

**DE
GE
GAM
Z**

Müdigkeit

S3-Leitlinie

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

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.



N

A

G

E

D

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

Dr. med. Anne Barzel
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: +49 (0)40 7410-59769
Fax: +49 (0)40 7410-53681
leitlinien@degam.de

© **DEGAM 2017**

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

N

A

G

E

D

Autoren

Prof. Dr. med. Erika Baum, Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff (MHSc) (Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg), Prof. Dr. med. Peter Maisel, Centrum für Allgemeinmedizin der Universität Münster

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Stand 11/2017

Revision geplant 2021

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.

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

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet. Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen: a) einen Buchstaben-Code für die Fragestellung der Arbeit(en), auf der die Empfehlung beruht; b) eine römische Ziffer (I-IV) zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis C) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evi-

N

A

G

E

D

denzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich. (Zur weiteren Erläuterung siehe [DEGAM-Autorenmanual](#).)

Codierung der Fragestellung:

Code	Fragestellung
T	Therapie – Prävention
K	Kausalität/Ätiologie – Risikofaktoren – Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation – Differentialdiagnose

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
C	niedrige Empfehlungsstärke

Codierung des Studiendesigns:

Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ für die höchste Stufe [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „IV“ für die durch systematische Studien am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung).

Aus der Qualität der einer Empfehlung zugrundeliegenden Evidenz wird der Evidenzlevel wie folgt codiert:

Codierung des Evidenzlevels

(in Anlehnung an die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009, verfügbar unter www.cebm.net):

Code	Evidenzlevel
Ia	Höchste Stufe, Evidenznachweis durch Metaanalysen oder systematischen Reviews randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenznachweis durch einzelne randomisierte kontrollierte Studien
II	Evidenznachweis durch Kohortenstudien
III	Evidenznachweis durch Fall-Kontrollstudien
IV	Evidenznachweis durch Fallserien
(V) GCP	Good Clinical Practice; Expertenkonsens

Hinweis

Ergänzende Angaben und Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht finden sich in einem separaten Leitlinienreport (<http://leitlinien.degam.de>). Hierauf wird im Dokument an entsprechender Stelle verwiesen (s. Leitlinienreport).

Abkürzungsverzeichnis

Im nachfolgenden Text verwendete Abkürzungen:

BSG	Blutsenkung
CBT	cognitiv behaviorale Therapie
CFS	Chronic Fatigue Syndrome = chronisches Müdigkeitssyndrom
C-PAP	Continuous positive airway pressure
CRP	Entzündungsmarker c-reaktives Protein
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
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.
MCS	Multiple Chemical Sensitivity Syndrome
ME	Myalgic Encephalitis (altern. Bezeichnung für CFS)
MUPS	Medically Unexplained Physical Symptoms
TSH	Schilddrüsen-stimulierendes Hormon

Inhalt

1	Versorgungsproblem	8
2	Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie	9
3	Zusammenfassung der Empfehlungen	10
4	Definition und Epidemiologie von Müdigkeit	13
4.1	Häufigkeit des Symptoms	13
4.2	Ursachen – Symptom Müdigkeit	15
4.2.1	Häufigkeitsverteilung	15
4.2.2	Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen	15
4.2.3	Malignome	16
4.2.4	Anämie	17
4.2.5	Endokrinologische Ursachen	18
4.2.6	Kaliummangel	18
4.2.7	Hepatitis	18
4.2.8	Zöliakie	18
4.2.9	Postinfektiöse Müdigkeit	19
4.2.10	Chronische somatische Erkrankungen	19
4.2.11	Arterielle Hypotonie	19
4.2.12	Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung	20
4.2.13	Bewegungsmangel	21
4.2.14	Medikamente	21
4.2.15	Sucht	22
4.2.16	Umwelteinflüsse	22
4.3	Prognose	23
4.4	Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen	24
5	Diagnostisches Vorgehen	25
5.1	Anamnese	25
5.1.1	Nachweise und Belege Anamnese	27
5.1.2	Arbeits- und umweltmedizinische Abklärung (Vertiefung)	29
5.1.3	Psychische Störungen (Vertiefung)	30
5.1.4	Schlafstörungen (Vertiefung)	31

5.2	Körperliche Untersuchung	32
5.2.1	Nachweise und Belege Körperliche Untersuchung	32
5.3	Zusätzliche diagnostische Maßnahmen	32
5.3.1	Nachweise und Belege Weiterführende Untersuchung	33
5.4	Betreuung im weiteren Verlauf	34
5.5	Überweisung	35
5.6	Seltene Erkrankungen	36
5.7	Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)	40
5.7.1	Epidemiologie	40
5.7.2	Definition und Diagnose	41
5.7.4	Vorgehen	44
5.8	Häufige Fehler und Trugschlüsse	46
6	Therapeutisches Vorgehen	48
6.1	Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen und Gesundheitsberatung	49
6.2	Medikamentöse Therapie	50
6.3	Verhaltenstherapie	52
6.4	Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen	53
7	Literatur	56

1 Versorgungsproblem

In der Hausarztpraxis werden wir häufig mit unspezifischen Beschwerden konfrontiert. 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 helfen, dabei diagnostische und therapeutische Unsicherheiten zu verringern.

2 Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie

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

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
In der Anamnese sollen erfasst werden: Charakteristika des Symptoms, assoziierte Beschwerden, Müdigkeit neu/ungewohnt, Beeinträchtigung im Alltag, Vorstellungen des Patienten zu Ätiologie und Behandlung	A	EK
s. Kapitel 5.1		

Statement	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Depression, Angststörung und psychosoziale sowie kommunikative Probleme sind häufige Ursachen oder Begleiterscheinungen bei Personen mit Müdigkeit.		D la
[1]		

3.1.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen anhand von Screeningfragen eine Depression oder Angststörung sowie vorherige Infektion eruiert werden.	A	D la
s. Abschnitt 5.1.3		

3.1.1/5.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten außerdem erfasst werden: Vorerkrankungen, Schlaf, Verlauf des Körpergewichts, Tabakkonsum, kardiale, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und ZNS-Funktion sowie Zufuhr von Medikamenten und psychotropen Substanzen, soziale, familiäre, berufliche Situation, chemische oder Lärmbelästigung, ähnliche Symptome im privaten/beruflichen Umfeld, Schnarchen, Einschlafen am Steuer und (habitueLLer) Schlafmangel.	B	S II
s. Abschnitte 5.1.2 und 5.1.1		

<p>Empfehlung</p> <p>Ein Symptomtagebuch kann bei der Abklärung und Therapie hilfreich sein.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>C</p>	<p>Level of evidence</p> <p>D III</p>
Leitlinienrecherche		
<p>3.2/5.2 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten körperlich untersucht werden: Abdomen, Lymphregionen, Herz, Puls und Blutdruck, Schleimhäute, Atemwege, Muskelatrophie, -kraft, -tonus, -eigenreflexe.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>S II</p>
s. Kapitel 5.2 und Abschnitt 5.2.1		
<p>3.2/3.6/4.1 Empfehlung</p> <p>Weitere Elemente der körperlichen Untersuchung sollten nur bei speziellen Hinweisen auf behandelbare Ursachen in der Anamnese oder orientierenden körperlichen Untersuchung erfolgen.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>S II</p>
s. Kapitel 5.2, 5.6 und 5.8		
<p>Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden Blut-Glucose, Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen oder γ-GT, TSH.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>D II</p>
s. Kapitel 5.3 und Abschnitt 5.3.1		
<p>Empfehlung</p> <p>Weitergehende Labor- oder apparative Untersuchungen sollen nur bei auffälligen Vorbefunden/spezifischen Hinweisen in der empfohlenen Basisdiagnostik erfolgen.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>EK</p>
s. Abschnitt 5.3.1		

<p>Empfehlung</p> <p>Im gesamten diagnostischen Prozess soll ein bio-psycho-sozialer Ansatz eingehalten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>EK</p>
s. Kapitel 5.4 und 5.8		
<p>Empfehlung</p> <p>Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere Erklärungen anzunehmen und zu behandeln sind.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>S II</p>
s. Kapitel 5.4		
<p>3.4 Empfehlung</p> <p>Bei ungeklärter Müdigkeit oder Hinweisen auf relevante psychosoziale Belastungen sollten feste Folgetermine angeboten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T III</p>
s. Kapitel 5.4		
<p>Empfehlung</p> <p>Bei Substanzabusus, insbesondere Tabakabhängigkeit soll eine Entwöhnungsbehandlung angeboten werden</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 6.2		
<p>Empfehlung</p> <p>Die Behandlung somatischer Erkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz soll optimiert werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 5.4 und 6.2		
<p>Empfehlung</p> <p>Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie oder symptomorientierte aktivierende Maßnahmen die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden und sollen dann empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 5.4 und 6.2		

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 (Schlappheit, Mangel an Energie, Erschöpfung, Ermüdung, frühe Ermüdbarkeit, Schläfrigkeit, Einschlafneigung tagsüber usw.) vorgetragen wird. Verschiedene qualitative Komponenten sind bei der Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen [2,3]:

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

Epidemiologische Untersuchungen demonstrieren eine große Spannbreite von Ausprägungen; diese reichen von leichten Müdigkeitsbeschwerden bis hin zum Chronischen Müdigkeitssyndrom (siehe 5.7-Link 5.7) mit schweren Behinderungen [4].

Die meisten Studien wurden in englischer Sprache publiziert, so dass übersetzungsbedingt Unschärfen bei der Bewertung entstanden sein können.

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

Für die Primärversorgungsebene wird inzwischen in vielen Ländern das Klassifizierungssystem ICPC2 (International Classification of Primary Care) in der aktuellen Version 2 eingesetzt. Es kann hausärztliche Tätigkeit besser abbilden [5], da es auf dem Episodenkonzept basiert und die Kodierung von Konsultationsanlässen, Diagnosen und Anordnungen ermöglicht.

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

4.1 Häufigkeit des Symptoms

In einer deutschen Bevölkerungsbefragung geben 31 % der über 16 Jahre alten Befragten an, manchmal oder häufig unter „Ermüdungserscheinungen“ zu leiden [6]. Frauen sind häufiger

betroffen als Männer, Angehörige höherer sozialer Schichten und Menschen in Partnerschaften seltener [7]. Unter Patientinnen und Patienten, die die Allgemeinpraxis aufsuchen, findet sich die Angabe von „stark“ oder „sehr stark“ ausgeprägter Müdigkeit praktisch ebenso häufig [8,9]; auch hier überwiegen die Frauen.

Allerdings wird nur von einem kleinen Teil dieser Menschen das Symptom in der Praxis als Problem präsentiert [10]. Die meisten entwickeln eigene Methoden, mit der Beschwerde umzugehen [11]. Die Erfassung von patientenseitig initiierten Konsultationen (nur neue Probleme) ergab in einer frankokanadischen Studie in 6,7 % Müdigkeit als Hauptgrund für den Arztbesuch [12]; diese Zahl verdoppelte sich, wenn Patienten mit Müdigkeit als nachrangiger Beschwerde mitberücksichtigt wurden. In den Niederlanden war die standardisierte Inzidenz des Hauptberatungsanlasses Müdigkeit/Schwäche 2,7 pro 100 Patienten/Jahr mit Schwerpunkt bei den 25- bis 44-Jährigen. Frauen waren doppelt so häufig wie Männer betroffen [10,13,14]. 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 [15]. 72 % der Patienten konsultierten deshalb die Praxis nur einmal, und bei < 10 % dauerten die dokumentierten Symptome länger als 6 Monate [16]. Die Häufigkeit des dokumentierten Symptoms ist in britischen Allgemeinarztpraxen gering gesunken – sie lag bei durchschnittlich 1,5 % –, allerdings mit erheblichen Verschiebungen in den zugeordneten diagnostischen Labels [17].

International variiert die Häufigkeit (Prävalenz) von Patienten mit unerklärter, über mindestens einen Monat anhaltender Müdigkeit zwischen 2 % und 15 % [18], 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 % [19].

Eine neuere systematische Übersicht zu dem Symptom Müdigkeit im primärärztlichen Kontext [1] 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 [20-24] (siehe Evidenzabellen im Methodenreport) sowie für Notfallaufnahmen [25]. In Dänemark war die Diagnose Müdigkeit oder Schlafstörung bei 7 % (Frauen) bzw. 5,5 % (Männer) der Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung zu finden [26].

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 [27].

4.2 Ursachen – Symptom Müdigkeit

4.2.1 Häufigkeitsverteilung

Eine systematische Übersicht [1] 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: 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 %. CFS wurde bei 0,2 %- 1,8 % dieser Patienten/innen diagnostiziert (D1).

Für organische Ursachen ergaben sich folgende Schätzwerte: 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 %) (D1)

Ärzte/Ärztinnen und Patienten/innen erwähnen übereinstimmend psychosoziale Ursachen als Hauptursache der Müdigkeit. Im konkreten Fall differieren die jeweiligen Einschätzungen allerdings häufig im Anschluss an die erste Konsultation [28].

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: [4,29,30]; Studien aus hausärztlichen Praxen: [12,31-35]). Bei Patienten mit erfragter Müdigkeit ergab sich ein Anteil von 60 % mit bestätigter Diagnose Depression, wenn mindestens eine von 2 Screeningfragen (siehe 5.1.3) mit ja beantwortet wurde (positiver prädiktiver Wert dieser Fragen) [36]. 73 % der depressiven Patienten einer Bevölkerungsuntersuchung haben das Symptom Müdigkeit, welches nicht unbedingt mit Schlafstörungen assoziiert sein muss [37]. Patienten mit somatoformen Störungen geben zu 75 % Müdigkeit an [38]. 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 [39].

Seelische Störungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, nach einem viralen Infekt an chronischer Müdigkeit zu leiden [40]. Widersprüchlich sind die Forschungsergebnisse dazu, ob Müdigkeit ein Vorläufer depressiver Störungen sein kann [32,41-43]. Am Beginn und Ende einer psychotischen Episode finden sich häufig Antriebsstörungen und Müdigkeit [44].

Untersuchungen in der Bevölkerung [45-47] und in der Praxis [12,31,48,49] zeigen eine As-

soziation von selbst wahrgenommener psychosozialer Belastung („Stress“) und Müdigkeit. Obwohl solche Belastungen einen wichtigen ätiologischen Aspekt von in der Praxis präsentierter Müdigkeit bilden dürften [12], besteht ein Mangel an entsprechenden Forschungsergebnissen.

Müdigkeit ist ein wichtiger Bestandteil der funktionellen Syndrome mehrerer Organsysteme (irritables Kolon, prämenstruelles Syndrom, Fibromyalgie, CFS (siehe 5.7), Spannungskopfschmerz, Multiple Chemical Sensitivity usw.). Diese ätiologisch nicht aufgeklärten Syndrome haben epidemiologische (Frauen häufiger betroffen), psychologische (lineare Beziehung von somatischen Symptomen und emotionaler Beeinträchtigung; Anamnese von Misshandlung, Missbrauch) und physiologische Gemeinsamkeiten; außerdem zeichnen sie sich häufig durch für beide Seiten unbefriedigende Arzt-Patient-Beziehungen und gehäuften Praxiskontakten aus (siehe 5.4, [50]). Vor diesem Hintergrund ist postuliert worden, dass hier eine einheitliche Störung zu Grunde liegt und die Definition der einzelnen Syndrome ein Artefakt medizinischer Spezialisierung sei [51]. 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](#).

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

4.2.3 Malignome

Trotz großer Unterschiede in Design, Setting, Einschlusskriterien, Zielgrößen und methodischer Qualität erlauben die Untersuchungen zur Ätiologie von Müdigkeit in der hausärztlichen Praxis [1,12,13,33,52-59] oder in der Bevölkerung [60] folgende Schlussfolgerungen (siehe auch Vertiefung):

- Haben Anamnese und körperlicher Befund keine Hinweise erbracht, sind bösartige Erkrankungen als Ursache von Müdigkeit sehr selten (level of evidence S I – Literaturangaben siehe vorhergehender Absatz). Soweit untersucht, sind sie nicht häufiger als bei anderen – nicht müden – Praxispatienten (level of evidence S I [33]).
- Eine große Zahl schwerwiegender Erkrankungen geht mit dem Symptom Müdigkeit einher, allerdings sind praktisch in jedem Fall weitere klinische Hinweise auf die Erkrankung vorhanden. Eine Tumordiagnostik nur auf Grund des Symptoms Müdigkeit ohne zusätzliche Hinweise in Anamnese, Befund oder Basislabor ist deshalb nicht gerechtfertigt (level of evidence S I).

Bei leerer Anamnese und unauffälligem körperlichem Befund sind laborchemische und/oder apparative Untersuchungen auf der Ebene der Primärversorgung wenig ergiebig. Niedrige

prädiktive Werte führen zu einem hohen Anteil falsch positiver Befunde (level of evidence S I [50,61-63]).

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

Allerdings ist Müdigkeit eine sehr belastende Beschwerde von Patienten/innen mit Malignomen in fortgeschrittenem Stadium [64]. Hier sei auf die kurz vor dem Abschluss stehende [Leitlinie zur supportiven Tumorthherapie](#) verwiesen sowie die [Leitlinie zur Psychoonkologie](#).

