

Müdigkeit

DEGAM-Leitlinie Nr. 2

 omikron publishing Düsseldorf 2011

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

Geschäftsstelle Leitlinien der DEGAM
c/o Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Doberaner Straße 142, 18057 Rostock
Telefon: 0381-494-2484, Telefax: 0381-494-2482
E-Mail: degam.leitlinien@med.uni-rostock.de

ISBN-10: 3-936572-11-9

ISBN-13: 978-3-936572-11-7

© omikron publishing / DEGAM 2011

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Frankfurt a.M.
Herstellung: Gisela Kassner, Drage
Umschlaggestaltung: MeseDesign, Budapest
Druck: Zimmermann Druck, Balve
Stand: 2011
Revision geplant: 30.06.2015

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie des Verlages. Er übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Drucklegung dieser Leitlinie wurde durch eine Garantieabnahme des AQUA-Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, unterstützt, das die vorliegende Leitlinie in den Qualitätszirkeln zur hausärztlichen Pharmakotherapie verbreitet.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | Ziele und Definition | 2 |
| 1.1 | Ziele | 2 |
| 1.2 | Definition | 2 |
| 2 | Epidemiologie | 4 |
| 2.1 | Häufigkeit des Symptoms | 4 |
| 2.2 | Ursachen - Symptom Müdigkeit | 5 |
| 2.2.1 | Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen | 5 |
| 2.2.2 | Malignome | 6 |
| 2.2.3 | Sonstige Störungen | 7 |
| 2.2.3.1 | Anämie | 7 |
| 2.2.3.2 | Endokrinologische Ursachen | 8 |
| 2.2.3.3 | Kaliummangel | 8 |
| 2.2.3.4 | Hepatitis | 8 |
| 2.2.3.5 | Zöliakie | 8 |
| 2.2.3.6 | Postinfektiöse Müdigkeit | 8 |
| 2.2.3.7 | Chronische somatische Erkrankungen | 9 |
| 2.2.3.8 | Arterielle Hypotonie | 12 |
| 2.2.3.9 | Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung | 12 |
| 2.2.3.10 | Bewegungsmangel | 13 |
| 2.2.3.11 | Medikamente | 14 |
| 2.2.3.12 | Sucht | 15 |
| 2.2.4 | Umwelteinflüsse | 15 |
| 2.2.4.1 | Amalgam | 15 |
| 2.2.4.2 | Kohlenmonoxid | 15 |
| 2.2.4.3 | Kohlenwasserstoffe | 16 |
| 2.2.4.4 | Sick-Building-Syndrom | 16 |
| 2.2.4.5 | Multiple Chemical Sensitivity | 16 |
| 2.2.5 | Ätiologie: Schlussfolgerung | 16 |
| 2.3 | Prognose | 17 |
| 2.4 | Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen | 17 |
| 3 | Vorgehensweise | 18 |
| 3.1 | Anamnese | 18 |
| 3.1.1 | Arbeits- und umweltmedizinische Abklärung (Vertiefung) | 19 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1.2 | Psychische Störungen (Vertiefung) | 20 |
| 3.1.3 | Schlafstörungen (Vertiefung) | 22 |
| 3.2 | Körperliche Untersuchung | 22 |
| 3.3 | Zusätzliche diagnostische Maßnahmen | 23 |
| 3.4 | Betreuung im weiteren Verlauf | 23 |
| 3.5 | Überweisung | 26 |
| 3.6 | Seltene Erkrankungen | 27 |
| 3.7 | Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS) | 32 |
| 3.7.1 | Epidemiologie | 32 |
| 3.7.2 | Definition und Diagnose | 32 |
| 3.7.3 | Ätiologie | 37 |
| 3.7.4 | Vorgehen | 38 |
| 4 | Zusammenfassung der Empfehlung | 40 |
| 4.1 | Häufige Fehler und Trugschlüsse | 42 |
| 5 | Nachweise und Belege | 44 |
| 5.1 | Anamnese | 44 |
| 5.2 | Körperliche Untersuchung | 45 |
| 5.3 | Weiterführende Untersuchung | 46 |
| 5.4 | Betreuung/Therapie | 46 |
| 6 | Methodik, Beweise und Auswahlkriterien | 49 |
| 6.1 | Suchstrategien | 49 |
| 6.2 | Evidenzbewertung | 49 |
| 7 | Verbreitungs- und Implementierungsplan | 52 |
| 8 | Evaluation und vergleichbare Leitlinien | 53 |
| 8.1 | Evaluation dieser Leitlinie | 53 |
| 8.2 | Vergleichbare Leitlinien oder Empfehlungen | 54 |
| 9 | Aktualisierung dieser Leitlinie | 55 |
| 10 | Gültigkeitsdauer und Fortschreibung | 56 |
| 11 | Autoren, Kooperationspartner, Sponsoren und Konsensusverfahren | 57 |
| 11.1 | Von der DEGAM beauftragte Autoren | 57 |
| 11.2 | Konzeption der Anwendermodule, Redaktion der Ursprungsversion | 57 |
| 11.3 | Sponsoren | 58 |
| 11.4 | DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien | 58 |
| 12 | Anlage: Berufskrankheiten | 61 |
| 13 | Literatur | 62 |

Im nachfolgenden Text verwendete Abkürzungen:

| | |
|--------------|---|
| BSG | Blutsenkung |
| CFS | Chronic Fatigue Syndrome = chronisches Müdigkeitssyndrom |
| C-PAP | Continuous positive airway pressure |
| γ -GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| ICD 10 | International Code of Diseases. Version 10 wird derzeit in Deutschland in der vertragsärztlichen Versorgung obligat verwendet. |
| ICPC 2 | International Classification of Primary Care. Version 2 wird in vielen Ländern im hausärztlichen Bereich als adäquate Diagnosekodierung angesehen und eingesetzt. |
| MCS | Multiple Chemical Sensitivity Syndrome |
| ME | Myalgic Encephalitis (alternative Bezeichnung für CFS) |
| TSH | Schilddrüsen-stimulierendes Hormon |

1 Ziele und Definition

1.1 Ziele

Ein großes Spektrum möglicher Erkrankungen und Belastungen kann dazu führen, dass Patienten das Symptom "Müdigkeit" in der hausärztlichen Praxis präsentieren. Mit dem in dieser Leitlinie dargelegten wissenschaftlich begründeten Vorgehen soll Ärzten in der Primärversorgung ein Raster zur Verfügung gestellt werden, relevante Störungen festzustellen und Patienten entsprechend zu beraten; dabei ergibt sich die "Relevanz" einerseits aus der Schwere, andererseits aus der Häufigkeit einer Erkrankung; "abwendbar gefährliche Verläufe" sind auch dann zu erkennen, wenn sie selten sind. Gleichzeitig soll unnötige Diagnostik vermieden und eine bio-psycho-sozial definierte Arzt-Patienten-Beziehung gestärkt werden; damit hoffen wir, auch eine einseitige Fixierung (z.B. auf somatische Ursachen) zu vermeiden. Es werden Hilfen zum Umgang mit ausgewählten Problemen gegeben, die häufig bei Patienten mit diesem Symptom bestehen. Diese Leitlinie behandelt das Symptom "akute und chronische Müdigkeit" bei Erwachsenen jeglicher Altersstufe.

1.2 Definition

Müdigkeit ist eine universelle menschliche Erfahrung. Nur in Ausnahmefällen suchen Menschen deshalb medizinische Hilfe: wenn die Befindensstörung aus ihrer Sicht nicht angemessen erklärt werden kann (z.B. durch Anstrengung oder Mangel an Schlaf), die Beeinträchtigung nicht mehr akzeptabel erscheint oder die individuellen Kompensationsmöglichkeiten erschöpft sind.

Mittelpunkt dieser Leitlinie ist das *weitgefasste subjektive Empfinden* von Müdigkeit, das in verschiedenen Formulierungen (Schlappheit, Mangel an Energie, Erschöpfung, Ermüdung, frühe Ermüdbarkeit, Schläfrigkeit, Einschlafneigung tagsüber usw.) vorgetragen wird. Verschiedene qualitative Komponenten sind bei der Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen (1-2):

emotionale (Unlust, Motivationsmangel, enge Verbindung zu Traurigkeit bzw. niedergedrückter Stimmung, verminderte affektive Schwingungsfähigkeit),

kognitive (verminderte geistige Aktivität bzw. Leistungsfähigkeit),

Verhaltensaspekte ("Leistungsknick"),

körperliche Aspekte (z.B. muskuläre Schwäche).

Epidemiologische Untersuchungen demonstrieren eine große Spannweite von Ausprägungen; diese reichen von leichten Müdigkeitsbeschwerden bis hin zum Chronischen Müdigkeitssyndrom (siehe 3.7) mit schweren Behinderungen (3).

Die meisten Studien erfolgten im angloamerikanischen Raum, so dass übersetzungsbedingt Unschärfen bei der Bewertung entstanden sein können.

Im ICD 10 wird das Symptom am besten mit R 53 kodiert. Neurasthenie/Ermüdungssyndrom haben den Code F 48.0, postvirales Ermüdungssyndrom G 93.3, Senilität (incl. Altersschwäche) R 54.

Für die Primärversorgungsebene wird inzwischen in vielen Ländern das Klassifizierungssystem ICPC2 (International Classification of Primary Care) in der aktuellen Version 2 eingesetzt. Es kann hausärztliche Tätigkeit besser abbilden (4), da es auf dem Episodenkonzept basiert und die Kodierung von Konsultationsanlässen, Diagnosen und Anordnungen ermöglicht.

Hier wird das Symptom unter der Rubrik A (allgemein/unspezifisch) mit 04 erfasst: Schwäche, allgemeine Müdigkeit, chronic fatigue syndrome, Erschöpfung, Mattigkeit, Schläfrigkeit, postvirale Müdigkeit.

2 Epidemiologie

2.1 Häufigkeit des Symptoms

In einer deutschen Bevölkerungsbefragung geben 31% der über 16 Jahre alten Befragten an, manchmal oder häufig unter "Ermüdungserscheinungen" zu leiden (5). Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Angehörige höherer sozialer Schichten und Menschen in Partnerschaften seltener (6). Unter Patienten, die die Allgemeinpraxis aufsuchen, findet sich die Angabe von "stark" oder "sehr stark" ausgeprägter Müdigkeit praktisch ebenso häufig (7-8); auch hier überwiegen die Frauen.

Allerdings wird nur von einem kleinen Teil dieser Menschen das Symptom in der Praxis als Problem präsentiert (9). Die meisten entwickeln eigene Methoden, mit der Beschwerde umzugehen (10). Die Erfassung von patientenseitig initiierten Konsultationen (nur neue Probleme) ergab in einer frankokanadischen Studie in 6,7% Müdigkeit als Hauptgrund für den Arztbesuch (11); diese Zahl verdoppelte sich, wenn Patienten mit Müdigkeit als nachrangiger Beschwerde mitberücksichtigt wurden. In den Niederlanden war die standardisierte Inzidenz des Hauptberatungsanlasses Müdigkeit/ Schwäche 2,7 pro 100 Patienten/Jahr mit Schwerpunkt bei den 25- bis 44-Jährigen. Frauen waren doppelt so häufig wie Männer betroffen (9, 12-13). Die abschließende Diagnose dieser in der Regel interkurrenten Beschwerden war unspezifische Müdigkeit, gefolgt von mehreren Untergruppen von Atemwegsinfekten und Eisenmangelanämie, sowie depressive und Belastungs-Störungen (14). 72% der Patienten konsultierten deshalb die Praxis nur einmal, und bei <10% dauerten die dokumentierten Symptome länger als 6 Monate (15). Die Häufigkeit des dokumentierten Symptoms ist in britischen Allgemeinarztpraxen gering gesunken – sie lag bei durchschnittlich 1,5% –, allerdings mit erheblichen Verschiebungen in den zugeordneten diagnostischen Labels (16).

International variiert die Häufigkeit (Prävalenz) von Patienten mit unerklärter, über mindestens einen Monat anhaltender Müdigkeit zwischen 2% und 15% (17), darunter in Deutschland bei ca. 11%. Nach einem Jahr persistierte die Symptomatik bei 20% bis 33%, aber in Deutschland war die Persistenz in den beiden Zentren 33% bzw. 51% (18).

2.2 Ursachen – Symptom Müdigkeit

2.2.1 Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen

Zahlreiche Studien berichten konsistent von einer engen Assoziation seelischer Störungen mit dem Symptom Müdigkeit. Im Vordergrund stehen dabei die Depression und Angststörungen (Überblicksarbeiten: (3, 19-20); Studien aus hausärztlichen Praxen: (11, 21-25)). Bei erfragter Müdigkeit ergab sich für die Depression ein Anteil (positiver prädiktiver Wert) von 60% (26). 73% der depressiven Patienten einer Bevölkerungsuntersuchung haben das Symptom Müdigkeit, welches nicht unbedingt mit Schlafstörungen assoziiert sein muss (27). Patienten mit somatoformen Störungen geben zu 75% Müdigkeit an (28).

Seelische Störungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, nach einem viralen Infekt an chronischer Müdigkeit zu leiden (29). Widersprüchlich sind die Forschungsergebnisse dazu, ob Müdigkeit ein Vorläufer depressiver Störungen sein kann (22, 30-32). Am Beginn und Ende einer psychotischen Episode finden sich häufig Antriebsstörungen und Müdigkeit (33).

Untersuchungen in der Bevölkerung (34-36) und in der Praxis (11, 21, 37-38) zeigen eine Assoziation von selbst wahrgenommener psychosozialer Belastung ("Stress") und Müdigkeit. Obwohl solche Belastungen einen wichtigen ätiologischen Aspekt von in der Praxis präsentierter Müdigkeit bilden dürften (11), besteht ein Mangel an entsprechenden Forschungsergebnissen.

Müdigkeit ist ein wichtiger Bestandteil der funktionellen Syndrome mehrerer Organsysteme (irritables Kolon, prämenstruelles Syndrom, Fibromyalgie, CFS (siehe 3.7), Spannungskopfschmerz, Multiple Chemical Sensitivity usw.). Diese Syndrome haben epidemiologische (Frauen häufiger betroffen), psychologische (lineare Beziehung von somatischen Symptomen und emotionaler Beeinträchtigung; Anamnese von Misshandlung, Missbrauch) und physiologische Gemeinsamkeiten; außerdem zeichnen sie sich häufig durch für beide Seiten unbefriedigende Arzt-Patient-Beziehungen aus (siehe 3.4). Vor diesem Hintergrund ist postuliert worden, dass

hier eine einheitliche Störung zu Grunde liegt und die Definition der einzelnen Syndrome ein Artefakt medizinischer Spezialisierung sei (39)

Depression, Angststörung und psychosoziale sowie kommunikative Probleme sind sehr häufige Ursachen oder Begleiterscheinungen bei Patienten mit Müdigkeit (D I). (siehe Evidenzbericht)

2.2.2 Malignome

Trotz großer Unterschiede in Design, Setting, Einschlusskriterien, Zielgrößen und methodischer Qualität erlauben die Untersuchungen zur Ätiologie von Müdigkeit in der hausärztlichen Praxis (11-12, 23, 40-47) oder in der Bevölkerung (48) folgende **Schlussfolgerungen (siehe auch Vertiefung)**:

- Haben Anamnese und körperlicher Befund keine Hinweise erbracht, sind bösartige Erkrankungen als Ursache von Müdigkeit sehr selten (*level of evidence S I – Literaturangaben siehe vorhergehender Absatz*). Soweit untersucht, sind sie nicht häufiger als bei anderen – nicht müden – Praxispatienten (*level of evidence S I (23)*).
- Eine große Zahl schwerwiegender Erkrankungen geht mit dem Symptom Müdigkeit einher, allerdings sind praktisch in jedem Fall weitere klinische Hinweise auf die Erkrankung vorhanden. Eine weiterführende Tumordiagnostik nur auf Grund des Symptoms Müdigkeit ohne zusätzliche Hinweise in Anamnese, Befund oder Basislabor ist deshalb nicht gerechtfertigt (*level of evidence S I*).

Bei leerer Anamnese und unauffälligem körperlichem Befund sind laborchemische und/oder apparative Untersuchungen auf der Ebene der Primärversorgung wenig ergiebig. Niedrige prädiktive Werte führen zu einem hohen Anteil falsch positiver Befunde (*level of evidence S I (49-50)*).

Trotz dieser Forschungsergebnisse bleiben für Arzt und Patient Unsicherheiten bestehen, da prinzipiell jeder Mensch eine gravierende okkulte Erkrankung in sich tragen kann. Die Langzeitbetreuung durch den Hausarzt, verbunden mit der Offenheit für neue bio-psycho-soziale Befunde und dem hier dargelegten Procedere halten wir für den angemessenen Umgang mit dieser Situation.

Allerdings ist Müdigkeit eine sehr belastende Beschwerde von Patienten mit Malignomen in fortgeschrittenem Stadium (51).

2.2.3 Sonstige Störungen

2.2.3.1 Anämie

Zwischen Anämie und Müdigkeit gibt es auf Bevölkerungsebene *keine* Beziehung (52-54). Auch eine Studie in niederländischen Allgemeinarztpraxen (55) konnte keinen Zusammenhang von Hämoglobin-Werten und Müdigkeit feststellen. Einer Studie aus britischen Praxen, in der bei 4% der über Müdigkeit klagenden Patienten eine Anämie festgestellt wurde, fehlte eine Kontrollgruppe sowie ein transparentes und standardisiertes diagnostisches Vorgehen (24). Selbst das Wiederauftreten einer perniziösen Anämie bei Unterbrechung der Substitution bleibt häufig und lange Zeit wegen der geringen Symptomatik unerkannt (56). Eine systematische Übersicht (57) fand einen deutlichen und teilweise nachgewiesenen kausalen Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und Arbeitsleistung/ aerober Kapazität. Bei Eisenmangel ohne Anämie war der Zusammenhang schwächer, aber wahrscheinlich. Hier wurde allerdings nicht das Symptom Müdigkeit erfasst. Der Faktor "Hb-Konzentration" erklärt das Vorkommen von Müdigkeit demnach in nur so geringem Maße, dass dies in mehreren großen Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Für Eisenmangel gibt es einen sehr weiten Streubereich, in dem Symptome vermutet werden. Erst ab $100\mu\text{g/l}$ ist ein Eisenmangel weitgehend auszuschließen, milde Formen sind in der Regel asymptomatisch. Die Prävalenz des Eisenmangels ohne Anämie bei nicht hispanischen weißen Frauen in den USA beträgt etwa 10% (58). Hohe Aufnahme von faserarmen oder Vitamin C-reichen Früchten/ Gemüse/ Säften korreliert mit höheren Hämoglobinwerten im mittleren Lebensalter (59).

Die Ergebnisse aus Beobachtungs- und Interventionsstudien bei Eisenmangel ohne Anämie sind so fragwürdig, dass man hier keine klare Empfehlung aussprechen kann (level of evidence P2, T) (60-68). Bei letzteren finden sich unzureichende Verblindung bei subjektiven Outcomes, inkonsistente Effekte und geringe externe Validität (Selektionseffekte).

Es ist unwahrscheinlich, dass eine Eisensubstitution in diesem Fall das Problem der Müdigkeit löst, weil dies meistens durch andere Faktoren viel wesentlicher beeinflusst wird. Dem Nutzen eines Behandlungsversuchs mit einer weitgehend ungefährlichen oralen Therapie, die ohne Anämie aber ab 12 Jahren nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig ist, steht das Risiko der Fixierung auf einen inadäquaten Lösungsansatz gegenüber.

