

Nervenarzt 2022 · 93:788–796
<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01306-1>
 Angenommen: 25. April 2022
 Online publiziert: 23. Mai 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Post-COVID-Syndrom – Fokus Fatigue

Sabine Hellwig · Katharina Domschke

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Zusammenfassung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Post-COVID-19 („coronavirus disease 2019“) als Zustand, der bei Personen mit einer anamnestisch wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“) -Infektion 3 Monate nach Beginn der COVID-19-Symptome und mindestens 2 Monate andauernd vorhanden ist und durch eine alternative Diagnose nicht erklärbar ist. Kernsymptome des Post-COVID-Syndroms umfassen Atemnot, Fatigue und kognitive Dysfunktion, welche das alltägliche Funktionsniveau beeinflussen. Neuropsychiatrische Spätfolgen sind bei COVID-19-Patienten mit Inzidenzraten von über 30% häufig. Neben den genannten Kernsymptomen zeigen Schlafstörungen, Depression und Angsterkrankungen erhöhte Inzidenzen. Nach gegenwärtiger Meinung werden assoziierte neuropsychiatrische Symptome sowohl unter dem Begriff Post-COVID-Syndrom subsumiert, aber auch als Komorbiditäten interpretiert, welche die Manifestation eines Post-COVID-Syndroms begünstigen können. So zeigt das Kernsymptom Fatigue Symptomüberlappung und Komorbidität mit psychischen Erkrankungen. Bildgebungsstudien deuten auf ein organisches Korrelat der Fatigue bei Post-COVID-Patienten hin, darüber hinaus wurden psychosoziale Aspekte und psychiatrische Komorbiditäten wie Depression und Angsterkrankungen als modulierende und damit potenziell behandelbare Faktoren identifiziert. Die Therapie der Fatigue umfasst neben dem pharmakologischen Management mit u. a. Stimulanzien und Antidepressiva auch nichtpharmakologische Strategien, hier vor allem die kognitive Verhaltenstherapie sowie körper- und bewegungsfokussierte Interventionen. Die Evidenz hierfür erwächst aus Metaanalysen bei tumorassoziiertes oder postviraler Fatigue.

Schlüsselwörter

Long-COVID · Neuropsychiatrische Störungen · Depression · Angst · Therapie

In diesem Beitrag

- **Material und Methoden**
- **Epidemiologische Aspekte**
Prävalenz und Inzidenz · Risikofaktoren · Sozioökonomische Aspekte
- **Klinische Aspekte**
Klinik · Fokus Fatigue
- **Ursachen**
Somatische Faktoren · Neuronale Korrelate · Neuropathologie
- **Therapie und Prognose**
Therapie · Prognose
- **Diskussion**
- **Schlussfolgerung**
- **Fazit für dir Praxis**

Hintergrund

Im Zuge einer „coronavirus disease 2019“ (COVID-19), einer durch das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) verursachten Infektion, finden sich neuropsychiatrische Spätfolgen bei ca. ein Drittel der Patienten [44].

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definiert unterschiedliche Stadien der COVID-19-Erkrankung basierend auf der Entstehung bzw. der Persistenz COVID-19-assoziiertes Symptome in Bezug auf den Zeitpunkt der Erstmanifestation dieser Erkrankung (<https://www.nice.org.uk>). Die akute Phase um-

fasst die ersten 4 Wochen, während von einem anhaltend symptomatischen COVID-19 5 bis 12 Wochen nach Erstmanifestation gesprochen wird. Symptome, die länger als 12 Wochen persistieren und keiner alternativen Diagnose zuordenbar sind, werden unter dem Begriff Post-COVID-Syndrom zusammengefasst.

» Nicht nur initial schwer kranke Patienten leiden an einem Post-COVID-Syndrom

Die World Health Organization (WHO) definiert Post-COVID-19 als Zustand, der bei Personen mit einer anamnestisch



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion 3 Monate nach Beginn der COVID-19-Symptome und mindestens 2 Monate andauernd vorhanden ist und durch eine alternative Diagnose nicht erklärbar ist. Symptome beinhalten zumeist Fatigue, Atemnot und kognitive Dysfunktion, welche das alltägliche Funktionsniveau beeinflussen. Diese persistieren mit Beginn der Infektion oder manifestieren sich erst nach der Erholung von der Akuterkrankung. Sie können fluktuieren oder im Verlauf wiederkehren [42]. Nicht nur initial schwer kranke Patienten leiden an einem Post-COVID-Syndrom, sondern auch jene mit unkompliziertem Verlauf.

