit den Patienten mit Befall von mindestens 4 Organen verglichen, so steigt die Prävalenz für das Vorhandensein eines RLS von 12,2% auf 26,2% an, bei SAS von 7,5% auf 12%. Alle Sarkoidosepatienten ohne eine primäre Schlafstörung in der Anamnese erreichen einen durchschnittlichen PSQI-Gesamtwert von 7,3 Punkten, während die 186 Patienten mit RLS (M=9,8) und die 104 Patienten mit SAS (M=8,6) signifikant schlechter schlafen (RLS p<0,001; SAS p<0,01). Dieser Trend setzt sich auch in den Organgruppen fort.

Die Patienten wurden in Tab. 3 anhand des erreichten PSQI-Summenwertes 3 Gruppen zugeordnet. PSQI-Werte > 10 weisen auf einen so stark gestörten Schlaf hin, wie er in anderen Studien bei Patienten mit der Diagnose Insomnie gefunden wurde [25]. In den Gruppen mit Knochen- und Muskelbeteiligung finden sich die meisten Patienten mit Schlafstörungen vom Schweregrad einer Insomnie (38–39%). Bei Befall von mindestens 4 Organen hat ein Drittel aller Patienten eine sehr schlechte Schlafqualität (PSQI > 10). Beim Vorhandensein eines RLS oder eines SAS verschlechtert sich die subjektive Schlafqualität bei Patienten mit Herz-, Knochen- und Nierenbeteiligung so stark, dass sie dann zur Gruppe der Insomnierer gehören. Bei Augen- und Nierenbeteiligung trifft das nur für das RLS als Komorbidität zu.

Tab. 2 Soziodemografische und klinische Daten für die Gesamtgruppe der Sarkoidosepatienten und die 12 Organgruppen.