4.2.4 Anämie

Zwischen Anämie und Müdigkeit gibt es auf Bevölkerungsebene keine Beziehung [65–67]. Auch eine Studie in niederländischen Allgemeinarztpraxen [68] konnte keinen Zusammenhang von Hämoglobin-Werten und Müdigkeit feststellen. Einer Studie aus britischen Praxen, in der bei 4 % der über Müdigkeit klagenden Patienten eine Anämie festgestellt wurde, fehlte eine Kontrollgruppe sowie ein transparentes und standardisiertes diagnostisches Vorgehen [34]. Selbst das Wiederauftreten einer perniziösen Anämie bei Unterbrechung der Substitution bleibt häufig und lange Zeit wegen der geringen Symptomatik unerkant [69]. Die systematische Übersicht von Stadje [1] ergab Anämie in etwa 3 % als Ursache einer Müdigkeit. Haas et al [70] fanden einen deutlichen und teilweise nachgewiesenen kausalen Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und Arbeitsleistung/aerober Kapazität. Bei Eisenmangel ohne Anämie war der Zusammenhang schwächer, aber wahrscheinlich. Hier wurde allerdings nicht das Symptom Müdigkeit erfasst. Der Faktor „Hb-Konzentration“ erklärt das Vorkommen von Müdigkeit demnach in nur so geringem Maße, dass dies in mehreren großen Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Für Eisenmangel gibt es einen sehr weiten Streubereich, in dem Symptome vermutet werden. Erst ab 100 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 % [71]. Hohe Aufnahme von faserarmen oder Vitamin C-reichen Früchten/Gemüse/Säften korreliert mit höheren Hämoglobinwerten im mittleren Lebensalter [72].

Die Ergebnisse aus Beobachtungs- und Interventionsstudien bei Eisenmangel ohne Anämie ergeben inzwischen folgendes Bild: Ohne explizite Klage über Müdigkeit gibt es bei ansonsten gesunden Personen keinen Nachweis des Nutzens einer Eisensubstitution, z. B. bei Blutspenderinnen [73]. In vielen Studien finden sich unzureichende Verblindung bei subjektiven Outcomes, inkonsistente Effekte und geringe externe Validität (Selektionseffekte) (level of evidence P2, T) [74–82]. Neuere Untersuchungen ergaben allerdings bei müden prämenopausalen Frauen nachweisbare Effekte bei erheblichem Eisenmangel und Hämoglobinwerten im unteren Normbereich (s. Kapitel 6.2).

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.

4.2.5 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 ist die Behandlungsschwelle und ein Behandlungsnutzen unklar [83]. Details und konkrete Empfehlungen finden sich in der [DEGAM-Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“](#).

4.2.6 Kaliummangel

Bei Patienten und Patientinnen 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 [84].

4.2.7 Hepatitis

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

4.2.8 Zöliakie

Nach zwei neueren Untersuchungen in allgemeinmedizinischen Praxen ist die Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen höher als bisher angenommen [85,86]. 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 sollten serologische Untersuchungen (Gesamt-IgA und Transglutaminase-Antikörper), ggf. eine Dünndarm-Biopsie veranlasst werden [87,88].

4.2.9 Postinfektiöse Müdigkeit

Virale Atemwegsinfekte sind eine wichtige Ursache für Müdigkeitszustände. So klagten nach sechs Monaten noch 40 % der Patienten mit einer Mononukleose (positive Serologie für aktuelle EBV-Infektion) über physische Müdigkeit; dieser Anteil betrug bei Patientinnen und Patienten mit dem klinischen Syndrom der Mononukleose ohne Nachweis einer EBV-Infektion 29 % und der Gruppe mit sonstigen Atemwegsinfekten 15 % [89]. Weitere Ursachen sind Q-Fieber, Rift-Valley-Fieber [90,91], Gardia-Infektion [22]. Auch Patienten und Patientinnen mit HIV leiden häufig unter Müdigkeit [92]. Im Kapitel 5.7.2 wird näher auf solche Zusammenhänge eingegangen.

4.2.10 Chronische somatische Erkrankungen

Müdigkeit ist ein häufiges und für die betroffenen Patienten sehr belastendes Symptom bei bereits länger bestehenden und bekannten Erkrankungen: Herzinsuffizienz [93], multipler Sklerose [94,95], Parkinsonscher Krankheit [96,97], rheumatoider Arthritis [98], Sarkoidose [99], Karzinomen [64,100], chronischer Niereninsuffizienz [101], postoperativen Zuständen [102], Nykturie mit Tagesschläfrigkeit bei Prostatahyperplasie [103]. 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 [104,105]. Bei über 60-jährigen Patientinnen und Patienten in Allgemeinarztpraxen sind psychische Störungen ein stärkerer Prädiktor für Müdigkeit als somatische Erkrankungen [106]. Nach einem systematischen Review ist körperliches Training in der Lage, bei chronischen somatischen Erkrankungen depressive Symptome zu verbessern [107]. Das Gefühl tiefer Erschöpfung kann auch Prodrom eines Myokardinfarktes sein [108]. In einer repräsentativen Befragung in Großbritannien gaben 50 % der chronisch Kranken an, in den letzten 2 Wochen müde/erschöpft gewesen zu sein, bei den übrigen Personen waren es 34 % [20].

Wegen der möglichen multifaktoriellen Genese der Müdigkeit sollte nicht ausschließlich nach einer Erklärung durch die bestehende Grunderkrankung gesucht, sondern gleichzeitig das Basisprogramm zur Müdigkeitsdiagnostik (Anamnese, klinischer Befund, Basislabor) eingesetzt werden.

4.2.11 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 [109-114].

Zwei in Allgemeinpraxen durchgeführte Studien [8,115] konnten keinen Zusammenhang von Müdigkeit und Blutdruck nachweisen. Selbst unter Annahme eines Zusammenhangs besteht Unsicherheit darüber, in welche Richtung ein kausaler Effekt wirken soll. Entgegen der sonst üblichen Annahme – niedriger Blutdruck führt zu Müdigkeit – kann auch Müdigkeit bzw. beeinträchtigtes Befinden zu verminderter körperlicher Aktivität und damit kurzfristig zu erniedrigtem Blutdruck führen. Methodisch akzeptable Untersuchungen über einen Zusammenhang von orthostatischer Reaktion und Müdigkeit liegen nicht vor.

Angesichts dieser Datenlage erscheint niedriger arterieller Blutdruck als Ursache von Müdigkeit unzureichend belegt und damit eine Blutdruckmessung in diesem Kontext überflüssig, wenngleich aus präventivmedizinischer Sicht (Hypertonescreening) natürlich sinnvoll. Auch in Deutschland interpretieren Ärzte und Ärztinnen heute Befindensstörungen immer seltener mit Hilfe dieser Diagnose, was in den sinkenden Raten der Verschreibungen oder Vertrieb von blutdruckhebenden Medikamenten [116] wie auch Krankschreibungen [117] für Störungen dieser Art zum Ausdruck kommt. Inzwischen stehen die früher eingesetzten Medikamente dazu auch auf der Negativliste.

4.2.12 Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörung

Jegliche Schlafstörung kann Tagesmüdigkeit verursachen. Untersuchungen in der allgemeinmedizinischen Praxis ergaben eine Prävalenz von 20 % - 26 % [118,119]. 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 [120]. Müdigkeit und Schlafstörungen haben oft eine gemeinsame Ursache (z.B. Depression, siehe 4.2.2, psychosoziale Belastung). Die Schwere des Schlaf-Apnoe-Syndrom korreliert mit der Ausprägung des Symptoms Müdigkeit, die sich in der Regel in Form von Schläfrigkeit äußert [121].

Bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzungen für das Schlafapnoesyndrom schwanken stark in Abhängigkeit von Falldefinition und untersuchter Stichprobe [122]. Auszugehen ist von einer Prävalenz von etwa 4 %, wobei Adipositas der wesentliche beeinflussbare Risikofaktor ist [123-126]. Anamnese (Tagesschläfrigkeit, Schlafstörungen, insbesondere beobachtete Apnoeen und Schnarchen [127]) und BMI geben wesentliche diagnostische Hinweise; die definitive Diagnose erfolgt apparativ [128]. Nach Hirnverletzungen werden gehäuft Schlafstörungen und Müdigkeit beobachtet [129]. Hier sollte eine spezifische Abklärung erfolgen (z. B. auf zentrale Atmungsstörungen). Schlafapnoe tritt sehr häufig bei neurologischen Erkrankungen auf wie z. B. bei Schlaganfall, Parkinson Erkrankung, MS, Muskelerkrankungen, Epilepsien. Neurologische Erkrankungen sind auch assoziiert mit Insomnien, die ebenfalls Müdigkeit oder Schläfrigkeit zur Folge haben können. 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 [130,131]. 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 [1]. Die obstruktive Schlafapnoe ist kausal mit verminderter Vigilanz, Müdigkeit, Depression, Verkehrsunfällen und arteriellem Hypertonus verbunden. Entsprechend bessert C-PAP die genannten Symptome und Befunde und ist daher die primär empfohlene Therapieform [128,132-136]. Wegen des erhöhten Risikos von Verkehrs- und anderen Unfällen [137-139] stellt sie einen abwendbar gefährlichen Verlauf dar, der mit Verhaltensänderungen (Gewichtsabnahme, Verzicht auf Sedativa und Alkohol) und nasalem C-PAP wirksam behandelt werden kann [140-142]. Es gibt Hinweise dafür, dass eine chronische allergische Rhinitis über eine behinderte Nasenatmung zu gestörtem Schlaf und Müdigkeit tagsüber führen kann [143]. Gravierende psychische (z.B. Depression und Angststörungen [26,144,145] und neurologische (z. B. Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, Parkinson) Erkrankungen können eine Schlafstörung verursachen; eine Übersicht, die nach den Leitsymptomen Insomnie und Hypersomnie unterscheidet, findet sich unter 5.1.4. Gewohnheitsmäßiges Schlafdefizit führt ebenfalls zu Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen (146,147). Details zu Schlafstörungen sowie zum Schlaf-Apnoe-Syndrom werden in den Leitlinien zur Insomnie und zu schlafbezogenen Atmungsstörungen dargestellt: [Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung“](#) sowie [Leitlinie „Somnologie“](#) (cited 2017 Dec 14). Fachgesellschaften sind DGSM und DGPPN, DEGAM war beteiligt oder hat kommentiert [148]. Außerdem empfehlen wir zur Vertiefung die Lektüre der [Anwenderversion Insomnie bei Erwachsenen](#) (cited 2017 Dec 14).

4.2.13 Bewegungsmangel

Bevölkerungsstudien legen einen Zusammenhang von Bewegungsmangel und Müdigkeit nahe [45]. Interventionsstudien zeigen, dass aerobes Training zu einer Verbesserung des Befindens sowohl bei Gesunden [149] wie auch bei Kollektiven mit verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel kardialen [149-153], pulmonalen [154,155], rheumatischen [156,157], neurologischen [158] sowie Tumorerkrankungen [159,160] und Fibromyalgie [161] führt. Dies wird durch die oben bei den einzelnen Erkrankungen zitierten neueren Studien einschließlich Cochrane-Reviews [162-165] weiter gestützt. Unklar ist allerdings, wie häufig und in welchem Ausmaß Bewegungsmangel die bestimmende Ursache für das Symptom Müdigkeit ist.

4.2.14 Medikamente

Bei nachstehenden häufig verordneten Substanzklassen ist Müdigkeit als Therapiefolge beschrieben:

Benzodiazepine: Eine lange Halbwertszeit oder aktive Metaboliten – mit der Gefahr der Kumulation bei regelmäßiger Einnahme – können je nach Substanz zu einem Überhang der sedierenden Wirkung führen [166].

Antidepressiva, insbesondere die Trizyklika, haben anticholinerge und sedierende Effekte. Letztere sind bei Amitriptylin und Doxepin stärker ausgeprägt als bei den übrigen Substan-

zen. Details finden sich in der nationalen [Versorgungsleitlinie Depression](#).

Neuroleptika: Insbesondere solche aus der Gruppe der schwach wirksamen (niedrigpotenten) Neuroleptika wirken sedierend (Levomepromazin, Melperon, Pipamperon) [167]. Die neueren Neuroleptika Olanzapin und Clozapin verursachen bei bis zu 26% bzw. 39% aller Patienten Müdigkeit [168].

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 [168,169]. In diese Gruppe fällt auch Promethazin [168].

Antihypertensiva: Vor allem die zentral wirkenden Substanzen (z. B. Clonidin), Betarezeptorenblocker sowie seltener Alphablocker und ACE-Hemmer verursachen Müdigkeit. Innerhalb der Gruppe der Betarezeptorenblocker dringen Substanzen mit hoher Lipophilie stärker in das ZNS ein als hydrophile (Propranolol > Metoprolol > Atenolol). Sie können dort Schlafstörungen mit konsekutiver Tagesmüdigkeit auslösen [170].

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

4.2.15 Sucht

Sämtliche suchterzeugenden Substanzen, an erster Stelle Alkohol, können Müdigkeit verursachen [44].

4.2.16 Umwelteinflüsse

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

Amalgam

Bei Personen mit Amalgamzahnfüllungen treten höhere Quecksilberkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten auf [171,172]. Der Zusammenhang zum Symptom Müdigkeit ist jedoch nicht befriedigend geklärt [173]; gleichzeitig gibt es Hinweise auf Somatisierungsstörungen, die sich auf eine Quecksilberexposition beziehen [174]. Eine Empfehlung zur Amalgamsanierung bei Müdigkeit kann nicht gegeben werden [175,176].

Kohlenmonoxid

Die Substanz ist in den USA [177] und Dänemark [178] als wichtige Ursache für Vergiftungstodesfälle erkannt worden. In Deutschland starben 2006 insgesamt 321 Personen an einer CO-Vergiftung. Vorhergehende leichtere Vergiftungen äußern sich unspezifisch neben Müdigkeit in Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit [179-183]. Hinweise können der Gebrauch von Kohle- bzw. Gasöfen und ähnliche Beschwerden bei Mitbewohnern sein.

Kohlenwasserstoffe

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer toxischen Wirkung. Eventuelle Einwirkungen durch diese heterogene Stoffklasse (u. a. Klebstoffe, Holzschutzmittel, Lösungsmittel, Reinigungsmittel, Insektizide) sollten anamnestisch geklärt werden. Als Arbeitshilfe können die unter 5.1 im letzten Abschnitt aufgeführten Fragen dienen. Bei beruflicher Exposition ist ggf. der Verdacht auf eine Berufskrankheit an die zuständige Berufsgenossenschaft zu melden, siehe „[Liste der anerkannten Berufskrankheiten](#)“ (cited 2016 Sept 25) und [Formular „Ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit“](#) (cited 2016 Sept 25).

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 [184]. Möglicherweise spielen neben Persönlichkeitsfaktoren Raumtemperatur und Raumlufzzusammensetzung (z. B. CO₂-Konzentration in der Luft) eine Rolle bei der Symptomentwicklung [185,186].

Multiple Chemical Sensitivity

Auch dieses Syndrom, das Müdigkeit mit umfasst, wird in Bezug auf Nosologie und Ätiologie kontrovers diskutiert [187]. Es wird von manchen Autoren eine Schädigung durch sehr niedrige Konzentrationen mehrerer Chemikalien gleichzeitig angenommen. Bisher steht ein Nachweis der Validität dieses Zusammenhangs aus [188-192]. Ebenso wie bei vermuteter Amalgambelastung gibt es hier eine Assoziation mit psychischen Störungen [193-195]. Überzeugende Belege für eine Entstehung von Müdigkeit durch elektromagnetische Felder liegen nicht vor [196-198].

4.3 Prognose

Die Behandlungsepisoden von Patienten und Patientinnen mit dem beklagten Symptom Mü-

digkeit dauerten bei niederländischen Hausärzten in 86 % weniger als vier Wochen, in etwa 4 % mehr als sechs Monate [14]. Allerdings ergibt sich bei systematischer Befragung, dass nach einem halben Jahr 60 % [34], nach einem Jahr die Hälfte das Symptom weiterhin angibt [12], d. h. Befinden und Konsultationsverhalten klaffen hier auseinander. Nach der systematischen Übersicht von [1] persistierte bei systematischer Nachbeobachtung das Symptom bei ca 50 % der Patienten/innen, meist allerdings mit verringerter Intensität und nur 5 % konsultierten deswegen die Praxis erneut.

Müdigkeit ohne signifikante psychische oder somatische Komorbidität ist ein meist nur kurz anhaltender Zustand, der entweder in einer deutlichen Besserung oder einer definierbaren psychischen Störung resultiert; bei nur einem kleinen Anteil (< 1 % einer Praxisstichprobe) dauerte der Zustand „reiner Müdigkeit“ länger als sieben Monate [32]. 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 [199,200]. Auch in einer früheren Untersuchung korrelierte schwere und lang bestehende Symptomatik (Extremfall: Kriterien für Chronisches Müdigkeitssyndrom erfüllt), höheres Alter, bekannte chronische Erkrankungen, psychische Erkrankungen und die Überzeugung, trotz umfangreicher Ausschlussdiagnostik unter einer somatisch bedingten Problematik zu leiden, mit Beschwerdepersistenz [201]. Das Symptom Müdigkeit selbst ist mit einer erhöhten Rate von Verkehrsunfällen assoziiert, vor allem in Kombination mit Alkohol [202].

4.4 Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen

Zu der Frage, ob Müdigkeit mit vermehrter Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen assoziiert ist, liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse vor [12,33,34,62,203]. Müdigkeitszustände sind für die Betroffenen jedenfalls mit beachtlichen seelischen, körperlichen und beruflichen Einschränkungen assoziiert [204].

5 Diagnostisches Vorgehen

Die breite Palette von möglichen Ursachen legt es nahe, das Symptom Müdigkeit als „gemeinsame Endstrecke“ [104] einer Vielzahl von Störungen zu verstehen; diese können biologischer, psychischer und sozialer Art sein. Bei der Mehrzahl der individuellen Patienten und Patientinnen können diese Aspekte nicht sinnvoll voneinander isoliert und sollten integriert behandelt werden. Entsprechend müssen diagnostische Abklärung und weitere Betreuung an den Einzelfall angepasst sein. Statt eines Vollständigkeit beanspruchenden Algorithmus beschränkt sich diese Leitlinie auf Kernempfehlungen. Im Kapitel 5.8. werden zudem wichtige Hinweise auf mögliche Fehler und Trugschlüsse, insbesondere zur Vermeidung einer Überdiagnostik gegeben.

