



5 Long-COVID – Der lange Schatten der SARS-CoV-2-Infektion

In Deutschland steigt die Impfquote wöchentlich, so dass ein Ende der kritischen Phase der Coronavirus-Pandemie absehbar scheint. Nach Schätzungen der WHO leidet etwa jeder zehnte COVID-19-Patient noch zwölf Wochen nach der Infektion unter lang anhaltenden Beschwerden, auch wenn er nicht in der Klinik behandelt werden musste. Dementsprechend kann die Infektion mit dem Multiorganvirus SARS-CoV-2 bei vielen Genesenen noch lange Schatten werfen. Selbst nach milden Verläufen kämpfen die Betroffenen noch Wochen und Monate mit persistierenden Beschwerden, die auch als Long-COVID oder Post-COVID-Syndrom bezeichnet werden. Extreme Erschöpfung (→ Post-COVID-Fatigue) und ausgeprägte Müdigkeit sowie Lungen- und Herzprobleme sind nur einige Symptome, die auf ein Long-COVID hinweisen können.

Beim Ringen nach einer klaren Definition wird zum Teil auch der Begriff Post-acute-COVID-Syndrom diskutiert. Letzteres wird in der englisch sprachigen Fachliteratur definiert als persistierende und/oder verzögert auftretende Spätfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion, die 4 Wochen nach Beginn der Infektion (→ positiver PCR-Test) auftreten. Dabei wird das Post-acute-COVID-Syndrom unterschieden in die beiden Formen subakute und chronische COVID-19-Erkrankung:

Die *subakute* COVID-19-Erkrankung für gesundheitliche Störungen von etwa 4 bis 12 Wochen nach Beginn der akuten Erkrankung.

Das *chronische* oder Post-COVID-Syndrom für Spätfolgen, die länger als 12 Wochen nach Beginn anhalten und nicht alternativen Diagnosen zugeschrieben werden können • Abb. 5.1

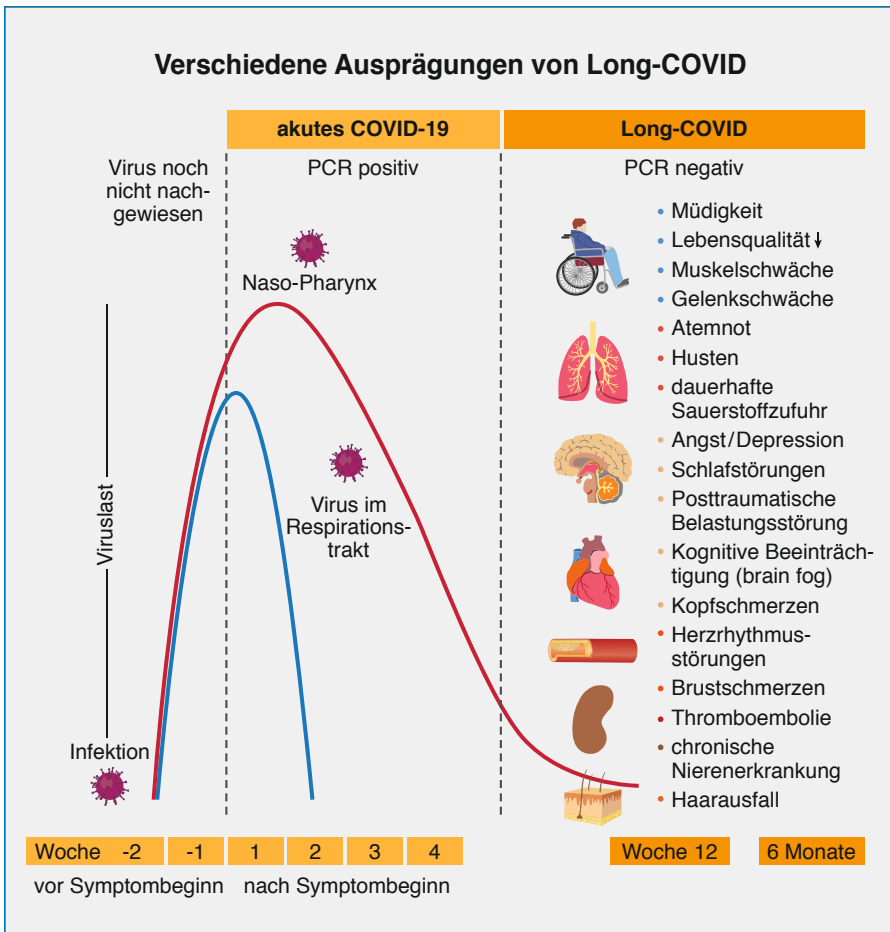
Der Einfachheit halber benutze ich an dieser Stelle den Begriff Long-COVID, der sich allgemein durchgesetzt hat und diejenigen kennzeichnet, die nach der eigentlichen Krankheit nicht mehr ganz die Alten sind. Long-COVID wird auch von Seiten der Medizin als eine Rationale angesehen für intensivere Infektionsschutzmaßnahmen und beschleunigte Impfkampagnen gegen COVID-19. Auf diese Weise könnte man die unkalkulierbaren Spätfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion auch bei jüngeren Menschen vermeiden.

