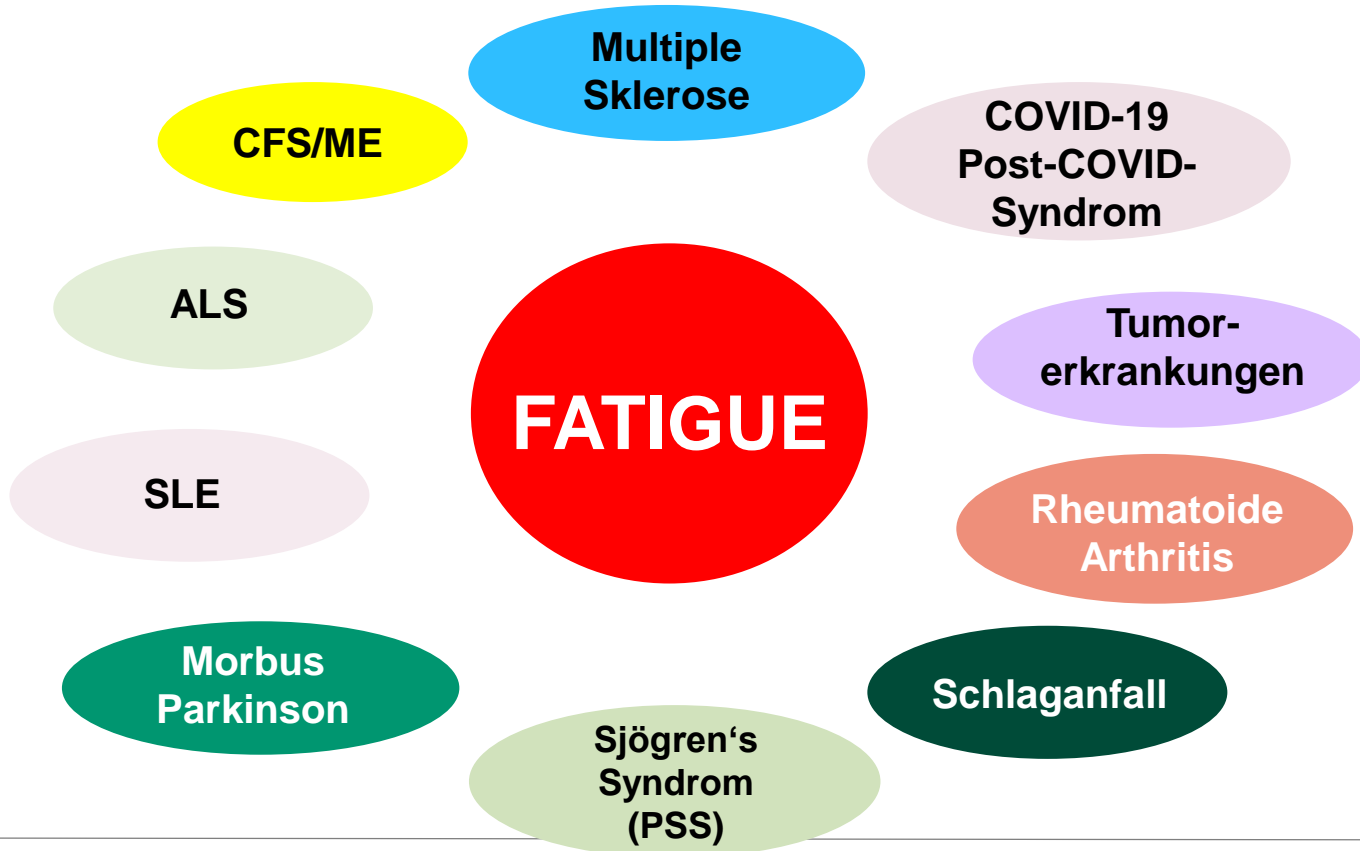


# Was wissen wir über Fatigue?

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner, Professorin für Kognitive Neurologie und Neuropsychologie, Leitung Universitäre Neuropsychologie, Klinik für Neurologie und universitäre Neurorehabilitation, Inselspital Bern, Schweiz