5.1 Anamnese

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
In der Anamnese sollen erfasst werden: Charakteristika des Symptoms, assoziierte Beschwerden, Müdigkeit neu/ungewohnt, Beeinträchtigung im Alltag, Vorstellungen des Patienten zu Ätiologie und Behandlung	A	EK
s. Kapitel 5.1		

Statement	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Depression, Angststörung und psychosoziale sowie kommunikative Probleme sind häufige Ursachen oder Begleiterscheinungen bei Personen mit Müdigkeit.		D I
[1]		

3.2.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen anhand von Screeningfragen eine Depression oder Angststörung sowie vorherige Infektion eruiert werden.	A	D I
s. Abschnitt 5.1.3		

<p>3.1.1/5.1 Empfehlung</p> <p>Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten außerdem erfasst werden: Vorerkrankungen, Schlaf, Verlauf des Körpergewichts, Tabakkonsum, kardiale, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und ZNS-Funktion sowie Zufuhr von Medikamenten und psychotropen Substanzen, soziale, familiäre, berufliche Situation, chemische oder Lärmbelästigung, ähnliche Symptome im privaten/beruflichen Umfeld, Schnarchen, Einschlafen am Steuer und (habitueLLer) Schlafmangel.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>S II</p>
<p>s. Abschnitte 5.1.1 und 5.1.2</p>		

<p>Empfehlung</p> <p>Ein Symptomtagebuch kann bei der Abklärung und Therapie hilfreich sein.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>C</p>	<p>Level of evidence</p> <p>D III</p>
<p>Leitlinienrecherche</p>		

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

- Allgemeine Charakteristika: Qualität, Dauer bzw. (tages-)zeitlicher Verlauf, Ausmaß, funktionelle Beeinträchtigung (Mobilität, Familie, Beruf) und assoziierte Veränderungen der Lebenssituation; ob das Symptom als neuartig bzw. ungewohnt erlebt wird,
 - Mangel an Energie bzw. allgemeine Erschöpfung sind zu differenzieren von Schläfrigkeit bis hin zum Einnicken während des Tages (→ Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie); außerdem muss die Unterscheidung zu muskulärer Schwäche (→ Myasthenia gravis und andere neuromuskuläre Erkrankungen) getroffen werden (Kriterien: subjektive Einschätzung des Patienten (level of evidence D IV [205]); Störungen motorischer Abläufe bzw. Funktionen, etwa Störungen des Gangs, des Aufstehens, Doppelbilder, Ptose (level of evidence D IV [205])).
- Vorstellungen des Patienten zur Ätiologie des Symptoms, damit verbundene Befürchtungen und vorgestellte Behandlungsmöglichkeiten (level of evidence T Ia [28,206] für Kommunikation mit Patienten in diesem Sinne)
- familiäre, berufliche und weitere soziale Situation (level of evidence S I [12], K II [31,40]) aktuell und biografisch

- Symptome von Depression und Angststörungen (level of evidence S I [12,34]) – siehe 5.1.3 – sowie weiteren psychiatrischen Erkrankungen (S IV)
- Somatische/vegetative Anamnese: Funktion von Organsystemen/ vegetative Anamnese (kardial, pulmonal, gastrointestinal, urogenital, ZNS, Haut, Gelenke), aktueller BMI/Gewichtskategorie, Gewichtsveränderungen, soweit diese nicht bereits zur Abklärung einer Depression erfragt wurden, Fieber, Risikofaktoren für HIV/Hepatitis B/C-Übertragung, kognitive Störungen (level of evidence D IV)
- Schlaf: Dauer, Qualität, zirkadianer Typ, Veränderung Schlaf-Wachrhythmus, Unterbrechungen/Störungen (z. B. Lärm, Schmerz, innere Unruhe), Schnarchen, durch Partner beobachtete Atempausen, nächtliche motorische Phänomene, Einschlafen als Autofahrer, dadurch bedingte Unfälle (level of evidence D II, s. 4.2.12 [207,208])
- Medikamente (auch von anderen Ärzten verordnete und Selbstmedikation), sonstige psychotrope Substanzen (level of evidence D IV). Besonders relevant für den hausärztlichen Bereich sind die Abschätzung des Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsums sowie die Anwendung von illegalen Drogen wie Marihuana, Ecstasy oder Kokain
- Eigenanamnese (soweit nicht schon bekannt): vorangegangene Infekte (level of evidence K II siehe 4.2.9 [89]), bestehende chronische Erkrankungen (level of evidence K III b (s. 4.2.10) [209])
- Arbeits- und umweltmedizinische Basisanamnese: Bestehen jetzt oder früher beruflich oder umweltbedingt Belastungen [210,211] (level of evidence D IV) durch Abgase, Chemikalien oder andere Schadstoffe (Blei (level of evidence K II [204]), Kohlenmonoxid (level of evidence K IV [179]), Kohlenwasserstoffe, v.a. Lösungsmittel (level of evidence K I [212,213])), Lärmbelastungen oder Schichtarbeit? Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen diesen Belastungen und dem Symptom? Leiden Arbeitskollegen oder Familienmitglieder ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen (level of evidence D IV [210]). 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 Fragebögen, Pittsburgh Sleep Quality Index, BDI2, STAI sowie Schlafprotokolle [214-216]. Bei dem Symptomtagebuch empfehlen wir ein frei geführtes Tagebuch als Gesprächsgrundlage.

5.1.1 Nachweise und Belege Anamnese

Die Frage nach den **Vorstellungen des Patienten** (Ätiologie, mit dem Symptom verbundene Ängste, Behandlungsmöglichkeiten) und des psychosozialen Kontextes schon beim Erstkontakt halten wir für besonders wichtig. Die betroffenen Patienten geben häufig selbst plausible

Erklärungen für ihre Beschwerden an. Außerdem ist die Kenntnis gerade auch von medizinisch vielleicht nicht gerechtfertigten Erwartungen bzw. Vorstellungen die Voraussetzung dafür, diese im Gespräch mit dem Patienten zu bearbeiten. Patienten wie auch Ärzte denken vielfach in heterogenen Vorstellungssystemen von Gesundheit und Krankheit. Dadurch ergeben sich spezifische Verständigungs-, Akzeptanz- und Compliance-Probleme. Diese können durch explizites Ansprechen leichter dargestellt und gelöst werden [217,218].

Mehrere kontrollierte experimentelle und quasi-experimentelle Studien belegen einen positiven Einfluss effektiver Kommunikation zwischen Arzt und Patient auf Ergebnisindikatoren. Dabei wurde in einer systematischen Übersicht die Übereinstimmung zwischen beiden als Schlüsselvariable identifiziert [207].

Bei Müdigkeit haben systematische Befragungen von Patienten ergeben, dass diese von einer großen Spannweite seelischer, sozialer und somatischer Ursachen ausgehen. Nur eine Minderheit nimmt ausschließlich somatische Ursachen an [12,58,219,220]. Im konkreten Fall divergieren die Einschätzungen von Ärzten und Patienten häufig [28,34].

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.

Zwar sind mehrere standardisierte Instrumente [221-223] bzw. diagnostische Scores [224-226] zur Erfassung schlafbezogener Atmungsstörungen vorgeschlagen worden; diese sind jedoch entweder in der hausärztlichen Praxis schwer praktikabel oder unzureichend evaluiert. Für eine erste Abschätzung der Notwendigkeit weiterer schlafmedizinischer Abklärung halten wir eine Abfolge von drei Fragen für sinnvoll [207,208,227]. Die erste bezieht sich auf selbstberichtetes Schnarchen. „Leichtes Schnarchen“ ist dabei eine Angabe mit hoher Sensitivität, d. h. wird selbst dieses verneint, kann eine Atemstörung mit 97 %iger Sicherheit ausgeschlossen werden (angenommene Prävalenz von 10 %). Allerdings haben von den zumindest leicht schnarchenden Patienten lediglich 16 % eine Atemstörung (Sensitivität 87 %, Spezifität 48 % [207]). Die Angabe „extrem lautes Schnarchen, hörbar durch geschlossene Türen“ wiederum hat eine vergleichsweise hohe Spezifität: Von den Patienten, die dieses Symptom bejahen, haben ein Drittel eine Atemstörung (hoher positiver Vorhersagewert). Wird lediglich leichtes Schnarchen bejaht, können die Symptome „beobachtete Erstickungsanfälle“ [226], „Einschlafen als Autofahrer“ [228] 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. Neuere Studien bestätigen diese Angaben [126,127,130]. Frauen, ältere Menschen, Alleinlebende und sozial schlechter Gestellte neigen allerdings dazu, Symptome aus diesem Bereich vergleichsweise seltener anzugeben [227]. Allerdings tritt leichtes Schnarchen nicht unbedingt bei nächtlicher Hypoventilation oder Hypoxämie auf.

Gleiches gilt für Cheyne-Stokes Atmung. 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“](#).

Zusammengefasst:

Mit den drei Kriterien Schnarchen, beobachtete 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 [229] und Check-ups [230] untersucht worden, nicht jedoch in dem für diese Leitlinie relevanten Kontext (level of evidence D 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 Blei, Quecksilber, Kohlenmonoxid, Schwefelwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Xylol, Styrol, Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen)?
- Leiden Arbeitskollegen oder Familienmitglieder, d.h. potentiell Mitexponierte, ebenfalls unter Müdigkeit bzw. anderen bisher nicht erklärten Symptomen? [231]
- Besteht beim Patienten oder Arbeitskollegen bzw. Familienmitgliedern eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Müdigkeit und möglicher Noxe (Verringerung der Symptomatik am arbeitsfreien Wochenende oder in den Ferien, Beginn oder Änderung der Müdigkeit mit Veränderung der Arbeitsplatzsituation, Einfluss von Arbeitsschutzmaßnahmen, Korrelation mit möglichen Schadstoffmessungen am Arbeitsplatz)?

Verdichten sich die Hinweise auf eine toxische Ursache der Müdigkeit, sollte bei sonst unauffälliger Abklärung zur Müdigkeitsgenese (s. o.) an eine arbeits- bzw. umweltmedizinische Einrichtung überwiesen werden (siehe 5.5). Besteht ein begründeter Verdacht auf eine relevante berufliche Exposition, ist eine Berufskrankheitenanzeige erforderlich.

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Kohlenmonoxidvergiftung ist die Bestimmung von CO-Hb im venösen EDTA-Blut möglich [181] (level of evidence D III).

Aus arbeitsmedizinischer Sicht können auch Monotonie, ungünstige Arbeitsinhalte, Lärm und andere belastende Arbeitsbedingungen mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert sein (Level D IV [212]).

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 [232,233] sowie körperliche Symptome (73 % bei Depressionen und Angststörungen [234]) 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 D [235]):

- Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, schwermütig oder hoffnungslos gefühlt?
- Haben Sie im letzten Monat oft wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten gehabt?

Werden beide Fragen verneint, kann eine ausgeprägte Depression (sog. „Major“ Depression) mit hoher Sicherheit als ausgeschlossen gelten (Sensitivität von 96 %).

Wird jedoch mindestens eine dieser Fragen bejaht, müssen zusätzlich folgende Kriterien erfragt werden [236,237]:

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

Man geht von einer ausgeprägten Depression aus, wenn insgesamt fünf oder mehr Kriterien bejaht werden (darunter mindestens eine der beiden Screening-Fragen). Morgentief und Libidoverlust sind weitere Hinweise auf eine Depression (Level D IV [238]).

Folgende Fragen sind zur ersten Abklärung einer Angststörung geeignet [237]:

- 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 [44].

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)
- 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 [148].

5.2 Körperliche Untersuchung

3.2/5.2 Empfehlung Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten körperlich untersucht werden: Abdomen, Lymphregionen, Herz, Puls und Blutdruck, Schleimhäute, Atemwege, Muskelatrophie, -kraft, -tonus, -eigenreflexe.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence S II
s. Kapitel 5.2 und Abschnitt 5.2.1		

3.2/3.6/4.1 Empfehlung Weitere Elemente der körperlichen Untersuchung sollten nur bei speziellen Hinweisen auf behandelbare Ursachen in der Anamnese oder orientierenden körperlichen Untersuchung erfolgen.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence S II
s. Kapitel 5.2, 5.6 und 5.8		

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

5.2.1 Nachweise und Belege Körperliche Untersuchung

Detaillierte Untersuchungen über die Ergiebigkeit einzelner Aspekte der körperlichen Untersuchung zur Abklärung von Müdigkeit beim Erstkontakt sind uns nicht bekannt. Entsprechend fehlten einschlägige wissenschaftliche Studien zur Begründung der oben gemachten Empfehlungen [239].

5.3 Zusätzliche diagnostische Maßnahmen

Empfehlung Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollten folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden Blut-Glucose, Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen oder γ -GT, TSH.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence D II
s. Kapitel 5.3 und Abschnitt 5.3.1		

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Weitergehende Labor- oder apparative Untersuchungen sollen nur bei auffälligen Vorbefunden/spezifischen Hinweisen in der empfohlenen Basisdiagnostik erfolgen.	B	D II
s. Abschnitt 5.3.1		

Auch diese sollen sich an den Ergebnissen von Anamnese und körperlicher Untersuchung orientieren. Insgesamt tragen Laboruntersuchungen nur wenig zur Diagnosefindung bei Müdigkeit bei [240]. Bei einer seit mehr als vier Wochen bestehenden Müdigkeit ohne Hinweis auf spezifische Ursachen halten wir aufgrund der oben beschriebenen möglichen Ursachen und Therapieeffekte folgende Tests für sinnvoll (vgl. auch 5.3.1 und 6.2):

TSH (level of evidence S I [54,55]),

Blut-Glucose, ggf. weitere Diabetes-Diagnostik (level of evidence S I [33]),

Blutbild (level of evidence S III [52]), **BSG** (alternativ CRP),

Transaminasen (level of evidence S II [241]) oder

γ-GT (level of evidence D IV [29]).

Darüber hinausgehende apparative oder laborchemische Tests sind ausschließlich bei definierten Auffälligkeiten in der bis dahin durchgeführten Diagnostik indiziert. Im folgenden Abschnitt werden zusätzliche Hinweise und Begründungen für die empfohlene Vorgehensweise erläutert.

5.3.1 Nachweise und Belege Weiterführende Untersuchung

Publizierte Untersuchungen stimmen darin überein, dass weiterführende Diagnostik beim Symptom Müdigkeit ohne spezifische Anhaltspunkte in Anamnese oder körperlicher Untersuchung unergiebig ist [33,52,242] und oft Ausdruck diagnostischer Unsicherheit ist [50,63]. Allerdings empfehlen wir, das angeführte Minimalprogramm auch dann durchzuführen, wenn von Seiten der Anamnese z. B. eine psychosoziale Belastung wahrscheinlich erscheint (psychische Deutung körperlich begründeter Beschwerden durch den Patienten möglich). Zur Erfassung von Lebererkrankungen ist die Bestimmung der γ -GT die sensitivste Größe [243].

Nicht ausreichend begründet – außer bei spezifischen Hinweisen in Anamnese und Befund – sind folgende in diesem Kontext oft vorgeschlagenen Untersuchungen: Blutdruckmessung, Serumeisen/Ferritin (nur indiziert bei Nachweis einer Anämie/Mikrozytose oder grenzwertigen Befunden und klinischen Hinweisen für einen Eisenmangel insbesondere bei Personen mit chronischem Blutverlust, Herzinsuffizienz, Ausdauerathleten oder Hinweisen auf alimentären Eisenmangel), immunologische Untersuchungen, abdominelle Ultraschalluntersuchung. Je mehr Laboruntersuchungen veranlasst werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Abweichung von der Norm aus rein statistischen Gründen, ohne dass eine diagnostische Relevanz gegeben wäre. Eine um 4 Wochen aufgeschobene Blutuntersuchung mit einem be-

schränkten Testset (Hb, BSG, Glucose, TSH) vermeidet falsch positive Tests und hatte in einer vergleichenden Untersuchung keine negativen Auswirkungen auf die Patienten gegenüber sofortiger Erfassung dieser und weiterer 13 Tests [244].

Ein Zusammenhang von Müdigkeit und (niedrigem) Hämoglobin ist nicht nachweisbar [68]. Wegen möglicher subakuter Anämien oder schwerem Eisenmangel empfehlen wir jedoch das Blutbild als Basisuntersuchung.

Die uns bekannten leitlinien-ähnlichen Stellungnahmen zur Abklärung von Müdigkeit (Großbritannien, Australien) empfehlen zusätzlich Elektrolyte und Nierenretentionswerte [245,246]. Wir halten diese aus obengenannten Gründen nur bei entsprechenden Hinweisen für angezeigt, zumal es für diese Empfehlung keine belastbare Evidenz gibt.

5.4 Betreuung im weiteren Verlauf

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence
Im gesamten diagnostischen Prozess soll ein bio-psycho-sozialer Ansatz eingehalten werden.	B	D II
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) [247]. Sollte nach dem hier dargelegten Vorgehen keine psychosoziale oder somatische Ursache identifizierbar sein, können weitere seltene Erkrankungen entsprechend der unter 5.6 angeführten Liste erwogen werden. Dies wird jedoch nur in Ausnahmefällen erforderlich sein. Neben der Behandlung definierter Ursachen bzw. Grunderkrankungen stehen folgende Betreuungsziele im Vordergrund:

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

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

Die Häufigkeit und Dauer weiterer Kontakte ist nach individueller Situation zu entscheiden. Vielfach wünscht ein Patient lediglich eine aufklärende Beratung über Befunde und Prognose. Oft ist aber eine intensivere Betreuung über einen längeren Zeitraum erforderlich; dabei ist die

Vereinbarung fester Termine vorzuziehen (Vermeidung von Aggravation, um Kontaktangebot zu erhalten).