Definition

Long-COVID ist eine potenzielle Langzeitfolge der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19), ausgelöst durch das Coronavirus SARS-CoV-2, bei der Symptome auch nach der akuten Erkrankung über die Dauer von 12 Wochen hinaus anhalten.

5.1 Organbezogene Spätfolgen

Long-COVID ist eine Multisystemerkrankung mit vielen Gesichtern und kann im menschlichen Körper nahezu alle Organsysteme betreffen. Das Ausmaß der Gewebeschäden durch SARS-CoV-2 ist sehr komplex und zeigt sich in vielen Organen (siehe Kasten). Von den Schäden sind vor allem die Organe betroffen, die auf ihrer Zelloberfläche ACE2-Rezeptoren als Türöffner für das Virus exprimieren, wie Gefäßendothel, Lunge, Leber, Myokard, Nieren, Pankreas und/oder zentrales Nervensystem (ZNS). Bis zu 20% der ehemals SARS-CoV-2-Infizierten leiden unter mehr oder weniger stark ausgeprägten endothelialen, hämatologischen, kardiovaskulären, neuropsychiatrischen und pulmonalen Folgen. Typische Symptome sind Atemprobleme, Erschöpfung, Fatigue, Müdigkeit, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, aber auch neurologische Ausfälle wie Merk- und Wortfindungsstörungen sowie Gedächtnisverlust. Fast täglich stoßen neue Symptome hinzu, die zu einem komplexen klinischen Bild verschwimmen. Risikofaktoren, welche einen schwereren Verlauf der Akuterkrankung COVID-19 triggern (z. B. Alter, Diabetes, Übergewicht, präexistierende Lungenerkrankung) sind auch prädiktiv für die Entwicklung von viralen Spätfolgen.



• Abb. 5.1 Nach ungefähr 12 Wochen kann das sogenannte Long-COVID auftreten.

Symptome von Long-COVID (Auswahl)

- Abgeschlagenheit, Asthenie, Atemnot, Müdigkeit, Post-COVID-Fatigue
- Anosmie, Dysosmie, Dysgeusie
- Kopf-, Gliederschmerzen
- Luftnot, Kurzatmigkeit, Husten, Dyspnoe, Schlafstörungen
- Neurokognitive/neuropsychiatrische Störungen (z. B. Hirnnebel, Depressionen)
- Gedächtnisverlust, Denkprobleme, Konzentrationsstörungen
- Schwindel
- Endothelitis, Gefäßschäden

Während die meisten Patienten, die schwer an COVID-19 erkrankten, meist sehr alt sind und entsprechend häufig Komorbiditäten aufweisen, sind es vor allem die jüngeren und mittleren Jahrgänge (Alter: 30–59 Jahre), die über lang andauernde Beschwerden klagen. Insbesondere Patienten mit Vorerkrankungen und Patienten mit einem schwereren Verlauf neigen dazu, postvirale Spätfolgen zu entwickeln. Es gibt allerdings auch Fälle, die sich schon Anfang 2020 mit SARS-CoV-2 infiziert haben und bis heute noch von lang anhaltenden Kopfschmerzen berichten oder von persistierenden olfaktorischen oder gustatorischen Beeinträchtigungen • Abb. 5.1.

