

## Stolpersteine und «Near Misses»

# Die etwas andere Chefarztumfrage: Somatische Ursachen der Müdigkeit

Eva S. Laube<sup>a</sup>, Nicole R. Bonetti<sup>a</sup>, Esther Bächli<sup>b</sup>, Jürg H. Beer<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden

<sup>b</sup> Präsidentin der Chefärztereinigung der Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGIM), Departement Innere Medizin, Spital Uster

<sup>c</sup> Labor für kardiovaskuläre Medizin, Universität Zürich

### Summary

*Survey involving Swiss heads of departments:*

*Somatic causes of fatigue*

Patients often complain of fatigue, sleepiness or tiredness to their treating physician. Somatic causes should not be missed. According to answers in a survey involving experienced Swiss heads of departments of Medicine, somatic causes of fatigue are discussed in this article with focus on obstacles and near missed cases. Diagnostic tools and treatment options, if available, are mentioned.

*Key words: somatic causes of fatigue, sleepiness, hypersomnia*

### Methodik

Der Umgang mit dem «müden Patienten» ist aufgrund der Subjektivität dieses Symptoms, der breiten Palette an möglichen Ursachen sowie der häufig starken Alltagsbeeinträchtigung des Patienten schwierig und kann auch für klinisch ausgesprochen erfahrene Ärzte eine grosse Herausforderung darstellen. Gerade deshalb baten wir in einer schriftlichen Umfrage sämtliche Chefärzte der Chefärztereinigung der Inneren Medizin der Schweiz, zu folgenden zwei Fragen Stellung zu nehmen:

- 1 «Was war in Ihrer Karriere die erstaunlichste somatische Ursache der ausgeprägten Müdigkeit eines Patienten?»
- 2 «Welches war die Ursache, die Sie beinahe oder gänzlich verpasst haben?»

Einige der über 50 faszinierendsten Antworten der Chefärzte sind im Text als mögliche «Stolpersteine» hervorgehoben. Zwecks leichterer Lesbarkeit verzichten wir bei den Fällen auf die Unterteilung in erstaun-

### Zusammenfassung

Das subjektive Gefühl der Müdigkeit ist ein häufiges Symptom, sowohl in der Praxis als auch im Spital. Aufgrund des grossen Leidensdruckes und der Beeinträchtigung im Alltag ist das Management von «müden» Patienten eine Herausforderung für den Arzt und den Patienten. Um uns diesem komplexen Thema anzunähern, erbat wir Mithilfe von internistischen Chefärzten der Chefärztereinigung. Anhand der von diesen erfahrenen Klinikern über Jahre erlebten ungewöhnlichsten oder der fast verpassten Ursachen («Near Misses») der Müdigkeit versuchen wir in diesem Artikel, Licht ins Dunkel zu bringen und das Spielfeld der somatischen Ursachen der Müdigkeit zu beleuchten.

lichste und fast verpasste Ursachen einer somatischen Müdigkeit und «Near Misses».

Da dieser Artikel auf den klinischen Erfahrungen der Befragten basiert, stellen wir bewusst keinen Anspruch auf Vollständigkeit und epidemiologische Korrektheit. Für eine Systematik werden die Artikel folgender Autoren empfohlen: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [1], Horn [2], Werner und Zimmerli [3].

### Definition der Müdigkeit und kritische Würdigung

Bevor auf die diversen somatischen Ursachen der Müdigkeit eingegangen werden kann, bedarf es vorab einer Auseinandersetzung mit dem Begriff «Müdigkeit» und insbesondere «Fatigue». Die Notwendigkeit einer begrifflichen Einordnung ergibt sich nicht zuletzt aus verschiedenen Rückmeldungen der angefragten Chefärzte.

Die meisten Studien zum Thema Müdigkeit wurden im angloamerikanischen Raum durchgeführt. In der englischen Sprache existieren folgende Differenzierungen: «Sleepiness», «Tiredness» und «Fatigue». «Sleepiness» wird mit einem physiologischen Grundbedürfnis (z.B. Hunger) gleichgesetzt und nimmt durch Schlaf ab. Mit «Tiredness» wird ein Mangel an Energie und Initiativkraft beschrieben, wie es häufig bei depressiven Patienten beobachtet wird. Patienten mit «Tiredness» können häufig – im Gegensatz zu Patienten mit «Sleepiness» – nicht gleich einschlafen, obwohl sie die Gelegenheit hätten [4]. Der Begriff «Fatigue» wird definiert als Empfindung einer übermässigen «Tiredness», die in Muster und Stärke variieren kann und einen negativen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit des Menschen hat [5].

Als Untergruppe der Fatigue wurde bereits 1988 erstmals das «Chronic Fatigue Syndrome» definiert [6].

Die oben beschriebenen Unterschiede existieren in der deutschen Sprache nur bedingt.

