

**DE
GE
GAM
M**

Müdigkeit

S3-Leitlinie

AWMF-Register-Nr. 053-002
DEGAM-Leitlinie Nr. 2

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.





Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

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:

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Institut für Allgemeinmedizin

Universitätsklinik Ulm

Albert-Einstein-Allee 23

89081 Ulm

Tel. +49 (0)731 500 57901

leitlinien@degam.de

© DEGAM 2022

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

Z

A

G

E

D

Autor:innen

Prof. Dr. med. Erika Baum, Dr. med. Nicole Lindner (Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg), Prof. Dr. med. Stefan Andreas (Lungen-Fachklinik Immenhausen, Kardiologie und Pneumologie Universitätsmedizin Göttingen und Deutsches Zentrum für Lungenforschung), Prof. Dr. med. Uta Behrends (TU München, Ärztlicher Beirat der DG ME/CFS), Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen (Charité Berlin, Ärztlicher Beirat der DG ME/CFS), Dr. phil. Tobias Christmann (Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS), Dr. med. Markus Horneber (Klinikum Nürnberg und Paracelsus Medizinische Privatuniversität), Dr. med. Oliver Klassen (Universität Göttingen), Dr. med. Peter Geisler (Universität Regensburg), Prof. Dr. med. Peter Maisel (Centrum für Allgemeinmedizin der Universität Münster)

Ausgeschiedene:r Autor:in früherer Versionen

Dr. med. Christa Dörr (Burgwedel), Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff (Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg)

Paten

Dr. med. Michael Becker, Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Guido Schmiemann (alle Mitglieder der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM)

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen/Patientenvertretungen/Experten/Panels

Fachgesellschaft/ Patientenvertretung	Vertreter:innen
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Erika Baum Dr. Nicole Lindner Prof. Peter Maisel
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Stefan Andreas
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlaf- medizin (DGSM)	Prof. Kai Spiegelhalder
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin u. Ärztliche Psychotherapie/Deut- sches Kollegium für psychoso- matische Medizin (DGPM)	M.SC Madeleine Fink

DEGAM

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

Dr. Peter Geisler

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)

Dr. Oliver Klassen

Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)

Dr. Markus Horneber
Dr. Herwig Strik
Für KOK: Kerstin Paradis
Für APM: Parvis Sadjadian

EUROMENE und ärztlicher Beirat der DG ME/CFS

Prof. Carmen Scheibebogen
Prof. Uta Behrends

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS (DG ME/CFS)

Sebastian Musch
Daniel Hattesoht

Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS

Dr. Claudia Ebel
Dr. phil. Tobias Christmann

Lost Voices Stiftung

Nicole Krüger
Valentina Seidel

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Stand 03/2022

Revision geplant 2026

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. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Z

A

G

E

D

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.

Wir führten eine systematische Recherche in Pubmed und Cochrane Library sowie Guidelines international (GIN)- Register durch. Alle an der Leitlinienerstellung Beteiligten konnten zudem noch Artikel nach Handsuche beisteuern. Im Leitlinientext wird in der Regel neben basalen Erläuterungen aus den bisherigen Versionen bei gleicher Thematik nur auf das Ergebnis der methodisch hochwertigsten und gleichzeitig aktuellsten Studie eingegangen. Weitere Details zu Schlüsselfragen, Suchalgorithmus und insbesondere zu hier nicht erwähnten Studien finden sich im Leitlinienreport und in den Evidenztabelle in dessen Anhang.

Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien wurden systematisch nach der Qualität entsprechend den Oxford-Kriterien kategorisiert. (Belege oder Hinweise spiegeln die Quantität der Evidenz zu einer Fragestellung wider). Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen: eine römische Ziffer und einen kleinen Buchstaben zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis O) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind mit Begründungen (z.B. Patientenpräferenzen, Stärke oder Richtung eines Effektes, ethische Verpflichtungen) jedoch möglich. (Zur weiteren Erläuterung siehe DEGAM-Autorenmanual).

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Empfehlungsstärke	Syntax
A	hohe Empfehlungsstärke	soll (nicht)
B	mittlere Empfehlungsstärke	sollte (nicht)
O	niedrige Empfehlungsstärke	kann (kann verzichtet werden)

Codierung des Studiendesigns:

Das Studiendesign (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.) stellt ein Qualitätsmerkmal dar, vorrangig zu finden bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen. Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ für die höchste Stufe der besten verfügbaren Evidenz [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „V“ für die durch systematische Recherchen am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung). Der Klinischer Konsenspunkt, empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist: GCP (good clinical practice).

Die Einordnung erfolgte nach den Oxford-Kriterien, wobei ggf. ein niedrigeres Evidenzlevel bei methodischen Schwächen vergeben wurde [1,2]. Dies wird im Leitlinienreport dargestellt.

Hinweis

Ergänzende Angaben und Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht finden sich im Leitlinienreport. Dort wird auch der Prozess der Leitlinienerstellung dargestellt.

Abkürzungsverzeichnis

Im nachfolgenden Text verwendete Abkürzungen:

ADL	activities of daily living
BSG	Blutsenkung
CBT	cognitiv behaviorale Therapie
CFS	Chronic Fatigue Syndrome = chronisches Müdigkeits(Erschöpfungs)syndrom
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
C-PAP	Continuous positive airway pressure
CRP	Entzündungsmarker c-reaktives Protein
DASH	dietary approaches to stop Hypertension
ESS	Epworth sleepiness scale
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HIV	human immunodeficiency virus (-Infektion)

M

A

G

E

D

ICD 10	International Classification 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.
IGRA Test	Interferon-Gamma-Release-Assay zum Tuberkulose-Nachweis
IOM	Institute of medicine (USA)
MCS	Multiple Chemical Sensitivity Syndrome
ME	Myalgic Encephalitis (oder Encephalopathie)
MUPS	ergänzende Bezeichnung zu CFS mit PEM Medically Unexplained Physical Symptoms
MS	Multiple Sklerose
OSA	obstructive Schlaf-Apnoe
PEM	post exertional malaise: Belastungsintoleranz mit Verschlechterung des Befindens Stunden bis Tage nach einer körperlichen oder mentalen Belastung
POTS	posturales Tachycardiesyndrom
PROMIS	Patient reported outcome measurement information system
TSH	Schilddrüse-stimulierendes Hormon

Folgende Umsetzungshilfen gehören zum Leitlinienset

- Kitteltaschenversion
- Information für MFA
- allgemeine Information für Betroffene
- Fragebogen zur Anamnesehilfe
- Patientenbrief zur Aktivierung
- Patientenbrief und Infozept zur Entspannung und Entlastung

Inhalt

1	Versorgungsproblem	10
2	Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie	11
3	Zusammenfassung der Empfehlungen	12
4	Definition und Epidemiologie von Müdigkeit	18
4.1	Häufigkeit des Symptoms	19
4.2	Ursachen – Symptom Müdigkeit	20
4.2.1	Häufigkeitsverteilung	20
4.2.2	Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen	21
4.2.3	Vorkommen bei ätiologisch nicht vollständig geklärten Syndromen	22
4.2.4	Malignome	22
4.2.5	Anämie, Eisenmangel	23
4.2.6	Endokrinologische Ursachen	24
4.2.7	Kaliummangel	24
4.2.8	Lebererkrankungen	24
4.2.9	Zöliakie, Ernährung	24
4.2.10	Infektassoziierte und postinfektiöse Müdigkeit	25
4.2.11	Müdigkeit nach Intensivmedizinischer Behandlung/Hirntrauma/Operationen	26
4.2.12	Chronische somatische Erkrankungen	26
4.2.13	Arterielle Hypotonie	27
4.2.14	Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung	27
4.2.15	Bewegungsmangel/Übergewicht	30
4.2.16	Medikamente	30
4.2.17	Sucht	31
4.3	Prognose	33
4.4	Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen	34
5	Diagnostisches Vorgehen	35
5.1	Anamnese	35
5.1.1	Spezifizierung Anamnese	39
5.1.2	Arbeits- und umweltmedizinische Abklärung (Vertiefung)	41
5.1.3	Psychische Störungen (Vertiefung)	41
5.1.4	Schlafstörungen (Vertiefung)	43

5.2	Körperliche Untersuchung	44
5.2.1	Vertiefung körperliche Untersuchung	44
5.3	Zusätzliche diagnostische Maßnahmen	45
5.3.1	Vertiefung: weiterführende Untersuchung	46
5.4	Betreuung im weiteren Verlauf	48
5.5	Überweisung	51
5.6	Seltene Erkrankungen	51
5.7	Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie)/ Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)	54
5.7.1	Definition und Diagnose	55
5.7.2	Epidemiologie und Prognose	58
5.7.3	Ätiologie	58
5.8	Häufige Fehler und Trugschlüsse	62
6	Therapeutisches Vorgehen	65
6.1	Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen und Gesundheitsberatung	67
6.2	Medikamentöse Therapie	69
6.3	Verhaltenstherapie	71
6.4	Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen	72
7	Literatur	78

1 Versorgungsproblem

In der Hausarztpraxis werden wir häufig mit Beschwerden konfrontiert, die sich nicht unmittelbar einer verursachenden Erkrankung zuordnen lassen. Hier gilt es, eine gute Balance zwischen Unter- und Überdiagnostik und -Versorgung zu finden. Ein solcher häufig auftretender Beratungsanlass ist das Symptom Müdigkeit. Diese Leitlinie soll dabei helfen, diagnostische und therapeutische Unsicherheiten zu verringern.

2 Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie

Ein großes Spektrum möglicher Erkrankungen und Belastungen kann dazu führen, dass Patient:innen das Symptom „Müdigkeit“ in der hausärztlichen Praxis präsentieren. Mit dem in dieser Leitlinie dargelegten wissenschaftlich begründeten Vorgehen soll Ärzt:innen in der Primärversorgung ein Raster zur Verfügung gestellt werden, relevante Störungen festzustellen und Betroffene 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 Beziehung der Ärzt:innen mit ihren Patient:innen gestärkt werden; damit hoffen wir, auch eine einseitige Fixierung (z. B. auf eine isolierte somatische Ursache) zu vermeiden. Es werden Hilfen zum Umgang mit ausgewählten Problemen gegeben, die häufig bei Betroffenen mit diesem Symptom bestehen. Diese Leitlinie behandelt das Symptom „akute und chronische Müdigkeit“ bei Erwachsenen jeglicher Altersstufe. Wir sprechen dabei von primär ungeklärter und unverhältnismäßiger Müdigkeit, wenn die Ursache nicht direkt evident ist (wie z. B. bei physiologisch auftretender Müdigkeit oder einem akuten Infekt) und die Beschwerden nicht nur kurzfristig vorliegen oder trotz entsprechender Therapie persistieren. Das Burnout-Syndrom ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

Die Leitlinie bezieht sich auf Erwachsene, die eine Hausarztpraxis wegen Müdigkeit konsultieren. Dies erfolgt in der Regel, wenn das Symptom- bei unterschiedlichen Qualitäten im Einzelfall, akut oder chronisch- nicht als angemessen erklärt werden kann (z. B. durch Anstrengung oder Mangel an Schlaf), die Beeinträchtigung nicht mehr akzeptabel erscheint oder die individuellen Kompensationsmöglichkeiten erschöpft sind.

Primär ungeklärte und unverhältnismäßige Müdigkeit liegt vor, wenn die Ursache nicht direkt evident ist (wie z. B. bei physiologisch auftretender Müdigkeit oder einem akuten Infekt) und die Beschwerden nicht nur kurzfristig vorliegen oder trotz entsprechender Therapie persistieren.

<p>5.1.1 Empfehlung In der Anamnese sollen erfasst werden: Charakteristika des Symptoms, assoziierte sowie vorausgegangene Beschwerden, Müdigkeit neu/ ungewohnt, Beeinträchtigung durch Müdigkeit im Alltag, Vorstellungen der Betroffenen zu Ätiologie und Behandlung.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence Ia-V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [3-5] Details s. Kapitel 5.1</p>			
<p>5.1.2 Statement Depression, Angst und psychosoziale Belastungen sowie kommunikative Einschränkungen sind häufige ursächliche Faktoren oder Begleiterscheinungen bei Personen mit Müdigkeit.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p>	<p>Level of evidence Ia</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [3,6-8] Details s. Abschnitt 4.2.2 und 5.1.3</p>			
<p>5.1.3 Empfehlung Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen anhand von Screeningfragen eine Depression oder Angststörung eruiert werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence Ia</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [9-12] https://www.leitlinien.de/themen/depression Details s. Abschnitt 5.1.3</p>			

<p>5.1.4 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen außerdem erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Vorerkrankungen, insbesondere vorausgegangene Infektionserkrankungen, Fieber ■ Schlafverhalten, insbesondere Schnarchen und Atemaussetzer im Schlaf, ungewolltes Einschlafen am Tage und (habituellem) Schlafmangel ■ Verlauf des Körpergewichts, Tabakkonsum, ■ kardiale, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und ZNS-Funktion ■ post-exertionelle Malaise (PEM, Belastungsintoleranz) ■ Zufuhr von Medikamenten und psychotropen Substanzen ■ soziale, familiäre, berufliche Situation ■ chemische oder Lärmbelastung sowie Auftreten ähnlicher Symptome bei Personen im privaten/beruflichen Umfeld 	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>Ia-IV</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [6,13-20] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Abschnitte 5.1.2 und 5.1.1 sowie 4.2. bezüglich zugrunde liegender Ätiologien und Kapitel 5.7 (PEM)</p>			

<p>5.1.5 Empfehlung</p> <p>Bei mindestens seit 3 Monaten anhaltender bisher ungeklärter Müdigkeit sollten die ME/CFS-Kriterien nach Institute of Medicine (IOM) eruiert werden, um eine Verdachtsdiagnose zu stellen, die nach 6 Monaten zu reevaluiert wäre.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [21] Details s. 5.7</p>			

5.1.6 Empfehlung Ein Symptomtagebuch kann bei der Abklärung und Therapie der Müdigkeit hilfreich sein.	Empfehlungsgrad 0	Level of evidence III	Ergebnis Konsensverfahren 14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [12,20,22] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 https://www.leitlinien.de/themen/depression https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html			

5.2.1 Empfehlung Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen körperlich untersucht werden: Schleimhäute, Atemwege, Herz, Puls und Blutdruck, Lymphknoten, Abdomen, orientierend neurologisch.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence II-V	Ergebnis Konsensverfahren 12 Ja 2 Nein 2 Enthaltungen Konsens
Literaturhinweis: [6,20,23] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Kapitel 5.2 und Abschnitt 5.2.1 sowie 4.2 bezüglich zugrunde liegender Ätiologien			

5.2.2 Empfehlung Weitere Elemente der körperlichen Untersuchung sollten bei speziellen Hinweisen auf behandelbare Ursachen in der Anamnese oder orientierenden körperlichen Untersuchung erfolgen.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence II-V	Ergebnis Konsensverfahren 12 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [6,24-26] Details s. Kapitel 5.2, 5.6 und 5.8			

<p>5.3.1 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden: Blut-Glucose, großes Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen oder γ-GT, TSH.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>IIa-V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [6,27-34] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/ https://www.leitlinien.de/themen/copd Details s. Kapitel 5.3 und Abschnitt 5.3.1 sowie 4.2.</p>			
<p>5.3.2 Empfehlung</p> <p>Weitergehende Labor- oder apparative Untersuchungen sollten nur bei auffälligen Vorbefunden/spezifischen Hinweisen in der empfohlenen Basisdiagnostik erfolgen.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>GCP</p>	<p>Level of evidence</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>12 Ja 1 Nein 3 Enthaltungen Konsens in 2. Abstimmungs- runde</p>
<p>s. Abschnitt 5.3.1, 5.8. und 4.2.</p>			
<p>5.4 Empfehlung</p> <p>Im gesamten diagnostischen Prozess soll ein bio-psycho-sozialer Ansatz eingehalten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>GCP</p>	<p>Level of evidence</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>12 Ja 0 Nein 1 Enthaltung Starker Konsens</p>
<p>s. Kapitel 5.4 und 5.8</p>			
<p>6.1 Empfehlung</p> <p>Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere ursächliche Gesundheitsprobleme anzunehmen und zu behandeln sind.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>II</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [35-38] Details s. Kapitel 4.2.12, 5.4</p>			

<p>6.2 Empfehlung Bei ungeklärter Müdigkeit und/oder Hinweisen auf relevante psychosoziale Belastungen sollen feste Folgetermine angeboten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence III</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [39] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html Details. Kapitel 5.4</p>			
<p>6.3 Empfehlung Bei Substanzabusus/schädlichem Gebrauch, insbesondere von Tabak, Cannabis oder Alkohol soll eine Kurzintervention und ggf. Entwöhnungsbehandlung angeboten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence Ia</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 12 Ja 0 Nein 1 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [40-43] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-025.html https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html Details s. Kapitel 6.3</p>			
<p>6.4 Empfehlung Die Behandlung potentiell ursächlicher Erkrankungen soll optimiert werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence Ia</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 12 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [33,44,45] https://www.leitlinien.de/themen/copd https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/ Details s. Kapitel 6.4</p>			

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.5 Empfehlung</p> <p>A. Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden und sollen in diesen Fällen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose.</p>	A	Ia-IV	14 Ja 0 Nein 2 Enthaltungen Starker Konsens
<p>Literaturhinweis: [20,46-48] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Kapitel 6.1., 6.3, 6.4. und 5.7</p>			
<p>B. Bei ungeklärter Müdigkeit können Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose. Hierbei sind die individuelle Reaktion darauf zu beobachten und ggf. die Maßnahmen anzupassen oder zu beenden.</p> <p>C. Bei ME/CFS soll keine körperlichen Aktivierungen auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes angeboten werden. Zu beachten ist die Belastungstoleranz mit unterschiedlicher Latenz. Eine Verhaltenstherapie kann angeboten werden, insbesondere zur Therapie von Begleitsymptomen.</p>	0 A	IIa-IV	
<p>Literaturhinweis: [20,39] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s Kapitel 5.4, 5.7 und 6.1, 6.3</p>			

4 Definition und Epidemiologie von Müdigkeit

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.

Ausgangspunkt dieser Leitlinie ist das weitgefasste subjektive Empfinden von Müdigkeit, das in verschiedenen Formulierungen wie Schlappeheit, Mangel an Energie, Erschöpfung (Fatigue), Ermüdung, frühe Ermüdbarkeit, (Tages-)Schläfrigkeit, Einschlafneigung tagsüber usw. vorgetragen wird. Verschiedene qualitative Komponenten sind bei der Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen [49,50]:

- emotionale (Unlust, Motivationsmangel, enge Verbindung zu Traurigkeit bzw. niedergedrückter Stimmung, verminderte affektive Schwingungsfähigkeit)
- kognitive (verminderte geistige Aktivität bzw. Leistungsfähigkeit, z. B. „brain fog“)
- Verhaltensaspekte („Leistungsknick“)
- körperliche Aspekte (z. B. muskuläre Schwäche)

Epidemiologische Untersuchungen demonstrieren eine große Spannbreite von Ausprägungen; diese reichen von leichten Müdigkeitsbeschwerden bis hin zum Chronischen Müdigkeitssyndrom mit schweren Behinderungen [51].

Im ICD 10 wird das Symptom Müdigkeit am besten mit R 53 kodiert. Der Code G 93.3 steht für Chronisches Müdigkeitssyndrom (Chronisches Fatigue-Syndrom), inklusive CFS bei Immundysfunktion, Myalgische Encephalomyelitis oder Encephalomyelopathie (ME) und postvirales Müdigkeitssyndrom. Die psychiatrischen Diagnosen Neurasthenie/Ermüdungssyndrom haben den Code F 48.0. Senilität, inklusive Altersschwäche, wird mit dem Code R 54 verschlüsselt, organisch bedingte Tagesschläfrigkeit (krankhaft erhöhtes Schlafbedürfnis) G 47.1 und nicht organisch bedingte Hypersomnie F 51.1. Neu sind folgende Codes: U 09.9! für Post-COVID-19-Zustand und U 10.9 für multisystemisches Entzündungssyndrom in Verbindung mit COVID-19. Der Post-COVID-Zustand geht häufig mit Fatigue einher [52].

Für die Ausstellung einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung, die über eine Woche hinausgeht, darf keine reine Symptombeschreibung verwendet werden. Hieraus resultieren dann leicht Pseudodiagnosen, was bei der Beurteilung von Diagnosestatistiken zu berücksichtigen ist.

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 [53], da es auf dem Episodenkonzept basiert und die Kodierung von Konsultationsanlässen, Diagnosen und Anordnungen ermöglicht.

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

4.1 Häufigkeit des Symptoms

In einer deutschen Bevölkerungsbefragung gaben 31 % der über 16 Jahre alten Befragten an, manchmal oder häufig unter „Ermüdungserscheinungen“ zu leiden [591]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Angehörige höherer sozialer Schichten und Menschen in Partnerschaften seltener [54]. Eine neuere Studie aus Dänemark ergab [55] eine hohe Prävalenz von Müdigkeit (49 %) oder Energiemangel (38 %) auf Bevölkerungsebene in den letzten 4 Wochen, ca. 20 % hatten in diesem Zeitraum einen Hausarzt aufgesucht, wobei ein Diagnosebezug nicht eruiert wurde. Das Symptom wird gehäuft von Frauen, Jüngeren und Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status sowie geringer körperliche Aktivität berichtet [56]. Schwedische Arbeitnehmerinnen berichteten zu 40,5 % häufige Müdigkeit. Männer erreichten hier 29,4 % mit starkem Einfluss auf den subjektiven Gesundheitszustand. Letzterer war aber bei Frauen insgesamt etwas besser als bei Männern [57]. Schwangere Frauen berichteten zu 35 % über Fatigue/Müdigkeit. Nur wenige suchten deshalb aber ärztlichen oder anderen professionellen Rat [58]. Unter den Beschwerden, die am stärksten das gesundheitliche Wohlbefinden einschränken, rangiert Fatigue auf Platz 2 hinter Schmerz [59]. Müdigkeit gehört weltweit zu den 10 häufigsten Beratungsanlässen im primärärztlichen Bereich [60].

Nur von einem kleinen Teil der Betroffenen wird das Symptom in der Praxis als Problem thematisiert [60,61]. Dagegen wird bei systematischer Erfassung (PROMIS-Fragebogen) das Symptom von mindestens der Hälfte der Befragten berichtet [63]. Energiemangel/Müdigkeit korreliert stark mit allgemeiner Symptomlast in den verschiedenen Dimensionen [64]. Betroffene entwickeln meist eigene Methoden, mit der Beschwerde umzugehen [65]. Die Erfassung von patientenseitig initiierten Konsultationen (nur neue Anlässe) ergab in einer frankokanadischen Studie in 6,7 % Müdigkeit als Hauptgrund für den Arztbesuch [7]; diese Zahl verdoppelte sich, wenn Patient:innen mit Müdigkeit als nachrangiger Beschwerde mitberücksichtigt wurden. In den Niederlanden war die standardisierte Inzidenz des Hauptberatungsanlasses Müdigkeit/Schwäche 2,7 pro 100 Patient:innen/Jahr mit Schwerpunkt bei den 25- bis 44-jährigen. Frauen waren doppelt so häufig wie Männer betroffen [61,66,67]. 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 [68]. 72 % der Patient:innen konsultierten deshalb die Praxis nur einmal, und bei < 10 % dauerten die dokumentierten Symptome länger als 6 Monate [69]. Eine Müdigkeitssymptomatik korreliert unabhängig vom Anlass mit vermehrten Krankschreibungen. Bei dem deutlich seltener angegebenen belastungsbedingten Fatigue-Syndrom ist dieser Zusammenhang weniger deutlich [70].

International variiert die Häufigkeit (Prävalenz) von Patienten mit unerklärter, über mindestens einen Monat anhaltender Müdigkeit zwischen 2 % und 15 % [71], 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 % [72].

Eine systematische Übersicht zu dem Symptom Müdigkeit im primärärztlichen Kontext [73] ergab folgende 95 % Konfidenzintervalle: Bei systematischer Befragung äußerten 10,6 % bis 62,3 % das Symptom. Es war Hauptkonsultationsgrund bei 1,1 % - 10,2 % der Patientinnen und Patienten, bei Einschluss von konsultationsrelevanten Begleitbeschwerden belief sich die Zahl auf 19,5 % - 29,7 %. In 4,3 % - 35,3 % dieser Konsultationen wurde eine Beschwerdedauer > 6 Monate angegeben.

Die Recherche nach dem Erfassungszeitraum dieser systematischen Übersicht bestätigte diese Berechnungen auf Praxis- und Bevölkerungsebene [74-76] sowie für Notfallaufnahmen [77]. In Dänemark war die Diagnose Müdigkeit oder Schlafstörung bei 7 % (Frauen) bzw. 5,5 % (Männer) der Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen zu finden [78].

Es gibt Überlappungen zwischen dem Symptom Müdigkeit und medizinisch unerklärbaren Symptomen (MUPS). Bei Menschen mit somatoformen Störungen fand ein systematischer Review in 40 % - 49 % mindestens ein MUPS [79]. Unter älteren Menschen, die mit unspezifischen Beschwerden eine Notaufnahme aufsuchten, waren 13 % mit Müdigkeit als führendem Symptom [80].

4.2 Ursachen – Symptom Müdigkeit

4.2.1 Häufigkeitsverteilung

Eine systematische Übersicht [6] ergab folgende Schätzwerte für die zugrundeliegende Ätiologie, wenn nur solche Personen in die Berechnung aufgenommen wurden, deren Primärdiagnose zur Erklärung der Müdigkeit noch nicht bekannt war- angegeben sind jeweils die 95 % Konfidenzintervalle: Depression/Angst als Ursache in 1,8 % - 76,7 %, abhängig von Einschlusskriterien und angewendeten Tests. Bei Anwendung eines random effects Modells auf Studien mit guter methodischer Qualität lag der 95 %-Konfidenzbereich bei 16,2 % - 21,0 %, der Punktschätzer bei 18,5 %. ME/CFS wurde bei 0,2 % - 1,8 % dieser Patienten/innen diagnostiziert .

Für andere organische [73] Ursachen ergaben sich folgende Schätzwerte für 95 % Konfidenzintervall und Punktschätzer: Anämie 1,4 % - 4,6 % (Punktschätzer 2,8 %), Malignome 0,3 % - 0,7 % (Punktschätzer 0,6 %), sonstige gravierende organische Ursachen wie Diabetes, Schilddrüsenfehlfunktion, COPD kumulativ: 3,5 % - 32,4 %, in Studien mit guter methodischer

Qualität: 3,4 % - 5,9 % (Punktschätzer 4,3 %). Damit war nur die Diagnose einer Depression statistisch gehäuft unter den müden Patient:innen im Vergleich zur gesamten Praxispopulation. In einer neueren Kohortenstudien aus britischen Hausarztpraxen fand sich bei Müdigkeitsdiagnose gehäuft Depression, Angst, körperliche Komorbidität und Selbstverletzung aber keine erhöhte Mortalität [81]. Kalra et al prägten das Merkwort LEMON für mögliche Ursachen der Müdigkeit. Dabei bedeutet: L: Lifestyle (einschließlich psychosozialer Ursachen), E: Endocrine M: Metabolic, Medical, O: Obeserver (Arzt) N: Nutritional [82].

Ärzt:innen sowie Patient:innen erwähnen übereinstimmend psychosoziale Ursachen als Hauptursache der Müdigkeit. Im konkreten Fall differieren die jeweiligen Einschätzungen allerdings häufig im Anschluss an die erste Konsultation [3].

4.2.2 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 und neuere Studien: [27,51,83-85]); Studien aus hausärztlichen Praxen: [7,8,28,86-89]. Bei pflegenden Angehörigen korreliert vermehrte Müdigkeit mit Angst, Depression und Betreuungsdauer [90]. Frauen hatten insbesondere bei fehlender sozialer Unterstützung eine erhöhte Symptomlast einschließlich Müdigkeit [91]. Bei älteren Menschen ist ein Zugehörigkeitsgefühl (geliebt fühlen, von Nutzen sein) mit verringerter Tagesmüdigkeit assoziiert [92]. Individuelle psychosoziale und berufsassoziierte Faktoren haben einen Einfluss auf Müdigkeit und Einstellungen zur Berentung [93].

Bei Patient:innen, die bei systematischer Nachfrage Müdigkeit berichteten, ergab sich ein Anteil von 60 % mit bestätigter Diagnose Depression, wenn mindestens eine von zwei Screeningfragen (siehe 5.1.3) mit ja beantwortet wurde (positiver prädiktiver Wert dieser Fragen) [9]. 73 % der depressiven Patienten einer Bevölkerungsuntersuchung haben das Symptom Müdigkeit, welches nicht unbedingt mit Schlafstörungen assoziiert sein muss [94]. Patienten mit somatoformen Störungen geben zu 75 % Müdigkeit an [95]. Dabei sind als Einflussfaktoren sozio-ökonomische Gegebenheiten wie niedriges Einkommen, geringerer Bildungsgrad, höherer BMI, deutlich höherer Tabakkonsum und arbeitsbedingter Stress (Überarbeitung, Schichtarbeit, Konflikte am Arbeitsplatz) zu berücksichtigen [592].

Seelische Störungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, nach einem viralen Infekt an chronischer Müdigkeit zu leiden [96]. Widersprüchlich sind die Forschungsergebnisse dazu, ob Müdigkeit typischerweise ein Vorläufer depressiver Störungen ist [85,87,97-99]. Auch bevor andere psychiatrische Diagnosen gestellt werden, geht gehäuft eine in der Hausarztpraxis dokumentierte Müdigkeit oder Schlafstörung voraus [100]. Am Beginn und Ende einer psychotischen Episode finden sich häufig Antriebsstörungen und Müdigkeit [593].

Untersuchungen in der Bevölkerung [84,101-103] und in der Praxis [7,86,104,105] 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 [7], besteht ein Mangel an entsprechenden Forschungsergebnissen.

Depression, Angststörung und psychosoziale sowie kommunikative Probleme sind somit sehr häufige Ursachen oder Begleiterscheinungen bei Patienten mit Müdigkeit.

4.2.3 Vorkommen bei ätiologisch nicht vollständig geklärten Syndromen

Müdigkeit ist ein wichtiger Bestandteil von einigen ätiologisch nicht vollständig geklärten Syndromen, darunter irritables Kolon, prämenstruelles Syndrom, Fibromyalgie, Spannungskopfschmerz, Multiple Chemical Sensitivity usw. Die Einschätzung zu ME/CFS wird in 5.7 erörtert. Diese Syndrome haben teilweise epidemiologische (Frauen häufiger betroffen), psychologische (Beziehung von somatischen Symptomen und emotionaler Beeinträchtigung; zum Teil auch Anamnese von Misshandlung/Missbrauch) und physiologische Gemeinsamkeiten; sie zeichnen sich häufig durch für beide Seiten herausfordernde Arzt-Patient-Beziehungen und gehäufte Praxiskontakte aus (siehe 5.4, [106]). Zum Umgang mit funktionellen Störungen und spezifischen Krankheitsbildern sei auf die entsprechenden Leitlinien und Manuale verwiesen, insbesondere die DEGAM-Praxisempfehlung Hausärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Angst [107] <https://www.degam.de/degam-praxisempfehlungen> sowie die S3 Leitlinie funktionelle Körperbeschwerden [39] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>.

Darüber hinaus ist Müdigkeit ein Leitsymptom von ME/CFS (siehe 5.7).

4.2.4 Malignome

Trotz großer Unterschiede in Design, Setting, Einschlusskriterien, Zielgrößen und methodischer Qualität erlauben die Untersuchungen zur Ätiologie von Müdigkeit in der hausärztlichen Praxis [6,7,28,29,66,108-114] oder in der Bevölkerung [115] folgende Schlussfolgerungen (siehe auch Vertiefung):

- Haben Anamnese und körperlicher Befund keine Hinweise erbracht, sind bösartige Erkrankungen als Ursache von Müdigkeit sehr selten (siehe 4.2.1). Soweit untersucht, sind sie nicht häufiger als bei anderen – nicht müden – Praxispatienten [28].
- Eine große Zahl schwerwiegender Erkrankungen geht mit dem Symptom Müdigkeit einher, das teilweise ein Frühsymptom darstellt. Beispielsweise sind Fatigue (58 %) und mentale Müdigkeit (51 %) eine der häufigsten Symptome 12 Monate vor Diagnose eines Glioms, doch nur 44 % waren mit Beschwerden bei einer Hausärztin oder einem Hausarzt [116]. Allerdings sind praktisch in jedem Fall weitere klinische Hinweise auf die Erkrankung vorhanden. Eine Tumordiagnostik nur auf Grund des Symptoms Müdigkeit ohne zusätzliche Hinweise in Anamnese, Befund oder Basislabor ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Bei fehlenden anamnestischen Hinweisen auf abwendbar gefährliche Verläufe (siehe Empfehlungen zur 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 [106,117-119]. Rational ist die Strategie des abwartenden Offenhaltens statt schlecht begründeter zusätzlicher Diagnostik. Dies betrifft insbesondere über die Empfehlung zum Basislabor hinausgehende Labortests der sogenannten Kategorie low value testing [120,121] wie zum Beispiel Tumormarker.