2.2.3.2 Endokrinologische Ursachen

In den oben (siehe 2.2.2) und im Evidenzbericht dargestellten symptom-evaluierenden Studien wurden vereinzelt Schilddrüsenfunktionsstörungen und diabetische Stoffwechsellagen festgestellt; allerdings ist wegen der Seltenheit eine präzise Angabe der zu erwartenden Häufigkeit kaum möglich.

2.2.3.3 Kaliummangel

Bei Patienten britischer Allgemeinpraxen mit unspezifischen Symptomen konnte *kein* Zusammenhang von Müdigkeit und dem Kaliumspiegel festgestellt werden; eine geringfügige Besserung des Symptoms trat sowohl ohne als auch unter Kaliumgabe (sequentielle Kontrolle) auf (69).

2.2.3.4 Hepatitis

Zwar leidet ein großer Teil von Patienten mit diagnostizierter Hepatitis unter Müdigkeit. Ohne weitere anamnestische Hinweise oder klinische Befunde ist eine Hepatitis als Ätiologie von primär als Symptom präsentierter Müdigkeit allerdings sehr selten (siehe oben unter "Malignome" diskutierte Studien).

2.2.3.5 Zöliakie

Nach zwei neueren Untersuchungen in allgemeinmedizinischen Praxen ist die Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen höher als bisher angenommen (70-71) Die Erkrankung ist mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert, 2-3% der Patienten mit Müdigkeit würden demnach unter Zöliakie leiden. Allerdings ist eine entsprechende Abklärung nur bei zusätzlichen Symptomen sinnvoll (gastrointestinal, Anämie); dann sollten serologische Untersuchungen (Antikörper gegen Endomysium und Transglutaminase), ggf. eine Dünndarm-Biopsie veranlasst werden (72).

2.2.3.6 Postinfektiöse Müdigkeit

Virale Atemwegsinfekte sind eine wichtige Ursache für Müdigkeitszustände. So klagten nach sechs Monaten noch 40% der Patienten mit einer Mononukleose (positive Serologie für aktuelle EBV-Infektion) über

physische Müdigkeit; dieser Anteil betrug bei Patienten mit dem klinischen Syndrom der Mononukleose ohne Nachweis einer EBV-Infektion 29% und der Gruppe mit sonstigen Atemwegsinfekten 15% (73). Weitere Ursachen sind Q-Fieber, Rift-Valley-Fieber (74). Im Kapitel 3.7 wird näher auf solche Zusammenhänge eingegangen.

2.2.3.7 Chronische somatische Erkrankungen

Müdigkeit ist ein häufiges und für die betroffenen Patienten sehr belastendes Symptom bei bereits länger bestehenden und bekannten Erkrankungen: Herzinsuffizienz (75), multipler Sklerose (76-77), Parkinsonsche Krankheit (78), rheumatoider Arthritis (79), Karzinomen (51, 80), chronischer Niereninsuffizienz (81), postoperativen Zuständen (82). Dabei muss die Müdigkeit nicht (ausschließlich) durch den Krankheitsprozess selbst verursacht sein; erschöpfte psychosoziale Kompensationsmöglichkeiten (reaktive Depression), Schmerz, gestörter Schlaf, Folgen körperlicher Inaktivität (Dekonditionierung) und deren Wechselwirkungen untereinander sind vielfach bedeutender (83). Bei über 60-jährigen Patienten in Allgemeinarztpraxen sind psychische Störungen ein stärkerer Prädiktor für Müdigkeit als somatische Erkrankungen (84). Das Gefühl tiefer Erschöpfung kann auch Prodrom eines Myokardinfarktes sein (85). In einer repräsentativen Befragung in Großbritannien gaben 50% der chronisch Kranken an, in den letzten 2 Wochen müde/erschöpft gewesen zu sein, bei den übrigen Personen waren es 34% (86).

Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen

Wegen der möglichen multifaktoriellen Genese der Müdigkeit sollte nicht ausschließlich nach einer Erklärung durch die bestehende Grunderkrankung gesucht, sondern gleichzeitig das Basisprogramm zur Müdigkeitsdiagnostik (Anamnese, klinischer Befund, Basislabor) eingesetzt werden. Sind keine relevanten Begleiterkrankungen vorhanden, hat die Behandlung der somatischen Grunderkrankung zunächst Vorrang. Körperliches Training zur Vermeidung der Dekonditionierungsspirale sowie ggf. kognitive Verhaltenstherapie sind generell zu bedenken. Selbstmanagementprogramme sind nur gering wirksam auf das Symptom Müdigkeit (87).

Auswirkungen der einzelnen Therapiemaßnahmen sind im Folgenden aufgelistet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Rehabilitationsmaßnahmen mit körperlichem Training (88-89) sowie kurz- und langwirksame Beta2-Agonisten verbessern nicht nur die pulmonale Situation, sondern auch die begleitende Müdigkeit (90-91). Der Einfluss von Ipratropiumbromid und langwirksamen Betamimetika auf das Symptom Müdigkeit ist aber nur gering und bleibt unter der Schwelle klinischer Relevanz (90, 92).

Herzinsuffizienz

Empfohlen wird die Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Bei vorbestehender Standardtherapie der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer, Diuretika, Beta-Blocker, Spironolacton, Digitalis) ist keine weitere Verbesserung durch eine zusätzliche Weißdorngabe zu erreichen (93). Die Gabe von Sauerstoff ist ohne nachweislichen Einfluss auf die Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz (94). Körperliches Training, auch im Rahmen einer Rehabilitation, verbessert die Lebensqualität (95-96) und die Prognose.

Rheumatoide Arthritis

Sowohl für nicht-pharmakologische Interventionen wie für die Behandlung durch Biologicals fehlen noch systematische Reviews über den Einfluss auf das häufige Begleitsymptom Müdigkeit. Zwei Cochrane-Protokolle zu dieser Fragestellung sind angemeldet (97-98).

Apoplex

Bei Apoplex kann Müdigkeit ein Hinweis auf begleitende Schlafapnoe sein. Insbesondere ältere männliche Patienten mit metabolischem Syndrom und einem nächtlichen Schlaganfallereignis haben in einem hohen Prozentsatz schlafbezogene Atmungsstörungen, so dass bei solchen Konstellationen eine vertiefte Exploration und ggf. Therapie erfolgen sollte (99). Weder Antidepressiva noch ein Selbstmanagementprogramm hatten einen signifikanten Einfluss auf die Müdigkeit (100) von Patienten nach Apoplex.

Morbus Parkinson

Möglicherweise ist die zusätzliche Gabe von Methylphenidat wirksam bei der Behandlung der Parkinson-bedingten Müdigkeit (101), jedoch ist die

Studienlage noch zu dürftig für eine Empfehlung; zudem ist das Risiko eines Missbrauchs und von Dysregulationen im dopaminergen System möglich (102). Eine Nutzenbewertung von Modafinil zur Behandlung exzessiver Tagesmüdigkeit bei Parkinson oder Amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) ist zurzeit nicht möglich, Zudem ist Modafinil in Deutschland nur bei der Narkolepsie zugelassen (101, 103-104).

Multiple Sklerose

Müdigkeit ist eine der häufigsten Beschwerden bei Multipler Sklerose, jedoch zeigt die schwache Korrelation verschiedener Müdigkeitsskalen bei Multipler Sklerose die Schwierigkeit quantitativer Müdigkeitsmessungen (105).

Unklar ist, ob Carnitin (106) oder Amantadin (107) Einfluss auf das Symptom Müdigkeit haben. Das Gleiche gilt auch für Ergotherapie, während psychologische Interventionen wohl nutzbringend sind. Für Übungsbehandlungen ist zwar eine Steigerung muskulärer Leistungen nachweisbar, nicht jedoch eine Besserung des Symptoms Müdigkeit (108). Auch eine – vom Zeitaufwand her unrealistische – Einzelberatung zum Gesundheitsverhalten (60-90 Minuten) mit 5 konsekutiven Telefonberatungen von jeweils 30 Minuten in 12 Wochen brachte keine signifikante Verbesserung der begleitenden Müdigkeit (109).

Tumorerkrankungen

Müdigkeit bei Tumorerkrankungen ist häufig mit anderen Symptomen assoziiert. Die Vielzahl möglicher Ursachen lässt keine einheitliche Therapieaussage zu. Behandelbare Faktoren wie Schmerzen, Anämie, emotionale Belastungen, Schlafstörungen, Ernährungsprobleme, Medikamentennebenwirkungen, Aktivitätseinschränkungen und Komorbiditäten sollten evaluiert werden. Die Standarduntersuchungen zur Müdigkeitsdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, Basislabor, ggf. weiterführende Untersuchungen) sind angesichts der Vielfalt der Müdigkeitsursachen sinnvoll. Die Behandlung richtet sich nach der Gesamtsituation des Patienten (aktive Behandlungsphase, Nachbeobachtung, Lebensende). Eine Übersicht gibt die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (110) und National Cancer Institute (110). In einer kleineren Studie führte kognitive Verhaltenstherapie, begonnen bereits während der kurativen Tumorbehandlung, zu einer Reduktion der Müdigkeit, unabhängig von der körperlichen Aktivitätssteigerung (111). Wegen gravierender Nebenwir-

kungen von Wachstumsfaktoren für die Hämatopoese ist belastende Müdigkeit als solche keine rechtfertigende Indikation (112). Für einen Therapieversuch mit Methylphenidat nach Ausschöpfen kausaler Maßnahmen gibt es wegen widersprüchlicher Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt keine evidenzbasierte Grundlage (113-115), auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Modafinil ist ungenügend evaluiert.

2.2.3.8 Arterielle Hypotonie

Hierbei handelt es sich um eine fast ausschließlich in Deutschland und einigen Nachbarländern verwendete Diagnose. Über niedrigen Blutdruck als Ursache von Müdigkeit liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse vor (116-121).

Zwei in Allgemeinpraxen durchgeführte Studien (7, 122) konnten keinen Zusammenhang von Müdigkeit und Blutdruck nachweisen. Selbst unter Annahme eines Zusammenhangs besteht Unsicherheit darüber, in welche Richtung ein kausaler Effekt wirken soll. Entgegen der sonst üblichen Annahme – niedriger Blutdruck führt zu Müdigkeit – kann auch Müdigkeit bzw. beeinträchtigtes Befinden zu verminderter körperlicher Aktivität und damit kurzfristig zu erniedrigtem Blutdruck führen. Methodisch akzeptable Untersuchungen über einen Zusammenhang von orthostatischer Reaktion und Müdigkeit liegen nicht vor.

Angesichts dieser Datenlage erscheint niedriger arterieller Blutdruck als Ursache von Müdigkeit unzureichend belegt und damit eine Blutdruckmessung in diesem Kontext überflüssig, wenngleich aus präventivmedizinischer Sicht (Hypertonescreening) natürlich sinnvoll. Auch in Deutschland interpretieren Ärzte heute Befindensstörungen immer seltener mit Hilfe dieser Diagnose, was in den sinkenden Raten der Verschreibungen von blutdruckhebenden Medikamenten (123) wie auch Krankschreibungen (124) für Störungen dieser Art zum Ausdruck kommt.

2.2.3.9 Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung

Jegliche Schlafstörung kann Tagesmüdigkeit verursachen. Untersuchungen in der allgemeinmedizinischen Praxis ergaben eine Prävalenz von 20%-26% (125-126). In der Gesamtbevölkerung war die Prävalenz des nicht erholsamen Schlafes mit 15,5% in Deutschland deutlich höher als im

Durchschnitt der 7 untersuchten europäischen Länder, der bei 10,8% lag (127). Müdigkeit und Schlafstörungen haben oft eine gemeinsame Ursache (z.B. Depression, siehe 2.2.1, psychosoziale Belastung).

Bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzungen für das Schlafapnoe-syndrom schwanken stark in Abhängigkeit von Falldefinition und untersuchter Stichprobe (128). Auszugehen ist von einer Prävalenz von etwa 4%, wobei Adipositas der wesentliche beeinflussbare Risikofaktor ist (129-130). Anamnese und BMI geben wesentliche diagnostische Hinweise; die definitive Diagnose erfolgt apparativ (131). Die obstruktive Schlafapnoe ist kausal mit verminderter Vigilanz, Müdigkeit, Depression, Verkehrsunfällen und arteriellem Hypertonus verbunden. Entsprechend bessert C-PAP die genannten Symptome und Befunde und ist daher die primär empfohlene Therapieform (131-136). Wegen des erhöhten Risikos von Verkehrsunfällen (137) stellt sie einen abwendbar gefährlichen Verlauf dar, der mit Verhaltensänderungen (Gewichtsabnahme, Verzicht auf Sedativa und Alkohol) und nasalem C-PAP wirksam behandelt werden kann (138-139). Es gibt Hinweise dafür, dass eine chronische allergische Rhinitis über eine behinderte Nasenatmung zu gestörtem Schlaf und Müdigkeit tagsüber führen kann (140). Gravierende psychische (z.B. Depression und Angststörungen (141-142)) und neurologische (z.B. Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, Parkinson) Erkrankungen können eine Schlafstörung verursachen; eine Übersicht, die nach den Leitsymptomen Insomnie und Hypersomnie unterscheidet, findet sich unter 3.1.3. Gewohnheitsmäßiges Schlafdefizit führt ebenfalls zu Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen (143-144). Details zu Schlafstörungen werden in der Leitlinie „Der nicht erholsame Schlaf“ dargestellt (145).

2.2.3.10 Bewegungsmangel

Bevölkerungsstudien legen einen Zusammenhang von Bewegungsmangel und Müdigkeit nahe (34). Interventionsstudien zeigen, dass aerobes Training zu einer Verbesserung des Befindens sowohl bei Gesunden (146) wie auch bei Kollektiven mit verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel kardialen (95-96, 146-148), pulmonalen (88-89, 149), rheumatischen (150-151), neurologischen (152) sowie Tumorerkrankungen (153-154) und Fibromyalgie (155) führt. Unklar ist allerdings, wie häufig und in welchem Ausmaß Bewegungsmangel die bestimmende Ursache für das Symptom Müdigkeit ist.

2.2.3.11 Medikamente

Bei nachstehenden häufig verordneten Substanzklassen ist Müdigkeit als Therapiefolge beschrieben:

Benzodiazepine: Eine lange Halbwertszeit oder aktive Metaboliten – mit der Gefahr der Kumulation bei regelmäßiger Einnahme – können je nach Substanz zu einem Überhang der sedierenden Wirkung führen (156). Dasselbe gilt für das zu dieser Gruppe gehörende zentral wirkende Muskelrelaxans Tetrazepam.

Antidepressiva, insbesondere die Trizyklika, haben anticholinerge und sedierende Effekte. Letztere sind bei Amitriptylin und Doxepin stärker ausgeprägt als bei den übrigen Substanzen. Details finden sich in der nationalen Versorgungsleitlinie Depression (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/nvl-005I.pdf)

Neuroleptika: Insbesondere solche aus der Gruppe der schwach wirksamen (niedrigpotenten) Neuroleptika wirken sedierend (Levomepromazin, Melperon, Pipamperon) (157).

Die neueren Neuroleptika Olanzapin und Clozapin verursachen bei bis zu 26% bzw. 39% aller Patienten Müdigkeit (158).

Antihistaminika: Die Substanzen der zweiten Generation (Loratadin, Fexofenadin, Cetirizin u.a.) haben weniger sedierende Effekte als Substanzen der ersten Generation (Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Dimetinden u.a.), die gerade auch zur Sedation eingesetzt werden (159-160). In diese Gruppe fällt auch Promethazin (161).

Antihypertensiva: Vor allem die zentral wirkenden Substanzen (z.B. Clonidin), Betarezeptorenblocker sowie seltener Alphablocker und ACE-Hemmer verursachen Müdigkeit.

Innerhalb der Gruppe der Betarezeptorenblocker dringen Substanzen mit hoher Lipophilie stärker in das ZNS ein als hydrophile (Propranolol > Metoprolol > Atenolol). Sie können dort Schlafstörungen mit konsekutiver Tagesmüdigkeit auslösen (162).

Schließlich sind als Auslöser von Müdigkeit **Opiate** (v.a. initial; Wirkverstärkung durch andere zentral wirksame Substanzen beachten!) und **Parinsonmittel** zu nennen.

Für viele weitere Arzneimittel ist Müdigkeit als unerwünschte Arzneimittelwirkung beschrieben, zum Teil in ausgeprägtem Umfang bei einem großen Prozentsatz der therapierten Patienten (Etetrinat, Interferon alpha, antivirale Substanzen, Zytostatika usw.). Bei begründetem Verdacht (Ausschluss anderer Ursachen, zeitlicher Zusammenhang mit Beginn der Medikation, Beschreibung in der Literatur) sollte je nach individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung auf andere Substanzen umgestellt werden. Sistieren die Symptome nach Absetzen bzw. kommt es bei Reexposition zu erneutem Auftreten der Symptome, gilt dies als Diagnosesicherung.

2.2.3.12 Sucht

Sämtliche suchterzeugenden Substanzen, an erster Stelle Alkohol, können Müdigkeit verursachen (33).

2.2.4 Umwelteinflüsse

Aus der großen Zahl von in der Umwelt vorkommenden Substanzen werden hier wenige aufgrund abwendbarer Gefährlichkeit (Kohlenmonoxid), juristischer Relevanz (Berufskrankheitenverordnung) sowie Patienteneinschätzungen (z.B. Amalgam, Sick-Building-Syndrom) diskutiert.

2.2.4.1 Amalgam

Bei Personen mit Amalgamzahnfüllungen treten höhere Quecksilberkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten auf (163-164). Der Zusammenhang zum Symptom Müdigkeit ist jedoch nicht befriedigend geklärt (165); gleichzeitig gibt es Hinweise auf Somatisierungsstörungen, die sich auf eine Quecksilberexposition beziehen (166). Eine Empfehlung zur Amalgamsanierung bei Müdigkeit kann nicht gegeben werden (167-168).

2.2.4.2 Kohlenmonoxid

Die Substanz ist in den USA (169) und Dänemark (170) als wichtige Ursache für Vergiftungstodesfälle erkannt worden. In Deutschland starben 2006 insgesamt 321 Personen an einer CO-Vergiftung. Vorhergehende leichtere Vergiftungen äußern sich unspezifisch neben Müdigkeit in Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit (171-175). Hinweise können der Gebrauch von Kohle- bzw. Gasöfen und ähnliche Beschwerden bei Mitbewohnern sein.

2.2.4.3 Kohlenwasserstoffe

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer toxischen Wirkung. Eventuelle Einwirkungen durch diese heterogene Stoffklasse (u.a. Klebstoffe, Holzschutzmittel, Lösungsmittel, Reinigungsmittel, Insektizide) sollten anamnestisch geklärt werden. Als Arbeitshilfe können die unter 3.1 im letzten Abschnitt aufgeführten Fragen dienen. Bei beruflicher Exposition ist ggf. der Verdacht auf eine Berufskrankheit an die zuständige Berufsgenossenschaft zu melden (siehe Links in der Anlage "Liste der Berufskrankheiten" und Formular "Ärztliche Anzeige einer Berufskrankheit").

2.2.4.4 Sick-Building-Syndrom

Hierbei handelt es sich um unspezifische Symptome (der Schleimhäute, der oberen und unteren Atemwege, der Haut und des Zentralnervensystems [u.a. Müdigkeit]), die mit dem Aufenthalt in einem definierten Gebäude(-teil) in Verbindung gebracht werden. Eine allgemein akzeptierte Definition oder ätiologische Theorie existiert nicht (176). Möglicherweise spielen neben Persönlichkeitsfaktoren Raumtemperatur und Raumluftzusammensetzung (z.B. CO₂-Konzentration in der Luft) eine Rolle bei der Symptomentwicklung (177-178).