Das Symptom der Müdigkeit wird in der ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) unter R53, der Sparte Unwohlsein und Ermüdung, kodiert. Altersschwäche, angeborene Schwäche, das Ermüdungssyndrom (F48.0), das postvirale Müdigkeitssyndrom (G93.3), sowie die Erschöpfung und Ermüdung durch Ursachen wie Hitze (T67), Kriegsneurose (F43), Neurasthenie (F48), Schwangerschaft (O26.88), übermässige Anstrengung (T73.3) und Witterungsunbilden (T73.2) werden getrennt kodiert. Der Begriff «Fatigue» wird in der deutschen ICD-10-Klassifizierung nicht erwähnt [7].

In den oben genannten deutschen Artikeln über Müdigkeit/Fatigue definiert Horn Müdigkeit als Missverhältnis zwischen dem, was geleistet werden soll, und dem, was geleistet werden kann [2]. Werner und Zimmerli beschreiben Müdigkeit als universelle menschliche Erfahrung, die meist als Reaktion auf einen Schlafmangel erklär- und als solche behandelbar ist. Persistiere diese Müdigkeit über längere Zeit, werde sie zu einem Krankheitssymptom. In Klammern wird der englische Ausdruck «Fatigue» hinter dem Begriff «Müdigkeit» aufgeführt [3].

Aufgrund der klinischen sowie der therapeutischen Relevanz sehen wir für diesen Artikel die Müdigkeit im engeren Sinne als gegeben an, wenn eine Schläfrigkeit (inklusive exzessiver Tagesschläfrigkeit) sowie eine Hypersomnie (Schlafdauer mehr als zehn Stunden) ausgeschlossen werden konnte. Diese Müdigkeit wird im folgenden Artikel mit dem Begriff «Fatigue», nicht aber mit dem Begriff «chronic fatigue» gleichgesetzt.

## Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des relativ unspezifischen Symptoms der Müdigkeit ist naturgemäss unsicher. Über die Physiologie des Schlafes und die einzelnen pathophysiologischen Grundlagen der Schlaf-Wach-Störungen ist

## Tag-Nacht-Rhythmus

- > Die zirkadiane Periodik wird durch endogene Oszillatoren im zentralen Nervensystem (ZNS) gesteuert.
- > Während einer Nacht werden vier bis fünf Schlafzyklen (ein Zyklus = eine REM-NREM-Schlafphase) durchlaufen.
- > Adenosin, das während des Tages im basalen Vorderhirn akkumuliert, hemmt cholinerge exzitatorische Neurone im basalen Vorderhirn, was in der Schlafphysiologie zur Initiierung von Tiefschlafphasen (SWS) beiträgt.
- > Wird der Rhythmus verändert (z.B. Schlaf hinausgezögert), können durch soziale Interaktionen Anpassungen stattfinden, es kommt jedoch zur vegetativen Entkopplung/Desynchronisierung [8].

weitaus mehr bekannt, weshalb hier zuerst auf die allgemeine Physiologie des Schlafes sowie auf die in der Umfrage genannten Schlafstörungen eingegangen wird.

## Schläfrigkeit

In der Schlafmedizin werden nach der *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* folgende sieben Kategorien der Schlafstörungen unterschieden [9]:

- Insomnien
- Schlafbezogene Atmungsstörungen
- Hypersomnien zentralen Ursprungs
- Zirkadiane Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Parasomnien
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen
- Andere Schlafstörungen

Folgende Beispiele der Chefarztumfrage hatten eine Schlafstörung als ursächlich für die Müdigkeit der Patienten ergeben.

### *Stolperstein: Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und zentrale Schlafapnoe ... bei junger schlanker Patientin.*

Bei der Schlafapnoe, die der Kategorie der schlafbezogenen Atmungsstörungen zugeordnet werden kann, kommt es durch Atempausen zu einer Schlaf-Fragmentation (v.a. Störung des REM-Schlafes), am Ende kann eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit resultieren.

### *Stolperstein: Narkolepsie ... bei hochgradigem Verdacht auf OSAS aufgrund einer «Riesenuvula».*

Bei der Narkolepsie, Kategorie Hypersomnie zentralen Ursprungs, kommt es zu einem dissoziierten REM-Schlaf während des Tages. Bei Patienten mit Narkolepsie konnte im lateralen Hypothalamus ein Orexin-Defizit nachgewiesen werden [10]. Orexin, ein Neuropeptid, beeinflusst neben anderen Strukturen des Hirnstamms vor allem das REM-anstossende cholinerge System. Narkolepsiepatienten können an einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit leiden, müssen jedoch nicht.

## Müdigkeit

Die Pathophysiologie der Müdigkeit im engeren Sinne ist bislang noch nicht gänzlich geklärt. Anhand einiger Beispiele aus der Umfrage versuchen wir, uns gewissen pathophysiologischen Vorgängen anzunähern.

### Morbus Addison

*Stolperstein: Morbus Addison und zentrale Nebenniereninsuffizienz ... bei Zuweisung mit Verdacht auf Hirntumor.*

Bei Mangel an Glukokortikoiden kommt es zu vermehrter Lipolyse, Proteinabbau und Anämie, verminderter Glukoneogenese und weiteren physiologischen Veränderungen im Körper. Diese Vorgänge können Müdigkeit hervorrufen oder verstärken. Bei Patienten mit dem «Chronic Fatigue Syndrome» wurden ein erniedrigter Kortisolspiegel und eine verminderte Kortisolresponse unter Stress beobachtet [11].

