

Müdigkeit ist eines der häufigsten Symptome in der klinischen Medizin und die bekannte Manifestation mehrerer systemischer, neurologischer und psychischer Syndrome. Allerdings findet sich bei einigen Patienten keine präzise Ursache. Müdigkeit ist eine subjektive menschliche Empfindung von körperlicher und geistiger Erschöpfung, Trägheit und Abgespanntheit. Im Zusammenhang mit der klinischen Medizin lässt sich Müdigkeit am besten und praktischsten definieren als die Schwierigkeit, willkürlich mit einer geistigen oder körperlichen Tätigkeit zu beginnen oder sie fortzusetzen. Fast jeder Mensch, der schon einmal an einer sich selbst begrenzenden Infektion erkrankt war, hat dieses fast universelle Symptom bereits erlebt. Müdigkeit ist meist nur eine Sache für den Arzt, wenn die Ursache unklar ist oder die Müdigkeit schwerer ist, als bei dem Auslöser zu erwarten wäre. Müdigkeit sollte von *Muskelschwäche* abgegrenzt werden, einer Abnahme der neuromuskulären Kraft (Kap. 30). Die meisten Patienten, die über Müdigkeit klagen, sind bei der Testung der direkten Muskelkraft nicht wirklich schwach. Außerdem unterscheidet sich Müdigkeit per definitionem von *Somnolenz* und *Belastungsdyspnoe*, obwohl die Patienten das Wort Müdigkeit oft zum Beschreiben dieser beiden Symptome verwenden. Bei einem Patienten, der mit Müdigkeit vorstellig wird, muss der Arzt die auslösende Ursache finden, sofern sie existiert, und eine therapeutische Allianz bilden, deren Ziel es ist, dem Patienten teure und erfolglose diagnostische Untersuchungen zu ersparen und ihn einer effektiven Therapie zuzuführen.

EPIDEMIOLOGIE UND INTERNATIONALE ASPEKTE



Durch die verschiedenen Definitionen und Erhebungsinstrumente von Müdigkeit, die in Studien verwendet werden, sind präzise Aussagen über die globale Last an Müdigkeit nicht möglich. In einer großen Erhebung des National Institute of Mental Health betrug die Punktprävalenz von Müdigkeit in der US-amerikanischen Bevölkerung 6,7 % und die Lebenszeitprävalenz 25 %. In Kliniken der Primärversorgung in Europa und den USA gaben 10–25 % der Patienten eine längere (seit > 1 Monat) oder chronische (seit > 6 Monaten) Müdigkeit an. Allerdings befand sich nur eine Minderheit der Patienten wegen der Müdigkeit in der Klinik. Bei einer Befragung der weiblichen Bevölkerung Indiens gaben 12 % chronische Müdigkeit an. Im Gegensatz dazu ist die Prävalenz des chronischen Müdigkeitssyndroms, nach der Definition der U.S. Centers for Disease Control and Prevention, niedrig (Kap. 464e).

DIFFERENZIALDIAGNOSEN

■ PSYCHISCHE KRANKHEITEN

Müdigkeit ist eine häufige somatische Manifestation von vielen psychischen Syndromen, wie Depression, Angststörungen und somatoformen Störungen. Mehr als drei Viertel der Patienten mit unerklärter chronischer Müdigkeit geben psychische Symptome an. Selbst bei Patienten mit systemischen oder neurologischen Syndromen, bei denen Müdigkeit als unabhängige Manifestation gilt, können Interaktionen durch psychische Begleitsymptome oder Krankheiten wichtig sein.

■ NEUROLOGISCHE KRANKHEITEN

Patienten, die über Müdigkeit klagen, geben oft an, sie würden sich schwach fühlen. Bei einer sorgfältigen Untersuchung lässt sich aber nur selten eine Muskelschwäche objektivieren. Falls sie nachweisbar ist, muss ihre Beziehung zum zentralen oder peripheren Nervensystem, zum neuromuskulären Übergang oder dem Muskel geklärt und es müssen entsprechende anschließende Untersuchungen veranlasst werden (Kap. 30). Die Ermüdbarkeit der Muskelkraft ist eine Hauptmanifestation einiger neuromuskulärer Störungen, wie der Myasthenia gravis, und lässt sich durch eine klinisch offensichtliche Schwächung der Muskelkraft bei einer Kontraktion von der Müdigkeit abgrenzen (Kap. 461). Müdigkeit ist eines der häufigsten und am meisten störenden Symptome der Multiplen Sklerose (MS) (Kap. 458) und findet sich bei fast 90 % der Patienten. Die Müdigkeit bei MS kann zwischen den Schüben persistieren und korreliert nicht zwin-