Das Post-COVID-Syndrom erweist sich nicht nur in psychiatrischer, sondern auch somatischer Hinsicht als komplex, zieht man in Betracht, dass mehr als 30 Phänotypen definiert wurden mit unterschiedlicher Symptomausprägung wie Geruchs- und Geschmackstörung, Alopezie, Brustschmerz, Dyspnoe, Pneumonie, Nausea oder Diabetes mellitus Typ II [12, 15].

Die vorliegende Arbeit zu Post-COVID-assoziiertes neuropsychiatrischer Symptomatik mit Fokus auf Fatigue gibt einen Überblick über epidemiologische, klinische, bildgebende und behaviorale Aspekte dieser Entität. Es folgen Therapieempfehlungen und ein prognostischer Ausblick, welcher die Notwendigkeit verbesserter Differenzialdiagnostik und daran angepassten Therapie des Post-COVID-Syndroms unterstreicht.

Material und Methoden

Eine MEDLINE-Literaturrecherche (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) mit Deadline 28.02.2022 wurde durchgeführt, um „peer-reviewed“ Originalarbeiten, Fallserien oder Fallberichte zum Thema „Neuropsychiatrische Manifestationen von Post-COVID-19“ zu identifizieren. Die folgenden Suchbegriffe wurden angewandt: „(Long-COVID OR Post-COVID) AND (fatigue, OR depression OR anxiety)“, zeitlich begrenzt auf die Jahre 2019 bis 2022. Titel, Abstracts, Volltextartikel und Referenzen wurden geprüft, um geeignete Manuskripte zu extrahieren. Darüber hinaus erfolgte eine selektive Literaturrecherche zu neurologischen und psychiatrischen Aspekten von COVID-19 und assoziierten Themen,

um die herausgearbeiteten Kernpunkte in einen klinischen und wissenschaftlichen Kontext einzubetten.

Epidemiologische Aspekte

Prävalenz und Inzidenz

Eine Übersicht epidemiologisch relevanter Studien ist folgender Onlinequelle des National Institute of Health Research (NIHR) des United Kingdom zu entnehmen: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Gemäß dieser entwickeln 30% aller mit frühen Varianten (z.B. α -, δ -Variante) des SARS-CoV-2 infizierten Patienten ein Post-COVID-Syndrom, während bei den hospitalisierten Patienten 50–70% betroffen sind. Valide Zahlen zur Häufigkeit von Post-COVID-19 nach Infektionen mit der Omikron-Variante sind derzeit nicht verfügbar. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) postulierte, dass angesichts der großen Anzahl von Omikron-Infektionen eine hohe Inzidenz von Post-COVID-19 anzunehmen ist, mit einer vergleichsweise höheren Inzidenz bei ungeimpften Personen (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-omicron-risk-assessment-further-emergence-and-potential-impact>).

Metaanalysen zur Fatigue belegen eine 3-Monats-Prävalenz von 0,32 ($n = 25.268$) [8] ungeachtet des COVID-19-Verlaufs, während eine Erkrankungshäufigkeit von >50% bei stationär und 10% bei ambulant behandeltem COVID-19 ($n = 9362$; [38]) 2 bis 3 Monate nach Infektion vorlag.

Risikofaktoren

Weibliches Geschlecht, erhöhter Body-Mass-Index, komorbides Asthma, höheres Lebensalter und mehr als 5 Symptome in der COVID-19-Akutphase, u.a. Fatigue, sind Prädiktoren für die Entwicklung eines Post-COVID-Syndroms (Odds Ratio = 3,53 [2,76–4,50]; [43]). Bezugnehmend auf die oben genannte Definition des Post-COVID-Syndroms kann Fatigue somit zugleich als Risikofaktor, aber auch als Kernsymptom eines Post-COVID-Syndroms definiert werden.