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

Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit länger bestehender Symptomatik wird die Arzt-Patient-Beziehung von beiden Seiten als besonders unbefriedigend erlebt [248]. In der Wahrnehmung der Patienten wiederholt sich im Kontakt mit dem Arzt die ihnen vertraute Kränkung, dass ihr Symptom in ihrer Umgebung nicht als „legitim“ angenommen wird. Der Hinweis auf psychische Faktoren wird oft noch als stigmatisierend empfunden. Ärzte erfahren diese Gruppe von Patienten als besonders zeitaufwändig und schwer zugänglich. Obwohl aus angelsächsischen Ländern immer wieder berichtet wird, dass die Diagnose des CFS eine positive Auswirkung für die Betroffenen im Sinne einer Erklärung und Legitimierung ihrer Beschwerden habe, ist andererseits auch eine Perpetuierung von Beschwerden und Behinderungen (sich selbst erfüllende Prophezeiung) zu befürchten (siehe 5.7).

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

Diagnosen wie CFS, Multiple Sensitivity-Syndrom, Amalgam-Belastung, Elektromagnetische Überempfindlichkeit usw. werden oft von Patienten selbst als Erklärung für ihre Beschwerden vorgebracht. Ärzte und Patienten müssen sich gemeinsam um Erklärungen für diesen schwierigen Bereich bemühen, gegensätzliche Auffassungen respektieren und eine bio-psycho-soziale Sicht erarbeiten [195]. Von allgemeinärztlicher Seite muss ein Gegensteuern versucht werden, wenn bestimmte Auffassungen von Patienten zu schädlichen Verhaltensweisen führen (Inaktivität, soziale Isolation, Doctor-Shopping, Durchführung fragwürdiger Tests oder Therapien – oft als IGeL-Leistungen angeboten – usw.).

Die Vorstellung des Patienten in einer Balintgruppe kann dabei helfen, wieder Bewegung in eine festgefahrene Arzt-Patient-Beziehung zu bringen, sowie unausgesprochene Wünsche, Phantasien und blinde Flecken von Patient und Arzt zu erkennen [249] (sämtlich level of evidence D/T IV).

5.5 Überweisung

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

- zur Abklärung definierter zusätzlicher Beschwerden oder Befunde (z. B. Schlafmedizin bei Verdacht auf schlafbezogene Atemstörung; Gastroenterologie bei Gewichtsverlust und

chronischen Durchfällen zusätzlich zum Symptom Müdigkeit) (level of evidence D IV),

- zum Management definierter Erkrankungen, sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (level of evidence D IV),
- bei Verdacht auf eine Berufskrankheit oder schädigende Umgebungsexposition an eine arbeits-/umweltmedizinische Spezialpraxis oder -einrichtung (level of evidence D IV), sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (siehe Hinweis S.22, Kapitel 4.2.16).

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 Ätiologien im Kontext dieser Leitlinie extrem selten sind. Wenn bei einzelnen Patienten im Laufe der weiteren Betreuung keine der bisher erörterten psychischen und somatischen Ursachen (mehr) plausibel erscheint, kann diese Zusammenstellung als Gedächtnisstütze für einen diagnostischen Neuansatz dienen; bei einem sich daraus ergebenden konkreten Verdacht sollten die weitere Fachliteratur oder Ärzte/Ärztinnen mit entsprechender Erfahrung konsultiert werden.

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

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

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

Erkrankung	Klinische Hinweise	Diagnosen
Infektionen		
Tuberkulose	Soziale Umstände, Exposition, Immundefekt (AIDS); konstit. Symptome (Gewichtsverlust, leichtes Fieber, Nachtschweiß), Husten, Hämoptoe bei Lungen-TB. CAVE: weitere Organe	Säuref. Stäbchen in Sputum, Magensaft; Rö Lunge; Überweisung/ Einweisung
Toxoplasmose	Bei intaktem Immunsystem: unspezifische Allgemeinsymptome mit Lymphknotenvergrößerungen (v.a. Hals), mäßigem Fieber. Bei Immundefekt (AIDS): ZNS-Befall (Meningoenzephalitis, intrazer. Raumforderungen)	Serologie
Brucellose	Kontakt mit Tieren (Landwirtschaft, Fleischverarbeitung usw.), oft schleichend, Vielzahl von Beschwerden bei geringen/fehlenden Befunden; Osteomyelitis, Milzabszess, Harnwegs-Genital-Infektionen	Kultur (Ansteckungsgefahr!), Serologie
Malaria	Reise in Endemie-Gebiete (auch bei med. Prophylaxe), Fiebertypenläufe	Blutbild, „dicker Tropfen“, stat. Einweisung in interistische 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 erinnerlich, Erythema migrans, sekundäre Aussaat mit Fieber, Allgemein-beeinträchtigung, radikuläre Symptomatik, meningeale Reizung; Tertiärstadien	Serologie nur in Verbindung mit typischer Klinik. Siehe www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/013-080.html

Erkrankung	Klinische Hinweise	Diagnosen
Sonstige entzündliche Erkrankungen		
Systemischer Lupus erythematodes	Arthralgien, Myalgien, hirnorganisches Psychosyndrom, Schmetterlingsexanthem, weitere Hautveränderungen, Multiorganbefall (Niere, Pericard, Pleura, ZNS, Blut, Magen-Darm); Entzündungsparameter erhöht	Antinukleäre Antikörper, Überweisung Rheumatologie
Kardiale Erkrankungen		
Endokarditis	Anamnest. rheumatische Herzerkrankung, congenitales Vitium, iv-Drogenabhängigkeit; erhöhte Temperaturen, 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
Parkinson'sche Krankheit	Gestörte Feinmotorik, verminderter Gesichtsausdruck, Gangstörung, Tremor	Überweisung Neurologie
Multiple Sklerose	Muskelschwäche, sensible und Sehstörungen, Ataxie; fluktuierende Symptome wechselnder und oft nicht eindeutiger Lokalisation, schubweiser Verlauf	Längsschnitt-Beobachtung, Überweisung Neurologie
Z.n. Schädel-Hirn-Trauma	Bio-psycho-soziale Sicht erforderlich!	Überweisung Neurologie

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

5.7 Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)

Dieser Abschnitt erläutert für die hausärztlichen Anwender dieser Leitlinie ein thematisch relevantes, aber kontrovers diskutiertes Syndrom. Wegen der relativ geringen Inzidenz in der Hausarztpraxis und wegen des Fehlens einer einheitlichen Definition verzichten wir auf eine Leitlinie i. e. S. Entsprechend war die Literaturrecherche zu diesem Thema selektiv.

5.7.1 Epidemiologie

Das unterschiedliche definierte Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), das teilweise auch als chronisches Erschöpfungssyndrom oder chronisches Fatiguesyndrom bezeichnet wird, ist ein seltenes Beratungsergebnis. Die Häufigkeit in der hausärztlichen Praxis liegt in angelsächsischen Ländern deutlich unter 1 % [250]. Selbst in der Spezialsprechstunde für Müdigkeit einer US-amerikanischen Universität erfüllten nur 4 % der Patienten die Kriterien für das CFS [251]. Zunächst lagen Prävalenz-Daten ausschließlich aus angelsächsischen Ländern vor [219,252]. Unter britischen Patienten mit ungeklärter chronischer Müdigkeit erfüllten ca. 1/3 die Kri-

terien eines CFS [253], in einer anderen Studie erfüllten lediglich 2,5 % der Praxispatienten mit dem Symptom Müdigkeit CFS-Kriterien [32]. Anhand von Fragebögen und Abgleich mit dokumentierten Diagnosen hatten in Sao Paulo, Brasilien, 1,6 %, in London 2,1 % der 18 bis 45-jährigen Besucher der primärärztlichen Versorgungsebene mit dem Symptom Müdigkeit/Erschöpfungsneigung die Diagnosekriterien des CFS (Einschlusskriterien erfüllt und Ausschluss anderer definierter Krankheitsbilder, die die Symptomatik erklären), allerdings wurden nur in Großbritannien auch Patienten als solche diagnostiziert [254]. Eine neuere Untersuchung fand unter 18 bis 64-Jährigen eine Prävalenz von 0.2 % in britischen Allgemeinpraxen („practices with GPs with experience in diagnosing ME/CFS“); diese Schätzung variierte allerdings mit Region, Geschlecht und benutzter Falldefinition [1]. In Korea betrug die Prävalenz 0.6 % [49]. In einer sozial und ethnisch heterogenen Bevölkerungsstichprobe aus Chicago (USA) wurde eine Prävalenz des CFS von 0.42 % festgestellt; dieses (wie auch übrige Formen der Müdigkeit) war mit weiblichem Geschlecht, Zugehörigkeit zu einer Minderheit, niedrigem Ausbildungsstand und beruflichem Status assoziiert [255]. Auch vor der Entwicklung eines CFS haben die Patienten jahrelang gehäufte Hausarztkontakte mit sehr variablen Beschwerden [256].

5.7.2 Definition und Diagnose

Wohl kaum eine diagnostische Entität in der Medizin ist in den vergangenen 25 Jahren so kontrovers diskutiert worden wie das CFS. Eine aktuelle Zusammenstellung enthält aufgrund von Patientenangaben eine Liste von 67 (!) Bezeichnungen für die Erkrankung (Institute of Medicine (U.S.) 2015). Im englischen Sprachraum, vor allem im UK, ist die Bezeichnung „Myalgic encephalomyelitis“ (ME) besonders verbreitet, auch unter Laien und der allgemeinen Öffentlichkeit. Die WHO klassifizierte CFS im ICD als Erkrankung des Nervensystems unter G93.3 und nennt darunter auch das postvirale Müdigkeitssyndrom und CFS bei Immundefunktion.

Zahlreiche Falldefinitionen sind publiziert worden, von denen jedoch keine allgemein akzeptiert wird oder, nach einer aktuellen Übersicht [257], eine höhere Validität als andere beanspruchen könnte. Trotz zahlreicher Unterschiede finden sich in den meisten Definitionen folgende Elemente (Gemeinsamkeiten):

- Müdigkeit bzw. Erschöpfungsneigung bestehen seit längerer Zeit (meist > 6 Monate)
- Es lässt sich ein Beginn der Symptomatik definieren, d. h. das Problem besteht nicht lebenslang
- Das Symptom ist so stark ausgeprägt, dass eine signifikante Störung von körperlicher, seelischer und sozialer Funktion sowie Lebensqualität resultiert
- Belastung (körperliche, aber auch mentale oder emotionale) verschlechtert die Symptomatik
- Es fehlt eine alternative Erklärung (körperliche oder seelische Störung)

Die Falldefinitionen unterscheiden sich in Bezug auf die zusätzlich geforderten Symptome bzw. Befunde sowie das diagnostische Vorgehen. Hier werden in unterschiedlicher Kombi-

nation orthostatische Beschwerden, muskuloskeletale Schmerzen, nicht erholsamer Schlaf, neurokognitive Störungen, immunologische Abweichungen genannt. Ein definitiver Test (Laboruntersuchung o. ä.) oder diagnostischer Referenzstandard existiert nicht.

In empirischen Untersuchungen finden sich entsprechend unterschiedlich große Gruppen von Patienten, die von den verschiedenen Falldefinitionen erfasst werden (Prävalenzen), mit unterschiedlicher Schwere der Erkrankung, Grad der Behinderung und Überlappung mit seelischen Erkrankungen. Überwiegend wurden überwiesene Patienten bzw. solche aus spezialisierten Ambulanzen eingeschlossen. Da diesen Untersuchungen ein klarer Referenzstandard fehlt, sind diese von Studie zu Studie differierenden Befunde kaum zu interpretieren [257]. Da bei der Überweisung bzw. klinischen Diagnose die jeweiligen Falldefinitionen benutzt worden sind, besteht die Gefahr von Zirkelschlüssen.

Eine aktuelle, sehr ausführliche Übersicht über und Diskussion von bisher publizierten Falldefinitionen, empirischen Untersuchungen zu Symptomen und Symptom-Clustern, Auswirkungen auf Funktion und Lebensqualität findet sich im aktuellen Report des Institute of Medicine [258]. Das IOM schlägt eine sich auf die Kernsymptome der bisherigen Kriterien konzentrierende Falldefinition vor (Übersetzung durch die Autoren der Leitlinie).

Die Diagnose erfordert demnach die folgenden drei dauerhaft vorliegenden (mindestens die Hälfte der Zeit) Symptome:

- 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 Müdigkeit begleitet ist
- 2 Abgeschlagenheit nach körperlicher Belastung (engl. post-exertional malaise)
- 3 Nicht erholsamer Schlaf

Außerdem muss mindestens eines der beiden folgenden Symptome vorliegen:

- 1 Kognitive Einschränkungen
- 2 Orthostatische Intoleranz

Unter kognitiven Einschränkungen sind Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitung (Verlangsamung) und psychomotorischen Funktion zu verstehen.

Während es sich hier nach Ansicht des IOM um die Kernsymptome handelt, kommen weitere Beschwerden häufig vor: Erinnerung an eine der Symptomatik vorangehende Infektion und/oder Schmerzen (Kopf, Gelenke, Muskeln), seltener gastrointestinale oder urogenitale Beschwerden, Halsschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten (Hals, Achsel) und Überempfindlichkeit gegen äußere Reize.

Da das Etikett „CFS“ inzwischen zur Stigmatisierung der Betroffenen beitrage, und „ME“ fälschlich eine Entzündung des ZNS suggeriere, schlägt das IOM die Bezeichnung „Systemische Belastungs-Intoleranz-Erkrankung“ („systemic exertion intolerance disease“ – SEID) vor.

Vertreter der Organisationen von Betroffenen betonen, dass das CFS nicht nur das Ende des weiten Spektrums eines Symptoms darstelle, sondern eine abgrenzbare Krankheits-Entität bilde. Damit hat diese Bezeichnung nur für eine sehr kleine Untergruppe von Patienten mit chronischer Müdigkeit eine Relevanz. Sie wenden sich gegen die Auffassung, dass das CFS ein primär psychisches Problem darstelle; vielmehr weisen sie auf die Analogie zu körperlichen Erkrankungen hin, ohne dass allerdings bisher eine konkrete Ätiologie demonstriert worden sei (deshalb der Vorzug für die Bezeichnung „ME“ allein oder als Zusatz). Entsprechend halten sie psychologische Interventionen nicht für sinnvoll, auch aktivierende Verfahren werden vielfach kritisch gesehen, da es hierdurch zu einer wesentlichen Verschlechterung der Symptomatik kommen könne (siehe Leitlinienreport Kapitel 4.3.1). Da viele Kliniker die Erkrankung nicht für „real“ halten, werden die Beschwerden der betroffenen Patienten oft abgetan und nicht ernstgenommen, die Diagnosestellung werde unnötig verzögert. Diese kann jedoch für die Betroffenen eine Entlastung und wichtige Anerkennung (Legitimierung) ihrer Symptome darstellen, auch wenn keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Hier sei darauf hingewiesen, dass bei einigen sehr häufigen somatischen und psychischen Erkrankungen die Abgrenzung von „erkrankt“ und „nicht-erkrankt“ schwer fällt. So wird der Diabetes mellitus Typ 2 heute meist im vor-symptomatischen Stadium festgestellt. Die Diagnose orientiert sich an laborchemischen Konsens-Kriterien, die als willkürlich und tendenziös kritisiert worden sind. Ähnliches gilt für die arterielle Hypertonie oder Feststoffwechselstörungen. Die Diagnose der Depression ist lediglich durch Symptome (Zahl von erfüllten Kriterien) definiert, die sich nach Regelwerken unterscheiden (ICD vs. DSM V). Frühstadien von chronischen Krankheiten werden durch Kriterien (Scores u. ä.) festgelegt, die durchaus künstlich ein Kontinuum von Phänomenen dichotomisieren (z. B. Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen). Durch flächendeckendes Screening ist selbst bei Karzinomen die Grenze von prognostisch nicht relevanten Frühformen und invasiven, interventionswürdigen Zuständen problematisch geworden (Mamma-CA, Prostata-CA). Definitorische Unsicherheit und Kontroversen teilt das CFS also mit anderen, weitgehend akzeptierten diagnostischen Kategorien in der Medizin. Hier wird deutlich, dass medizinische Diagnosen letztlich Vereinbarungen sind, die über Zeit und Ort variieren, und sich auf Grund von sozialen, kulturellen und bio-medizinischen Gegebenheiten bzw. Erkenntnissen weiterentwickeln.

5.7.3 Ätiologie

Im Vergleich zu angelsächsischen Ländern ist diese Erkrankung in Deutschland in der fachlichen und öffentlichen Diskussion weniger präsent; allerdings wird sie zunehmend von den Betroffenen selbst vermutet. Als Ursache der Symptomatik (siehe 5.7.1) sind virologische, myogene, immunologische, autonom-neurologische, umweltmedizinische und psychische Hypothesen postuliert worden, ohne dass diese allgemeine Akzeptanz gefunden hätten (29,259). Unklar ist, ob der Effekt des monoklonalen Antikörpers Rituximab in einer kleinen unkontrollierten Studie von ätiologischer Relevanz ist [260].