Trotz dieser Forschungsergebnisse bleiben für Ärzt:innen und Patient:innen Unsicherheiten bestehen, da prinzipiell jeder Mensch eine gravierende okkulte Erkrankung in sich tragen kann. Die Langzeitbetreuung durch die Hausärztin oder 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.

Andererseits ist Müdigkeit eine sehr belastende Beschwerde von ca 65 % der Patientinnen und Patienten mit Malignomen in fortgeschrittenem Stadium. Hier sei auf die Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten [45] <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> verwiesen.

4.2.5 Anämie, Eisenmangel

Die Ergebnisse zu Anämie/Eisenmangel im Kontext des Symptoms Müdigkeit sind unterschiedlich. Einerseits gibt es zwischen Anämie und Müdigkeit auf Bevölkerungsebene keine Beziehung [122-124]. Auch eine Studie in niederländischen Allgemeinarztpraxen [125] konnte keinen Zusammenhang von Hämoglobin-Werten und Müdigkeit feststellen. Selbst das Wiederauftreten einer perniziösen Anämie bei Unterbrechung der Substitution bleibt häufig und lange Zeit wegen der geringen Symptomatik unerkannt [126]. Andererseits ergab die systematische Übersicht von Stadje [6] eine Anämie in etwa 3 % als Ursache einer Müdigkeit. Haas et al [127] fanden einen deutlichen und teilweise nachgewiesenen kausalen Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und Arbeitsleistung/aerober Kapazität mit sowohl negativer Korrelation als auch Besserung nach Substitution. Bei Eisenmangel ohne Anämie war der Zusammenhang schwächer. 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 µg/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 % [128].

Die Ergebnisse aus Beobachtungs- und Interventionsstudien bei Eisenmangel ohne Anämie ergeben inzwischen folgendes Bild: Ohne explizite Klage über Müdigkeit gibt es bei ansons-

ten gesunden Personen keinen Nachweis des Nutzens einer Eisensubstitution, z. B. bei Blutspenderinnen [129]. In vielen Studien finden sich unzureichende Verblindung bei subjektiven Outcomes, inkonsistente Effekte und geringe externe Validität (Selektionseffekte) [130-138]. Neuere Untersuchungen ergaben allerdings bei müden prämenopausalen Frauen nachweisbare Effekte einer Substitution bei erheblichem Eisenmangel und Hämoglobinwerten im unteren Normbereich (s. Kapitel 6.2).

4.2.6 Endokrinologische Ursachen

In den oben (siehe 4.2.1) und im Evidenzbericht dargestellten symptomevaluierenden Studien wurden vereinzelt Schilddrüsenfunktionsstörungen und diabetische Stoffwechsellagen festgestellt; allerdings ist wegen der Seltenheit eine präzise Angabe der zu erwartenden Häufigkeit kaum möglich. Bezüglich subklinischer Hypothyreose sind die Behandlungsschwelle und ein Behandlungsnutzen unklar [594]. Details und konkrete Empfehlungen finden sich in der DEGAM-Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“ [31] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html>. Ein Vitamin D-Defizit korreliert nicht mit vermehrter Müdigkeit [139].

4.2.7 Kaliummangel

Bei Patient:innen 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 [140].

4.2.8 Lebererkrankungen

Ein großer Teil von Patient:innen mit diagnostizierter Hepatitis leidet unter Müdigkeit. Bei Patient:innen mit Lebererkrankungen im Endstadium lag die Müdigkeitsprävalenz zwischen 50% und 80 %, allerdings wurde der Einfluss von Begleitmedikamenten bei den betroffenen Patienten nicht differenziert [141]. 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).

4.2.9 Zöliakie, Ernährung

Nach zwei neueren Untersuchungen in allgemeinmedizinischen Praxen ist die Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen höher als bisher angenommen [142,143]. Die Erkrankung ist mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert, 2-3 % der Patienten und Patientinnen mit Müdigkeit würden demnach unter Zöliakie leiden. Allerdings ist eine entsprechende Abklärung nur bei

zusätzlichen Symptomen sinnvoll (gastrointestinal, Anämie, erhöhte Leberwerte); dann sind serologische Untersuchungen (Gesamt-IgA und Transglutaminase-Antikörper) ratsam, ggf. ist eine Dünndarm-Biopsie zu veranlassen [144,145]. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Müdigkeit und spezifischen Ernährungsformen wie z. B. langdauernder strenger veganer Ernährung auf. So gaben Teilnehmende einer Studie mit ketogener Diät vermehrt Muskelschwäche und allgemeine Schwäche an [146]. Bei intermittierendem Fasten fand sich eine Zunahme der Tagesschläfrigkeit, allerdings war im Ramadan die Assoziation weniger klar [147,148]. Bei Personen, die sich entsprechend eines diätetischen Ansatzes zur Verringerung von Hypertension ernährten (dietary approaches to stop Hypertension= DASH-Diät) war Tagesschläfrigkeit vermindert [149].

4.2.10 Infektassozierte und postinfektiöse Müdigkeit

Virale Atemwegsinfekte sind eine wichtige Ursache für Müdigkeitszustände. So klagten 47 % der Patient:innen mit einer akuten Infektiösen Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus (EBV-IM) und 20 % der Patient:innen mit anderen akuten Atemwegsinfektionen über Erschöpfung. Das Vollbild eines postinfektiösen ME/CFS fand sich 6 Monate nach EBV-IM in 9-22 % und 6 Monate nach anderer Atemwegsinfektion in 0-6 % der Fälle [150]. Weitere gut dokumentierte Ursachen für postinfektiöse Müdigkeit/Erschöpfung sind beispielsweise Influenza [151], Ross-River-Virus [13], Dengue-Fieber [152], Q-Fieber [153], Rift-Valley-Fieber [13,154], Giardia-Infektion [155,156]. Nach einer Massenerkrankung durch Giardia lamblia-Infektion in Norwegen wurde gehäuft chronische Müdigkeit diagnostiziert [156]. Dabei wurde diese bis 10 Jahre nach der Akuterkrankung nachgewiesen, wobei unter der Kombination mit einem Reizdarmsyndrom die Lebensqualität besonders stark reduziert war [157]. Patient:innen mit HIV leiden häufig unter Müdigkeit [158]. Darüber hinaus wurde nach Infektion mit den Coronaviren SARS-CoV-1 [159] und SARS-CoV-2 gehäuft über anhaltende Müdigkeit berichtet: Fatigue ist eines der führenden Symptome von Long COVID/Post-Covid Syndrom [160]. Da die Erkenntnislage hierzu ausgesprochen dynamisch ist und die meisten Publikationen nach unserer Literaturrecherche-Zeitraum erschienen sind, verweisen wir bezüglich des aktuellen Erkenntnisstandes auf die interdisziplinäre S1-Leitlinie zu dieser Erkrankung, die regelmäßig aktualisiert und eventuell auch in dem Level angehoben werden soll. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html>

Ein erheblicher Teil der Betroffenen mit ME/CFS-Kriterien entwickelte die Symptome nach einer der oben genannten Erkrankungen (siehe 5.7).

Neben Infektionen und ihren immunologischen Folgen spielen bei postinfektiöser Müdigkeit auch psychosoziale Faktoren eine wesentliche Rolle: Beschrieben wird, dass sowohl die kognitive und behaviorale Reaktion auf die akute Erkrankung als auch vorbestehender Distress und Müdigkeit starke Risikofaktoren für eine postinfektiöse anhaltende Müdigkeit darstellen. Dabei scheint der Kreis der Dekonditionierung eine wesentliche Rolle zu spielen [161,162]. Die Erkrankung ME/CFS wird im Hinblick auf diese Fragestellung im Kapitel 5.7 gesondert erläutert. Lyme-Borreliose führt dagegen nicht gehäuft zu Müdigkeit: in einem Zecken-Hochinzidenz-

gebiet haben eher weniger Menschen Müdigkeit (30 %) als bei vergleichbarer Bevölkerung außerhalb dieser Region. Es konnte auch kein Zusammenhang mit berichtetem Erythema migrans eruiert werden [162]. Davon abzugrenzen ist die insgesamt seltene Neuroborreliose, bei der Müdigkeit zu den Kernsymptomen zählt [163] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>.

4.2.11 Müdigkeit nach Intensivmedizinischer Behandlung/Hirntrauma/Operationen

Nach kritischer Erkrankung leiden viele Betroffene unter langanhaltender Müdigkeit [164]. Ein Jahr nach einer Behandlung auf einer Intensivstation leiden 14 % der Betroffenen noch unter Fatigue, auffällig ist dabei eine häufige Komorbidität mit Schmerz [165]. Bei Fatigue nach Hirntrauma zeigten sich im funktionellen MRI Auffälligkeiten [166]. Insbesondere nach abdominalen Operationen kann es zu langanhaltenden postoperativen Müdigkeitszuständen kommen, die vermutlich multifaktoriell bedingt sind [167,168].

4.2.12 Chronische somatische Erkrankungen

Müdigkeit ist ein häufiges und für die betroffenen Patienten sehr belastendes Symptom bei bereits länger bestehenden und bekannten Erkrankungen: Herzinsuffizienz [169], multipler Sklerose [170,171], Parkinsonscher Krankheit [172-177], rheumatoider Arthritis [178], Sarkoidose [179], Malignomen [180,181], chronischer Niereninsuffizienz [182], Nykturie mit Tagesschläfrigkeit bei Prostatahyperplasie [183]. Dies trifft auch auf hier nicht explizit genannte chronisch entzündliche Prozesse zu. 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 [184,185]. Bei über 60-jährigen Patient:innen in Allgemeinarztpraxen sind psychische Störungen ein stärkerer Prädiktor für Müdigkeit als somatische Erkrankungen [186]. Nach einem systematischen Review ist körperliches Training in der Lage, bei chronischen somatischen Erkrankungen depressive Symptome zu verbessern [187]. Das Gefühl tiefer Erschöpfung kann auch Prodrom eines Myokardinfarktes sein [188]. In einer repräsentativen Befragung in Großbritannien gaben 50 % der chronisch Kranken an, in den letzten zwei Wochen müde/erschöpft gewesen zu sein, bei den übrigen Personen waren es 34 % [74]. Müdigkeit, ein für Dialysepatienten sehr belastendes [189] Symptom einer Niereninsuffizienz, ist kein Frühsymptom, sondern tritt eher in weit fortgeschrittenen Stadien auf [190], in denen auch andere Symptome, Befunde oder Vorerkrankungen bestehen.

Bei Multipler Sklerose ist Müdigkeit in den Jahren vor der Krankheitsmanifestation ein überproportional häufiges Symptom [191,192], nach der Krankheitsmanifestation ein Prädiktor der Beeinträchtigung [193]. Auch vor Schlaganfällen berichtet ein Teil der Betroffenen, häufiger Frauen, selbst über verstärkte Müdigkeit, häufiger auch in Verbindung mit Multimorbidität [194]. Nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) waren Beratungen wegen Mü-

digkeit häufiger als bei Kontrollpersonen [195].

Unerklärte Müdigkeit korreliert auch mit körperlichen Stressoren [84]. Patient:innen mit chronischen Schmerzen berichten häufig Fatigue [196]. Dies ist bezogen auf Tagesschläfrigkeit auch bei häufigen Spannungskopfschmerzen, nicht jedoch bei Migränepatient:innen der Fall [197]. Während der Anfälle wird allerdings häufig Müdigkeit beobachtet [198].

Wegen der möglichen multifaktoriellen Genese der Müdigkeit ist es somit sinnvoll, nicht ausschließlich eine Erklärung durch die bekannte Grunderkrankung anzunehmen, sondern gleichzeitig das Basisprogramm zur Müdigkeitsdiagnostik (Anamnese, klinischer Befund, Basislabor) einzusetzen.

4.2.13 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 [199-204].

Zwei in Allgemeinpraxen durchgeführte Studien [205,206] 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 arterieller Hypotension und Müdigkeit liegen nicht vor. Das Posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS) ist eine insbesondere bei ME/CFS mit Fatigue häufiger assoziierte Komorbidität (siehe 5.7). Begleitsymptome sind dann typischerweise Tachykardie, Palpitationen, Schwindel, Benommenheit und Kollapsneigung. POTS wird mit dem 10-Minuten-Lean-Test verifiziert [207].

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 (Hypertoniescreening) natürlich sinnvoll. Auch in Deutschland interpretieren Ärzt:innen heute Befindensstörungen immer seltener mit Hilfe dieser Diagnose, was in den sinkenden Raten der Verschreibungen oder Vertrieb von blutdruckhebenden Medikamenten [208] wie auch Krankschreibungen [209] für Störungen dieser Art zum Ausdruck kommt. Inzwischen stehen die früher eingesetzten Medikamente dazu auch auf der Negativliste.

4.2.14 Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung

Jegliche Schlafstörung kann Tagesmüdigkeit verursachen [210] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>. Müdigkeit und Schlafstörungen haben oft eine gemeinsame Ursache (z. B. Depression, siehe 4.2.2, psychosoziale Belastung). Ältere Untersuchungen in

der allgemeinmedizinischen Praxis ergaben eine Prävalenz der Tagesmüdigkeit von 20 % - 26 % [211,212]. 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 [213].

Bei Schichtarbeitern korreliert das Schlafdefizit mit Tagesmüdigkeit und ist ausgeprägter, je länger die Schichtphasen sind (akkumuliert) [214]. Auch hohe nächtliche Lärmbelastung ist mit Tagesmüdigkeit assoziiert [215]. Eine Sonderform ist die Tagesschläfrigkeit (daytime sleepiness). Sie beschreibt eine Einschlafneigung tagsüber, wenn wir aktiv sein möchten oder müssen.

In einer neueren repräsentativen Stichprobe in Australien gaben 19 % leichte und 5 % erhebliche daytime sleepiness an [216], in Deutschland waren es 6 % [217], in einer kanadischen Kohorte wurden 10 % berichtet. Davon waren insbesondere Ältere, Männer, Menschen mit engen Wohnverhältnissen und Menschen mit verschiedenen Komorbiditäten/-symptomen (wie Schnarchen, Depression, Kurzatmigkeit, Lungenerkrankung) betroffen [218]. Bei 7,6 % der beobachteten Personen hielt das Symptom über vier Jahre an, insbesondere bei schlechten Wohnverhältnissen mit Feuchtigkeit oder Armut [219]. Unter Urge-Inkontinenz oder Nykturie wird eine vermehrte Tagesschläfrigkeit beobachtet [220,221]. Es gibt Hinweise dafür, dass eine chronische allergische Rhinitis über eine behinderte Nasenatmung zu gestörtem Schlaf und Müdigkeit tagsüber führen kann [222].

In älteren Studien korreliert die Schwere des Schlaf-Apnoe-Syndrom mit der Ausprägung des Symptoms Müdigkeit, die sich in der Regel in Form von (Tages-)Schläfrigkeit äußert [223]. Bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzungen für das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA) schwanken stark in Abhängigkeit von Falldefinition und untersuchter Stichprobe [224]. In einer Substudie zur SHIP-Kohorte in Deutschland betrug die durchschnittliche Prävalenz für leichtes OSA 46 % und für mittelgradige OSA 21 %. Eine Tagesschläfrigkeit ließ sich in 6 % der Teilnehmenden nachweisen. Es gab dabei keine Korrelation mit der Epworth sleepiness scale (ESS) > 10 [225]. ESS korrelierte allerdings mit dem Grad der Tagesschläfrigkeit [217]. Die Teilnahmequote an dieser Substudie mit 29 % war zu gering für repräsentative Aussagen. Auszugehen ist von einer Prävalenz von etwa 4 % behandlungsbedürftiger Störungen, wobei Adipositas der wesentliche beeinflussbare Risikofaktor ist [226-229]. Ein klinischer Score, in den Hypertonie, Alter, Geschlecht, BMI sowie ESS eingehen, hat nur eine mäßige Prädiktion [230]. Anamnese (Tagesschläfrigkeit mit Einschlafen am Steuer, Schlafstörungen, insbesondere beobachtete Apnoen und lautes Schnarchen [231,232] und BMI geben wesentliche diagnostische Hinweise; die definitive Diagnose erfolgt apparativ [19,233] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>.

Eine systematische Anwendung eines spezifischen Fragebogens (Berlin-Fragebogen) zur Erfassung des Schlaf-Apnoe-Syndroms ist problematisch, weil hiernach 20 % bis 33 % der Befragten in unselektierten Praxisstichproben der Hochrisikogruppe zugerechnet wurden [234,235]. Auch der STOP-Bang-Score zur Risikobewertung für eine obstruktive Schlafapnoe hat eine hohe Sensitivität aber sehr geringe Spezifität [236]. Die systematische Übersicht zum Symptom Müdigkeit im primärärztlichen Bereich ergab keine Studie, bei der systematisch bei

diesem Symptom die Häufigkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms erfasst wurde [6].

Die obstruktive Schlafapnoe ist mit verminderter Vigilanz, Müdigkeit, Depression, Verkehrsunfällen [237-240] und arteriellem Hypertonus verbunden. Dieser Zusammenhang ist bei jüngeren Patienten mit schwerer OSA gut belegt und durch Therapiestudien abgesichert [141]. Bei älteren, zumeist komorbiden Patienten und leichter OSA ist ein Zusammenhang kaum oder nicht vorhanden, was bei der Therapie berücksichtigt werden sollte. Die symptomatische obstruktive Schlafapnoe stellt wegen des erhöhten Risikos von Verkehrs- und anderen Unfällen [237-239] einen abwendbar gefährlichen Verlauf dar. Wirksame Therapieansätze sind Verhaltensänderungen (Gewichtsabnahme, Verzicht auf Sedativa und Alkohol, körperliches Training, ggf. Vermeidung von Rückenlage), Unterkieferprotrusionsschienen und insbesondere die nasale CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Therapie [233,241-248]. Die CPAP-Therapie, wie auch die anderen genannten Therapien, stellen allerdings in der konsequenten Anwendung auch eine erhebliche Herausforderung für die Betroffenen dar. In der Routineversorgung ist die Adhärenz nicht optimal [19,79,249-251] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>. Die Unterstützung der Therapieadhärenz ist eine wichtige hausärztliche Aufgabe. Geht die OSA mit Tagesschläfrigkeit einher, wird durch eine CPAP-Therapie auch die arterielle Hypertonie mit möglichen Folgeerkrankungen gebessert. Dies betrifft insbesondere jüngere Betroffene. Gewichtsreduktion ist effektiver als CPAP bezgl. der prognostisch relevanten Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse, Blutdruck und Insulin-Resistenz [252].

Eine obstruktive oder zentrale Schlafapnoe tritt sehr häufig bei neurologischen Erkrankungen wie z. B. bei Schlaganfall, Parkinson Erkrankung, Multiple Sklerose, Muskelerkrankungen, Epilepsien, Hirnverletzungen oder Restless Legs Syndrom auf [253]. In Abhängigkeit von der Symptomatik und der Komorbidität ist an eine weitere, vorerst ambulante Abklärung zu denken. Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (<40 %) wurde eine erhöhte Mortalität unter der Therapie einer begleitenden zentralen Schlafapnoe durch Adaptierte Servoventilation beobachtet, deshalb sollte diese Therapieform bei dieser Klientel nicht angewendet werden [44] <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Neurologische Erkrankungen sind auch assoziiert mit Insomnien, die ebenfalls Müdigkeit oder Schläfrigkeit zur Folge haben können s. Kap. 5.1.4 und [210] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>.

Die Narkolepsie ist eine relativ seltene, aber schwerwiegende spezifische Störung der Schlaf-Wach-Regulation, deren Hauptsymptom eine exzessive Tagesschläfrigkeit mit ungewolltem Einschlafen am Tage darstellt. Weitere mögliche Symptome sind Kataplexien (affektiv ausgelöster Muskeltonusverlust ohne Bewusstlosigkeit), fragmentierter Schlaf, Halluzinationen beim Einschlafen oder Aufwachen und Schlaf lähmungen [254]. Andere seltene Formen von spezifischen Hypersomnien sind die Idiopathische Hypersomnie und das Kleine-Levin-Syndrom (Periodische Hypersomnie) [255] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-045.html>.

Gravierende psychische (z. B. Depression und Angststörungen) [78,256-258] Erkrankungen können eine Schlafstörung verursachen.

Insomnie stellt eine eigene Diagnose dar (F51.0 bzw. G 47.0 im ICD 10: Ein- und Durchschlafstörungen). Die Diagnose wird aufgrund der Symptome gestellt und bedarf in der Regel keiner apparativen Diagnostik. Eine Übersicht, die nach den Leitsymptomen Insomnie und Hypersomnie unterscheidet, findet sich unter 5.1.4. Gewohnheitsmäßiges Schlafdefizit führt ebenfalls zu Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen [259,260]. Details zu Schlafstörungen sowie zum Schlaf-Apnoe-Syndrom werden in den Leitlinien zur Insomnie und zu schlafbezogenen Atmungsstörungen dargestellt: Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung“ [210] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>. Außerdem empfiehlt die Leitliniengruppe zur Vertiefung die Lektüre der Anwenderversion Insomnie bei Erwachsenen [261] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>.

4.2.15 Bewegungsmangel/Übergewicht

Bevölkerungsstudien legen einen Zusammenhang von Bewegungsmangel und Müdigkeit nahe [56,101]. Interventionsstudien zeigen, dass aerobes Training zu einer Verbesserung des Befindens sowohl bei Gesunden [262] als auch bei Kollektiven mit verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel kardialen [262-266], pulmonalen [267,268], rheumatischen [269,270], neurologischen [271] sowie Tumorerkrankungen [272,273] und Fibromyalgie [274] führt. Dies wird durch die oben bei den einzelnen Erkrankungen zitierten Studien einschließlich Cochrane-Reviews [275-278] weiter gestützt. Unklar ist allerdings, wie häufig und in welchem Ausmaß Bewegungsmangel die bestimmende Ursache für das Symptom Müdigkeit ist. Programme mit Bewegungstraining verbessern Parameter des OSA ebenso wie Tagesschläfrigkeit und Übergewicht [279].

Übergewicht führt unabhängig vom Auftreten einer OSA zu Tagesmüdigkeit [280]. Eine Gewichtsreduktion ist in großen randomisierten, kontrollierten Studien möglich und effektiv. Sie führt zu einer relevanten Besserung der OSA und des erhöhten kardiovaskulären Risikos und stellt damit eine sinnvolle Intervention dar [281] [19] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>.

4.2.16 Medikamente

Unter anderem bei den nachstehenden häufig verordneten Substanzklassen ist Müdigkeit als Therapiefolge beschrieben (siehe auch Fachinformationen):

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 [282].

Antidepressiva,

Insbesondere die Trizyklika haben anticholinerge und sedierende Effekte. Letztere sind bei Amitriptylin und Doxepin stärker ausgeprägt als bei den übrigen Substanzen. Unter den neueren Substanzen ist Mirtazapin deutlich sedierend. Details finden sich in der nationalen Versorgungsleitlinie Depression [12] <https://www.leitlinien.de/themen/depression>.

Neuroleptika

Insbesondere solche aus der Gruppe der schwach wirksamen (niedrigpotenten) Neuroleptika wirken sedierend [Levomepromazin, Melperon, Pipamperon] [283].

Die Neuroleptika Olanzapin und Clozapin sowie Quetiapin [284] verursachen bei bis zu 26 % bzw. 39 % aller Patienten Müdigkeit [285].

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 [285,286]. In diese Gruppe fällt auch Promethazin [285].

Weitere zentral wirksame Substanzen

Z-Substanzen (insbesondere Zopiclon), Tranquillizer, Anxiolytica

Antihypertensiva

Vor allem die zentral wirkenden Substanzen (z. B. Clonidin, Moxonidin), 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 [287].

Migränemittel

Triptane, Dimenhydrinat, Topiramate

Schließlich sind als Auslöser von Müdigkeit **Opiate** (v. a. initial; Wirkverstärkung durch andere zentral wirksame Substanzen beachten!) und **Parkinsonmittel** (siehe unter Therapie somatischer Erkrankungen) sowie **Antiarrhythmika** (z. B. Flecainid, Amiodaron, Sotalol) 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.

4.2.17 Sucht

Sämtliche suchterzeugenden Substanzen, an erster Stelle Alkohol, können Müdigkeit verursachen – entweder direkt oder in der Entzugssituation [288].

4.2.18 Umwelteinflüsse

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

Lärmbelastung

In Regionen mit hoher nächtlicher Verkehrslärmbelastung wird eine gehäufte Tagesschläfrigkeit beobachtet [16,289], unabhängig vom Haushaltseinkommen [215]. Hohe Feinstaubbelastung scheint dabei ein zusätzlicher Faktor zu sein [290]. Auch Tageslärm scheint einen Einfluss auf die Müdigkeit zu haben [289], wenngleich Confounder wie der Zusammenhang zwischen „schlechter“ Wohnlage, Einkommens- und Berufssituation bedacht werden müssen.

Arbeitsplatzbezogene Ursachen

Neben der Lärmbelastung und toxischen Einflüssen (s. u.) haben Vibrationen und extreme Temperaturen den größten Einfluss auf die Entwicklung von Müdigkeit. Zu bedenken sind dabei aber auch berufsbedingter Schlafmangel, Überstunden, überlange Arbeitszeiten, gestörtes Arbeitsklima, unzureichende Erholungszeiten und sonstige psychosoziale Einflüsse [17].

Amalgam

Bei Personen mit Amalgamzahnfüllungen treten höhere Quecksilberkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten auf [291,292]. Der Zusammenhang zum Symptom Müdigkeit ist jedoch nicht befriedigend geklärt [293]; gleichzeitig gibt es Hinweise auf Somatisierungsstörungen, die sich auf eine Quecksilberexposition beziehen [294]. Bei zahnmedizinisch Tätigen besteht eine vage Korrelation zwischen Müdigkeit und Quecksilberbelastung [295]. Daraus kann aber keine Empfehlung zur Amalgamsanierung bei Müdigkeit abgeleitet werden [296,297].

Kohlenmonoxid

Die Substanz ist in den USA [298] und Dänemark [299] als wichtige Ursache für Vergiftungstodesfälle erkannt worden. In Deutschland starben 2015 insgesamt 648 Personen an einer Kohlenmonoxid(CO)-Vergiftung [300]. Vorhergehende leichtere Vergiftungen äußern sich unspezifisch neben Müdigkeit in Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit [301-303]. Hinweise können starker Tabakrauch oder der Gebrauch von Kohle- bzw. Gasöfen und ähnliche Beschwerden bei Mitbewohner:innen sein.

Kohlenwasserstoffe

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer toxischen Wirkung. Eventuelle Einwirkungen durch diese heterogene Stoffklasse (u. a. Klebstoffe, Holzschutzmittel, Lösungsmittel, Reini-

gungsmittel, Insektizide) sind anamnestisch erfassbar. Als Arbeitshilfe können die unter 5.1.2 aufgeführten Fragen dienen. Bei beruflicher Exposition ist ggf. der Verdacht auf eine Berufskrankheit an die zuständige Berufsgenossenschaft zu melden, siehe „Liste der anerkannten Berufskrankheiten“ [304] https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Praxis-kompakt/F3.pdf?__blob=publicationFile&v=11 (Stand vom 29.6.2021) und Formular „Ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit“ https://www.dguv.de/medien/formtexte/aerzte/f_6000/f6000.pdf (Stand vom 28.02.2022).

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 [305]. Zudem fehlen in entsprechenden Studien oft Vergleichsdaten aus Kontrollgruppen oder es werden andere Einflussfaktoren wie die Zufriedenheit am Arbeitsplatz und das psychologische Arbeitsklima nicht berücksichtigt [18]. Möglicherweise spielen neben Persönlichkeitsfaktoren Raumtemperatur und Raumluftzusammensetzung (z. B. CO₂-Konzentration in der Luft) eine Rolle bei der Symptomentwicklung [306,307].

Multiple Chemical Sensitivity

Auch dieses Syndrom, das Müdigkeit mit umfasst, wird in Bezug auf Nosologie und Ätiologie kontrovers diskutiert [308]. Es wird von manchen Autoren eine Schädigung durch sehr niedrige Konzentrationen mehrerer Chemikalien gleichzeitig angenommen. Bisher steht ein Nachweis der Validität dieses Zusammenhangs aus [309-313]. Ebenso wie bei vermuteter Amalgambelastung gibt es hier eine Assoziation mit psychischen Störungen [314-316]. Überzeugende Belege für eine Entstehung von Müdigkeit durch elektromagnetische Felder liegen nicht vor [317-319], zudem bestehen methodische Mängel in entsprechenden Studien [320].

4.3 Prognose

Die Behandlungsepisoden von Patient:innen mit dem von ihnen vorgebrachten Symptom Müdigkeit dauerten bei niederländischen Hausärzten in 86 % weniger als vier Wochen, in etwa 4 % mehr als sechs Monate [67]. Allerdings ergibt sich bei systematischer Befragung, dass nach einem halben Jahr 60 % [8], nach einem Jahr die Hälfte das Symptom weiterhin angibt [7], d. h. Befinden und Konsultationsverhalten klaffen hier auseinander. Nach der systematischen Übersicht von [6] persistierte bei systematischer Nachbeobachtung das Symptom bei ca. 50 % der Patient:innen, meist allerdings mit verringerter Intensität und nur 5 % konsultierten deswegen die Praxis erneut. Auch neuere Studien bestätigen, dass das Symptom Müdigkeit über einen langen Zeitraum auftritt: Fast die Hälfte der Teilnehmenden einer Studie mit stressbedingter Exhaustion disorder gab noch sieben Jahre später Müdigkeit an. Hierbei schätzen sich Teilnehmende, die keine Müdigkeit mehr angaben, eher als komplett geheilt ein [321]. Eine neuere Studie in den USA fand nach drei Monaten bei 65 % keine relevante Besse-

rung der Müdigkeit, 9 % hatten diese neu entwickelt bei Vorhandensein weiterer SPADE-Symptome (sleep, pain, anxiety, depression, and low energy/fatigue) [322].

Im Praxisalltag ist Müdigkeit ohne signifikante psychische oder somatische Komorbidität/Krankheitsursache ein meist nur kurz anhaltender Zustand, der entweder in einer deutlichen Besserung oder einer definierbaren meist psychischen Störung resultiert. Dabei handelt es sich aber überwiegend um klar zuzuordnende Symptome z. B. im Verlauf einer akuten Infektionserkrankung. Bei nur einem kleinen Anteil (<1 % einer Praxisstichprobe) dauerte der Zustand „reiner Müdigkeit“ im Sinne einer medizinisch ungeklärten Gesundheitsstörung länger als sieben Monate [87]. 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 [26,323]. Auch in einer früheren Untersuchung korrelierte schwere und lang bestehende Symptomatik (Extremfall: Kriterien für ME/CFS erfüllt, siehe Kapitel 5.7), höheres Alter, bekannte chronische Erkrankungen, psychische Erkrankungen und die Überzeugung, trotz umfangreicher Ausschlussdiagnostik unter einer somatisch bedingten Problematik zu leiden, mit Beschwerdepersistenz [324]. Das Symptom Müdigkeit selbst ist mit einer erhöhten Rate von Verkehrsunfällen assoziiert, vor allem in Kombination mit Alkohol und dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom [325]. In einer prospektiven Kohorte hatten müde Menschen im Alter 40-79 Jahre eine erhöhte kardiovaskuläre, aber normale Krebsmortalität [326]. In einer Kohorte aus britischen Hausarztpraxen wurde unter müden Patient:innen keine erhöhte Mortalität beobachtet [81]. Allerdings entwickelten Männer und Frauen einer prospektiven Kohorte bei Vorhandensein des Symptoms Müdigkeit gehäuft diffuse chronische Schmerzen [327]. Die Angaben zur Mortalität bei Patient:innen mit ME/CFS sind noch widersprüchlich. Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome und Suizid [328].

4.4 Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen

Zu der Frage, ob Müdigkeit mit vermehrter Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen assoziiert ist, liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse vor [7,8,28,118,329]. Müdigkeitszustände sind für die Betroffenen jedenfalls mit beachtlichen seelischen, körperlichen und beruflichen Einschränkungen assoziiert [330].