Sozioökonomische Aspekte

Von 431 COVID-19-Patienten einer Schweizer Kohorte benötigten 40% 6 bis 8 Monate nach der Infektion einen erneuten Kontakt mit dem Gesundheitssystem (Hausarzt, Hotline, stationäre Aufnahme) aufgrund von COVID-19-Spätfolgen. In 18% der Fälle wurden neue medizinische Diagnosen gestellt, 44% der Patienten mussten ihr Arbeitspensum einschränken, 12% beklagten Einkommensverluste [32]. Post-COVID-Patienten zeigten eine gesteigerte Einnahme von Anxiolytika, Sedativa, Opioiden und Antidepressiva [2].

Klinische Aspekte

Klinik

In der *Akutphase (Woche 1–4)* sind neurologische Komplikationen wie Enzephalopathie, zerebrovaskuläre Ereignisse und gelegentlich Enzephalitiden im Hinblick auf neuropsychiatrische Defizite in der Spätphase relevant [35]. 98% der COVID-19-Patienten gaben in der Akutphase Fatigue an, 91% Kopfschmerzen [43]. Es manifestieren sich psychotische und kognitive Störungen [49].

Während der Phase des *anhaltend symptomatischen COVID-19- (Woche 5–12)* und des *Post-COVID-Syndroms (> 12 Wochen)* persistieren Fatigue, Kopfschmerzen, Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten („brain fog“; [35]). Letztere lassen sich im Bereich der Exekutive, des Gedächtnisses und der Visuokonstruktion mittels neuropsychologischer Testbatterien objektivieren [3, 22]. Eine ausführliche Übersicht zu neurokognitiven Störungen als Folge von COVID-19 findet sich im Beitrag von *Schilling et al.* in diesem Themenheft von *Der Nervenarzt*. Es findet sich eine erhöhte 3-Monats-Inzidenz psychiatrischer Ersterkrankungen (5,8), insbesondere für Angst- (4,2) und Schlafstörungen (1,9; [45]). Auch erhöhte 6-Monats-Inzidenzen für psychische Erkrankungen (17,4% Angsterkrankungen, 13,7% Depression, 1,4% Psychose, 6,6% Suchterkrankungen, 5,4% Insomnie) wurden beobachtet [44]. In der Schweizer Kohorte klagten nach 6 bis 8 Monaten >50% der Patienten über Fatigue und ca. 25% über Depressionen

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Studien zu COVID-assoziiertes neuropsychiatrischer Symptomatik			
Studie	Population (n=)	Zeitraum	Ergebnisse
<i>Akute Phase (Woche 1–4)</i>			
Varatharaj et al. [49]	151; COVID-19 G; 100% stationär	3 Wochen	5% Psychose 4% Demenz 5% andere psychiatrische Erkrankungen
Sudre et al. [43]	4182; COVID-19 G	4 Wochen	98% Fatigue
<i>Anhaltend symptomatische Phase (Woche 5–12)</i>			
Taquet et al. [45]	44.779; COVID-19 G	12 Wochen	Inzidenz aller psychiatrischen Erstdiagnosen 5,8 Psychose 0,1 Affektive Störungen 2,0 Angsterkrankungen 4,2 Insomnie 1,9 Demenz 0,44
<i>Post-COVID-Syndrom (> 12 Wochen)</i>			
Al-Aly et al. [2]	73.435; COVID-19 G; 100% ambulant	6 Monate	Hazard Ratio Fatigue 1,8 Insomnie 1,3 Traumafolgestörungen 1,3 Angsterkrankungen 1,2
Groff et al. [18]	250.351; COVID-19 G; 79% stationär	6 Monate	38% Fatigue, Muskelschwäche 30% generalisierte Angststörung 24% Konzentrationsstörungen
Menges et al. [32]	431; COVID-19 G; 19% stationär	8 Monate	55% Fatigue 26% Depression
Rogers et al. [39]	976; COVID-19	6 Monate	30–40% Angst, Depression
Taquet et al. [44]	236.379, COVID-19 G; 20% stationär	6 Monate	17% Angsterkrankungen 14% Depression 7% Suchterkrankungen 5% Insomnie 1% Psychose 1% Demenz
COVID „coronavirus disease“, G gesichert			