2.2.4.5 Multiple Chemical Sensitivity

Auch dieses Syndrom, das Müdigkeit mit umfasst, wird in Bezug auf Nomenklatur und Ätiologie kontrovers diskutiert (179). Es wird von manchen Autoren eine Schädigung durch sehr niedrige Konzentrationen mehrerer Chemikalien gleichzeitig angenommen. Bisher steht ein Nachweis der Validität dieses Zusammenhangs aus (180-184). Ebenso wie bei vermuteter Amalgambelastung gibt es hier eine Assoziation mit psychischen Störungen (185-187). Überzeugende Belege für eine Entstehung von Müdigkeit durch elektromagnetische Felder liegen nicht vor (188-190).

2.2.5 Ätiologie: Schlussfolgerung

Die breite Palette von möglichen Ursachen legt es nahe, das Symptom Müdigkeit als "gemeinsame Endstrecke" (83) einer Vielzahl von Störungen zu verstehen; diese können biologischer, psychischer und sozialer Art sein. Bei der Mehrzahl der individuellen Patienten können diese Aspekte

nicht sinnvoll voneinander isoliert und sollten integriert behandelt werden. Entsprechend müssen diagnostische Abklärung und weitere Betreuung an den Einzelfall angepasst sein. Statt einer Vollständigkeit beanspruchenden Algorithmus beschränkt sich diese Leitlinie auf Kernempfehlungen.

2.3 Prognose

Die *Behandlungsepisoden* von Patienten mit dem beklagten Symptom Müdigkeit dauerten bei niederländischen Hausärzten in 86% weniger als vier Wochen, in etwa 4% mehr als sechs Monate (13). Allerdings ergibt sich *bei systematischer Befragung*, dass nach einem halben Jahr 60% (24), nach einem Jahr die Hälfte das Symptom weiterhin angibt (11), d.h. Befinden und Konsultationsverhalten klaffen hier auseinander.

Müdigkeit ohne signifikante psychische oder somatische Komorbidität ist ein meist nur kurz anhaltender Zustand, der entweder in Wohlbefinden oder einer definierbaren psychischen Störung resultiert; bei nur einem kleinen Anteil (<1% einer Praxisstichprobe) dauerte der Zustand "reiner Müdigkeit" länger als sieben Monate (22). Bei Männern, geringen psychosozialen Belastungen oder gutem allgemeinen Gesundheitszustand war die Prognose besser als bei Personen, die selber eine Chronifizierung prognostizierten, geringe psychosoziale Unterstützung hatten oder initial schwer beeinträchtigt waren (191-192). Auch in einer früheren Untersuchung korrelierte schwere und lang bestehende Symptomatik (Extremfall: Kriterien für Chronisches Müdigkeitssyndrom erfüllt), höheres Alter, bekannte chronische Erkrankungen, psychische Erkrankungen und die Überzeugung, trotz umfangreicher Ausschlussdiagnostik unter einer somatisch bedingten Problematik zu leiden, mit Beschwerdepersistenz (193). Das Symptom Müdigkeit selbst ist mit einer erhöhten Rate von Verkehrsunfällen assoziiert, vor allem in Kombination mit Alkohol (194).

2.4 Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen

Zu der Frage, ob Müdigkeit mit vermehrter Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen assoziiert ist, liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse vor. (11, 23-24, 50, 195) Müdigkeitszustände sind für die Betroffenen jedenfalls mit beachtlichen seelischen, körperlichen und beruflichen Einschränkungen assoziiert (196).

3 Vorgehensweise

3.1 Anamnese

Das Vorgehen ist beim Symptom Müdigkeit in allen Altersstufen identisch. Folgendes sollte erfragt werden, soweit nicht durch vorangegangene hausärztliche Betreuung bekannt ("erlebte Anamnese"):

- Allgemeine Charakteristika: Qualität, Dauer bzw. (tages-)zeitlicher Verlauf, Ausmaß, funktionelle Beeinträchtigung (Mobilität, Familie, Beruf) und assoziierte Veränderungen der Lebenssituation; ob das Symptom als neuartig bzw. ungewohnt erlebt wird,

Mangel an Energie bzw. allgemeine Erschöpfung sind zu differenzieren von Schläfrigkeit bis hin zum Einnicken während des Tages (←Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie); außerdem muss die Unterscheidung zu muskulärer Schwäche (←Myasthenia gravis und andere neuromuskuläre Erkrankungen) getroffen werden (Kriterien: subjektive Einschätzung des Patienten [level of evidence D IV (197)]); Störungen motorischer Abläufe bzw. Funktionen, etwa Störungen des Gangs, des Aufstehens, Doppelbilder, Ptose [level of evidence D IV (197)],

Vorstellungen des Patienten zur Ätiologie des Symptoms, damit verbundene Befürchtungen und vorgestellte Behandlungsmöglichkeiten (level of evidence T Ia (198) für Kommunikation mit Patienten in diesem Sinne),

familiäre, berufliche und weitere soziale Situation (level of evidence S I (11), K II (21, 29)) aktuell und biografisch,

Symptome von Depression und Angststörungen (level of evidence S I (11, 24)) – siehe 3.1.2 – sowie weiteren psychiatrischen Erkrankungen (S IV).
- Somatische/vegetative Anamnese: Funktion von Organsystemen/vegetative Anamnese (kardial, pulmonal, gastrointestinal, urogenital, ZNS, Haut, Gelenke), aktueller BMI/Gewichtskategorie, Gewichtsveränderungen, soweit diese nicht bereits zur Abklärung einer Depression erfragt wurden, Fieber, Risikofaktoren für HIV/Hepatitis B/C-Übertragung, kognitive Störungen (level of evidence D IV),

- Schlaf: Dauer, Qualität, zirkadianer Typ, Veränderung Schlaf-Wachrhythmus, Unterbrechungen/Störungen (z.B. Lärm, Schmerz, innere Unruhe), Schnarchen, durch Partner beobachtete Atempausen, nächtliche motorische Phänomene, Einschlafen als Autofahrer, dadurch bedingte Unfälle (level of evidence: D II (199-200)).

Medikamente (auch von anderen Ärzten verordnete und Selbstmedikation), sonstige psychotrope Substanzen (level of evidence D IV). Besonders relevant für den hausärztlichen Bereich sind die Abschätzung des Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsums sowie die Anwendung von illegalen Drogen wie Marihuana, Ecstasy oder Kokain.

- Eigenanamnese (soweit nicht schon bekannt): vorangegangene Infekte (level of evidence K II (73)), bestehende chronische Erkrankungen (level of evidence K III b (siehe 2.2.3.6) (201)).
- Arbeits- und umweltmedizinische Basisanamnese: Bestehen jetzt oder früher beruflich oder umweltbedingt Belastungen (202-203) (level of evidence D IV) durch Abgase, Chemikalien oder andere Schadstoffe (Blei [level of evidence K II (204)], Kohlenmonoxid [level of evidence K IV (171)], Kohlenwasserstoffe, v.a. Lösungsmittel [level of evidence K I (205-206)]), Lärmbelastungen oder Schichtarbeit? Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen diesen Belastungen und dem Symptom? Leiden Arbeitskollegen oder Familienmitglieder ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen (level of evidence D IV (202)). Wie ist die Arbeitszufriedenheit?

Zur einfacheren Umsetzung liegen dieser Leitlinie Anamnesebögen bei.

3.1.1 Arbeits- und umweltmedizinische Abklärung (Vertiefung)

Das wichtigste diagnostische Instrument für die Erkennung von Zusammenhängen zwischen Müdigkeit und Umweltfaktoren ist die Anamnese. Dabei sind tatsächliche **Noxen** zu erfassen wie auch **psychologische Faktoren** (z.B. Einstellung zur Arbeitssituation).

Ergeben sich hierbei Anhaltspunkte für eine berufliche oder umweltbezogene Ursache der Müdigkeit, helfen folgende Überlegungen weiter:

- Besteht eine biologische Plausibilität für den vermuteten Zusammenhang (vor allem bei Blei, Quecksilber, Kohlenmonoxid, Schwefelwas-

serstoff, Halogenkohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol, Styrol, Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen)?

- Leiden Arbeitskollegen oder Familienmitglieder, d.h. potentiell Mitexponierte, ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen? (207)
- Besteht beim Patienten oder Arbeitskollegen bzw. Familienmitgliedern eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Müdigkeit und möglicher Noxe (Verringerung der Symptomatik am arbeitsfreien Wochenende oder in den Ferien, Beginn oder Änderung der Müdigkeit mit Veränderung der Arbeitsplatzsituation, Einfluss von Arbeitsschutzmaßnahmen, Korrelation mit möglichen Schadstoffmessungen am Arbeitsplatz)?

Verdichten sich die Hinweise auf eine toxische Ursache der Müdigkeit, sollte bei sonst unauffälliger Abklärung zur Müdigkeitsgenese (s.o.) an eine arbeits- bzw. umweltmedizinische Einrichtung überwiesen werden (siehe 3.5). Besteht ein begründeter Verdacht auf eine relevante berufliche Exposition, ist eine Berufskrankheitenanzeige erforderlich.

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Kohlenmonoxidvergiftung ist die Bestimmung von CO-Hb im venösen EDTA-Blut möglich (173) (*level of evidence D III*).

Aus arbeitsmedizinischer Sicht können auch Monotonie, ungünstige Arbeitsinhalte, Lärm und andere belastende Arbeitsbedingungen mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert sein (Level D IV (205)).

3.1.2 Psychische Störungen (Vertiefung)

Müdigkeit ist ein Symptom bei zahlreichen psychischen Störungen. Bei der **Depression** in der Allgemeinpraxis herrschen leichte und mittlere Ausprägungen (208-209) sowie körperliche Symptome (73% bei Depressionen und Angststörungen (210)) vor. Die depressiven Symptome müssen deshalb aktiv erfragt werden.

Zwei Screening-Fragen haben sich in systematischen Untersuchungen als aussagekräftig und praktikabel erwiesen (*level of evidence D / (211)*):

- Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, schwermütig oder hoffnungslos gefühlt?

- Haben Sie im letzten Monat oft wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten gehabt?*

Werden beide Fragen verneint, kann eine ausgeprägte Depression (sog. "Major" Depression) mit hoher Sicherheit als ausgeschlossen gelten (Sensitivität von 96%). Wird jedoch mindestens eine dieser Fragen bejaht, müssen zusätzlich folgende Kriterien erfragt werden (212-213):

- Schlafstörung (zuwenig oder zuviel)
- veränderter Appetit oder Gewicht (Zunahme oder Abnahme)
- negative Meinung von sich selbst, Versagensängste, enttäuscht von sich selbst, Familie vom Patienten enttäuscht
- Konzentrationsschwierigkeiten
- vermehrter oder verringerter Bewegungsdrang
- Gedanken an Tod oder Selbsttötung
- Müdigkeit, Mangel an Energie (entfällt im Kontext dieser Leitlinie)

Eine ausgeprägte Depression liegt vor, wenn insgesamt fünf oder mehr Kriterien bejaht werden (darunter mindestens eine der beiden Screening-Fragen). Morgentief und Libidoverlust sind weitere Hinweise auf eine Depression (Level D IV (33)).

Folgende Fragen sind zur ersten Abklärung einer Angststörung geeignet (213)

- Fühlten Sie sich im Verlauf der letzten vier Wochen deutlich beeinträchtigt durch ...
nervliche Anspannung, Ängstlichkeit, Gefühl, aus dem seelischen Gleichgewicht zu sein?
Sorgen über vielerlei Dinge?
- Hatten Sie während der letzten vier Wochen eine Angstatacke (plötzliches Gefühl der Angst oder Panik)?

Wechselnde Symptome und hohe Konsultationsraten über längere Zeit sind Hinweise für **somatoforme Störungen**. Müdigkeit und Antriebsstörungen bei bekannter **Psychose** können Erstsymptom einer Wiedererkrankung sein oder nach einem Schub länger persistieren. (33)

* Allerdings stehen Untersuchungen zur Verwendung im ärztlichen Gespräch (im Gegensatz zu vom Patienten ausgefüllten Fragebögen) und für die deutsche Formulierung noch aus.

3.1.3 Schlafstörungen (Vertiefung)

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

Leitsymptom Insomnie (Ein-, Durchschlafstörung, schlechte Schlafqualität):

- Fehlbeurteilung (Diagnose durch Schlaftagebuch)
- inadäquate Schlafhygiene oder zu wenig Zeit für Schlaf
- erlernte oder konditionierte Insomnie: ursprünglich z.B. durch eine akute Belastung entstanden, hat sich aber verselbständigt durch dysfunktionale Verhaltensweisen und Auffassungen; oft findet sich ein Teufelskreis von Erwartungsangst und schlechtem Schlaf (Diagnose durch genaue Untersuchung von Schlafgewohnheiten, Tagebuch)
- anpassungsbedingte (auch situative oder psychoreaktive) Insomnie: bei akuten oder chronischen Belastungssituationen
- wahrnehmbare Störungen: Lärm, Schmerz, Bewegungen (z.B. restless legs)
- substanzinduzierte Insomnie: z.B. Alkohol, Coffein, anregende Drogen
- Störung des zirkadianen Rhythmus: z.B. Schichtarbeit
- psychische Störungen: z.B. Depression, Angst (siehe 3.1.2)
- neurologische Erkrankungen: z.B. Demenz, Parkinson

Leitsymptom Hypersomnie (Einschlafneigung am Tage)

- Schlafapnoe-Syndrom (siehe 5.1)
- Narkolepsie

Detaillierte Hinweise zur Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen, insbesondere für die sekundäre Versorgungsebene, finden sich in der Leitlinie „Der nicht erholsame Schlaf“ der DGSM (145).

3.2 Körperliche Untersuchung

Die zu untersuchenden Regionen/Organe hängen primär von den anamnestischen Hinweisen ab. Bei fehlenden spezifischen Anhaltspunkten ist eine Ganzkörperuntersuchung mit besonderer Beachtung von Leber und Milz, sonstiger Raumforderungen im Abdomen, der Lymphregionen, des Herzens, der Lunge, der oberen Atemwege und der Schleimhäute (Hydratierung, Blässe) sowie des Nervensystems (Muskelatrophie, -tonus, -kraft, -eigenreflexe) sinnvoll (*alle level of evidence D IV*).

3.3 Zusätzliche diagnostische Maßnahmen

Auch diese sollen sich an den Ergebnissen von Anamnese und körperlicher Untersuchung orientieren. Insgesamt tragen Laboruntersuchungen nur wenig zur Diagnosefindung bei Müdigkeit bei (214). Bei einer seit mehr als vier Wochen bestehenden Müdigkeit ohne Hinweis auf spezifische Ursachen halten wir folgende Tests für sinnvoll (vgl. auch 5.3):

TSH (*level of evidence S I (42-43)*), **Blut-Glucose**, ggf. weitere Diabetes-Diagnostik (*level of evidence S I (23)*), **Blutbild** (*level of evidence S III (40)*), **BSG** (alternativ **CRP**), **Transaminasen** (*level of evidence S II (215)*) und **γ -GT** (*level of evidence D IV (19)*).

Darüber hinausgehende apparative oder laborchemische Tests sind *ausschließlich* bei definierten Auffälligkeiten in der bis dahin durchgeführten Diagnostik indiziert.

3.4 Betreuung im weiteren Verlauf

Um das in 3.1 bis 3.3 dargelegte diagnostische Programm dieser Leitlinie umzusetzen, sind oft mehrere Kontakte erforderlich. Diese können gleichzeitig der Verlaufskontrolle dienen (z.B. Müdigkeit im Rahmen eines akuten Infektes) und der Besprechung erster Befunde (z.B. Basislabor 3.3) (216). Sollte nach dem hier dargelegten Vorgehen keine psychosoziale oder somatische Ursache identifizierbar sein, können weitere seltene Erkrankungen entsprechend der unter 3.6 angeführten Liste erwogen werden. Dies wird jedoch nur in Ausnahmefällen erforderlich sein. Neben der Behandlung definierter Ursachen bzw. Grunderkrankungen stehen folgende Betreuungsziele im Vordergrund:

- Stärkung einer bio-psycho-sozial orientierten Arzt-Patient-Beziehung

Die Beschwerden des Patienten sind, gerade auch bei "negativ" verlaufener somatischer Diagnostik, ernst zu nehmen; durch aktives Zuhören ist Gesprächsbereitschaft zu signalisieren. Dabei ist die Bedeutung biologischer, seelischer und sozialer Faktoren deutlich zu machen. Da sich ernste seelische und körperliche Erkrankungen in der Allgemeinpraxis oft untypisch präsentieren, können Folgekontakte nach einigen Wochen oder Monaten zur diagnostischen Klärung beitragen (abwartendes Offenhalten).

Die Häufigkeit und Dauer weiterer Kontakte ist nach individueller Situation zu entscheiden. Vielfach wünscht ein Patient lediglich eine aufklärende Beratung über Befunde und Prognose. Oft ist aber eine intensivere Betreuung über einen längeren Zeitraum erforderlich; dabei ist die Vereinbarung fester Termine vorzuziehen (Vermeidung von Aggravation, um Kontaktangebot zu erhalten).

In Einzelfällen mag ein Patient nur zu Kontrollbesuchen motivierbar sein, wenn diese der Abklärung somatischer Erkrankungen dienen. Dieser "Beziehungsvorteil" somatischer Diagnostik muss im Einzelfall jedoch kritisch mit den Nachteilen – vor allem der Verstärkung somatisierender Tendenz – abgewogen werden.

Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit länger bestehender Symptomatik wird die Arzt-Patient-Beziehung von beiden Seiten als besonders unbefriedigend erlebt. (217) In der Wahrnehmung der Patienten wiederholt sich im Kontakt mit dem Arzt die ihnen vertraute Kränkung, dass ihr Symptom in ihrer Umgebung nicht als "legitim" angenommen wird. Der Hinweis auf psychische Faktoren wird oft noch als stigmatisierend empfunden. Ärzte erfahren diese Gruppe von Patienten als besonders zeitaufwändig und schwer zugänglich. Obwohl aus angelsächsischen Ländern immer wieder berichtet wird, dass die Diagnose des CFS eine positive Auswirkung für die Betroffenen im Sinne einer Erklärung und Legitimierung ihrer Beschwerden habe, ist andererseits auch eine Perpetuierung von Beschwerden und Behinderungen (sich selbst erfüllende Prophezeiung) zu befürchten (siehe 3.7).

In Anhängigkeit von psychiatrischer Komorbidität kann im Einzelfall eine psychotherapeutische Behandlung oder psychiatrische Mitbetreuung indiziert sein.

Diagnosen wie CFS, Multiple Sensitivity-Syndrom, Amalgam-Belastung, Elektromagnetische Überempfindlichkeit usw. werden oft von Patienten selbst als Erklärung für ihre Beschwerden vorgebracht. Ärzte und Patienten müssen sich gemeinsam um Erklärungen für diesen schwierigen Bereich bemühen, gegensätzliche Auffassungen respektieren und eine biopsychosoziale Sicht erarbeiten (187). Von allgemeinärztlicher Seite muss ein Gegensteuern versucht werden, wenn bestimmte Auffassungen von Patienten zu schädlichen Verhaltensweisen führen (Inaktivität, soziale Isolation, Doctor-Shopping usw.).

Die Vorstellung des Patienten in einer Balintgruppe kann dabei helfen, wieder Bewegung in eine festgefahrene Arzt-Patient-Beziehung zu bringen, sowie unausgesprochene Wünsche, Phantasien und blinde Flecken von Patient und Arzt zu erkennen (218) (*sämtlich level of evidence D/T IV*).

- Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen und Gesundheitsberatung

Die oben diskutierten Studien (siehe 2.2) machen deutlich, dass eine eindeutig bestimmbare und direkt behandelbare Ursache, vor allem somatischer Art, selten ist. Vielmehr ist neben der Bearbeitung des familiären und weiteren sozialen Kontextes oft eine symptomorientierte Behandlung indiziert. Diese soll vom Ausmaß der Beschwerden, der funktionellen Beeinträchtigung, der assoziierten Gefühle und Vorstellungen ausgehen. Um ein Gespräch darüber zu erleichtern, kann ein Symptom-Tagebuch hilfreich sein. Zur vorliegenden Leitlinie wurden Beratungshilfen / Patienteninformationen entwickelt, die drei Beratungsprobleme unterstützen: aktivierende Maßnahmen, Überlastungsbeschwerden / Entspannungsverfahren und Beratung über Schlafhygiene.

Aktivierende Maßnahmen haben vor allem das Ziel, einen Teufelskreis von Müdigkeit, Inaktivität, deren körperlichen Folgen (Dekonditionierung) und wiederum Müdigkeit zu verhindern und sind sowohl bei körperlichen wie auch psychischen Ursachen von Müdigkeit oft hilfreich (81, 153, 219-220). In Zusammenarbeit mit dem Patienten sollten im Sinne verhaltenstherapeutischer Überlegungen realistische Aktivitäts-Ziele gesetzt und die Lebensweise entsprechend darauf eingerichtet werden (*level of evidence T Ia für kognitiv-behaviorale Verfahren bei CFS (221-222), level of evidence T Ib für Bewegungstherapie bei CFS (223-224)*). Indiziert sind individuell angepasste aktivierende Maßnahmen bei Vermeidung einer Überforderung des Patienten, die in einer Verschlechterung des Befindens und Enttäuschung resultieren könnte. Gleichzeitig müssen die Patienten über den Hintergrund ihrer Müdigkeit aufgeklärt werden; Vorstellungen, die einer Aktivierung entgegenstehen, sind zu bearbeiten; verstärkende Faktoren aus dem Umfeld des Patienten sind zu nutzen. Eine in diesem Sinne konzipierte Selbsthilfe-Broschüre wirkte sich bei Patienten (18-45 Jahre) mit chronischer Müdigkeit (> 6 Monate) positiv auf das Symptom und das seelische Befinden aus. (225) Verhaltenstherapie und körperliche Aktivierung verbesserten gleichermaßen die Beschwerden von hausärztlichen Patienten mit unerklärter Müdigkeit. Die Ansprechrate war allerdings bei CFS-Patienten mit 25% wesentlich schlechter als bei den übrigen Patienten, wo sie 60% erreichte (226).

Diese Leitlinie ist auch bei bekannten chronischen Erkrankungen anzuwenden, die häufig mit Müdigkeit als Begleitproblem assoziiert sind. Dabei ist es gerechtfertigt, definierte Grunderkrankungen zunächst zu therapieren und die Entwicklung des Symptoms Müdigkeit abzuwarten. Im weiteren Verlauf sind aber auch erschöpfte psychische und soziale Kompensationsmöglichkeiten, Depression und andere psychische Störungen, durch Schmerzen oder andere Symptome beeinträchtigt Schlaf, Folgen von Inaktivität (Dekonditionierung) und Auswirkungen der Therapie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Folgende Hilfen stehen den Nutzern dieser Leitlinie zur Verfügung:

- eine allgemeine Patienteninformation
- ein Patientenfragebogen zur Anamnesehilfe*
- ein Patientenbrief zur Aktivierung*
- ein Patientenbrief und ein Infozept zur Entspannung und Entlastung*
- ein Patientenbrief zur Schlafhygiene sowie ein Dokumentationsbogen*

Verweis auf eine Liste der Berufskrankheiten und zugehörigen Meldebögen (siehe Anhang, Kapitel 12).

Wenn die unter 3.1-3.4 genannten Maßnahmen zu keiner Besserung führen, sollte die Diagnostik und Therapie erneut überdacht werden.

3.5 Überweisung

Eine Überweisung an spezialisierte Praxen bzw. Abteilungen halten wir in folgenden Fällen für sinnvoll:

- zur Abklärung definierter zusätzlicher Beschwerden oder Befunde (z.B. Schlafmedizin bei Verdacht auf schlafbezogene Atemstörung; Gastroenterologie bei Gewichtsverlust und chronischen Durchfällen zusätzlich zum Symptom Müdigkeit) (level of evidence D IV),
- zum Management definierter Erkrankungen, sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (level of evidence D IV),
- bei Verdacht auf eine Berufskrankheit oder schädigende Umgebungs-

* Sie sind im Internet unter <http://leitlinien.degam.de> erhältlich und werden bei weitergehendem Interesse als Druckprodukt verfügbar sein.

Die Form des Patientenbriefes wurde gewählt, um auch etwas komplexere Anleitungen zu Verhaltensänderungen ausführen zu können.

exposition an eine arbeits-/ umweltmedizinische Spezialpraxis oder -einrichtung (level of evidence D IV), sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht. Eine Quelle für anerkannte Berufskrankheiten findet sich im Anhang.

3.6 Seltene Erkrankungen

Die im Folgenden aufgeführten Erkrankungen werden mit dem Symptom "Müdigkeit" in Verbindung gebracht, ohne dass systematische Untersuchungen zur Präsentation in der allgemeinmedizinischen Praxis vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass diese Ätiologien im Kontext dieser Leitlinie extrem selten sind. Wenn bei einzelnen Patienten im Laufe der weiteren Betreuung keine der bisher erörterten psychischen und somatischen Ursachen (mehr) plausibel erscheint, kann diese Zusammenstellung als Gedächtnisstütze für einen diagnostischen Neuansatz dienen; bei einem sich daraus ergebenden konkreten Verdacht sollten die weitere Fachliteratur oder Ärzte mit entsprechender Erfahrung konsultiert werden.

Diese Übersicht ist auf keinen Fall als somatisches Screening bei jeder Müdigkeits-Präsentation einzusetzen!

Bei übertriebener somatischer Diagnostik besteht immer die Gefahr gemeinsamer Somatisierung von Arzt und Patient. Der mögliche Ertrag entsprechender Diagnostik und ggf. notwendiger Überweisungen muss im Einzelfall kritisch gegen die Nachteile abgewogen werden, ohne dass die unter "definitive Diagnose" vorgegebene Reihenfolge von Maßnahmen obligatorisch wäre.

| Erkrankung | Hinweise | definitive Diagnose |
|---------------------------------------|--|--|
| Endokrine Erkrankungen | | |
| Addison'sche Krankheit | Hyperpigmentierung von Haut und Schleimhäuten in Verbindung mit gastrointestinalen Beschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust; Hypotonie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie | Überweisung Endokrinologie ACTH-Belastung |
| Conn Syndrom | Muskelschwäche und Erschöpfungsneigung, Polyurie, Polydipsie, diastolische Hypertonie, keine Ödeme; substitutionsrefraktäre Hypokaliämie, Hypernatriämie, verminderte Konzentrationsfähigkeit der Nieren | Überweisung Endokrinologie |
| Cushing | Meist iatrogen! Adipositas, Hypertonie, Osteoporose, D. mellitus, typ. Aspekt, Hautblutungen, Striae, Muskelschwäche, Virilisierung bei Frauen, psych. Veränderungen | Dexamethason-Hemmtest Überweisung Endokrinologie |
| Hypopituitarismus | S. Addison (aber ohne Pigmentierungsstörung), Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel | Überweisung Endokrinologie |
| Metabolische Erkrankungen | | |
| Meulengracht'sche Krankheit (Gilbert) | Milder, fluktuierender Ikterus, vermehrt nach Fasten, Anstrengung, Infektionen, OPs, Alkohol | indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin erhöht, übrige Leberwerte normal |
| Hyperkalziämie | ZNS, gastrointest. Symptome, Nierensteine, eingeschr. Nierenfunktion; Ursache b. Erw. meist primärer Hyperparathyreoidismus, Malignom oder iatrogen (Vit. D, Ca-Überdosierung) | Serum-Ca, PTH |

| Erkrankung | Hinweise | definitive Diagnose |
|--------------------------|--|---|
| Infektionen | | |
| Tuberkulose | Soziale Umstände, Exposition, Immundefekt (AIDS); konstit. Symptome (Gewichtsverlust, leichtes Fieber, Nachtschweiß), Husten, Hämoptoe bei Lungen-TB. CAVE: weitere Organe | Säuref. Stäbchen in Sputum, Magensaft; Rö Lunge; Überweisung/ Einweisung |
| Toxoplasmose | Bei intaktem Immunsystem: unspezifische Allgemeinsymptome mit Lymphknotenvergrößerungen (v.a. Hals), mäßigem Fieber. Bei Immundefekt (AIDS): ZNS-Befall (Meningoenzephalitis, intrazer. Raumforderungen) | Serologie |
| Brucellose | Kontakt mit Tieren (Landwirtschaft, Fleischverarbeitung usw.), oft schleichend, Vielzahl von Beschwerden bei geringen/ fehlenden Befunden; Osteomyelitis, Milzabszess, Harnwegs-Genital-Infektionen | Kultur (Ansteckungsgefahr!), Serologie |
| Malaria | Reise in Endemie-Gebiete (auch bei med. Prophylaxe), Fiebertypen | Blutbild, "dicker Tropfen", stat. Einweisung in internistische Abteilung mit entsprechenden Erfahrungen |
| Andere Tropenkrankheiten | Reiseanamnese | stationäre Einweisung oder Überweisung an Fach mit entsprechenden Erfahrungen |
| AIDS | Exposition; opportunistische Infekte | Serologie |

| Erkrankung | Hinweise | definitive Diagnose |
|---|---|---|
| Borreliose/ Lymesche Krankheit | Oft kein Zeckenbiss erinnert; Erythema migrans, sekundäre Aussaat mit Fieber, Allgemein- beeinträchtigung, radikuläre Symptomatik, meningeale Reizung; Tertiärstadien | Serologie nur in Verbindung mit typischer Klinik |
| Sonstige entzündliche Erkrankungen | | |
| Systemischer Lupus erythematoses | Arthralgien, Myalgien, hirnorganisches Psychosyndrom, Schmetterlingsexanthem, weitere Hautveränderungen, Multiorgan- befall (Niere, Pericard, Pleura, ZNS, Blut, Magen-Darm); Entzündungsparameter erhöht | Antinukleäre Antikörper, Überweisung Rheumatologie |
| Kardiale Erkrankungen | | |
| Endokarditis | Anamnest. rheumatische Herzerkrankung, congenitales Vitium, iv-Drogenabhängigkeit; erhöhte Temperaturen, Hautver- änderungen, Milzvergrößerung, Herzgeräusche; Nephritis, Anämie | Überweisung bzw. stat. Einweisung Kardiologie |
| Neurologische Erkrankungen | | |
| Hirntumor | Zunehmende Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, Verhaltens- änderungen (oft eher von Angehörigen bemerkt!); neurologische Ausfälle | Überweisung bzw. Einweisung Neurologie |
| Parkinson'sche Krankheit | Gestörte Feinmotorik, verminderter Gesichtsausdruck, Gangstörung, Tremor | Überweisung Neurologie |
| Multiple Sklerose | Muskelschwäche, sensible und Sehstörungen, Ataxie; fluktuie- rende Symptome wechselnder und oft nicht eindeutiger Lokalisation, schubweiser Verlauf | Längsschnitt- Beobachtung, Überweisung Neurologie |
| Z.n. Schädel- Hirn-Trauma | Bio-psycho-soziale Sicht erforderlich! | Überweisung Neurologie |

| Erkrankung | Hinweise | definitive Diagnose |
|------------------------------|---|--|
| Psychische Störungen | | |
| Schizophrene Psychose | Wahrnehmungs-, Denkstörungen, gestörte Kohärenz des Ausdrucks oder des Verhaltens | Überweisung Psychiatrie |
| Demenz | Meist höheres Alter, Merkstörungen, weitere kognitive Störungen | Standardisierte Tests; ggf. Überweisung Psychiatrie / Neurologie / Geriatrie |
| Weitere psychische Störungen | Eine große Zahl sonstiger seelischer Erkrankungen ist ebenso mit Müdigkeit assoziiert, obwohl nur selten als präsentiertes Symptom | |
| Sonstige Erkrankungen | | |
| Prämenstruelles Syndrom | Vielfältige körperliche und seelische Beschwerden, Beginn 1-14 d vor Menstruation, dann Besserung; beschwerdefrei für den restl. Zyklus | |

3.7 Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)

3.7.1 Epidemiologie

Das streng definierte Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), das teilweise auch als chronisches Erschöpfungssyndrom bezeichnet wird, ist ein seltenes Beratungsergebnis. Die Häufigkeit in der hausärztlichen Praxis liegt in angelsächsischen Ländern deutlich unter 1% (227). Selbst in der Spezialsprechstunde für Müdigkeit einer US-amerikanischen Universität erfüllten nur 4% der Patienten die Kriterien für das CFS. (228) Zunächst lagen Prävalenz-Daten ausschließlich aus angelsächsischen Ländern vor. (229-230) Unter britischen Patienten mit ungeklärter chronischer Müdigkeit erfüllten ca. 1/3 die Kriterien eines CFS (231), in einer anderen Studie erfüllten lediglich 2,5% der Praxispatienten mit dem Symptom Müdigkeit CFS-Kriterien (22). Anhand von Fragebögen und Abgleich mit dokumentierten Diagnosen hatten in Sao Paulo, Brasilien, 1,6%, in London 2,1% der 18-bis 45-jährigen Besucher der primärärztlichen Versorgungsebene die Diagnosekriterien des CFS (Einschlusskriterien erfüllt und Ausschluss anderer definierter Krankheitsbilder, die die Symptomatik erklären), allerdings wurden nur in Großbritannien auch Patienten als solche diagnostiziert (232). In Korea betrug die Prävalenz 0.6% (38). In einer sozial und ethnisch heterogenen Bevölkerungsstichprobe aus Chicago (USA) wurde eine Prävalenz des CFS von 0.42% festgestellt; dieses (wie auch übrige Formen der Müdigkeit) war mit weiblichem Geschlecht, Zugehörigkeit zu einer Minderheit, niedrigem Ausbildungsstand und beruflichem Status assoziiert. (233) Auch vor der Entwicklung eines CFS haben die Patienten jahrelang gehäufte Hausarztkontakte mit sehr variablen Beschwerden (234).

3.7.2 Definition und Diagnose

Das CFS ist nicht durch einen definierten pathologischen Prozess von anderen Erkrankungen bzw. von einem gesunden "Normalzustand" abzugrenzen; Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren dienen dem Ausschluss anderer Erkrankungen, ein definitiver diagnostischer Test existiert nicht; insbesondere können Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren außer dem Nachweis von Komorbiditäten keine Hinweise zur Ursache oder Therapie des Krankheitsbildes CFS vermitteln. Die

insbesondere nach dem kanadischen Dokument – ohne sinnvolle Konsequenz – vorgeschlagenen Zusatzuntersuchungen haben zusammengekommen ein an Körperverletzung grenzendes iatrogenes Pathogenisierungspotential.

Vielmehr handelt es sich beim CFS um ein Konzept bzw. eine Vereinbarung, um die Kommunikation mit dem Patienten, prognostische Einschätzung und Behandlung zu strukturieren.

Für die klinische Betreuung haben die Definitionen des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE (235)) und ein kanadisches Konsensus-Dokument (236) weite Verbreitung gefunden. Beide haben gemeinsam, dass mit dem CFS nicht nur das (schwere) Ende des Symptomspektrums bzw. eine Restkategorie nach Ausschluss anderer Erkrankungen beschrieben werden sollen, sondern zusätzlich mehrere Symptome aus mehreren Organsystemen vorliegen müssen. Relativ zur Gesamtzahl über Müdigkeit klagender Patienten erfüllt demnach eine nur sehr kleine Gruppe diese Falldefinitionen.

Das kanadische Dokument wurde überwiegend von Klinikern erstellt, die Patienten mit CFS betreuen. Es ist explizit von der Überzeugung getragen, dass es sich um eine schwere Multiorgan-Erkrankung handelt, die vorzugsweise durch eine virale Infektion ausgelöst werde; somatische Prozesse werden in dieser Perspektive in den Vordergrund gerückt. Das NICE-Dokument ist in diesem Punkt zurückhaltender und betont die psychosozialen und Versorgungsaspekte (man beachte die Reihenfolge CFS/ME versus ME/CFS); es ist vor dem Hintergrund einer im Vergleich zu Deutschland wesentlich stärkeren (fach-)öffentlichen Präsenz des Syndroms in Großbritannien zu verstehen. Die kanadische Definition ist wesentlich enger als die des NICE.

Tab.: Falldefinitionen des CFS – Synopse von NICE und dem kanadischen Konsensus-Dokument (übersetzt und leicht gekürzt)

| NICE | Kanadischer Konsensus |
|--|--|
| Die Diagnose des CFS/ME wird allein auf Grund des klinischen Bildes gestellt. Allgemeinärzte sollten | Ein Patient mit ME/CFS erfüllt die Kriterien für Müdigkeit (1), Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit nach |

| | |
|--|--|
| <p>mit dem Krankheitsbild vertraut sein und die Diagnose stellen können.</p> <p>Die Möglichkeit eines CFS/ME ist zu erwägen, wenn eine Person folgende Symptome aufweist:</p> | <p>Anstrengung (2), Schlafstörung (3) und Schmerz (4); hat mindestens zwei neurologische/kognitive Symptome (5) bzw. Befunde und mindestens zwei Symptome der autonomen, neuroendokrinen oder immunologischen Bereiche (6).</p> |
| <p>Müdigkeit mit den folgenden Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu aufgetreten bzw. mit einem definierten Beginn (also nicht lebenslang bestehend) • Persistierend bzw. rezidivierend • Nicht erklärbar durch andere Erkrankungen • Hat zu substanzieller Abnahme des Aktivitätsniveaus geführt • Charakterisiert durch Auftreten von Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit nach Anstrengung (typischerweise verzögert, z.B. über mindestens 24 h, mit langsamer Erholung über mehrere Tage) <p>UND</p> | <p>1. Müdigkeit: neu aufgetretene, anders nicht erklärbare, persistierende oder rezidivierende physische und mentale Müdigkeit, durch welche die körperliche Aktivität substanziell eingeschränkt wird.</p> <p>2. Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit nach Anstrengung: nicht angemessener Verlust des körperlichen oder mentalen Durchhaltevermögens, schnelle muskuläre und kognitive Ermüdbarkeit, oft verbunden mit einer Verschlechterung assoziierter Symptome. Die Erholung ist pathologisch verzögert, meist auf 24 h oder mehr.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Mindestens eines der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlafschwierigkeiten (Insomnie, Hypersomnie) • Nicht erholsamer Schlaf, gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus • Multiple Muskel- bzw. Gelenkschmerzen ohne Hinweise auf Entzündung • Kopfschmerzen • Schmerzhaftes Lymphknoten ohne tastbare Vergrößerung • Halsschmerzen • Kognitive Dysfunktion, z.B. Denk- und Konzentrations-schwierigkeiten, beeinträchtigt Kurzeitgedächtnis, Wortfindungs-Störungen, Schwierigkeiten bei Planungs- bzw. organisatorischen Überlegungen und Informationsverarbeitung • Körperliche oder mentale Anstrengung verschlimmert die Symptome • Allgemeine Abgeschlagenheit oder grippeähnliche Symptome • Diffuser Schwindel und/oder Übelkeit • Palpitationen ohne definierte kardiale Erkrankung | <p>3. Schlafstörung: nicht erholsamer Schlaf oder unzureichende Schlafdauer oder Störung des Schlafrhythmus</p> |
| | <p>4. Schmerz: starke Myalgien, aber auch Schmerzen in Gelenken; insgesamt über mehrere Körperregionen verteilt und wandernd; neu aufgetretene bzw. veränderte Kopfschmerzen häufig.</p> |
| | <p>5. Neurologische/ kognitive Manifestationen: mindestens zwei der folgenden sollten erfüllt sein: Verwirrtheit, verminderte Konzentration und Kurzeit-Gedächtnis, Desorientiertheit, Schwierigkeiten bei Informationsverarbeitung, Einordnung (Kategorisierung) und Wortfindung, Wahrnehmungs- bzw. Sinnesstörungen wie z.B. Desorientiertheit im Raum oder Akkomodationsstörungen des Auges. Ataxie, Muskelschwäche und Faszikulationen sind häufig, ebenso „Überladungs-Phänomene“ wie starke Licht- oder Geräuschempfindlichkeit.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>6. Mindestens ein Symptom der folgenden Bereiche:</p> <p>a. Autonome Manifestationen: orthostatische Intoleranz, autonome Hypotonie, orthostatisches Tachykardie-Syndrom, verzögerte orthostatische Hypotonie; Schwindel; extreme Blässe; Übelkeit und irritable Colon; Pollakisurie und Blasenstörungen; Palpitationen mit/ohne Herzrhythmusstörungen; Belastungsdyspnoe.</p> <p>b. Neuroendokrine Manifestationen: Verlust der Thermoregulation; subnormale Körpertemperatur und zirkadiane Fluktuation, episodisches Schwitzen, rezidivierendes Gefühl von Fieber und Kälte; Intoleranz von extremer Hitze und Kälte; deutliche Gewichtsänderung: Anorexie oder vermehrter Appetit; Verlust von Anpassungsfähigkeit und Symptomverschlechterung bei Stress.</p> <p>c. Immunologische Manifestationen: schmerzhafte Lymphknoten, rezidivierende Halsschmerzen, rezidivierende grippeähnliche Symptome, allgemeine Abgeschlagenheit, neu aufgetretene Überempfindlichkeiten gegen Nahrungsmittel, Medikamente und/oder Chemikalien.</p> |
| | <p>7. Die Erkrankung persistiert für mindestens 6 Monate. In der Regel hat sie einen definierten Beginn.</p> |

| | |
|--|--|
| | Relevante Symptome müssen mit der Erkrankung begonnen bzw. sich zu diesem Zeitpunkt wesentlich verändert haben. Einzelne Symptome und wie auch die gesamte Beeinträchtigung können zeitlich stark variieren, betroffene Patienten weisen meist individuelle Symptom-Cluster auf. |
|--|--|

Früher wurden in der Regel die Fukuda-Kriterien zugrundegelegt, auf denen auch Therapie-Studien basieren (237-238).