5 Diagnostisches Vorgehen

Die breite Palette von möglichen Ursachen legt es nahe, das Symptom Müdigkeit als „gemeinsame Endstrecke“ [Wessely et al. 1999] einer Vielzahl von Störungen zu verstehen; diese können biologischer, psychischer und sozialer Art sein. Bei der Mehrzahl der individuellen Patient:innen können diese Aspekte nicht sinnvoll voneinander isoliert werden. Daher ist ein integrierter Ansatz indiziert. Entsprechend müssen diagnostische Abklärung und weitere Betreuung an den Einzelfall angepasst sein. Statt eines Vollständigkeit beanspruchenden Algorithmus beschränkt sich diese Leitlinie auf Kernempfehlungen und allgemeine Hinweise. Im Kapitel 5.8 werden zudem wichtige Hinweise auf mögliche Fehler und Trugschlüsse, insbesondere zur Vermeidung einer Überdiagnostik gegeben.

5.1 Anamnese

<p>5.1.1 Empfehlung In der Anamnese sollen erfasst werden: Charakteristika des Symptoms, assoziierte sowie vorausgegangene Beschwerden, Müdigkeit neu/ungewohnt, Beeinträchtigung durch Müdigkeit im Alltag, Vorstellungen der Betroffenen zu Ätiologie und Behandlung.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p>	<p>Level of evidence Ia-V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [3-5] Details s. Kapitel 5.1</p>			
<p>5.1.2 Statement Depression, Angst und psychosoziale Belastungen sowie kommunikative Einschränkungen sind häufige ursächliche Faktoren oder Begleiterscheinungen bei Personen mit Müdigkeit.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p>	<p>Level of evidence Ia</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren 14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [3,6-8] Details s. Abschnitt 4.2.2 und 5.1.3</p>			

<p>5.1.3 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen anhand von Screeningfragen eine Depression oder Angststörung eruiert werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>la</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [9-12] https://www.leitlinien.de/themen/depression Details s. Abschnitt 5.1.3</p>			

<p>5.1.4 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen außerdem erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Vorerkrankungen, insbesondere vorausgegangene Infektionserkrankungen, Fieber ■ Schlafverhalten, insbesondere Schnarchen und Atemaussetzer im Schlaf, ungewolltes Einschlafen am Tage und (habituellem) Schlafmangel ■ Verlauf des Körpergewichts, Tabakkonsum, ■ kardiale, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und ZNS-Funktion ■ post-exertionelle Malaise (PEM, Belastungsintoleranz) ■ Zufuhr von Medikamenten und psychotropen Substanzen ■ soziale, familiäre, berufliche Situation ■ chemische oder Lärmbelastung sowie Auftreten ähnlicher Symptome bei Personen im privaten/beruflichen Umfeld 	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>la-IV</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens</p>
<p>Literaturhinweis: [6,13-20] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Abschnitte 5.1.2 und 5.1.1 sowie 4.2. bezüglich zugrunde liegender Ätiologien und Kapitel 5.7 (PEM)</p>			

5.1.5 Empfehlung Bei mindestens seit 3 Monaten anhaltender bisher ungeklärter Müdigkeit sollten die ME/CFS-Kriterien nach Institute of Medicine (IOM) eruiert werden, um eine Verdachtsdiagnose zu stellen, die nach 6 Monaten zu reevaluierten wäre.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence V	Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [21] Details s. 5.7			

5.1.6 Empfehlung Ein Symptomtagebuch kann bei der Abklärung und Therapie der Müdigkeit hilfreich sein.	Empfehlungsgrad 0	Level of evidence III	Ergebnis Konsensverfahren 14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [12,20,22] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 https://www.leitlinien.de/themen/depression https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html			

Das primäre Vorgehen ist beim Symptom Müdigkeit in allen Altersstufen ab 18 Jahren 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 IV [4]; Störungen motorischer Abläufe bzw. Funktionen, etwa Störungen des Gangs, des Aufstehens, Doppelbilder, Ptose (level of evidence D IV [4])).
- Vorstellungen des Patienten zur Ätiologie des Symptoms, damit verbundene Befürchtungen und vorgestellte Behandlungsmöglichkeiten (level of evidence Ia [3,5]) für Kommunikation mit Patienten in diesem Sinne.
- Familiäre, berufliche und weitere soziale Situation (level of evidence Ib [7,86], IV [96]) aktuell und biografisch.

- Symptome von Depression und Angststörungen (level of evidence Ia [7,8]) – siehe 4.2.2 und 5.1.3 – sowie weiteren psychiatrischen Erkrankungen (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 evidence IV, s. 4.2.3 bis 4.2.10)
- Schlaf: Dauer, Qualität, zirkadianer Typ, Veränderung Schlaf-Wachrhythmus, Unterbrechungen/Störungen (z. B. Lärm, Schmerz, innere Unruhe), Schnarchen, durch Partner:in beobachtete Atempausen, nächtliche motorische Phänomene, Einschlafen tagsüber in inadäquaten Situationen wie z. B. als Autofahrer:in, dadurch bedingte Unfälle (level of evidence IIa, s. 4.2.13 [331,332])
- Medikamente (auch von anderen Ärzt:innen verordnete und Selbstmedikation), sonstige psychotrope Substanzen (level of evidence 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 (level of evidence IIa, s. 4.2.16, 4.2.17)
- Eigenanamnese (soweit nicht schon bekannt): vorangegangene Infektionserkrankungen (level of evidence Ib (siehe 4.2.9) [150], bestehende chronische Erkrankungen (level of evidence III b (s. 4.2.11) [333])

Arbeits- und umweltmedizinische Basisanamnese: Bestehen jetzt oder früher beruflich oder umweltbedingt Belastungen [334,335] (level of evidence IV, siehe 4.2.17) durch Lärm, Abgase, Chemikalien oder andere Schadstoffe (Blei (level of evidence IIb [330]), Kohlenmonoxid (level of evidence IV [336]), Kohlenwasserstoffe, v. a. Lösungsmittel (level of evidence Ib [337,338] oder Schichtarbeit? Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen diesen Belastungen und dem Symptom? Leiden Arbeitskolleg:innen oder Familienmitglieder ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen (level of evidence IV [334]). Wie ist die Arbeitszufriedenheit?

Zur einfacheren Umsetzung wurde für diese Leitlinie ein Anamnesefragebogen „Müdigkeit“ erstellt. Außerdem können folgende validierten Fragebögen bei spezifischem Verdacht zum Einsatz kommen: Fatigue-Severity Scale (FSS) [339] <https://www.mercy.net/content/dam/mercy/en/pdf/fatigue-severity-scale-epworth-sleepiness-scale-questionnaire.pdf>, PHQ 9 für Depression [340,341] <https://kompetenzzentrum-allgemeinmedizin-mv.de/wp-content/uploads/2018/07/PHQ9-Depressionsfragebogen-2018.pdf>, Pittsburgh Sleep Quality Index [342] https://www.arztpraxis-haas.de/data/CMM_Contents/files/Fragebogen-PSQI.pdf, PROMIS [63] <https://promis-germany.de>, BDI2 [343] https://www.pearsonclinical.de/pub/media/wysiwyg/Pearson_DE/Pearson-BDI-II-Manual-Leseprobe.pdf, STAI [344] https://oml.eular.org/sysModules/obxOML/docs/id_150/State-Trait-Anxiety-Inventory.pdf, ESS [345,346]

(<https://www.prosomno.de/wp-content/uploads/2011/08/Epworth-Schlaefrigkeitsskala.pdf> sowie Schlafprotokolle [347], GAD 2 [348] <https://www.uke.de/dateien/institute/institut-und-poliklinik-f%C3%BCr-psychosomatische-medizin-und-psychotherapie/downloads/gesundheitsfragebogen-gad-2.pdf> oder GAD 7 [349] <https://www.uke.de/dateien/institute/institut-und-poliklinik-f%C3%BCr-psychosomatische-medizin-und-psychotherapie/downloads/gesundheitsfragebogen-gad-7.pdf> für Angststörungen und GBB-8 zur Evaluation von somatischen Symptomen [350]. ESS ist geeignet zur Erfassung der Symptomlast [236]. Der MBSQ erfasst Schweregrad und Häufigkeit von CFS-Symptomen und liefert einen Algorithmus für die Berechnung der IOM und CCC-Kriterien (siehe auch 5.7).

Bei dem Symptomtagebuch empfehlen wir ein frei geführtes Tagebuch als Gesprächsgrundlage.

5.1.1 Spezifizierung Anamnese

Die Frage nach den Vorstellungen der Patient:innen (Ätiologie, mit dem Symptom verbundene Ängste, Behandlungsmöglichkeiten) und des psychosozialen Kontextes schon beim Erstkontakt hält die Leitliniengruppe für besonders wichtig. Die Betroffenen 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 den Patient:innen zu erörtern. Betroffene wie auch Ärzt:innen 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 [14,351].

Mehrere kontrollierte experimentelle und Beobachtungs-Studien belegen einen positiven Einfluss effektiver Kommunikation zwischen Ärzt:innen und Patient:innen auf Ergebnisindikatoren. Dabei wurde in einer systematischen Übersicht die Übereinstimmung zwischen beiden Gruppen als Schlüsselvariable identifiziert [331].

Bei Müdigkeit haben systematische Befragungen von Patient:innen ergeben, dass diese von einer großen Spannweite seelischer, sozialer und somatischer Ursachen ausgehen. Nur eine Minderheit nimmt ausschließlich somatische Ursachen an [7,113,352,353]. Im konkreten Fall divergieren die Einschätzungen von Ärzt:innen mit denen von Patient:innen häufig [3,8].

Die oben referierten epidemiologischen Befunde (siehe 4.2.2) 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.

Subjektive Angaben zur Belastbarkeit und Schmerzen haben bei älteren Menschen eine hohe Validität [354].

Zwar sind mehrere standardisierte Instrumente [236,355-358] bzw. diagnostische Scores [359-361] zur Erfassung schlafbezogener Atmungsstörungen vorgeschlagen worden; diese sind jedoch entweder in der hausärztlichen Praxis schwer praktikabel oder unzureichend evaluiert. Die häufig genutzte ESS ist unzureichend prädiktiv für OSA. Für letztere gibt es keinen geeigneten Screening-Fragebogen. Für eine erste Abschätzung der Notwendigkeit weiterer schlafmedizinischer Abklärung hält die Leitliniengruppe eine Abfolge von drei Fragen für sinnvoll [331,332,362]. 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 Patient:innen lediglich 16 % eine nächtliche Atmungsstörung (Sensitivität 87 %, Spezifität 48 % [331]. Die Angabe „extrem lautes Schnarchen, hörbar durch geschlossene Türen“ wiederum hat eine vergleichsweise hohe Spezifität: Von den Patient:innen, die dieses Symptom bejahen, haben ein Drittel eine schlafbezogene Atmungsstörung (hoher positiver Vorhersagewert). Wird lediglich leichtes Schnarchen bejaht, können die Symptome „beobachtete Erstickungsanfälle“ [361], „Einschlafen als Autofahrer:in“ [363] mit ihrer höheren Spezifität die Wahrscheinlichkeit weiter präzisieren; dazu können auch Adipositas, vergrößerter Halsumfang (M: >43 cm; F: >41 cm); männliches Geschlecht und höheres Alter beitragen. Weitere Studien bestätigen diese Angaben [229,231,234]. Frauen, ältere Menschen, Alleinlebende und sozial schlechter Gestellte neigen allerdings dazu, Symptome aus diesem Bereich vergleichsweise seltener anzugeben [362]. Allerdings tritt leichtes Schnarchen nicht unbedingt bei nächtlicher Hypoventilation oder Hypoxämie auf. Die Angabe zur Einschlafneigung als Autofahrer:in kann aus Angst vor Führerscheinverlust negiert werden. Daher ist es nach Auffassung der Leitliniengruppe besser, initial nach ungewolltem Einschlafen am Tage zu fragen.

Zentrale Apnoen und Cheyne-Stokes Atmung können anamnestisch nicht sicher erfasst werden. Allerdings fehlen hier auch gute therapeutische Möglichkeiten. Bei diesen Störungen liegt aber in der Regel eine erhebliche imperative Einschlafneigung tagsüber oder neurologische Komorbidität vor, so dass hier spezialistische Abklärung zu empfehlen ist, s. Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung“ [19]. Hier finden sich auch wichtige Hinweise zum Einsatz von Fragebögen und apparativer diagnostischer Abklärung, insbesondere der Polygrafie [364] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>.

Zusammengefasst:

Mit den drei Kriterien Schnarchen, beobachtete Atempausen („Erstickungsanfälle“), Einschlafen als Autofahrer/sonstige imperative Einschlafneigung tagsüber, 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 [365] und Check-ups [366] untersucht worden, nicht jedoch in dem für diese Leitlinie relevanten Kontext (daher Herabstufung des level of evidence auf IV).

5.1.2 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 Lärm, Blei, Quecksilber, Kohlenmonoxid, Schwefelwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylole, Styrol, Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen)?
- Leiden Arbeitskolleg:innen oder Familienmitglieder, d.h. potentiell Mitexponierte, ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen [15]?
- Besteht beim Patient:innen oder Arbeitskolleg:innen 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 5.5). Besteht ein begründeter Verdacht auf eine relevante berufliche Exposition, ist eine Berufskrankheitenanzeige erforderlich (siehe 4.2.18).

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Kohlenmonoxidvergiftung ist die Bestimmung von CO-Hb im venösen EDTA-Blut möglich [Krapf und Köchli 1985] (level of evidence III). Hierzu gibt es auch eine neue Leitlinie [368] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/040-012.html>. Aus arbeitsmedizinischer Sicht können auch Monotonie, ungünstige Arbeitsinhalte und andere belastende Arbeitsbedingungen mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert sein (Level IV, siehe auch Leitlinie Nacht- und Schichtarbeit [369] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-030.html>).

5.1.3 Psychische Störungen (Vertiefung)

Müdigkeit ist ein Symptom bei zahlreichen psychischen Störungen. Bei der Depression in der Allgemeinpraxis herrschen leichte und mittlere Ausprägungen [370,371] sowie körperliche Symptome (73 % bei Depressionen und Angststörungen [372]) vor. Die depressiven Symptome müssen deshalb aktiv erfragt werden.

Zwei Screening-Fragen haben sich in systematischen Untersuchungen als aussagekräftig und praktikabel erwiesen, allerdings stehen Untersuchungen zur Verwendung im ärztlichen Gespräch (im Gegensatz zu vom Patienten ausgefüllten Fragebögen) und für die deutsche Formulierung noch aus (level of evidence I b [11]):

- 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 %).

Nach ICD 10 stellen die beiden in den Screeningfragen erfassten Symptome neben Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung die Kernsymptome einer Depression dar. Somit sind bei Menschen mit dem Symptom Müdigkeit bei einer positiven Screeningfrage bereits zwei Kernsymptome gegeben. Der Bezug auf die letzten vier Wochen ergibt eine höhere Sensitivität aber geringere Spezifität gegenüber kontinuierlicher Symptomatik in den letzten zwei Wochen (373).

Zusatzsymptome sind nach ICD-10 (siehe dort Kapitel F32) bezogen auf die letzten zwei Wochen anhaltend:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit

Zur Sicherung der Diagnose Depression ist daher das Erfragen dieser Zusatzsymptome erforderlich und indiziert, wenn eine der Screeningfragen bejaht wurde.

Daraus folgt die Schweregradbestimmung: leichte Depression (F32.0): es liegen zwei Zusatzsymptome vor; mittelgradige Depression (F32.1): drei oder vier Zusatzsymptome sind gegeben; schwere Depression (F32.2): alle drei Hauptkriterien und mindestens vier Zusatzkriterien sind erfüllt. Morgentief und Libidoverlust sind weitere Hinweise auf eine Depression (Level GCP, NVL unipolare Depression [12] <https://www.leitlinien.de/themen/depression>).

Folgende Fragen sind zur ersten Abklärung einer Angststörung geeignet [10]:

- 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 Angstattacke (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 [288].

5.1.4 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 5.1.3)
- neurologische Erkrankungen: z. B. Demenz, Parkinson

Leitsymptom Hypersomnie (Einschlafneigung am Tage)

- Schlafapnoe-Syndrom (siehe 5.1.1)
- Schlafmangel
- Narkolepsie

Detaillierte Hinweise zur Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen, insbesondere für die sekundäre Versorgungsebene, finden sich in der Leitlinie „Der nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM [19] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>. Relevant ist dabei auch, dass die Schlafdauer und auch das Gefühl des gestörten Schlafes noch nicht die Diagnose einer Insomnie rechtfertigen. Die Diagnose wird erst gestellt, wenn relevante Tagessymptome auftreten.

5.2 Körperliche Untersuchung

5.2.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen körperlich untersucht werden: Schleimhäute, Atemwege, Herz, Puls und Blutdruck, Lymphknoten, Abdomen, orientierend neurologisch.	A	II-V	12 Ja 2 Nein 2 Enthaltungen Konsens
Literaturhinweis: [6,20,23] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Kapitel 5.2 und Abschnitt 5.2.1 sowie 4.2 bezüglich zugrunde liegender Ätiologien			

5.2.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Weitere Elemente der körperlichen Untersuchung sollten bei speziellen Hinweisen auf behandelbare Ursachen in der Anamnese oder orientierenden körperlichen Untersuchung erfolgen.	B	II-V	12 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [6,24-26] Details s. Kapitel 5.2, 5.6 und 5.8			

Die zu untersuchenden Regionen/Organe hängen primär von den anamnestischen Hinweisen ab. Fehlen spezifische Anhaltspunkte, so ist bei primär ungeklärter Müdigkeit oder länger anhaltenden Beschwerden eine Ganzkörperuntersuchung mit besonderer Beachtung von Leber und Milz, sonstiger Raumforderungen im Abdomen, der tastbaren Lymphknoten, des Herzens, Puls und Blutdruck, der Lunge, der oberen Atemwege und der Schleimhäute (Hydratierung, Blässe) sowie des Nervensystems sinnvoll. Unter orientierender neurologischer Untersuchung versteht die Leitliniengruppe die Prüfung der klassischen Muskeleigenreflexe, Muskeltonus, Erfassung von Parästhesien, Paresen oder Muskelatrophien, Gleichgewicht und Koordination, erheblichen Seh-, Hör-, Geschmacks- und Riechstörungen (alle Level V).

5.2.1 Vertiefung körperliche Untersuchung

Detaillierte Untersuchungen über die Ergiebigkeit einzelner Aspekte der körperlichen Untersuchung zur Abklärung von Müdigkeit beim Erstkontakt sind der Leitliniengruppe nicht bekannt. Bei ME/CFS können druckdolente zervikale Lymphknoten und Pharyngitis vorliegen. Entsprechend fehlen einschlägige wissenschaftliche Studien zur Begründung der oben gemachten Empfehlungen. Auch Euromene und NICE zu ME/CFS berichten diesbezüglich von sehr schwacher Evidenzlage [20,21] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>. Die Empfehlungen basieren auf den potentiell zugrundeliegenden Erkrankungen und deren Häufigkeit

sowie Gefahrenpotential wie in Abschnitt 4.2 dargelegt. Bei Auffälligkeiten in der orientierenden Untersuchung oder entsprechenden anamnestischen Hinweise ist im Sinne guter klinischer Praxis eine gezielte und vertiefte körperliche Untersuchung für die weitere Abklärung indiziert (Level V).

5.3 Zusätzliche diagnostische Maßnahmen

5.3.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden: Blut-Glucose, großes Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen oder γ -GT, TSH.	A	Ila-V	14 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [6,27-34] https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/ https://www.leitlinien.de/themen/copd Details s. Kapitel 5.3 und Abschnitt 5.3.1 sowie 4.2.			

5.3.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Weitergehende Labor- oder apparative Untersuchungen sollten nur bei auffälligen Vorbefunden/spezifischen Hinweisen in der empfohlenen Basisdiagnostik erfolgen.	GCP		12 Ja 1 Nein 3 Enthaltungen Konsens in 2. Abstimmungsrunde
s. Abschnitt 5.3.1, 5.8. und 4.2.			

Auch die Laboruntersuchungen sollen sich an den Ergebnissen von Anamnese und körperlicher Untersuchung orientieren. Insgesamt tragen sie bei fehlenden Wegweisern in Anamnese und/oder körperlichem Befund nur wenig zur Diagnosefindung bei Müdigkeit bei [240]. Bei einer seit mehr als vier Wochen bestehenden Müdigkeit ohne bisherigen Nachweis einer spezifischen Ursache halten wir aufgrund der oben beschriebenen möglichen Ursachen und Therapieeffekte folgende Tests für sinnvoll (vgl. auch 4.2, 5.3.1, 5.8 und 6.2):

- **TSH** (level of evidence Ia [31,109,110])
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html>,

- **Blut-Glucose**, ggf. weitere Diabetes-Diagnostik (level of evidence Ia [28,73,374]),
- **Differential-Blutbild** (level of evidence IIIa [29]), Ausführungen Kapitel 4.2.4),
- **BSG** (alternativ CRP, siehe Kapitel 4.2). Bei Frauen im gebärfähigen Alter kann ergänzend eine Ferritin-Bestimmung durchgeführt werden (s. Kapitel 6.2 unter Eisensubstitution),
- **Transaminasen** (level of evidence IIa [30]) oder
- **γ-GT** (level of evidence IV [27]), siehe Kapitel 4.2.8-9, 4.2.17).

Eine routinemäßige Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatinin, eGFR) hält die Leitliniengruppe für nicht indiziert, sondern nur erforderlich bei Vorliegen weiterer, auf eine Nierenerkrankung hinweisende Symptome, Befunde oder Vorerkrankungen, ebenso bei Risikofaktoren für eine Nierenschädigung, wie ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, die Einnahme potentiell nephrotoxischer Medikamente oder familiäre Nierenerkrankungen [34,375] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.

Darüber hinaus gehende apparative oder laborchemische Tests sind ausschließlich bei definierten Auffälligkeiten in der bis dahin durchgeführten Diagnostik indiziert. Zu beachten ist, dass alle Zusatzuntersuchungen ohne klare Indikation die erhebliche Gefahr falsch positiver Befunde und/oder einer Fehlleitung in der Patientenkarriere beinhalten (siehe Abschnitt 5.8). Insgesamt gibt es keine solide Evidenzgrundlage, welche weitergehenden Untersuchungen im Kontext des Symptoms Müdigkeit indiziert sind. Im folgenden Abschnitt werden zusätzliche Hinweise und Begründungen für die empfohlene Vorgehensweise erläutert.

5.3.1 Vertiefung: weiterführende Untersuchung

Publizierte Untersuchungen stimmen darin überein, dass weiterführende Diagnostik beim Symptom Müdigkeit ohne spezifische Anhaltspunkte in Anamnese oder körperlicher Untersuchung unergiebig [28,29,376] und oft Ausdruck diagnostischer Unsicherheit ist [106,119]. Allerdings empfehlen wir, das angeführte Minimalprogramm auch dann durchzuführen, wenn von Seiten der Anamnese z. B. eine psychosoziale Belastung (psychische Deutung körperlich begründeter Beschwerden durch den Patienten möglich) oder eine organische Erkrankung wahrscheinlich erscheint und die Beschwerden nicht nur kurzfristig vorliegen oder trotz entsprechender Therapie persistieren.

Zur Erfassung von Lebererkrankungen ist die Bestimmung der γ-GT die sensitivste Größe [377], zur Hepatitis-Diagnostik und bei Zöliakie sind aber die Transaminasen aussagekräftiger [378].

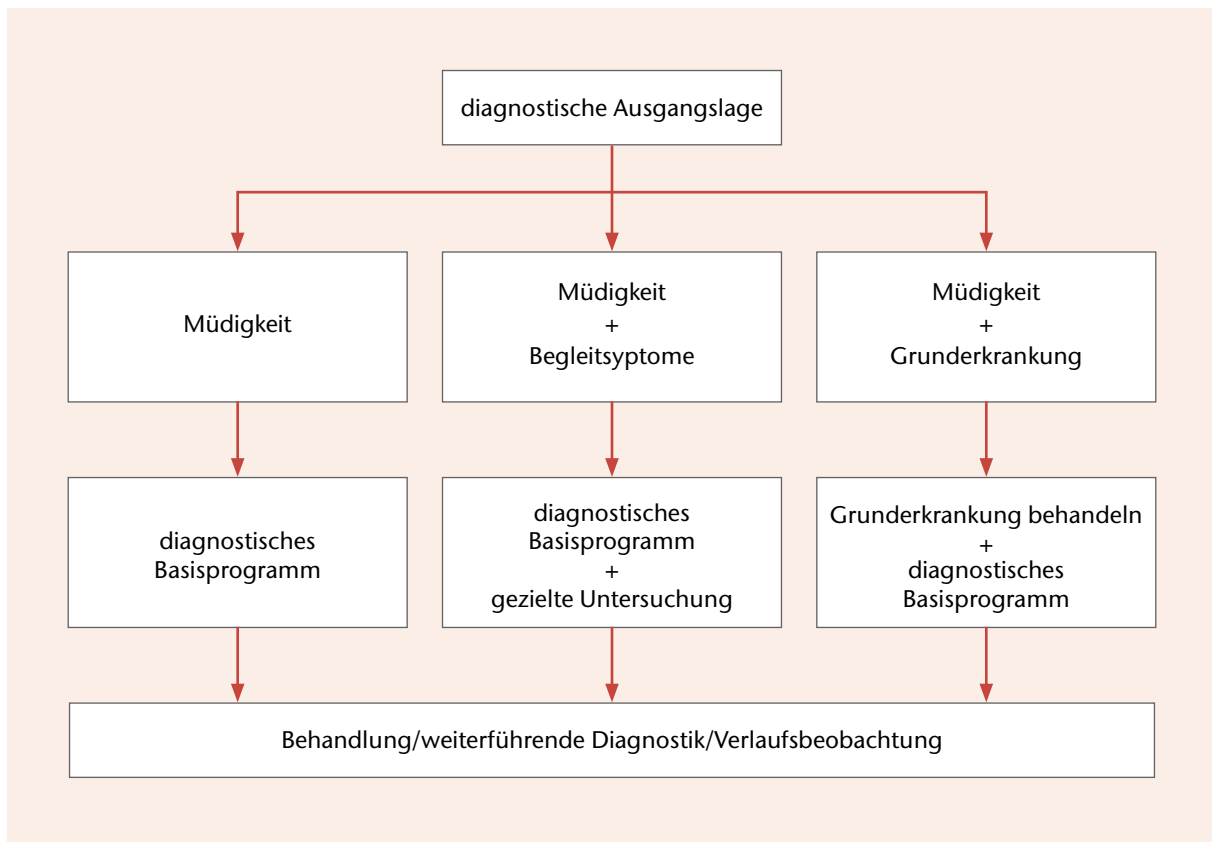
HbA1c ist nicht besser als die Blutglucose-Bestimmung zum Ausschluss einer Erkrankung mit Diabetes mellitus, die so weit fortgeschritten ist, dass sie Müdigkeit verursacht [379].

Wegen höherer Sensitivität bezüglich entzündlicher und maligner Erkrankungen ist ein Differential-Blutbild einem kleinen Blutbild vorzuziehen [380].

Nicht ausreichend begründet – außer bei spezifischen Hinweisen in Anamnese und Befund – sind folgende in diesem Kontext oft vorgeschlagenen Untersuchungen: Serumeisen/Ferritin (nur indiziert bei Nachweis einer Anämie/Mikrozytose oder grenzwertigen Befunden und klinischen Hinweisen für einen Eisenmangel insbesondere bei Personen mit chronischem Blutverlust, prämenopausalen Frauen, Herzinsuffizienz, Ausdauerathleten oder Hinweisen auf alimentären Eisenmangel), Hormonbestimmungen [381,382] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>, immunologische Untersuchungen, abdominelle Ultraschalluntersuchung. Je mehr Labor- oder apparative Untersuchungen 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 vier Wochen aufgeschobene Blutuntersuchung mit einem beschränkten Testset wie oben empfohlen reduziert die Zahl falsch positiver Testergebnisse und hatte in einer vergleichenden Untersuchung keine negativen Auswirkungen auf die Patienten gegenüber sofortiger Erfassung dieser und weiterer 13 Tests [383]. Abwartendes Offenhalten ist eine gute Strategie, um low-value testing zu vermeiden [121]. Nicht selten werden unauffällige Testergebnisse von professioneller bzw. Patientenseite unterschiedlich interpretiert. Auch hier ist eine gute Kommunikation essentiell [35].

Ein Zusammenhang von Müdigkeit und (niedrigem) Hämoglobin ist nicht nachweisbar [125]. Wegen möglicher subakuter Anämien oder schwerem Eisenmangel empfiehlt die Leitlinien-gruppe jedoch das Blutbild als Basisuntersuchung. Die weiteren Empfehlungen zu Laborparametern ergeben sich aus den Ausführungen zur Häufigkeit und Charakteristik der einer primär ungeklärten Müdigkeit zugrundeliegenden Erkrankungen (siehe Kapitel 4.2).

Die Leitlinien-ähnlichen Stellungnahmen zur Abklärung von Müdigkeit (Großbritannien, Australien) empfehlen zusätzlich Elektrolyte und Nierenretentionswerte [36,384]. Die Leitlinien-gruppe hält diese aus obengenannten Gründen nur bei entsprechenden Hinweisen für angezeigt, zumal es für diese Empfehlung keine belastbare Evidenz gibt.

Abb. 1: Diagnosewege beim Leitsymptom Müdigkeit

5.4 Betreuung im weiteren Verlauf

5.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Im gesamten diagnostischen Prozess soll ein bio-psycho-sozialer Ansatz eingehalten werden.	GCP		12 Ja 0 Nein 1 Enthaltung Starker Konsens
s. Kapitel 5.4 und 5.8			

Um das in 5.1 bis 5.3 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 5.3) [37]. Sollte nach dem hier dargelegten Vorgehen keine psychosoziale oder somatische Ursache identifizierbar sein, ist es möglich, auf die Zusammenstellung weiterer aber seltener Erkrankungen entsprechend der unter 5.6 angeführten Liste zurückzugreifen.

Dies wird jedoch nur in Ausnahmefällen erforderlich sein. Neben der Behandlung definierter Ursachen bzw. Grunderkrankungen steht folgendes Betreuungsziel im Vordergrund:
Stärkung einer bio-psycho-sozial orientierten Arzt-Patient-Beziehung

Die Beschwerden von Patient:innen 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:e Patient:in 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:e Patient:in 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.

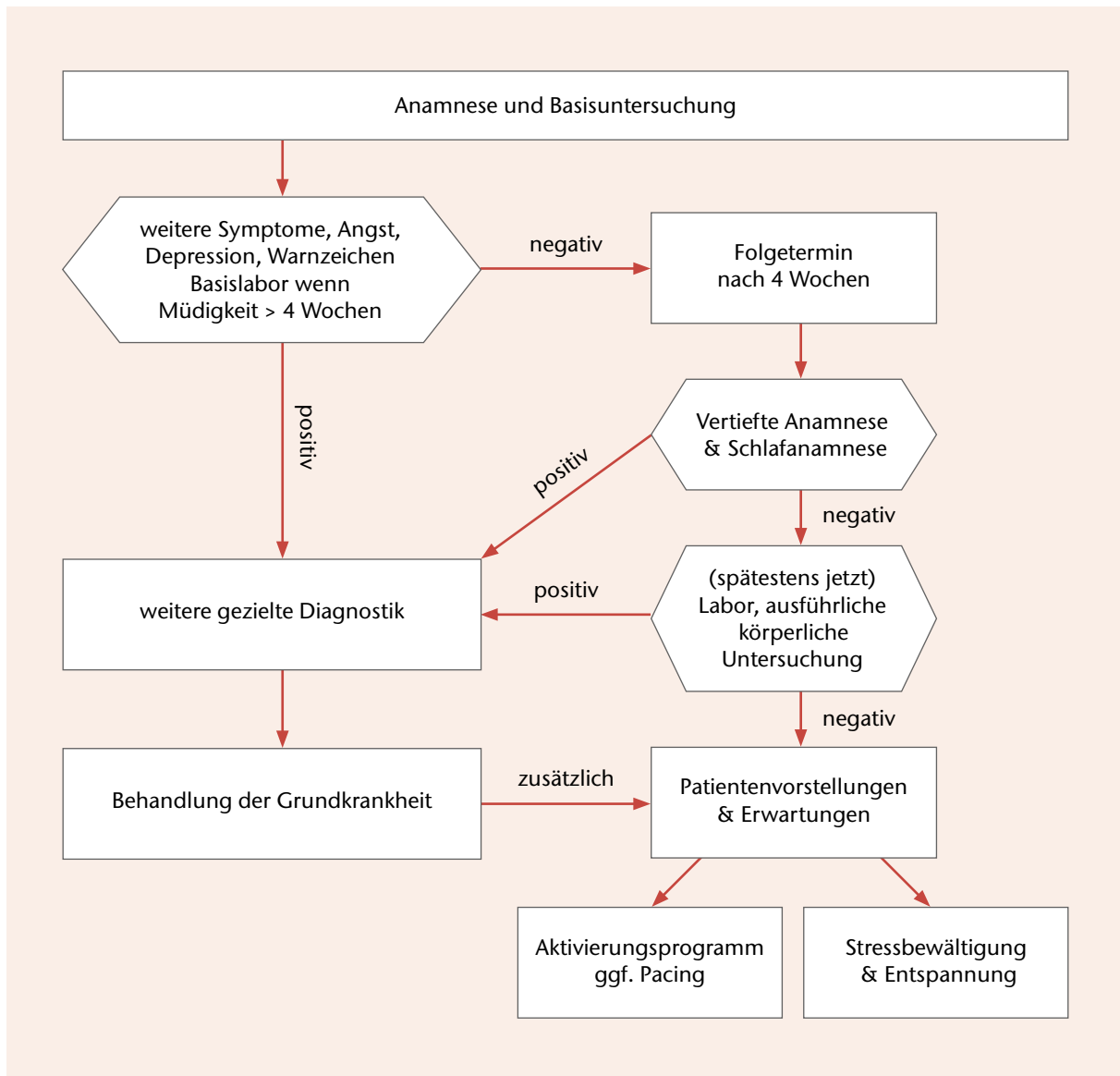
Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit länger bestehender Symptomatik wird die Arzt-Patient-Beziehung von beiden Seiten als besonders unbefriedigend erlebt [385]. In der Wahrnehmung der Patient:innen wiederholt sich im Kontakt mit dem Arzt oder Ärztin die ihnen vertraute Kränkung, dass ihr Symptom in ihrer Umgebung nicht als „legitim“ angenommen wird. Der Hinweis auf psychische Faktoren wird oft noch als stigmatisierend empfunden. Ärzt:innen erfahren diese Gruppe von Patient:innen als besonders zeitaufwändig und schwer zugänglich. Weitere Hinweise und Belege finden sich in der Leitlinie funktionelle Körperbeschwerden [39] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.