| Organsystem Gruppe | Lunge allein | Lunge kombiniert | Lymphknoten | Haut | Auge | Knochen | Muskeln | Nervensystem | Herz | Leber | Niere | Sonstige Organe | Gesamtgruppe |
|--|--------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|--------------|
| Pro Gruppe | N=413 | N=673 | N=249 | N=293 | N=191 | N=105 | N=113 | N=108 | N=95 | N=141 | N=60 | N=191 | N=1197 |
| Geschlecht | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Männer | 160 (39%) | 237 (35%) | 88 (35%) | 76 (26%) | 57 (30%) | 22 (21%) | 27 (24%) | 37 (34%) | 34 (36%) | 51 (36%) | 18 (30%) | 48 (25%) | 414 (34,6%) |
| Frauen | 253 (61%) | 436 (65%) | 161 (65%) | 217 (74%) | 134 (70%) | 83 (79%) | 86 (76%) | 71 (66%) | 61 (64%) | 90 (64%) | 42 (70%) | 143 (75%) | 783 (65,4%) |
| Alter (M ± SD) in Jahren | 54,5 ± 11,4 | 54,1 ± 11,4 | 51,6 ± 11,6 | 54,8 ± 11,3 | 56,9 ± 12,4 | 56,1 ± 11,3 | 56,6 ± 11 | 55,0 ± 11,7 | 58,1 ± 11,0 | 55,6 ± 10,9 | 58,0 ± 11,6 | 52,3 ± 11,5 | 54,3 ± 11,6 |
| BMI (M ± SD) | 27,0 ± 5,2 | 27,8 ± 5,9 | 27,5 ± 5,7 | 28,9 ± 6,5 | 27,7 ± 5,2 | 28,2 ± 6,6 | 28,3 ± 5,4 | 28,2 ± 6,2 | 28,1 ± 5,6 | 27,3 ± 5,2 | 27,2 ± 4,9 | 27,5 ± 5,9 | 27,6 ± 5,7 |
| Arbeitsstatus | | | | | | | | | | | | | |
| Vollzeit | 156 (38%) | 221 (33%) | 101 (41%) | 89 (30%) | 52 (27%) | 29 (28%) | 29 (26%) | 22 (20%) | 16 (17%) | 40 (28%) | 10 (17%) | 63 (33%) | 412 (34,4%) |
| Teilzeit | 78 (19%) | 120 (18%) | 49 (20%) | 57 (20%) | 30 (16%) | 17 (16%) | 13 (11%) | 20 (19%) | 10 (11%) | 32 (23%) | 10 (17%) | 40 (21%) | 222 (18,6%) |
| arbeitslos | 18 (4%) | 44 (6%) | 15 (6%) | 19 (6%) | 10 (5%) | 6 (6%) | 13 (11%) | 9 (8%) | 8 (8%) | 10 (7%) | 5 (8%) | 21 (11%) | 66 (5,5%) |
| Rentner | 143 (35%) | 267 (40%) | 73 (29%) | 124 (42%) | 90 (47%) | 51 (49%) | 57 (50%) | 54 (50%) | 59 (62%) | 57 (40%) | 34 (57%) | 61 (32%) | 456 (38,1%) |
| K.A. | 18 (4%) | 21 (3%) | 11 (4%) | 4 (1%) | 9 (5%) | 2 (2%) | 1 (1%) | 3 (3%) | 2 (2%) | 2 (1%) | 1 (2%) | 6 (3%) | 41 (3,4%) |
| Krankheitsdauer (M ± SD) in Jahren | 13,7 ± 11,1 | 12,7 ± 10,6 | 10,1 ± 10,0 | 13,6 ± 10,7 | 13,8 ± 10,7 | 14,6 ± 12,3 | 13,2 ± 10,7 | 12,9 ± 11,1 | 14,9 ± 11,7 | 14,3 ± 11,1 | 13,4 ± 13,2 | 12 ± 9,6 | 12,8 ± 10,6 |
| Histologie vorhanden | 345 (83%) | 593 (88%) | 229 (92%) | 255 (87%) | 160 (84%) | 89 (85%) | 96 (85%) | 90 (83%) | 79 (83%) | 131 (93%) | 52 (87%) | 163 (85%) | 1027 (85,8%) |
| Therapie aktuell | | | | | | | | | | | | | |
| Kortison | 157 (38%) | 335 (50%) | 112 (45%) | 135 (46%) | 112 (59%) | 57 (54%) | 69 (61%) | 64 (59%) | 58 (61%) | 75 (53%) | 45 (75%) | 108 (56%) | 542 (45,3%) |
| Imurek | 12 (3%) | 40 (6%) | 11 (4%) | 14 (5%) | 8 (4%) | 10 (9%) | 12 (11%) | 11 (10%) | 8 (8%) | 5 (3%) | 2 (3%) | 15 (8%) | 60 (5,0%) |
| MTX | 7 (2%) | 23 (3%) | 9 (4%) | 10 (3%) | 7 (4%) | 7 (7%) | 4 (3%) | 7 (6%) | 3 (3%) | 7 (5%) | 1 (2%) | 14 (7%) | 34 (2,8%) |
| Sauerstoff (LOT) | 22 (5%) | 30 (4%) | 10 (4%) | 11 (4%) | 9 (5%) | 7 (7%) | 6 (5%) | 4 (4%) | 6 (6%) | 2 (1%) | 2 (3%) | 7 (4%) | 52 (4,3%) |
| Kortisontherapie (M ± SD) in Jahren | 5,6 ± 6,7 | 5,9 ± 6,8 | 4,6 ± 6,1 | 5,7 ± 6,2 | 6,9 ± 7,1 | 6,5 ± 7,3 | 6,3 ± 6,8 | 6,2 ± 6,2 | 7,8 ± 7,9 | 6,9 ± 7,0 | 7,0 ± 7,8 | 5,8 ± 6,2 | 5,7 ± 6,6 |
| Begleiterkrankungen | | | | | | | | | | | | | |
| Arterielle Hypertonie | 134 (32%) | 275 (41%) | 95 (38%) | 127 (43%) | 74 (39%) | 55 (52%) | 56 (50%) | 48 (44%) | 46 (48%) | 67 (47%) | 33 (55%) | 76 (40%) | 452 (37,8%) |
| Diabetes mellitus | 34 (8%) | 80 (12%) | 22 (9%) | 41 (14%) | 29 (15%) | 20 (19%) | 24 (21%) | 15 (14%) | 17 (18%) | 25 (18%) | 12 (20%) | 24 (13%) | 134 (11,2%) |
| Schilddrüsen- erkrankungen | 94 (23%) | 194 (29%) | 69 (28%) | 91 (31%) | 52 (27%) | 44 (42%) | 37 (33%) | 31 (29%) | 39 (41%) | 45 (32%) | 19 (32%) | 64 (33%) | 320 (26,7%) |
| Pulmonale Hypertonie | 11 (3%) | 25 (4%) | 7 (3%) | 11 (4%) | 5 (3%) | 4 (4%) | 4 (3%) | 4 (4%) | 8 (8%) | 5 (3%) | 2 (3%) | 6 (3%) | 38 (3,2%) |