[32]. Gemäß einer US-amerikanischen Studie (n=73.435) bestand 6 Monate nach einer COVID-19-Infektion eine erhöhte Hazard Ratio für Fatigue (1,8), Insomnie (1,3), Traumafolge- (1,3) und Angststörungen (1,2; [2]). Übereinstimmend erfasste ein systematischer Review bei Betrachtung mehrheitlich hospitalisierter COVID-19-Patienten (n=250.351) nach 6 Monaten Fatigue (38%) und Angststörungen (30%; [18]). Eine Metaanalyse zu psychiatrischen Folgen von Coronavirusinfektionen ([SARS-CoV; n=2068], „middle east respiratory syndrome coronavirus“ [MERS-CoV; n=515] und SARS-CoV-2 [n=976]) fand vergleichbare 6-Monats-Prävalenzen von 30–40% für Depression und Angst, ungeachtet des Virustyps [39]. Eine Übersicht der Studien bietet **Tab. 1**.

Fokus Fatigue

Fatigue wird als „extreme und andauernde Müdigkeit, Schwäche oder Erschöpfung, mentaler wie auch physischer Natur“ definiert, welche mit Depression, Schmerz, Schlaf- und Kognitionsstörungen einhergehen kann. Validierte Messinstrumente (z. B. Fatigue Severity Scale, Fatigue Assessment Scale) dienen der Objektivierung. Fatigue kann Gesunde betreffen, aber auch sekundär auftreten (z. B. postviral, tumorassoziiert, chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, Multiple Sklerose; [6]). Zudem bestehen Symptomüberlappung und Komorbidität mit psychischen Erkrankungen. Mutmaßlich begünstigen hier dysfunktionale Wahrnehmung, Attributionen und mangelnde Copingstrategien, Entstehung und Persistenz von Fatigue [1]. Bei 128 COVID-19-Patienten wurden prospektiv weibliches Geschlecht und eine komor-

bide Angsterkrankung oder Depression als Prädiktoren für die Entwicklung von Fatigue identifiziert [48]. Veränderte Lebensroutine, soziale Isolation und ein posttraumatisches Syndrom infolge einer potenziell intensivpflichtigen Erkrankung begünstigen Depressionen, welche Fatigue triggern können [5].

» Depression wird als Mediator der Fatigue und posttraumatischer Stresssymptome beschrieben

Nach MERS-CoV-Infektionen war Depression als Mediator der Fatigue und posttraumatischer Stresssymptome beschrieben worden: Lee et al. (2019) untersuchten 52 Personen 12 (T1) und 18 Monate (T2) nach einer MERS-CoV-Infektion hinsichtlich des Auftretens von Fatigue, Depression und posttraumatischer Stresssymptome und fanden, dass der Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9; Maß der Depression) -Score bei sowohl T1 als auch T2 als Mediator der Beziehung zwischen dem Score auf der Fatigue Severity Scale (FSS; Maß für Fatigue) bei T1 und auf der Impact of Event Scale – Revised (IES; Maß für posttraumatische Stresssymptome) bei T2 fungierte [27]. Zudem zeigen Patienten mit milder COVID-19 eine geringere psychologische Resilienz gemäß dem Score auf der Connor-Davidson Resilience Scale, wenn Angst oder Depression vorhanden sind [52].

Zur klinischen Differenzierung einer depressiven Störung von einer Fatigue empfiehlt es sich, in der Praxis depressive Kernsymptome zu erfragen. Wenn z. B. die Fragen „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“ und „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“ mit „Ja“ beantwortet werden, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine depressive Störung vor, die weitergehender Fachdiagnostik bedarf [21].

Ursachen

Somatische Faktoren

Kardiale, pulmonale oder renale Dysfunktion als Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion tragen zur Fatigue bei. Neben Verän-

derungen des neuroendokrinen Systems (z. B. Hypokortisolismus, Hypothyreoidismus, Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) und intestinalen Mikrobioms spielt eine immunologische Dysbalance mit Lymphopenie bei T- und B-Zell-Defizienz eine Rolle, einhergehend mit überschießenden Entzündungsprozessen [5].