5.2 Pulmonale Spätfolgen

Bei einer SARS-CoV-2-Infektion tragen virusabhängige und -unabhängige Pathomechanismen zum Zusammenbruch der Endothel-Epithel-Barriere des Alveolarsystems bei. Sauerstoff kann schwieriger von der Lunge über die Blutbahn in den Körper gelangen. Eine Reduktion der pulmonalen Diffusionskapazität zählt neben Dyspnoe und Hypoxie zu den häufigsten physiologischen Beeinträchtigungen von Patienten mit Long-COVID. Die Bestimmung der Diffusionskapazität lässt Aussagen über den Sauerstoffaustausch in der Lunge zu. Typische pulmonale Symptome sind Atemprobleme wie Atmungsschwäche, Belastungsluftnot, Kurzatmigkeit beim Sport oder anhaltender Husten. Proinflammatorische Prozesse in deren Folge die betroffenen Stellen im Lungengewebe fibrosieren, können diese Problematik zusätzlich verschärfen. COVID-19-Überlebende haben daher auch häufig ein reduziertes Lungenvolumen. Aufstehen oder Treppesteigen sind teilweise eine zu große Belastung. Bei den Betroffenen muss auch der Atemrhythmus wieder trainiert werden.

5.3 Hämatologische Spätfolgen

Thrombotische und inflammatorische Prozesse können zur Organschädigung beitragen. Dieser als Thromboinflammation bezeichnete Prozess ist vor allem gekennzeichnet durch Endothelläsionen, Aktivierung der Thrombozyten, Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Hypoxie. Als Zeichen für eine inflammatorisch geprägte Stoffwechsellage sind auch die Blutspiegel an C-reaktivem Protein (CRP) erhöht. In Bezug auf die Gerinnungsaktivierung überwiegen vor allem die prothrombotischen Faktoren, wie D-Dimer und Fibrinogen. D-Dimere werden bekanntlich im Körper aus Fibrinfäden beim Abbau von Blutgerinnseln gebildet. Neben den CRP-Werten können daher auch D-Dimere vermehrt nachgewiesen werden. Als Folge der endothelialen Dysfunktion besteht bei den Betroffenen die Neigung zur Koagulopathie mit erhöh-

ten D-Dimeren. Hohe Werte an D-Dimeren können auf atherothrombotische Komplikationen (z. B. Beinvenenthrombose) hinweisen. Die Auswertung einer chinesischen Studie ergab bei über 45 % der Patienten D-Dimer-Spiegel über dem Schwellenwert von 50 µg/ml. Eine erhöhte Neigung zur Koagulopathie ist nicht nur ein Risikofaktor für die hohe Morbidität und Mortalität einer COVID-19-Erkrankung. Als Folge der endothelialen Dysfunktion spielt ein hohes Thrombose und Embolierisiko auch bei Long-COVID eine Rolle und ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Komplikationen.

5.4 Kardiovaskuläre Spätfolgen

In einer Nachbeobachtungszeit von 60 Tagen berichten bis zu 20% der COVID-19-Überlebenden über Brustschmerzen, während anhaltende Palpitationen und Brustschmerzen in einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten beschrieben werden. In seltenen Fällen kann sich auch eine Stress-Kardiomyopathie („Gebrochenes Herz“) manifestieren. Zu den kardiometabolischen Folgen zählen weiterhin eine myokardiale Fibrose, myokardiale Inflammation, Arrhythmien, Kurzatmigkeit mit Angina pectoris-artigen Symptomen (z. B. Brustenge). Ein treibender Faktor für die kardiale Dysfunktion ist das Absterben von Kardiomyozyten und die Verdrängung des zerstörten Muskelgewebes durch Fett in desmosomalen Proteinen. Um eine koordinierte Kontraktion des Myokards mit Erhaltung der strukturellen Integrität zu ermöglichen, sind Kardiomyozyten durch hoch spezialisierte Proteinkomplexe, die als Glanzstreifen bezeichnet werden, miteinander verbunden.