In Abhängigkeit von psychiatrischer Komorbidität oder bei Erfordernis einer fachgebundenen Unterstützung ist eine psychotherapeutische Behandlung oder psychiatrische Mitbetreuung indiziert.

Diagnosen wie ME/CFS, MCS, Amalgam-Belastung, Elektromagnetische Überempfindlichkeit usw. werden oft von Patienten selbst als Erklärung für ihre Beschwerden vorgebracht. Ärzt:innen sowie Patient:innen müssen sich gemeinsam um Erklärungen für diesen schwierigen Bereich bemühen, gegensätzliche Auffassungen respektieren und eine bio-psycho-soziale Sicht erarbeiten [39,316] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>. Von allgemeinärztlicher Seite wird dann oft ein Gegensteuern erforderlich, wenn bestimmte Auffassungen von Patient:innen zu schädlichen Verhaltensweisen führen (beispielsweise zunehmende Inaktivität ohne Hinweis auf PEM, soziale Isolation, Doctor-Shopping, Durchführung fragwürdiger Tests oder Therapien – oft als IGeL-Leistungen angeboten).

Die Vorstellung einer Patientin oder eines Patienten in einer Balintgruppe kann dabei helfen, wieder Bewegung in eine festgefahrene Arzt-Patient-Beziehung zu bringen, sowie unausgesprochene Wünsche, Phantasien und blinde Flecken beider Seiten zu erkennen [386] (sämtlich level of evidence IV).

Abb. 2: Leitsymptom Müdigkeit – regelmäßige, feste Termine



5.5 Überweisung

Eine Überweisung an spezialisierte Praxen bzw. Abteilungen hält die Leitliniengruppe 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),
- zum Management definierter Erkrankungen, sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht,
- bei Verdacht auf eine Berufskrankheit oder schädigende Umgebungsexposition an eine arbeits-/umweltmedizinische Spezialpraxis oder -einrichtung, sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (siehe Kapitel 4.2.18).

5.6 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 Differentialdiagnosen bei Vorliegen des Symptoms Müdigkeit in der Hausarztpraxis extrem selten sind. Wenn bei einzelnen Patient:innen 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 gegebenenfalls die weitere Fachliteratur oder Ärzt:innen mit entsprechender Erfahrung konsultiert werden.

Diese Übersicht ist auf keinen Fall als somatisches Screening bei jeder Müdigkeits-Präsentation einzusetzen! Sie beruht auf dem kumulierten klinischen Wissen der Autor:innengruppe in Laufe der verschiedenen Updates.

Bei übertriebener somatischer Diagnostik besteht immer die Gefahr gemeinsamer Somatisierung durch Ärztin oder Arzt sowie Patientin oder Patient. Der mögliche Ertrag entsprechender Diagnostik und notwendig erscheinender Überweisungen muss im Einzelfall kritisch gegen die Nachteile abgewogen werden, ohne dass die in der folgenden Tabelle 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-Belastungstest
Conn Syndrom	Muskelschwäche und Erschöpfungsneigung, Polyurie, Polydipsie, diastolische Hypertonie, keine Ödeme; substitutionsrefraktäre Hypokaliämie, Hypernatriämie, verminderte Konzentrationsfähigkeit der Nieren	Überweisung Endokrinologie
Cushing-Syndrom	Meist iatrogen! Adipositas, Hypertonie, Osteoporose, Diabetes mellitus, typischer Aspekt, Hautblutungen, Striae, Muskelschwäche, Virilisierung bei Frauen, psychische Veränderungen	Dexamethason-Hemmtest, Überweisung Endokrinologie
Hypopituitarismus	Siehe Addisonsche Krankheit (aber ohne Pigmentierungsstörung), Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel	Überweisung Endokrinologie
Metabolische Erkrankungen		
Meulengrat'sche Krankheit (Gilbert)	Milder, fluktuierender Ikterus, vermehrt nach Fasten, Anstrengung, Infektionen, Operationen, Alkohol	indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin erhöht, übrige Leberwerte normal
Hyperkalziämie	ZNS-, gastrointestinale Symptome, Nierensteine, eingeschränkte Nierenfunktion, Ursache bei Erwachsenen meist primärer Hyperparathyreoidismus, Malignom oder iatrogen (Vitamin D, Kalzium-Überdosierung)	Serum-Kalzium, Parathormon
Infektionen		
Tuberkulose	Soziale Umstände, Exposition, Immundefekt (AIDS), konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, leichtes Fieber, Nachtschweiß), Husten, Hämoptoe bei Lungen-Tuberkulose. CAVE: weitere Organe	Säuref. Stäbchen in Sputum, Magensaft; IGRA-Test Röntgen Lunge; Überweisung/Einweisung Pneumologie

Erkrankung	Hinweise	definitive Diagnose
Toxoplasmose	Bei intaktem Immunsystem: unspezifische Allgemeinsymptome mit Lymphknotenvergrößerungen (v. a. Hals), mäßigem Fieber. Bei Immundefekt (AIDS): ZNS-Befall (Meningoenzephalitis, intrazerebrale 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), Fieberverläufe	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
Borreliose/ Lyme Krankheit	Oft kein Zeckenbiss rememberlich, Erythema migrans, sekundäre Aussaat mit Fieber, Allgemeinbeeinträchtigung, radikuläre Symptomatik, meningeale Reizung, Tertiärstadien	Serologie nur in Verbindung mit typischer Klinik. Siehe auch AWMF Leitlinie Neuroborreliose https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html
Sonstige entzündliche Erkrankungen		
Systemischer Lupus erythematodes	Arthralgien, Myalgien, hirnorganisches Psychosyndrom, Schmetterlingsexanthem, weitere Hautveränderungen, Multiorgan-Befall (Niere, Pericard, Pleura, ZNS, Blut, Magen-Darm), Entzündungsparameter erhöht	Antinukleäre Antikörper, Überweisung Rheumatologie

Erkrankung	Hinweise	definitive Diagnose
Kardiale Erkrankungen		
Endokarditis	Anamnestisch rheumatische Herzerkrankung, kongenitales Vitium, iv-Drogenabhängigkeit, erhöhte Temperaturen, Hautveränderungen, Milzvergrößerung, Herzgeräusche, Nephritis, Anämie	Überweisung bzw. stat. Einweisung Kardiologie
Neurologische Erkrankungen		
Hirntumor	Zunehmende Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, Verhaltensänderungen (oft eher von Angehörigen bemerkt!), neurologische Ausfälle	Überweisung bzw. Einweisung Neurologie
Z. n. Schädel-Hirn-Trauma	Bio-psycho-soziale Sicht erforderlich!	Überweisung Neurologie
Psychische Störungen		
Schizophrene Psychose	Wahrnehmungs-, Denkstörungen, gestörte Kohärenz des Ausdrucks oder des Verhaltens	Überweisung Psychiatrie
Weitere psychische Störungen	Eine große Zahl sonstiger seelischer Erkrankungen ist ebenso mit Müdigkeit assoziiert, obwohl nur selten als primär oder alleinig präsentiertes Symptom	Überweisung Psychiatrie bei Unklarheit oder spezifischem Interventionsbedarf
Psychische Störungen		
Prämenstruelles Syndrom	Vielfältige körperliche und seelische Beschwerden, Beginn 1-14 Tage vor Menstruation, dann Besserung, beschwerdefrei für den restlichen Zyklus	Bei ungewöhnlicher Ausprägung Überweisung Gynäkologie

5.7 Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie)/ Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

Dieser Abschnitt erläutert für den hausärztlichen Versorgungsbereich ein thematisch relevantes Krankheitsbild, das im ICD-10 als Erkrankung des Nervensystems unter G93.3 und im ICD-11 unter 8E49 unter Postviralem Fatigue-Syndrom und synonym mit Myalgischer Enzephalomyelitis (ME) geführt wird. In der internationalen Literatur hat sich das doppelte Akronym ME/CFS etabliert. Da nicht sicher ein entzündlicher zentralnervöser Prozess vorliegt, wird

auch alternativ die Bezeichnung Myalgische Enzephalopathie verwendet [20] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>.

Angesichts der komplexen Situation, der relativen Seltenheit der Erkrankung unter allen Ursachen ungewohnter Müdigkeit und der dynamischen Forschungsentwicklung verzichten wir auf eine DEGAM-Leitlinie i. e. S. Wir empfehlen für vertiefende Informationen auf die aktuelle NICE-Leitlinie sowie auf die Leitlinie des europäischen Netzwerks für ME/CFS (EUROMENE) und die Empfehlungen des Center of Disease Control and Prevention (CDC), die im Wesentlichen auf dem Bericht der Expertenkommission des Institute of Medicine (IOM) beruhen [21,387], zurückzugreifen. In Deutschland erarbeitet aktuell das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) einen Bericht zu ME/CFS, der jedoch erst Anfang 2023 veröffentlicht werden wird. Eine aktuelle Studie des EUROMENE weist darauf hin, dass mangelndes Wissen und fehlendes Verständnis für ME/CFS unter Ärzt:innen weit verbreitet sind, und Verzögerungen bei der Diagnose mit schwerer und langwieriger Erkrankung assoziiert sind [388].

5.7.1 Definition und Diagnose

Unterschiedliche, teilweise recht umfangreiche diagnostische Kriterien, wurden in der Vergangenheit verwendet, die unterschiedliche Patient:innen eingeschlossen haben, was eine vergleichende Bewertung der klinischen Studien schwierig macht [387]. Daher wurden vom IOM 2015 einfache Diagnosekriterien vorgeschlagen, die die Kernsymptome erfassen und als Screening in der Primärversorgung hilfreich sind [387].

IOM-Kriterien für ME/CFS (IOM 2015)

Die folgenden drei dauerhaft vorliegenden (mind. die Hälfte der Zeit) Symptome sind vorhanden:

- 1 Eine im Vergleich zur Zeit vor der Erkrankung substanzielle Einschränkung der Fähigkeit zu beruflichen, schulischen, sozialen oder persönlichen Aktivitäten, die länger als 6 Monate besteht und von Fatigue begleitet ist, die tiefgreifend, neu aufgetreten, also nicht lebenslang bestehend, nicht das Resultat von übermäßiger Anstrengung ist und sich durch Ruhe und Erholung nicht substanziell verbessert.
- 2 Verschlechterung der Symptome nach körperlicher und/oder kognitiver Belastung (post-exertionelle Malaise: PEM)
- 3 Nicht erholsamer Schlaf

Obligat ist außerdem das Vorliegen mindestens eines der beiden folgenden Symptome:

- 1 Kognitive Einschränkungen („brain fog“)*
- 2 Orthostatische Intoleranz**

*Unter kognitiven Einschränkungen sind Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Informations- und Reizverarbeitung (Verlangsamung) und der psychomotorischen Funktion zu verstehen.

** Die orthostatische Intoleranz (OI) ist eine Form der Dysautonomie: in aufrechter Position treten vermehrt Symptome wie Schwindel, Benommenheit, Sehstörungen, Tachykardie, Palpitationen, Schwäche und Blässe auf; dies bessert sich im Liegen.

Da die Diagnose ME/CFS oft fälschlich auch für andere Erkrankungen verwendet wird, die mit chronischer Fatigue einhergehen und von den Patient:innen als irreführend im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung empfunden wird, schlug das IOM auch den Begriff „Systemische Belastungs-Intoleranz-Erkrankung“ (“systemic exertion intolerance disease”, kurz SEID) vor, der sich jedoch bislang nicht gegenüber dem etablierten Akronym ME/CFS durchsetzen konnte. Der Begriff SEID trägt dem Kardinalsymptom der post-exertionellen Malaise (PEM) Rechnung. Unter PEM versteht man eine langanhaltende Symptomverschlechterung nach leichter Anstrengung (geringfügiger Alltagsbelastung). Für die Diagnose PEM wird eine Symptomverschlechterung gefordert, die mindestens noch am Folgetag nach der Belastung oder länger besteht.

International am häufigsten werden die Kanadischen Konsensuskriterien (Canadian Consensus Criteria, CCC) für die Diagnostik in der Sekundärversorgung von erwachsenen Patient:innen und in der Forschung verwendet, wie auch von EUROMENE empfohlen [21]. Bei den CCC müssen zusätzlich zu den im IOM geforderten Kriterien Fatigue, PEM und Schlafstörungen oder nicht-erholsamer Schlaf, auch Schmerzen, neurologische/kognitive Störungen und mindestens ein weiteres Symptom aus zwei der Kategorien (a) autonome, (b) neuroendokrine und (c) immunologische Manifestationen vorliegen. In diesen Kategorien werden weitere Beschwerden erfasst, darunter die häufig vorkommenden gastrointestinalen Beschwerden im Sinne eines Reizdarms, orthostatische Intoleranz, Grippegefühl, subfebrile Temperaturen, Halsschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten, Überempfindlichkeit gegen äußere Reize, zunehmende Allergien sowie häufige und langwierige Atemwegsinfektionen. Für Minderjährige wurden die CCC angepasst. Aktuell wird in der Pädiatrie mit den Diagnosekriterien von Rowe [389] bzw. Jason [390] und Kolleg:innen gearbeitet.

Die IOM und CCC-Kriterien können auf der Seite des Charité Fatigue Centrums (CFC) in deutscher Übersetzung heruntergeladen werden. Dort finden sich auch für die Beurteilung der funktionellen Einschränkung der Bell-Score und ein Fragebogen zur Erfassung der PEM: <https://cfc.charite.de>. Ebenso kann auf der Webseite des CFC ein von MCFC (TU München) und CFC (Charité Berlin) erarbeiteter Diagnosealgorithmus (Munich-Berlin-Symptom-Questi-

onnaire, MBSQ) heruntergeladen werden, mit dem für Erwachsene die IOM-Kriterien und die CCC, für Kinder und Jugendliche die IOM, CCC, Rowe- und Jason-Kriterien geprüft werden [389,390].

Kanadische Konsensuskriterien (CCC) für ME/CFS [391]

Die nachstehend aufgeführten Symptome treten seit mindestens 6 Monaten bei Erwachsenen (3 Monate bei Kindern und Jugendlichen) anhaltend oder wiederkehrend auf.

Weisen andere Erkrankungen die gleichen Symptome auf, müssen diese Erkrankungen zuerst untersucht und optimal behandelt werden, bevor die Diagnose ME/CFS gestellt werden kann. Andere Erkrankungen müssen durch eine Kombination aus klinischer Anamnese, körperlicher Untersuchung und ergänzenden Tests ausgeschlossen werden.

- ein erhebliches Maß an neu aufgetretener, unerklärlicher, anhaltender oder wiederkehrender körperlicher und geistiger Erschöpfung (Fatigue) die das Aktivitätsniveau erheblich reduziert
- Verschlechterung der Symptomatik nach leichter Anstrengung mindestens bis zum nächsten Tag (post-exertionelle Malaise=PEM)
- Schlafstörungen oder unerholsamer Schlaf
- Schmerzen (Muskeln, Kopf und/oder Gelenke)
- Kognitive Symptome (mindestens zwei Symptome aus einer vorgegebenen Liste)

Darüber hinaus ist mindestens ein Symptom aus zwei Kategorien erforderlich:

- Autonome Manifestationen
- Neuroendokrine Manifestationen
- Immunologische Manifestation

NICE erläutert die vielfältigen Schlafstörungen, die folgendes umfassen können:

- nicht erholsamer Schlaf, sich entkräftet fühlen, grippeähnliches Gefühl und Steifheit beim Aufwachen
- unterbrochener oder flacher Schlaf, veränderte Schlafmuster und/oder -rhythmus oder Hypersomnie

Somit liegt typischerweise eher Tagesschläfrigkeit als klassische Insomnie vor [22].

Es gibt auch Überlappungen mit dem Post-Covid-Syndrom. Diesbezüglich verweisen wir auf die living guideline zu diesem Thema <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html>.

5.7.2 Epidemiologie und Prognose

Bislang gibt es nicht ausreichende epidemiologische Studien im europäischen Raum, EURO-MENE schätzt die Prävalenz auf 0,1 bis 0,7 % und die Inzidenz auf 0,015 pro 1.000 Patientenjahre [21,392]. Die neueste Schätzung aus den USA geht von einer Prävalenz von 0,42 % aus [393]. Nur wenn ME/CFS in Deutschland nach internationalem Standard diagnostiziert wird, können hierzulande deren Prävalenz und gesundheitswirtschaftliche Auswirkungen bestimmt werden. Frauen sind doppelt so häufig wie Männer [394], alleinlebende Menschen und solche mit niedrigem Einkommen sind überzufällig häufig betroffen [395]. In Hausarztpraxen sind weniger als 2 % der Population mit primär ungeklärter Müdigkeit unter ME/CFS einzuordnen [73]. Somit sind Patient:innen, die die ME/CFS-Kriterien erfüllen, in der einzelnen Hausarztpraxis selten. Studien im internationalen Kontext zufolge sind 84-91 % der Betroffenen noch nicht diagnostiziert oder fehldiagnostiziert [387]. In Folge von COVID können deutlich mehr Patient:innen mit ME/CFS in den Hausarztpraxen vorstellig werden [396].

Insgesamt muss mit einem sehr langwierigen, oft chronischen Verlauf gerechnet werden [21,397]. Bei etwa 60 % der Betroffenen liegt eine wechselnde, fluktuierende Symptomatik vor [398-400]. Patient:innen mit ME/CFS haben überwiegend eine schlechtere Lebensqualität als Patient:innen mit anderen chronischen Erkrankungen [401,402]. Beschrieben ist sowohl eine verkürzte Lebenserwartung der Betroffenen [328] als auch ein erhöhtes Suizidrisiko [403]. Ein Großteil ist nicht mehr in der Lage einen Beruf auszuüben oder eine Schule zu besuchen. Es besteht ein hoher Hilfebedarf [404].

Ein Viertel sind auf Grund der Symptome ans Haus gebunden oder bettlägerig [387]. NICE beschreibt vier Schweregrade (mild, moderat, schwer und sehr schwer): moderat Betroffene sind meist nicht mehr in der Lage zu arbeiten, sehr schwer Betroffene sind bettlägerig und auf Pflege angewiesen. Sie können nicht mehr in der Lage sein, zu sprechen und müssen in einigen Fällen künstlich ernährt werden. ME/CFS ist ein Grund für lange Schulfehlzeiten [405]. Bei jungen Patient:innen ist eine frühe Diagnose mit angemessenem Energiemanagement (Pacing) und psychosozialen Support mit einer besseren Prognose assoziiert. Allerdings etabliert sich auch bei der Mehrheit der Minderjährigen ein langwieriger Verlauf [389,406].

5.7.3 Ätiologie

Die genaue Ursache der Erkrankung ist bislang nicht geklärt. Als Ursache sind virologische, immunologische, autonom-neurologische, umweltmedizinische und psychiatrisch-psycholo-

gische Hypothesen postuliert worden. ME/CFS wird von den meisten Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen als eine Multisystemerkrankung betrachtet, mit Dysregulation des Immunsystems, des Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels. Bei infektions-getriggertem ME/CFS (ca. 70 % der Fälle) gibt es inzwischen Hinweise auf eine Rolle von Autoantikörpern gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) und einer vaskulären Dysfunktion mit Hypoperfusion der Muskulatur und des Gehirns, die unter Belastung zunimmt [407-409]. Bisher gibt es aber keinen diagnostischen Test, der das Vorliegen von ME/CFS nachweist [20] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>.

Bei den meisten Patient:innen beginnt die Erkrankung mit einer Infektion, meist einer unspezifischen Atemwegsinfektion [410]. Ein gehäuftes Auftreten ist in Folge einer Infektiosen Mononukleose (bis zu 40 % der ME/CFS-Fälle bei Kindern und Jugendlichen) [411], sowie Erkrankungen durch Coronaviren, Enteroviren, Influenza, Dengue-Virus oder Lamblien, Q-Fieber und Lyme-Borreliose beschrieben. Häufig berichten Patient:innen von begleitenden Ereignissen wie Stress, psychische Belastung, Operationen oder einem Unfall mit HWS-Verletzung, manchmal auch als alleiniger Auslöser [22,395,404,412,413] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html>. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Personen, welche die Kriterien des ME/CFS erfüllen, in Bezug auf Ätiologie, Pathogenese und Prognose eine heterogene Gruppe darstellen.

5.7.4 Vorgehen, Versorgungssituation

Die medizinische Versorgungslage für ME/CFS-Erkrankte ist in Deutschland und weltweit problematisch [388,414]. Aktuell sind in Deutschland nur zwei Hochschulambulanzen auf das Krankheitsbild ME/CFS spezialisiert. Kapazitätsbedingt haben beide Ambulanzen einen regionalen Versorgungsschwerpunkt. Das Charité Fatigue Centrum (CFC) in Berlin behandelt erwachsene Patient:innen aus Berlin und Brandenburg. Im MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) der Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) werden Patient:innen aus Bayern bis zu einem Alter von 25 Jahren versorgt. Die Hausärzt:innen sind mit den meist schwer kranken Patient:innen daher alleine gelassen [21,415]. In dieser Situation ist bei Verdacht auf ME/CFS die Erfassung der oben beschriebenen CCC-Kriterien indiziert. Bei orthostatischer Intoleranz findet sich bei einem Teil der Erkrankten ein Posturales orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS) mit einem Anstieg der Pulsrate im Stehen um > 30/min gegenüber der Ruhe-Herzfrequenz oder eine Frequenz > 120 im Stehen. Ein Schellong-Test oder der NASA-Lean-Test (siehe 4.2.13) dient hier der Verifizierung [416]. Zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen empfiehlt sich das in dieser Leitlinie angegebene allgemeine diagnostische Vorgehen. Es fehlt Evidenz, ob darüberhinausgehende Untersuchungen, ohne hinweisende Befunde in der Basisdiagnostik der Müdigkeit, in relevantem Umfang bisher unentdeckte spezifisch behandelbare Ursachen aufdecken. In diesem Zusammenhang besteht ein hoher Forschungsbedarf. CFC und MCFC bieten regelmäßige Fortbildungen und Informationsmaterial zum Umgang mit der Erkrankung ME/CFS an.

Sowohl vor als auch nach der ME/CFS-Diagnose (je 10 Jahre lang) wird eine deutlich erhöhte Symptomlast und Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen beobachtet, im Diagnosejahr ein erheblicher Peak darüber hinaus [417]. Dies ist bei durch Hausärzt:innen koordinierter Versorgung in Deutschland weniger stark ausgeprägt als bei unkoordinierter Versorgung [418]. Häufig klagen Menschen mit ME/CFS über eine schlechte Versorgungssituation [419-421]. Nur ein Viertel der Betroffenen gibt an, bei auf ME/CFS spezialisierten Ärzt:innen in Behandlung zu sein [414].

Eine persistierende Diskrepanz der Einschätzung zwischen Betroffenen und Behandlern kann zu erheblichen Konfliktsituationen führen [422,423] und sollte daher in klärenden Gesprächen aufgelöst werden. Unabhängig von der Diskussion um Ätiologie und Nosologie ist beim einzelnen Menschen mit schwerwiegender Müdigkeitssymptomatik ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das Symptom von großer Bedeutung. Auf keinen Fall dürfen die Beschwerden als eingebildet o. ä. abgetan oder eine Heilung versprochen werden. Wie bei anderen Diagnosevermutungen durch Patient:innen, ist auf den Vorschlag bzgl. eines ME/CFS offen und positiv einzugehen. Sollte die Einbeziehung der fachärztlichen Behandlungsebene erforderlich sein, ist vor allem auf eine integrierte psychosoziale und somatische Betreuung zu achten.

NICE berichtet, dass Menschen mit ME/CFS möglicherweise Vorurteile und Unglauben erlebt haben und sich von Menschen, die ihre Krankheit nicht verstehen, (einschließlich Familie, Freunden, sowie Fachleuten aus dem Gesundheits- und Sozialwesen und Lehrern) stigmatisiert fühlen könnten. Dies sollte im Gespräch berücksichtigt werden.

Patienten mit ME/CFS und ihre Familienangehörigen oder Betreuer (je nach Bedarf) sollten auf aktuelle Informationen zu ME/CFS hingewiesen werden, sobald der Verdacht besteht. Die Informationen sollten an die Lebensumstände der Betroffenen angepasst werden, einschließlich ihrer Symptome, der Schwere ihrer Erkrankung und wie lange sie schon an ME/CFS leiden. Regelmäßig sollte erfragt werden, ob weitere Informationen oder Gespräche gewünscht sind und ob komplementäre Behandlungen erfolgen [20]. Insbesondere sollte auf Risiken und Nebenwirkungen nicht geprüfter Therapien hingewiesen werden. Selbstzahlerleistungen sowie selbst zu zahlende Medikamente oder Supplemente sollten auf Verträglichkeit und auf Evidenz geprüft und gegebenenfalls kritisch kommentiert werden.

Für die kausale Behandlung des ME/CFS sind bislang keine Medikamente zugelassen. Nach Expertenmeinung von EUROMENE, der CDC und NICE ist ein konsequentes Energiemanagement durch Pacing ein wichtiger Baustein der Behandlung. Unter Pacing wird das Einhalten eines individuell passenden Belastungsniveaus verstanden, sodass eine Überlastung und Verschlechterung der Symptome durch PEM vermieden wird. Gleichzeitig soll damit die noch tolerable Belastung ermöglicht werden. Dieses Vorgehen wurde als „energy envelope“ [406] oder „energy management“ [20] bezeichnet. Dabei wird ausgelotet, welche Belastung von Patient:innen ohne Symptomverschlechterung toleriert wird und die Aktivität zunächst auf dieses Niveau beschränkt. Es gilt „flare ups“ der Symptome, induziert durch Überlastung, zu vermeiden. Sobald ein „flare up“ auftritt, soll die Aktivität reduziert werden [20]. Im Idealfall

kann durch konsequentes Pacing eine Verbesserung erreicht werden. Das “energy management” ist dabei nicht kurativ, sondern dient dem Krankheitsmanagement. Wichtig ist hierbei eine engmaschige und empathische Begleitung der Betroffenen, auch mit Unterstützung durch in ME/CFS geschulte Physiotherapeut:innen. Informationen für Patient:innen zum Pacing finden sich unter <https://cfc.charite.de>.

NICE weist in seiner Leitlinie darauf hin, dass graduelle Aktivierungstherapien sowie Aktivierungstherapien, die auf Modellen von Dekonditionierung oder Bewegungsvermeidung beruhen, nicht mehr angeboten werden sollen. Auch Verhaltenstherapien, die auf Modellen einer „falschen Krankheitsüberzeugung“ beruhen, sollen nicht angeboten werden. Ebenso sollen keine generalisierten Aktivitäts- oder Trainingsprogramme empfohlen werden, da diese die Symptomatik verschlechtern können. Die CDC weist daraufhin, dass aerobes Training, das bei vielen anderen chronischen Krankheiten hilfreich ist, von Patient:innen mit ME/CFS nicht toleriert wird. Diese Empfehlungen beruhen überwiegend auf qualitativen Daten. Die Evidenzlage zu Therapiestrategien wird von NICE durchgängig als schwach bis sehr schwach angegeben.

Für die Praxis ist es wesentlich, die Art und das Ausmaß der anzustrebenden Aktivität in Abstimmung mit den Bedürfnissen, Fähigkeiten und Belastungsgrenzen der Patient:innen festzulegen; ein individualisiertes Vorgehen ist hier angezeigt. Auch das Erfragen und ggf. die Behandlung von begleitenden, häufig sehr belastenden Symptomen wie Schmerzen, kardiovaskuläre Beschwerden und Schlafstörungen ist Teil des Behandlungskonzeptes [21,410,415,424].

Beschrieben ist eine erniedrigte Schmerzschwelle bei Personen mit ME/CFS und eine häufige Überlappung mit Fibromyalgie [425]. Bezüglich allgemeiner Vorgehensweisen, insbesondere bei der Schmerztherapie, verweisen wir daher unter anderem auf die Leitlinie Chronischer Schmerz [426] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-036.html>, wobei jeweils die individuelle Belastungstoleranz mit PEM berücksichtigt werden muss.

Die Erkrankung ist häufig so schwer, dass ein GdB oder ein Pflegegrad indiziert sind. Hilfsmittel, die nach Krankheitsstadium und -schwere notwendig sein können, sind z. B. Kompressionsstrümpfe, Rollstuhl, Treppenlift [20]. Auch Angehörige benötigen häufig Unterstützung und Beratung.

Durch eine individuell angepasste symptomorientierte Therapie, Stressreduktion und Pacing kann es zu einer Stabilisierung und Besserung kommen, jedoch ist der Verlauf bei den meisten Erkrankten chronisch und Rückfälle sind nicht selten [406,427-430].

Abzugrenzen sind Befunde bei Menschen mit chronischer Müdigkeit ohne PEM: Mehrere Studien zu chronischer Müdigkeit, die allerdings kaum Probanden mit PEM, die somit nicht die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllten, einschlossen und ein Cochrane-Review [164] ergaben Verbesserungen unter aerobem Training [431,432]. Ein systematischer Review, der die Patienten in drei Gruppen aufteilt nach den Kriterien „ohne PEM/fakultativ PEM/obligat PEM“ sieht

in den ersten beiden Gruppen einen geringen Nutzen, in der dritten Gruppe - die allerdings nur aus einer Studie bestand – praktisch keinen Nutzen von Physiotherapie [48].

Ebenfalls wirksam bei chronischer Müdigkeit sind kognitiv-behaviorale Verfahren [433-435]. Die hier zitierten Studien beziehen sich allerdings nur auf Patient:innen, die überwiegend, aber nicht ausschließlich PEM bei ansonsten gegebenen ME/CFS-Kriterien aufwiesen. Bei Betrachtung der Untergruppe mit PEM ergab sich in keinem Therapiearm ein eindeutiger Effekt. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>

5.8 Häufige Fehler und Trugschlüsse

Pathologische Laborwerte werden vorschnell als ausreichende Erklärung akzeptiert.

In einer Studie von 220 über Müdigkeit klagenden Patient:innen [28] 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 und Ärztinnen schließen zuerst körperliche Ursachen aus und bearbeiten erst danach den psychosozialen Bereich.

Eindeutige somatische Ursachen werden nur bei einem kleinen Anteil der Patient:innen oder Patientinnen mit primär ungeklärter Müdigkeit gefunden. Ein sich über Wochen hinziehender organischer Abklärungsprozess kann bis zu seinem Abschluss bei den Betroffenen die Überzeugung fixieren, dass doch eine verborgene körperliche Krankheit als Ursache vorhanden sei [436]. Diese Auffassung ist später nur sehr schwer zu korrigieren. Konsequenz: schon beim Erstkontakt ein psychosoziales Verständnis mit den Betroffenen erarbeiten; dieses wird selbst im seltenen Fall einer rein somatischen Erklärung der Müdigkeit ein wichtiges Element der Arzt-Patient-Beziehung bleiben, denn auch somatische Erkrankungen haben ihre psychischen und sozialen Komponenten. So haben Patient:innen mit exzessiver Tagesmüdigkeit und nachgewiesenem Schlafapnoe-Syndrom häufig auch Symptome der Depression [437].