Vielfach berichten Patienten von einer Infektion vor Beginn ihrer Erkrankung, meist unспе-

zifischen Atemwegsinfekten [261]. Ein gehäuftes Auftreten ist in Folge einer Infektiösen Mononukleose, Enterovirus-, Denguevirusinfektion, Q-Fieber und Lyme-Krankheit beschrieben. Häufig berichten die Patienten von begleitenden Ereignissen, wie Stress, psychische Belastung, Operationen oder einem Unfall.

Dass die Erkrankung in Deutschland kaum eine Rolle spielt, kann seinen Grund in unterschiedlichen diagnostischen Gewohnheiten bei ansonsten gleicher Morbidität haben; so ist denkbar, dass diese Patienten hier z. B. als „depressiv“ oder „neurasthenisch“ diagnostiziert werden. Die alternative Erklärung, dass die „objektive“ Morbidität zwischen entwickelten Ländern variiere, erscheint wenig überzeugend. Fraglich ist nach Ansicht der Leitliniengruppe allerdings, ob es bei der ungeklärten Ätiopathologie und fehlenden spezifischen Behandlungsmöglichkeiten beim CFS sinnvoll ist, das Bewusstsein für diese Entität in der allgemeinen und Fachöffentlichkeit weiter zu vertiefen.

Die internationale Diskrepanz der diagnostischen Gewohnheiten stützt auch die Annahme eines komplexen Ineinandewirkens somatischer und psychosozialer Faktoren in der Entstehung des CFS. So ist postuliert worden [262,263], 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 Auffassung, eine körperliche Erkrankung zu haben, die sich durch Bewegung und Belastung nur verschlimmere, zu verlängerter Bettruhe und Aktivitätsvermeidung führen. Die sich bald einstellenden physiologischen Sekundärveränderungen durch fehlende Aktivität (Dekonditionierung) bestätigen diese eigentlich ja nicht begründeten Auffassungen: Bewegung führt jetzt definitiv zu Beschwerden, die sich durch Ruhe kurzfristig bessern! Damit ist ein Teufelskreis in Gang gekommen, der wiederum zu Ausweichen, Vermeidung, sozialem Rückzug und depressiver Stimmung führt. Dies sind zwar rein hypothetische Überlegungen, denen CFS-Patientenorganisationen teils nachdrücklich widersprechen; sie machen jedoch deutlich, dass diagnostische Etikettierungen ihrerseits Auswirkungen auf das Verhalten, das Befinden und letztlich auch biologische Prozesse haben können [264,265]. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Patienten, welche die Kriterien des CFS erfüllen, in Bezug auf Ätiologie, Pathogenese und Prognose eine heterogene Gruppe darstellen.

5.7.4 Vorgehen

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

Unabhängig von der Diskussion um Ätiologie und Nosologie ist bei diesem seltenen und umstrittenen Syndrom beim einzelnen Patienten mit schwerwiegender Müdigkeitssymptomatik ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das

Symptom von großer Bedeutung. Auf keinen Fall dürfen die Beschwerden als eingebildet o.ä. abgetan werden. Wie bei anderen Diagnosevermutungen durch den Patienten, ist auf den Vorschlag bzgl. eines 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. Mehrere Studien ergaben Verbesserungen unter aerobem Training [266,267] Dies wird bestätigt durch ein neues Cochrane-Review [164], auf dem im wesentlichen die Schlussfolgerungen der Leitliniengruppe basieren. Dabei ist eine Überlastung der Patienten zu vermeiden [268]. Ebenfalls wirksam sind kognitiv-behaviorale Verfahren, level of evidence T I [269–271]. Die hier zitierten Studien beziehen sich auf Patienten, die die NICE-Kriterien von 2007 eines CFS erfüllen. Bei Betrachtung der Untergruppe mit den wesentlich strengeren Fukuda-Kriterien ergab sich laut Auskunft der Patientenorganisationen in keinem Therapiearm ein eindeutiger Effekt (siehe Leitlinienreport Kapitel 4.3.1). Eine rehabilitative Behandlung durch speziell ausgebildete Pflegekräfte hatte nur einen geringen, kurz dauernden Effekt auf Müdigkeit und körperliche Funktion [272]. Kognitive Verhaltenstherapie wie auch schrittweise körperliche Aktivierung zusätzlich zur spezialistischen Betreuung führten zu moderaten Verbesserungen, nicht hingegen die von Selbsthilfegruppen favorisierte adaptive Anpassungstherapie. Letztere wurde subjektiv von den Studienteilnehmern/innen gleich gut wie die beiden anderen und objektiv wirksamen Therapieformen eingeschätzt [273]. Für die Praxis ist wesentlich, die Art und das Ausmaß der anzustrebenden Aktivität in Abstimmung mit den Bedürfnissen und Fähigkeiten des Patienten festzulegen; ein individualisierendes Vorgehen ist hier angezeigt. Bei der Betreuung dieser Patienten sollten auch die begleitenden, häufig belastenden Symptome wie Schmerzen und Schlafstörungen erfragt und ggf. behandelt werden [261,274].

Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe folgendes Statement:
Das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS/ME oder neu systemische Belastungsintoleranzkrankung, Definitionen siehe Langtext) ist als Beratungsergebnis selten. Ihm liegen unterschiedliche Ätiologien und Verläufe zugrunde, so dass hier keine generellen Empfehlungen ausgesprochen werden, sondern ein individuelles Vorgehen unter Wahrung der allgemeinmedizinischen Prinzipien angemessen ist.

Sinnvoll sind nach Meinung der Autorengruppe:

- ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das Symptom
- eine integrierte psychosoziale und somatische Betreuung
- körperliche Aktivität unter Vermeidung einer Überlastung der Patienten
- kognitiv-behaviorale Verfahren
- die Behandlung von weiteren Symptomen (z. B. Schlafstörungen, Schmerzen).

5.8 Häufige Fehler und Trugschlüsse

Pathologische Laborwerte werden vorschnell als ausreichende Erklärung akzeptiert.

In einer Studie von über Müdigkeit klagenden Patientinnen [33] 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 sehr kleinen Anteil müder Patienten oder Patientinnen gefunden. Ein sich über Wochen hinziehender organischer Abklärungsprozess kann bis zu seinem Abschluss bei Patienten/innen die Überzeugung fixieren, dass doch eine verborgene körperliche Krankheit als Ursache vorhanden sei [275]. Diese Auffassung ist später nur sehr schwer zu korrigieren. Konsequenz: schon beim Erstkontakt ein psychosoziales Verständnis mit dem Patienten/der Patientin erarbeiten; dieses wird selbst im seltenen Fall einer somatischen Erklärung der Müdigkeit ein wichtiges Element der Arzt-Patient-Beziehung bleiben, denn auch somatische Erkrankungen haben ihre psychischen und sozialen Komponenten. So haben Patienten und Patientinnen mit exzessiver Tagesmüdigkeit und nachgewiesenem Schlafapnoe-Syndrom häufig auch Symptome der Depression [276].

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

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

Vorschnelle Etikettierungen

Bei unspezifischen Befindensstörungen, die ohne pathologische somatische Befunde oft mit starker Beeinträchtigung einhergehen, ist für Patient/in und Arzt/Ärztin 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, Allergien), infektiösen (postvirale Syndrome, Candida) u. a. Hypothesen. Ihnen ist gemeinsam, dass die entsprechenden Zusammenhänge wissenschaftlich nicht dokumentiert oder sogar widerlegt, nicht plausibel und/oder im Einzelfall nicht nachgewiesen sind. Allerdings fühlen sich Patienten häufig mit

solchen Diagnosen ernst genommen und entlastet. Problematisch sind diese Etikettierungen, wenn sie einseitig somatisch ausgerichtet sind oder ein notwendiges abwartendes Offenhalten verhindern. Damit führen sie bei Arzt und Patient oft zu einer eingegengten Perspektive, welche sowohl komplexe psychosoziale Faktoren außer Acht lässt und entsprechende Lösungsmöglichkeiten verstellt [277], wie auch sich anbahnende abwendbar gefährliche Verläufe vorschnell ausschließt. Diese Gefahr wird durch eine longitudinale britische Untersuchung unterstrichen, bei der die Etikettierung als „Myalgic Encephalomyelitis“ mit einer schlechteren Prognose assoziiert war als andere diagnostische Kategorien [265].

Scheinassoziationen und selbsterfüllende Prophezeiungen

Eine Scheinassoziation z. B. von niedrigem Eisenspiegel und Müdigkeit kann sich ergeben, wenn Ärzte aufgrund entsprechender Überzeugungen bei über Müdigkeit klagenden Patienten vermehrt Bestimmungen dieses Laborwerts anfordern; damit werden sich die bekannten Patienten mit niedrigem Serum-Eisen vermehrt aus dieser Gruppe rekrutieren, obwohl die nicht-müden Patienten genauso häufig einen solchen Befund haben, der jedoch nicht festgestellt wird. Unter den Patienten mit so diagnostiziertem „Eisenmangel“ sind die „Müden“ vermehrt vertreten, da er bei ihnen eher entdeckt wird, nicht jedoch, weil sie per se einen erniedrigten Spiegel hätten. Durch die unkritische „Erfahrung“ wird so die Auffassung, die zu selektiver Diagnostik führt, immer wieder bestätigt [278]. Wird dann noch Eisen substituiert, kann sich durch Plazeboeffekte die Eisenmangel-Theorie weiter verfestigen [76].

6 Therapeutisches Vorgehen

<p>Empfehlung</p> <p>Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere Erklärungen anzunehmen und zu behandeln sind.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>S II</p>
s. Kapitel 5.4		
<p>3.4 Empfehlung</p> <p>Bei ungeklärter Müdigkeit oder Hinweisen auf relevante psychosoziale Belastungen sollten feste Folgetermine angeboten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T III</p>
s. Kapitel 5.4		
<p>Empfehlung</p> <p>Bei Substanzabusus, insbesondere Tabakabhängigkeit soll eine Entwöhnungsbehandlung angeboten werden</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 6.2.		
<p>Empfehlung</p> <p>Die Behandlung somatischer Erkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz soll optimiert werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 5.4 und 6.2		
<p>Empfehlung</p> <p>Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie (A) oder symptomorientierte aktivierende Maßnahmen (A) die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden sollen dann empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T Ia</p>
s. Kapitel 5.4 und 6.2		

6.1 Symptomorientierte aktivierende Maßnahmen und Gesundheitsberatung

Die oben diskutierten Studien (siehe 4.2) machen deutlich, dass eine eindeutig bestimmbare und direkt behandelbare Ursache, vor allem somatischer Art, selten ist. Vielmehr ist neben der Bearbeitung des familiären und weiteren sozialen Kontextes oft eine symptomorientierte Behandlung indiziert. Diese soll vom Ausmaß der Beschwerden, der funktionellen Beeinträchtigung, der assoziierten Gefühle und Vorstellungen ausgehen. Um ein Gespräch darüber zu erleichtern, kann ein Symptom-Tagebuch hilfreich sein. Zur vorliegenden Leitlinie wurden Beratungshilfen/Patienteninformationen entwickelt, die drei Beratungsprobleme unterstützen: aktivierende Maßnahmen, Überlastungsbeschwerden /Entspannungsverfahren und Beratung über Schlafhygiene.

Aktivierende Maßnahmen haben vor allem das Ziel, einen Teufelskreis von Müdigkeit, Inaktivität, deren körperlichen Folgen (Dekonditionierung) und wiederum Müdigkeit zu verhindern und sind sowohl bei körperlichen wie auch psychischen Ursachen von Müdigkeit oft hilfreich (überwiegend T Ib) [101,159,162,163,279-283]. In Zusammenarbeit mit dem Patienten sollten im Sinne verhaltenstherapeutischer Überlegungen realistische Aktivitäts-Ziele gesetzt und die Lebensweise entsprechend darauf eingerichtet werden (level of evidence T Ia für kognitiv-behaviorale Verfahren bei CFS [284-287] bei Fibromyalgie T Ib, sowie bei Schlafstörungen [129,288] T IIa und [289] T Ib, level of evidence T Ib für Bewegungstherapie bei CFS [290–292], T Ia. Indiziert sind individuell angepasste aktivierende Maßnahmen bei Vermeidung einer Überforderung des Patienten, die in einer Verschlechterung des Befindens und Enttäuschung resultieren könnte. Gleichzeitig müssen die Patienten über den Hintergrund ihrer Müdigkeit aufgeklärt werden; Vorstellungen, die einer Aktivierung entgegenstehen, sind zu bearbeiten; verstärkende Faktoren aus dem Umfeld des Patienten sind zu nutzen. Eine in diesem Sinne konzipierte Selbsthilfe-Broschüre wirkte sich bei Patienten (18-45 Jahre) mit chronischer Müdigkeit (> 6 Monate) positiv auf das Symptom und das seelische Befinden aus [293]. Verhaltenstherapie und körperliche Aktivierung verbesserten gleichermaßen die Beschwerden von hausärztlichen Patienten mit unerklärter Müdigkeit. Die Ansprechrare war allerdings bei CFS-Patienten mit 25 % wesentlich schlechter als bei den übrigen Patienten, wo sie 60 % erreichte [294].

Bei fortgeschrittenen körperlichen Erkrankungen ist die Evidenz limitiert. Es gibt allerdings auch hier Hinweise auf einen Nutzen von körperlicher Aktivierung und psychosozialen Interventionen [165,295]. Auch bei der Tabakentwöhnung ist körperliche Aktivierung hilfreich [296].

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

Auswirkungen der Therapie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen. Bei beruflichem Stress oder Schichtarbeit mit verkürzten Erholungspausen sind Interventionen zur Verbesserung der Balance zwischen Be- und Entlastung hilfreich (T IIa: [297,298]).

- eine allgemeine Patienteninformation
- ein Patientenfragebogen zur Anamnesehilfe¹
- ein Patientenbrief zur Aktivierung¹
- ein Patientenbrief und ein Infozept zur Entspannung und Entlastung¹

Verweis auf eine Liste der Berufskrankheiten und zugehörigen Meldebogen (siehe Anhang, Kapitel Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).

Wenn die unter 5.1 - 5.4 genannten Maßnahmen zu keiner Besserung führen, sollte die Diagnostik und Therapie erneut überdacht werden.

6.2 Medikamentöse Therapie

Die international publizierte Evidenz zu verschiedenen Therapie-Formen bezieht sich überwiegend auf das CFS. Da es sich hier um eine sehr kleine und doch heterogene Gruppe von Patienten mit extremer Symptom-Ausprägung handelt, sind diese Ergebnisse nur mit großer Zurückhaltung bei anderen Patienten anwendbar.

Keinen positiven Effekt auf das CFS hatte das Antidepressivum Fluoxetin [299], lediglich ein allerdings oft vorhandener depressiver Anteil scheint positiv beeinflusst zu werden [291].

Eine Behandlung mit niedrigdosiertem Hydrocortison (25-35 mg tägl.) führte zwar zu einer gewissen Besserung des Allgemeinbefindens von Patienten mit CFS im Vergleich zu Placebo; wegen der Unterdrückung der endogenen Steroidproduktion wurde diese Therapie von den Untersuchern jedoch nicht empfohlen. Niedrigere Dosen (5-10 mg) reduzierten kurzfristig die Müdigkeit in einer anderen kontrollierten Studie bei einigen Patienten mit CFS, hier ohne Beeinträchtigung des endogenen Stoffwechsels [300]. Beide Autorengruppen verstehen ihre Studien als explanatorische Untersuchungen ohne unmittelbare therapeutische Relevanz.

Essentielle Fettsäuren [301], orales NADH [302], intramuskulär verabreichtes Magnesiumsulfat [303] und Nystatin haben in kleineren, teilweise mit methodischen Mängeln behafteten Studien positive Effekte gezeigt. Bis zur Reproduzierung der Ergebnisse in weiteren Studien halten wir entsprechende Empfehlungen für verfrüht.

Bei Müdigkeit allgemein – also nicht beschränkt auf Menschen mit CFS – haben medikamentöse Interventionen überwiegend enttäuscht, wobei erhebliche Placeboeffekte beobachtet wurden [304–306], oder sind methodisch unzureichend/inkonsistent [307].

¹ Sie sind im Internet unter <http://leitlinien.degam.de> erhältlich und werden bei weitergehendem Interesse als Druckprodukt verfügbar sein.

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

Nachgewiesen ist eine Verbesserung der Lebensqualität sowie Müdigkeit und allgemeine Leistungsfähigkeit durch Eisensubstitution bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nachgewiesenem Eisenmangel, auch bei normalem Hb-Wert [308,309]. Dasselbe gilt für Ausdauerathleten bezogen auf ihre aerobe Leistungsfähigkeit [310] sowie bei regelmäßig menstruierenden Frauen mit Müdigkeit [311-313] und bei Frauen im reproduktiven Alter bezogen auf die maximale und submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit [314]. Während in älteren Studien die Verblindung unzureichend war [315], Daten stammen aus 2006 [76,78] – die orale Eisensubstitution führt zu einer charakteristischen Stuhlverfärbung – waren die neueren oben zitierten Studien frei von dieser Verzerrung. Daraus 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.

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 [316]. Eisenüberladung dagegen ist potentiell schädlich [317,318].

Bei nachgewiesenem Eisenmangel kann die Substitution durch eine Ernährungsumstellung (Blanton 2014), mit Eisen angereicherten Speisen [319] oder orale Substitution erfolgen, insbesondere falls sich die Mangelursache nicht nachhaltig beheben lässt. Zur Form der Eisensubstitution bei prämenstruellen Frauen gibt es einen Cochrane-Review [320], 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 [321].