Die Integrität der Glanzstreifen ist dabei für die Funktion der Kardiomyozyten entscheidend, um eine suffiziente und geordnete Kontraktion des Myokards zu gewährleisten. Glanzstreifen sind, wie auch die Schlussleisten (Tight junctions – Adherens junctions – Punkt Desmosomen, ► Kap. 2.1) aus mehreren Einzelkomponenten mit jeweils unterschiedlichen Funktionen aufgebaut. Darunter sind die komplexen Strukturen der Punkt Desmosomen zusammen mit Adherens Junctions für die Zell-Zell-Haftung und mechanische Stabilität essentiell. Daneben spielen Gap Junctions als Kommunikationskontakte sowohl für die elektrische Kopplung zur Weiterleitung von Erregungen als auch zur chemischen Kopplung durch Austausch kleiner Moleküle eine zentrale Rolle. Die verschiedenen Proteinkomplexe der Glanzstreifen bilden also eine funktionelle und strukturelle Einheit. Das sympathische Nervensystem ist mit seinem Einfluss auf die Chronotropie ein Hauptregulator der physiologischen Herzfunktion. Proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, TNFα) können über ihren Einfluss auf das sympathische Nervensystem ventrikuläre Arrhythmien begünstigen.

5.5 (Neuro)Psychiatrische Spätfolgen

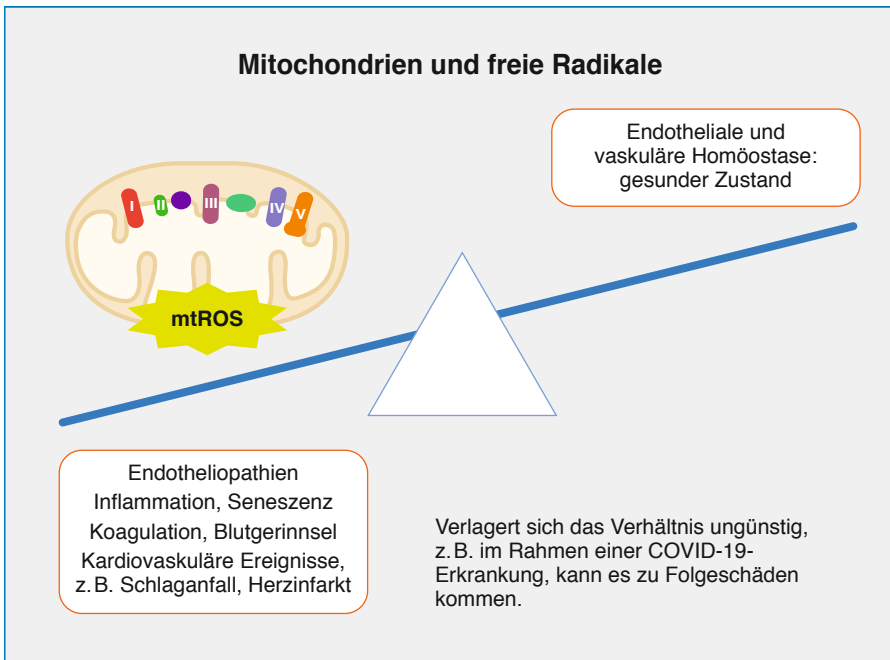
Coronaviren verfügen über neuroinvasives Potenzial, darunter das SARS-Virus-CoV-2 und MERS-Virus. Die Pathogenese der neuropsychiatrischen Komplikationen kann zum einen durch die direkte virale Infektion des ZNS als auch indirekt als überschießende Immunreaktion im Sinne einer Neuroinflammation entstehen. Darüber hinaus dürfte die psychosoziale Belastung (z. B. soziale Isolation) zur Entwicklung psychischer Symptome beitragen bzw. diese verstärken. Zu den häufigen neuropsychiatrischen Spätfolgen zählen unter anderem Anosmie, Ageusie bzw. Dysgeusie, Fatigue, Muskelschmerzen, migräneartige Kopfschmerzen und kognitive Einbußen (→ Gehirnebel). 5–10% der Betroffenen mit Long-COVID berichten über persistierende olfaktorische oder gustatorische Beeinträchtigungen, die über einen Zeitraum von mehreren Monaten teilweise über ein Jahr andauern. Bei mildem COVID-19-Verlauf ist die Anosmie deutlich prävalenter als bei moderatem bis schwerem Verlauf. Dabei werden der Befall von olfaktorischen Epithelzellen und ein Zusammenhang mit der hohen Expression von ACE2-Rezeptoren auf den Zellen diskutiert. Bis zu 40% der COVID-19-Überlebenden berichten über Angststörungen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Depressionen oder Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS). Die Pathomechanismen werden vor allem bestimmt durch neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse, die untereinander überlappen können.