# Fatigue bei verschiedenen Erkrankungen



# Was wissen wir über Fatigue?

- Eines der häufigsten Symptome bei Patienten unterschiedlichster Pathologie
- Für >50% das am meisten belastende Symptom
- Anders als normale Müdigkeit (unerwartet, plötzlich und ohne direkte äussere Ursache)
- Fatigue hat meistens einen klassischen Tagesverlauf (Abgrenzung zu Depression)
- Subjektiver Charakter macht Definition und Konzeptualisierung schwierig
- **Fatigue zählt zu den Hauptgründen für Invalidität und Frühberentung** (MS Council, 1998)
- **Definition**
  - ein **subjektiv erlebter** Mangel **an physischer** und/oder **mentaler** Energie, der vom Individuum oder Arzt so wahrgenommen wird, dass er mit gewöhnlichen und erstrebten Aktivitäten interferiert, wobei Schlaf keine Abhilfe schafft

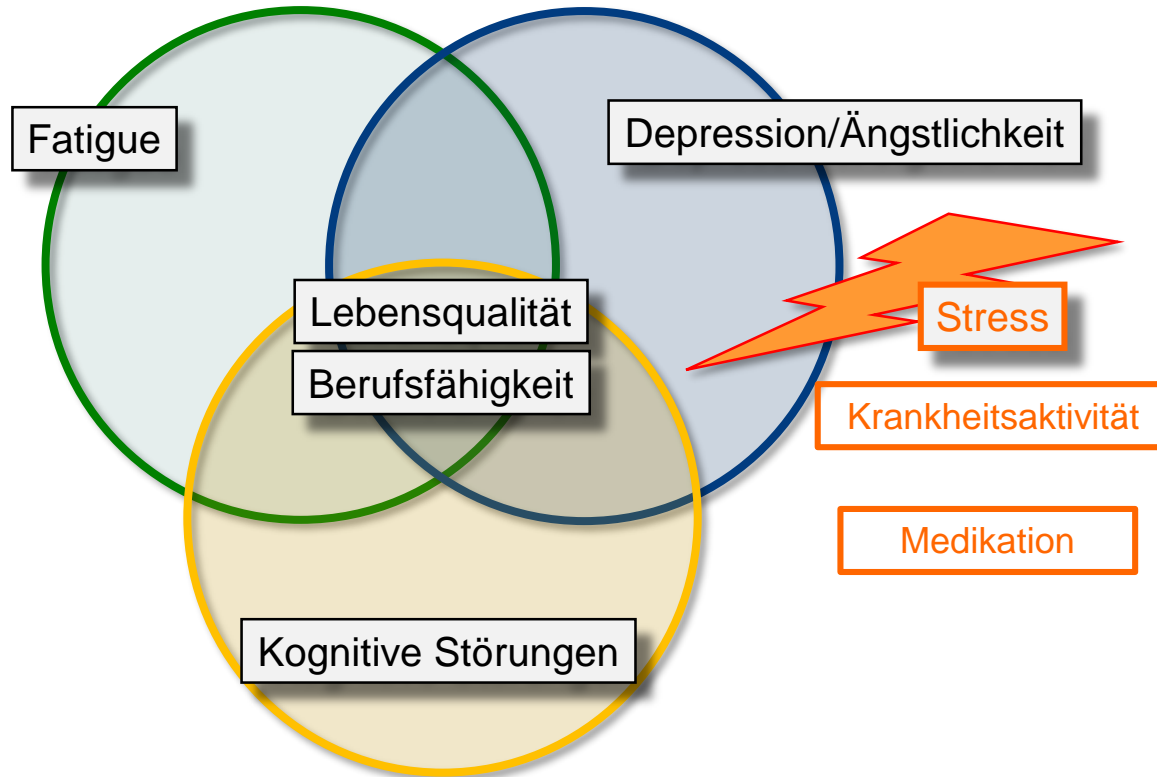
## Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)