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 ([Fachinformation Ferinject](#)):

- Die laborchemische Blutuntersuchung muss einen Eisenmangel belegen
- Aus Arztsicht sind orale Eisenpräparate für den Patienten ungeeignet, bzw. unwirksam. Gründe hierfür können z. B. schlechte Verträglichkeit einer vorangegangenen oralen Ei-

sentherapie, 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 der Arzt die orale Therapie in Erwägung und kommt zu dem Schluss, dass orales Eisen unwirksam oder aus sonstigen Gründen nicht anwendbar ist, kann er Eisencarboxymaltose auch als Ersttherapie anwenden.

- Entscheidet sich der Arzt gegen eine orale Eisentherapie, muss er 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.

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 [322]. Auch wenn eine (psychische) Erkrankung ihren Ausgang jenseits bewusster Kognitionen genommen hat, so können diese dazu führen, dass das Krankheitsgeschehen stabilisiert wird, auch wenn die eigentliche Ursache vielleicht schon keine Wirkung mehr entfaltet. Diese Überlegungen sind der Hintergrund für eine in den vergangenen 20 Jahren entwickelte Gruppe kurzpsychotherapeutischer Verfahren, die bei einer Erfassung krankheitsrelevanter Kognitionen ansetzen. Zusammen mit dem Patienten werden realistische und evaluierbare Ziele gesetzt, um negative Kognitionen allmählich zu überwinden und den oben beschriebenen Teufelskreis zu durchbrechen. Es ist nachgewiesen, dass eine Schulung von Allgemeinärzten/innen im Sinne dieses Ansatzes in verbesserter Versorgungsqualität bei affektiven Störungen resultiert [323-325].

Auch beim CFS ist eine Wirksamkeit dieser Therapieform in Spezialabteilungen nachgewiesen [284,285,326,327], ebenso bei somatisch nicht klärbaren Symptomen [328]. Diese Therapieform präjudiziert keine ätiologische Zuordnung, sondern ist primär als Hilfe zur Krankheitsbewältigung zu verstehen. Allerdings erwies sich eine kurze kognitiv-behaviorale Behandlung bei Personen mit chronischer Müdigkeit einer psychodynamisch orientierten Behandlung nicht überlegen [329].

Die Berücksichtigung der Besonderheiten im Interaktionsverhalten von Patienten/Patientinnen mit somatoformen Störungen führt zu therapeutischen Vorteilen und Kostenvorteilen [330].

Bei Substanzabusus, insbesondere auch Tabakkonsum sind verschiedene Interventionen wirksam [331]. Hier sei auf die [DEGAM-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention](#) und solche zum [Tabakkonsum](#) beziehungsweise [Alkoholbezogene Störungen](#) verwiesen.

Zur Dokumentation eines möglichen Effektes von Akupunktur [332] oder Traditioneller Chinesischer Medizin [333] liegen nur Studien unzureichender Qualität vor, so dass wir keine entsprechende Empfehlung geben.

Bei Schlafstörungen sind verhaltenstherapeutische Maßnahmen wirksam [129,288,289,334,335], level of evidence T I bis T IIa.

6.4 Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen

Sind keine relevanten Begleiterkrankungen vorhanden, 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 [336], allerdings sind die Prinzipien einer gesunden Lebensführung wie ausgewogene Ernährung und Schlaf sowie Stressbewältigungsstrategien möglicherweise hilfreich [337].

Auswirkungen der einzelnen Therapiemaßnahmen sind im Folgenden aufgelistet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Rehabilitationsmaßnahmen mit körperlichem Training [338] sowie kurz- und langwirksame Beta2-Agonisten verbessern nicht nur die pulmonale Situation, sondern auch die begleitende Müdigkeit [339,340]. Der Einfluss von Ipratropiumbromid und langwirksamen Betamimetika auf das Symptom Müdigkeit ist aber nur gering und bleibt unter der Schwelle klinischer Relevanz [339,341]. Integrierte Disease Management-Programme verbessern ebenfalls das Symptom Müdigkeit bei COPD-Patienten [342]. Details sind der [NVL COPD](#) zu entnehmen.

Herzinsuffizienz

Empfohlen wird die Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Hierzu sei auf die entsprechende [NVL „Herzinsuffizienz“](#) verwiesen. Bei vorbestehender Standardtherapie der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer, Diuretika, Beta-Blocker, Spironolacton, Digitalis) ist keine weitere Verbesserung durch eine zusätzliche Weißdorngabe zu erreichen [343]. Die Gabe von Sauerstoff ist ohne nachweislichen Einfluss auf die Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz [344]. Körperliches Training, auch im Rahmen einer Rehabilitation, verbessert die Lebensqualität [150,151] und die Prognose. Das gilt auch bei ambulanter Durchführung [345]. Bei Transferrinsättigung < 20 % verbessert eine parenterale Eisensubstitution Müdigkeit und allgemeine Leistungsfähigkeit ohne Effekt auf die Mortalität (Details und Literatur s. Kapitel 6.2). Entspannungsverfahren, Meditation, geführte Imagination haben möglicherweise positive Wirkungen auf das Symptom Müdigkeit bei Herzinsuffizienz, jedoch fehlen noch belastbarere Daten [346]. Sildenafil verbessert zwar die hämodynamischen Parameter bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Auswurfraction, nicht jedoch die subjektiven Beschwerden Kurzatmigkeit und Müdigkeit [347].

Rheumatoide Arthritis

Ein Cochrane-Review [163] ergab schwache Evidenz (T II), 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 [348]. Auch Dures et al. [349] bestätigten anhand einer qualitativen Erhebung den Nutzen einer CBT bei dieser Patientengruppe.

Apoplex

Tagesschläfrigkeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Ereignisse [350]. Bei Apoplex kann Müdigkeit ein Hinweis auf begleitende Schlafapnoe sein. Insbesondere ältere männliche Patienten mit metabolischem Syndrom und einem nächtlichen Schlaganfallereignis haben in einem hohen Prozentsatz schlafbezogene Atmungsstörungen, so dass bei solchen Konstellationen eine vertiefte Exploration und ggf. Therapie erfolgen sollte [351]. Weder Antidepressiva noch ein Selbstmanagementprogramm hatten einen signifikanten Einfluss auf die Müdigkeit [352] von Patienten nach Apoplex, auch alle anderen Interventionen hatten weder präventive noch kurative Wirkungen auf die Müdigkeit nach Apoplex [353].

Morbus Parkinson

Es besteht eine Korrelation zwischen Krankheits Schwere, Depression und Müdigkeit bei Parkinson-Patienten [354]. Dennoch führte eine antidepressive Therapie trotz Besserung der Stimmungslage zu keiner signifikanten Besserung der Müdigkeit. Auch Elbers et al 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 ADL) und Rasagiline (körperlicher Müdigkeitslevel) besteht eine gewisse Evidenz. Andere Medikamente und auch körperliche Trainingsprogramme ergaben keine signifikante Verbesserung [355,356], allenfalls – bei insgesamt kleiner Probandenzahl – eine leichte Verbesserungstendenz der Müdigkeit durch das Training des Argentinischen Tangos [357]. Möglicherweise ist die zusätzliche Gabe von Methylphenidat wirksam bei der Behandlung der Parkinson-bedingten Müdigkeit [358], jedoch ist die Studienlage zu dürftig für eine Empfehlung; zudem ist das Risiko eines Missbrauchs und von Dysregulationen im dopaminergen System möglich [359]. Eine Nutzenbewertung von Modafinil zur Behandlung exzessiver Tagesmüdigkeit bei Parkinson oder Amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) ist ebenfalls zurzeit nicht möglich, Zudem ist Modafinil in Deutschland nur bei der Narkolepsie zugelassen [358,360,361].

Multiple Sklerose

Müdigkeit ist eine der häufigsten Beschwerden bei Multipler Sklerose, jedoch zeigt die schwache Korrelation verschiedener Müdigkeitsskalen bei Multipler Sklerose die Schwierigkeit quantitativer Müdigkeitsmessungen [362]. Immunmodulierende Therapie hat nicht nur einen Effekt auf die entzündlichen Prozesse, sondern auch auf die MS-begleitende Müdigkeit [363]. Unklar ist, ob Carnitin [364], Amantadin [165,365] oder Modafinil [366,367] Einfluss auf das Symptom Müdigkeit haben. Das Gleiche gilt auch für Ergotherapie, während psychologische Interventionen wohl nutzbringend sind [368]. Neuere Untersuchungen ergaben eine deutli-

che Verbesserung der Müdigkeit und auch weiterer gesundheitsbezogener Parameter durch pragmatische Bewegungsprogramme [283,369-371]. Ursache könnte u.a. eine energieschonendere Gangart sein durch entsprechendes Training der MS-Kranken [372]. Auch ein Energie-Konservierungs-Management (vor allem Priorisierung, Einstufung und Tempo der Durchführung) verbesserte die Müdigkeit und begleitende Symptome bei MS-Patienten [373].

Tumorerkrankungen

Müdigkeit bei Tumorerkrankungen ist häufig mit anderen Symptomen assoziiert. Die Vielzahl möglicher Ursachen lässt keine einheitliche Therapieaussage zu. Behandelbare Faktoren wie Schmerzen, Anämie, emotionale Belastungen, Schlafstörungen, Ernährungsprobleme, Medikamentennebenwirkungen, Aktivitätseinschränkungen und Komorbiditäten sollten evaluiert werden. Die Standarduntersuchungen zur Müdigkeitsdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, Basislabor, ggf. weiterführende Untersuchungen) sind angesichts der Vielfalt der Müdigkeitsursachen sinnvoll. Die Behandlung richtet sich nach der Gesamtsituation des Patienten oder der Patientin (aktive Behandlungsphase, Nachbeobachtung, Lebensende). Eine Übersicht gibt die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks [374] und National Cancer Institute [374] sowie die kurz vor Fertigstellung stehende deutsche [Leitlinie zur supportiven Tumorthherapie](#).

Körperliches (aerobes) Training, aber auch ein standardisiertes Yogaprogramm [375] besserten das Symptom Müdigkeit während und nach der Therapie [162,376], insbesondere bei Frauen mit Brustkrebs und bei Männern mit Prostatakrebs. Bei Prostatakrebs reduzierte vor allem körperliches Training [377], aber auch Schulung und kognitive Verhaltenstherapie die Müdigkeit [378]. Die Vorteile der Übungsprogramme halten jedoch nur 3-6 Monate an im Vergleich zur Kontrollgruppe [379]. In einer kleineren Studie führte kognitive Verhaltenstherapie, begonnen bereits während der kurativen Tumorbehandlung, zu einer Besserung der Müdigkeit, unabhängig von der körperlichen Aktivitätssteigerung [162,380]. Unklar ist die Wirksamkeit von Neurofeedback bei tumorbedingter Müdigkeit [381]. Wegen gravierender Nebenwirkungen von Wachstumsfaktoren für die Hämatopoese ist belastende Müdigkeit als solche keine rechtfertigende Indikation [382]. Für einen Therapieversuch mit Methylphenidat nach Ausschöpfen kausaler Maßnahmen gibt es wegen widersprüchlicher Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt keine evidenzbasierte Grundlage [383-385], auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Modafinil ist ungenügend evaluiert. In palliativer Situation ist ein Therapieversuch mit Methylphenidat oder Modafinil jedoch möglich [307].

Sonstige chronische Erkrankungen

Ein Cochrane Report [165] fand für Amyotrophe Lateralsklerose/Moto-Neuron-Erkrankungen, zystische Fibrose und HIV-Kranke keine sichere Evidenz für Interventionsmaßnahmen zur Besserung des Symptoms Müdigkeit.

Die auf S. 49 genannten Hilfen stehen den Nutzern dieser Leitlinie unter [DEGAM-Leitlinie „Müdigkeit“](#) zur Verfügung. Die Form des Patientenbriefes wurde gewählt, um auch etwas komplexere Anleitungen zu Verhaltensänderungen ausführen zu können.

7 Literatur

1. Stadje R. Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit [Internet]. [Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg]: Philipps-Universität Marburg; 2015. Available from: <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2015/0154/pdf/drs.pdf>
2. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992 Apr;46(2):92–7.
3. Berrios GE. Feelings of fatigue and psychopathology: a conceptual history. *Compr Psychiatry*. 1990 Apr;31(2):140–51.
4. Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):139–51.
5. Committee WIC, (WICC). ICPC-2 – Deutsch International Classification of Primary Care [Internet]. Available from: <http://www.globalfamilydoctor.com/groups/WorkingParties/wicc.aspx>
6. Noelle-Neumann E, Köcher R. Allensbacher Jahrbücher der Demoskopie - Institut für Demoskopie Allensbach (IfD) 1993-1997 [Internet]. 1997 [cited 2016 Aug 19]. Available from: <http://www.ifd-allensbach.de/studien-und-berichte/allensbacher-jahrbuecher.html>
7. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000 Nov;54(11):827–33.
8. Donner-Banzhoff N, Kreienbrock L, Baum E. Hypotension--does it make sense in family practice? *Fam Pract*. 1994 Dec;11(4):368–74.
9. Hickie IB, Hooker AW, Hadzi-Pavlovic D, Bennett BK, Wilson AJ, Lloyd AR. Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Aust*. 1996 May 20;164(10):585–8.
10. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1972 May;22(118):297–309.
11. van Mens-Verhulst J, van Dijkum C, Lam N, van Kuijk E. Dealing with fatigue: the importance of health-related action patterns. *Patient Educ Couns*. 1999 Jan 1;36(1):65–74.
12. Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med*. 1992 Jun;7(3):276–86.
13. Morrison JD. Fatigue as a presenting complaint in family practice. *J Fam Pract*. 1980 May;10(5):795–801.
14. Kenter EG, Okkes IM. [Patients with fatigue in family practice: prevalence and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1999 Apr 10;143(15):796–801.
15. 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 Jan;51(1):31–6.
16. Kenter EGH, Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Tiredness in Dutch family practice. Data on patients complaining of and/or diagnosed with “tiredness.” *Fam Pract*. 2003 Aug;20(4):434–40.
17. Gallagher AM, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *J R Soc Med*. 2004 Dec;97(12):571–5.
18. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. *Br J Psychiatry*. 2003 Mar 1;182(3):205–9.
19. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. One-year outcome of unexplained fatigue syndromes in primary care: results from an international study. *Psychol Med*. 2003 Jul;33(5):857–66.

20. McAteer A, Elliott AM, Hannaford PC. Ascertaining the size of the symptom iceberg in a UK-wide community-based survey. *Br J Gen Pract.* 2011 Jan 1;61(582):e1–11.
21. 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 \d qThe Symptom Iceberg\d q. *BMC Public Health.* 2015;15(1):685.
22. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;59(10):1394–1400.
23. Klemenc-Ketis Z, Krizmaric M, Kersnik J. Age- and gender-specific prevalence of self-reported symptoms in adults. *Cent Eur J Public Health.* 2013;21(3):160–164.
24. 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):235–243.
25. 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):1395–1398.
26. Bultmann U, Nielsen, Maj Britt D, Madsen, Ida E H, 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):123–128.
27. Haller H. Somatoforme Störungen und medizinisch unerklärbare Symptome in der Primärvorsorgung: Systematischer Review und Metaanalyse der Prävalenzen. *Dtsch Ärztebl.* 2015;112(16):279–288.
28. Nijrolder I, Leone SS, van der Horst, Henriette E. Explaining fatigue: An examination of patient causal attributions and their (in)congruence with family doctors' initial causal attributions. *Eur J Gen Pract.* 2015;1–6.
29. London RC of P of. Chronic Fatigue Syndrome: Report of a Joint Working Group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners. Royal College of Physicians; 1997. 67 p.
30. David AS. Postviral fatigue syndrome and psychiatry. *Br Med Bull.* 1991 Jan 10;47(4):966–88.
31. Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med.* 1996 Nov;26(6):1197–209.
32. van der Linden G, Chalder T, Hickie I, Koschera A, Sham P, Wessely S. Fatigue and psychiatric disorder: different or the same? *Psychol Med.* 1999 Jul;29(4):863–8.
33. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff A, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care: Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988 Aug 19;260(7):929–34.
34. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. *Br J Gen Pract.* 1994 Sep;44(386):413–6.
35. Bélanger L, Ladouceur R, Morin CM. Generalized anxiety disorder and health care use. *Can Fam Physician.* 2005 Oct 10;51(10):1362–3.
36. 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 Apr;7(2):170–3.
37. 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 May;14(3):153–65.
38. Smith GR, Monson RA, Ray DC. Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. *Arch Intern Med.* 1986 Jan;146(1):69–72.

- 39.** 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
- 40.** Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Pawlikowska T, Wallace P, Wright DJ. Postinfectious fatigue: prospective cohort study in primary care. *Lancet Lond Engl.* 1995 May 27;345(8961):1333–8.
- 41.** Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand.* 1991 Jul;84(1):1–5.
- 42.** Hickie I, Koschera A, Hadzi-Pavlovic D, Bennett B, Lloyd A. The temporal stability and co-morbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care. *Psychol Med.* 1999 Jul;29(4):855–61.
- 43.** 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 Jun;66(3):330–5.
- 44.** Schneider F, Gaebel W. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 05.12.2000. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Düsseldorf 2000. 2000.
- 45.** Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med.* 1986 Jan;15(1):74–81.
- 46.** Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med.* 1997 Mar;27(2):343–53.
- 47.** 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 Jan 4;35(2):468–76.
- 48.** de Waal MWM, 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 Aug;59(2):89–95.
- 49.** Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome in Korea: Community-Based Primary Care Study. *J Korean Med Sci.* 2005 Aug;20(4):529–34.
- 50.** 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. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2012;14(9):555–559.
- 51.** Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *The Lancet.* 1999 Sep 11;354(9182):936–9.
- 52.** Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ.* 1993 Jul 10;307(6896):103–6.
- 53.** Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of “chronic active Epstein-Barr virus infection” in a general medical practice. *JAMA.* 1987 May 1;257(17):2303–7.
- 54.** Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health.* 1997 Sep;87(9):1449–55.
- 55.** Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med.* 1993 Dec 27;153(24):2759–65.
- 56.** Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic Fatigue and the Chronic Fatigue Syndrome: Prevalence in a Pacific Northwest Health Care System. *Ann Intern Med.* 1995 Jul 15;123(2):81–8.
- 57.** Jerrett WA. Lethargy in general practice. *The Practitioner.* 1981 May;225(1355):731–7.