5.6 Renale Spätfolgen

Eine Thrombusbildung in der renalen Mikrozirkulation kann potentiell zur Entwicklung von Nierenschäden beitragen. Als Zeichen einer chronischen Schädigung der Nieren findet sich häufig eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR < 90 ml/min). Dabei sind Patienten mit schwerem Infektionsverlauf und unter mechanischer Beatmung besonders gefährdet. Die interdisziplinäre Betreuung und nephrologische Nachsorge genesener COVID-19-Patienten ist daher von entscheidender Bedeutung für das langfristige Patientenoutcome.

5.7 Endokrine Spätfolgen

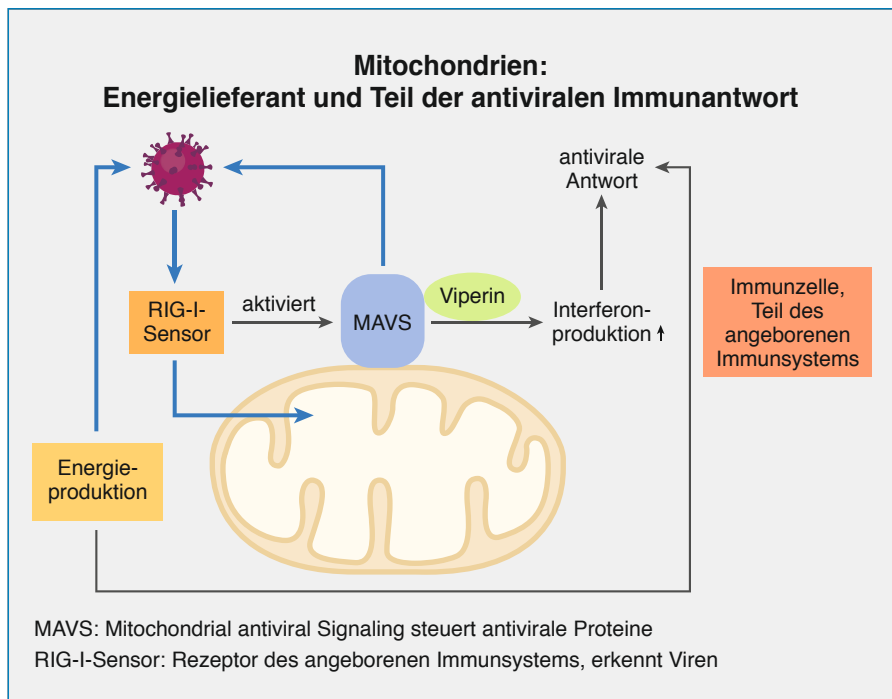
Ohne Vorerkrankungen, bekannte Risikofaktoren oder genetische Disposition können Betroffene durch Störungen des Pankreas und der Insulinsensitivität plötzlich einen Diabetes mellitus entwickeln. Beschrieben wird zudem auch eine subakute Schilddrüsenentzündung mit klinischer Thyreotoxikose und Demineralisation der Knochen. Systemische Entzündungsprozesse, Immobili-



• Abb. 6.3 Zu viel *mtROS* führt zu Erkrankungen.