Es gilt zu berücksichtigen, dass auch Patienten unter Substitutionstherapie «müde» sein können, dann nämlich, wenn die Substitutionstherapie zu Schlaf-Fragmentation aufgrund von rezidivierendem Erwachen führt.

### Rheumatoide Erkrankungen und Infektionen

*Stolperstein: Arteriitis temporalis und Endokarditis lenta.*

Sowohl bei rheumatologischen Erkrankungen sowie Infektionskrankheiten kann eine Hochregulierung des Immunsystems und somit von Zytokinen beobachtet werden. Das Zytokin INF-alpha ist ZNS-gängig und bewirkt eine Ausschüttung weiterer Zytokine. Es scheint, dass eine Assoziation zwischen dem Einfluss von INF-alpha auf die Basalganglien und dem Symptom der Müdigkeit existiert [12]. Bei Patienten mit dem «Chronic Fatigue Syndrome» konnten ebenfalls erhöhte proinflammatorische Zytokine nachgewiesen werden [13]. Zudem leiden Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) häufig zusätzlich an Schlafstörungen (>50% der Patienten), insbesondere, da aufgrund von chronischen Schmerzen Schlaf-Fragmentationen beobachtet wurden. Als zusätzlich negativer Faktor kommt hinzu, dass die Gelenkschmerzen bei RA zunehmen, wenn der Schlaf absichtlich oder unabsichtlich unterbrochen wird, woraus schlussendlich ein Teufelskreis entstehen kann [14].

### Tumorleiden

*Stolperstein: Nierenzellkarzinom ... erst im Verlauf diagnostiziert; Hodgkin-Lymphom ... bei Borrelienverdacht; Kolonkarzinom ... bei Anämie; Nach Polychemotherapie bei Bronchuskarzinom ... Müdigkeit.*

60 bis 90% der onkologischen Patienten leiden an chronischer Müdigkeit [15]. Nach den *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*-Guidelines wird empfohlen, jeden onkologischen Patienten bei Erstvorstellung sowie in regelmässigen Intervallen zu dem Symptom der Fatigue zu befragen.

Folgerscheinungen der Grunderkrankung oder der Therapie, wie Anämie, Hormonmangelercheinungen,

Organschäden, Mangelernährung, chronische Infekte oder Dekonditionierung, sind mögliche pathophysiologische Ansätze. Diese reichen jedoch nicht aus, um vor allem die chronische Fatigue bei Tumorpatienten vollumfänglich zu erklären, insbesondere, da auch Patienten nach Therapieende an starker Müdigkeit leiden. Dass das Immunsystem sowie einzelne Zytokine eine wichtige Rolle spielen, wurde bereits erwähnt [12]. Ein weiterer Mechanismus weist auf eine Mitochondriendysfunktion und einen Mitochondrienverlust hin, welche die Muskelatrophie und die in der Folge zunehmende Immobilisierung onkologischer Patienten verstärken und somit die bestehende Fatigue aggravieren [16]. Die Fatigue, die als Nebenwirkung bei Strahlentherapie auftritt, könnte durch die sekundäre Anämie bei Bestrahlung des Knochenmarks, durch eine verminderte Nahrungsaufnahme bei Mukositis oder weitere Faktoren erklärt werden [17]. Da Fatigue bei Tumorleiden eine wichtige Rolle einnimmt, verweisen wir gerne auf die entsprechende Fachliteratur [17, 18].

### Hypothyreose

*Stolperstein: Schwere schleichend aufgetretene Hypothyreose.*

Schilddrüsenhormone regulieren den Grundumsatz des Körpers. Sind sie vermindert, kommt es u.a. zu einer Reduktion der Herzfrequenz und der kardialen Inotropie, einer Bradypnoe, einer reduzierten Funktion des vegetativen Nervensystems sowie zur Verminderung der neuromuskulären Erregbarkeit. All dies kann das Symptom der Müdigkeit hervorrufen oder verstärken.

### Anämie und Eisenmangel

*Stolperstein: Morbus Osler mit konsekutivem Eisenmangel und später Eisenmangelanämie.*

Der Stellenwert der Anämie für das Symptom der Müdigkeit ist nicht gänzlich geklärt. Laut DEGAM-Leitlinien gibt es zwischen Anämie und Müdigkeit auf Bevölkerungsebene keine gesicherte Relation [1]. Die angegebene Literatur ist jedoch vor 2000 datiert und muss kritisch hinterfragt werden. Bezüglich Eisenmangel ist die Datenlage etwas klarer. Eine randomisierte, doppelblinde Studie wies bei intravenöser Eisensubstitution bei Serumferritin <15 ng/ml auf einen signifikanten Effekt (Reduktion der Fatigue) hin. Die Autoren dieser Studie verweisen auf die nichthämatologische Funktion von Eisen im Körper. So ist Eisen ein wichtiger Bestandteil von diversen Enzymen, wie Ribonukleotidreduktase, NADH-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase oder Cytochrome C Reduktase/Oxidase [19].