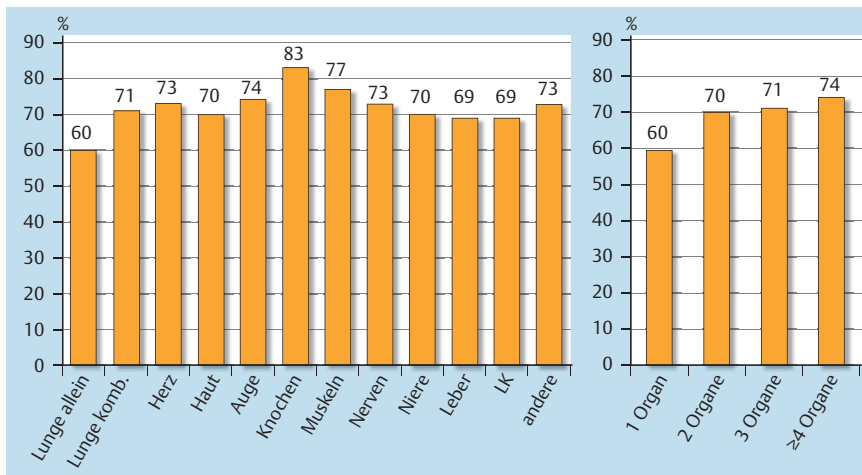


Abb. 1 Prävalenz für eine schlechte subjektive Schlafqualität. In Abb. 1 sind die prozentualen Häufigkeiten von Patienten mit einer schlechten subjektiven Schlafqualität (PSQI > 5) in den 12 Organgruppen und in den Patientengruppen mit Befall von 1 bis ≥ 4 Organen dargestellt.

Tab. 3 Ergebnisse für die subjektive Schlafqualität im PSQI.

| Schlafproblem | PSQI (0–5) = guter Schlaf | PSQI (6–10) = gestörter Schlaf | PSQI (> 10) = Schlaf wie bei Insomnie | PSQI-Gesamtwert | RLS | Schlaf-Apnoe |
|---------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Anzahl | N (%) | N (%) | N (%) | N M ± SD | N (%) M ± SD | N (%) M ± SD |
| Gesamtgruppe | 395 (33,0%) | 508 (42,4%) | 294 (24,6%) | 1197 7,8 ± 4,0 | 186 (15,7%) 9,95 ± 4,5 | 104 (8,7%) 8,99 ± 4,4 |
| Organgruppe | | | | | | |
| Lunge allein | 166 (40,2%) | 164 (39,7%) | 83 (20,1%) | 413 7,2 ± 4,0 | 50 (12,1%) 9,38 ± 4,8 | 31 (7,5%) 7,64 ± 3,7 |
| Lunge + andere O. | 198 (29,4%) | 284 (42,2%) | 191 (28,4%) | 673 8,2 ± 4,1 | 121 (18,0%) 10,22 ± 4,4 | 68 (10,1%) 9,71 ± 4,6 |
| Herz | 26 (27,4%) | 38 (40,0%) | 31 (32,6%) | 95 8,7 ± 4,1 | 15 (15,8%) 11,60 ± 4,7 | 11 (11,6%) 13,00 ± 3,6 |
| Haut | 89 (30,4%) | 128 (43,7%) | 76 (25,9%) | 293 8,0 ± 4,0 | 55 (18,8%) 10,09 ± 4,6 | 35 (11,9%) 9,40 ± 4,6 |
| Auge | 50 (26,2%) | 82 (42,9%) | 59 (30,9%) | 191 8,7 ± 4,1 | 35 (18,3%) 11,26 ± 4,55 | 18 (9,4%) 10,11 ± 5,1 |
| Knochen | 18 (17,1%) | 46 (43,8%) | 41 (39,0%) | 105 9,9 ± 4,2 | 29 (27,6%) 12,00 ± 4,6 | 15 (14,3%) 11,40 ± 5,3 |
| Muskeln | 26 (23,0%) | 44 (38,9%) | 43 (38,0%) | 113 9,5 ± 4,2 | 33 (29,2%) 10,09 ± 4,5 | 20 (17,7%) 10,35 ± 5,1 |
| Nerven | 30 (27,8%) | 43 (39,8%) | 35 (32,4%) | 108 8,9 ± 4,5 | 27 (25,0%) 11,48 ± 4,4 | 16 (14,8%) 10,62 ± 5,1 |
| Niere | 18 (30,0%) | 20 (33,3%) | 22 (36,7%) | 60 8,9 ± 4,8 | 17 (28,3%) 11,70 ± 5,2 | 4 (6,7%) 10,50 ± 6,9 |
| Leber | 43 (30,5%) | 60 (42,5%) | 38 (26,9%) | 141 8,3 ± 4,3 | 28 (19,8%) 10,46 ± 4,6 | 12 (8,5%) 10,08 ± 4,8 |
| Lymphknoten | 78 (31,3%) | 109 (43,8%) | 62 (24,9%) | 249 7,9 ± 4,0 | 45 (18,1%) 10,16 ± 4,1 | 15 (6,0%) 8,87 ± 4,9 |
| andere | 52 (27,2%) | 89 (46,6%) | 50 (26,2%) | 191 8,2 ± 3,9 | 36 (18,0%) 10,14 ± 4,6 | 11 (5,5%) 8,00 ± 2,45 |