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

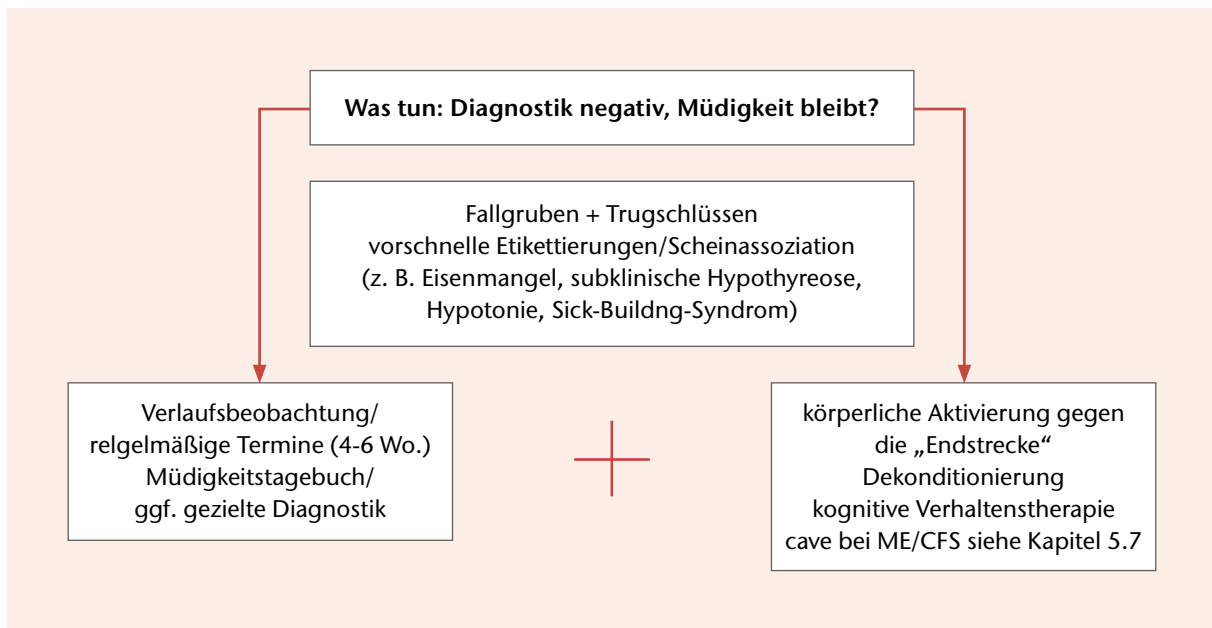
Tatsächlich sind eine Depression bzw. erschöpfte psychische Kompensationsmöglichkeiten, gestörter Schlaf, Schmerzen, Folgen körperlicher Inaktivität (Dekonditionierung), Therapie-Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen zwischen all diesen Faktoren mindestens genauso bedeutungsvoll; diese Allgemeinfaktoren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

Vorschnelle Etikettierungen

Bei unspezifischen Befindensstörungen, die ohne pathologische somatische Befunde oft mit starker Beeinträchtigung einhergehen, ist für Betroffene sowie Ärzt:innen die Versuchung groß, sich vorschnell auf unzureichend belegte (Pseudo-)Diagnosen zu einigen. Diese Etikettierungen entsprechen z. B. biologischen (Eisen- oder Vitamin D-Mangel, Hypotonie, Hypoglykämie), umweltmedizinischen (MCS, Amalgambelastung, Unverträglichkeiten), infektiösen (Darmmikrobiom, Candida) u. a. Hypothesen. Ihnen ist gemeinsam, dass die entsprechenden Zusammenhänge wissenschaftlich unzureichend dokumentiert oder sogar widerlegt, nicht plausibel und/oder im Einzelfall nicht nachgewiesen sind. Allerdings fühlen sich Patient:innen häufig mit solchen Diagnosen ernst genommen und entlastet. Problematisch sind diese Etikettierungen, wenn sie einseitig somatisch ausgerichtet sind oder ein notwendiges abwarten-des Offenhalten verhindern. Damit führen sie bei Ärzt:innen ebenso wie bei den Betroffenen oft zu einer eingegengten Perspektive, welche sowohl komplexe psychosoziale Faktoren außer Acht lässt und entsprechende Lösungsmöglichkeiten verstellt [438], als auch sich anbahnende abwendbar gefährliche Verläufe vorschnell ausschließt.

Scheinassoziationen und selbsterfüllende Prophezeiungen

Eine Scheinassoziation z. B. von niedrigem Vitamin D-Spiegel und Müdigkeit kann sich ergeben, wenn Ärzt:innen aufgrund entsprechender Überzeugungen bei über Müdigkeit klagenden Patient:innen vermehrt Bestimmungen dieses Laborwerts anfordern; damit werden sich die bekannten Patient:innen mit niedrigem Vitamin D-Spiegel vermehrt aus dieser Gruppe rekrutieren, obwohl die nicht-müden Patientinnen und Patienten genauso häufig einen solchen Befund haben, der jedoch nicht festgestellt wird [139]. Unter den Patient:innen mit so diagnostiziertem „Vitamin D-Mangel“ sind die „Müden“ vermehrt vertreten, da er bei ihnen eher entdeckt wird, nicht jedoch, weil der erniedrigte Spiegel die Müdigkeitsursache ist. Durch die unkritische „Erfahrung“ wird so die Auffassung, die zu selektiver Diagnostik führt, immer wieder bestätigt [439]. Wird dann noch Vitamin D substituiert, kann sich durch Placeboeffekte die Vitamin D-Mangel-Theorie weiter verfestigen, wie dies für latenten Eisenmangel nachgewiesen wurde [132].

Abb. 3: Was tun: Diagnostik negativ, Müdigkeit bleibt?

6 Therapeutisches Vorgehen

6.1 Empfehlung Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere ursächliche Gesundheitsprobleme anzunehmen und zu behandeln sind.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence II	Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
--	------------------------------------	---------------------------------------	--

Literaturhinweis: [35-38]
 Details s. Kapitel 4.2.12, 5.4

6.2 Empfehlung Bei ungeklärter Müdigkeit und/oder Hinweisen auf relevante psychosoziale Belastungen sollen feste Folgetermine angeboten werden.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence III	Ergebnis Konsensverfahren 13 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
--	------------------------------------	--	--

Literaturhinweis: [39]
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>
 Details. Kapitel 5.4

6.3 Empfehlung Bei Substanzabusus/schädlichem Gebrauch, insbesondere von Tabak, Cannabis oder Alkohol soll eine Kurzintervention und ggf. Entwöhnungsbehandlung angeboten werden.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence Ia	Ergebnis Konsensverfahren 12 Ja 0 Nein 1 Enthaltungen Starker Konsens
--	------------------------------------	---------------------------------------	--

Literaturhinweis: [40-43]
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-025.html>
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>
 Details s. Kapitel 6.3

6.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Behandlung potentiell ursächlicher Erkrankungen soll optimiert werden.	A	Ia	12 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [33,44,45] https://www.leitlinien.de/themen/copd https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/ Details s. Kapitel 6.4			

6.5 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
A. Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden und sollen in diesen Fällen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose.	A	Ia-IV	14 Ja 0 Nein 2 Enthaltungen Starker Konsens
Literaturhinweis: [20,46-48] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s. Kapitel 6.1., 6.3, 6.4. und 5.7			
B. Bei ungeklärter Müdigkeit können Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose. Hierbei sind die individuelle Reaktion darauf zu beobachten und ggf. die Maßnahmen anzupassen oder zu beenden.	0	IIa-IV	
C. Bei ME/CFS soll keine körperlichen Aktivierungen auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes angeboten werden. Zu beachten ist die Belastungsintoleranz mit unterschiedlicher Latenz. Eine Verhaltenstherapie kann angeboten werden, insbesondere zur Therapie von Begleitsymptomen.	A		
Literaturhinweis: [20,39], https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 Details s Kapitel 5.4, 5.7 und 6.1, 6.3			

Vorbemerkung

Die Gesamtsicht der Studien (siehe 4.2) ergibt, dass eine eindeutig bestimmbare und direkt behandelbare Ursache, vor allem somatischer Art, bei primär ungeklärter Müdigkeit selten ist. Vielmehr ist neben der Bearbeitung des familiären und weiteren sozialen Kontextes oft eine symptomorientierte Behandlung indiziert. Diese soll von Art und 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.

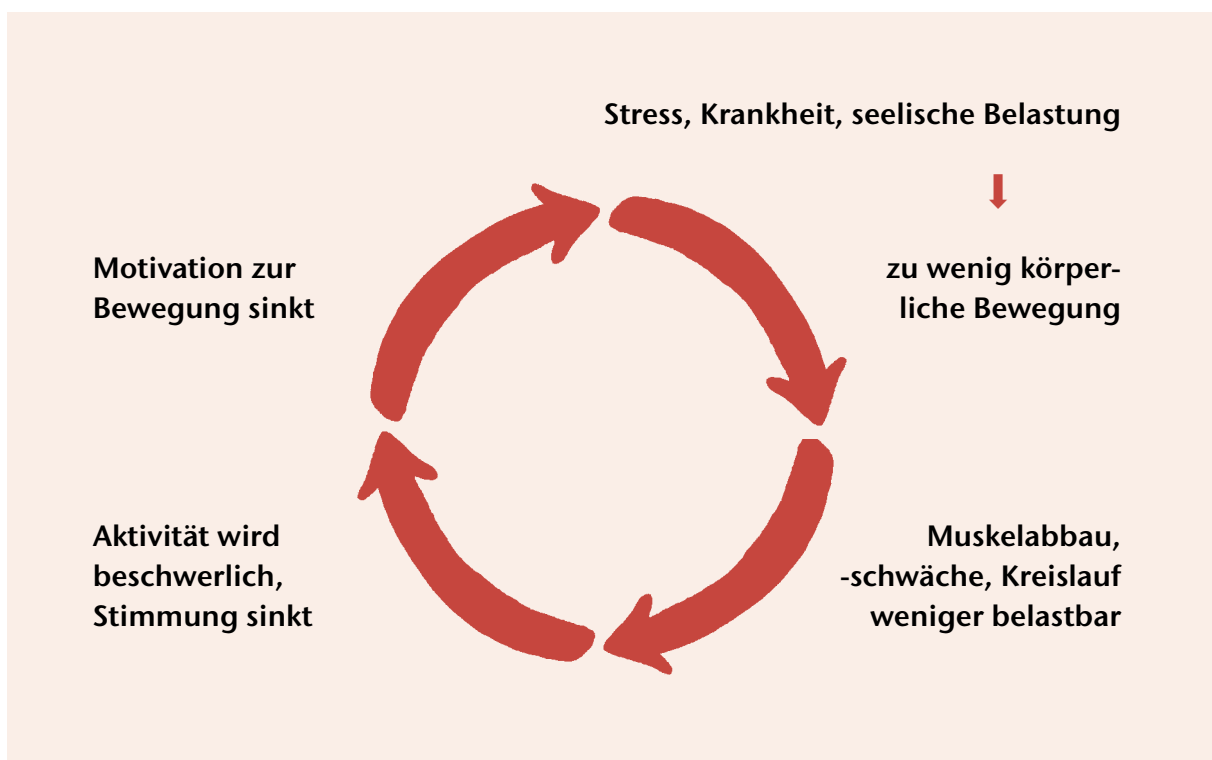
6.1 Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen und Gesundheitsberatung

Aktivierende Maßnahmen haben vor allem das Ziel, einen Kreis zunehmender Dekonditionierung von Müdigkeit, Inaktivität, deren körperlichen Folgen und wiederum Müdigkeit zu verhindern. So ist postuliert worden [440,441], dass bei manchen Menschen z. B. eine virale Infektion und die damit verbundenen Symptome (mangelnde Leistungsfähigkeit, Muskelschmerzen usw.) bestimmte kognitive und Verhaltensänderungen aktivieren. So kann die Erfahrung, eine körperliche Erkrankung zu haben, die sich initial durch körperliche oder psychische Belastung verschlimmert, zu verlängerter Bettruhe und Aktivitätsvermeidung führen. Die sich bald einstellenden physiologischen Sekundärveränderungen durch fehlende Aktivität (Dekonditionierung) bestätigen diese Erfahrungen: Bewegung führt jetzt definitiv zu Beschwerden, die sich durch Ruhe kurzfristig bessern! Damit ist ein Teufelskreis in Gang gekommen, der wiederum zu Ausweichen, Vermeidung, sozialem Rückzug und depressiver Stimmung führt [46]. Aktivierende Maßnahmen sind sowohl bei körperlichen als auch bei psychischen Ursachen von Müdigkeit oft hilfreich (überwiegend T Ib) [182,272,275,276,279,442-450] siehe auch Kapitel 6.4. In Zusammenarbeit mit den Betroffenen sollten im Sinne verhaltenstherapeutischer Überlegungen realistische Aktivitäts-Ziele gesetzt und die Lebensweise entsprechend darauf eingerichtet werden, level of evidence Ia und Ib für Bewegungstherapie bei chronischer Müdigkeit unklarer Genese ohne PEM [451-453]. Zu berücksichtigen ist auch, dass die signifikante Assoziation zwischen selbst berichteter Müdigkeit und geringerer körperlicher Aktivität teilweise durch Covariaten wie Adipositas, Multimedikation und Komorbiditäten erklärt wird [454].

Indiziert sind individuell angepasste aktivierende Maßnahmen bei Vermeidung einer Überforderung der Patient:innen, die in einer Verschlechterung des Befindens und Enttäuschung resultieren können. Bei ME/CFS wird hierbei das Konzept des „energy envelope“ eingesetzt, bei dem ermittelt wird, welcher Umfang von Aktivitäten ohne anhaltende Symptomverschlechterung möglich ist. Dieser Rahmen sollte dann fortlaufend überprüft und ggf. angepasst werden [20,430] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>. Details hierzu sind in Kapitel 5.7

beschrieben. Gleichzeitig müssen die Patienten über den Hintergrund ihrer Müdigkeit aufgeklärt werden; Vorstellungen, die einer Anpassung und Weiterentwicklung der körperlichen Aktivität entgegenstehen, sind zu eruieren und bearbeiten; Faktoren aus dem Umfeld der Betroffenen sind zu nutzen. Eine in diesem Sinne konzipierte Selbsthilfe-Broschüre wirkte sich bei Patient:innen (18-45 Jahre) mit chronischer Müdigkeit (> 6 Monate) positiv auf das Symptom und das seelische Befinden aus [455]. Verhaltenstherapie und körperliche Aktivierung verbesserten gleichermaßen die Beschwerden von hausärztlichen Patient:innen mit unerklärter Müdigkeit. Die Ansprechrate war allerdings bei Patient:innen ohne ME/CFS mit 60 % sehr gut [47].

Abb. 4: Kreislauf in der Entwicklung von Müdigkeit



Bei fortgeschrittenen körperlichen Erkrankungen ist die Evidenz limitiert. Es gibt allerdings auch hier Hinweise auf einen Nutzen von körperlicher Aktivierung und psychosozialen Interventionen [457]. Auch bei der Tabakentwöhnung ist körperliche Aktivierung hilfreich [457], ebenso bei Schlafstörungen [19] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html> und Depression [12] <https://www.leitlinien.de/themen/depression> [279,447,448] sowie funktionellen Körperbeschwerden [39] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-001.html>.

Bei beruflichem Stress oder Schichtarbeit mit verkürzten Erholungspausen sind Interventionen zur Verbesserung der Balance zwischen Be- und Entlastung hilfreich [458,459].

Zur Prävention von Müdigkeit bei Ärztinnen und Ärzten, die in der Intensivmedizin arbeiten, erscheinen geeignet: ausreichend Schlaf, wenig Alkohol, körperliches Training, wenig Nacht-

dienste sowie zum Coping von Müdigkeit u. a.: weniger komplexe Aufgaben [460]. Diese Strategien lassen sich ggf. auch auf andere Berufsgruppen übertragen.

6.2 Medikamentöse Therapie

Die international publizierte Evidenz zu verschiedenen Therapie-Formen bei Müdigkeit unabhängig von einer somatischen oder psychischen Grunderkrankung bezieht sich überwiegend auf ME/CFS oder das CFS ohne PEM als Pflichtkriterium. Da es sich hier um kleine und heterogene Gruppen von Patient:innen mit teils extremer Symptom-Ausprägung handelt, sind diese Ergebnisse nur mit großer Zurückhaltung bei anderen Betroffenen anwendbar.

Keinen positiven Effekt auf ME/CFS hatte das Antidepressivum Fluoxetin [461], lediglich eine gegebenenfalls vorliegende depressive Komorbidität scheint positiv beeinflusst zu werden [453].

Es gibt etliche weitere Studien zur medikamentösen Therapie bei ME/CFS. Keine hat einen überzeugenden Wirknachweis erbracht. Euromene [21] listet solche Therapieversuche auf.

Bei Müdigkeit allgemein – also nicht beschränkt auf ME/CFS – haben medikamentöse Interventionen überwiegend enttäuscht, wobei erhebliche Placeboeffekte beobachtet wurden [462-464], oder sind methodisch unzureichend/inkonsistent [465]. So verbesserte eine Testosterongabe bei leicht erniedrigten Spiegeln nicht die Vitalität [381] und auch Melatonin bewirkte keine relevante Änderung der Tagesschläfrigkeit [466], kann aber bei durch Verhaltensmaßnahmen nicht ausreichend gebesserten Einschlafstörungen hilfreich sein [21].

Die Psychostimulantien Methylphenidat und Modafinil werden in Leitlinien zu folgenden Erkrankungen als gerechtfertigter Therapieversuch bei sonst nicht beeinflussbarer Müdigkeit aufgeführt: Morbus Parkinson [467] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>, Multipler Sklerose [468] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050LG.html> und tumorassoziiertes Müdigkeit [45] <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. 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, weshalb die Leitliniengruppe den Einsatz dieser Substanzen zur Therapie der Müdigkeit kritisch sieht. Pitolisant verbessert die Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patienten. Dem stehen erhebliche Nebenwirkungen und unklare kardiovaskuläre Sicherheit entgegen und die Substanz ist in dieser Indikation in Deutschland derzeit nicht zugelassen [469].

In einer kleinen Kurzzeitstudie besserte ein Phytopräparat (Baldrian, Hopfen, Jujube) bei primärer Insomnie die Schlafqualität und Tagesmüdigkeit [470]. Schlafmittelentzug (Benzodiazepine oder Z-Substanzen) bessert Tagesmüdigkeit- auch bei denjenigen, die nicht komplett abgesetzt haben, wenn auch tendentiell in geringerem Ausmaß [471]. Vermeidung von

Alkohol und Sedativa vor dem Schlafengehen verbessert die Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe [19] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>.

Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität sowie Müdigkeit und allgemeine Leistungsfähigkeit durch i.v. Eisensubstitution bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz und nachgewiesenem Eisenmangel, auch bei normalem Hb-Wert [472,473]. Orale Eisensubstitution verbessert bei ausgeprägtem Eisenmangel ohne Anämie von Ausdauerathlet:innen sowie menstruierenden Frauen mit Müdigkeit die aerobe Leistungsfähigkeit [474-478]. Dabei war teilweise die Verblindung unzureichend [132,134,479]. Aus diesen Studien ergibt sich, dass bei leichtem Eisenmangel ohne Anämie (Ferritin < 50 µg/l) die Substitutionseffekte vermutlich Placebowirkungen sind. Bei Ferritinwerten unter 15 µg/l oder Transferrinsättigung < 20 % profitierten allerdings müde Frauen im gebärfähigen Alter (und damit regelmäßigem menstruellem Blutverlust) von der Substitution in Bezug auf Müdigkeit und allgemeine Leistungsfähigkeit.

Es ist unwahrscheinlich, dass eine Eisensubstitution bei ansonsten gesunden Personen und ohne schweren Eisenmangel oder Anämie 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.

Bei schwangeren Frauen gibt die US Preventive Task Force keine Empfehlung zur Eisensupplementierung bei entsprechendem Mangel ohne Anämie, weil die Daten lediglich eindeutige Verbesserungen bei Blutparametern ergaben, aber keine konsistenten positiven Effekte auf die Gesundheit von Mutter oder Kind [480]. Eisenüberladung dagegen ist potentiell schädlich [481,482].

Bei nachgewiesenem Eisenmangel kann die Substitution durch eine Ernährungsumstellung [595], mit Eisen angereicherten Speisen [483] oder orale Substitution erfolgen, insbesondere falls sich die Mangelursache nicht nachhaltig beheben lässt. Zur Form der Eisensubstitution bei prämenstruellen Frauen gibt es ein Cochrane-Review [484], nach dem eine kontinuierliche Gabe etwas effektiver ist als intermittierende orale Zufuhr. Bei den globalen Empfehlungen zur Eisenversorgung von Frauen im reproduktiven Alter sollten auch soziale Aspekte einfließen [485].

Zunehmend wird eine parenterale Substitution propagiert, zumal etliche Studien ausschließlich diese Therapieform durchführten. Aufgrund des Zulassungsstatus dieser Präparate und Richtlinien zur Arzneimitteltherapie sind folgende Einschränkungen zum Beispiel bei der Verordnung von Eisencarboxymaltose zu beachten (adaptiert aus Fachinformation Ferinject):

- Die laborchemische Blutuntersuchung muss einen Eisenmangel belegen

- Aus Arztsicht sind orale Eisenpräparate für Betroffene ungeeignet bzw. unwirksam. Gründe hierfür können z. B. schlechte Verträglichkeit einer vorangegangenen oralen Eisentherapie, Schluckbeschwerden oder Erkrankungen, die eine adäquate Eisenresorption ausschließen (z. B. entzündliche Grunderkrankungen, Resorptionsstörungen) sein. Ein Therapieversuch mit einem oralen Eisenpräparat muss der Verordnung von Eisencarboxymaltose i. v. dabei nicht zwingend vorausgehen. Zieht die Ärztin oder der Arzt die orale Therapie in Erwägung und kommt zu dem Schluss, dass orales Eisen unwirksam oder aus sonstigen Gründen nicht anwendbar ist, kann man Eisencarboxymaltose auch als Ersttherapie anwenden.
- Entscheidet sich die Ärztin oder der Arzt gegen eine orale Eisentherapie, muss man dies medizinisch begründen können – eine Dokumentation der Begründung ist empfehlenswert. Hierbei sollte auch die Verordnung in Tropfenform in Erwägung gezogen werden, denn bei einer Unverträglichkeit von Tabletten ist häufig der Einsatz von entsprechenden Tropfen erfolgreich.

Wegen zwar seltener, aber potentiell ernster Nebenwirkungen der parenteralen Eisentherapie ist eine sorgfältige Aufklärung der Patientin oder des Patienten und die Einhaltung entsprechender Sicherheitsstandards bei der Durchführung besonders wichtig.

6.3 Verhaltenstherapie

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 [486]. Auch wenn eine (organische oder 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 oder nur noch eine geringere Wirkung mehr entfaltet. Außerdem haben verhaltenstherapeutische Ansätze das Ziel, die Krankheitsbewältigung zu verbessern. Diese Überlegungen sind der Hintergrund für eine in den vergangenen Jahrzehnten entwickelte Gruppe kurzpsychotherapeutischer Verfahren, die bei krankheitsrelevanten Kognitionen ansetzen. Zusammen mit den Betroffenen werden realistische und evaluierbare Ziele gesetzt, um negative Kognitionen allmählich zu überwinden und Teufelskreise zu durchbrechen. Es ist nachgewiesen, dass eine Schulung von Allgemeinärzt:innen im Sinne dieses Ansatzes in verbesserter Versorgungsqualität bei affektiven Störungen resultiert [487-489]. Die Kombination einer Verhaltensberatung plus Aktivierungsprogramm bessert Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit besonders effektiv [448,490] sofern kein ME/CFS mit PEM vorliegt. Bei Schlafstörungen ist eine kognitive Verhaltenstherapie die bevorzugte Option <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html> [253,261,491-494]. Dies kann auch durch medizinisches Fachpersonal oder online erfolgen [495,496] (level of evidence Ia für kognitiv-behaviorale Verfahren bei Teilgruppen mit ME/CFS ohne obligat vorliegende PEM [435,497-501], bei Fibromyalgie [502] <https://www.awmf.org/>

leitlinien/detail/II/145-004.html Ib, sowie bei Schlafstörungen Ia bis IIb) [210] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>.

Auch beim ME/CFS mit PEM kann eine achtsame Verhaltenstherapie wirksam sein [20] www.nice.org.uk/guidance/ng206, ebenso bei somatisch nicht klärbaren Symptomen [503]. Diese Therapieform präjudiziert dabei keine ätiologische Zuordnung, sondern ist primär als Hilfe zur Krankheitsbewältigung auszurichten. Allerdings erwies sich eine kurze kognitiv-behaviorale Behandlung bei Personen mit chronischer Müdigkeit einer psychodynamisch orientierten Behandlung nicht überlegen [504].

Die Berücksichtigung der Besonderheiten im Interaktionsverhalten von Patient:innen mit somatoformen Störungen führt zu therapeutischen Vorteilen und Kostenvorteilen [505].

Studien konnten einen Einfluss von Ernährung und/oder Gewichtsreduktion auf Müdigkeit nachweisen: So besserte bei übergewichtigen Menschen eine DASH-Diät (spezifischer diätetischer Ansatz zum Stopp einer Hypertension) Tagesschläfrigkeit [149], ein multidisziplinäres Gewichtsreduktions-Programm führte zu einer Abnahme von Fatigue [506] und Gewichtsabnahme besserte diese bei OSA [19] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>.

Bei Substanzabusus, insbesondere Tabak-, schädlichem Alkohol- oder Cannabiskonsum [40] sind verschiedene Interventionen wirksam [507]. Hier sei auf die DEGAM-Leitlinie zur Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention [508] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-024.html> und interdisziplinäre Leitlinien zum Tabakkonsum [43] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html> beziehungsweise zu alkoholbezogenen Störungen [42] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html> sowie medikamentenbedingte Störungen [41] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-025.html> verwiesen. In der Hausarztpraxis empfehlen diese Leitlinien zunächst eine Kurzintervention. Wirksam sind zudem motivierende Beratung und ggf. die Einleitung einer Entwöhnungsbehandlung.

Zur Dokumentation eines möglichen Effektes von Akupunktur [509] oder Traditioneller Chinesischer Medizin [510] liegen nur Studien unzureichender Qualität vor, so dass die Leitlinie dazu keine entsprechende Empfehlung ausspricht.

6.4 Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen

Sind keine relevanten Begleiterkrankungen vorhanden, die ebenfalls Müdigkeit auslösen können, hat die Behandlung der somatischen Grunderkrankung zunächst Vorrang. Körperliches Training zur Vermeidung der Dekonditionierungsspirale (Grafik und Erklärung siehe Patientenflyer sowie Kapitel 6.1.) sowie ggf. kognitive Verhaltenstherapie sind generell zu bedenken (s. auch 6.3). Selbstmanagementprogramme sind nur gering wirksam auf das Symptom Müdigkeit [511], allerdings sind die Prinzipien einer gesunden Lebensführung wie ausgewogene

Ernährung und Schlaf sowie Stressbewältigungsstrategien möglicherweise hilfreich [512]. Die Besonderheiten bei ME/CFS sind in Kapitel 5.7 dargestellt.

Diese Leitlinie ist auch bei bekannten chronischen Erkrankungen anzuwenden, die häufig mit Müdigkeit als Begleitsymptom 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, Beeinträchtigung durch Schmerzen oder andere Symptome, nicht erholsamer Schlaf, Folgen von Inaktivität (Dekonditionierung) und Auswirkungen der Therapie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen. Diesbezügliche Zusammenhänge sind in 4.2 und insbesondere 4.2.12 dargestellt.

Auswirkungen einzelner Therapiemaßnahmen sind im Folgenden aufgelistet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Rehabilitationsmaßnahmen mit körperlichem Training [513,514] sowie kurz- und langwirksame Beta₂-Agonisten verbessern die pulmonale Situation sowie die bei Patient:innen mit chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) oft ungewohnte oder belastende Müdigkeit [515-518]. Der Einfluss von Ipratropiumbromid und langwirksamen Betamimetika auf das Symptom Müdigkeit ist aber nur gering und bleibt unter der Schwelle klinischer Relevanz [516,519]. Eine klinische Studie hat allerdings ergeben, dass die genaue und wiederholte Anleitung in der Anwendung der verschiedenen Inhalationsformen und -geräte nicht nur ventilatorische Funktionen verbessert, sondern auch die Empfindung von Müdigkeit und Atemnot verringert [520]. Die Gabe von Sauerstoff ohne nachweisbare Hypoxämie zeigt keine positiven Wirkungen. Integrierte Disease Management-Programme verbessern ebenfalls das Symptom Müdigkeit bei Patient:innen mit COPD [521]. Details sind der 2021 neu herausgegebenen NVL COPD [33] <https://www.leitlinien.de/themen/copd> zu entnehmen.

Herzinsuffizienz

Empfohlen wird die Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Hierzu sei auf die entsprechende NVL Herzinsuffizienz [44] <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> verwiesen. Bei vorbestehender Standardtherapie der Herzinsuffizienz zum Studienzeitpunkt (ACE-Hemmer, Diuretika, Beta-Blocker, Spironolacton, Digitalis) war keine weitere Verbesserung durch eine zusätzliche Weißdorngabe zu erreichen [522]. Die Gabe von Sauerstoff ist ohne nachweislichen Einfluss auf die Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz [523]. Körperliches Training, auch im Rahmen einer Rehabilitation, verbessert die Lebensqualität [263,264,524] und die Prognose. Das gilt auch bei ambulanter Durchführung [525]. Bei Transferrinsättigung <20 % verbessert eine parenterale Eisensubstitution Müdigkeit und allgemeine Leistungsfähigkeit ohne Effekt auf die Mortalität (Details und Literatur s. Kapitel 6.2).

Rheumatoide Arthritis

Erkrankungsmodifizierende antirheumatische biologische Medikamente verbessern moderat die Müdigkeit, möglicherweise durch die Besserung von Entzündung und Schmerz [526-528]. Auch körperliche Aktivität [529] und kognitive Verhaltenstherapie [530,531] scheinen hilfreich zu sein. Ein Cochrane-Review [276] ergab 2013 noch schwache Evidenz (IIa), dass körperliche Aktivität oder psychosoziale Interventionen das Befinden und insbesondere Müdigkeit verbessern, während andere nicht-pharmakologische Interventionen keinen Nutzen erbrachten. Ein aerobes Training hat zumindest kurzfristig einen positiven Effekt [532,533]. In aktuelleren Studien [533-535] verbesserte sich das Symptom Müdigkeit unter körperlichem Training. Auch Dures et al. [536] sowie Shen et al. [531] bestätigten anhand einer qualitativen Erhebung den Nutzen einer kognitiven Verhaltenstherapie bei dieser Patient:innengruppe.

Zerebrale Ischämien

Tagesschläfrigkeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Ereignisse [537]. Bei zerebralen Ischämien kann prämorbid Müdigkeit ein Hinweis auf eine 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 [538]. Weder Antidepressiva noch ein Selbstmanagementprogramm hatten einen signifikanten Einfluss auf die Müdigkeit [539] von Patient:innen nach Apoplex. Kognitive Verhaltenstherapie und körperliches Training können versucht werden [540,541], jedoch besteht keine überzeugende Evidenz für kurative oder präventive nichtmedikamentöse Interventionen gegen die Müdigkeit nach Apoplex [542]. Modafinil besserte das Symptom Müdigkeit in einer kleinen Studie mit 36 Patienten mit Schlaganfall [543] bei denen die Müdigkeit mehr als 3 Monate andauerte, allerdings ist das Medikament für diese Indikation nicht zugelassen und es sind potentielle Nebenwirkungen zu bedenken.

Morbus Parkinson

Es besteht eine Korrelation zwischen Krankheitschwere, Depression und Müdigkeit bei Patient:innen mit M. Parkinson [544]. Zudem können manche Parkinsonmedikamente, insbesondere die Dopamin-Agonisten, eine vermehrte Tagesmüdigkeit mit Schlafattacken verursachen (siehe Fachinformationen). Viele Betroffene erleben Müdigkeit kognitiv, emotional und körperlich [175]. Therapeutisch sollte zunächst geprüft werden, ob die Parkinsonmedikation optimiert werden kann, ggf. auch durch Reduktion von Dopamin-Agonisten. Eine antidepressive Therapie führte trotz Besserung der Stimmungslage zu keiner signifikanten Besserung der Müdigkeit. Auch Elbers et al [545] kommen in ihrer systematischen Übersicht zu dem Ergebnis, dass keine klaren Therapieempfehlungen zur Besserung der Müdigkeit bei M. Parkinson gegeben werden können. Lediglich für Doxepin (Auswirkungen auf tägliches Aktivitätslevel ADL) und Rasagilin (körperlicher Müdigkeitslevel) besteht eine gewisse positive Evidenz.