### Neurologische Erkrankungen

*Stolperstein: Thalamusinfarkt mit Müdigkeit als ausschliessliches Symptom.*

Sowohl Fatigue als auch eine exzessive Tagesschläfrigkeit können eine Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder begleiten.

Eine grundsätzliche Unterscheidung in «zentrale» und «periphere» Fatigue ist möglich, wenn auch vereinfacht. So bezeichnet die periphere Fatigue eine Unmöglichkeit, die Muskelkraft aufrechtzuerhalten. Dem liegt pathophysiologisch häufig eine Störung im Bereich der neuromuskulären Übertragung zugrunde, wie sie zum Beispiel bei der Myasthenie oder dem Lambert-Eaton-Syndrom auftritt. Aber auch Myopathien und periphere Neuropathien können die muskuläre Leistung und Erschöpfbarkeit beeinflussen.

Unter zentraler Fatigue versteht man die Wahrnehmung von erhöhter Anstrengung und begrenzter Ausdauer bei körperlichen und geistigen Aktivitäten. Dieser multidimensionale und multifaktorielle Zustand ist zerebraler Genese, dem Störungen der Schaltkreise zwischen Basalganglien, Amygdala, Thalamus und frontalem Cortex zugrunde liegen.

**Tabelle 1** gibt einen Überblick über die somatischen Ursachen der Müdigkeit.

### Vorschlag zum Vorgehen bei Patienten mit dem Symptom Müdigkeit

Mittels vollständiger Anamnese sowie problemorientiertem Status können bereits viele somatische Ursachen der Müdigkeit identifiziert werden.

#### Anamnese

Die Anamnese ist das wichtigste Instrument zur ganzheitlichen Erfassung von Patienten mit Müdigkeit/Fatigue oder Schläfrigkeit. Zur Einteilung der Beschwerden in eine der zwei, respektive drei Kategorien Müdigkeit, Schläfrigkeit und Hypersomnie hilft die Erfassung der Charakteristik der Müdigkeit (**Tabelle 2**).

Berichtet der Patient, dass Aktivität die Müdigkeit verbessert, spricht dies eher für eine ausgeprägte Schläfrigkeit des Patienten. Wird Aktivität aufgrund überproportionaler Erschöpfung gemieden, muss eine Müdigkeit im engeren Sinne in Betracht gezogen werden. Auch die Tatsache, dass Schlaf dem Patienten kaum Linderung verschafft, hilft, das Symptom der Kategorie «Müdigkeit» zuzuordnen.

Eine ausführliche Schlafanamnese mit Schlafdauer, subjektiven Schlafstörungen sowie eine ausführliche Fremdanamnese gefolgt von der Anamnese bezüglich Wachheit ist essentiell. Besteht eine Einschlaf tendenz während des Tages in ungewöhnlichen Situationen? Wurde ein Muskeltonusverlust in emotionalen Situationen beobachtet? Diese anamnestischen Informationen sind wichtig zur weiteren Differenzierung einer allfälligen Schläfrigkeit und werden in der Fachliteratur der Schlafmedizin detailliert behandelt [9], weshalb hier nur auf die «near missed cases» der Chefärzte kurz eingegangen wird.

#### Stolperstein: Narkolepsie bei Verdacht auf OSAS

*Ein junger Patient zeigte gerne, wie er mit seinen Zähnen auf sein Halszäpfchen beißen konnte. Bei anamnestisch starkem Schnarchen lag der Verdacht auf ein OSAS nahe. In der weiteren Anamnese fand sich, dass ihm beim Anstossen auf die Geburt seines Kindes bei plötzlichem Kraftverlust das Glas aus der Hand fiel. Die weiteren Abklärungen und der Therapieerfolg stützten die Verdachtsdiagnose einer Narkolepsie.*

Nach Erhebung des jetzigen Leidens bzw. der Charakteristik der Müdigkeit oder Schläfrigkeit ist eine ausführliche System-, Medikamenten-, Substanz-, Reise-, Sexual- und Sozialanamnese sowie die Frage nach dem Herkunftsland empfohlen, wie folgende Beispiele aus der Umfrage bekräftigen:

**Tabelle 1:** Zusammenfassung somatischer Ursachen der Müdigkeit.

Somatische Ursachen der Müdigkeit/Fatigue	Mögliche somatische Ursachen der exzessiven Schläfrigkeit
Endokrin-metabolisch z.B. Schilddrüsendysfunktion, Diabetes mellitus, Hypophyseninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz	Schlafstörungen im engeren Sinne – Hypersomnien: idiopathisch, Narkolepsie – Insomnien: Einschlaf-/Durchschlafstörungen etc. – Zirkadiane Schlaf-Wach-Störung: z.B. Jetlag, Schichtarbeit etc. – Schlafassoziierte Bewegungsstörungen: z.B. Restless Legs – Schlafassoziierte Atmungsstörungen: obstruktive Schlafapnoe, zentrale Apnoe – Parasomnien: NREM: Schlafwandeln, Pavor nocturnus REM: Ausagieren der Träume
Neoplastisch-hämatologisch z.B. Anämie, Tumorleiden: Tumorleiden per se, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen der Therapie	
Infektiös akut / postinfektiös z.B. Endokarditis lenta, Amöbenabszess	
Kardiopulmonal z.B. Herzinsuffizienz, chronische pulmonale Erkrankungen	
Rheumatologische Erkrankungen z.B. Polymyalgia rheumatica	
Neurologische Erkrankungen z.B. Multiple Sklerose, Parkinsonsyndrom, zerebrovaskuläre Leiden	