gend mit der Krankheitsaktivität in der Magnetresonanztomografie (MRT). Außerdem wird Müdigkeit immer häufiger als belastendes Symptom vieler anderer neurodegenerativer Krankheiten, wie dem Parkinson-Syndrom, zentraler Dysautonomien und der amyotrophen Lateralsklerose, identifiziert. Auch die Müdigkeit nach Schlaganfällen ist gut beschrieben, aber schlecht verstanden und besitzt eine sehr unterschiedliche Prävalenz. Episodische Müdigkeit kann der Migräne vorausgehen. Außerdem entsteht Müdigkeit oft durch traumatische Hirnschäden in Assoziation mit Depressionen und Schlafstörungen.

■ SCHLAFSTÖRUNGEN

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine wichtige Ursache von übermäßiger Tagesschläfrigkeit und sollte durch eine nächtliche Polysomnografie abgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die schnarchen, adipös sind oder andere Vorhersagefaktoren der obstruktiven Schlafapnoe aufweisen (Kap. 319). Ob der in den modernen Gesellschaften häufig bestehende kumulative Schlafmangel zum klinischen Bild der Müdigkeit beiträgt, ist unbekannt (Kap. 38).

■ ENDOKRINE STÖRUNGEN

Müdigkeit, die gelegentlich mit echter Muskelschwäche einhergeht, kann ein Hinweis auf eine Hypothyreose sein, insbesondere wenn gleichzeitig Haarausfall, Hauttrockenheit, Kälteintoleranz, Obstipation und Gewichtszunahme bestehen. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis, einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, kann ausgeprägte Müdigkeit auch bei normalen Schilddrüsenwerten auftreten.

Müdigkeit in Kombination mit Wärmeintoleranz, Schwitzen und Palpitationen ist ein Hinweis auf eine Hyperthyreose. Auch eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann sich mit unerklärter Müdigkeit als primärem oder Hauptsymptom manifestieren, die oft mit Anorexie, Gewichtsverlust, Übelkeit, Myalgien und Arthralgien einhergeht. Zum Zeitpunkt der Diagnose können eine Hyponatriämie und eine Hyperkaliämie vorliegen. Eine leichte Hyperkalzämie kann zu einer leichten Müdigkeit führen, eine schwere Hyperkalzämie hingegen zu Lethargie, Stupor und Koma. Hypo- und Hyperglykämie können eine Lethargie auslösen, die oft mit Verwirrtheit einhergeht. Ein chronischer Diabetes, insbesondere vom Typ 1, führt zudem unabhängig von der Höhe der Blutzuckerspiegel zu Müdigkeit. Außerdem begleitet Müdigkeit oft die Cushing-Krankheit, den Hypoaldosteronismus und den Hypogonadismus.

■ LEBER- UND NIERENINSUFFIZIENZ

Die chronische Leberinsuffizienz führt ebenso wie die chronische Niereninsuffizienz oft zu Müdigkeit. Mehr als 80 % der dialysepflichtigen Patienten klagen über Müdigkeit. Damit ist Müdigkeit das am häufigsten von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angegebene Symptom.

■ ADIPOSITAS

Adipositas geht unabhängig vom Vorhandensein einer obstruktiven Schlafapnoe mit Müdigkeit und Schlaflosigkeit einher. Bei adipösen Patienten bessert sich die Tagesschläfrigkeit nach bariatrischer Operation schneller als es zu erwarten wäre, wenn die Besserung nur auf den Gewichtsverlust und das Beheben der Schlafapnoe zurückzuführen wäre. Vermutlich tragen zur Müdigkeit noch mehrere andere Faktoren bei, die bei adipösen Patienten häufig sind, darunter Depression, körperliche Inaktivität und Diabetes.

■ MANGELERNÄHRUNG

Müdigkeit kann infolge einer Mangelernährung auftreten; der Ernährungsstatus ist oft eine wichtige Begleiterkrankung und trägt bei anderen chronischen Krankheiten zur Müdigkeit bei, z. B. bei der krebsassoziierten Müdigkeit.