3.7.3 Ätiologie

Im Vergleich zu angelsächsischen Ländern ist diese Erkrankung in Deutschland in der fachlichen und öffentlichen Diskussion weniger präsent; allerdings wird sie zunehmend von den Betroffenen selbst vermutet. Als Ursache der Symptomatik (siehe 3.7.1) sind virologische, myogene, immunologische, autonom-neurologische, umweltmedizinische und psychische Hypothesen postuliert worden, ohne dass diese allgemeine Akzeptanz gefunden hätten (19, 239).

Dass die Erkrankung in Deutschland kaum eine Rolle spielt, kann einerseits seinen Grund in unterschiedlichen diagnostischen Gewohnheiten bei ansonsten gleicher Morbidität haben; so ist denkbar, dass diese Patienten hier z.B. als "depressiv" oder "neurasthenisch" diagnostiziert werden, und andererseits, dass die kaum belegten ätiopathologischen Hypothesen vor dem Hintergrund des in dieser Leitlinie beschriebenen diagnostischen Vorgehens keine therapeutischen Konsequenzen haben.

Die internationale Diskrepanz der diagnostischen Gewohnheiten stützt auch die Annahme eines komplexen Ineinanderwirkens somatischer und psychosozialer Faktoren in der Entstehung des CFS. So ist postuliert worden (240-241), dass bei manchen Menschen z.B. eine virale Infektion und die damit verbundenen Symptome (mangelnde Leistungsfähigkeit, Muskelschmerzen usw.) bestimmte kognitive und Verhaltensänderungen aktivieren. So führt die Auffassung, eine körperliche Erkrankung zu haben, die sich durch Bewegung und Belastung nur verschlimmere, zu verlängerter

Betruhe und Aktivitätsvermeidung. Die sich bald einstellenden physiologischen Sekundärveränderungen durch fehlende Aktivität (Dekonditionierung) bestätigen diese eigentlich ja nicht begründeten Auffassungen: Bewegung führt jetzt definitiv zu Beschwerden, die sich durch Ruhe kurzfristig bessern! Damit ist ein Teufelskreis in Gang gekommen, der wiederum zu Ausweichen, Vermeidung, Hilflosigkeit und depressiver Stimmung führt. Es kann vermutet werden, dass die Entwicklung dieser Abläufe durch die öffentliche Präsenz von Krankheitsbegriffen wie der myalgischen Enzephalomyelitis, der Yuppie Flu, Postviral Fatigue usw. gefördert wird (242-243). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Patienten, die die Kriterien des CFS erfüllen, in Bezug auf Ätiologie, Pathogenese und Prognose eine heterogene Gruppe darstellen.

3.7.4 Vorgehen

Bei den derzeit noch bestehenden Unsicherheiten über die Definition, die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des CFS empfehlen wir die strikte Beschränkung dieser diagnostischen Kategorie auf Patienten, die die oben genannten Kriterien vollständig erfüllen; dabei sind der deskriptive Charakter dieser Kategorie und die Vielzahl denkbarer Ursachen – auch in Kombination – zu betonen.

Unabhängig von der Diskussion um Ätiologie und Nosologie ist bei diesem seltenen und umstrittenen Syndrom beim einzelnen Patienten mit schwerwiegender Müdigkeitssymptomatik ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das Symptom von großer Bedeutung. Grundsätzlich ist von Seiten des Allgemeinarztes entsprechend dieser Leitlinie vorzugehen. Sollte die Einbeziehung der fachärztlichen Behandlungsebene erforderlich sein, ist vor allem auf eine integrierte psychosoziale und somatische Betreuung zu achten. Mehrere Studien ergaben bei Patienten mit Fukuda-Kriterien Verbesserungen unter aerobem Training. (244-245) Dabei ist eine Überlastung der Patienten zu vermeiden (246). Ebenfalls wirksam sind kognitiv-behaviorale Verfahren, *level of evidence T I* (247-248). Eine rehabilitative Behandlung durch speziell ausgebildete Pflegekräfte hatte nur einen geringen, kurz dauernden Effekt auf Müdigkeit und körperliche Funktion (249). Bei Patienten mit Oxford (NICE)-Kriterien des CFS ergaben sowohl kognitive Verhaltenstherapie als auch schrittweise körperliche Aktivierung zusätzlich zur spezialistischen Betreuung moderate Verbesserungen, nicht hingegen die von

Selbsthilfegruppen favorisierte adaptive Anpassungstherapie. Letztere wurde subjektiv von den Studienteilnehmern/innen gleich gut wie die beiden anderen und objektiv wirksamen Therapieformen eingeschätzt (Pacing (250)).

Die am Konsensustreffen beteiligten Selbsthilfegruppen haben Einwände gegen diesen Abschnitt 3.7 geltend gemacht, die als Sondervotum auf der DEGAM-Leitlinienhomepage innerhalb des Methodenreports (<http://leitlinien.degam.de/index.php?id=72>) einsehbar sind.

4 Zusammenfassung der Empfehlung

DEGAM Leitlinie

Müdigkeit

2

Kurzversion

Definition und Ursachen

Patienten verwenden Bezeichnungen, die emotionale, kognitive, körperliche und Verhaltens-Aspekte beschreiben können. Eine große Zahl von biologischen, seelischen und sozialen Ursachen kommt in Frage, oft in Kombination. Darunter sind eindeutig diagnostizierbare seelische und körperliche Störungen oder Belastungen; oft lässt sich jedoch keine definitive Ursache identifizieren. Die Leitlinie behandelt das Symptom bei Erwachsenen.

Abwendbar gefährliche Verläufe – spezifische Probleme

- ! Behandlungsbedürftige psychische Störungen, vor allem Depression, Angststörung.
- ! Schlaf-Apnoe-Syndrom und Medikamentennebenwirkungen/Substanzabusus.
- ! Behandelbare schwere körperliche Erkrankungen sind selten und praktisch immer mit Auffälligkeiten in Anamnese und/oder körperlicher Untersuchung verbunden.
- ! Auf biologische Ursachen fixierte Diagnostik (=Tumorsuche=) führt zu unnötiger Belastung des Patienten und/oder Somatisierung einer Befindlichkeitsstörung.

Hausärztliche Diagnostik

| Anamnese | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Charakteristika des Symptoms • assoziierte Beschwerden • Müdigkeit neu/ungewohnt? • Beeinträchtigung im Alltag • Vorstellungen der Patienten zu Ätiologie und Behandlung A | <ul style="list-style-type: none"> • Symptome von Depression und Angst A • somatische Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> ♦ Schlaf, ♦ Körpergewicht; ♦ kardiale, ♦ respiratorische, ♦ gastrointestinale, ♦ urogenitale, ♦ ZNS-Funktion C • Medikamente, psychotrope Substanzen C • Postinfektios A, chronische Erkrankung B | <ul style="list-style-type: none"> • soziale, familiäre, berufliche Situation B • chemische oder Lärmbelastigung B • ähnliche Symptome im privaten/beruflichen Umfeld B • Schnarchen, Einschlafen am Steuer B • (habituellem) Schlafmangel B |
| Körperliche Untersuchung | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • abhängig von Auffälligkeiten in der Anamnese! | - wenn keine Hinweise auf definierte körperliche Störungen C : ♦ Abdomen, ♦ Lymphregionen, ♦ Herz, ♦ Schleimhäute, ♦ Atemwege, ♦ Muskeltrophik, -kraft, -tonus, -eigenreflexe | |
| Laboruntersuchung | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • abhängig von Auffälligkeiten in Anamnese und körperlicher Untersuchung | - wenn keine Hinweise auf definierte körperliche Störung: Blut/Urin-Glucose A , Blutbild B , Blutsenkung/CRP C , γ-GT (Transaminasen) C , TSH A | <i>Weitere Diagnostik nur bei definierten Auffälligkeiten in Anamnese oder körperlicher Untersuchung</i> |

Therapie

| Betreuung im Verlauf | Weitere Möglichkeiten |
|---|--|
| Strukturiert, individuell und flexibel - nach Ätiologie und Situation | Gesprächsbereitschaft, Planung von Folgeterminen, Offenheit für breites Spektrum biologischer, psychischer und sozialer Faktoren C Symptomtagebuch C Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen A Verhaltenstherapie A |

Stärke der Empfehlungen:

- A** basiert auf wissenschaftlichen Studien hoher Qualität
- B** basiert auf sonstigen Studien
- C** basiert auf Konsensaussagen oder Expertenurteilen

Diagnostische Hilfen

Depression

Zwei Screeningfragen (Bezug: in den letzten 4 Wochen)

- Haben Sie sich oft niedergeschlagen/schwerenütig/hoffnungslos gefühlt?
- Haben Sie wenig Interesse/Freude an Tätigkeiten gehabt?

- Werden beide Fragen verneint, kann eine ausgeprägte Depression mit hoher Sicherheit als ausgeschlossen gelten **A**.
- Wird mindestens eine Frage bejaht, sollten weitere Symptome (zusätzlich zu Müdigkeit/Mangel an Energie) erfragt werden:

- | | |
|---|--|
| ▪ Schlafstörungen (zuwenig oder zuviel) | ▪ Versagensängste |
| ▪ Veränderter Appetit oder Gewichtszunahme/-abnahme | ▪ Konzentrationsschwierigkeiten |
| ▪ Negatives Selbstwertgefühl | ▪ Vermehrter/verringertes Bewegungsdrang |
| ▪ Enttäuschung über sich selbst | ▪ Gedanken an Tod oder Selbstmord |

- Eine ausgeprägte Depression liegt vor, wenn insgesamt fünf oder mehr Kriterien bejaht werden (darunter mindestens eine der beiden Screening-Fragen).

Angststörung

Screeningfragen (Bezug: letzte 4 Wochen)

- nervliche Anspannung/Ängstlichkeit/Gefühl, aus dem seelischen Gleichgewicht zu sein
- Sorgen über vielerlei Dinge
- Angstattacke(n)

Chronisches Müdigkeitssyndrom

Für das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) existieren verschiedene Definitionen. Gemeinsam (major criteria) ist diesen das neue, nicht durch andere Erkrankungen, Substanzen oder Belastung erklärbare Auftreten der Müdigkeit. Weiter werden gefordert: ein definierter Beginn der Symptomatik und eine starke Beeinträchtigung durch die Müdigkeit im privaten, beruflichen oder sozialen Bereich sowie das Vorhandensein weiterer Zusatzsymptome bzw. -befunde (minor criteria). Über die Anzahl notwendiger Zusatzsymptome bzw. -befunde sowie die Mindestdauer der Müdigkeit für eine Einordnung als „CFS“ differieren die verschiedenen Klassifikationen (siehe Langfassung).

Es handelt sich um eine rein deskriptive und sehr selten erfüllte diagnostische Kategorie, vermutlich heterogener Ätiologie. Die Wirkung der „Etikettierung“ auf den Patienten ist unklar.

Häufige Fehler und Trugschlüsse

- Pathologische Laborwerte werden vorschnell als ausreichende Erklärung akzeptiert.
- **Zuerst** werden körperliche Ursachen ausgeschlossen und erst **danach** der psychosoziale Bereich bearbeitet - bis dahin kann eine somatische Fixierung erfolgt sein.
- Bei bekannten chronischen Erkrankungen wird Müdigkeit vorschnell auf den Krankheitsprozess selbst bezogen.
- Scheinassoziationen und selbsterfüllende Prophezeiungen (siehe Langfassung S. 42/43).

Autoren: N. Donner-Banzhoff, P. Meisel, C. Dörr, E. Baum

Stand: 2011, Revision geplant: 2015, ©omikron publishing/DEGAM, <http://leitlinien.degam.de>
DEGAM Leitlinien
 Hilfen für eine gute Medizin

op



4.1 Häufige Fehler und Trugschlüsse

- **Pathologische Laborwerte werden vorschnell als ausreichende Erklärung akzeptiert.**

In einer Studie von über Müdigkeit klagenden Patienten (23) wurden vier Fälle als subklinische Hypothyreosen diagnostiziert. Von diesen konnten drei bis zur Normalisierung des TSH substituiert und nachuntersucht werden; bei ihnen hatte sich die Müdigkeit jedoch nicht gebessert! Es handelte sich also um das zufällige Zusammentreffen von zwei häufigen Zuständen (Müdigkeit und subklinische Hypothyreose). Konsequenz: kritische Evaluation von subjektivem Befinden und auffälligen Befunden im Längsverlauf, zurückhaltender Einsatz von Laboruntersuchungen und sonstiger weiterführender Diagnostik.

- **Ärzte schließen zuerst körperliche Ursachen aus und bearbeiten erst danach den psychosozialen Bereich.**

Eindeutige somatische Ursachen werden nur bei einem sehr kleinen Anteil müder Patienten gefunden. Ein sich über Wochen hinziehender organischer Abklärungsprozess kann bis zu seinem Abschluss beim Patienten die Überzeugung fixieren, dass doch eine verborgene körperliche Krankheit als Ursache vorhanden sei (251). Diese Auffassung ist später nur sehr schwer zu korrigieren. Konsequenz: schon beim Erstkontakt ein psychosoziales Verständnis mit dem Patienten erarbeiten; dieses wird selbst im seltenen Fall einer somatischen Erklärung der Müdigkeit ein wichtiges Element der Arzt-Patient-Beziehung bleiben, denn auch somatische Erkrankungen haben ihre psychischen und sozialen Komponenten. So haben Patienten mit exzessiver Tagesmüdigkeit und nachgewiesenem Schlafapnoe-Syndrom häufig auch Symptome der Depression (252).

- **Bei bekannten chronischen Erkrankungen wird Müdigkeit vorschnell auf den Krankheitsprozess selbst bezogen.**

Tatsächlich sind eine Depression bzw. erschöpfte psychische Kompensationsmöglichkeiten, gestörter Schlaf, Schmerzen, Folgen körperlicher Inaktivität (Dekonditionierung), Therapie-Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen zwischen all diesen Faktoren mindestens genauso bedeutungsvoll; diese Allgemeinfaktoren erfordern gezielte Behandlungs- bzw. Rehabilitationsmaßnahmen. Konsequenz: diese Leitlinie konsequent auch bei Patienten mit bekannten chronischen Erkrankungen anwenden.

- **Vorschnelle Etikettierungen**

Bei unspezifischen Befindensstörungen, die ohne pathologische somatische Befunde oft mit starker Beeinträchtigung einhergehen, ist für Patient und Arzt die Versuchung groß, sich vorschnell auf unzureichend belegte (Pseudo-)Diagnosen zu einigen. Diese Etikettierungen entsprechen z.B. biologischen (Eisenmangel, Hypotonie, Hypoglykämie), umweltmedizinischen (MCS, Amalgambelastung, Allergien), infektiösen (postvirale Syndrome, Candida) u. a. Hypothesen. Ihnen ist gemeinsam, dass die entsprechenden Zusammenhänge wissenschaftlich nicht dokumentiert oder sogar widerlegt, nicht plausibel und/oder im Einzelfall nicht nachgewiesen sind. Allerdings fühlen sich Patienten häufig mit solchen Diagnosen ernst genommen und entlastet. Problematisch sind diese Etikettierungen, wenn sie einseitig somatisch ausgerichtet sind oder ein notwendiges abwartendes Offenhalten verhindern. Damit führen sie bei Arzt und Patient oft zu einer eingegengten Perspektive, welche sowohl komplexe psychosoziale Faktoren außer Acht lässt und entsprechende Lösungsmöglichkeiten verstellt (253), wie auch sich anbahnende abwendbar gefährliche Verläufe vorschnell ausschließt. Diese Gefahr wird durch eine longitudinale britische Untersuchung unterstrichen, bei der die Etikettierung als „Myalgic Encephalomyelitis“ mit einer schlechteren Prognose assoziiert war als andere diagnostische Kategorien. (243)

- **Scheinassoziationen und selbsterfüllende Prophezeiungen**

Eine Scheinassoziation z.B. von niedrigem Eisenspiegel und Müdigkeit kann sich ergeben, wenn Ärzte aufgrund entsprechender Überzeugungen bei über Müdigkeit klagenden Patienten vermehrt Bestimmungen dieses Laborwerts anfordern; damit werden sich die bekannten Patienten mit erniedrigtem Serum-Eisen vermehrt aus dieser Gruppe rekrutieren, obwohl die nicht-müden Patienten genauso häufig einen solchen Befund haben, der jedoch nicht festgestellt wird. Unter den Patienten mit bekanntem Eisenmangel sind die "Müden" vermehrt vertreten, da er bei ihnen eher entdeckt wird, nicht jedoch, weil sie per se einen erniedrigten Spiegel hätten. Durch die unkritische "Erfahrung" wird so die Auffassung, die zu selektiver Diagnostik führt, immer wieder bestätigt (254). Wird dann noch Eisen substituiert, kann sich durch Placeboeffekte die Eisenmangel-Theorie weiter verfestigen. (62)

5 Nachweise und Belege

5.1 Anamnese

Die Frage nach den **Vorstellungen des Patienten** (Ätiologie, mit dem Symptom verbundene Ängste, Behandlungsmöglichkeiten) und des psychosozialen Kontextes schon beim Erstkontakt halten wir für besonders wichtig. Die betroffenen Patienten geben häufig selbst plausible Erklärungen für ihre Beschwerden an. Außerdem ist die Kenntnis gerade auch von medizinisch vielleicht nicht gerechtfertigten Erwartungen bzw. Vorstellungen die Voraussetzung dafür, diese im Gespräch mit dem Patienten zu bearbeiten. Patienten wie auch Ärzte denken vielfach in heterogenen Vorstellungssystemen von Gesundheit und Krankheit. Dadurch ergeben sich spezifische Verständigungs-, Akzeptanz- und Compliance-Probleme. Diese können durch explizites Ansprechen leichter dargestellt und gelöst werden (255-256).