- In der ICD-10 unter der Ziffer G 93.3 (Kategorie G 93 **sonstige Krankheiten des Gehirns, nicht andernorts klassifizierbar**) aufgeführt
- Frauen doppelt so häufig betroffen
- Hauptsymptom: anhaltende ungeklärte Erschöpfung über einen Zeitraum von 6 Monaten
- Zusatzsymptome (4+): z.B. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Muskelschmerzen, empfindl. Lymphknoten, Kopfschmerzen, keine Erholung durch Schlaf
- **Ausschluss**: andere Erkrankungen, die ebenso Müdigkeit verursachen können, wie **Krebserkrankungen**, MS, Lupus, chronische Infektionen, psychiatrische Erkrankungen

## Cancer related fatigue (CRF)

- Definition laut National Comprehensive cancer Network (NCCN, 2019)
  - “a distressing, persistent, subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with functioning”
  - Prävalenz bei Krebspatienten unter aktiver Therapie: 62-85%, wobei 9-45% in die Kategorie moderat bis schwer betroffen fallen (Roila et al., 2019; Wang et al., 2014)
  - Patienten unter adjuvanter endokriner Therapie oder androgener Deprivations Therapie sind häufiger betroffen von CRF (Bower et al., 2018; Langston et al., 2013)
  - Fatigue und kognitive Veränderungen werden nach Strahlentherapie des Gehirns häufig beobachtet, der Effekt ist umso grösser je mehr Volumen des Gehirns bestrahlt wird (WBRT) (Sofietti et al., 2013; Slotman et al., 2009)

# Fatigue tritt häufig vergesellschaftet auf



# Chemo Brain oder Chemo Fog?

- Patient:Innen gelten als geheilt, aber dann?
  - Obwohl die physische Funktionalität und Leistungsfähigkeit längst wiederhergestellt sind, erleben sich Betroffene im Alltag beruflich wie privat stark eingeschränkt
  - Im Vordergrund stehen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, geistige Verlangsamung, Problem beim Planen und Organisieren und Fatigue
  - **Ergebnisse sind widersprüchlich und es scheint, als hätten Stress, schlechtes Coping (Pessimismus, schlechte Krankheitsverarbeitung) und Depression sowie Angst einen grossen Einfluss**



Hermelink und Münzel, 2010

## Komorbide Faktoren sind zu beachten!

- Depression, Angst und schlechte QoL korrelieren mit selbst berichteten kognitiven Störungen, **aber nicht** mit dem objektiv gemessenen kognitiven Status (Biglia et al., 2012)
- Subjektiv berichtete kognitive Störungen korrelieren mit Fatigue und Distress **aber nicht** mit objektiver kognitiver Leistungsfähigkeit (Castellon et al., 2004)



## Cancer related fatigue (CRF)

- Studien zeigen dass Fatigue die Lebensqualität **stärker negativ** beeinflusst als Depression und Schmerz (Cheng et al., 2011; Arndt et al., 2006)
- Krebspatienten mit Fatigue sind weniger berufsfähig (Duijts et al., 2014; Ekenga et al., 2018), haben grössere finanzielle Sorgen (Behringer et al. 2016) und nehmen das Gesundheitssystem häufiger in Anspruch (Heins et al., 2013)
- Fatigue bei Diagnosestellung und während der Überlebenszeit ist assoziiert mit höherer Mortalität (Adam et al., 2019; Groenvold et al., 2007)

# Fatigue betrifft alle Lebensbereiche

*Sozialleben*



*Arbeitsleben*

*Privatleben*

*Hobbies*

# Auswirkungen der Fatigue auf ...

das **Arbeitsleben**:

- Die Leistungsfähigkeit ist beeinträchtigt
- Es ist abhängig vom jeweiligen Beruf, welche Form der Fatigue Einfluss nimmt (körperlich oder geistig)
- Nicht selten muss das Arbeitspensum reduziert werden
- Fatigue zählt zu den Hauptgründen für eine Frühberentung

# Auswirkungen der Fatigue auf ...

## das **Privatleben**:

- Unverständnis bei den Angehörigen und v.a. denen, die im selben Haushalt leben
- Dadurch, dass man weniger belastbar ist und häufiger Pausen braucht, wird dies missverstanden als Faulheit
- Familiäre Krisen, da Angehörige zu wenig über Fatigue wissen