■ INFJEKTIONEN

Akute und chronische Infektionen führen oft zu Müdigkeit als Teil eines infektiösen Syndroms. Die Suche nach einer bislang nicht diagnostizierten Infektion als Ursache einer unerklärten Müdigkeit und insbesondere einer prolongierten oder chronischen Müdigkeit sollte abhängig von Anamnese, körperlicher Untersuchung und infektiösen Risikofaktoren erfolgen. Besondere Relevanz haben erhöhte Risiken für Tuberkulose, HIV, chronische Hepatitis B und C und Endokarditis. Die infektiöse Mononukleose kann eine prolongierte Müdigkeit, die Wochen bis Monate nach der akuten Erkrankung anhält, auslösen.

■ ARZNEIMITTEL

Viele Medikamente, Drogengebrauch, Drogenentzug und chronischer Alkoholabusus können zu Müdigkeit führen. Zu den des Öfteren ursächlich beteiligten Medikamenten gehören Antidepressiva, Antiepileptika, Anxiolytika, Opiate, Spasmolytika und Betablocker.

■ KARDIOVASKULÄRE UND PULMONALE ERKRANKUNGEN

Müdigkeit ist eines der am meisten belastenden Symptome von Patienten mit Herzinsuffizienz und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus.

■ MALIGNOME

Müdigkeit ist insbesondere in Kombination mit unklarem ungewolltem Gewichtsverlust oft ein Zeichen für ein okkultes Malignom. Diese Ursache ist bei Patienten mit unklarer chronischer Müdigkeit allerdings selten, sofern nicht weitere eindeutige Hinweise oder Symptome vorliegen. Bei 40 % der Patienten besteht zum Diagnosezeitpunkt eine krebsbedingte Müdigkeit und bei mehr als 80 % im Krankheitsverlauf. Ca. 30 % der Patienten leiden jedoch auch nach erfolgreicher Behandlung ihrer Krebserkrankung anhaltend an einer so genannten Cancer-related Fatigue (CRF).

■ HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Eine chronische oder progressive Anämie kann sich mit Müdigkeit manifestieren, die gelegentlich von einer Belastungstachykardie und Belastungsdyspnoe begleitet wird. Auch bei chronischen Krankheiten kann eine Anämie zur Müdigkeit beitragen. Ein niedriger Serumspiegel von Ferritin kann auch ohne eine Anämie zu Müdigkeit führen, die durch Eisensupplementierung reversibel ist.

■ ENTZÜNDLICHE/RHEUMATISCHE SYSTEMERKRANKUNGEN

Müdigkeit ist bei vielen chronisch-entzündlichen Krankheiten eine häufige Beschwerde. Dazu gehören systemischer Lupus erythematoses, Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, ANCA-assoziierte Vaskulitis (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, ANCA), Sarkoidose und Sjögren-Syndrom. Allerdings liegt sie meistens nicht isoliert vor.

■ SCHWANGERSCHAFT

Frauen klagen in allen Stadien der Schwangerschaft und postpartal sehr häufig über Müdigkeit.

■ STÖRUNGEN UNKLARER URSACHE

Beim chronischen Müdigkeitssyndrom (**Kap. 464e**) und der Fibromyalgie (**Kap. 396**) ist chronische Müdigkeit ein Teil der Syndromdefinition und geht mit mehreren anderen Ein- und Ausschlusskriterien einher, wie es in den jeweiligen Kapiteln dargestellt ist. Die Pathophysiologie beider Krankheiten ist unbekannt. Als idiopathische chronische Müdigkeit wird ein Syndrom mit unklarer chronischer Müdigkeit ohne ausreichende weitere klinische Kriterien bezeichnet, um die diagnostischen Kriterien des chronischen Müdigkeitssyndroms zu erfüllen.

ZUGANG ZUM PATIENTEN: MÜDIGKEIT

Eine ausführliche Anamnese, die sich auf die Qualität, das Muster, den zeitlichen Verlauf, assoziierte Symptome und lindernde Faktoren der Müdigkeit konzentriert, ist entscheidend für die Definition des Syndroms. Außerdem wird dadurch geklärt, ob die Beschreibung Müdigkeit angemessen ist, ob die Symptome akut oder chronisch vorliegen und ob die Müdigkeit überwiegend geistig,