-
- 58.** McDonald E, David AS, Pelosi AJ, Mann AH. Chronic fatigue in primary care attenders. *Psychol Med.* 1993 Nov;23(4):987–98.
- 59.** Sugarman JR, Berg AO. Evaluation of fatigue in a family practice. *J Fam Pract.* 1984 Nov;19(5):643–7.
- 60.** Månsson J, Marklund B, Bengtsson C, Fridlund B. Evaluation of an educational programme for the early detection of cancer. *Patient Educ Couns.* 1999 Jul;37(3):231–42.
- 61.** Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The Low Yield of Physical Examinations and Laboratory Investigations of Patients with Chronic Fatigue. *Am J Med Sci.* 1990 May 1;299(5):313–8.
- 62.** Valdini AF, Steinhardt S, Valicenti J, Jaffe A. A one-year follow-up of fatigued patients. *J Fam Pract.* 1988 Jan;26(1):33–8.
- 63.** 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):109–116.
- 64.** Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993 Aug;68(2):220–4.
- 65.** 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 Jan;22(1):17–24.
- 66.** Wood MM, Elwood PC. Symptoms of iron deficiency anaemia. A community survey. *Br J Prev Soc Med.* 1966 Jul;20(3):117–21.
- 67.** Elwood PC, Waters WE, Greene WJ, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level. *J Chronic Dis.* 1969 Feb;21(9):615–28.
- 68.** Knottnerus JA, Knipschild PG, Wersch JWJ van, Sijstermanns AHJ. Unexplained Fatigue and Hemoglobin: A Primary Care Study. *Can Fam Physician.* 1986 Aug;32:1601–4.
- 69.** Savage D, Lindenbaum J. Relapses after interruption of cyanocobalamin therapy in patients with pernicious anemia. *Am J Med.* 1983 May;74(5):765–72.
- 70.** Haas JD, Brownlie T. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J Nutr.* 2001 Jan 2;131(2):676S–690S.
- 71.** Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar;55(3):548–59.
- 72.** Péneau S, Dauchet L, Vergnaud A-C, Estaquio C, Kesse-Guyot E, Bertrais S, et al. Relationship between iron status and dietary fruit and vegetables based on their vitamin C and fiber content. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan 5;87(5):1298–305.
- 73.** 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.
- 74.** BEUTLER E, LARSH SE, GURNEY CW. IRON THERAPY IN CHRONICALLY FATIGUED, NONANEMIC WOMEN: A DOUBLE-BLIND STUDY*. *Ann Intern Med.* 1960 Feb 1;52(2):378–94.
- 75.** Morrow JJ, Dagg JH, Goldberg A. A controlled trial of iron therapy in sideropenia. *Scott Med J.* 1968 Mar;13(3):79–83.
- 76.** Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr.* 2001 Aug;20(4):337–42.

- 77.** 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 Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2000;9(5):491–7.
- 78.** 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 May 24;326(7399):1124.
- 79.** Ballin A, Berar M, Rubinstein U, Kleter Y, Hershkovitz A, Meytes D. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1960. 1992 Jul;146(7):803–5.
- 80.** 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 Mar;23(1):28–33.
- 81.** 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.
- 82.** Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan 3;85(3):778–87.
- 83.** Rodondi N. Behandlung subklinische hypothyreose. *Schweiz Med Forum.* 2013;13(39):766).
- 84.** Fletcher AJF, Standen SM. A multi-centre study of potassium deficiency in the elderly. *Curr Med Res Opin.* 1973 Jan 1;1(10):584–90.
- 85.** Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ.* 1999 Jan 16;318(7177):164–7.
- 86.** Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Apr;15(4):407–13.
- 87.** 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 Nov;100(11):2472–7.
- 88.** 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 May 5;303(17):1738–46.
- 89.** White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1998 Dec;173:475–81.
- 90.** Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):575.
- 91.** van Loenhout, Joris A F, van Tiel, Hein H M M, van den Heuvel, Jet, Vercoulen JH, Bor H, van der Velden, Koos, et al. Serious long-term health consequences of Q-fever and Legionnaires' disease. *J Infect.* 2014;68(6):527–533.
- 92.** Payne, B A I, Hateley CL, Ong, E L C, 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):247–251.
- 93.** Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation Between Exertional Symptoms and Circulatory Function in Patients With Heart Failure. *Circulation.* 1995 Jul 1;92(1):47–53.
- 94.** Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 Mar;65(3):135–8.

- 95.** Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1994 Feb;21(1):9–14.
- 96.** Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):2016–8.
- 97.** 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 Off J Mov Disord Soc*. 2015;
- 98.** 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*. 2013 Jul;65(7):1128–46.
- 99.** Korenromp, Ingrid H E, Heijnen CJ, Vogels, Oscar J M, van den Bosch, Jules M M, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest*. 2011;140(2):441–447.
- 100.** Portenoy RK, Itri LM. Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management. *The Oncologist*. 1999 Jan 2;4(1):1–10.
- 101.** Cardenas DD, Kutner NG. The problem of fatigue in dialysis patients. *Nephron*. 1982;30(4):336–40.
- 102.** Christensen T. Postoperative fatigue. *Dan Med Bull*. 1995 Sep;42(4):314–22.
- 103.** 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).
- 104.** Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and its syndromes. Repr. Oxford: Oxford Univ. Press; 1999. 428 p.
- 105.** 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):684–689.
- 106.** Wijeratne C, Hickie I, Brodaty H. The characteristics of fatigue in an older primary care sample. *J Psychosom Res*. 2007 Feb;62(2):153–8.
- 107.** 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. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):101–111.
- 108.** Kop WJ, Appels APWM, de Leon CFM, Bar FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res*. 1996 Apr;40(4):397–405.
- 109.** 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 Sep;5(3):155–62.
- 110.** Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ*. 1990 Aug 18;301(6748):362–5.
- 111.** Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ*. 1992 Jan 11;304(6819):75–8.
- 112.** Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ*. 1993 Jan 23;306(6872):243–6.
- 113.** Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ*. 1994 Feb 12;308(6926):446–9.
- 114.** Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ*. 1989 Mar 11;298(6674):660–2.
- 115.** Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Low blood pressure associated with low mood: A red herring? *J Clin Epidemiol*. 1997 Oct 1;50(10):1175–81.

- 116.** Haustein K. Antihypotonika. In: Schwabe U, editor. *Arzneiverordnungsreport '97*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1997.
- 117.** Kerek-Bodden H. Von 1982 bis 1989 haben Fälle von Arbeitsunfähigkeit wegen Hypotonie um 19% abgenommen. . Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland, persönliche Mitteilung.
- 118.** Wittchen H-U, Krause P, Höfler M, Winter S, Spiegel B, Hajak G, et al. NISAS-2000 - die "Nationwide insomnia screening and awareness study". *Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Nervenheilkunde*. 2001;20:4–16.
- 119.** Hohagen F, Rink K, Käßler 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.
- 120.** Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):35–41.
- 121.** Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J*. 2015;9(3):342–349.
- 122.** Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Epidemiol Rev*. 1994 Jan 1;16(2):210–27.
- 123.** Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
- 124.** Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of Age on Sleep Apnea in Men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan 1;157(1):144–8.
- 125.** 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):1482–1490.
- 126.** Glidewell RN, Roby EK, Orr WC. Is insomnia an independent predictor of obstructive sleep apnea? *J Am Board Fam Med JABFM*. 2012 Feb;25(1):104–10.
- 127.** 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 JABFM*. 2011;24(2):138–145.
- 128.** Pagel JF. Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Primary Care: Evidence-based Practice. *J Am Board Fam Med*. 2007 Jan 7;20(4):392–8.
- 129.** 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):224–233.
- 130.** 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;6:109–114.
- 131.** Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2011;7(1):41–48.
- 132.** Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ, Deary IJ. Originally published as Volume 1, Issue 8897 Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The Lancet*. 1994 Mar 5;343(8897):572–5.
- 133.** Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 10;163(5):565–71.

- 134.** Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2007 Jan 8;50(2):417–23.
- 135.** Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):757–64.
- 136.** Giles et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults - Giles - 2006 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. 2006 [cited 2016 Aug 3]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001106.pub2/abstract>
- 137.** Terán-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J, Burgos-Santander the CG. The Association between Sleep Apnea and the Risk of Traffic Accidents. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):847–51.
- 138.** 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):143–152.
- 139.** 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):268–273.
- 140.** 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. *The Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2100–5.
- 141.** George C. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001 Jul;56(7):508–12.
- 142.** Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax*. 2011;66(7):560–566.
- 143.** Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May;101(5):633–7.
- 144.** Reynolds III 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 Feb;8(2):81–9.
- 145.** Arriaga F, Rosado P, Paiva T. The sleep of dysthymic patients: a comparison with normal controls. *Biol Psychiatry*. 1990 Mar 15;27(6):649–56.
- 146.** Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills*. 1979 Apr;48(2):495–506.
- 147.** Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep--a population-based study in adults. *Sleep*. 2001 Jun 15;24(4):392–400.
- 148.** Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie*. 2017 Mar;21(1):2–44.
- 149.** 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 J Can Sci Sport*. 1990 Dec;15(4):249–53.
- 150.** Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. The Effects of Exercise Training on Fatigue and Dyspnea in Heart Failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jun 1;7(2):127–32.
- 151.** Taylor RS, Davies EJ, Sagar VA, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Jul 29]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003331.pub4/abstract>

- 152.** Scordo KA. Effects of aerobic exercise training on symptomatic women with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1991 Apr 15;67(9):863–8.
- 153.** 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 Nov 1;78(9):1017–22.
- 154.** Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005305.pub3/abstract>
- 155.** Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 1;122(11):823–32.
- 156.** Stenström CH. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. *J Rheumatol.* 1994 Apr;21(4):627–34.
- 157.** Daltroy LH, Robb-Nicholson C, Iversen MD, Wright EA, Liang MH. Effectiveness of Minimally Supervised Home Aerobic Training in Patients with Systemic Rheumatic Disease. *Rheumatology.* 1995 Jan 11;34(11):1064–9.
- 158.** Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996 Apr;39(4):432–41.
- 159.** Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Apr;30(4):475–8.
- 160.** Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997 Jul;24(6):991–1000.
- 161.** 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.
- 162.** Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006145.
- 163.** Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy, Ernest H S, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008322.
- 164.** Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003200.
- 165.** Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 Aug 2]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008427.pub2/abstract>
- 166.** Heinz G. Kurz- oder langwirksam? Die praktische Bedeutung der Pharmakokinetik von Benzodiazepinen. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 1993;118(31):1121–6.
- 167.** Scholz H, Kuschinsky G, Fricke U, editors. *Taschenbuch der Arzneibehandlung: angewandte Pharmakologie.* 11., völlig neu bearb. Aufl. Lübeck: Fischer [u.a.]; 1997. 930 p.
- 168.** Facts and Comparisons (Firm). *Drug facts and comparisons: pocket version.* St. Louis, Mo.: Facts and Comparisons; 2000.
- 169.** Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with “non-sedating” antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ.* 2000 Apr 29;320(7243):1184–7.

- 170.** Lim B, Mac Donald T. Antianginal and β -adrenoceptor blocking drugs. In: Dukes MNG, editor. *Meylers Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1996.
- 171.** Staehle HJ. Gesundheitsstörungen durch Amalgam? *Med Klin*. 1998;93(2):99–106.
- 172.** Schulte A, Stoll R, Wittich M, Pieper K, Stachniss V. [Mercury concentrations in the urine of children with and without amalgam fillings]. *Schweiz Monatsschrift Für Zahnmed Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol Riv Mens Svizzera Odontol E Stomatol SSO*. 1994;104(11):1336–40.
- 173.** Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2004 Jan 8;33(4):894–902.
- 174.** Bailer J, Rist F, Rudolf A, Staehle HJ, Eickholz P, Triebig G, et al. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes? *Psychol Med*. 2001 Feb;31(2):255–63.
- 175.** 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*. 2008 Jan 1;46(2):133–40.
- 176.** Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, et al. A 7-year prospective quasi-experimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. *J Psychosom Res*. 2004 Jul;57(1):103–11.
- 177.** CDC, Prevention. Nonfatal, Unintentional, Non-Fire-Related Carbon Monoxide Exposures --- United States, 2004--2006 [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5733a2.htm>
- 178.** Theilade P. Carbon monoxide poisoning. Five-years' experience in a defined population. *Am J Forensic Med Pathol*. 1990 Sep;11(3):219–25.
- 179.** Kales SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician*. 1993 Nov 1;48(6):1100–4.
- 180.** Balzan MV, Agius G, Galea Debono A. Carbon monoxide poisoning: easy to treat but difficult to recognise. *Postgrad Med J*. 1996 Aug;72(850):470–3.
- 181.** Krapf R, Köchli HP. [Can carboxyhemoglobin determination be performed in family practice?]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985 Jan 12;115(2):46–8.
- 182.** Fawcett TA, Moon RE, Fracica PJ, Mebane GY, Theil DR, Piantadosi CA. Warehouse workers' headache. Carbon monoxide poisoning from propane-fueled forklifts. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. 1992 Jan;34(1):12–5.
- 183.** Wesley Ely E, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse workers' headache: Emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Med*. 1995 Feb 1;98(2):145–55.
- 184.** Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *The Lancet*. 1997 Apr 5;349(9057):1013–6.
- 185.** 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 Feb 2;82(1):21–30.
- 186.** Norbäck D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;9(1):55–9.
- 187.** Bullinger M. Umweltbezogene Gesundheitsstörungen. *PPmP - Psychother · Psychosom · Med Psychol*. 2008 Nov;58(11):430–42.
- 188.** Henningsen P, Sack M. Diagnostik und Therapie umweltbezogener Körperbeschwerden — eine Übersicht der empirischen Literatur. *Z Für Psychosom Med Psychoanal*. 1998;44(3):251–67.

- 189.** Voack C, Borelli S, Ring J. „Öko-Syndrom“ und seine Auslöser. 1997;139(4):51–4.
- 190.** Lohmann K, Pröhl A, Schwarz E. Vielfache Chemikalienunverträglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity Disorder) bei Patienten mit neurotoxischen Gesundheitsstörungen. Gesundheitswesen. 1996;58(6):322–31.
- 191.** Magill et al. Multiple Chemical Sensitivity Syndroms - American Family Physician [Internet]. 1998 [cited 2016 Aug 5]. Available from: <http://www.aafp.org/afp/1998/0901/p721.html>
- 192.** Nix WA. MCS/IEI und CFS. Diagnose Multiple-Chemical-Sensitivity und Chronic-Fatigue-Syndrom. Umweltmed Forsch Prax. 1996;(1):229–38.
- 193.** Altmann L. 52nd Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). New Orleans, Louisiana, March 15-20, 1996. Abstracts. J Allergy Clin Immunol. 1996 Jan;97(1 Pt 3):183–576.
- 194.** Kraus et al. Zur Häufigkeit umweltbezogener Somatisierungsstörungen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed. 1995;(30):147–51.
- 195.** Gieler U, Heudorf U. Werden Patienten in der Umweltmedizin „psychiatrisiert“? Ratschläge zum Umgang mit umweltbedingten Belastungen. Hess Ä Bl. 2001;2:59–64.
- 196.** Rubin G. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. Psychosom Med. 2005;67(2):224–32.
- 197.** Rösli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: A systematic review. Environ Res. 2008 Jun;107(2):277–87.
- 198.** Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly ‘electromagnetic hypersensitivity’): An updated systematic review of provocation studies. Bioelectromagnetics. 2010 Jan 1;31(1):1–11.
- 199.** Koch H, Bokhoven M van, Bindels PJE, Weijden T van der, Dinant GJ, Riet G ter. The course of newly presented unexplained complaints in general practice patients: a prospective cohort study. Fam Pract. 2009 Dec 1;26(6):455–65.
- 200.** Nijrolder I, van der Windt D, van der Horst H. Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care. Br J Gen Pract. 2009 Apr 1;59(561):e101–9.
- 201.** Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. QJM. 1997 Mar 1;90(3):223–33.
- 202.** Philip P, Vervialle F, Le Breton P, Taillard J, Horne JA. Fatigue, alcohol, and serious road crashes in France: factorial study of national data. BMJ. 2001 Apr 7;322(7290):829–30.
- 203.** Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP. Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. J Gen Intern Med. 1993 Aug;8(8):436–40.
- 204.** Ormel J, VonKorff M, Ustun T, 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 Dezember;272(22):1741–8.
- 205.** Griggs R, Bradley W. Approach to the patient with neuromuscular disease. In: Isselbacher AB, et al, editors. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill Professional. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 1994;
- 206.** Stewart M. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. [Internet]. 1995 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1337906/>
- 207.** Kump K, Whalen C, Tishler PV, Browner I, Ferrette V, Strohl KP, et al. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Sep;150(3):735–41.