# Auswirkungen der Fatigue auf ...

das **Sozialleben**:

- Unverständnis bei Freunden
- Man kann abends nicht mehr alles mitmachen, weil man so erschöpft ist
- Dadurch werden Kontakte weniger und oftmals auch abgebrochen
- Man wird zum Außenseiter („Ach, die brauchst Du gar nicht erst fragen, die ist eh immer müde!“)

# Auswirkungen der Fatigue auf ...

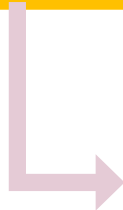
die **Hobbies**:

- Sport und andere Freizeitaktivitäten werden vernachlässigt und oftmals ganz aufgegeben
- Es herrscht immer noch die Meinung, dass man sich wegen der Fatigue schonen und sich möglichst wenig anstrengen sollte
- Es fehlt der Antrieb um den vormals geliebten Hobbies nachzugehen

# Auswirkungen der Fatigue

Fatigue führt zu

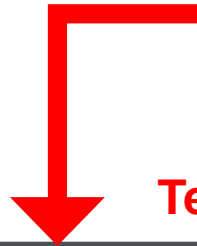
- weniger Freude
- fehlendem Verständnis Anderer
- mehr Zurückgezogenheit
- depressiven Tendenzen



Folge:  
Ungleichgewicht der  
Lebensbereiche



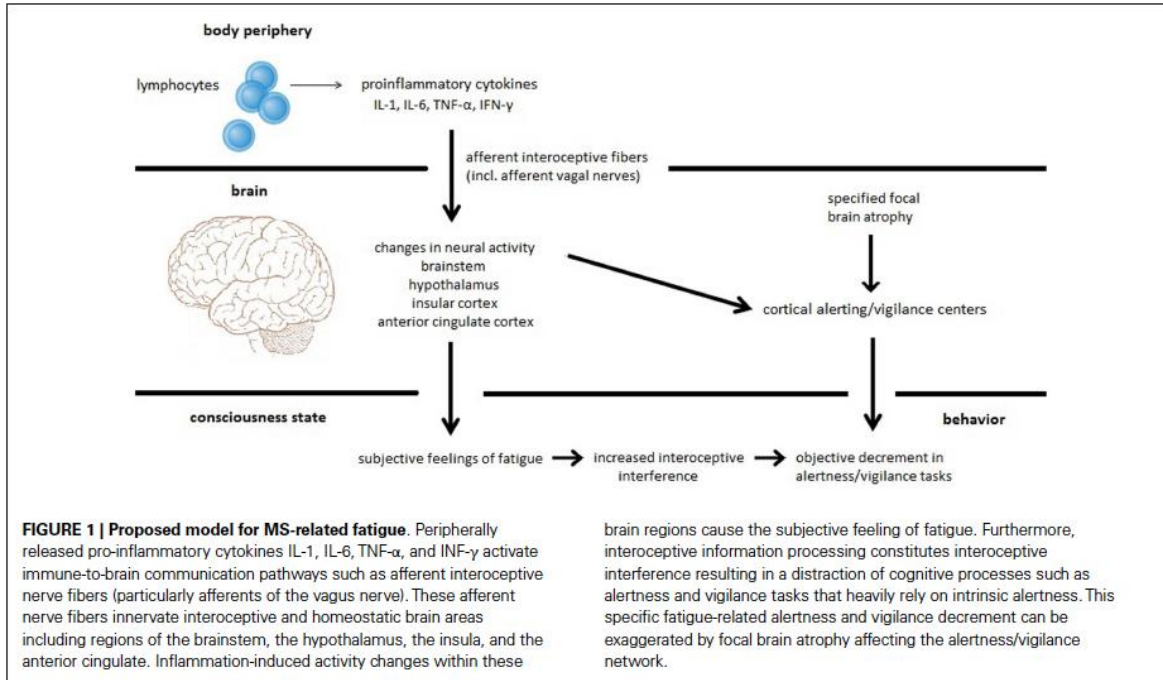
Teufelskreis



Weiterer sozialer  
Rückzug und  
Vereinsamung



# Hypothetisches Modell zur Pathophysiologie: Fatigue als Ausdruck eines „Sickness Behavior“

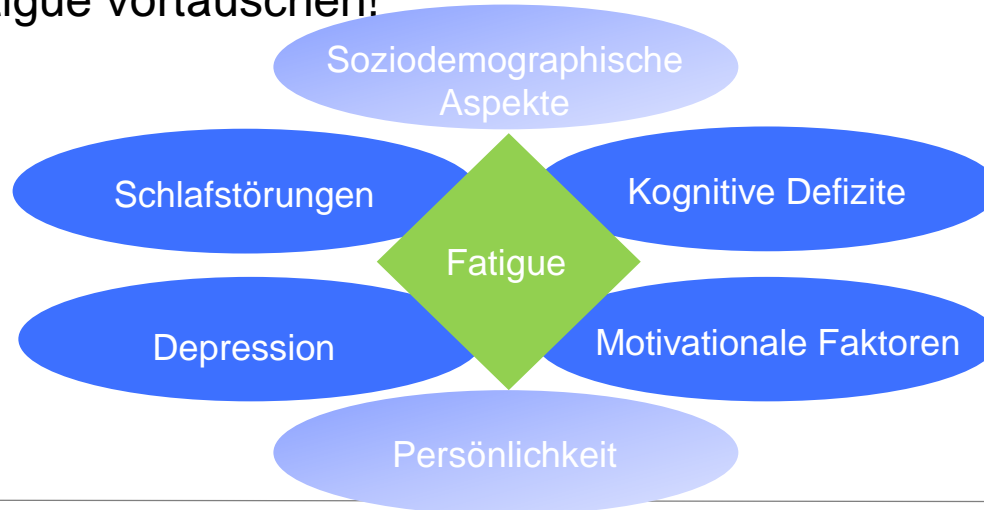


(Hanken et al., 2014)



# Erfassung der Fatigue

- 2 primäre Probleme
  - Ein durch ein Individuum subjektiv wahrgenommenes Phänomen soll objektiviert werden!
- **Perception of fatigue** versus **performance fatigability** (Kluger et al., 2013)
- Andere Krankheitssymptome / Variablen können fälschlicherweise das Bild einer Fatigue vortäuschen!