**Tabelle 2:** Wichtigste Anamnesepunkte.

Anamnese: Charakteristik der Müdigkeit	
<b>Beginn</b>	Abrupt oder langsam und progredient Assoziiert mit einem Ereignis: Infekt, Reise, Nachtdienst, psychosoziales Ereignis, Stroke, Herzinsuffizienz
<b>Verlauf</b> – Tagesverlauf – Krankheitsverlauf	Intermittierend, v.a. morgendlich akut <4 Wochen anhaltend >4 Wochen bis <6 Monate chronisch >6 Monate
<b>Beeinflussende Faktoren</b>	Sport/Bewegung, Schlaf, Medikamente, sonstige
<b>Rolle des Schlafes</b>	Besserung durch Schlaf, Schlaf hat keinen Einfluss
<b>Begleiterscheinungen</b>	Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen, Schwitzen, Hautveränderungen
<b>Beeinträchtigung von Arbeitsfähigkeit und Sozialem</b>	Arbeitsfähigkeit, soziale Interaktion
<b>Bislang erfolgte Therapieversuche</b>	Schlafhygiene, CPAP, Alternativmedizin etc.

Medikamentenanamnese:

*Stolperstein: Unwissentlicher Diazepamabusus  
Patient hielt Diazepam für ein Vitaminpräparat der Frau.  
Stolperstein: Heimlicher Schlafmittelabusus.  
Stolperstein: Abgesetzte Medikamente  
Substitutionstherapie bei fehlendem Krankheitsverständnis abgesetzt; Präkomatöses Zustandsbild nach Absetzen einer T4-Substitution.  
Stolperstein: Iatrogener Hypothyreoidismus.*

Sexuelanamnese:

*Stolperstein: Sexsucht bei älterem Patienten.*

Reiseanamnese/bisher nicht bekannte Infektionskrankheiten:

*Stolperstein: Viszerale Leishmaniose.  
Stolperstein: Intraperitoneale Miliartuberkulose.  
Stolperstein: Amöbenabszess der Leber  
Ausgeprägte Müdigkeit bei einem Patienten nach Asienaufenthalt.*

Mittels Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils kann eingeschätzt werden, ob ein asymptomatisches zerebrales oder koronares Ereignis in Erwägung gezogen werden müsste.

*Stolperstein: Bilateraler Thalamusinfarkt.*

Eine gute Einbindung und Zusammenarbeit mit Angehörigen kann bei der Diagnosestellung sowie der Therapie helfen. Oft geben diese entscheidende Hinweise bezüglich der Ätiologie. Anliegen bzw. Verdachtsdiagnosen von Angehörigen sollen angenommen, aber kritisch hinterfragt werden, wie folgendes Beispiel zeigt:

*Stolperstein: Hodgkin-Lymphom bei Borrelioseverdacht ... 19-jährige Metzger-Lehrtochter, deren Vater auf eine korrekte Borreliosetherapie drängte. Unter*

*Ceftriaxon bereits nach drei Dosen «Besserung». Dennoch starke Zweifel bezüglich Korrektheit der Diagnose. Zwei Wochen nach Therapieende Durchführung eines Röntgen-Thorax aufgrund von Dyspnoe. Die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms musste gestellt werden.*

Folgende zwei Screeningfragen zur möglichen Identifizierung einer vorhandenen depressiven Verstimmung werden empfohlen: 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? Diese zwei Fragen können hinweisend auf eine mögliche Depression sein, können diese jedoch weder bestätigen noch gänzlich ausschliessen. Zu diesem Thema verweisen wir gerne auf den Artikel von Prof. Hell, Prof. Soyka und Prof. Brühlmann in dieser Ausgabe.

Hilfsmittel zur Quantifizierung der Schläfrigkeit oder Müdigkeit

Der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) ist ein häufig angewendeter und gut validierter Test zur Evaluation einer exzessiven Schläfrigkeit, wobei er keine Rückschlüsse auf die vorliegende Erkrankung zulässt [4]. Für die Müdigkeit/Fatigue als subjektives Empfinden bei der Allgemeinbevölkerung existiert noch kein generell validiertes Assessmenttool [20]. Es gibt in den verschiedenen Fachgebieten jedoch validierte und empfohlene Screeningtests. So wird vom *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* der Score von Butt Z et al. empfohlen und angewendet [15].