körperlich oder beides ist. Abhängig von den Ergebnissen werden die weitere Diagnostik und Therapie geplant. Anhand der Symptome sollte die Müdigkeit von übermäßiger Tagesschläfrigkeit, Belastungsdyspnoe, Belastungsintoleranz und Muskelschwäche abgegrenzt werden. Fieber, Schüttelfrost, nächtliches Schwitzen und Gewichtsverlust sollten den Verdacht auf eine okkulte Infektion oder ein Malignom lenken. Wichtig ist eine gründliche Medikamentenanamnese, bei der auch frei verkäufliche Medikamente, pflanzliche Medikamente sowie Genussmittel und Alkohol berücksichtigt werden. Ebenfalls beachtet werden sollten die Umstände, unter denen die Symptome auftreten, und mögliche Auslöser identifiziert werden. Die soziale Anamnese konzentriert sich mit der beruflichen Belastung und den Arbeitszeiten, dem sozialen Netzwerk und den häuslichen Umständen einschließlich möglicher Gewalt in der Partnerschaft. Schlafgewohnheiten und Schlafhygiene sollten erfragt werden. Der Einfluss der Müdigkeit auf die Alltagsfunktionen ist wichtig, um die Erfahrung des Patienten zu verstehen und die Erholung und den Behandlungserfolg abzuschätzen.

Die körperliche Untersuchung des Patienten mit Müdigkeit richtet sich nach den Erkenntnissen aus Anamnese und Differenzialdiagnostik. Bei einer ausführlichen Untersuchung des mentalen Status wird insbesondere auf Symptome einer Depression und einer Angststörung geachtet. Mit einer formalen neurologischen Untersuchung wird geklärt, ob eine objektive Muskelschwäche vorliegt. Dies gelingt in der Regel einfach, obwohl Patienten mit Müdigkeit gelegentlich Probleme damit haben, Kraft gegen Widerstand aufzuwenden und oft angeben, dass das Aufbringen der maximalen Kraft mental für sie sehr anstrengend ist. Bei der Testung gegen Widerstand können sie die maximale Kraft meist nur für einen kurzen Zeitraum halten und geben dann plötzlich nach. Diese Form der Schwäche wird oft als *breakaway weakness* bezeichnet und kann mit Schmerzen einhergehen oder schmerzfrei sein. Im Gegensatz dazu kann der Widerstand des Patienten bei einer Schwäche durch Läsionen im motorischen Trakt oder in der unteren motorischen Einheit mit einer glatten Bewegung überwunden werden, auch wenn der Patient keine maximale Kraft entfalten kann. Gelegentlich liegt eine „erschöpfbare“ Schwäche vor. Dabei ist die Kraft zu Beginn maximal vorhanden und wird bei jeder Wiederholung schwächer. Diese „erschöpfbare“ Schwäche zeigt meistens eine Störung der neuromuskulären Übertragung an und gibt nie plötzlich nach, wie es bei Patienten mit Müdigkeit zu beobachten ist. Sofern sich mit der körperlichen Untersuchung nicht klären lässt, ob eine Muskelschwäche vorliegt, ist die Elektromyografie mit Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten eine hilfreiche Zusatzuntersuchung.

Bei der orientierenden körperlichen Untersuchung wird auf Zeichen einer kardiopulmonalen Krankheit, eines Malignoms, einer Lymphadenopathie, einer Organomegalie, einer Infektion, einer Leberinsuffizienz, einer Niereninsuffizienz, einer Mangelernährung, endokriner Störungen und Kollagenosen geachtet. Die diagnostische Ausbeute der körperlichen Untersuchung bei unklarer chronischer Müdigkeit ist oft gering und konnte in einer prospektiven Analyse nur 2 % der Fälle klären. Weitaus höher ist meist die Ausbeute der neuropsychiatrischen Evaluation, die bei bis zu 75–80 % der Patienten in manchen Serien eine Erklärung für die Müdigkeit liefert. Außerdem vermittelt das Ritual einer körperlichen Untersuchung eine gründliche und systematische Herangehensweise an die Beschwerden des Patienten und trägt dazu bei, Vertrauen und eine therapeutische Allianz aufzubauen.