Mehrere kontrollierte experimentelle und quasi-experimentelle Studien belegen einen positiven Einfluss effektiver Kommunikation zwischen Arzt und Patient auf Ergebnisindikatoren. Dabei wurde in einer systematischen Übersicht die **Übereinstimmung** zwischen beiden als Schlüsselvariable identifiziert. (199)

Bei Müdigkeit haben systematische Befragungen von Patienten ergeben, dass diese von einer großen Spannweite seelischer, sozialer und somatischer Ursachen ausgehen. Nur eine Minderheit nimmt ausschließlich somatische Ursachen an (11, 46, 230, 257). Im konkreten Fall divergieren die Einschätzungen von Ärzten und Patienten häufig (24).

Die oben referierten epidemiologischen Befunde (siehe 2.2.1) unterstreichen die Notwendigkeit, **seelische Störungen**, vor allem Depression und Angst, durch eine entsprechende Anamnese näher abzuklären. Diese können gerade auch bei bereits bekannten chronischen somatischen Erkrankungen zusätzlich auftreten. Unzureichende Forschungsergebnisse liegen zu psychosozialen Faktoren als Ursache von Müdigkeit vor.

Zwar sind mehrere standardisierte Instrumente (258-260) bzw. diagnostische Scores (261-263) zur Erfassung **schlafbezogener Atemstörungen** vorgeschlagen worden; diese sind jedoch entweder in der hausärztlichen

Praxis schwer praktikabel oder unzureichend evaluiert. Für eine erste Abschätzung der Notwendigkeit weiterer schlafmedizinischer Abklärung halten wir eine Abfolge von **drei Fragen** für sinnvoll (199-200, 264). Die erste bezieht sich auf selbstberichtetes Schnarchen. "Leichtes Schnarchen" ist dabei eine Angabe mit *hoher Sensitivität*, d.h. wird selbst dieses verneint, kann eine Atemstörung mit 97%iger Sicherheit *ausgeschlossen* werden (angenommene Prävalenz von 10%). Allerdings haben von den zumindest leicht schnarchenden Patienten lediglich 16% eine Atemstörung (Sensitivität 87%, Spezifität 48% (199)). Die Angabe "extrem lautes Schnarchen, hörbar durch geschlossene Türen" wiederum hat eine vergleichsweise *hohe Spezifität*: Von den Patienten, die dieses Symptom bejahen, haben ein Drittel eine Atemstörung (hoher positiver Vorhersagewert). Wird lediglich leichtes Schnarchen bejaht, können die Symptome "beobachtete Erstickungsanfälle" (263), "Einschlafen als Autofahrer" (265) mit ihrer höheren Spezifität die Wahrscheinlichkeit weiter präzisieren; dazu können auch Adipositas, vergrößerter Halsumfang (M: >43cm; F: >41cm); männliches Geschlecht und höheres Alter beitragen. Frauen, ältere Menschen, Alleinlebende und sozial schlechter Gestellte neigen allerdings dazu, Symptome aus diesem Bereich vergleichsweise seltener anzugeben (264).

Zusammengefasst: Mit den drei Kriterien Schnarchen, beobachtete Erstickungsanfälle, Einschlafen als Autofahrer, obwohl extrapoliert von schriftlichen Fragebögen, kann auf der Ebene der allgemeinärztlichen Praxis die Indikation für weitere schlafmedizinische Diagnostik eingegrenzt werden.

Die Ergiebigkeit einer systematischen Abfrage von Organfunktionen ist in der ambulanten Versorgung nur für Erstuntersuchungen (266) und Check-ups (267) untersucht worden, nicht jedoch in dem für diese Leitlinie relevanten Kontext (*level of evidence D IV*).

5.2 Körperliche Untersuchung

Detaillierte Untersuchungen über die Ergiebigkeit einzelner Aspekte der körperlichen Untersuchung zur Abklärung von Müdigkeit beim Erstkontakt sind uns nicht bekannt. Entsprechend fehlten einschlägige wissenschaftliche Studien zur Begründung der oben gemachten Empfehlungen (268).

5.3 Weiterführende Untersuchung

Publizierte Untersuchungen stimmen darin überein, dass weiterführende Diagnostik beim Symptom Müdigkeit ohne spezifische Anhaltspunkte in Anamnese oder körperlicher Untersuchung unergiebig ist (23, 40, 269). Allerdings empfehlen wir, das angeführte Minimalprogramm auch dann durchzuführen, wenn von Seiten der Anamnese z.B. eine psychosoziale Belastung wahrscheinlich erscheint (psychische Deutung körperlich begründeter Beschwerden durch den Patienten möglich). Zur Erfassung von Lebererkrankungen ist die Bestimmung der γ -GT die sensitivste Größe (270).

Nicht ausreichend begründet – außer bei spezifischen Hinweisen in Anamnese und Befund – sind folgende in diesem Kontext oft vorgeschlagenen Untersuchungen: Blutdruckmessung, Serumeisen/Ferritin (nur indiziert bei Nachweis einer Anämie), immunologische Untersuchungen, abdominelle Ultraschalluntersuchung. Je mehr Laboruntersuchungen veranlasst werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Abweichung von der Norm aus rein statistischen Gründen, ohne dass eine diagnostische Relevanz gegeben wäre. Eine um 4 Wochen aufgeschobene Blutuntersuchung mit einem beschränkten Testset (Hb, BSG, Glucose, TSH) vermeidet falsch positive Tests und hatte in einer vergleichenden Untersuchung keine negativen Auswirkungen auf die Patienten gegenüber sofortiger Erfassung dieser und weiterer 13 Tests (271).

Ein Zusammenhang von Müdigkeit und (niedrigem) Hämoglobin ist nicht nachweisbar (55). Wegen möglicher subakuter Anämien empfehlen wir jedoch das Blutbild als Basisuntersuchung.

Die uns bekannten leitlinien-ähnlichen Stellungnahmen zur Abklärung von Müdigkeit (Großbritannien, Australien) empfehlen zusätzlich Elektrolyte und Nierenretentionswerte (272). Wir halten diese nur bei entsprechenden Hinweisen für angezeigt.

5.4 Betreuung/Therapie

Die international publizierte Evidenz zu verschiedenen Therapie-Formen bezieht sich fast ausschließlich auf das CFS. Da es sich hier um eine sehr kleine und doch heterogene Gruppe von Patienten mit extremer Sym-

ptom-Ausprägung handelt, sind diese Ergebnisse nur mit großer Zurückhaltung bei anderen Patienten anwendbar.

Keinen positiven Effekt auf das CFS hatte das Antidepressivum Fluoxetin (273), lediglich ein allerdings oft vorhandener depressiver Anteil scheint positiv beeinflusst zu werden (224).

Eine Behandlung mit niedrigdosiertem Hydrocortison (25-35mg tägl.) führte zwar zu einer gewissen Besserung des Allgemeinbefindens von Patienten mit CFS im Vergleich zu Placebo; wegen der Unterdrückung der endogenen Steroidproduktion wurde diese Therapie von den Untersuchern jedoch nicht empfohlen. Niedrigere Dosen (5-10mg) reduzierten kurzfristig die Müdigkeit in einer anderen kontrollierten Studie bei einigen Patienten mit CFS, hier ohne Beeinträchtigung des endogenen Stoffwechsels (274). Beide Autorengruppen verstehen ihre Studien als explanatorische Untersuchungen ohne unmittelbare therapeutische Relevanz.

Essentielle Fettsäuren (275), orales NADH (276), intramuskulär verabreichtes Magnesiumsulfat (277) und Nystatin haben in kleineren, teilweise mit methodischen Mängeln behafteten Studien positive Effekte gezeigt. Bis zur Reproduzierung der Ergebnisse in weiteren Studien halten wir entsprechende Empfehlungen für verfrüht.

Die Psychostimulantien Methylphenidat und Modafinil werden in manchen Leitlinien als gerechtfertigter Therapieversuch bei sonst nicht beeinflussbarer Müdigkeit bei Morbus Parkinson, Multipler Sklerose und tumorassoziierter Müdigkeit aufgeführt. Belastbare evidenzbasierte Grundlagen gibt es dafür bisher nicht, zudem stellt der Einsatz dieser Substanzen bei den drei Indikationen einen off-label-use mit allen haftungsrechtlichen Konsequenzen dar und wird deshalb von uns zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

Kognitiv-behaviorale Verfahren beruhen auf der Annahme, dass bewusste Gedanken, Auffassungen und Verhaltensweisen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung von psychischen und somatischen Erkrankungen sowie der durch sie bedingten Beeinträchtigung spielen (278). Auch wenn eine (psychische) Erkrankung ihren Ausgang jenseits bewusster Kognitionen genommen hat, so können diese dazu führen, dass das Krankheitsgeschehen stabilisiert wird, auch wenn die eigentliche Ursache vielleicht schon keine Wirkung mehr entfaltet. Diese Überlegungen sind der Hintergrund für eine in den vergangenen 20 Jahren entwickelte Gruppe kurz-

psychotherapeutischer Verfahren, die bei einer Erfassung krankheitsrelevanter Kognitionen ansetzen. Zusammen mit dem Patienten werden realistische und evaluierbare Ziele gesetzt, um negative Kognitionen allmählich zu überwinden und den oben beschriebenen Teufelskreis zu durchbrechen. Es ist nachgewiesen, dass eine Schulung von Allgemeinärzten im Sinne dieses Ansatzes in verbesserter Versorgungsqualität bei affektiven Störungen resultiert (279-281). Speziell beim CFS ist eine Wirksamkeit dieser Therapieform in Spezialabteilungen nachgewiesen (221-222, 282-283), ebenso bei somatisch nicht klärbaren Symptomen (284). Allerdings erwies sich eine kurze kognitiv-behaviorale Behandlung bei Patienten mit chronischer Müdigkeit einer psychodynamisch orientierten Behandlung nicht überlegen. (285)

Die Berücksichtigung der Besonderheiten im Interaktionsverhalten von Patienten mit somatoformen Störungen führt zu therapeutischen Vorteilen und Kostenvorteilen (286).

Zur Dokumentation eines möglichen Effektes von Akupunktur (287) oder Traditioneller Chinesischer Medizin (288) liegen nur Studien unzureichender Qualität vor, so dass wir keine entsprechende Empfehlung geben.

Bei Schlafstörungen sind verhaltenstherapeutische Maßnahmen wirksam (289-290), *level of evidence T I*.

6 Methodik, Beweise und Auswahlkriterien

6.1 Suchstrategien

Siehe Evidenzreport

6.2 Evidenzbewertung

Durch die Angabe von "levels of evidence" in dieser Leitlinie soll auf transparente und verlässliche Weise die Grundlage dokumentiert werden, auf der unsere Empfehlungen beruhen. Die Differenzierung nach Fragestellungen und die Kriterien für prognostische und diagnostische Studien beruhen weitgehend auf den Arbeiten der Gruppe um David Sackett (291); sie wurden allerdings dem Kontext entsprechend modifiziert. Da sich diese Leitlinie primär mit einem Symptom befasst, haben wir eine Kategorie "symptomevaluierender" (292) oder auch "differentialdiagnostischer" (293) Studien zusätzlich berücksichtigt.

Bei den Angaben zu "Levels of evidence" wird zunächst mit einem Großbuchstaben die Fragestellung der Originalarbeit charakterisiert. Dabei wird die *von der zitierten Studie* bearbeitete Forschungsfrage zugrundegelegt; diese muss nicht mit dem Kontext des Zitats *in der Leitlinie* identisch sein.

| Code | Fragestellung | Beispiele (Forschungsfragen) |
|------|---|--|
| T | Therapie - Prävention | Ist Hydrocortison wirksam in der Behandlung des CFS? |
| K | Kausalität/ Ätiologie - Risikofaktoren - Nebenwirkungen von Therapie | Führt Bewegungsmangel zu Müdigkeit? |
| P | Prognose | Welcher Anteil von Patienten mit neu diagnostiziertem CFS erfüllt nach einem Jahr noch die diagnostischen Kriterien? |
| D | Diagnose | Sind die Fragen nach niedergedrückter Stimmung und Anhedonie ein wirksamer diagnostischer Test für eine Depression? |
| S | Symptomevaluation – Differential- diagnose | Welcher Anteil von über Müdigkeit in der Praxis klagenden Patienten erfüllt die Kriterien einer Depression? |

Die Einstufung der Qualität des Studiendesigns orientiert sich bei Therapie/Prävention, Ätiologie und Prognose überwiegend am Studientyp, während bei Diagnose und symptomevaluierenden Studien auch andere Elemente des Designs berücksichtigt werden mussten. Beispielhaft sind unten die Kriterien für therapeutische und diagnostische Studien aufgeführt. (Zu weiteren Einzelheiten, Definitionen und der Beurteilung anderer Studien siehe URL: <http://leitlinien.degam.de/index.php?id=dasdegam-autorenmanuallevels>)

Therapie und Prävention:

| Level | Empfehlung | Definition |
|-------|------------|--|
| T Ia | A | Metaanalyse/Systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten Studien oder "Megatrial" |
| T Ib | | einzelne randomisierte kontrollierte Studie(n) |
| T IIa | | Kohortenstudie mit Kontrollgruppe / nicht randomisierte klinische Studie, quasiexperimentelle Studie |
| T IIb | B | Fall-Kontroll-Studie |
| T III | | Querschnitts-, ökologische Studie, Kohorte ohne Kontrollgruppe (Anwendungsbeobachtung), Fallserie |
| T IV | C | Expertenmeinung, Grundlagenforschung |

Diagnostischer Test:

| Level | Empfehlung | Definition |
|-------|------------|---|
| D I | A | unabhängige, verblindete Beurteilung, konsekutive Patienten, angemessenes Spektrum |
| D II | B | wie oben, aber Kriterien "konsequente Patienten" und/oder "angem. Spektrum" nicht erfüllt |
| D III | | übrige Studien mit Vergleich zu "Goldstandard" |
| D IV | C | Expertenmeinung, Grundlagenforschung |

7 Verbreitungs- und Implementierungsplan

Die Ursprungs-Leitlinie wurde in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2002 veröffentlicht; die aktuelle Überarbeitung soll dort wieder zusammengefasst dargestellt und außerdem auf der Homepage von DEGAM und AWMF abrufbar sein.

Um die Anwendung in der Praxis zu erleichtern, stehen neben dieser Langfassung eine Kurzfassung, eine Patienteninformation mit Anamnesehilfe und Infozepte zur Verfügung.

8 Evaluation und vergleichbare Leitlinien

8.1 Evaluation dieser Leitlinie

Folgende Gesichtspunkte sind für die Evaluation von Bedeutung:

- 1) Inwieweit wird die Leitlinie durch die Anwender berücksichtigt?
Wird sie wahrgenommen?
Wird sie akzeptiert?
Wird sie benutzt?
- 2) Zeigt die Leitlinie Wirkungen?
Welchen Einfluss hat die Leitlinie auf das Befinden der über Müdigkeit klagenden Patienten und den Verlauf des Symptoms?
Verbessert sich die Entdeckungsrate behandlungsbedürftiger Störungen oder Erkrankungen?
Wird das Ausmaß unangemessener Diagnostik reduziert?
- 3) Vorgeschlagene Qualitätsindikatoren bei neuer Codierung von Müdigkeit, die in möglichst hohem Maß erreicht werden sollen (internes Qualitätsmanagement):
Depressionsscreening (2-Fragen-Test) wurde dokumentiert (Depressionsdiagnose mit Zusatz G, V oder A)
Psychosoziale Belastung wurde dokumentiert
Subjektives Krankheitsverständnis wurde dokumentiert
Schlafanamnese wurde dokumentiert
Medikamentenanamnese inklusive Genussgifte und Drogen wurde dokumentiert
Labor im Rahmen der Empfehlung: vorgeschlagene wurden durchgeführt, maximal 4 weitere Untersuchungen
Untersuchung wurde dokumentiert

8.2 Vergleichbare Leitlinien oder Empfehlungen

| Thema | Herausgeber | Stand |
|---|--|-------|
| Chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis | NHS National Institute for Health and Clinical Excellence (235) | 2007 |
| NHS Clinical Knowledge Summaries | NHS Evidence, a service provided by the National Institute for Health and Clinical Excellence. (294) | 2009 |
| Chronisches Müdigkeitssyndrom | Royal Australasian College of Physicians (295) | 2002 |
| Nicht erholsamer Schlaf | Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (145) | 2009 |
| Unipolare Depression | Nationale Versorgungsleitlinie (Koordination durch ÄZQ Berlin) (296) | 2011 |

9 Aktualisierung dieser Leitlinie

Von Juni 2010 bis März 2011 haben die Autoren der Leitlinie Müdigkeit eine Aktualisierung vorgenommen. Dazu wurden die Themen Ätiologie des Symptoms in der hausärztlichen Praxis und spezifische therapeutische Fragestellungen in der Datenbank MEDLINE und der Cochrane Library nachrecherchiert und die entsprechenden Arbeiten auf ihre Relevanz untersucht. Stellungnahme und Empfehlungen anderer Fachgesellschaften und Organisationen, die seit der Erst-Publikation der Leitlinie abgegeben worden waren, wurden ebenfalls berücksichtigt.

An den grundsätzlichen Analysen und Empfehlungen der Leitlinie mussten durch diese neuen Erkenntnisse keine wesentlichen Veränderungen vorgenommen werden. Geringfügige Veränderungen betrafen die Epidemiologie, Empfehlungen zur Abklärung der Zöliakie, zur Fremdanamnese, zum Einsatz von Laboruntersuchungen (Leberwerte) und der Überweisung, Überlegungen zur KHK als Ursache von Müdigkeit, eine Diskussion von Belegen zur Behandlung mit oralem Eisen sowie die Gabe von Psychostimulantien. Die Liste der Berufskrankheiten wurde durch einen Web-Verweis ersetzt.

Den betroffenen Fachgesellschaften und Patientenvertretungen (siehe Evidenzreport) wurde im Rahmen eines extern moderierten Konsensusverfahrens der aktualisierte Leitlinienentwurf vorgelegt und Gelegenheit zu einer Stellungnahme gegeben. Die entsprechende umgearbeitete Version wurde von der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM und insbesondere drei Paten kritisch überprüft, diskutiert und genehmigt und anschließend vom Präsidium der DEGAM verabschiedet.

10 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Diese Leitlinie wurde 2002 veröffentlicht und 2006 sowie 2010/11 überarbeitet.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist die Ständige Leitlinienkommission der DEGAM.

Eine erneute Überarbeitung ist vorgesehen bis 2015.

Die DEGAM beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

11 Autoren, Kooperationspartner, Sponsoren und Konsensusverfahren

11.1 Von der DEGAM beauftragte Autoren

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff (MHSc): Facharzt für Allgemeinmedizin. Stellvertr. Leiter der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg und Hausarzt in einer Gemeinschaftspraxis in Marburg.