Das antivirale Signalprotein MAVS

Die äußere Membran der Mitochondrien enthält ein Mitochondriales Antivirales Signalprotein (MAVS), welches für die antivirale angeborene Immunität essenziell ist. MAVS wird durch das Retinsäure induzierbare Gen I (RIG-I) aktiviert und erkennt die virale RNA. In den von RNA-Viren infizierten Makrophagen interagiert MAVS mit dem antiviralen Protein Viperin und steigert die Produktion von Interferon (IFN) • Abb. 6.4. Die Freisetzung von Interferon α und β ist für die antivirale Reaktion entscheidend, da diese Zytokine die Virusreplikation begrenzen und die antigenspezifische T- und B-Zell-Reaktion fördern. Auch antigenpräsentierende Dendritische Zellen (DC) oder T-Lymphozyten sind von der mitochondrialen Aktivität abhängig. Mitochondrien sind also nicht nur die Kraftwerke der Zellen, sondern auch die Kraftwerke der Immunität. Demzufolge hängen das Überleben und die Replikation des Virus von mitochondrialer Energie ab. Beschrieben ist unter anderem die signifikante Erhöhung der Anti-HBs-Titer und Verbesserung der Responder-Rate nach einer Hepatitis-B-Impfung durch die adjuvante Supplementierung von Coenzym Q₁₀ [336–339].



• **Abb. 6.4** Mitochondrien sind multifunktional: Neben der Funktion als Energielieferant sind sie auch Teil des Immunsystems.

Doppelmembranvesikel (DMV)

Der von SARS-CoV-2 induzierte mitochondriale Stress kann in den Mitochondrien die Bildung von Doppelmembranvesikeln (DMV) auslösen, die am engen Cross-Talk zwischen Mitochondrium und endoplasmatischem Retikulum (ER) beteiligt sind. Die DMV können das Virus vor der Wirtszellabwehr verbergen und ihm erlauben, sich ohne Immunintervention zu replizieren. Dieser auch als „Hijacking von Mitochondrien“ durch das Coronavirus beschriebene Mechanismus verhindert, dass die Mitochondrien ihrer wesentlichen Rolle bei der Regulation der angeborenen und adaptiven Immunantwort nachkommen [340–342].

Autophagozytose geschädigter Mitochondrien

Bei Gesunden ist der mitochondriale Umsatz durch Mitophagie limitierend für die Aufrechterhaltung der physiologischen Zellfunktionen. Die Entsorgung geschädigter Mitochondrien durch Autophagozytose (Mitophagie) ist ein wesentlicher Mechanismus, den gesunde Zellen nutzen, um sich vor einer mito-

chondrialen Dysfunktion zu schützen ► Kap. 4.11, Spermidin. Mitochondrien werden ständig in einem dynamischen Gleichgewicht fusioniert und gespalten. Durch Fusion und Fission, bei denen die Mitochondrien verschmelzen oder sich teilen, wird die Anzahl, Morphologie und Funktion der Mitochondrien konserviert. Bei COVID-19-Patienten ist die Fission der Mitochondrien gehemmt, während die Fusion angeregt wird. Beides führt als Konsequenz dazu, dass sich die Mitochondrien verlängern und dem Virus ein intrazelluläres Milieu für die Virusreplikation anbieten. Eine durch SARS-CoV-2 induzierte Störung des dynamischen Gleichgewichts der Mitochondrien hemmt effektiv die mitochondriale Autophagie. In der Folge steigt die Belastung mit *mtROS* und die Freisetzung von *mtDNA* wird gefördert. *mtDNA* kann eine proinflammatorische Immunantwort auslösen und gehört zur Familie der Damage associated molecular pattern (DAMPs). DAMPs sind endogene Signalmoleküle, die nach einer Gewebeläsion als Gefahrensignal fungieren und eine Entzündungsreaktion auslösen. Die Freisetzung von *mtDNA* korreliert bemerkenswerter Weise mit dem Auftreten von Multiorganversagen bei Immungeschwächten, die am akuten Atemnotsyndrom (ARDS) leiden [343–345].