Diskussion

Bei 67% der Patienten besteht eine schlechte subjektive Schlafqualität (PSQI-Summenwert > 5). Mit Zunahme der betroffenen Organe verschlechtert sich die Schlafqualität signifikant und die Prävalenz von primären Schlafstörungen (RLS und SAS) steigt an.

Organbeteiligung bei Sarkoidose

Eine Lungenbeteiligung bestand bei 90,7% der Sarkoidosepatienten, eine extrapulmonale Beteiligung fand sich bei 65,5% der Patienten. Eine extrapulmonale Beteiligung wurde in der ACCESS-Studie [2] mit 50% angegeben. Okumus [6] unterscheidet zwi-

schen einer extrapulmonalen Beteiligung (40,6%) und extrapulmonalen Symptomen (von 61,8% angegeben). Diese Prävalenzraten stimmen mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie recht gut überein und demonstrieren, dass fast jeder 2. Sarkoidosepatient eine extrapulmonale Beteiligung hat. Im Vergleich mit den 736 Patienten der ACCESS-Studie zeigt sich, dass die Prävalenz der deutschen Patienten hinsichtlich der Lungenbeteiligung etwas niedriger lag (91% vs. 95%). Andererseits wurden für die Beteiligung von Haut, Augen, Muskeln, Nerven, Knochen, Herz und Niere höhere Prävalenzen in der deutschen Patientengruppe festgestellt. Beim Befall von 2 Organen (28 vs. 30%) bzw. 3 Organen (17 vs. 13%) besteht eine gute Übereinstimmung zwischen bei-

| Organgruppe | Lunge allein | Knochenbeteiligung | Chi ² /t | p |
|--|-------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Anzahl der Patienten | N = 413 | N = 105 | | |
| Anzahl der Organe | N = 1 | N = 4,3 ± 1,7 | | |
| Frauen | N = 253 (61%) | N = 83 (79%) | 44,3 | <0,001 |
| Alter | 54,5 ± 11,4 Jahre | 56,1 ± 11,3 Jahre | t = 1,3* | n.s. |
| Aktuell Kortisontherapie | N = 157 (38%) | N = 57 (54%) | 26,0 | <0,001 |
| Subjektive Schlafqualität | | | | |
| Prävalenz für schlechten Schlaf (PSQI > 5) | N = 247 (60%) | N = 87 (83%) | 43,4 | <0,001 |
| PSQI > 10 (Schlaf wie bei Insomnie) | N = 83 (20,1%) | N = 41 (39%) | 18,7 | <0,001 |
| PSQI-Summenwert je Gruppe | 7,2 ± 4,0 | 9,9 ± 4,2 | t = 6,3* | <0,001 |
| Begleiterkrankungen | | | | |
| arterielle Hypertonie | N = 134 (32%) | N = 55 (52%) | 26,4 | <0,001 |
| Diabetes mellitus | N = 34 (8%) | N = 20 (19%) | 8,0 | 0,002 |
| Schilddrüsenerkrankungen | N = 94 (23%) | N = 44 (42%) | 21,2 | <0,001 |
| Restless legs | N = 50 (12,1%) | N = 29 (27,6%) | 12,6 | <0,001 |
| Schlaf-Apnoe | N = 31 (7,5%) | N = 15 (14,3%) | 7,4 | 0,005 |