Hinweise auf somatische Ursachen der Müdigkeit oder Schläfrigkeit in der körperlichen Untersuchung  
*Stolperstein: Hemisyndrom und enorale Teleangiektasien bei M. Osler ... Hospitalisation eines jungen Velokuriers wegen Müdigkeit und Anämie. Im neurologi-*

*schen Status imponierten eine minime Hemisymptomatik und enorale Teleangiektasien. Im CT-Schädel Nachweis eines frontalen Abszesses, und im Röntgen-Thorax eines kleinen peripheren Rundherds. Angiographischer Nachweis einer AV-Malformation.*

*Stolperstein: Hautveränderungen bei M. Addison.*

*Stolperstein: Akromegalie kombiniert mit Empty-Sella-Syndrom.*

*Stolperstein: Ausgeprägte Orthostase bei Polymedikation.*

**Tabelle 3** fasst die möglichen Auffälligkeiten im Status von Kopf bis Fuss zusammen.

### Weitere Abklärungsschritte

Laborparameter

Laboruntersuchungen werden im Übersichtsartikel von Werner zum Thema «chronic fatigue» erst nach anhaltender Fatigue >4 Wochen empfohlen [3]. Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Albumin, CRP (C-reaktives Protein), Blutbild (ggf. Leukozytendifferenzierung, je nach Verdachtsdiagnose), Blutsenkung, Kreatinin, ASAT

(Aspartat-Aminotransferase), TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) erscheinen sinnvoll und sind relativ kostengünstig (kumulativ 44 Taxpunkte laut BAG-Analysenliste 01.2014 – Achtung ohne Zuschläge) [21] und können daher bei hochgradigem Verdacht auf eine somatische Ursache bereits bei Erstvorstellung evaluiert werden, da Patienten bei Vorstellung häufig bereits seit längerer Zeit am Symptom der Müdigkeit leiden.

*Stolperstein: Hyponatriämie ... bei Desmopressineinnahme; ... bei isolierter zentraler NNR-Insuffizienz.*

*Stolperstein: Hypernatriämie ... Dehydratation bei neutropenem Fieber.*

*Stolperstein: Hyperkalzämie ... bei Neurosarkoidose.*

*Stolperstein: Vitamin-D-Mangel ... Abklärung bei arbeitsunfähigem Patienten bei Verdacht auf Borreliose. Im Labor schwerster Vitamin-D-Mangel.*

*Stolperstein: Hypothyreose ... bei abgesetzter Substitutionstherapie; unbemerkt bei Fibromyalgie.*

*Stolperstein: Hypoparathyreoidismus ... iatrogen.*

Sonstige Abklärungen

Liegt der Verdacht einer somatischen Genese der Müdigkeit nahe, sind eine Depression, eine Angststörung,

**Tabelle 3:** Auffälligkeiten im Status.

Auffälligkeiten im Status: von Kopf bis Fuss	
Anatomische Lokalisation	Mögliche Erkrankungen
Haare:	Eisenmangelanämie, Hypothyreose, Mangelernährung
Haut:	Morbus Addison, Dehydratation, Malignom (Melanom), rheumatologische Erkrankungen, Diabetes
Augen:	Myasthenie, Leberzirrhose, M. Wilson, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, Diabetes
Schläfen:	Arteriitis temporalis
Enoral:	Bulimie, Candidiasis (Immunsuppression), Amyotrophe Lateralsklerose (Zungenfaszikulationen), HIV, sexuell übertragbare Erkrankungen, M. Behçet, Uvulakonfiguration
Hals:	Schilddrüsenpathologie, Lymphknoten, Herzinsuffizienz
Thorax:	Chronische pulmonale Erkrankung, M. Bechterew, Herzinsuffizienz, Endokarditis
Gelenke:	Rheumatoide Erkrankungen, Protheseninfekt, aktivierte Arthrose
Abdomen:	Leberpathologien, Splenomegalie, Lymphknoten, chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Beine/Füsse:	Palhypästhesie (Diabetes, Malnutrition, Multiples Myelom), Ödeme (Herzinsuffizienz, Nephrotisches Syndrom), Myopathien
Vitalparameter	
Gewicht/Gewichtsverlauf:	Nebennierenrinden-Insuffizienz, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft, Leberpathologie, Schilddrüse, Neoplasie, Anorexie, Schluckstörungen
Blutdruck, Puls, Temperatur:	Orthostase, autonome Dysregulation, infektiöse Erkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, Neoplasien
Funktionen	
Gefähigkeit:	Parkinson, demyelinisierende Erkrankung, St.n. Stroke, Myopathien, Wernicke-Enzephalopathie, Myasthenien, Normaldruckhydrozephalus, Herzinsuffizienz, chronische pulmonale Erkrankung

**Tabelle 4:** Therapieoptionen.

Grunderkrankung	Vielversprechende Therapieoptionen der Fatigue	Referenz
Onkologische Erkrankung	Methylphenidat (Ritalin) Steroide Ausgewogene körperliche Aktivität	Minton 2008, Bigorio 2013 Bigorio 2013 Bigorio 2013
COPD	Self management education program Pulmonale Rehabilitation	Effing 2007 Lacasse 2006
HIV/AIDS	Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) und Ausdauertraining (im Frühstadium der Erkrankung)	O'Brien 2010
MS	Amantadin	Pucci 2007
Rheumatoide Arthritis	Anti-TNF-alpha (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)	Druce 2014

Daten u.a. aus dem Review der Cochrane Collaboration [22]

ein Genussmittelabusus oder eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen und konnte mittels Anamnese, Status sowie Basislabor keine Erkrankung festgestellt werden, muss eine weiterführende Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Es gilt, häufigste Ursachen auszuschliessen resp. zu bestätigen, oder aber die selteneren, jedoch behandelbaren Ursachen nicht zu verpassen.