ACE2 und *mtROS*

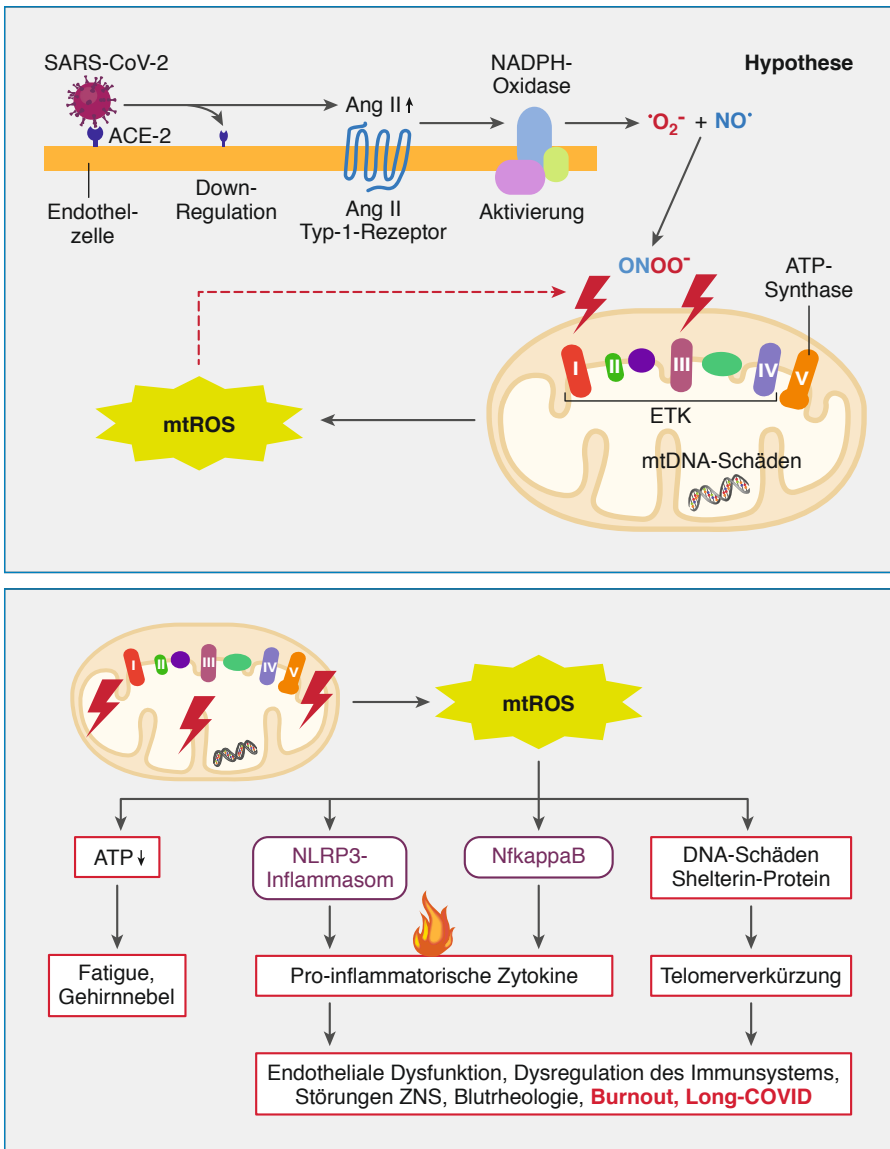
Die Zellen des Endothels (EC) halten unter hämostatischen Bedingungen die vaskuläre Integrität und Barrierefunktion aufrecht, während sie gleichzeitig die Koagulation kontrollieren durch die Produktion einer antikoagulativen Hüllschicht, auch Glycokalix genannt, sowie der Expression von antikoagulatorischen Faktoren. Endothelzellen (ECs) vermitteln zudem die inflammatorische Response auf Stressfaktoren, wie eine virale Infektion oder Läsionen durch die Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Rekrutierung von Immunzellen, die einen Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe erlauben.

Das Coronavirus SARS-CoV-2 nutzt den auf der Zellmembran der Endothelien und Epithelien lokalisierten Rezeptor für das Angiotensin-konvertierende Enzyme 2 (ACE2), um sich Zugang in die Wirtszelle zu verschaffen. Unterstützt wird dieser Zelleintritt durch das Enzym Transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2). Der ACE2-Rezeptor wird nicht nur von Epithelzellen des Respirationstraktes exprimiert, sondern auch von zahlreichen weiteren Organen, wie den Endothelzellen (EC) des Gefäßsystems, den Nieren, dem Gastrointestinaltrakt und zentralen Nervensystem (z. B. Gehirn). Das Gefäßendothel ist bekanntlich das größte Organ des menschlichen Körpers und hat durch seine strategische Lage zwischen Blut und glatter Gefäßmuskelschicht neben der Synthese von Stickstoffmonoxid (*NO) eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus, des Blutdrucks, der Blut rheologie sowie der Thrombozytenaggregation [346, 347].