# Fatigue und Depression – Wesentliche Unterschiede?



## Depression

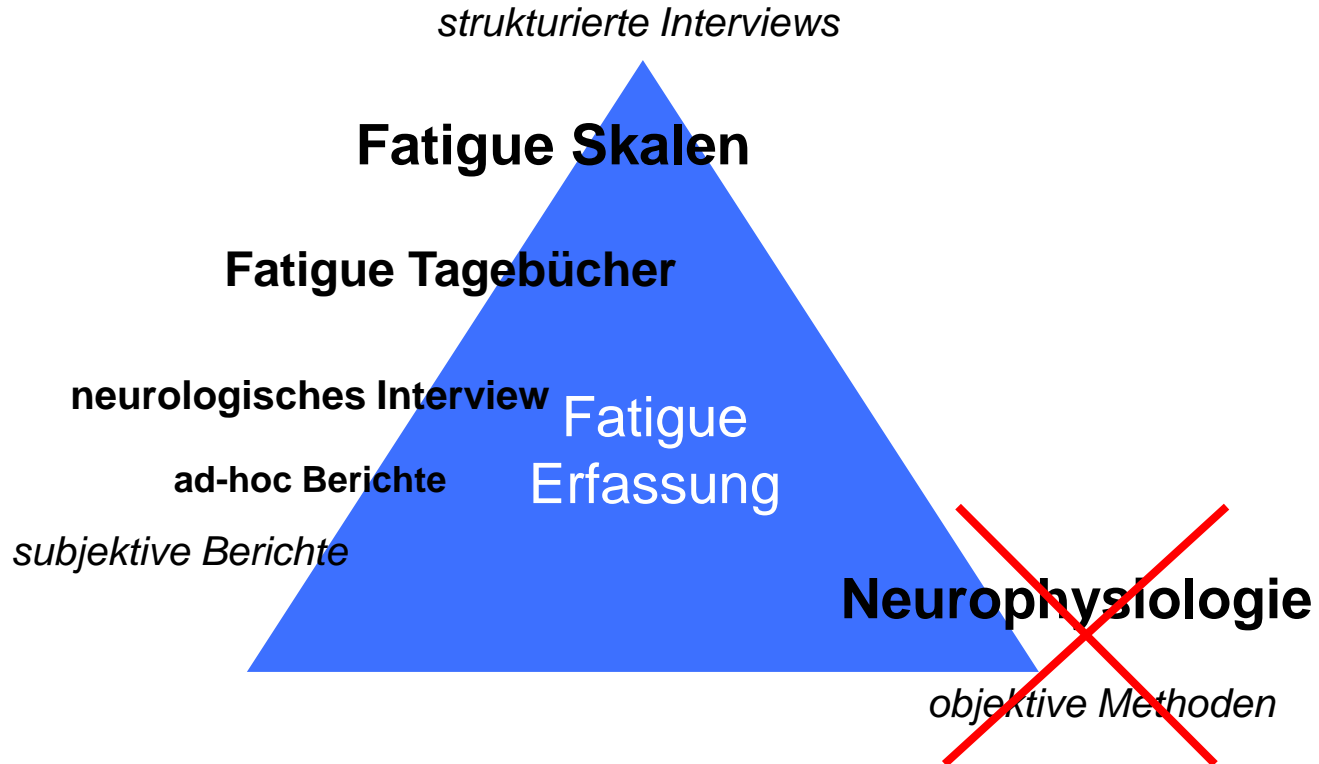
- Gedrückte Stimmungslage/hoffnungslos<sup>1</sup>
- Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls<sup>1</sup>
- Unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessenes Schuldgefühl<sup>1</sup>
- Übermäßiges Schlafbedürfnis (Hypersomnie) oder vorzeitiges Erwachen<sup>2</sup>
- Morgentief mit Besserung der Beschwerden im Laufe des Tages<sup>1</sup>



## Fatigue

- Hoffnungsvoll oder der Wunsch unbedingt gesund werden zu wollen<sup>1</sup>
- Ergreift Initiative bei der Suche nach Behandlung<sup>1</sup>
- Sucht Grund der Erschöpfbarkeit eher in externen Faktoren<sup>2</sup>
- Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten und nicht-erholsamer Schlaf<sup>2</sup>
- Leistungsfähigkeit am Morgen noch gut erhalten, lässt im Laufe des Tages jedoch nach<sup>1</sup>