Andere Medikamente und auch körperliche Trainingsprogramme ergaben keine signifikante Verbesserung [546-548], allenfalls – bei insgesamt kleiner Probandenzahl – eine leichte Verbesserungstendenz der Müdigkeit durch das Training des Argentinischen Tangos [549]. Möglicherweise ist die zusätzliche Gabe von Methylphenidat wirksam bei der Behandlung der Parkinson-bedingten Müdigkeit [550], jedoch ist die Studienlage zu dürftig für eine Empfehlung; zudem ist das Risiko eines Missbrauchs und von Dysregulationen im dopaminergen System möglich [551]. Eine Nutzenbewertung von Modafinil zur Behandlung exzessiver Tagesmüdigkeit bei Parkinson ist ebenfalls zurzeit nicht möglich. Zudem ist Modafinil in Deutschland nur bei der Narkolepsie zugelassen [550,552,553].

Amyotrophische Lateralsklerose

Insgesamt ist die Evidenz für pharmakologische und nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen gegen Müdigkeit bei amyotrophischer Lateralsklerose gering [554,555].

Multiple Sklerose

Müdigkeit ist eine der häufigsten Beschwerden bei Multipler Sklerose (MS), jedoch zeigt die schwache Korrelation verschiedener Müdigkeitsskalen bei MS die Schwierigkeit quantitativer Müdigkeitsmessungen [556]. Immunmodulierende Therapie hat nicht nur einen Effekt auf die entzündlichen Prozesse, sondern auch auf die MS-begleitende Müdigkeit [557]. Unklar ist der Nutzen von Ergotherapie, während psychologische Interventionen wohl nutzbringend sind [558,559]. Neuere Untersuchungen ergaben eine deutliche Verbesserung der Müdigkeit und auch weiterer gesundheitsbezogener Parameter durch pragmatische Bewegungsprogramme [446,560-563]. Ursache könnte u.a. eine energieschonendere Gangart sein durch entsprechendes Training der MS Erkrankten [564]. Auch ein Energie-Konservierungs-Management (vor allem Priorisierung, Einstufung und Tempo der Durchführung) verbesserte die Müdigkeit und begleitende Symptome bei MS [565]. Während pharmakologische Behandlungen keine oder allenfalls eine begrenzte positive Wirkung auf Müdigkeit zu haben scheinen [558,566], hat sich Bewegung als wirksame nichtpharmakologische Behandlungsoption erwiesen, die sowohl sicher ist als auch zahlreiche positive Wirkungen bei dieser Patient:innengruppe hervorruft [567]. Eine Meta-Analyse zum Einfluss des körperlichen Trainings auf Verbesserung der Müdigkeit bei Menschen mit Multipler Sklerose ergab einen moderaten bis starken Effekt durch ein Ausdauertraining und einen moderaten Effekt durch ein Krafttraining [568].

Tumorerkrankungen

Müdigkeit bei Tumorerkrankungen ist häufig mit anderen Symptomen assoziiert. Die Vielzahl der möglichen ursächlichen Faktoren 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 der Betroffenen (aktive Behandlungsphase, Nachbeobachtung, Lebensende) [569]. Eine Übersicht geben die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks und National Cancer Institute [570] die ESMO-Guideline [571] sowie die deutsche Leitlinie zur supportiven Tumortherapie [45] <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> und zur psychoonkologischen Betreuung [572] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-051OL.html>. Rund zwei Jahre nach der Tumordiagnose fühlten sich 58 % (insbesondere die Älteren) nicht gut informiert, 41 % wurden nie von ihren Ärzten zur Erschöpfung befragt, nur 13 % der Patient:innen mit schwerer Müdigkeit erhielten ein umfangreicheres Müdigkeitsassessment. Die häufigsten (68 %) Therapieempfehlungen bei 2508 Tumorpatient:innen waren körperliches Training bzw. reguläre körperliche Aktivität. Psychologische Unterstützung wurde selten gewährt (13 %) [573].

Laut der ESMO Guideline kann körperliches Training bei nichtkachektischen Patient:innen mit oder nach Krebs empfohlen werden. Körperliches Training mittlerer Intensität, Ausdauertraining und funktionelles Krafttraining werden für Patienten mit krebsassoziierter Müdigkeit empfohlen.

Körperliche Aktivitäten wie Gehen, Ergometertraining zu Hause und Krafttraining werden zur Verringerung der Müdigkeit und zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen. Je nach Krebsart, Stadium, Therapieart und -zeitpunkt sollte ein körperliches Trainingsprogramm individuell mit Hilfe von Screenings und Assessments kontinuierlich angepasst werden. Absolute und relative Kontraindikationen für körperliches Training bei Tumorerkrankten mit Müdigkeit müssen berücksichtigt werden [574]. Körperliches (aerobes) Training, aber auch ein standardisiertes Yogaprogramm [575] besserten das Symptom Müdigkeit während und nach der Therapie [275,576], insbesondere bei Frauen mit Brustkrebs und bei Männern mit Prostatakrebs. Bei Prostatakrebs reduzierte vor allem körperliches Training [577], aber auch Schulung und kognitive Verhaltenstherapie die Müdigkeit [578]. Die Vorteile der Übungsprogramme hielten jedoch nur 3-6 Monate an im Vergleich zur Kontrollgruppe [579]. In einer kleineren Studie führte kognitive Verhaltenstherapie, begonnen bereits während der kurativen Tumorbehandlung, zu einer Besserung der Müdigkeit, unabhängig von der körperlichen Aktivitätssteigerung [275,580]. Unklar ist die Wirksamkeit von Neurofeedback bei tumorbedingter Müdigkeit [581]. Wegen negativer Mortalitätseffekte von Wachstumsfaktoren für die Hämatopoese (Erythropoietin) ist belastende Müdigkeit als solche keine rechtfertigende Indikation [582], zudem ist es ein off-label-use. Für einen Therapieversuch mit Methylphenidat nach Ausschöpfen kausaler Maßnahmen gibt es wegen widersprüchlicher Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt keine evidenzbasierte Grundlage [583-585], auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Modafinil ist ungenügend evaluiert. In palliativer Situation ist ein Therapieversuch mit Methylphenidat, Modafinil oder einem Kortikosteroid jedoch möglich [465], S3-Palliativmedizin 2020, NCCN Cancer-related fatigue 2020 [586] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/128-001OL.html>, bleibt aber lediglich ein „begründeter Therapieversuch“ und stellt einen off-label-use des Medikamentes dar.

Zusammenfassend können Bewegungstraining [587], kognitive Verhaltenstherapie und psychologische Interventionen die tumorbezogene Müdigkeit moderat bessern, Medikamente wie Modafinil – in Deutschland dafür nicht zugelassen – allenfalls sehr gering [588]. Eine web-basierte kurzzeitige Unterstützung kann bei Tumorpatienten möglicherweise bei der Bewältigung psychosozialer und lebensstilbezogener Aspekte helfen und das Symptom Müdigkeit lindern [589].

Sonstige chronische Erkrankungen

Ein Cochrane Report [278] fand für HIV-Kranke keine sichere Evidenz für Interventionsmaßnahmen zur Besserung des Symptoms Müdigkeit. Bei dementen Patienten beeinträchtigt Müdigkeit neben Schwindel und Sehstörungen die selbsteingeschätzte gesundheitliche Situation [590], verursacht u. a. durch eine behandelbare ursächliche Depression, Schlafstörung, Schlafapnoe, Anämie oder Tumorerkrankung.

6.5 Schlussbemerkung

Folgende Hilfen stehen den Nutzerinnen und Nutzer dieser Leitlinie unter [DEGAM-Leitlinie „Müdigkeit“](#) zur Verfügung. Die Form des Patientenbriefes wurde gewählt, um auch etwas komplexere Anleitungen zu Verhaltensänderungen ausführen zu können:

- eine allgemeine Patienteninformation
- ein Patientenfragebogen zur Anamnesehilfe
- ein Patientenbrief zur Aktivierung
- ein Patientenbrief und ein Infozept zur Entspannung und Entlastung

Wenn die unter Kapitel 6 genannten Maßnahmen zu keiner Besserung führen, ist ein Überdenken der bisherigen Diagnostik und Therapie indiziert.

7 Literatur

1. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence; 2009 [Stand: 06.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
2. Buchberger B, Elm E von, Gartlehner G, Huppertz H, Antes G, Wasem J et al. Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(12):1432–8. doi: 10.1007/s00103-014-2065-6.
3. Nijrolder I, Leone SS, van der Horst HE. Explaining fatigue: An examination of patient causal attributions and their (in)congruence with family doctors' initial causal attributions. Eur J Gen Pract 2015; 21(3):164–9. doi: 10.3109/13814788.2015.1055556.
4. Griggs R, Bradley W. Approach to the patient with neuromuscular disease. Harrison's principles of internal medicine 1994.
5. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 1995; 152(9):1423–33.
6. Stadje R. Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit: [Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg; 2015.
7. Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. J Gen Intern Med 1992; 7(3):276–86. doi: 10.1007/BF02598083.
8. 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; 44(386):413–6.
9. 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; 7(2):170–3. doi: 10.1007/BF02598007.
10. Spitzer D. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Karlsruhe: Pfizer Products Inc.; 1996.
11. 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; 12(7):439–45. doi: 10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x.
12. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DG-PPN). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage; 2015 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.depression.versorgungleitlinien.de/>.
13. 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; 333(7568):575. doi: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
14. Stewart D, Abbey S, Meana M, Boydell KM. What makes women tired? A community sample. J Womens Health 1998; 7(1):69–76. doi: 10.1089/jwh.1998.7.69.
15. Wiesmüller GA. Diagnostische Strategien zum Umgang mit dem Sick Building Syndrom (SBS). Allergologie 1998; 21(5):220–35.
16. Basner M, McGuire S. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Effects on Sleep. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(3). doi: 10.3390/ijerph15030519.
17. Techera U, Hallowell M, Stambaugh N, Littlejohn R. Causes and Consequences of Occupational Fatigue: Meta-Analysis and Systems Model. J Occup Environ Med 2016; 58(10):961–73. doi: 10.1097/JOM.0000000000000837.

- 18.** Sakellaris I, Saraga D, Mandin C, Kluizenaar Y de, Fossati S, Spinazzè A et al. Association of subjective health symptoms with indoor air quality in European office buildings: The OFFICAIR project. *Indoor Air* 2021; 31(2):426–39. doi: 10.1111/ina.12749.
- 19.** Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“; 2017 [Stand: 01.01.21]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>.
- 20.** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/ chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; 2021 [Stand: 01.01.21]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>.
- 21.** Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5). doi: 10.3390/medicina57050510.
- 22.** Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S1-Leitlinie Post-COVID/ Long-COVID; 2021 [Stand: 01.01.21]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf.
- 23.** Shephard EA, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: large primary care case-control studies using electronic records. *Br J Gen Pract* 2016; 66(644):e182-8. doi: 10.3399/bjgp16X683989.
- 24.** 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; 32(8):663–6.
- 25.** Clark MR, Katon W, Russo J, Kith P, Sintay M, Buchwald D. Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2 1/2-year follow-up study. *Am J Med* 1995; 98(2):187–95. doi: 10.1016/S0002-9343(99)80403-3.
- 26.** 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; 59(561):e101-9. doi: 10.3399/bjgp09X420329.
- 27.** Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners. Chronic Fatigue Syndrome Report of a joint working group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists, and General Practitioners. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1996.
- 28.** Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA* 1988; 260(7):929–34.
- 29.** Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ* 1993; 307(6896):103–6. doi: 10.1136/bmj.307.6896.103.
- 30.** Salazar AE, Hermogenes PW, Yens DP. Incidence of hepatitis C in patients with chronic elevations of aminotransferases. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9(3):157–61.
- 31.** Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis: S2k-Leitlinie; 2016 [Stand: 03.01.21]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html>.
- 32.** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); 2018 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>.
- 33.** Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie COPD: Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1; 2021 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.

- 34.** Galle J, Floege J. Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Nephrologie. *Internist (Berl)* 2017; 58(6):568–74. doi: 10.1007/s00108-017-0248-6.
- 35.** Hulme K, Little P, Burrows A, Julia A, Moss-Morris R. Subacute fatigue in primary care - two sides of the story. *Br J Health Psychol* 2019; 24(2):419–42. doi: 10.1111/bjhp.12361.
- 36.** Wilson J, Morgan S, Magin PJ, van Driel ML. Fatigue—a rational approach to investigation. *Aust Fam Physician* 2014; 43(7):457–61.
- 37.** Abholz H. Der “Leistungsknick” - Bericht über den ungewöhnlichen Verlauf eines Qualitätszirkels. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1994; 70:268–9.
- 38.** Manu P, Matthews DA, Lane TJ. The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. *Archives of internal medicine* 1988; 148(10):2213–7.
- 39.** Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM). S3 Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“; 2018 [Stand: 01.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001I_S3_Funktionelle_Koerperbeschwerden_2018-11.pdf.
- 40.** Goodhines PA, Gellis LA, Ansell EB, Park A. Cannabis and alcohol use for sleep aid: A daily diary investigation. *Health Psychol* 2019; 38(11):1036–47. doi: 10.1037/hea0000765.
- 41.** Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen: 1. Auflage, Version 1.1; 2020 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-025.html>.
- 42.** Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN). S3 Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen”; 2020 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001I_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf.
- 43.** Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht). S3-Leitlinie “Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung”; 2021 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006I_S3_Rauchen-_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf.
- 44.** Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) et al. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage; 2019 [Stand: 10.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
- 45.** Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; 2020 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.
- 46.** Hulme K, Hudson JL, Rojczyk P, Little P, Moss-Morris R. Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. *J Psychosom Res* 2017; 99:120–9. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.013.
- 47.** 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; 34(1):37–49. doi: 10.1017/s0033291703001247.
- 48.** Wormgoor MEA, Rodenburg SC. The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. *J Transl Med* 2021; 19(1):1. doi: 10.1186/s12967-020-02683-4.

49. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46(2):92–7. doi: 10.1136/jech.46.2.92.
50. Berrios GE. Feelings of fatigue and psychopathology: A conceptual history. *Compr Psychiatry* 1990; 31(2):140–51. doi: 10.1016/0010-440x(90)90018-n.
51. Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiologic reviews* 1995; 17(1):139–51. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036170>.
52. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
53. WONCA Working Party: International Classification (WICC). ICPC-2 – Deutsch International Classification of Primary Care [Stand: 07.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.globalfamilydoctor.com/groups/WorkingParties/wicc.aspx>.
54. 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; 54(11):827–33. doi: 10.1136/jech.54.11.827.
55. Elnegaard S, Andersen RS, Pedersen AF, Larsen PV, Sondergaard J, Rasmussen S et al. Self-reported symptoms and healthcare seeking in the general population –exploring qThe Symptom Iceberg\textbackslashashd q. *BMC Public Health* 2015; 15(1):685. doi: 10.1186/s12889-015-2034-5.
56. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health* 2017; 17(1):654. doi: 10.1186/s12889-017-4623-y.
57. Taloyan M, Leineweber C, Hyde M, Westerlund H. Self-rated health amongst male and female employees in Sweden: a nationally representative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88(7):849–59. doi: 10.1007/s00420-014-1014-x.
58. Lauche R, Hall H, Adams J, Steel A, Broom A, Sibbritt D. Health-care utilisation amongst pregnant women who experience sleeping problems and/or tiredness or fatigue: secondary analysis of a cross-sectional survey of 1835 pregnant women. *Sleep Breath* 2016; 20(1):355–62. doi: 10.1007/s11325-015-1250-7.
59. Krabbe PFM, van Asselt, Antoinette D I, Selivanova A, Jabrayilov R, Vermeulen KM. Patient-Centered Item Selection for a New Preference-Based Generic Health Status Instrument: CS-Base. *Value Health* 2019; 22(4):467–73. doi: 10.1016/j.jval.2018.12.006.
60. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018; 64(11):832–40.
61. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1972; 22(118):297–309.
62. Paskins Z, Sanders T, Croft PR, Green J, McKinley R, Hassell AB. Non-disclosure of symptoms in primary care: an observational study. *Fam Pract* 2018; 35(6):706–11. doi: 10.1093/fampra/cmz023.
63. Jacobson RP, Kang D, Houck J. Can Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS) measures accurately enhance understanding of acceptable symptoms and functioning in primary care? *J Patient Rep Outcomes* 2020; 4(1):39. doi: 10.1186/s41687-020-00206-9.
64. Hinami K, Smith J, Deamant CD, Kee R, Garcia D, Trick WE. Health perceptions and symptom burden in primary care: measuring health using audio computer-assisted self-interviews. *Qual Life Res* 2015; 24(7):1575–83. doi: 10.1007/s11136-014-0884-4.
65. 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; 36(1):65–74. doi: 10.1016/S0738-3991(98)00088-3.

66. Morrison JD. Fatigue as a presenting complaint in family practice. *J Fam Pract* 1980; 10(5):795–801.
67. Kenter EG, Okkes IM. Prevalentie en behandeling van vermoeide patiënten in de huisartspraktijk; gegevens uit het transitieproject [Patients with fatigue in family practice: prevalence and treatment]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1999; 143(15):796–801.
68. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract* 2002; 51(1):31–6.
69. 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; 20(4):434–40. doi: 10.1093/famp/ra/cmg418.
70. Hoofs H, Jansen NWH, Jansen MWJ, Kant IJ. The trait and occasion components of fatigue and their association with sickness absence. *J Psychosom Res* 2017; 102:54–60. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.09.007.
71. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2003:205–9.
72. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. One-year outcome of unexplained fatigue syndromes in primary care: results from an international study. *Psychol Med* 2003; 33(5):857–66. doi: 10.1017/s0033291703007566.
73. Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bösner S et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2016; 17(1):147. doi: 10.1186/s12875-016-0545-5.
74. 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; 61(582):e1-11. doi: 10.3399/bjgp11X548910.
75. Klemenc-Ketis Z, Krizmaric M, Kersnik J. Age- and gender-specific prevalence of self-reported symptoms in adults. *Central European journal of public health* 2013; 21(3):160–4.
76. Nicholson K, Stewart M, Thind A. Examining the symptom of fatigue in primary care: a comparative study using electronic medical records. *J Innov Health Inform* 2015; 22(1):235–43. doi: 10.14236/jhi.v22i1.91.
77. Bhalla MC, Wilber ST, Stiffler KA, Ondrejka JE, Gerson LW. Weakness and fatigue in older ED patients in the United States. *Am J Emerg Med* 2014; 32(11):1395–8. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.027.
78. Bultmann U, Nielsen MBD, Madsen IEH, Burr H, Rugulies R. Sleep disturbances and fatigue: independent predictors of sickness absence? A prospective study among 6538 employees. *Eur J Public Health* 2013; 23(1):123–8. doi: 10.1093/eurpub/ckr207.
79. Haller H. Somatoforme Störungen und medizinisch unerklärbare Symptome in der Primärversorgung: Systematischer Review und Metaanalyse der Prävalenzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2015; 112(16):279–88.
80. Quinn K, Herman M, Lin D, Supapol W, Worster A. Common Diagnoses and Outcomes in Elderly Patients Who Present to the Emergency Department with Non-Specific Complaints. *CJEM* 2015; 17(5):516–22. doi: 10.1017/cem.2015.35.
81. Carr MJ, Ashcroft DM, White PD, Kapur N, Webb RT. Prevalence of comorbid mental and physical illnesses and risks for self-harm and premature death among primary care patients diagnosed with fatigue syndromes. *Psychol Med* 2020; 50(7):1156–63. doi: 10.1017/S0033291719001065.
82. Kalra S, Sahay R. A LEMON a Day Keeps Fatigue Away - The ABCDE of Fatigue. *Eur Endocrinol* 2018; 14(1):15–6. doi: 10.17925/EE.2018.14.1.15.
83. David AS. Postviral fatigue syndrome and psychiatry. *Br Med Bull* 1991; 47(4):966–88. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072524.
84. McBeth J, Tomenson B, Chew-Graham CA, Macfarlane GJ, Jackson J, Littlewood A et al. Common and unique associated factors for medically unexplained chronic widespread pain and chronic fatigue. *J Psychosom Res* 2015; 79(6):484–91. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.10.004.

- 85.** Castellini G, Pecchioli S, Cricelli I, Mazzoleni F, Cricelli C, Ricca V et al. How to early recognize mood disorders in primary care: A nationwide, population-based, cohort study. *Eur Psychiatry* 2016; 37:63–9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.003.
- 86.** 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; 26(6):1197–209. doi: 10.1017/s0033291700035923.
- 87.** 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; 29(4):863–8. doi: 10.1017/s0033291799008697.
- 88.** Bélanger L, Ladouceur R, Morin CM. Generalized anxiety disorder and health care use. *Can Fam Physician* 2005; 51(10):1363.
- 89.** MacKean PR, Stewart M, Maddocks HL. Psychosocial diagnoses occurring after patients present with fatigue. *Can Fam Physician* 2016; 62(8):e465–e472. Verfügbar unter: <https://www.cfp.ca/content/62/8/e465>.
- 90.** Kang S-G, Song S-W, Kim S-H, Kang Y-J, Kim Y-R, Eun Y. Fatigue and Mental Status of Caregivers of Severely Chronically Ill Patients. *Pain Res Manag* 2020; 2020:6372857. doi: 10.1155/2020/6372857.
- 91.** D’Ettorre G, Pellicani V, Caroli A, Greco M. Shift work sleep disorder and job stress in shift nurses: implications for preventive interventions. *Med Lav* 2020; 111(3):195–202. doi: 10.23749/mdl.v111i3.9197.
- 92.** Petrovsky DV, Hirschman KB, Varrasse McPhillips M, Sefcik JS, Hanlon AL, Huang L et al. Predictors of change over time in subjective daytime sleepiness among older adult recipients of long-term services and supports. *Int Psychogeriatr* 2020; 32(7):849–61. doi: 10.1017/S1041610220000782.
- 93.** Giallo R, Gartland D, Woolhouse H, Brown S. „I didn’t know it was possible to feel that tired“: exploring the complex bidirectional associations between maternal depressive symptoms and fatigue in a prospective pregnancy cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19(1):25–34. doi: 10.1007/s00737-014-0494-8.
- 94.** Tylee A, Gastpar M, Lépine 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; 14(3):153–65.
- 95.** Smith GR, Monson RA, Ray DC. Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. *Archives of internal medicine* 1986; 146(1):69–72.
- 96.** Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wright D, Pawlikowska T, Wallace P. Postinfectious fatigue: prospective cohort study in primary care. *Lancet* 1995; 345(8961):1333–8. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92537-6.
- 97.** 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; 84(1):1–5. doi: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb01410.x.
- 98.** 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; 29(4):855–61. doi: 10.1017/s0033291799008582.
- 99.** 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; 66(3):330–5. doi: 10.1097/01.psy.0000124757.10167.b1.
- 100.** Gidding LG, Spigt MG, Dinant G-J. Patients with psychological ICD-10 codes in primary care; a case-control study investigating the decade before presenting with problems. *Eur J Gen Pract* 2017; 23(1):217–24. doi: 10.1080/13814788.2017.1359536.
- 101.** Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med* 1986; 15(1):74–81. doi: 10.1016/0091-7435(86)90037-x.

- 102.** Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med* 1997; 27(2):343–53. doi: 10.1017/s0033291796004357.
- 103.** 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; 35(2):468–76. doi: 10.1093/ije/dyi265.
- 104.** Waal MWM de, Arnold IA, Spinhoven P, Eekhof JAH, van Hemert AM. The reporting of specific physical symptoms for mental distress in general practice. *J Psychosom Res* 2005; 59(2):89–95. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.02.011.
- 105.** 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; 20(4):529–34. doi: 10.3346/jkms.2005.20.4.529.
- 106.** Kitai E, Blumberg G, Levy D, Golan-Cohen A, Vinker S. Fatigue as a first-time presenting symptom: management by family doctors and one year follow-up. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2012; 14(9):555–9.
- 107.** Hausärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Angst: DEGAM-Praxisempfehlung; 2016 [Stand: 07.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-Praxisempfehlungen/Hausaerztliche%20Versorgung%20von%20Patientinnen%20und%20Patienten%20mit%20Angst/DEGAM-PE_Hausaerztliche%20Versorgung%20von%20Patientinnen%20und%20Patienten%20mit%20Angst_27-10-2017.pdf.
- 108.** Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of 'chronic active Epstein-Barr virus infection' in a general medical practice. *JAMA* 1987; 257(17):2303–7.
- 109.** 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; 87(9):1449–55. doi: 10.2105/ajph.87.9.1449.
- 110.** 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. *Archives of internal medicine* 1993; 153(24):2759–65.
- 111.** 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; 123(2):81–8. doi: 10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00001.
- 112.** Jerrett WA. Lethargy in general practice. *Practitioner* 1981; 225(1355):731–7.
- 113.** McDonald E, David AS, Pelosi AJ, Mann AH. Chronic fatigue in primary care attenders. *Psychol Med* 1993; 23(4):987–98. doi: 10.1017/s0033291700026453.
- 114.** Sugarman JR, Berg AO. Evaluation of fatigue in a family practice. *J Fam Pract* 1984; 19(5):643–7.
- 115.** Månsson J, Marklund B, Bengtsson C, Fridlund B. Evaluation of an educational programme for the early detection of cancer. *Patient Educ Couns* 1999; 37(3):231–42. doi: 10.1016/s0738-3991(99)00028-2.
- 116.** Peeters MCM, Dirven L, Koekoek JAF, Gortmaker EG, Fritz L, Vos MJ et al. Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. *J Neurooncol* 2020; 146(2):293–301. doi: 10.1007/s11060-019-03373-y.
- 117.** 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; 299(5):313–8. doi: 10.1097/00000441-199005000-00005.
- 118.** Valdini AF, Steinhardt S, Valicenti J, Jaffe A. A one-year follow-up of fatigued patients. *J Fam Pract* 1988; 26(1):33–8.
- 119.** Morgan S, Henderson KM, Tapley A, Thomson A, Wilson J, Scott J et al. Investigation of fatigue by Australian general practice registrars: a cross-sectional study. *J Prim Health Care* 2015; 7(2):109–16.
- 120.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31(12):1623–49. doi: 10.1016/j.

annonc.2020.09.010.

- 121.** May L, Franks P, Jerant A, Fenton J. Watchful Waiting Strategy May Reduce Low-Value Diagnostic Testing. *J Am Board Fam Med* 2016; 29(6):710–7. doi: 10.3122/jabfm.2016.06.160056.
- 122.** Lennartsson J, Bengtsson C, Hallberg L, Tibblin E. Characteristics of anaemic women. The population study of women in Göteborg 1968-1969. *Scand J Haematol* 1979; 22(1):17–24. doi: 10.1111/j.1600-0609.1979.tb00395.x.
- 123.** Wood MM, Elwood PC. Symptoms of iron deficiency anaemia. A community survey. *Br J Prev Soc Med* 1966; 20(3):117–21. doi: 10.1136/jech.20.3.117.
- 124.** Elwood PC, Waters WE, Greene W, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level. *Journal of Chronic Diseases* 1969; 21(9-10):615–28. doi: 10.1016/0021-9681(69)90034-4.
- 125.** Knottnerus JA, Knipschild PG, van Wersch JW, Sijstermanns AHJ. Unexplained Fatigue and Hemoglobin: A Primary Care Study. *Can Fam Physician* 1986; 32:1601–4.
- 126.** Savage D, Lindenbaum J. Relapses after interruption of cyanocobalamin therapy in patients with pernicious anemia. *Am J Med* 1983; 74(5):765–72. doi: 10.1016/0002-9343(83)91064-1.
- 127.** Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001; 131(2S-2):676S-688S; discussion 688S-690S. doi: 10.1093/jn/131.2.676S.
- 128.** Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 2010; 55(3):548–59. doi: 10.1007/s10620-009-1108-6.
- 129.** Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Cornuz J, Tissot J-D et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2012; 10:8. doi: 10.1186/1741-7015-10-8.
- 130.** BEUTLER E, LARSH SE, GURNEY CW. Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med* 1960; 52:378–94. doi: 10.7326/0003-4819-52-2-378.
- 131.** Morrow JJ, Dagg JH, Goldberg A. A controlled trial of iron therapy in sideropenia. *Scott Med J* 1968; 13(3):79–83.
- 132.** 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; 20(4):337–42. doi: 10.1080/07315724.2001.10719054.
- 133.** 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. doi: 10.1023/a:1008978114650.
- 134.** Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7399):1124. doi: 10.1136/bmj.326.7399.1124.
- 135.** Ballin A, Berar M, Rubinstein U, Kleter Y, Hershkovitz A, Meytes D. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146(7):803–5. doi: 10.1001/archpedi.1992.02160190035015.
- 136.** Månsson 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; 23(1):28–33. doi: 10.1080/02813430510018428.
- 137.** Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault M-C, Bertrais S, Galan P, Favier A et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(9):1169–75. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601669.
- 138.** Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):778–87. doi: 10.1093/ajcn/85.3.778.

- 139.** Merlo C, Trummel M, Essig S, Zeller A. Vitamin D Deficiency in Unselected Patients from Swiss Primary Care: A Cross-Sectional Study in Two Seasons. *PLoS One* 2015; 10(9):e0138613. doi: 10.1371/journal.pone.0138613.
- 140.** Fletcher AJ. Proceedings: A multi-centre study of potassium deficiency in the elderly. *Scott Med J* 1974; 19(3):142–3. doi: 10.1177/003693307401900313.
- 141.** Peng J-K, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2019; 33(1):24–36. doi: 10.1177/0269216318807051.
- 142.** Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318(7177):164–7. doi: 10.1136/bmj.318.7177.164.
- 143.** 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; 15(4):407–13. doi: 10.1097/00042737-200304000-00012.
- 144.** Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2472–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00244.x.
- 145.** van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010; 303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
- 146.** Sjödin A, Hellström F, Sehlstedt E, Svensson M, Burén J. Effects of a Ketogenic Diet on Muscle Fatigue in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients* 2020; 12(4). doi: 10.3390/nu12040955.
- 147.** Almeneessier AS, BaHammam AA, Olaish AH, Pandi-Perumal SR, Manzar MD, BaHammam AS. Effects of Diurnal Intermittent Fasting on Daytime Sleepiness Reflected by EEG Absolute Power. *J Clin Neurophysiol* 2019; 36(3):213–9. doi: 10.1097/WNP.0000000000000569.
- 148.** Almeneessier AS, BaHammam AS. How does diurnal intermittent fasting impact sleep, daytime sleepiness, and markers of the biological clock? Current insights. *Nat Sci Sleep* 2018; 10:439–52. doi: 10.2147/NSS.S165637.
- 149.** Pahlavani N, Khayatadeh SS, Banazadeh V, Bagherniya M, Tayefi M, Eslami S et al. Adherence to a Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)-Style in Relation to Daytime Sleepiness. *Nat Sci Sleep* 2020; 12:325–32. doi: 10.2147/NSS.S246991.
- 150.** 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. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1998; 173:475–81. doi: 10.1192/bjp.173.6.475.
- 151.** Magnus P, Gunnes N, Tveito K, Bakken IJ, Ghaderi S, Stoltenberg C et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine* 2015; 33(46):6173–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.018.
- 152.** Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16(6):712–23. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00026-8.
- 153.** Reukers DFM, van Jaarsveld, Cornelia H M, Knoop H, Bleeker-Rovers CP, Akkermans R, Grauw W de et al. Explaining the long-term impact of chronic Q fever and Q fever fatigue syndrome on psychosocial functioning: A comparison with diabetes and the general population. *J Psychosom Res* 2019; 121:37–45. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.03.185.
- 154.** van Loenhout JAF, van Tiel HHMM, van den Heuvel J, Vercoulen JH, Bor H, van der Velden K et al. Serious long-term health consequences of Q-fever and Legionnaires' disease. *The Journal of infection* 2014; 68(6):527–33. doi: 10.1016/j.jinf.2014.01.004.