Labortests klären die Ursache von chronischer Müdigkeit nur in etwa 5 % der Fälle. Abgesehen von ein paar Standarduntersuchungen zum Screening, sollten sich die Laboruntersuchungen an den Erkenntnissen aus Anamnese und körperlicher Untersuchung orientieren. Eine sehr umfassende Testung führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu falsch positiven Ergebnissen, zu deren Erklärung unnötige Untersuchungen durchgeführt werden. Stattdessen sollten engmaschige klinische Kontrollen erfolgen. Ein sinnvoller Screening-Ansatz umfasst ein Differenzialblutbild und CRP (zum Ausschluss von Anämien, Infektionen und Malignomen), die Bestimmung der Elektrolyte (wie Natrium, Kalium und Kalzium) und der Glukosekonzentration, der Leber- und Nierenfunktionswerte sowie der Schilddrüsenhormone und des Ferritins. Auch eine HIV-Testung und eine Untersuchung der Nebennierenrinden-

funktion können erwogen werden. Auch das Routine-Screening auf antinukleäre Antikörper (ANA) ist für sich genommen wenig informativ, außerdem weisen auch gesunde Erwachsene oft niedrige ANA-Titer auf. Weitere ungezielte Untersuchungen, wie die Ganzkörperszintigrafie, sind in der Regel nicht indiziert. Abgesehen davon, dass sie aufwändig sind und mit Risiken und Kosten einhergehen, erbringen sie oft Zufallsbefunde, die nicht mit der Symptomatik zusammenhängen und die Abklärung unnötig verlängern können.

BEHANDLUNG: MÜDIGKEIT

Oberstes Ziel ist die Behandlung der Grunderkrankungen, die zur Müdigkeit geführt haben. In ausgewählten Fällen kann dadurch eine Heilung und in anderen Fällen eine Palliation erreicht werden. Leider spricht die Müdigkeit bei vielen chronischen Krankheiten nicht auf die herkömmlichen krankheitsmodifizierenden Therapien an. In diesen Situationen muss nach anderen möglichen Beitragsfaktoren gesucht werden, da die Ursache multifaktoriell sein kann. Die Behandlung mit Antidepressiva (Kap. 466) hilft vor allem bei einer Depression gegen die chronische Müdigkeit und ist vermutlich im Rahmen einer multimodalen Behandlung am effektivsten. Allerdings führen Antidepressiva auch selbst zu Müdigkeit und sollten bei unklarer Wirksamkeit abgesetzt werden. Ebenfalls wirksam bei chronischem Müdigkeitssyndrom und krebserkrankter Müdigkeit ist die kognitive Verhaltenstherapie. In der groß angelegten randomisierten kontrollierten PACE-Studie aus dem Jahr 2011 besserte eine abgestufte Bewegungstherapie, bei der die körperliche Belastung – meistens Gehen – unter Berücksichtigung der Herzfrequenz allmählich gesteigert wird, um eine Überlastung zu vermeiden, nachweislich die Gehstrecke und die von den Patienten angegebenen Müdigkeitswerte mäßig. Bei Patienten mit dem

Chronic fatigue syndrome (CFS) ist jedoch eine Belastung, die charakteristischerweise zu einer lang anhaltenden Zunahme der Beschwerden führt, unbedingt zu vermeiden, da dies zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Gesundheitszustands führen kann. Psychostimulanzien, wie Amphetamine, Modafinil und Armodafinil können in bestimmten klinischen Situationen Aufmerksamkeit und Konzentration verbessern und exzessive Tagesschläfrigkeit reduzieren. Dadurch lindern sie bei einem kleinen Teil der Patienten die Symptome der Müdigkeit. Allerdings haben sie sich in randomisierten Studien zur Behandlung der Müdigkeit bei posttraumatischem Hirnschaden, Parkinson-Syndrom und Multipler Sklerose generell als nicht hilfreich erwiesen.

Die Entwicklung einer effektiveren Therapie gegen Müdigkeit wird durch das begrenzte Wissen über die biologischen Grundlagen dieses Symptoms beeinträchtigt. Vorläufige Daten legen nahe, dass bei manchen Patienten proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin 1 β und Tumor-Nekrose-Faktor α , die Müdigkeit auslösen. Daher sind Zytokinantagonisten ein möglicher zukünftiger Ansatz.

PROGNOSE

Akute Müdigkeit, deren Ausmaß eine medizinische Evaluation rechtfertigt, hat eher eine identifizierbare medizinische, neurologische oder psychische Ursache als unklare chronische Müdigkeit, deren Evaluation oft eine psychische Erkrankung oder ein CFS, jedoch häufig auch keine Ergebnisse ergibt. Bei Langzeitbeobachtungen von Patienten mit chronischer Müdigkeit werden nur selten bislang nicht diagnostizierte schwere oder lebensbedrohliche Ätiologien identifiziert. Nur selten klingt chronische Müdigkeit zumindest kurzfristig von allein wieder vollständig ab. Durch eine multidisziplinäre Behandlung lassen sich jedoch die Symptome und damit die Lebensqualität oft bessern.