# Wie können wir Fatigue erfassen?



# Wie sieht es mit digitalen Biomarkern aus?

## Was kennzeichnet einen digitalen Biomarker?

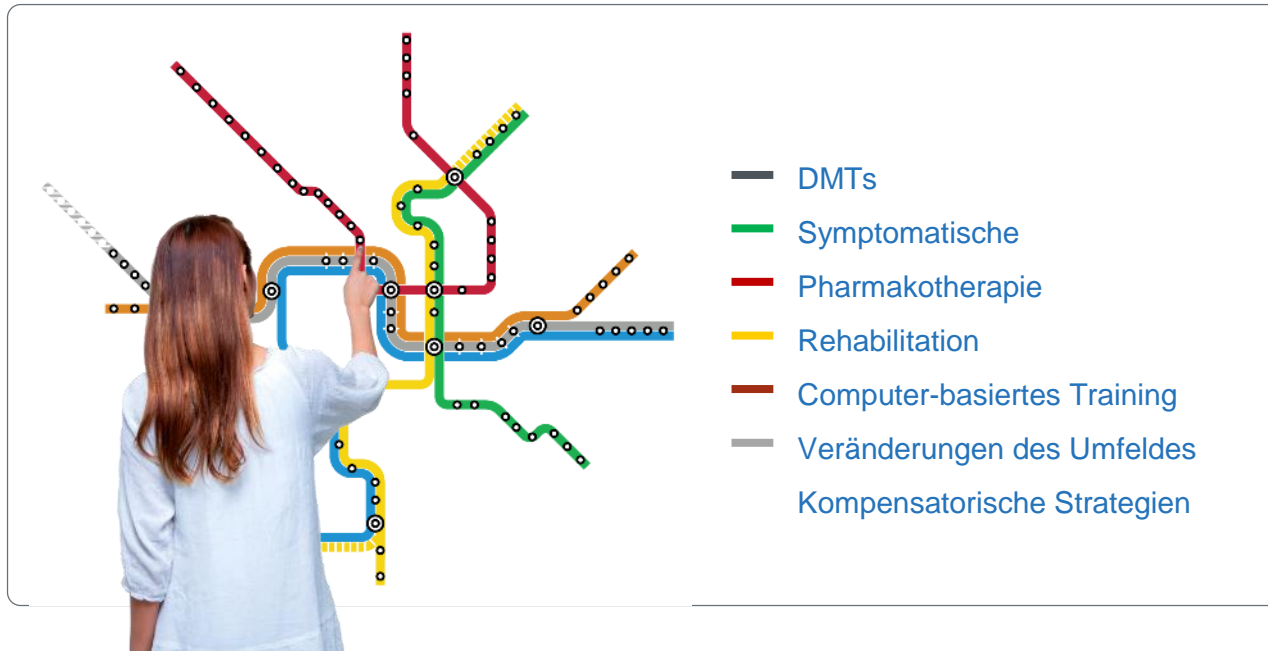
- Erfasst objektive Parameter anhand sensorbasierter oder tragbarer Systeme
- Messung weitgehend unabhängig von Ratern und damit nicht anfällig für Verzerrungen durch individuelle Bewertungen
- Verbesserte statistische Aussagekraft von Ergebnissen, da die grössere Frequenz der Messungen die Variabilität in den Daten ausgleicht
- Kann motorische und nicht-motorische Phänomene abbilden **ausserhalb** der klinischen Umgebung und damit die Realität besser abbilden

(Coravos et al., 2019)

## Welche Art Biomarker wird vorrangig für MS Fatigue benötigt?

Kategorie	Definition	Beispiel
<p><b>Diagnostischer Biomarker</b></p>	<p>Biomarker, der verwendet wird, um Vorhandensein einer Fatigue zu objektivieren</p>	<p>Wearables und Virtual reality tasks, um die körperliche Aktivität (Proxy für motorische Fatigue) zu messen (Al-Sharman et al., 2019);            Test als App zur Messung der Sakkadengeschwindigkeit (Finke et al., 2012);            Sprachanalysen (Greeley et al. 2006; Krajewski et al., 2008)</p>

# Behandlungsmöglichkeiten Fatigue



# Pharmakotherapie

- *Stimulanzien*
  - Methylphenidat (**schwache Evidenz**: Qu et al., 2016; Roji et al., 2017; Tomlinson et al., 2018; Andrew et al., 2018)
  - Modafinil (**schlechte Evidenz** Qu et al., 2016; Tomlinson et al., 2018 Heckler et al., 2016)
  - Kortikosteroide (**keine Evidenz** Tomlinson et al., 2018 )
- *Antidepressiva*
  - Bupropion (**Evidenz sehr gut**, v.a. wenn auch depressive Tendenzen vorhanden sind (Thekdi et al., 2015; Grassi et al., 2017)
- *Erythropoietin (Epo)*
  - Gute Evidenz wenn Anämie vorliegt (Qu et al., 2016); Cave wegen möglichem Tumorwachstum und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Bohlius et al., 2019; Aapro et al., 2018)