* t-Wert (T-Test)

Tab. 4 Vergleich der Organgruppen mit der besten und schlechtesten subjektiven Schlafqualität im PSQI.

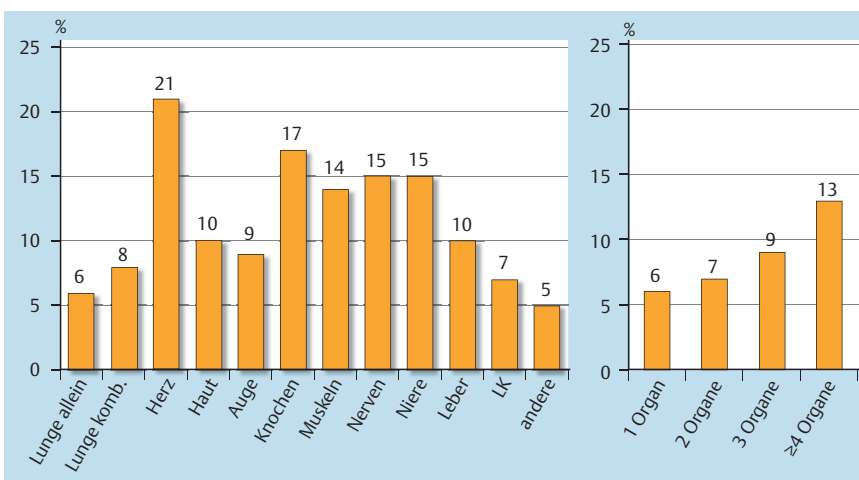


Abb. 2 Angabe von schwerer Dyspnoe (MRC-Grad 4+5). Abb. 2 zeigt den prozentualen Anteil von Patienten mit schwerer Luftnot (MRC-Grad 4+5) in den 12 Organgruppen und in den Patientengruppen mit Befall von 1 bis ≥4 Organen.

den Patientengruppen. Sind mehr als 3 Organe involviert, gibt es deutliche Unterschiede (14% vs. 7%). Geschlechtsunterschiede spielen aufgrund eines vergleichbaren Anteils an weiblichen Patienten (65 vs. 64%) keine Rolle. Die längere Krankheitsdauer der deutschen Sarkoidosepatienten (durchschnittlich 13 Jahre) könnte zu einer höheren Organbeteiligung im Vergleich mit den Patienten der ACCESS-Studie beigetragen haben, da deren Sarkoidose erst neu aufgetreten war. In einer Studie an 1774 amerikanischen Sarkoidosepatienten mit einem Follow up von mehr als 6 Jahren [8] nahm die Anzahl der betroffenen Organe pro Patient signifikant zu. So waren zu Studienbeginn im Durchschnitt 2,19 Organe/Patient betroffen, während nach mindestens 6 Jahren Nachbeobachtung durchschnittlich 2,99 Organe/Patient betroffen waren.

Anzahl der Organe, Komorbidität und Schlafqualität

Die subjektive Schlafqualität im PSQI verschlechtert sich mit Zunahme der involvierten Organe signifikant ($p < 0,001$). Auch die Prävalenz der primären Schlafstörungen nimmt mit steigender Zahl der betroffenen Organe zu. ($p < 0,001$ für RLS; $p < 0,005$ für SAS). Ein Vergleich der Gruppen mit der besten und schlechtesten subjektiven Schlafqualität verdeutlicht das (siehe **Tab. 4**). Eine schlechtere subjektive Schlafqualität ist mit einem Anstieg der Prävalenz internistischer Begleiterkrankungen ($p < 0,001$) verbunden. Dabei bestehen komplexe Wechselbeziehungen. Eine Assoziation zwischen RLS und arterieller Hypertonie sowie