Welche weiterführende Diagnostik sinnvoll ist, muss von Fall zu Fall neu beurteilt werden. Trotz den erstaunlichsten Ursachen der Müdigkeit, die in diesem Artikel erwähnt werden, muss nicht bei jedem Patienten Nüchternkortisol bestimmt oder eine Neurosarkoidose gesucht werden. Eine Abdomensonographie sowie ein Röntgen-Thorax erscheint unseres Erachtens sinnvoll, wird eine weiterführende Bildgebung erwogen.

Laut DEGAM-Leitlinien ist die Wahrscheinlichkeit einer bösartigen Erkrankung als Ursache von Müdigkeit bei unauffälliger Anamnese sowie körperlicher Untersuchung gegenüber den nichtmüden Praxispatienten kaum erhöht, weshalb von einer weiterführenden Abklärung diesbezüglich abgeraten wird.

Erscheint eine Schlafstörung als Ursache der Müdigkeit wahrscheinlich, und konnte trotz Optimierung der Schlafhygiene keine Besserung erzielt werden, ist eine Zuweisung zu einem Schlafspezialisten empfohlen.

## Mögliche Therapieoptionen

Generell gilt: Konnte die zugrunde liegende somatische Erkrankung eruiert werden, muss eine adäquate Therapie erfolgen. Liegt der Grund einer exzessiven Tagesschläfrigkeit in einem OSAS, ist der nächste Schritt die Evaluation einer CPAP-(Continuous Positive Airway Pressure-)Therapie. Ist die Müdigkeit auf eine infektiöse Genese zurückzuführen, kann zum Beispiel die resistenzgerechte, zeitlich beschränkte antibiotische Therapie deutliche Besserung bringen. Wurde eine pharmakologische Ursache eruiert, kann

eine Dosisanpassung oder das vollständige Absetzen der Medikation zielführend sein.

Ist die ursächliche Erkrankung jedoch nicht behandelbar resp. heilbar, wie dies oft bei onkologischen Patienten oder bei chronischen Erkrankungen der Fall ist, müssen die möglichen therapierbaren Begleiterkrankungen berücksichtigt und behandelt werden. Eine Optimierung der Ernährung bei kachektischem Patienten, eine Substitutionstherapie bei Elektrolytentgleisung, eine Behandlung einer psychischen Begleiterkrankung, die Behandlung einer Anämie etc. sollen durchgeführt werden.

Bei chronischer Fatigue im Rahmen schwerer, nicht heilbarer Erkrankungen ist die Datenlage noch ungenügend. Bislang liegen nur wenige validierte Therapieansätze vor. [Tabelle 4](#) gibt einen Überblick über Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und dem Symptom Müdigkeit. Wichtig ist, dass ein multimodaler Therapieansatz in Erwägung gezogen wird.

Unbestritten ist sicherlich, dass eine gute Arzt-Patienten-Beziehung sowie eine regelmässige Vorstellung in der hausärztlichen Praxis zum Therapieerfolg beitragen kann.

### Danksagung

Zum Schluss möchten wir uns herzlich bei den Chefarzten für ihre anregenden und interessanten Beiträge aus ihrem reichen Erfahrungsschatz bedanken. Ebenfalls Dank gebührt Herrn Dr. Khatami für die fachmännischen Inputs.

### Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. J.H. Beer, M.D., F.A.C.P.  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital Baden AG  
CH-5404 Baden  
hansjuerg.beer[at]ksb.ch

## Das Wichtigste für die Praxis und die Highlights der Chefarztumfrage

Wie bereits eingangs erwähnt, war es nicht Ziel dieser Arbeit, mittels einer systematischen Analyse eine vollständige Richtlinie für den Umgang mit dem «müden Patienten» zu entwickeln, vielmehr soll dieser Artikel dazu motivieren, dem alltäglichen Symptom der Müdigkeit mehr Platz einzuräumen und sich der Breite der möglichen, oft komplexen, «versteckten» und auch von sehr erfahrenen Experten lange nicht erkannten Ursachen bewusst zu werden. Denn häufiger als gedacht, sollte man bei Hufgetrappel auch an Zebras denken.