# Non-pharmakologische Therapieansätze

- **Exercise/sportliche Aktivität**

- Evidenz generell gegeben, v.a. bei adjuvanter Radiotherapie und aktiver Krebstherapie (Lipsett et al., 2017; Hilfiker et al., 2018; Knips et al., 2019; Kessels et al., 2018)
- Überlegenheit zu pharmakologischer und psychologischer Therapie (Mustian et al., 2017)
- Exercise bereits in der präoperativen Phase hilft den funktionellen Status zu optimieren und reduziert Inzidenz und Schweregrad postoperativer Komplikationen (Carli et al., 2017; Macmillan Cancer Support, 2019)
- Art der sportlichen Betätigung (Ausdauer, Krafttraining oder Kombination) wird kontrovers diskutiert mit einem Vorteil von Ausdauertraining (Lipsett et al., 2017; Hilfiker et al., 2018; Kessels et al., 2018; Tian et al., 2016)

# Non-pharmakologische Therapieansätze

- **Psychologische Ansätze / Psychoedukation**
  - Neben Exercise Training die wirksamste Methode (Mustian et al., 2017)
  - **KVT** ist die effektivste Methode (Mustian et al., 2017; Hilfiker et al., 2018), auch wenn es um Insomnie geht, die häufig mit CRF gemeinsam auftritt (Heckler et al., 2016)
  - **Achtsamkeitsbasierte Meditation** auch um besser mit Ängsten und Unsicherheiten zu copen (Carlson, 2016; Duong et al., 2017; Haller et al., 2017; Schell et al., 2019)
  - **Edukation**, obgleich Wirksamkeit spezifisch auf CRF eher gering (Bennett et al., 2016)
  - **Kombination aus verschiedenen psychologischen Interventionen ist empfehlenswert** (Mustian et al., 2017; Hilfiker et al., 2018)

# Non-pharmakologische Therapieansätze

- **Mind/body wellness training**
  - **Yoga:** nur Klasse C Evidenz (Greenlee et al., 2017)
  - **Qigong & Tai Chi:** keine Evidenz (Hilfiker et al., 2018; Lin et al., 2019) resp. zu geringe Evidenz (Wayne et al., 2018; Zeng et al., 2019) und wenig Nachhaltigkeit
  - **Akupunktur:** keine Wirksamkeit (Duong et al., 2017) und im Vergleich zu anderen Ansätzen die geringste Wirksamkeit (Lin et al., 2019)
  - **Relaxationstechniken** (Progressive Muskelrelaxation, Hypnose, deep breathing): Wirksamkeit gezeigt (Duong et al., 2017; Greenlee et al., 2017) aber Evidenz generell gering
  - **Lichttherapie** (bright light therapy): positive Resultate hinsichtlich Wirksamkeit und für jeden zugänglich (Johnson et al., 2018)

# Non-pharmakologische Therapieansätze

- **Ernährung / Nahrungsergänzungsmittel**
  - Noch in den Kinderschuhen, kleine Stichproben und daher wenig belastbare Daten (Luo et al., 2019; Inglis et al., 2019; Pereira et al., 2018)
  - **Ginseng**: moderate Wirksamkeit auf CRF (Arring et al., 2018) und Evidenz Klasse C (Greenlee et al., 2017)
  - **Guarana**: inkonsistente Ergebnisse (Leggett et al., 2015); **nicht in den offiziellen Guidelines empfohlen** (Greenlee et al., 2017)
  - **L-Carnitin**: keine Wirksamkeit und Nebenwirkungen (Pereira et al., 2018); **nicht in den offiziellen Guidelines empfohlen** (Greenlee et al., 2017)

## Fazit

- Die Fatigue stellt für alle Betroffenen eines der belastendsten Symptome dar, mit gravierenden Auswirkungen auf soziale Teilhabe und Berufsfähigkeit
- Fatigue lässt sich derzeit nur schwer objektivieren (lange neuropsychologische Untersuchungen 3-4 h um das „performance decrement“ zu erfassen)
- Digitale Biomarker werden dringend benötigt, um die Fatigue diagnostisch zu objektivieren, die Fluktuationen der Fatigue abzubilden und um zusätzliche therapeutische Möglichkeiten für Betroffene anzubieten

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Leitung Universitäre Neuropsychologie, Universitätsspital Bern, Schweiz