- 155.** Hanevik K, Wensaas K-A, Rortveit G, Eide GE, Morch K, Langeland N. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2014; 59(10):1394–400. doi: 10.1093/cid/ciu629.
- 156.** Hunskaar GS, Bjorvatn B, Wensaas K-A, Hanevik K, Eide GE, Langeland N et al. Excessive daytime sleepiness, sleep need and insomnia 3 years after Giardia infection: a cohort study. *Sleep Health* 2016; 2(2):154–8. doi: 10.1016/j.sleh.2016.03.005.
- 157.** Litleskare S, Rortveit G, Eide GE, Emberland KE, Hanevik K, Langeland N et al. Quality of life and its association with irritable bowel syndrome and fatigue ten years after giardiasis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(5):e13559. doi: 10.1111/nmo.13559.
- 158.** Payne BAI, Hateley CL, Ong ELC, Premchand N, Schmid ML, Schwab U et al. HIV-associated fatigue in the era of highly active antiretroviral therapy: novel biological mechanisms? *HIV Med* 2013; 14(4):247–51. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01050.x.
- 159.** Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, Leung C-M, Ma RCW, Kong APS et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Archives of internal medicine* 2009; 169(22):2142–7. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384.
- 160.** Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27(4):626–31. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- 161.** Thortveit ET, Lorentzen ÅR, Ljøstad U, Mygland Å. Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks. *Ticks Tick Borne Dis* 2019; 10(1):156–61. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.09.012.
- 162.** Eliassen KE, Hjetland R, Reiso H, Lindbæk M, Tschudi-Madsen H. Symptom load and general function among patients with erythema migrans: a prospective study with a 1-year follow-up after antibiotic treatment in Norwegian general practice. *Scand J Prim Health Care* 2017; 35(1):75–83. doi: 10.1080/02813432.2017.1288812.
- 163.** Rauer S, Kastenbauer S. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neuroborreliose; 2018 [Stand: 10.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>.
- 164.** Hashem MD, Nallagangula A, Nalamalapu S, Nunna K, Nausran U, Robinson KA et al. Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge. *Crit Care* 2016; 20(1):345. doi: 10.1186/s13054-016-1516-x.
- 165.** Langerud AK, Rustøen T, Småstuen MC, Kongsgaard U, Stubhaug A. Intensive care survivor-reported symptoms: a longitudinal study of survivors' symptoms. *Nurs Crit Care* 2018; 23(1):48–54. doi: 10.1111/nicc.12330.
- 166.** Berginström N, Nordström P, Ekman U, Eriksson J, Andersson M, Nyberg L et al. Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Detect Chronic Fatigue in Patients With Previous Traumatic Brain Injury: Changes Linked to Altered Striato-Thalamic-Cortical Functioning. *J Head Trauma Rehabil* 2018; 33(4):266–74. doi: 10.1097/HTR.0000000000000340.
- 167.** Rubin G, Hardy R, Hotopf M. A systematic review and meta-analysis of the incidence and severity of postoperative fatigue. *J Psychosom Res* 2004; 57(3):317–26. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00615-9.
- 168.** Christensen T. Postoperative fatigue. *Dan Med Bull* 1995; 42(4):314–22.
- 169.** Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation* 1995; 92(1):47–53. doi: 10.1161/01.cir.92.1.47.
- 170.** Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65(3):135–8.
- 171.** Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(1):9–14.
- 172.** Penner I-K, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature reviews. Neuro-*

logy 2017; 13(11):662–75. doi: 10.1038/nrneuro.2017.117.

- 173.** Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol* 2002; 9(6):595–600. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00444.x.
- 174.** Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology* 2004; 63(10):1908–11. doi: 10.1212/01.wnl.0000144277.06917.cc.
- 175.** Mantri S, Klawson E, Albert S, Nabieva K, Lepore M, Kahl S et al. Understanding the Lexicon of Fatigue in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10(3):1185–93. doi: 10.3233/JPD-202029.
- 176.** Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43(10):2016–8. doi: 10.1212/wnl.43.10.2016.
- 177.** Baig F, Lawton M, Rolinski M, Ruffmann C, Nithi K, Evetts SG et al. Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives. *Mov Disord* 2015. doi: 10.1002/mds.26281.
- 178.** Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(7):1128–46. doi: 10.1002/acr.21949.
- 179.** Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, van den Bosch JMM, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* 2011; 140(2):441–7. doi: 10.1378/chest.10-2629.
- 180.** Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4(1):1–10.
- 181.** Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, Haes JC de. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993; 68(2):220–4. doi: 10.1038/bjc.1993.319.
- 182.** Cardenas DD, Kutner NG. The problem of fatigue in dialysis patients. *Nephron* 1982; 30(4):336–40. doi: 10.1159/000182512.
- 183.** Chartier-Kastler E, Leger D, Comet D, Haab F, Ohayon MM. Prostatic hyperplasia is highly associated with nocturia and excessive sleepiness: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2012; 2(3). doi: 10.1136/bmjopen-2011-000505.
- 184.** Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Chronic Fatigue and its Syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- 185.** Moldovan I, Cooray D, Carr F, Katsaros E, Torralba K, Shinada S et al. Pain and depression predict self-reported fatigue/energy in lupus. *Lupus* 2013; 22(7):684–9. doi: 10.1177/0961203313486948.
- 186.** Wijeratne C, Hickie I, Brodaty H. The characteristics of fatigue in an older primary care sample. *J Psychosom Res* 2007; 62(2):153–8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.09.011.
- 187.** Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012; 172(2):101–11. doi: 10.1001/archinternmed.2011.696.
- 188.** Kop WJ, Appels A, Leon C de, Bar FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res* 1996; 40(4):397–405. doi: 10.1016/0022-3999(95)00613-3.
- 189.** Urquhart-Secord R, Craig JC, Hemmelgarn B, Tam-Tham H, Manns B, Howell M et al. Patient and Caregiver Priorities for Outcomes in Hemodialysis: An International Nominal Group Technique Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(3):444–54. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.037.
- 190.** Sá Tinôco JD de, Paiva MdGMN de, Queiroz Frazão CMF de, Lucio KDB, Da Fernandes MICD, Oliveira Lopes MV de et al. Clinical validation of the nursing diagnosis of ineffective protection in haemodialysis patients. *J Clin Nurs* 2018; 27(1-2):e195-e202. doi: 10.1111/jocn.13915.

- 191.** Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, Sacco R, Handunnetthi L, Meier UC et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Ann Neurol* 2018; 83(6):1162–73. doi: 10.1002/ana.25247.
- 192.** La Yusuf F, Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Evans C, Fisk JD et al. Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Mult Scler* 2020;1352458520908163. doi: 10.1177/1352458520908163.
- 193.** Enns MW, Bernstein CN, Kroeker K, Graff L, Walker JR, Lix LM et al. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. *PLoS One* 2018; 13(6):e0198975. doi: 10.1371/journal.pone.0198975.
- 194.** Barlas G, Luben RL, Neal SR, Wareham NJ, Khaw K-T, Myint PK. Self-Reported Fatigue Predicts Incident Stroke in a General Population: EPIC-Norfolk Prospective Population-Based Study. *Stroke* 2020; 51(4):1077–84. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027163.
- 195.** Turner GM, Calvert M, Feltham MG, Ryan R, Marshall T. Ongoing impairments following transient ischaemic attack: retrospective cohort study. *Eur J Neurol* 2016; 23(11):1642–50. doi: 10.1111/ene.13088.
- 196.** Vader K, Doulas T, Patel R, Miller J. Experiences, barriers, and facilitators to participating in physical activity and exercise in adults living with chronic pain: a qualitative study. *Disabil Rehabil* 2019;1–9. doi: 10.1080/09638288.2019.1676834.
- 197.** Stavem K, Kristiansen HA, Kristoffersen ES, Kværner KJ, Russell MB. Association of excessive daytime sleepiness with migraine and headache frequency in the general population. *J Headache Pain* 2017; 18(1):35. doi: 10.1186/s10194-017-0743-0.
- 198.** Avona A, Price TJ, Dussor G. Interleukin-6 induces spatially dependent whole-body hypersensitivity in rats: implications for extracephalic hypersensitivity in migraine. *J Headache Pain* 2021; 22(1):70. doi: 10.1186/s10194-021-01286-8.
- 199.** Bengtsson C, Edström 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; 5(3):155–62. doi: 10.3109/02813438709013997.
- 200.** Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ* 1990; 301(6748):362–5. doi: 10.1136/bmj.301.6748.362.
- 201.** Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ* 1992; 304(6819):75–8. doi: 10.1136/bmj.304.6819.75.
- 202.** Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ* 1993; 306(6872):243–6. doi: 10.1136/bmj.306.6872.243.
- 203.** Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ* 1994; 308(6926):446–9. doi: 10.1136/bmj.308.6926.446.
- 204.** Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ* 1989; 298(6674):660–2. doi: 10.1136/bmj.298.6674.660.
- 205.** Donner-Banzhoff N, Kreienbrock L, Baum E. Hypotension--does it make sense in family practice? *Fam Pract* 1994; 11(4):368–74. doi: 10.1093/fampra/11.4.368.
- 206.** Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Low blood pressure associated with low mood: A red herring? *J Clin Epidemiol* 1997; 50(10):1175–81. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00157-1.
- 207.** Zhao S, Tran VH. StatPearls: Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. Treasure Island (FL); 2021.
- 208.** Hausteil K. Arzneiverordnungs-Report 97: Antihypotonika. Stuttgart: U. Schwabe, Gustav Fischer Verlag; 1997.
- 209.** Kerek-Bodden H. Von 1982 bis 1989 haben Fälle von Arbeitsunfähigkeit wegen Hypotonie um 19% abgenommen. [Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland].

- 210.** Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ [Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin] 2017; 21(1):2–44.
- 211.** Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B et al. NISAS-2000: Die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study.“ Prävalenz und Verschreibungsverhalten in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(1):9–19.
- 212.** Hohagen F, Rink K, Käppler 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. doi: 10.1007/BF02190245.
- 213.** Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Archives of internal medicine* 2005; 165(1):35–41. doi: 10.1001/archinte.165.1.35.
- 214.** Riethmeister V, Matthews RW, Dawson D, Boer MR de, Brouwer S, Bültmann U. Time-of-day and days-on-shift predict increased fatigue over two-week offshore day-shifts. *Appl Ergon* 2019; 78:157–63. doi: 10.1016/j.apergo.2019.02.010.
- 215.** Joost S, Haba-Rubio J, Himsl R, Vollenweider P, Preisig M, Waeber G et al. Spatial clusters of daytime sleepiness and association with nighttime noise levels in a Swiss general population (GeoHypnoLaus). *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221(6):951–7. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.05.004.
- 216.** Appleton SL, Gill TK, Lang CJ, Taylor AW, McEvoy RD, Stocks NP et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Health* 2018; 4(1):13–9. doi: 10.1016/j.sleh.2017.10.006.
- 217.** Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 2019; 28(5):e12770. doi: 10.1111/jsr.12770.
- 218.** Karunanayake C, Dosman J, Fenton M, Rennie D, Kirychuk S, Ramsden V et al. Association between Co-Morbidities and the Prevalence of Excessive Daytime Sleepiness over a Four-Year Period. *Clocks Sleep* 2019; 1(4):459–70. doi: 10.3390/clockssleep1040035.
- 219.** Karunanayake CP, Dosman JA, Rennie DC, Lawson JA, Kirychuk S, Fenton M et al. Incidence of Daytime Sleepiness and Associated Factors in Two First Nations Communities in Saskatchewan, Canada. *Clocks Sleep* 2019; 1(1):13–25. doi: 10.3390/clockssleep1010003.
- 220.** Goyal A, Pakhare A, Chaudhary P. Nocturnal obstructive sleep apnea as a clinical phenotype of severe disease. *Lung India* 2019; 36(1):20–7. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_153_18.
- 221.** Winkelman WD, Warsi A, Huang AJ, Schembri M, Rogers RG, Richter HE et al. Sleep Quality and Daytime Sleepiness Among Women With Urgency Predominant Urinary Incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018; 24(2):76–81. doi: 10.1097/SPV.0000000000000547.
- 222.** 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☆☆★★. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101(5):633–7. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70171-x.
- 223.** Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J* 2015; 9(3):342–9. doi: 10.1111/crj.12150.
- 224.** Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiologic reviews* 1994; 16(2):210–27. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036151.
- 225.** Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
- 226.** 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; 328(17):1230–5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704.

- 227.** Bixler EO, Vgontzas AN, Have T ten, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):144–8. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9706079.
- 228.** Valentine RJ, Woods JA, McAuley E, Dantzer R, Evans EM. The associations of adiposity, physical activity and inflammation with fatigue in older adults. *Brain Behav Immun* 2011; 25(7):1482–90. doi: 10.1016/j.bbi.2011.06.002.
- 229.** Glidewell RN, Roby EK, Orr WC. Is insomnia an independent predictor of obstructive sleep apnea? *J Am Board Fam Med* 2012; 25(1):104–10. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110123.
- 230.** Miranda Serrano E, Lopez-Picado A, Etxagibel A, Casi A, Cancelo L, Aguirregomoscorta JI et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for sleep apnoea syndrome for use in primary care. *BJGP Open* 2018; 2(2):bjgpopen18X101481. doi: 10.3399/bjgpopen18X101481.
- 231.** Mold JW, Quattlebaum C, Schinnerer E, Boeckman L, Orr W, Hollabaugh K. Identification by primary care clinicians of patients with obstructive sleep apnea: a practice-based research network (PBRN) study. *J Am Board Fam Med* 2011; 24(2):138–45. doi: 10.3122/jabfm.2011.02.100095.
- 232.** van der Spuy I, Zhao G, Karunanayake C, Pahwa P. Predictors of Sleep Apnea in the Canadian Population. *Can Respir J* 2018; 2018:6349790. doi: 10.1155/2018/6349790.
- 233.** Pagel JF. Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: evidence-based practice. *J Am Board Fam Med* 2007; 20(4):392–8. doi: 10.3122/jabfm.2007.04.060201.
- 234.** Mahboub B, Afzal S, Alhariri H, Alzaabi A, Vats M, Soans A. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in Dubai, UAE. *Int J Gen Med* 2013; 6:109–14. doi: 10.2147/IJGM.S40001.
- 235.** Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(1):41–8.
- 236.** Miller JN, Berger AM. Screening and assessment for obstructive sleep apnea in primary care. *Sleep Med Rev* 2016; 29:41–51. doi: 10.1016/j.smrv.2015.09.005.
- 237.** Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340(11):847–51. doi: 10.1056/NEJM199903183401104.
- 238.** Leger D, Bayon V, Ohayon MM, Philip P, Ement P, Metlaine A et al. Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *J Sleep Res* 2014; 23(2):143–52. doi: 10.1111/jsr.12104.
- 239.** Ozer C, Etcibasi S, Ozturk L. Daytime sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(1):268–73.
- 240.** Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* 2016; 39(6):1211–8. doi: 10.5665/sleep.5834.
- 241.** 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; 343(8897):572–5. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91522-9.
- 242.** 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. *Archives of internal medicine* 2003; 163(5):565–71. doi: 10.1001/archinte.163.5.565.
- 243.** 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; 50(2):417–23. doi: 10.1161/HYPERTENSIO-

NAHA.106.085175.

- 244.** Haentjens P, van Meerhaeghe A, Moscariello A, Weerdt S de, 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. *Archives of internal medicine* 2007; 167(8):757–64. doi: 10.1001/archinte.167.8.757.
- 245.** Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.pub2.
- 246.** Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011; 66(7):560–6. doi: 10.1136/thx.2010.143958.
- 247.** 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; 353(9170):2100–5. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10532-9.
- 248.** George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56(7):508–12. doi: 10.1136/thorax.56.7.508.
- 249.** McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375(10):919–31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599.
- 250.** Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45(1):43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0.
- 251.** Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):173–8. doi: 10.1513/pats.200708-119MG.
- 252.** Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370(24):2265–75. doi: 10.1056/NEJMoa1306187.
- 253.** Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, Shekleton JA, Roper M, Redman JR et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury—their nature, causes, and potential treatments. *J Head Trauma Rehabil* 2012; 27(3):224–33. doi: 10.1097/HTR.0b013e31824ee1a8.
- 254.** Vignatelli L, Antelmi E, Ceretelli I, Bellini M, Carta C, Cortelli P et al. Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. *Neurol Sci* 2019; 40(3):447–56. doi: 10.1007/s10072-018-3666-x.
- 255.** Mayer G. Insomnie bei neurologischen Erkrankungen: S2k Leitlinie 2020; (5):47–53. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
- 256.** Reynolds CF, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res* 1983; 8(2):81–9. doi: 10.1016/0165-1781(83)90094-x.
- 257.** Arriaga F, Rosado P, Paiva T. The sleep of dysthymic patients: a comparison with normal controls. *Biol Psychiatry* 1990; 27(6):649–56. doi: 10.1016/0006-3223(90)90533-8.
- 258.** Lang CJ, Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent AD, Wittert GA et al. Associations of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea and Excessive Daytime Sleepiness With Depression: An Australian Population Study. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(4):575–82. doi: 10.5664/jcsm.6546.
- 259.** Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills* 1979; 48(2):495–506. doi: 10.2466/pms.1979.48.2.495.
- 260.** Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep—a population-based study in adults. *Sleep* 2001; 24(4):392–400. doi: 10.1093/sleep/24.4.392.

- 261.** Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). Insomnie bei Erwachsenen: DEGAM-Anwenderversion zur S3 Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“; 2017 [Stand: 10.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-003.html>.
- 262.** 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; 15(4):249–53.
- 263.** Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008; 7(2):127–32. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2007.08.002.
- 264.** Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4):CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub4.
- 265.** Scordo KA. Effects of aerobic exercise training on symptomatic women with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1991; 67(9):863–8. doi: 10.1016/0002-9149(91)90620-z.
- 266.** Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Görnandt 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; 78(9):1017–22. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00527-9.
- 267.** 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; 122(11):823–32. doi: 10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00003.
- 268.** Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10):CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub3.
- 269.** Stenström CH. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. *J Rheumatol* 1994; 21(4):627–34.
- 270.** 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; 34(11):1064–9. doi: 10.1093/rheumatology/34.11.1064.
- 271.** 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; 39(4):432–41. doi: 10.1002/ana.410390405.
- 272.** Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(4):475–8. doi: 10.1097/00005768-199804000-00001.
- 273.** 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; 24(6):991–1000.
- 274.** 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. doi: 10.1007/s100670070040.
- 275.** Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub3.
- 276.** Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EHS, Chalder T et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD008322. doi: 10.1002/14651858.CD008322.pub2.
- 277.** Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD003200. doi: 10.1002/14651858.CD003200.pub3.
- 278.** Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD008427. doi: 10.1002/14651858.CD008427.pub2.

- 279.** Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2016; 116:85–92. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.015.
- 280.** Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Archives of internal medicine* 1998; 158(12):1333–7. doi: 10.1001/archinte.158.12.1333.
- 281.** Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(6):e70-e87. doi: 10.1164/rccm.201807-1326ST.
- 282.** Heinz G. Kurz-oder langwirksam? Die praktische Bedeutung der Pharmakokinetik von Benzodiazepinen. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(31):1121–6. doi: 10.1055/s-2008-1059435.
- 283.** Scholz H, Kuschinsky G, Fricke U. Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie; 1997.
- 284.** Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 13. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021.
- 285.** Facts and Comparisons. Drug facts and comparisons: pocket version: St. Louis, Mo. : Facts and Comparisons; 2000.
- 286.** Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with „non-sedating“ antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000; 320(7243):1184–6. doi: 10.1136/bmj.320.7243.1184.
- 287.** Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA, Asampong E. A psychosocial perspective of medication side effects, experiences, coping approaches and implications for adherence in hypertension management. *Clin Hypertens* 2015; 21:19. doi: 10.1186/s40885-015-0028-3.
- 288.** Schneider F, Geabel W. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Düsseldorf; 2000 05.12.2000.
- 289.** Hegewald J, Schubert M, Lochmann M, Seidler A. The Burden of Disease Due to Road Traffic Noise in Hesse, Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(17). doi: 10.3390/ijerph18179337.
- 290.** Gislason T, Bertelsen RJ, Real FG, Sigsgaard T, Franklin KA, Lindberg E et al. Self-reported exposure to traffic pollution in relation to daytime sleepiness and habitual snoring: a questionnaire study in seven North-European cities. *Sleep Med* 2016; 24:93–9. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.007.
- 291.** Staehle HJ. Gesundheitsstörungen durch Amalgam? *Med Klin (Munich)* 1998; 93(2):99–106. doi: 10.1007/bf03043284.
- 292.** Schulte A, Stoll R, Wittich M, Pieper K, Stachniss V. Quecksilberkonzentration im Urin von Kindern mit und ohne Amalgamfüllungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1994; 104(11):1336–40.
- 293.** Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004; 33(4):894–902. doi: 10.1093/ije/dyh164.
- 294.** 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; 31(2):255–63. doi: 10.1017/s0033291701003233.
- 295.** Neghab M, Choobineh A, Hassan Zadeh J, Ghaderi E. Symptoms of intoxication in dentists associated with exposure to low levels of mercury. *Ind Health* 2011; 49(2):249–54. doi: 10.2486/indhealth.ms1214.
- 296.** Melchart D, Köhler 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; 46(2):133–40. doi: 10.1080/15563650701324211.
- 297.** Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M et al. A 7-year prospective quasi-expe-

rimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. *J Psychosom Res* 2004; 57(1):103–11. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00542-7.

298. CDC. Nonfatal, Unintentional, Non-Fire-Related Carbon Monoxide Exposures --- United States, 2004--2006; 2008. Verfügbar unter: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5733a2.htm>.

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

300. Eichhorn L, Kieback M, Michaelis D, Kemmerer M, Jüttner B, Tetzlaff K. Treatment of carbon monoxide poisoning in Germany : A retrospective single center analysis. *Anaesthetist* 2019; 68(4):208–17. doi: 10.1007/s00101-019-0544-8.

301. Harduar-Morano L, Watkins S. Review of unintentional non-fire-related carbon monoxide poisoning morbidity and mortality in Florida, 1999-2007. *Public Health Rep* 2011; 126(2):240–50. doi: 10.1177/003335491112600215.

302. Mortelmans LJM, Populaire J, Desruelles D, Sabbe MB. Mass carbon monoxide poisoning at an ice-hockey game: initial approach and long-term follow-up. *Eur J Emerg Med* 2013; 20(6):408–12. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835d1dcc.

303. Ashcroft J, Fraser E, Krishnamoorthy S, Westwood-Ruttledge S. Carbon monoxide poisoning. *BMJ* 2019; 365:l2299. doi: 10.1136/bmj.l2299.

304. Dr. Andrea Wendt. Liste der Berufskrankheiten; 2021.

305. Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet* 1997; 349(9057):1013–6. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07220-0.

306. Norbäck D, Nordström K. Sick building syndrome in relation to air exchange rate, CO₂, room temperature and relative air humidity in university computer classrooms: an experimental study. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 82(1):21–30. doi: 10.1007/s00420-008-0301-9.

307. Norbäck D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(1):55–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32831f8f08.

308. Bullinger M. Umweltbezogene Gesundheitsstörungen. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2008; 58(11):430-8; quiz 439-40. doi: 10.1055/s-0028-1090032.

309. Henningsen P, Sack M. Diagnostik und Therapie umweltbezogener Körperbeschwerden — eine Übersicht der empirischen Literatur. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse* 1998; 44(3):251–67. Verfügbar unter: <https://www.jstor.org/stable/23997686>.

310. Voack C, Borelli S, Ring J. Das „Öko-Syndrom“ und seine Auslöser 1997; 139(4):51–4.

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

312. Magill MK, M.D., Suruda A, M.D. M. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome - American Family Physician. *Am Fam Physician* 1998; 58(3):721–8. Verfügbar unter: <http://www.aafp.org/afp/1998/0901/p721.html>.

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

314. 52nd Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). New Orleans, Louisiana, March 15-20, 1996. Abstracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 97(1 Pt 3):183–576.

315. Kraus T, Anders M, Weber A, Hermer P, Zschesche W. Zur Häufigkeit umweltbezogener Somatisierungsstörungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1995; (30):147–52.

- 316.** Gieler U, Heudorf U. Werden Patienten in der Umweltmedizin "psychiatrisiert"? Ratschläge zum Umgang mit umweltbedingten Belastungen. *Hessisches Ärzteblatt* 2001; (2):59–64.
- 317.** Rubin GJ, Das Munshi J, Wessely S. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. *Psychosom Med* 2005; 67(2):224–32. doi: 10.1097/01.psy.0000155664.13300.64.
- 318.** Rössli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ Res* 2008; 107(2):277–87. doi: 10.1016/j.envres.2008.02.003.
- 319.** 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; 31(1):1–11. doi: 10.1002/bem.20536.
- 320.** Schmiedchen K, Driessen S, Oftedal G. Methodological limitations in experimental studies on symptom development in individuals with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEL-EMF) - a systematic review. *Environ Health* 2019; 18(1):88. doi: 10.1186/s12940-019-0519-x.
- 321.** Glise K, Wiegner L, Jonsdottir IH. Long-term follow-up of residual symptoms in patients treated for stress-related exhaustion. *BMC Psychol* 2020; 8(1):26. doi: 10.1186/s40359-020-0395-8.
- 322.** Kroenke K, Talib TL, Stump TE, Kean J, Haggstrom DA, DeChant P et al. Incorporating PROMIS Symptom Measures into Primary Care Practice-a Randomized Clinical Trial. *J Gen Intern Med* 2018; 33(8):1245–52. doi: 10.1007/s11606-018-4391-0.
- 323.** Koch H, van Bokhoven MA, Bindels PJE, van der Weijden T, Dinant GJ, Riet G ter. The course of newly presented unexplained complaints in general practice patients: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2009; 26(6):455–65. doi: 10.1093/fampra/cmp067.
- 324.** Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997; 90(3):223–33. doi: 10.1093/qjmed/90.3.223.
- 325.** 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; 322(7290):829–30. doi: 10.1136/bmj.322.7290.829.
- 326.** Basu N, Yang X, Luben RN, Whibley D, Macfarlane GJ, Wareham NJ et al. Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. *BMC Med* 2016; 14(1):122. doi: 10.1186/s12916-016-0662-y.
- 327.** Aili K, Andersson M, Bremander A, Haglund E, Larsson I, Bergman S. Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19(1):390. doi: 10.1186/s12891-018-2310-5.
- 328.** McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, Moore BC, Moore JH, Jason LA. Mortality in Patients with Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue* 2016; 4(4):195–207. doi: 10.1080/21641846.2016.1236588.
- 329.** 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; 8(8):436–40. doi: 10.1007/BF02599621.
- 330.** 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; 272(22):1741–8. doi: 10.1001/jama.272.22.1741.
- 331.** 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; 150(3):735–41. doi: 10.1164/ajrcm.150.3.8087345.
- 332.** National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Sleep Apnea: Is Your Patient At Risk: National Institute of Health; 1995 [Stand: 04.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/sleep/slpa-prsk.pdf>.

- 333.** Kop WJ, Appels AP, Mendes de Leon CF, Swart HB de, Bär FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosom Med* 1994; 56(4):281–7. doi: 10.1097/00006842-199407000-00001.
- 334.** Schuman SH, Mohr LJ, Simpson WM. The Occupational and Environmental Medicine Gap in the Family Medicine Curriculum: Five Key Elements in South Carolina. *J Occup Environ Med* 1997; 39(12):1186–90. doi: 10.1097/00043764-199712000-00012.
- 335.** Landrigan P. The occupational and environmental medicine - radiation and electrical injury. In: Cecil RL, Hrsg. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996.
- 336.** Kales SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician* 1993; 48(6):1100–4.
- 337.** Umweltmedizin DGfA. mitgeteilt im Leitlinien Konsultationsverfahren; 2000 27.10.2000.
- 338.** Neurologie DGf. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren; 2000 08.09.2000.
- 339.** Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Fatigue Severity Scale (FSS). In: Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM, Hrsg. *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales*. New York, NY: Springer New York; 2012. S. 167–8.
- 340.** Horton M, Perry AE. Screening for depression in primary care: a Rasch analysis of the PHQ-9. *BJPsych Bull* 2016; 40(5):237–43. doi: 10.1192/pb.bp.114.050294.
- 341.** Blank T. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9): Psychische Erkrankungen in der Hausarztpraxis: Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Greifswald; 2018 [Stand: 11.01.2022]. Verfügbar unter: <https://kompetenzzentrum-allgemeinmedizin-mv.de/wp-content/uploads/2018/07/PHQ9-Depressionsfragebogen-2018.pdf>.
- 342.** Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin Dres. Antje u. André Haas & Roland Tetkov (Arztpraxis Haas). Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI); 2019 [Stand: 11.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.arztpraxis-haas.de/data/CMM_Contents/files/Fragebogen-PSQI.pdf.
- 343.** Hautzinger M, Keller F, Kühner C. BDI II Beck Depressions-Inventar Revision Manual; 2009 [Stand: 12.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.pearsonclinical.de/pub/media/wysiwyg/Pearson_DE/Pearson-BDI-II-Manual-Leseprobe.pdf.
- 344.** Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: Consulting Psychologists Press*; 1983 [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: https://oml.eular.org/sysModules/obxOML/docs/id_150/State-Trait-Anxiety-Inventory.pdf.
- 345.** Senaratna CV, Perret JL, Lowe A, Bowatte G, Abramson MJ, Thompson B et al. Detecting sleep apnoea syndrome in primary care with screening questionnaires and the Epworth sleepiness scale. *Med J Aust* 2019; 211(2):65–70. doi: 10.5694/mja2.50145.
- 346.** Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit: Epworth Sleepiness Scale; 2014 [Stand: 04.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.prosomno.de/wp-content/uploads/2011/08/Epworth-Schlaefrigkeitsskala.pdf>.
- 347.** Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- 348.** Löwe B. Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-2): Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2015 [Stand: 13.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uke.de/dateien/institute/institut-und-poliklinik-f%C3%B9-Cr-psycho-somatische-medizin-und-psychotherapie/downloads/gesundheitsfragebogen-gad-2.pdf>.
- 349.** Löwe B. Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7): Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2015 [Stand: 13.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uke.de/dateien/institute/institut-und-poliklinik-f%C3%B9-Cr-psycho-somatische-medizin-und-psychotherapie/downloads/gesundheitsfragebogen-gad-7.pdf>.
- 350.** Kliem S, Lohmann A, Klatt T, Mößle T, Rehbein F, Hinz A et al. Brief assessment of subjective health complaints: Development, validation and population norms of a brief form of the Giessen Subjective Complaints List

(GBB-8). *J Psychosom Res* 2017; 95:33–43. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.003.

351. Brown JB, Weston WW, Stewart M. The third component: finding common ground. In: Stewart M, Brown JB, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR, Hrsg. *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method*. Thousand Oaks: Sage Publications Inc.; 1995.

352. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJM, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* 1994; 308(6931):763–6. doi: 10.1136/bmj.308.6931.763.

353. Stewart M, Brown JB, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR. *Patient-centered medicine: Transforming the clinical method*. 2. ed., reprinted.: Radcliffe Med. Press; 2003. (Patient-centered care series).

354. Romine PE, Kiely DK, Holt N, Percac-Lima S, Leveille S, Bean JF. Task-Specific Fatigue Among Older Primary Care Patients. *J Aging Health* 2017; 29(2):310–23. doi: 10.1177/0898264316635567.

355. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317(4):415–33. doi: 10.1001/jama.2016.19635.

356. 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; 131(7):485. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002.

357. Kapuniai LE, Andrew DJ, Crowell DH, Pearce JW. Identifying Sleep Apnea from Self-Reports. *Sleep* 1988; 11(5):430–6. doi: 10.1093/sleep/11.5.430.

358. Ploch T, Kemeny C, Gilbert G, Cassel W, Peter JH. [Significance of a screening questionnaire for diagnosis of sleep apnea]. *Pneumologie* 1993; 47(1):108–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497459/>.

359. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16(2):118–22.

360. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995; 18(3):158–66. doi: 10.1093/sleep/18.3.158.

361. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115(5):356–9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-356.

362. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):1–19. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70428-7.

363. 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; 142(1):14–8. doi: 10.1164/ajrcm/142.1.14.

364. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen; 2020 [Stand: 12.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fileadmin/neuigkeiten/2020/S3_SBAS_Teil-Aktualisierung_2020.pdf.

365. Verdon ME, Siemens K. Yield of review of systems in a self-administered questionnaire. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10(1):20–7.

366. 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; 309(4):194–200. doi: 10.1097/0000441-199504000-00002.

367. Krapf R, Köchli HP. Ist die CO-Hämoglobin-Bestimmung in der hausärztlichen Praxis durchführbar? *Swiss Med Wkly* 1985; 115(2):46–8.

368. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI). S2k-Leitlinie Diagnos-

tik und Therapie der Kohlenmonoxidvergiftung; 2021 [Stand: 12.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/040-012.html>.

369. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM). Leitlinie „Gesundheitliche Aspekte und Gestaltung von Nacht- und Schichtarbeit“ S2k; 2020 [Stand: 12.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-030.html>.

370. Nielsen AC, Williams TA. Prevalence by Self-report questionnaire and recognition by nonpsychiatric physicians. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(9):999–1004. doi: 10.1001/archpsyc.1980.01780220037003.