Nach der Bindung und Fusion von SARS-CoV-2 an die Zellmembran des Endothels erfolgt die Aufnahme in die betroffene Endothelzelle (EC) mittels Endozytose. Im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) haben ACE und ACE2 unterschiedliche Funktionen. Während ACE die Bildung von Angiotensin II (Ang II) fördert, ist ACE2 ein negativer Regulator des RAAS und reduziert die Ang II-Plasmaspiegel. Die Bindung des Coronavirus an den ACE2-Rezeptor führt zu einer Downregulation des ACE2, was einen Anstieg des vasokonstriktiv und gewebeschädigenden Angiotensin II (Ang II) über ACE auslöst, da der Abfall von ACE2 in einer reduzierten Konversion von Angiotensin in das vasodilatatorisch und gewebeprotectiv wirkende Heptapeptid Ang (1–7) mündet [348, 349].

ACE2 ist also eine zentrale Stellschraube des RAAS, da Ang II zum nützlichen Ang(1–7) umgebaut wird. Aber je stärker ACE2 abfällt, desto weniger werden Ang I und Ang II abgebaut, so dass deren Plasmaspiegel schrittweise ansteigen. Die Downregulation des Rezeptorproteins ACE2 scheint daher eine Schlüsselrolle in der COVID-19-Immunpathogenese zu spielen. In der Folge steigt der Spiegel von Angiotensin II (Ang II) an, welches an den Angiotensin II Type 1 Rezeptor (AT1R) bindet • Abb. 6.5a. Die Erhöhung der Ang II Konzentrationen und Stimulierung des AT1R führen zu einer Abnahme der Stabilität des pulmonalen Endothels und Exazerbation von respiratorischem Disstress. Darüber hinaus führt die Bindung an AT1R zur gesteigerten Bildung von proinflammatorischen Zytokinen sowie vermehrten Sekretion von Aldosteron mit verstärkter Kaliurese (→ Hypokaliämie) und Rückresorption von Natrium. Dementsprechend konnte man im Vergleich zu Gesunden im Blutplasma von SARS-CoV-2-Infizierten deutlich erhöhte Spiegel an Angiotensin II nachweisen. AT1R gehört in die Superfamilie von G-Protein gekoppelten Rezeptoren und wird von zahlreichen Organen exprimiert wie glatte Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen in Herz, Lunge, Nieren, Leber und ZNS. Als Effektorpeptid des RAAS kann Ang II auch multiple pathophysiologische Prozesse initiieren wie Vasokonstriktion, Hypertonie, Hypertrophie von Gefäß- und Herzmuskelzellen sowie Freisetzung von Noradrenalin [350].

Die Bindung von Ang II an AT1R aktiviert eine Reihe von Signalwegen, welche die pathophysiologischen Effekte von Ang II steuern. Zunächst erfolgt eine Aktivierung der Phospholipase C (PLC), die rasch zur Synthese von Inositol-Triphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) führt. Durch die Bindung von IP3 steigt der intrazelluläre Kalziuminflux, was eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur auslöst. Auch die Phosphorylierung von Proteinen durch DAG spielt eine wichtige Rolle bei Regulation des Gefäßtonus und Zellwachstums. Die Bindung an AT1R kann zudem den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, der beispielsweise die Zelldifferenzierung reguliert und die Zellproliferation stimuliert bis hin zur Hypertrophie. Auch die Transkription von Adhäsionsmolekülen, Integ-



• Abb. 6.5a, 6.5b In der Hypothese aktiviert SARS-CoV-2 die NADPH-Oxidase, was zu reaktiven Sauerstoffspezies (mtROS) wie Peroxynitrit führt. Diese können aus dem Mitochondrium austreten und zu verschiedenen pathogenen Wirkungen führen.