Zudem möchten wir auf folgende Punkte hinweisen:

- > Platz 1 der ungewöhnlichsten Ursachen von Müdigkeit belegt die fehlerhafte Medikamenteneinnahme. Diese Ursache der Müdigkeit scheint durch eine ausführliche und gute Patientenaufklärung vermeidbar.
- > Für eine korrekte Diagnostik und Evaluation der Therapieoptionen ist die Differenzierung zwischen (exzessiver) Schläfrigkeit, Hypersomnie sowie Müdigkeit essentiell und zielführend.
- > Wird die Müdigkeit des Patienten trotz Therapie der offensichtlichsten Ursache nicht besser, müssen weitere Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden. Auch ein Patient mit einer «Riesenuvula» kann zusätzlich zum OSAS an einer Narkolepsie leiden.
- > Im Bereich der Therapieoptionen, insbesondere der chronischen Müdigkeit, besteht weiterhin grosses Forschungspotential. Es ist zu hoffen, dass die Forschungsbestreben in diesem hochinteressanten und komplexen Bereich nicht ermüden, weiterhin die Stolpersteine entdeckt und die Anzahl der «near missed cases» kontinuierlich reduziert werden können.

In **Tabelle 5** sind die «Top 5» der ungewöhnlichsten oder «Near Misses» der Umfrage aufgeführt.

**Tabelle 6** zeigt die aussergewöhnlichsten somatischen Ursachen der Müdigkeit, «die Zebras».

**Tabelle 5:** Die häufigsten aussergewöhnlichsten Ursachen / «Near Misses» der Müdigkeit.

### Die Top 5 der Stolpersteine (Anzahl Fälle)

1. Medikamentenfehleinnahme (8)
2. Morbus Addison (6)
3. A) Infektiöse Erkrankungen (5)  
B) Hypothyreose (5)
4. Krebserkrankungen (teilweise unentdeckt bei plausiblen Alternativdiagnosen) (4)
5. A) Obstruktives Schlafapnoesyndrom sowie zentrale Schlafapnoe (3)  
B) Narkolepsie (3)

**Tabelle 6:** Die aussergewöhnlichsten Ursachen / «Near Misses» der Müdigkeit.

### Die Zebras der Müdigkeit

- Hyperkalzämie bei Neurosarkoidose
- Tägliche Einnahme von Diazepam als Vitaminpräparat
- Porphyrie
- Sheehan-Syndrom
- Pubertät
- Akromegalie mit Empty-Sella-Syndrom
- Nymphomanie bei älterem Patienten

## Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Müdigkeit DEGAM-Leitlinie Nr. 2, 2011, ISBN-10:3-936572-11-9
- 2 Horn B. Müdigkeit. Swiss Med Forum. 2002;45:1074–1079
- 3 Werner R, Meindl-Fridez C, Zimmerli L. CME Chronische Fatigue. Praxis. 2014;103(6):305–313
- 4 Mathis J, Hess C W. Sleepiness and vigilance tests. Swiss Med Wkly. 2009;139(15–16):214–219
- 5 Armstrong TS, Gilbert MR. Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors. Neuro-Oncology. 2012;14:iv65–iv72
- 6 Holmes G, Kaplan J, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Strauss SE, et al. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. Ann Intern Med. 1988;108(3):387–389
- 7 ICD-10-GM Version 2014 [Internetadresse], available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infotehk/nomenklaturen/blank/blank/cim10/02/05.html>
- 8 Schmidt RF, Lang F, Thews G, Hrsg. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, Heidelberg 2004, ISBN: 3-540-21882-3,
- 9 International Classification of Sleep Disorders, 3<sup>rd</sup> ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien IL 2014
- 10 Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet 2000 Jan 1:355:39–40
- 11 Jason L, Sorenson M, Sebally K, Alkazemi D, Lerc A, Porter N, et al. Increased HDAC in association with decreased plasma cortisol in older adults with chronic fatigue syndrome. Brain Behav Immun. 2011;25(8):1544–1547
- 12 Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. Neuropsychopharmacology. 2007;32(11):2384–2392
- 13 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. J Transl Med. 2009;7:96. doi: 10.1186/1479-5876-7-96
- 14 Irwin MR, Olmstead R, Carillo C, Sadeghi N, Fitzgerald JD, Ranganath et al. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. Sleep. 2012;35:537–543.
- 15 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2015: Cancer-Related Fatigue, available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#supportive](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive)
- 16 Maughan D, Toth M. Discerning primary and secondary factors responsible for clinical fatigue in multisystem disease. Biology. 2014;3:606–22
- 17 Blum D, Strasser F. Fatigue- eine multidimensionale Herausforderung. Palliative.ch 2014;4:6–8.
- 18 Ducret S, Diawara F, Jeanneret-Brand S, Schuler S, Gugger S, Jungi M, Bigorio 2013. Konsens zur «best practice» für Palliative Care in der Schweiz-Expertengruppe von palliative.ch
- 19 Kravenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood. 2011, 118(12):3222–7
- 20 Whitehead L. The Measurement of Fatigue in Chronic Illness: A systematic Review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. J Pain Symptom Management. 2009;37(1);107–128
- 21 Analysenliste BAG, [Internetadresse], available from: <http://www.bag.admin.ch/themen/krankensversicherung/00263/00264/04185/>
- 22 Payne C, Wiffen PJ, Marin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Jan 18;1:CD008427. DOI: 10.1002/14651858.C.pub2.