Dr. med. Peter Maisel: Facharzt für Allgemeinmedizin, Leiter des Arbeitsbereiches Allgemeinmedizin der Universität Münster und Hausarzt in 48488 Emsbüren.

Dr. med. Christa Dörr: Fachärztin für Allgemeinmedizin, Psychotherapeutische Medizin. Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover. Bis 2010 tätig in eigener hausärztlicher Praxis und als Psychotherapeutin.

Prof. Dr. med. Erika Baum: Fachärztin für Allgemeinmedizin, Sportmedizin. Leiterin der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg und Hausärztin in einer Gemeinschaftspraxis in Biebertal.

11.2 Konzeption der Anwendermodule, Redaktion der - Ursprungsversion

Dipl. Soz. Martin Beyer

Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt

Dr. med. Monika Lelgemann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Dr. med. Peter Mand, MPH

Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Silke Brockmann

Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut), Abt. Clinical Review, Bern (CH)

11.3 Sponsoren

Das Bundesministerium für Gesundheit unterstützte die Entwicklung, Implementation und Verbreitung der Leitlinien der DEGAM im Zeitraum zwischen 1999 und 2002 durch eine Projektförderung.

Die Erstellung der vorliegenden Leitlinie wurde aus Mitteln der Abteilung für Allgemeinmedizin, Rehabilitative und Präventive Medizin der Universität Marburg finanziert; die beauftragten Autoren erhielten für ihre Arbeit keine Vergütung oder sonstigen Zuwendungen.

11.4 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

Die DEGAM hat einen standardisierten Zehn-Stufenplan zur Leitlinienentwicklung verabschiedet und im Februar 2008 aktualisiert:

| | Einzelschritte und -elemente |
|---|---|
| 1 | Interessierte Autoren aus der Allgemeinmedizin bewerben sich mit einer inhaltlichen Skizze und einem Arbeitsplan um ein Leitlinienthema und werden durch Beschluss der Ständigen Leitlinienkommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der DEGAM mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs beauftragt. Die beauftragte Einrichtung übernimmt die Funktion eines koordinierenden Zentrums und ruft zur Gründung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe auf. Durch öffentliche Bekanntmachungen (insbesondere Mailings an DEGAM-Mitglieder bzw. bekannte Qualitätszirkel, Publikationen in der ZFA etc.), die von der DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien sowie dem koordinierenden Zentrum veranlasst werden, wird um die Bereitstellung von bereits vorhandenen Arbeitsergebnissen sowie um Mitwirkung gebeten. Auf diese Weise werden interessierte Personen zur Mitarbeit gewonnen. |

| | |
|---|---|
| 2 | <p>Nach Konstituierung der themenbezogenen Arbeitsgruppe wird zum Thema ein Framework von (klinischen) Fragestellungen entwickelt und ein systematischer Literatur-Review durchgeführt. Den Autoren wird empfohlen, schon hier Kontakt zu anderen Fachgesellschaften aufzunehmen und eine Konsensuskonferenz durchzuführen. Soweit international hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert werden können, kann der erste Schritt der Leitlinienentwicklung ressourcensparend mit der Auswertung nach der Methode des 'Systematischen Leitlinienreviews' erfolgen.</p> <p>Die Arbeitsgruppe sollte auch Patienten, Vertreter des Berufsverbandes, sowie je nach Thema auch Vertreter anderer Berufsgruppen einbeziehen.</p> |
| 3 | <p>Die Arbeitsgruppe erstellt auf der Basis der vorliegenden Informationen einen Erstentwurf der Leitlinie, der sich inhaltlich nach den festgelegten Anforderungen richtet und formal dem vorgegebenen Musterformat der Leitlinie sowie dem Methodenreport entspricht.</p> |
| 4 | <p>Der Leitlinien-Erstentwurf geht nach Diskussion in der Ständigen Leitlinien-Kommission an ein Panel von 10 bis 25 erfahrenen Allgemeinärzten (aus Forschung, Lehre und Praxis), die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren und eine strukturierte Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz abgeben.</p> |
| 5 | <p>Aufgrund der Stellungnahmen der Panel-Ärzte erstellt die Arbeitsgruppe einen Zweitentwurf der Leitlinie.</p> <p>Die Ständige Leitlinien-Kommission benennt zwischen fünf und zehn Mitglieder („Paten“), die den weiteren Entwicklungsprozess der Leitlinie begleiten. Ihre Aufgabe besteht darin, aufgrund der Dokumentation der Arbeitsgruppe zu prüfen, ob die Ergebnisse des Paneltests eingearbeitet wurden, die Itemvorschläge und konsentierungsbedürftigen Fragen für den folgenden formalen Konsentierungsprozess zu bestimmen, und danach über die Praxistauglichkeit des Leitlinienentwurfes zu entscheiden.</p> |
| 6 | <p>Der Zweitentwurf der Leitlinie wird anschließend für einen formalen Konsentierungsprozess (ggf. unter neutraler Moderation z.B. durch die AWMF) bereitgestellt. Über die Geschäftsstelle Leitlinien erhalten die Fachgesellschaften (und Berufsverbände), die ebenfalls mit der Betreuung des jeweiligen Beratungsanlasses befasst sind, fer-</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>ner auch Patientenvertreter und ggf. Vertreter anderer beteiligter Berufsgruppen (z.B. Medizinische Fachangestellte), den Leitlinienentwurf und werden gebeten, den Entwurf zu kommentieren und ggf. Vertreter zu einer Konsensusbildung zu benennen.</p> <p>Das Ergebnis der Konsensusbildung wird im Methodenreport dokumentiert: Lässt sich in einer Einzelfrage der Leitlinie trotz ggf. zusätzlicher Recherche kein Konsens mit (einzelnen) anderen Fachgesellschaften oder Gruppen herstellen, entscheidet die SLK über das weitere Vorgehen, ein Dissens wird in der Leitlinie dargelegt.</p> |
| 7 | <p>Der aus dem Konsentierungsprozess hervorgehende Drittentwurf wird nach Freigabe durch die Ständige Leitlinien-Kommission in einem Praxistest von interessierten Qualitätszirkeln, einzelnen Allgemeinpraxen oder Praxisnetzen erprobt. Ziel dieses explorativen Praxistests ist die Feststellung der Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinie unter Praxisbedingungen. Die Implementierungserfahrungen von Ärzten/innen, Praxismitarbeitern/innen und Patienten/innen werden im Methodenreport festgehalten.</p> |
| 8 | <p>Aufgrund der Ergebnisse des Praxistests wird von der Arbeitsgruppe ein Viertentwurf der Leitlinie erstellt. Die Paten bereiten auf der Grundlage des DELBI-Instruments eine Bewertung vor, ob die von der DEGAM beschlossenen formalen Anforderungen erfüllt sind.</p> |
| 9 | <p>Nach dem Votum der SLK autorisiert das Präsidium der DEGAM durch formellen Beschluss die Leitlinie schließlich als Empfehlung der Fachgesellschaft.</p> |
| 10 | <p>Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt in der 'ZFA – Zeitschrift für Allgemeinmedizin', in einer Druckfassung sowie einer allgemein zugänglichen Internet-Publikation unter http://leitlinien.degam.de. Die Materialien werden ebenfalls an das Leitlinienregister der AWMF http://www.awmf.org/leitlinien.html übergeben.</p> |

12 **Anlage: Berufskrankheiten**

Liste der anerkannten Berufskrankheiten:

www.dguv.de/inhalt/versicherung/bk/bk-liste/index.jsp

Formular "Ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit":

www.dguv.de/formtexte/aerzte/F_6000/F6000.pdf

13 Literatur

1. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992 Apr;46(2):92-7.
2. Berríos GE. Feelings of fatigue and psychopathology: a conceptual history. *Compr Psychiatry*. 1990 Mar-Apr;31(2):140-51.
3. Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):139-51.
4. Committee WIC, (WICC). ICPC-2 – Deutsch International Classification of Primary Care.
5. Noelle-Neumann E, Köcher R. Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997. Allensbach: Verlag für Demoskopie; 1997.
6. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000 Nov;54(11):827-33.
7. Donner-Banzhoff N, Kreienbrock L, Baum E. Hypotension--does it make sense in family practice? *Fam Pract*. 1994 Dec;11(4):368-74.
8. Hickie IB, Hooker AW, Hadzi-Pavlovic D, Bennett BK, Wilson AJ, Lloyd AR. Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Aust*. 1996 May 20;164(10):585-8.
9. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1972 May;22(118):297-309.
10. van Mens-Verhulst J, van Dijkum C, Lam N, van Kuijk E. Dealing with fatigue: the importance of health-related action patterns. *Patient Educ Couns*. 1999 Jan;36(1):65-74.
11. Cathebras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med*. 1992 May-Jun;7(3):276-86.
12. Morrison JD. Fatigue as a presenting complaint in family practice. *J Fam Pract*. 1980 May;10(5):795-801.
13. Kenter EG, Okkes IM. [Patients with fatigue in family practice: prevalence and treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999 Apr 10;143(15):796-801.
14. Okkes IM OS, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *The Journal of*

Family Practice. 2002;51:31-6.

15.Kenter EG, Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Tiredness in Dutch family practice. Data on patients complaining of and/or diagnosed with "tiredness". *Fam Pract.* 2003 Aug;20(4):434-40.

16.Gallagher AM, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *J R Soc Med.* 2004 Dec;97(12):571-5.

17.Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. *Br J Psychiatry.* 2003 Mar;182:205-9.

18.Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. One-year outcome of unexplained fatigue syndromes in primary care: results from an international study. *Psychol Med.* 2003 Jul;33(5):857-66.

19.Royal Colleges of Physicians PaGP. Chronic Fatigue Syndrome: Report of a Joint Working Group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners. London: Royal College of Physicians of London; 1997.

20.David AS. Postviral fatigue syndrome and psychiatry. *Br Med Bull.* 1991 Oct;47(4):966-88.

21.Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med.* 1996 Nov;26(6):1197-209.

22.van der Linden G, Chalder T, Hickie I, Koschera A, Sham P, Wessely S. Fatigue and psychiatric disorder: different or the same? *Psychol Med.* 1999 Jul;29(4):863-8.

23.Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988 Aug 19;260(7):929-34.

24.Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. *Br J Gen Pract.* 1994 Sep;44(386):413-6.

25.Belanger L, Ladouceur R, Morin CM. Generalized anxiety disorder and health care use. *Can Fam Physician.* 2005 Oct;51:1362-3.

26.Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Manheimer E, Smith R, et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med.* 1992 Mar-Apr;7(2):170-3.

27.Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J. Identification of depressed patient

types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) survey. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 May;14(3):153-65.

28. Smith GR, Jr., Monson RA, Ray DC. Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. *Arch Intern Med*. 1986 Jan;146(1):69-72.

29. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Pawlikowska T, Wallace P, Wright DJ. Postinfectious fatigue: prospective cohort study in primary care. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1333-8.

30. Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand*. 1991 Jul;84(1):1-5.

31. Hickie I, Koschera A, Hadzi-Pavlovic D, Bennett B, Lloyd A. The temporal stability and co-morbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care. *Psychol Med*. 1999 Jul;29(4):855-61.

32. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Temporal relations between unexplained fatigue and depression: longitudinal data from an international study in primary care. *Psychosom Med*. 2004 May-Jun;66(3):330-5.

33. Schneider F, Gaebel W. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 05.12.2000. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Düsseldorf 2000.

34. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med*. 1986 Jan;15(1):74-81.

35. Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med*. 1997 Mar;27(2):343-53.

36. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):468-76.

37. de Waal MW, Arnold IA, Spinhoven P, Eekhof JA, van Hemert AM. The reporting of specific physical symptoms for mental distress in general practice. *J Psychosom Res*. 2005 Aug;59(2):89-95.

38. Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study. *J Korean Med Sci*. 2005 Aug;20(4):529-34.

39. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*. 1999 Sep 11;354(9182):936-9.

- 40.Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ*. 1993 Jul 10;307(6896):103-6.
- 41.Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of 'chronic active Epstein-Barr virus infection' in a general medical practice. *JAMA*. 1987 May 1;257(17):2303-7.
- 42.Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health*. 1997 Sep;87(9):1449-55.
- 43.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 Dec 27;153(24):2759-65.
- 44.Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 15;123(2):81-8.
- 45.Jerrett WA. Lethargy in general practice. *Practitioner*. 1981 May;225(1355):731-7.
- 46.McDonald E, David AS, Pelosi AJ, Mann AH. Chronic fatigue in primary care attenders. *Psychol Med*. 1993 Nov;23(4):987-98.
- 47.Sugarman JR, Berg AO. Evaluation of fatigue in a family practice. *J Fam Pract*. 1984 Nov;19(5):643-7.
- 48.Mansson J, Marklund B, Bengtsson C, Fridlund B. Evaluation of an educational programme for the early detection of cancer. *Patient Educ Couns*. 1999 Jul;37(3):231-42.
- 49.Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci*. 1990 May;299(5):313-8.
- 50.Valdini AF, Steinhardt S, Valicenti J, Jaffe A. A one-year follow-up of fatigued patients. *J Fam Pract*. 1988 Jan;26(1):33-8.
- 51.Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993 Aug;68(2):220-4.
- 52.Lennartsson J, Bengtsson C, Hallberg L, Tibblin E. Characteristics of anaemic women. The population study of women in Goteborg 1968-1969. *Scand J Haematol*. 1979 Jan;22(1):17-24.
- 53.Wood MM, Elwood PC. Symptoms of iron deficiency anaemia. A community survey. *Br J Prev Soc Med*. 1966 Jul;20(3):117-21.
- 54.Elwood PC, Waters WE, Greene WJ, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level. *J Chronic Dis*. 1969 Feb;21(9):615-28.

55. Knottnerus JA, Knipschild PG, Wersch JW, Sijstermanns AH. Unexplained fatigue and hemoglobin: a primary care study. *Can Fam Physician*. 1986 Aug;32:1601-4.
56. Savage D, Lindenbaum J. Relapses after interruption of cyanocobalamin therapy in patients with pernicious anemia. *Am J Med*. 1983 May;74(5):765-72.
57. Haas JD, Brownlie Tt. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):676S-88S; discussion 88S-90S.
58. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar;55(3):548-59.
59. Peneau S, Dauchet L, Vergnaud AC, Estaquio C, Kesse-Guyot E, Bertrais S, et al. Relationship between iron status and dietary fruit and vegetables based on their vitamin C and fiber content. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1298-305.
60. Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med*. 1960 Feb;52:378-94.
61. Morrow JJ, Dagg JH, Goldberg A. A controlled trial of iron therapy in sideropenia. *Scott Med J*. 1968 Mar;13(3):79-83.
62. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr*. 2001 Aug;20(4):337-42.
63. 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):491-7.
64. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, 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 May 24;326(7399):1124.
65. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, Kleter Y, Hershkovitz A, Meytes D. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child*. 1992 Jul;146(7):803-5.
66. Mansson J, Johansson G, Wiklund M, Baigi A, Marklund B. Symptom panorama in upper secondary school students and symptoms related to iron deficiency. Screening with laboratory tests, questionnaire and interventional treatment with iron. *Scand J Prim Health Care*. 2005 Mar;23(1):28-33.
67. Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault MC, Bertrais S, Galan P, Favier A, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Sep;57(9):1169-75.

68. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar;85(3):778-87.
69. Fletcher AJ, Standen SM. A multi-centre study of potassium deficiency in the elderly. *Curr Med Res Opin.* 1973;1(10):584-90.
70. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ.* 1999 Jan 16;318(7177):164-7.
71. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Apr;15(4):407-13.
72. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA.* 2010 May 5;303(17):1738-46.
73. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry.* 1998 Dec;173:475-81.
74. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):575.
75. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation.* 1995 Jul 1;92(1):47-53.
76. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 Mar;65(3):135-8.
77. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994 Feb;21(1):9-14.
78. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993 Oct;43(10):2016-8.
79. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):639-43.
80. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist.* 1999;4(1):1-10.
81. Cardenas DD, Kutner NG. The problem of fatigue in dialysis patients. *Nephron.* 1982;30(4):336-40.
82. Christensen T. Postoperative fatigue. *Dan Med Bull.* 1995 Sep;42(4):314-22.
83. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and its syndromes Oxford:

Oxford University Press; 1999.

84. Wijeratne C, Hickie I, Brodaty H. The characteristics of fatigue in an older primary care sample. *J Psychosom Res.* 2007 Feb;62(2):153-8.

85. Kop WJ, Appels AP, Mendes de Leon CF, Bar FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res.* 1996 Apr;40(4):397-405.

86. McAteer A, Elliott AM, Hannaford PC. Ascertaining the size of the symptom iceberg in a UK-wide community-based survey. *Br J Gen Pract.* 2011 Jan;61(582):e1-11.

87. Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005108.

88. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003793.

89. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005305.

90. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001104.

91. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001495.

92. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006101.

93. Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 Oct;11(10):990-9.

94. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD004769.

95. Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2008 Jun;7(2):127-32.

96. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise

based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD003331.

97.Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Cramp F, E.H.S. C, Chalder T. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* [Art. No.: CD008322]. 2010(1).

98.Almeida C, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, EHS C. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. [Art. No. CD008334]. 2010(1).

99.Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):967-72.

100.McGeough E, Pollock A, Smith LN, Dennis M, Sharpe M, Lewis S, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007030.

101.Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010 Mar 16;74(11):924-31.

102.Mendonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2007 Oct 31;22(14):2070-6.

103.Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol.* 2010 Mar;257(3):452-6.

104.Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, Johnson SC, Eaton R, Arnold G, et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Nov-Dec;32(6):305-10.

105.Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002 Dec;8(6):523-6.

106.Tejadi AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD007280.

107.Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002818.

108.Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD003980.

109.Bombardier CH, Cunniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH. The

efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Oct;89(10):1849-56.

110.Network NCC. Cancer-related fatigue. Version 1.2010. 2010; Available from: http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000062734.html#REF_83 (entnommen am 08.11.2011).

111.Goedendorp MM, Peters ME, Gielissen MF, Witjes JA, Leer JW, Verhagen CA, et al. Is increasing physical activity necessary to diminish fatigue during cancer treatment? Comparing cognitive behavior therapy and a brief nursing intervention with usual care in a multicenter randomized controlled trial. *Oncologist.* 2010;15(10):1122-32.

112.Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007303.

113.Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD006704.

114.Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3673-9.

115.Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2008 Jun;16(6):577-83.

116.Bengtsson C, Edstrom K, Furunes B, Sigurdsson JA, Tibblin G. Prevalence of subjectively experienced symptoms in a population sample of women with special reference to women with arterial hypertension. *Scand J Prim Health Care.* 1987 Sep;5(3):155-62.

117.Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ.* 1990 Aug 18-25;301(6748):362-5.

118.Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ.* 1992 Jan 11;304(6819):75-8.

119.Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ.* 1993 Jan 23;306(6872):243-6.

- 120.Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ*. 1994 Feb 12;308(6926):446-9.
- 121.Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ*. 1989 Mar 11;298(6674):660-2.
- 122.Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Low blood pressure associated with low mood: a red herring? *J Clin Epidemiol*. 1997 Oct;50(10):1175-81.
- 123.Haustein KO. Antihypotonika. In: Schwabe U, editor. *Arzneiverordnungsreport '97*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1997.
- 124.Kerek-Bodden HE. Von 1982 bis 1989 haben Fälle von Arbeitsunfähigkeit wegen Hypotonie um 19% abgenommen. . Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland, persönliche Mitteilung
- 125.Wittchen HU, Krause P, Hofler M, Winter S, Spiegel P, Hajak G, et al. NISAS - die "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". *Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. The Nationwide Insomnia Screening und Awareness Study (NISAS) 2000 Nervenheilkunde* 2001;20(1):4-16
- 126.Hohagen F, Rink K, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;242(6):329-36.
- 127.Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):35-41.
- 128.Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev*. 1994;16(2):210-27.
- 129.Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- 130.Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):144-8.
- 131.Pagel JF. Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: evidence-based practice. *J Am Board Fam Med*. 2007 Jul-Aug;20(4):392-8.
- 132.Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994 Mar 5;343(8897):572-5.
- 133.Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive

airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003 Mar 10;163(5):565-71.

134. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007 Aug;50(2):417-23.

135. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):757-64.

136. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001106.

137. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999 Mar 18;340(11):847-51.

138. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet.* 1999 Jun 19;353(9170):2100-5.

139. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax.* 2001 Jul;56(7):508-12.

140. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 May;101(5):633-7.

141. Reynolds CF, 3rd, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 1983 Feb;8(2):81-9.

142. Arriaga F, Rosado P, Paiva T. The sleep of dysthymic patients: a comparison with normal controls. *Biol Psychiatry.* 1990 Mar 15;27(6):649-56.

143. Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills.* 1979 Apr;48(2):495-506.

144. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep--a population-based study in adults. *Sleep.* 2001 Jun 15;24(4):392-400.

145. Mayer G, Fietze I, Fischer J, al. e. S3-Leitlinie Nicht erholsamer

Schlaf/Schlafstörungen AWMF-Leitlinien-Registernummer: 063/001. Somnologie. [Guideline]. 2009;13(Suppl 1):1-160.

146.Wong DG, Rechnitzer PA, Cunningham DA, Howard JH. Effect of an exercise program on the perception of exertion in males at retirement. *Can J Sport Sci.* 1990 Dec;15(4):249-53.

147.Scordo KA. Effects of aerobic exercise training on symptomatic women with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1991 Apr 15;67(9):863-8.

148.Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Gornandt L, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996 Nov 1;78(9):1017-22.

149.Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 1;122(11):823-32.

150.Stenstrom CH. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. *J Rheumatol.* 1994 Apr;21(4):627-34.

151.Daltroy LH, Robb-Nicholson C, Iversen MD, Wright EA, Liang MH. Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov;34(11):1064-9.

152.Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996 Apr;39(4):432-41.

153.Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Apr;30(4):475-8.

154.Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997 Jul;24(6):991-1000.

155.Meiworm L, Jakob E, Walker UA, Peter HH, Keul J. Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol.* 2000;19(4):253-7.

156.Heinz G. Kurz- oder langwirksam? Die praktische Bedeutung der Pharmakokinetik von Benzodiazepinen. *DMW.* 1993;118:1121-6.

157.Scholz H, Schwabe U, (Hrsg.). Taschenbuch der Arzneibehandlung. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1997.

158.Hebel SK, (Hrsg.) ea. Drug Facts and Comparisons. Drug Facts and

Comparisons. St. Louis Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 933-9.

159.Hebel SK, (Hrsg.) ea. Drug Facts and Comparisons. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 697-8.

160.Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. 2000 Apr 29;320(7243):1184-6.

161.Hebel SK, (Hrsg.) ea. Drug Facts and Comparisons. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 704-5.

162.Lim BO, Mac Donald TM. Antianginal and β -adrenoceptor blocking drugs. In: Dukes MNG, editor. *Meylers Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1996.

163.Staehle HJ. Gesundheitsstörungen durch Amalgam? *Med Klin (Munich)*. 1998 Feb 15;93(2):99-106.

164.Schulte A, Stoll R, Wittich M, Pieper K, Stachniss V. Quecksilberkonzentration im Urin von Kindern mit und ohne Amalganfällungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 1994;104(11):1336-40.

165.Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2004 Aug;33(4):894-902.

166.Bailer J, Rist F, Rudolf A, Staehle HJ, Eickholz P, Triebig G, et al. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes? *Psychol Med*. 2001 Feb;31(2):255-63.

167.Melchart D, Kohler W, Linde K, Zilker T, Kremers L, Saller R, et al. Biomonitoring of mercury in patients with complaints attributed to dental amalgam, healthy amalgam bearers, and amalgam-free subjects: a diagnostic study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Feb;46(2):133-40.

168.Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, et al. A 7-year prospective quasi-experimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. *J Psychosom Res*. 2004 Jul;57(1):103-11.

169.CDC, Prevention) CoDCa. Nonfatal, unintentional, non--fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2004-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(33):896-9.

170.Theilade P. Carbon monoxide poisoning. Five-years' experience in a defined population. *Am J Forensic Med Pathol*. 1990 Sep;11(3):219-25.

171.Kales SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician*. 1993 Nov

1;48(6):1100-4.

172. Balzan MV, Agius G, Galea Debono A. Carbon monoxide poisoning: easy to treat but difficult to recognise. *Postgrad Med J*. 1996 Aug;72(850):470-3.

173. Krapf R, Kochli HP. Ist die CO-Hämoglobin-Bestimmung in der hausärztlichen Praxis durchführbar? . *Schweiz Med Wochenschr*. 1985 Jan 12;115(2):46-8.

174. Fawcett TA, Moon RE, Fracica PJ, Mebane GY, Theil DR, Piantadosi CA. Warehouse workers' headache. Carbon monoxide poisoning from propane-fueled forklifts. *J Occup Med*. 1992 Jan;34(1):12-5.

175. Ely EW, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse workers' headache: emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Med*. 1995 Feb;98(2):145-55.

176. Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet*. 1997 Apr 5;349(9057):1013-6.

177. Norback D, Nordstrom K. Sick building syndrome in relation to air exchange rate, CO(2), room temperature and relative air humidity in university computer classrooms: an experimental study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Oct;82(1):21-30.

178. Norback D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;9(1):55-9.

179. Bullinger M. Umweltbezogene Gesundheitsstörungen *Psychother Psych Med*. 2008;58:430-42.

180. Henningsen P, Sack M. Diagnostik und Therapie umweltbezogener Körperbeschwerden - eine Übersicht der empirischen Literatur. *Z psychosom Med*. 1998;44:251-67.

181. Voack C, Borelli S, Ring J. Das "Öko-Syndrom" und seine Auslöser. *Münch Med Wochenschr*. 1997;139(4):51-4.

182. Lohmann K, Prohl A, Schwarz E. Vielfache Chemikalienunverträglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity Disorder) bei Patienten mit neurotoxischen Gesundheitsstörungen *Gesundheitswesen*. 1996 Jun;58(6):322-31.

183. Magill MK, Suruda A. Multiple chemical sensitivity syndrome. *Am Fam Physician*. 1998 Sep 1;58(3):721-8.

184. Nix WA. MCS/IEI und CFS. Diagnose Multiple-Chemical-Sensitivity und Chronic-Fatigue-Syndrom. *Umweltmed Forsch Prax*. 1996;1:229-38.

185. Altmann LC. Multiple Chemical Sensitivities. Congress of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 52nd Annual Meeting; 1996/03/15-20;

New Orleans, Louisiana 1996.

186. Kraus T, Anders M, Weber A, Hermer P, Zschiesche W. Zur Häufigkeit umweltbezogener Somatisierungsstörungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1995;30:147-51.

187. Gieler U, Heudorf U, Beck W, Schopper-Jochum S, Teßmann R, Eikmann T. Werden Patienten in der Umweltmedizin "psychiatrisiert"? Ratschläge zum Umgang mit umweltbedingten Belastungen. *Hess Ä Bl.* 2001;2:59-64.

188. Rubin GJ, Das Munshi J, Wessely S. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. *Psychosom Med.* 2005 Mar-Apr;67(2):224-32.

189. Roosli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ Res.* 2008 Jun;107(2):277-87.

190. Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics.* 2010 Jan;31(1):1-11.

191. Koch H, van Bokhoven MA, Bindels PJ, van der Weijden T, Dinant GJ, ter Riet G. The course of newly presented unexplained complaints in general practice patients: a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2009 Dec;26(6):455-65.

192. Nijrolder I, van der Windt D, van der Horst H. Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care. *Br J Gen Pract.* 2009 Apr;59(561):e101-9.

193. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM.* 1997 Mar;90(3):223-33.

194. Philip P, Vervialle F, Le Breton P, Taillard J, Horne JA. Fatigue, alcohol, and serious road crashes in France: factorial study of national data. *BMJ.* 2001 Apr 7;322(7290):829-30.

195. Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP. Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med.* 1993 Aug;8(8):436-40.

196. Ormel J, VonKorff M, Ustun TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA.* 1994 Dec 14;272(22):1741-8.

197. Griggs RC, Bradley WG. Approach to the patient with neuromuscular disease. In: Isselbacher AB, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13th ed ed. New York: McGraw-Hill Professional; 1994.

198. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ*. 1995 May 1;152(9):1423-33.
199. Kump K, Whalen C, Tishler PV, Browner I, Ferrette V, Strohl KP, et al. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):735-41.
200. National Heart L, and Blood Institute (NIH). Sleep Apnea: Is your patient at risk? . NIH Publication No 95-3803. 1995.
201. Kop WJ, Appels AP, Mendes de Leon CF, de Swart HB, Bar FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosom Med*. 1994 Jul-Aug;56(4):281-7.
202. Schuman SH, Mohr LJ, Jr., Simpson WM, Jr. The occupational and environmental medicine gap in the family medicine curriculum: five key elements in South Carolina. Part II. *J Occup Environ Med*. 1997 Dec;39(12):1186-90.
203. Landrigan PJ. The occupational and environmental medicine - radiation and electrical injury. . In: Bennett J, Plum F, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed ed. Philadelphia: Saunders (W.B.) Co Ltd; 1996.
204. Lindgren KN, Masten VL, Tiburzi MJ, Ford DP, Bleecker ML. The factor structure of the Profile of Mood States (POMS) and its relationship to occupational lead exposure. *J Occup Environ Med*. 1999 Jan;41(1):3-10.
205. Umweltmedizin DGfA-u. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 27.10.2000
206. Neurologie DGf. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 08.09.2000.
207. Wiesmüller GA. Diagnostische Strategien zum Umgang mit dem Sick Building Syndrom. *Allergologie*. 1998;21:220-35.
208. Nielsen III AC, Williams TA. Depression in Ambulatory Medical Patients. Prevalence by Self-report Questionnaire and Recognition by Nonpsychiatric Physicians. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:999-1004.
209. Sireling LI, Paykel ES, Freeling P, Rao BM, Patel SP. Depression in general practice: case thresholds and diagnosis. *Br J Psychiatry*. 1985 Aug;147:113-9.
210. Kirmayer LJ, Robbins JM. Three forms of somatization in primary care: prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis*. 1991 Nov;179(11):647-55.
211. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997 Jul;12(7):439-45.

212. American Psychiatric Association 1994.
213. Spitzer D, et al. Prime MD. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Karlsruhe: Pfizer Products Inc.; 1996.
214. Gialamas A, Beilby JJ, Pratt NL, Henning R, Marley JE, Roddick JF. Investigating tiredness in Australian general practice. Do pathology tests help in diagnosis? *Aust Fam Physician*. 2003 Aug;32(8):663-6.
215. Salazar AE, Hermogenes PW, Yens DP. Incidence of hepatitis C in patients with chronic elevations of aminotransferases. *J Am Board Fam Pract*. 1996 May-Jun;9(3):157-61.
216. Abholz HH. Der 'Leistungsknick' - Bericht über den ungewöhnlichen Verlauf eines Qualitätszirkels. *Z Allg Med*. 1994;70:268-9.
217. Elliott H. Use of formal and informal care among people with prolonged fatigue: a review of the literature. *Br J Gen Pract*. 1999 Feb;49(439):131-4.
218. Luban-Plozza B. Hintergründe aus der Arbeit der Balint-Gruppen. *Z Allg Med*. 1998;65:34-8.
219. McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Aug;8(8):945-53.
220. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006145.
221. Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome. (Cochrane Review). The Cochrane Library. [Update-Software]. 1998(4).
222. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Mar 17;357(9259):841-7.
223. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1997 Jun 7;314(7095):1647-52.
224. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun;172:485-90.
225. Chalder T, Wallace P, Wessely S. Self-help treatment of chronic fatigue in the community: A randomized controlled trial. *Br J Health Psychol*. 1997;2(3):189-97.
226. Ridsdale L, Darbishire L, Seed PT. Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. *Psychol Med*. 2004 Jan;34(1):37-49.

- 227.Ho-Yen DO, McNamara I. General practitioners' experience of the chronic fatigue syndrome. *Br J Gen Pract.* 1991 Aug;41(349):324-6.
- 228.Manu P, Matthews DA, Lane TJ. The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. *Arch Intern Med.* 1988 Oct;148(10):2213-7.
- 229.David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ.* 1990 Nov 24;301(6762):1199-202.
- 230.Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):763-6.
- 231.Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2003 Jun;53(491):441-5.
- 232.Cho HJ, Menezes PR, Hotopf M, Bhugra D, Wessely S. Comparative epidemiology of chronic fatigue syndrome in Brazilian and British primary care: prevalence and recognition. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb;194(2):117-22.
- 233.Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 11;159(18):2129-37.
- 234.Hamilton WT, Hall GH, Round AP. Frequency of attendance in general practice and symptoms before development of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Br J Gen Pract.* 2001 Jul;51(468):553-8.
- 235.Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis: NICE guideline 2007; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG53/NICEGuidance/pdf/English>.
- 236.Canadian Expert Consensus Panel Clinical Case Definition for ME/CFS. Available from: <http://www.cfids-cab.org/MESA/ccpc.html>.
- 237.Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- 238.Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond).* 2005 Jan;55(1):20-31.
- 239.Nix WA, Egle UT. Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom (Chronic-Fatigue-Syndrom). *Akt Neurologie.* 1998;25:6-12.

240. Wessely S. Chronic fatigue syndrome - the current position: I. Background, epidemiology and aetiology. *J Prim Care Psychiatry*. 1995;1:21-30.
241. Wessely S. Chronic fatigue syndrome - the current position: II. Assessment and treatment. *J Prim Care Psychiatry*. 1995;1:87-98.
242. MacLean G, Wessely S. Professional and popular views of chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1994 Mar 19;308(6931):776-7.
243. Hamilton WT, Gallagher AM, Thomas JM, White PD. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey. *Fam Pract*. 2005 Aug;22(4):383-8.
244. Lloyd AR, Hickie I, Brockman A, Hickie C, Wilson A, Dwyer J, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med*. 1993 Feb;94(2):197-203.
245. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2001 Feb 17;322(7283):387-90.
246. Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(3):284-99.
247. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1360-8.
248. Edmonds M, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003200.
249. Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1777.
250. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
251. Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. Part II. *Am J Med*. 1982 Feb;72(2):241-7.
252. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4510-5.

- 253.Hunt LM. Relativism in the diagnosis of hypoglycemia. *Soc Sci Med.* 1985;20(12):1289-94.
- 254.Knottnerus JA, Knipschild PG, Sturmans F. Symptoms and selection bias: the influence of selection towards specialist care on the relationship between symptoms and diagnoses. *Theor Med.* 1989 Mar;10(1):67-81.
- 255.Brown JB, Weston WW, Stewart M. The third component: finding common ground. In: Stewart M, (et.al.), editors. *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method.* Thousand Oaks: Sage Publications; 1995. p. 35-48.
- 256.Stewart M. Studies of Health Outcomes and Patient-centered Communication. In: Stewart M, (et.al.), editors. *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method.* Thousand Oaks: Sage Publications; 1995.
- 257.Stewart D, Abbey S, Meana M, Boydell KM. What makes women tired? A community sample. *J Womens Health.* 1998 Feb;7(1):69-76.
- 258.Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5;131(7):485-91.
- 259.Kapuniai LE, Andrew DJ, Crowell DH, Pearce JW. Identifying sleep apnea from self-reports. *Sleep.* 1988 Oct;11(5):430-6.
- 260.Ploch T, Kemeny C, Gilbert G, Cassel W, Peter JH. Bedeutung eines Screening-Fragebogens zur Diagnostik von Schlafapnoe. *Pneumologie.* 1993 Mar;47 Suppl 1:108-11.
- 261.Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993 Feb;16(2):118-22.
- 262.Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep.* 1995 Apr;18(3):158-66.
- 263.Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):356-9.
- 264.Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med.* 1998 Mar;19(1):1-19.
- 265.Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, McKeon JL, Allen KM, et al. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jul;142(1):14-8.
- 266.Verdon ME, Siemens K. Yield of review of systems in a self-administered questionnaire. *J Am Board Fam Pract.* 1997 Jan-Feb;10(1):20-7.
- 267.Boland BJ, Wollan PC, Silverstein MD. Review of systems, physical

examination, and routine tests for case-finding in ambulatory patients. *Am J Med Sci.* 1995 Apr;309(4):194-200.

268.Physicians RACo. Chronic fatigue syndrome - Clinical Practice Guidelines. 1997; Available from: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs1.html>.

269.Valdini A, Steinhardt S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract.* 1989 Dec;6(4):286-91.

270.Sheehan M, Haythorn P. Predictive values of various liver function tests with respect to the diagnosis of liver disease. *Clin Biochem.* 1979 Dec;12(6):262-3.

271.Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G, van Alphen-Jager JT, van der Weijden T, Dinant GJ, et al. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract.* 2009 Apr;59(561):e93-100.

272.Sox HC, Jr., Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986 Apr;104(4):515-23.

273.Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1996 Mar 30;347(9005):858-61.

274.Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet.* 1999 Feb 6;353(9151):455-8.

275.Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1990 Sep;82(3):209-16.

276.Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L, Jr., Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Feb;82(2):185-91.

277.Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1991 Mar 30;337(8744):757-60.

278.Enright SJ. Cognitive behaviour therapy--clinical applications. *BMJ.* 1997 Jun 21;314(7097):1811-6.

279.Gath D, Mynors-Wallis L. Problem-solving treatment in primary care. In: Clark DM, Fairburn CG, et al, editors. *Science and Practice of Cognitive Behaviour Therapy.* Oxford: Oxford Univ Pr; 1997. p. 415-31.

280.Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo

for major depression in primary care. *BMJ*. 1995 Feb 18;310(6977):441-5.

281.Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ*. 2000 Jan 1;320(7226):26-30.

282.Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ*. 1996 Jan 6;312(7022):22-6.

283.Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. In: Barton S, editor. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group; 2001.

284.Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P, Hawton KE, Bolk JH, Rooijmans HG. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. *BMJ*. 1995 Nov 18;311(7016):1328-32.

285.Ridsdale L, Godfrey E, Chalder T, Seed P, King M, Wallace P, et al. Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomised trial. *Br J Gen Pract*. 2001 Jan;51(462):19-24.

286.Smith GR, Jr., Rost K, Kashner TM. A trial of the effect of a standardized psychiatric consultation on health outcomes and costs in somatizing patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Mar;52(3):238-43.

287.Buchwald D, Blair J, Mease PJ. Treatment of chronic fatigue syndrome with acupuncture *J Clin Acupuncture* 1991;2:231-6.

288.Jiang D, Franks P. Analysis of 50 Cases of M.E. Treated with Chinese Herbs and Acupuncture. *J Chinese Med*. 1994;1:13-20.

289.Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Mar 17;281(11):991-9.

290.Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 11;285(14):1856-64.

291.Available from: <http://www.scribd.com/doc/50211936/CEBM-Levels-of-Evidence>.

292.Donner-Banzhoff N, Kunz R, Rosser W. Studies of symptoms in primary care. *Fam Pract*. 2001 Feb;18(1):33-8.

293.Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999 Apr

7;281(13):1214-9.

294.NHS Clinical Knowledge Summaries. Available from: http://www.cks.nhs.uk/tiredness_fatigue_in_adults.

295.Chronic fatigue syndrome. 2002; Available from: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs2.html>.

296.National Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html>.