Diabetes mellitus wird beschrieben [26,27], Schlaf-Apnoe gilt als anerkannter Risikofaktor für eine arterielle Hypertonie. Die Insomnie ist aufgrund einer resultierenden kurzen Schlafdauer mit einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II verbunden [28,29]. Begleiterkrankungen können gleichzeitig auch Risikofaktor für eine Insomnie sein [30]. So hatten COPD-Patienten mit schlechtem Schlaf im PSQI mehr Begleiterkrankungen als die Patienten mit gutem Schlaf [31].

Subjektive Schlafqualität und Organspezifität

In der Gesamtgruppe erreichten 294 Patienten (25%) PSQI-Werte über 10 Punkte und damit eine subjektive Schlafqualität wie Patienten mit klinisch relevanter Insomnie. 38–39% der Patienten mit Beteiligung von Knochen und Muskeln schlafen wie die Insomnier. In beiden Gruppen liegt einerseits der prozentuale Anteil von Frauen mehr als 10% über dem der Gesamtgruppe, andererseits sind im Durchschnitt mindestens 4 Organe befallen, und es bestehen die höchsten Prävalenzen für beide primären Schlafstörungen sowie internistische Begleiterkrankungen. Neben der größten Multimorbidität finden sich außerdem die größten Anteile von prognostisch relevanten Organbeteiligungen. Eine Beteiligung von Nerven, Herz und Knochen [32] sowie eine systemische Therapie mit Prednisolon, MTX, Azathioprin und Anti-Tumor-Necrosis-Faktor sind assoziiert mit einem chronischen Krankheitsverlauf [33]. Bei Beteiligung von Herz und Nervensys-

tem sowie bei einer fortschreitenden Lungensarkoidose wurde eine erhöhte Sterblichkeit gefunden [34–36], und es besteht eine absolute Therapieindikation. Dyspnoe gilt ebenfalls als Indikator für die Krankheitsschwere [37]. **Abb. 2** zeigt, dass schwere Dyspnoe häufiger von Sarkoidosepatienten mit Herzeteiligung und den anderen Patientengruppen mit prognostisch relevantem Organbefall angegeben wird, als bei einem Befall von mindestens 4 Organen zu erwarten wäre. Da etwa ein Drittel der Patienten mit Beteiligung von Nerven, Herz und Nieren PSQI-Werte über 10 Punkte erreicht, treten Schlafstörungen in unserer Studie bevorzugt in den Organgruppen auf, die prognostisch und therapeutisch relevante Organbeteiligungen haben und gleichzeitig multimorbid sind.

Subjektive Schlafqualität und primäre Schlafstörungen

Ein Vergleich der PSQI-Summenwerte der Männer mit RLS ($M=8,50$) und SAS ($M=7,42$) zeigt, dass die subjektive Schlafqualität insbesondere durch das Vorhandensein eines RLS beeinträchtigt wird. Sarkoidosepatientinnen schlafen generell schlecht, und es gibt kaum Unterschiede ($M=10,50$ für RLS vs. $M=10,34$ für SAS). Der Frauenanteil von 72% in der RLS-Gruppe bestätigt einerseits, dass ein RLS bei Frauen häufiger vorkommt [17], andererseits gilt das Vorhandensein von Ein- und Durchschlafstörungen als Zusatzkriterium für die Diagnose eines RLS [38], und es war zu erwarten, dass die subjektive Schlafqualität sich bei Sarkoidosepatienten mit RLS verschlechtert.

Limitationen

Die vorliegende Untersuchung ist eine Querschnittsstudie, so dass eine Aussage zu kausalen Zusammenhängen nicht möglich ist. Sämtliche Daten beruhen auf den subjektiven Angaben der Patienten im zugeschickten Fragebogen, Lungenfunktionsparameter wurden nicht erhoben. Es ist möglich, dass die Prävalenzen für ein RLS und SAS bei gezielter Diagnostik deutlich höher ausfallen als die von den Patienten anamnestisch berichteten.