371. Sireling LI, Paykel ES, Freeling P, Rao BM, Patel SP. Depression in general practice: case thresholds and diagnosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1985; 147:113–9. doi: 10.1192/bjp.147.2.113.

372. Kirmayer LJ, Robbins JM. Three forms of somatization in primary care: prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179(11):647–55. doi: 10.1097/00005053-199111000-00001.

373. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003; 41(11):1284–92. doi: 10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C.

374. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12(S 02):S94-S100. doi: 10.1055/s-0043-115953.

375. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management: NICE guideline; 2021 [Stand: 04.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.

376. Valdini A, Steinhardt S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract* 1989; 6(4):286–91. doi: 10.1093/fampra/6.4.286.

377. Sheehan M, Haythorn P. Predictive values of various liver function tests with respect to the diagnosis of liver disease. *Clin Biochem* 1979; 12(6):262–3. doi: 10.1016/s0009-9120(79)80122-8.

378. Lilford RJ, Bentham L, Girling A, Litchfield I, Lancashire R, Armstrong D et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2013; 17(28):i-xiv, 1-307. doi: 10.3310/hta17280.

379. Vasavada A, Taub LFM. *StatPearls: Diabetes Mellitus Screening*. Treasure Island (FL); 2022.

380. Theml H, Diem H, Haferlach T. *Taschenatlas der Hämatologie: Morphologische und klinische Diagnostik für die Praxis*. 5., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2002. (Praxiswissen Hämatologie).

381. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med* 2016; 374(7):611–24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.

382. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Leitlinien Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen; 2020 [Stand: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf.

383. Koch H, van Bokhoven MA, Riet G ter, van Alphen-Jager JT, van der Weijden T, Dinant G-J 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; 59(561):e93-100. doi: 10.3399/bjgp09X420310.

384. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):515–23. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-515.

385. Elliott H. Use of formal and informal care among people with prolonged fatigue: a review of the literature. *Br J Gen Pract* 1999; 49(439):131–4.

386. Luban-Plozza B. Hintergründe aus der Arbeit der Balint-Gruppen. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1998; 65:34–8.

- 387.** Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
- 388.** Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, Korwin J-D de et al. A Literature Review of GP Knowledge and Understanding of ME/CFS: A Report from the Socioeconomic Working Group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina (Kaunas)* 2020; 57(1). doi: 10.3390/medicina57010007.
- 389.** Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr* 2017; 5:121. doi: 10.3389/fped.2017.00121.
- 390.** Jason LA, Jordan K, Miike T, Bell DS, Lapp C, Torres-Harding S et al. A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2006; 13(2-3):1–44. doi: 10.1300/J092v13n02_01.
- 391.** Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KL de, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1):7–115. doi: 10.1300/J092v11n01_02.
- 392.** Estévez-López F, Mudie K, Wang-Steverding X, Bakken IJ, Ivanovs A, Castro-Marrero J et al. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J Clin Med* 2020; 9(5). doi: 10.3390/jcm9051557.
- 393.** Jason LA, Mirin AA. Updating the National Academy of Medicine ME/CFS prevalence and economic impact figures to account for population growth and inflation. *Fatigue* 2021; 9(1):9–13. doi: 10.1080/21641846.2021.1878716.
- 394.** Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020; 18(1):100. doi: 10.1186/s12967-020-02269-0.
- 395.** Lacerda EM, Geraghty K, Kingdon CC, Palla L, Nacul L. A logistic regression analysis of risk factors in ME/CFS pathogenesis. *BMC Neurol* 2019; 19(1):275. doi: 10.1186/s12883-019-1468-2.
- 396.** Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5). doi: 10.3390/medicina57050418.
- 397.** Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health* 2017; 17(1):952. doi: 10.1186/s12889-017-4968-2.
- 398.** Stoothoff J, Gleason K, McManimen S, Thorpe T, Jason LA. Subtyping Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) By Course of Illness. *J Biosens Biomark Diagn* 2017; 2(1). doi: 10.15226/2575-6303/2/1/00113.
- 399.** Huber KA, Sunnquist M, Jason LA. Latent class analysis of a heterogeneous international sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue* 2018; 6(3):163–78. doi: 10.1080/21641846.2018.1494530.
- 400.** Collin SM, Nikolaus S, Heron J, Knoop H, White PD, Crawley E. Chronic fatigue syndrome (CFS) symptom-based phenotypes in two clinical cohorts of adult patients in the UK and The Netherlands. *J Psychosom Res* 2016; 81:14–23. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.12.006.
- 401.** Yoo EH, Choi ES, Cho SH, Do JH, Lee SJ, Kim J-H. Comparison of Fatigue Severity and Quality of Life between Unexplained Fatigue Patients and Explained Fatigue Patients. *Korean J Fam Med* 2018; 39(3):180–4. doi: 10.4082/kjfm.2018.39.3.180.
- 402.** Eaton-Fitch N, Johnston SC, Zalewski P, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Health-related quality of life in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an Australian cross-sectional study. *Qual Life*

Res 2020; 29(6):1521–31. doi: 10.1007/s11136-019-02411-6.

- 403.** Johnson ML, Cotler J, Terman JM, Jason LA. Risk factors for suicide in chronic fatigue syndrome. *Death Stud* 2020;1–7. doi: 10.1080/07481187.2020.1776789.
- 404.** Johnston SC, Staines DR, Marshall-Gradsnik SM. Epidemiological characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in Australian patients. *Clin Epidemiol* 2016; 8:97–107. doi: 10.2147/CLEP.S96797.
- 405.** Crawley EM, Emond AM, Sterne JAC. Unidentified Chronic Fatigue Syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open* 2011; 1(2):e000252. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000252.
- 406.** Brown M, Khorana N, Jason LA. The role of changes in activity as a function of perceived available and expended energy in nonpharmacological treatment outcomes for ME/CFS. *J Clin Psychol* 2011; 67(3):253–60. doi: 10.1002/jclp.20744.
- 407.** Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018; 17(6):601–9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009.
- 408.** Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A et al. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(16). doi: 10.3390/jcm10163675.
- 409.** Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest* 2021; 131(14). doi: 10.1172/JCI150377.
- 410.** Carruthers BM, van de Sande MI, Meirleir KL de, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270(4):327–38. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
- 411.** Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Front Pediatr* 2019; 7:21. doi: 10.3389/fped.2019.00021.
- 412.** Donnachie E, Schneider A, Mehring M, Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut* 2018; 67(6):1078–86. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313713.
- 413.** Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Fatigue in adults with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative content analysis. *BMC Nurs* 2015; 14:64. doi: 10.1186/s12912-015-0115-5.
- 414.** Froehlich L, Hattesoehl DBR, Jason LA, Scheibenbogen C, Behrends U, Thoma M. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(7). doi: 10.3390/medicina57070646.
- 415.** Scheibenbogen C, Kedor C, Behrends U. Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) Pathomechanismus, Differentialdiagnose, Diagnostik und Therapie. *Der niedergelassene Arzt* Dez 2020.
- 416.** Diehl RR. Posturales Tachykardiesyndrom: In Deutschland bislang zu selten diagnostiziert. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100(43):A 2794–2801 [Stand: 05.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/39018/Posturales-Tachykardiesyndrom-In-Deutschland-bislang-zu-selten-diagnostiziert>.
- 417.** Collin SM, Bakken IJ, Nazareth I, Crawley E, White PD. Health care resource use by patients before and after a diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS/ME): a clinical practice research datalink study. *BMC Fam Pract* 2017; 18(1):60. doi: 10.1186/s12875-017-0635-z.
- 418.** Schneider A, Donnachie E, Zipfel S, Enck P. Patients With Somatoform Disorders Are Prone to Expensive and Potentially Harmful Medical Procedures—Results of a Retrospective Cohort Study Over 15 Years. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(25):425–31. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0135.

- 419.** Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. *BMC Fam Pract* 2017; 18(1):49. doi: 10.1186/s12875-017-0614-4.
- 420.** Lian OS, Hansen AH. Factors facilitating patient satisfaction among women with medically unexplained long-term fatigue: A relational perspective. *Health (London)* 2016; 20(3):308–26. doi: 10.1177/1363459315583158.
- 421.** Hansen AH, Lian OS. Experiences of general practitioner continuity among women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016; 16(1):650. doi: 10.1186/s12913-016-1909-1.
- 422.** MacLean G, Wessely S. Professional and popular views of chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1994; 308(6931):776–7. doi: 10.1136/bmj.308.6931.776.
- 423.** Hamilton WT, Gallagher AM, Thomas JM, White PD. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey. *Fam Pract* 2005; 22(4):383–8. doi: 10.1093/fampra/cmi021.
- 424.** Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015; 30(4):223–49. doi: 10.1515/reveh-2015-0026.
- 425.** Collin SM, Nijs J, Meeus M, Polli A, Willekens B, Ickmans K. Endogenous Pain Facilitation Rather Than Inhibition Differs Between People with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Controls: An Observational Study. *Pain Physician* 2017; 20(4):E489-E497.
- 426.** Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Chronischer Schmerz: Klasse S1; 2013 [Stand: 05.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-036.html>.
- 427.** Goudsmit EM, Ho-Yen DO, Dancy CP. Learning to cope with chronic illness. Efficacy of a multi-component treatment for people with chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns* 2009; 77(2):231–6. doi: 10.1016/j.pec.2009.05.015.
- 428.** Taylor RR. Quality of life and symptom severity for individuals with chronic fatigue syndrome: findings from a randomized clinical trial. *Am J Occup Ther* 2004; 58(1):35–43. doi: 10.5014/ajot.58.1.35.
- 429.** Jason L, Muldowney K, Torres-Harding S. The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J* 2008; 56(5):189–95. doi: 10.3928/08910162-20080501-06.
- 430.** O'connor K, Sunnquist M, Nicholson L, Jason LA, Newton JL, Strand EB. Energy envelope maintenance among patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Implications of limited energy reserves. *Chronic Illn* 2019; 15(1):51–60. doi: 10.1177/1742395317746470.
- 431.** 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; 94(2):197–203. doi: 10.1016/0002-9343(93)90183-p.
- 432.** Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2001; 322(7283):387–90. doi: 10.1136/bmj.322.7283.387.
- 433.** 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; 286(11):1360–8. doi: 10.1001/jama.286.11.1360.
- 434.** Edmonds M, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD003200. doi: 10.1002/14651858.CD003200.pub2.
- 435.** Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD001027. doi: 10.1002/14651858.CD001027.pub2.
- 436.** Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. Part II. *Am J Med* 1982; 72(2):241–

7. doi: 10.1016/0002-9343(82)90816-6.

- 437.** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, 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; 90(8):4510–5. doi: 10.1210/jc.2005-0035.
- 438.** Hunt LM. Relativism in the diagnosis of hypoglycemia. *Soc Sci Med* 1985; 20(12):1289–94. doi: 10.1016/0277-9536(85)90383-1.
- 439.** 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; 10(1):67–81. doi: 10.1007/BF00625761.
- 440.** Wessely S. Chronic Fatigue Syndrome - the Current Position: I. Background, Epidemiology and Aetiology 1995; no. 1:21–30.
- 441.** Wessely S. Chronic Fatigue Syndrome - the Current Position: II. Assessment Und Treatment 1995; no. 1:87–98.
- 442.** McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(8):945–53. doi: 10.6004/jnccn.2010.0069.
- 443.** Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub2.
- 444.** Dutta N, Koepp GA, Stovitz SD, Levine JA, Pereira MA. Using sit-stand workstations to decrease sedentary time in office workers: a randomized crossover trial. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(7):6653–65. doi: 10.3390/ijerph110706653.
- 445.** D’Adamo CR, McMillin CR, Chen KW, Lucas EK, Berman BM. Supervised Resistance Exercise for Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47(11):2291–8. doi: 10.1249/MSS.0000000000000683.
- 446.** Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Randomized controlled trial of a behavioral intervention targeting symptoms and physical activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(5):594–601. doi: 10.1177/1352458513503391.
- 447.** Vaz Fragoso CA, Miller ME, King AC, Kritchevsky SB, Liu CK, Myers VH et al. Effect of Structured Physical Activity on Sleep-Wake Behaviors in Sedentary Elderly Adults with Mobility Limitations. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(7):1381–90. doi: 10.1111/jgs.13509.
- 448.** Brandão GS, Gomes GSBF, Brandão GS, Callou Sampaio AA, Donner CF, Oliveira LVF et al. Home exercise improves the quality of sleep and daytime sleepiness of elderlies: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13:2. doi: 10.1186/s40248-017-0114-3.
- 449.** Grensman A, Acharya BD, Wändell P, Nilsson GH, Falkenberg T, Sundin Ö et al. Effect of traditional yoga, mindfulness-based cognitive therapy, and cognitive behavioral therapy, on health related quality of life: a randomized controlled trial on patients on sick leave because of burnout. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18(1):80. doi: 10.1186/s12906-018-2141-9.
- 450.** Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, Cruz-Díaz D, La Torre-Cruz M de, Jiménez-García JD, Martínez-Amat A. Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas* 2019; 124:62–7. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.019.
- 451.** Larun L, Malterud K. Finding the right balance of physical activity: a focus group study about experiences among patients with chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns* 2011; 83(2):222–6. doi: 10.1016/j.pec.2010.05.027.
- 452.** Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1997; 314(7095):1647–52. doi: 10.1136/bmj.314.7095.1647.

- 453.** 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. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1998; 172:485–90. doi: 10.1192/bjp.172.6.485.
- 454.** Egerton T, Chastin SFM, Stensvold D, Helbostad JL. Fatigue May Contribute to Reduced Physical Activity Among Older People: An Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(5):670–6. doi: 10.1093/gerona/glv150.
- 455.** 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. doi: 10.1111/j.2044-8287.1997.tb00535.x.
- 456.** Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen, Constantijn A H H V M, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD006953. doi: 10.1002/14651858.CD006953.pub2.
- 457.** Lee YY, Khoo S, Morris T, Hanlon C, Wee L-H, Teo EW et al. A mixed-method study of the efficacy of physical activity consultation as an adjunct to standard smoking cessation treatment among male smokers in Malaysia. *Springerplus* 2016; 5(1):2012. doi: 10.1186/s40064-016-3675-2.
- 458.** Kompier MAJ, Taris TW, van Veldhoven M. Tossing and turning—insomnia in relation to occupational stress, rumination, fatigue, and well-being. *Scand J Work Environ Health* 2012; 38(3):238–46. doi: 10.5271/sjweh.3263.
- 459.** Flo E, Pallesen S, Moen BE, Waage S, Bjorvatn B. Short rest periods between work shifts predict sleep and health problems in nurses at 1-year follow-up. *Occup Environ Med* 2014; 71(8):555–61. doi: 10.1136/occupmed-2013-102007.
- 460.** Henrich N, Ayas NT, Stelfox HT, Peets AD. Cognitive and Other Strategies to Mitigate the Effects of Fatigue. Lessons from Staff Physicians Working in Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(9):1600–6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201512-817OC.
- 461.** Vercoulen J, Hoofs M, Bleijenberg G, Swanink C, Vreden S, Fennis J et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347(9005):858–61. doi: 10.1016/S0140-6736(96)91345-8.
- 462.** White CM, van Doorn PA, Garssen MPJ, Stockley RC. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD008146. doi: 10.1002/14651858.CD008146.pub2.
- 463.** Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. *Rhodiola rosea* for mental and physical fatigue in nursing students: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9(9):e108416. doi: 10.1371/journal.pone.0108416.
- 464.** Lee Y-J, Cho W-J, Kim J-K, Lee D-C. Effects of coenzyme Q10 on arterial stiffness, metabolic parameters, and fatigue in obese subjects: a double-blind randomized controlled study. *Journal of medicinal food* 2011; 14(4):386–90. doi: 10.1089/jmf.2010.1202.
- 465.** Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5:CD006788. doi: 10.1002/14651858.CD006788.pub3.
- 466.** Xu H, Zhang C, Qian Y, Zou J, Li X, Liu Y et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med* 2020; 76:113–9. doi: 10.1016/j.sleep.2020.10.018.
- 467.** Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; 2016 [Stand: 14.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>.
- 468.** Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: S2k-Leitlinie; 2021 [Stand: 14.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050LG.html>.

- 469.** Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest* 2021; 159(4):1598–609. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.281.
- 470.** Palmieri G, Contaldi P, Fogliame G. Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes. *Nat Sci Sleep* 2017; 9:163–9. doi: 10.2147/NSS.S117770.
- 471.** Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Rähä I et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124(3):330–40. doi: 10.1111/bcpt.13144.
- 472.** Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(4):423–9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs017.
- 473.** Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J* 2015; 36(11):657–68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
- 474.** Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015; 49(21):1389–97. doi: 10.1136/bjsports-2014-093624.
- 475.** Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. *J Nutr Sci* 2013; 2:e14. doi: 10.1017/jns.2013.7.
- 476.** Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011; 118(12):3222–7. doi: 10.1182/blood-2011-04-346304.
- 477.** Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women—PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 2014; 9(4):e94217. doi: 10.1371/journal.pone.0094217.
- 478.** Pasricha S-R, Low M, Thompson J, Farrell A, De-Regil L-M. Iron supplementation benefits physical performance in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2014; 144(6):906–14. doi: 10.3945/jn.113.189589.
- 479.** Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2012; 184(11):1247–54. doi: 10.1503/cmaj.110950.
- 480.** Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162(8):566–76. doi: 10.7326/M14-2932.
- 481.** Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:119. doi: 10.1186/1741-7015-10-119.
- 482.** Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Osterborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis—a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89(1):1–15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.008.
- 483.** Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(2):309–24. doi: 10.3945/ajcn.111.031500.
- 484.** Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12):CD009218. doi: 10.1002/14651858.CD009218.pub2.

- 485.** Nagata JM, Gatti LR, Barg FK. Social determinants of iron supplementation among women of reproductive age: a systematic review of qualitative data. *Matern Child Nutr* 2012; 8(1):1–18. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00338.x.
- 486.** Enright SJ. Cognitive behaviour therapy--clinical applications. *BMJ* 1997; 314(7097):1811–6. doi: 10.1136/bmj.314.7097.1811.
- 487.** Gath D, Mynors-Wallis L. Problem-solving treatment in primary care.: M. Clark & C. G. Fairburn (Eds.). *Science and practice of cognitive behaviour therapy* 1997:415–31.
- 488.** 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; 310(6977):441–5. doi: 10.1136/bmj.310.6977.441.
- 489.** 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; 320(7226):26–30. doi: 10.1136/bmj.320.7226.26.
- 490.** Lovato N, Lack L. The therapeutic effect of cognitive-behaviour therapy for insomniacs with short objective sleep duration: a randomized controlled trial. *Sleep* 2015; 38:A234 A235.
- 491.** Morgan K, Gregory P, Tomeny M, David BM, Gascoigne C. Self-help treatment for insomnia symptoms associated with chronic conditions in older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(10):1803–10. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04175.x.
- 492.** Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(4):494–501. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8081.
- 493.** Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(11):991–9. doi: 10.1001/jama.281.11.991.
- 494.** 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; 285(14):1856–64. doi: 10.1001/jama.285.14.1856.
- 495.** Kyle SD, Hurry MED, Emsley R, Marsden A, Omlin X, Juss A et al. The effects of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on cognitive function: a randomized controlled trial. *Sleep* 2020; 43(9). doi: 10.1093/sleep/zsaa034.
- 496.** Sandlund C, Hetta J, Nilsson GH, Ekstedt M, Westman J. Impact of group treatment for insomnia on daytime symptomatology: Analyses from a randomized controlled trial in primary care. *Int J Nurs Stud* 2018; 85:126–35. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.05.002.
- 497.** Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001027. doi: 10.1002/14651858.CD001027.
- 498.** Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, Boo TM de, Severens JL et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9259):841–7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04198-2.
- 499.** Luciano JV, Sabes-Figuera R, Cardenosa E, T Penarrubia-Maria M, Fernandez-Vergel R, Garcia-Campayo J et al. Cost-utility of a psychoeducational intervention in fibromyalgia patients compared with usual care: an economic evaluation alongside a 12-month randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29(8):702–11. doi: 10.1097/AJP.0b013e318270f99a.
- 500.** 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; 312(7022):22–6.
- 501.** Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2000; 320(7230):292–

6. doi: 10.1136/bmj.320.7230.292.

502. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms; 2017 [Stand: 14.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html>.

503. 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; 311(7016):1328–32. doi: 10.1136/bmj.311.7016.1328.

504. 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; 51(462):19–24.

505. Smith GR, 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; 52(3):238–43. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950150070012.

506. Rigamonti AE, Col A de, Tamini S, Cicolini S, Caroli D, Micheli R de et al. Multidisciplinary Integrated Metabolic Rehabilitation in Elderly Obese Patients: Effects on Cardiovascular Risk Factors, Fatigue and Muscle Performance. *Nutrients* 2019; 11(6). doi: 10.3390/nu11061240.

507. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE, Sommer DD. Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: an updated systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149(2):200–11. doi: 10.1177/0194599813490886.

508. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Hausärztliche Risikobewertung zur kardiovaskulären Prävention: S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-024 DEGAM-Leitlinie Nr. 19; 2017 [Stand: 06.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09-abgelaufen.pdf.

509. Buchwald D, Blair J, Mease P. Treatment of chronic fatigue syndrome with acupuncture. *International journal of clinical acupuncture* 1991; 2:231–6.

510. Jiang D, Franks P. Analysis of 50 cases of ME treated with Chinese herbs and acupuncture. *JOURNAL OF CHINESE MEDICINE-HOVE* 1994:13–20.

511. Foster G, Taylor SJC, 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. doi: 10.1002/14651858.CD005108.pub2.

512. Connolly D, O’Toole L, Redmond P, Smith SM. Managing fatigue in patients with chronic conditions in primary care. *Fam Pract* 2013; 30(2):123–4. doi: 10.1093/fampra/cmt005.

513. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.

514. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4.

515. Goërtz YMJ, Spruit MA, Van ,t Hul, Alex J, Peters JB, van Herck M, Nakken N et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13:1753466619878128. doi: 10.1177/1753466619878128.

516. 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. doi: 10.1002/14651858.CD001104.pub2.

517. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 2010(1). doi: 10.1002/14651858.

CD001495.

518. van Herck M, Antons J, Vercoulen JH, Goërtz YMJ, Ebadi Z, Burtin C et al. Pulmonary Rehabilitation Reduces Subjective Fatigue in COPD: A Responder Analysis. *J Clin Med* 2019; 8(8). doi: 10.3390/jcm8081264.

519. 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. doi: 10.1002/14651858.CD006101.

520. Ozoglu Aytac S, Kilic SP, Ovayolu N. Effect of inhaler drug education on fatigue, dyspnea severity, and respiratory function tests in patients with COPD. *Patient Educ Couns* 2020; 103(4):709–16. doi: 10.1016/j.pec.2019.11.003.

521. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Boland MRS, Rutten-van Mülken M et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10):CD009437. doi: 10.1002/14651858.CD009437.pub2.

522. Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(10):990–9. doi: 10.1093/eurjhf/hfp116.

523. Cranston JM, Crockett A, Currow D, Ekström M. WITHDRAWN: Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11):CD004769. doi: 10.1002/14651858.CD004769.pub3.

524. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1:CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub5.

525. van der Meer S, Zwerink M, van Brussel M, van der Valk P, Wajon E, van der Palen J. Effect of outpatient exercise training programmes in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(4):795–803. doi: 10.1177/1741826711410516.

526. Almeida C, Choy EHS, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD008334. doi: 10.1002/14651858.CD008334.pub2.

527. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 5):v51–v55. doi: 10.1093/rheumatology/kez389.

528. Rinke HS, Gjesdal CBG, Markussen H, Assmus J, Natvig GK. Patient-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis who commence biologic therapy: a longitudinal study. *PeerJ* 2019; 7:e6771. doi: 10.7717/peerj.6771.

529. Kucharski D, Lange E, Ross AB, Svedlund S, Feldthusen C, Önnheim K et al. Moderate-to-high intensity exercise with person-centered guidance influences fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2019; 39(9):1585–94. doi: 10.1007/s00296-019-04384-8.

530. Hewlett S, Almeida C, Ambler N, Blair PS, Choy EH, Dures E et al. Reducing arthritis fatigue impact: two-year randomised controlled trial of cognitive behavioural approaches by rheumatology teams (RAFT). *Ann Rheum Dis* 2019; 78(4):465–72. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214469.

531. Shen B, Li Y, Du X, Chen H, Xu Y, Li H et al. Effects of cognitive behavioral therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med* 2020; 25(10):1179–91. doi: 10.1080/13548506.2020.1736312.

532. Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, van den Hout WB et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(8):1054–62. doi: 10.1002/acr.22561.

533. Feldthusen C, Dean E, Forsblad-d’Elia H, Mannerkorpi K. Effects of Person-Centered Physical Therapy on Fatigue-Related Variables in Persons With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97(1):26–36. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.022.

- 534.** Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol* 2020; 39(6):1783–92. doi: 10.1007/s10067-020-04937-4.
- 535.** Katz P, Margaretten M, Gregorich S, Trupin L. Physical Activity to Reduce Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(1):1–10. doi: 10.1002/acr.23230.
- 536.** Dures E, Kitchen K, Almeida C, Ambler N, Cliss A, Hammond A et al. They didn't tell us, they made us work it out ourselves\textbackslashshd q: patient perspectives of a cognitive-behavioral program for rheumatoid arthritis fatigue. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(4):494–501. doi: 10.1002/acr.21562.
- 537.** Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, Moon Y, Elkind MSV, Rundek T et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(4):500–7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963801.
- 538.** 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; 37(4):967–72. doi: 10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3.
- 539.** 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. doi: 10.1002/14651858.CD007030.pub2.
- 540.** Zedlitz AMEE, Rietveld TCM, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2012; 43(4):1046–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.632117.
- 541.** Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019. *Int J Stroke* 2020; 15(6):668–88. doi: 10.1177/1747493019847334.
- 542.** Wu S, Kutlubaev MA, Chun H-YY, Cowey E, Pollock A, Macleod MR et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD007030. doi: 10.1002/14651858.CD007030.pub3.
- 543.** Bivard A, Lillcrap T, Krishnamurthy V, Holliday E, Attia J, Pagram H et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Stroke* 2017; 48(5):1293–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016293.
- 544.** van Dijk JP, Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Skorvanek M, Gdovinova Z et al. Influence of disease severity on fatigue in patients with Parkinson's disease is mainly mediated by symptoms of depression. *European neurology* 2013; 70(3-4):201–9. doi: 10.1159/000351779.
- 545.** 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; 51(468):553–8.
- 546.** Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29(13):1675–8. doi: 10.1002/mds.26030.
- 547.** Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10):CD010925. doi: 10.1002/14651858.CD010925.pub2.
- 548.** Coe S, Franssen M, Collett J, Boyle D, Meaney A, Chantry R et al. Physical Activity, Fatigue, and Sleep in People with Parkinson's Disease: A Secondary per Protocol Analysis from an Intervention Trial. *Parkinsons Dis* 2018; 2018:1517807. doi: 10.1155/2018/1517807.
- 549.** Lötze D, Ostermann T, Büssing A. Argentine tango in Parkinson disease--a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2015; 15:226. doi: 10.1186/s12883-015-0484-0.
- 550.** 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; 74(11):924–31. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f24.

- 551.** Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2007; 22(14):2070–6. doi: 10.1002/mds.21656.
- 552.** Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson’s disease fatigue. *J Neurol* 2010; 257(3):452–6. doi: 10.1007/s00415-009-5351-8.
- 553.** Lou J-S, 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; 32(6):305–10. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181aa916a.
- 554.** Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2.
- 555.** Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1):CD011005. doi: 10.1002/14651858.CD011005.pub2.
- 556.** Flachenecker P, Kümpfel 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; 8(6):523–6. doi: 10.1191/1352458502ms839oa.
- 557.** Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev* 2016; 15(3):210–20. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.005.
- 558.** Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* 2014; 2014:798285. doi: 10.1155/2014/798285.
- 559.** Khayeri F, Rabiei L, Shamsalinia A, Masoudi R. Effect of Fordyce Happiness Model on depression, stress, anxiety, and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 25:130–5. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.09.009.
- 560.** Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(9):62. doi: 10.1007/s11910-015-0585-6.
- 561.** Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodrooffe N, Petty J et al. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler* 2014; 20(8):1112–22. doi: 10.1177/1352458513519354.
- 562.** Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EEH, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.
- 563.** Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 16:31–9. doi: 10.1016/j.msard.2017.06.003.
- 564.** Motl RW, Sandroff BM, Suh Y, Sosnoff JJ. Energy cost of walking and its association with gait parameters, daily activity, and fatigue in persons with mild multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(8):1015–21. doi: 10.1177/1545968312437943.
- 565.** Blikman LJ, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Bussmann JB, van Meeteren J. Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(7):1360–76. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.025.
- 566.** Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(1):38–48. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30354-9.
- 567.** Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014; 343(1-2):3–7. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.016.

- 568.** Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG. Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102(10):2032–48. doi: 10.1016/j.apmr.2021.03.026.
- 569.** Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2014; 111(1):11-26 [Stand: 07.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=160384>.
- 570.** Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(8):1012–39. doi: 10.6004/jnccn.2015.0122.
- 571.** Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020; 31(6):713–23. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.016.
- 572.** Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten: Version 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL; 2014 [Stand: 07.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-051OL.html>.
- 573.** Schmidt ME, Bergbold S, Hermann S, Steindorf K. Knowledge, perceptions, and management of cancer-related fatigue: the patients' perspective. *Support Care Cancer* 2020. doi: 10.1007/s00520-020-05686-5.
- 574.** Klassen O, König A, Haehling S von, Bräulke F. Kardiovaskuläre Fitness in der Onkologie : Bewegung und Sport. *Internist (Berl)* 2020; 61(11):1140–50. doi: 10.1007/s00108-020-00882-1.
- 575.** Sprod LK, Fernandez ID, Janelins MC, Peppone LJ, Atkins JN, Giguere J et al. Effects of yoga on cancer-related fatigue and global side-effect burden in older cancer survivors. *J Geriatr Oncol* 2015; 6(1):8–14. doi: 10.1016/j.jgo.2014.09.184.
- 576.** Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93(8):675–86. doi: 10.1097/PHM.000000000000083.
- 577.** Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(4):693–703. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.047.
- 578.** Larkin D, Lopez V, Aromataris E. Managing cancer-related fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Int J Nurs Pract* 2014; 20(5):549–60. doi: 10.1111/ijn.12211.
- 579.** Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle P, Gotay C. Are exercise programs effective for improving health-related quality of life among cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41(6):E326-42. doi: 10.1188/14.ONF.E326-E342.
- 580.** Goedendorp MM, Peters MEWJ, Gielissen MFM, Witjes JA, Leer JW, Verhagen CAHHVM 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. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0092.
- 581.** Luctkar-Flude M, Groll D. A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition. *Integr Cancer Ther* 2015; 14(4):318–40. doi: 10.1177/1534735415572886.
- 582.** 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. doi: 10.1002/14651858.CD007303.pub2.
- 583.** 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. doi: 10.1002/14651858.CD006704.pub3.
- 584.** 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; 28(23):3673–9. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1444.

585. Fan MHG, 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; 16(6):577–83. doi: 10.1007/s00520-007-0341-9.

586. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Version 2.2; 2020. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/128-001OL.html>.

587. van Vulpen JK, Sweegers MG, Peeters PHM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK et al. Moderators of Exercise Effects on Cancer-related Fatigue: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52(2):303–14. doi: 10.1249/MSS.0000000000002154.

588. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(7):961–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.

589. Willems RA, Bolman CAW, Mesters I, Kanera IM, Beaulen, Audrey A J M, Lechner L. Short-term effectiveness of a web-based tailored intervention for cancer survivors on quality of life, anxiety, depression, and fatigue: randomized controlled trial. *Psychooncology* 2017; 26(2):222–30. doi: 10.1002/pon.4113.

590. Lisko I, Törmäkangas T, Jylhä M. Structure of self-rated health among the oldest old: Analyses in the total population and those living with dementia. *SSM Popul Health* 2020; 11:100567. doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100567.

591. Noelle-Neumann E, Köcher R.: Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997. Allensbach, Verlag der Demoskopie 1997

592. Hapke U, Maste U, Busch M, Schlack R, Scheid-Nave C. Stress, Schlafstörungen, Depressionen und Burn-out. Wie belastet sind wir? [Internet]. DEGS, Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz; 2012. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/DeGS/degs_w1/Symposium/degs_stress_depressionen_burnout.pdf?__blob=publicationFile

593. Schneider F, Gaebel W. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 05.12.2000. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Düsseldorf2000. 200

594. Rodondi N. Behandlung subklinische hypothyreose. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(39:766)

595. Blanton C: Improvements in iron status and cognitive function in young women consuming beef and non-beef lunches. *Nutrients*. 2014 Jan; 6(1): 90–110. doi: 10.3390/nu6010090