- 208.** National Heart I. Sleep Apnea: Is Your Patient at Risk - NHLBI, NIH [Internet]. 1995 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resources/sleep/sleep-apnea-risk>
- 209.** Kop WJ, Appels AP, Mendes de Leon CF, de Swart HB, Bär FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosom Med.* 1994 Aug;56(4):281–7.
- 210.** Schuman SH, Mohr LJ, Simpson WM. The occupational and environmental medicine gap in the family medicine curriculum: five key elements in South Carolina. Part II. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* 1997 Dec;39(12):1186–90.
- 211.** Landrigan P. The occupational and environmental medicine - radiation and electrical injury. In: Bennett J, Plum F, editors. *Cecil Textbook of Medicine.* 20th ed ed. Philadelphia: Saunders (W.B.) Co Ltd; 1996. In: *Cecil Textbook of Medicine.* Saunders (W.B.) Co Ltd; 1996.
- 212.** Umweltmedizin DGfA. Umweltmedizin DGfA-u. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 27.10.2000. 2000;
- 213.** Neurologie DGf. Neurologie DGf. mitgeteilt im Leitlinienkonsultationsverfahren am 08.09.2000. 2000;
- 214.** Beck AT et al. Beck Depressions-inventar – Fs (BDI-Fs) [Internet]. Pearson Assessment & Information GmbH; 2013. Available from: www.pearsonassessment.de/out/pictures/media/367000.pdf
- 215.** 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 May;28(2):193–213.
- 216.** Spielberger CD, Gorsuch, RL, Lushene, R.E. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory [Internet]. Consulting Psychologists Press.; 1983. Available from: <http://hdl.handle.net/10477/2895>
- 217.** Brown J, Weston W, Stewart M. The third component: finding common ground. In: Stewart M, (et. al.), editors. *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method.* Thousand Oaks: ; Sage Publications. 1995;35–48.
- 218.** Stewart D, Abbey S, Meana M, Boydell KM. What makes women tired? A community sample. *J Womens Health Off Publ Soc Adv Womens Health Res.* 1998 Feb;7(1):69–76.
- 219.** Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):763–6.
- 220.** Stewart M. *Patient-centered Medicine: Transforming the Clinical Method.* Radcliffe Publishing; 2003. 380 p.
- 221.** Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5;131(7):485–91.
- 222.** Kapuniai LE, Andrew DJ, Crowell DH, Pearce JW. Identifying sleep apnea from self-reports. *Sleep.* 1988 Oct;11(5):430–6.
- 223.** Ploch T, Kemeny C, Gilbert G, Cassel W, Peter JH. [Significance of a screening questionnaire for diagnosis of sleep apnea]. *Pneumol Stuttg Ger.* 1993 Mar;47 Suppl 1:108–11.
- 224.** Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993 Feb;16(2):118–22.
- 225.** Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep.* 1995 Apr;18(3):158–66.
- 226.** Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea? *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):356–9.

- 227.** Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med.* 1998 Mar;19(1):1–19.
- 228.** Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, McKeon JL, Allen KM, et al. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jul;142(1):14–8.
- 229.** Verdon ME, Siemens K. Yield of review of systems in a self-administered questionnaire. *J Am Board Fam Pract Am Board Fam Pract.* 1997 Feb;10(1):20–7.
- 230.** Boland BJ, Wollan PC, Silverstein MD. Review of systems, physical examination, and routine tests for case-finding in ambulatory patients. *Am J Med Sci.* 1995 Apr;309(4):194–200.
- 231.** Wiesmüller G. Diagnostische Strategien zum Umgang mit dem Sick Building Syndrom. *Allergologie.* 1998;21:220-35. 1998;21:220–35.
- 232.** Nielsen AC, III, Williams TA. Depression in ambulatory medical patients: Prevalence by self-report questionnaire and recognition by nonpsychiatric physicians. *Arch Gen Psychiatry.* 1980 Sep 1;37(9):999–1004.
- 233.** Sireling LI, Paykel ES, Freeling P, Rao BM, Patel SP. Depression in general practice: case thresholds and diagnosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1985 Aug;147:113–9.
- 234.** Kirmayer LJ, Robbins JM. Three forms of somatization in primary care: prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis.* 1991 Nov;179(11):647–55.
- 235.** Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-Finding Instruments for Depression. *J Gen Intern Med.* 1997 Jul;12(7):439–45.
- 236.** APA. American Psychiatric Association 1994. 1994;
- 237.** Spitzer D. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Karlsruhe: Pfizer Products Inc.; 1996. Pfizer Products Inc. 1996;
- 238.** DGPPN. S3 -Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression [Internet]. äzq; 2015. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/archiv/depression-1aufl-vers5-lang.pdf>
- 239.** Physicians RACo. Physicians RACo. Chronic fatigue syndrome - Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines [Internet]. 1997; Available from: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs1.html>
- 240.** Gialamas A, Beilby JJ, Pratt NL, Henning R, Marley JE, Roddick JF. Investigating tiredness in Australian general practice. Do pathology tests help in diagnosis? *Aust Fam Physician.* 2003 Aug;32(8):663–6.
- 241.** Salazar AE, Hermogenes PW, Yens DP. Incidence of hepatitis C in patients with chronic elevations of aminotransferases. *J Am Board Fam Pract Am Board Fam Pract.* 1996 Jun;9(3):157–61.
- 242.** Valdin A, Steinhardt S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract.* 1989 Dec;6(4):286–91.
- 243.** Sheehan M, Haythorn P. Predictive values of various liver function tests with respect to the diagnosis of liver disease. *Clin Biochem.* 1979 Dec;12(6):262–3.
- 244.** Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G, 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 Apr 1;59(561):e93–100.
- 245.** Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986 Apr;104(4):515–23.
- 246.** Wilson J, Morgan S, Magin PJ, van Driel, Mieke L. Fatigue—a rational approach to investigation. *Aust Fam Physician.* 2014;43(7):457–461.

- 247.** Abholz H. Der "Leistungsknick" - Bericht über den ungewöhnlichen Verlauf eines Qualitätszirkels. *Z Allg Med.* 1994;70:268-9. *Z Allg Med.* 1994;70:268-9.
- 248.** Elliott H. Use of formal and informal care among people with prolonged fatigue: a review of the literature. *Br J Gen Pract.* 1999 Feb;49(439):131-4.
- 249.** Luban-Plozza B. Hintergründe aus der Arbeit der Balint-Gruppen. *Z Allg Med.* 1998;65:34-8.
- 250.** Ho-Yen DO, McNamara I. General practitioners' experience of the chronic fatigue syndrome. *Br J Gen Pract.* 1991 Aug;41(349):324-6.
- 251.** Manu P, Matthews DA, Lane TJ. The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. *Arch Intern Med.* 1988 Oct;148(10):2213-7.
- 252.** David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ.* 1990 Nov 24;301(6762):1199-202.
- 253.** Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2003 Jun;53(491):441-5.
- 254.** Cho HJ, Menezes PR, Hotopf M, Bhugra D, Wessely S. Comparative epidemiology of chronic fatigue syndrome in Brazilian and British primary care: prevalence and recognition. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb 1;194(2):117-22.
- 255.** Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999 Oktober;159(18):2129-37.
- 256.** Hamilton WT, Hall GH, Round AP. Frequency of attendance in general practice and symptoms before development of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Br J Gen Pract.* 2001 Jul;51(468):553-8.
- 257.** Brurberg KG, Fonhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4(2):e003973.
- 258.** Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015 [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/19012>
- 259.** Nix WA, Egle UT. Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom (Chronic-Fatigue-Syndrom). *Aktuelle Neurol.* 1998 Feb;25(01):6-12.
- 260.** Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PloS One.* 2015;10(7):e0129898.
- 261.** Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011 Oct;270(4):327-38.
- 262.** Wessely S. Chronic fatigue syndrome - the current position: I. Background, epidemiology and aetiology. *J Prim Care Psychiatry.* 1995;(1):21-30.
- 263.** Wessely S. Chronic fatigue syndrome - the current position: II. Assessment und treatment. *J Prim Care Psychiatry.* 1995;(1):87-98.
- 264.** MacLean G, Wessely S. Professional and popular views of chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):776-7.
- 265.** Hamilton WT. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey [Internet]. 2005 [cited 2016 Aug 17]. Available from: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/22/4/383.long>

- 266.** Lloyd AR, Hickie I, Brockman A, Hickie C, Wilson A, Dwyer J, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1993 Feb 1;94(2):197–203.
- 267.** Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RHT. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 2001 Feb 17;322(7283):387.
- 268.** Twisk FNM, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284–99.
- 269.** Whiting P, Bagnall A, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *JAMA.* 2001 Sep 19;286(11):1360–8.
- 270.** Edmonds M et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome - Edmonds - 2004 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. 2004 [cited 2016 Aug 17]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub2/abstract;jsessionid=A2B37A5822FA1CBA0042065D1E51E708.f01t02>
- 271.** Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2017 Sep 27]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001027.pub2>
- 272.** Wearden AJ et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial [Internet]. 2010 [cited 2016 Aug 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859122/>
- 273.** White P, Goldsmith K, Johnson A, Potts L, Walwyn R, DeCesare J, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):823–36.
- 274.** 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.
- 275.** Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. Part II. *Am J Med.* 1982 Feb;72(2):241–7.
- 276.** 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 Aug;90(8):4510–5.
- 277.** Hunt LM. Relativism in the diagnosis of hypoglycemia. *Soc Sci Med* 1982. 1985;20(12):1289–94.
- 278.** Knottnerus JA, Knipschild PG, Sturmans F. Symptoms and selection bias: the influence of selection towards specialist care on the relationship between symptoms and diagnoses. *Theor Med.* 1989 Mar;10(1):67–81.
- 279.** McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2010 Aug;8(8):945–53.
- 280.** Cramp F. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults - Cramp - 2008 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. 2008 [cited 2016 Aug 16]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006145.pub2/abstract;jsessionid=5D8B09DA541AB3F836508148C4B1E658.f03t01>
- 281.** Dutta N, Koeppe 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):6653–6665.
- 282.** 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;

- 283.** 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 J.* 2014 Apr 1;20(5):594–601.
- 284.** Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001027.
- 285.** Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2001 Mar 17;357(9259):841–7.
- 286.** Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001027.
- 287.** 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):702–711.
- 288.** 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):1803–1810.
- 289.** 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.
- 290.** Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 1997 Jun 7;314(7095):1647–52.
- 291.** Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1998 Jun;172:485–90.
- 292.** 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):222–226.
- 293.** 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.
- 294.** Ridsdale L, Darbishire L, Seed PT. Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. *Psychol Med.* 2004 Jan;34(1):37–49.
- 295.** Goedendorp MM, Gielissen, Marieke F M, Verhagen, Constantijn A H H V M, Bleijenberg G. Psycho-social interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006953.
- 296.** 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 [Internet].* 2016 Dec [cited 2017 Sep 26];5(1). Available from: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-3675-2>
- 297.** Kompier, Michiel A J, 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):238–246.
- 298.** 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):555–561.
- 299.** Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1996 Mar 30;347(9005):858–61.

- 300.** Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O’Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 1999 Feb 6;353(9151):455–8.
- 301.** Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1990 Sep;82(3):209–16.
- 302.** Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzè L, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 1999 Feb;82(2):185–91.
- 303.** Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1991 Mar 30;337(8744):757–60.
- 304.** White CM, van Doorn, Pieter A, Garssen, Marcel P J, Stockley RC. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD008146.
- 305.** 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.
- 306.** 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. *J Med Food.* 2011;14(4):386–390.
- 307.** 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.
- 308.** 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):423–429.
- 309.** Ponikowski P, van Veldhuisen, Dirk J, 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):657–668.
- 310.** Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014;
- 311.** Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breyman C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118(12):3222–3227.
- 312.** 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.
- 313.** Favrat B, Balck K, Breyman 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.
- 314.** 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):906–914.
- 315.** 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 Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2012;184(11):1247–1254.
- 316.** 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):566–576.
- 317.** 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.

- 318.** 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.
- 319.** 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):309–324.
- 320.** Fernandez-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.
- 321.** 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.
- 322.** Enright SJ. Cognitive behaviour therapy—clinical applications. *BMJ*. 1997 Jun 21;314(7097):1811–6.
- 323.** Gath D, Mynors-Wallis L. Problem-solving treatment in primary care. In: Clark DM, Fairburn CG, et al., editors. *Science and Practice of Cognitive Behaviour Therapy*. Oxford: Oxford Univ Pr. 1997;415–31.
- 324.** Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ*. 1995 Feb 18;310(6977):441–5.
- 325.** Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ*. 2000 Jan 1;320(7226):26–30.
- 326.** Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ*. 1996 Jan 6;312(7022):22–6.
- 327.** Reid S, Chalder T, Cleare A. Chronic fatigue syndrome. In: Barton S, editor. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group; 2001. BMJ Publishing Group. 2001;
- 328.** Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P, Hawton KE, Bolk JH, Rooijmans HG. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. *BMJ*. 1995 Nov 18;311(7016):1328–32.
- 329.** Ridsdale L, Godfrey E, Chalder T, Seed P, King M, Wallace P, et al. Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomised trial. *Br J Gen Pract*. 2001 Jan;51(462):19–24.
- 330.** 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 Mar;52(3):238–43.
- 331.** 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 Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2013 Aug;149(2):200–11.
- 332.** Buchwald D, Blair J, Mease P. Treatment of chronic fatigue syndrome with acupuncture. *J Clin Acupuncture*. 1991;2:231–6.
- 333.** Jiang D, Franks P. Analysis of 50 Cases of M.E. Treated with Chinese Herbs and Acupuncture. *J Chinese Med*. 1994;(1):13–20.
- 334.** Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 März;281(11):991–9.
- 335.** Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 11;285(14):1856–64.

- 336.** Foster G, Taylor SJ, Eldridge S, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005108.pub2/abstract>
- 337.** Connolly D, O’Toole L, Redmond P, Smith SM. Managing fatigue in patients with chronic conditions in primary care. *Fam Pract.* 2013;30(2):123–124.
- 338.** McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003793.pub3/abstract>
- 339.** Appleton S, Poole P, Smith BJ, Veale A, Lasserson TJ, Chan MMK, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001104.pub2/abstract>
- 340.** Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001495/abstract>
- 341.** Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006101/abstract>
- 342.** Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloo J, Boland MR, Rutten-van Mölken M, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009437.pub2/abstract>
- 343.** Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) Trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 Oct;11(10):990–9.
- 344.** Cranston JM, Crockett A, Currow D, Ekström M. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004769.pub3/abstract>
- 345.** Meer S van der, Zwerink M, Brussel M van, Valk P van der, Wajon E, Palen J van der. Effect of outpatient exercise training programmes in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Aug 1;19(4):795–803.
- 346.** Kwekkeboom KL, Bratzke LC. A Systematic Review of Relaxation, Meditation, and Guided Imagery Strategies for Symptom Management in Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2015 Jun 10;
- 347.** Zhuang X-D, Long M, Li F, Hu X, Liao X-X, Du Z-M. PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014 Apr 1;172(3):581–7.
- 348.** Rongen-van Dartel S a. A, 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.* 2015 Aug;67(8):1054–62.
- 349.** 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\ d q: patient perspectives of a cognitive-behavioral program for rheumatoid arthritis fatigue. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):494–501.
- 350.** Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, Moon Y, De Rosa J, Elkind MSV, et al. Daytime Sleepiness and Risk of Stroke and Vascular Disease: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Jul 1;5(4):500–7.

- 351.** 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 Jan 4;37(4):967–72.
- 352.** McGeough et al. Interventions for post-stroke fatigue - McGeough - 2009 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. 2009 [cited 2016 Aug 1]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007030.pub2/abstract>
- 353.** Wu S, Kutlubaev MA, Chun H-YY, Cowey E, Pollock A, Macleod MR, et al. Interventions for post-stroke fatigue. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007030.pub3/abstract>
- 354.** 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. *Eur Neurol*. 2013;70(3–4):201–9.
- 355.** 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 Nov 1;29(13):1675–8.
- 356.** Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson’s disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010925.pub2/abstract>
- 357.** Lötcke D, Ostermann T, Büssing A. Argentine tango in Parkinson disease – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2016 Aug 1];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636067/>
- 358.** Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Mar 16;74(11):924–31.
- 359.** Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007 Oct 31;22(14):2070–6.
- 360.** Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson’s disease fatigue. *J Neurol*. 2009 Oct 20;257(3):452–6.
- 361.** 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 Dec;32(6):305–10.
- 362.** 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 Jan 12;8(6):523–6.
- 363.** 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 Mar;15(3):210–20.
- 364.** Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD007280.
- 365.** Pucci E, Brañas Tato P, D’Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002818.pub2/abstract>
- 366.** CADTH. Modafinil for Sleep Disorders and Fatigue Secondary to Multiple Sclerosis: A Review of the Clinical Efficacy and Safety | CADTH.ca [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 [cited 2016 Sep 8]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2012/RC0372%20Modafinil%20Final.pdf>
- 367.** NICE. Fatigue in multiple sclerosis: modafinil Evidence summary: unlicensed or off-label medicine [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 14]. Available from: nice.org.uk/guidance/esuom9

- 368.** 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.
- 369.** Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Jul 30;15(9):62.
- 370.** Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe 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 Houndmills Basingstoke Engl.* 2014;20(8):1112–1122.
- 371.** 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.
- 372.** 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):1015–1021.
- 373.** 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 Jul;94(7):1360–76.
- 374.** Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2015 Aug;13(8):1012–39.
- 375.** Sprod LK, Fernandez ID, Janelsins 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 Jan;6(1):8–14.
- 376.** Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* 2014 Aug;93(8):675–86.
- 377.** 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 Apr;69(4):693–703.
- 378.** 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 Oct 1;20(5):549–60.
- 379.** 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 Nov 1;41(6):E326–42.
- 380.** 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. *The Oncologist.* 2010 Oct;15(10):1122–32.
- 381.** Luctkar-Flude M, Groll D. A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition. *Integr Cancer Ther.* 2015 Jul 1;14(4):318–40.
- 382.** 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.
- 383.** 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.
- 384.** Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 Trial. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3673–9.

385. Fan HGM, 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*. 2007 Oct 31;16(6):577–83.