Zusammenfassung

Je mehr Organe von der Sarkoidose betroffen sind, umso mehr Aufmerksamkeit sollte dem Schlaf gewidmet werden und umso eher ist mit dem Auftreten von primären Schlafstörungen zu rechnen. Schlafstörungen sollten deshalb bei Sarkoidosepatienten aktiv diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Da sich die Organbeteiligung im Krankheitsverlauf ändern kann, muss die Diagnostik mitunter auch mehrfach erfolgen.

Danksagung

Die Autoren danken der Deutschen Sarkoidosevereinigung e.V. für die freundliche Unterstützung und gute Kooperation bei der Durchführung dieser Untersuchung und den Studienteilnehmern für Ihre Mitarbeit.

Interessenkonflikt

A. Bosse-Henck erhielt 2008 den Forschungsförderpreis Sarkoidose der Sarkoidosestiftung zur Durchführung des Studienprojektes „Differenzierung von Müdigkeit bei Sarkoidose-Patienten“. Andere Interessenkonflikte bestehen nicht.
H. Wirtz erhielt eine Erstattung von Teilnahmegebühren zu Kongressen durch Boehringer Ingelheim, Roche und Novartis.
A. Hinz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Scharkoff T. Epidemiologie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1993; 47: 588–592
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889
- Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 83–101
- Maña J, Marcoval J, Rubio M et al. Granulomatous cutaneous Sarcoidosis: Diagnosis, relationship to systemic disease, prognosis and treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 268–281
- Baughman RP, Lower EE, Ingledue R et al. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 26–33
- Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology* 2011; 16: 446–450
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–1167
- Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: Presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 119–127
- Deepak AR, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 May 39: 277–297
- Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM et al. Sarcoidosis. *BMJ* 2009; 339: b3206
- Turner GA, Lower EE, Corser BC et al. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 61–64
- Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review *JAMA* 2013; 310: 731–741
- Verbraeken J, Hoitsma E, Van der Grinten CP et al. Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 137–146
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG et al. Small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085–2086
- Heijl L, Dahan A, Hoitsma E. Sarcoidosis and pain caused by small-fiber neuropathy. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 256024
- Bosse-Henck A, Wirtz H, Hinz A. Subjective sleep quality in sarcoidosis. *Sleep Med* 2015; 16: 570–576
- Ohayon MM, O'Hara R, Vitello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 283–295
- Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 249–257
- Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 211–228
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007; 30: 213–218
- Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep* 2011; 34: 859–867
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res* 1989; 28: 193–213
- Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2006; 29: 85–93
- Wittchen HU, Krause P, Höfler M et al. NISAS-2000 – the „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study. Prevalence and interventions in primary care. *Fortschr Med Orig* 2001; 119: 9–19
- Li Y, Walters AS, Chiuve SE et al. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation* 2012; 126: 1689–1694
- Winter AC, Berger K, Glynn RJ et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in men. *Am J Med* 2013; 126: 228–235
- Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009; 32: 491–497

- 29 *Lai Y-J, Lin C-L, Lin M-C* et al. Population-based cohort study on the increase in the risk for type 2 diabetes mellitus development from no-
napnea sleep disorders. *Sleep Med* 2013; 14: 913–918
- 30 *Mai E, Buysse Dj*. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential
diagnosis, and evaluation. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 167–174
- 31 *Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S* et al. Self-reported sleep
quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 389–397
- 32 *Neville E, Walker AN, James DG*. Prognostic factors predicting the out-
come of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208:
525–533
- 33 *Baughman RP, Lower EE*. Features of sarcoidosis associated with chro-
nic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 275–281
- 34 *Iwai K, Tachibana T, Takemura T* et al. Pathological studies on sarcoido-
sis autopsy. I: Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pa-
thol Jpn* 1993; 43: 372–376
- 35 *Swigris J, Olson A, Huie T* et al. Sarcoidosis-related mortality in the Uni-
ted States from 1988 to 2007. *Am J Crit Care Med* 2011; 183: 1524–
1530
- 36 *Nardi A, Brillet P, Letoumelin P* et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of
survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J*
2011; 38: 1368–1373
- 37 *Baughman RP, Judson MA*. Relapses of sarcoidosis: what are they and
can we predict who will get them? *Eur Respir J* 2014; 43: 337–339
- 38 *Walters AS*. Toward a better definition of the restless legs syndrome.
The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*
1995; 10: 634–642