In der Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion kommt es im Zuge des sog. „Zytokinsturms“ zu einer exzessiven Freisetzung von Interleukin(IL)-2, IL-7, granulozytenkoloniestimulierendem Faktor (G-CSF), Interferon- γ „inducible protein 10“ (IP-10), „monocyte chemoattractant protein 1“ (MCP-1), „macrophage inflammatory protein 1- α “ (MIP) und Tumornekrosefaktor(TNF)- α [31]. Postuliert wurde, dass es im Rahmen des Post-COVID-Syndroms zu einer die Akutphase überdauernden Entzündungsreaktion kommt, verbunden mit einer Freisetzung der genannten Entzündungsmediatoren [5]. Zudem wurde eine andauernde Aktivierung der T-Zell-vermittelten zellulären Immunantwort diskutiert sowie auch ein möglicher Beitrag dieser persistierenden T-Zell-Aktivierung zu einem autoimmunvermittelten Prozess nach Akutinfektion, welcher zur Entstehung eines Post-COVID-Syndroms beiträgt. Ein möglicher zugrunde liegender Mechanismus könnte hierbei molekulares Mimikry sein, zieht man in Betracht, dass bei Patienten mit Multipler Sklerose HCoV(humanes Coronavirus)-spezifische T-Zellen mit Myelin kreuzreagieren können [23]. Ob SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen wirklich die Fähigkeit haben, sich gegen körpereigene Antigene zu richten, bedarf jedoch weiterer Studien. Ebenso muss der Einfluss des Humanleukozytenantigen(HLA)-Typs auf den COVID-19-Erkrankungsverlauf im Zuge größerer genetischer Studien untersucht werden [4].

Neuronale Korrelate

Angesichts höherer Inzidenzen für neuropsychiatrische Erkrankungen nach einer COVID-19-Infektion, auch im Vergleich zu anderen respiratorischen Infektionen [45], wurde eine Enzephalopathie in der Akutphase als COVID-19-spezifischer Risikofaktor identifiziert, welche vor allem

Schwerkranke betrifft [44]. Ätiopathogenetisch besonders relevant erweist sich, dass die Inzidenz von Angst und Depression nur gering mit der Schwere der Akuterkrankung assoziiert war, so dass hier andere Faktoren maßgeblich erscheinen [44]. Ähnliche Erkenntnisse erbrachte eine Fluoreszenz-Positronenemissionstomographie(FDG-PET)-Studie an 14 Patienten mit COVID-19-assoziiertes Fatigue, welche keinerlei Veränderungen des zerebralen Glukosemetabolismus aufwies [14]. Angesichts der Diskrepanz dieser Ergebnisse zu Befunden bei COVID-19-Enzephalopathien mit frontalem Hypometabolismus [7] mutmaßten die Autoren, dass andere Mechanismen zur Entwicklung der Fatigue beitragen.

» In MRT-Scans fand sich ein signifikanter Verlust an grauer Substanz

Bildgebend sichtbare Effekte von COVID-19 auf das Gehirn wurden anhand gleichzeitig erhobener funktioneller und struktureller magnetresonanztomographischer (MRT-)Daten von 785 Probanden der UK Biobank COVID-19 Re-Imaging Study analysiert, wobei 401 Probanden positiv für eine SARS-CoV-2-Infektion innerhalb des Zeitraums zwischen den beiden MRT-Scans getestet wurden. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe der nichtinfizierten Personen fand sich ein signifikanter Verlust an grauer Substanz im Bereich des linken parahippokampalen Gyrus, des linken lateralen orbitofrontalen Kortex und der linken Inselregion mit Ausdehnung in den anterioren zingulären Kortex, supramarginalen Gyrus und Temporalpol. Zudem zeigte sich als Marker der Gewebeschädigung eine relative Zunahme der Diffusionsindizes in Regionen mit funktioneller Konnektivität zum piriformen Kortex, dem Nucleus olfactorius anterior und dem Tuberculum olfactorium [13].

Übereinstimmend zeigten andere FDG-PET-Studien beim Post-COVID-Syndrom 3 bis 4 Monate nach einer Akutinfektion einen Hypometabolismus im orbitofrontalen Kortex, medialen Temporallappen (Hippokampus, Amygdala), Thalamus, Hirnstamm und Zerebellum [19, 41].

Eine aktuelle Übersicht zu FDG-PET-Studien und bildgebenden Befunden bei COVID-19-assoziierten Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) bieten Meyer et al. [33]. Hier werden zudem methodische Aspekte kritisch diskutiert, welche zur kontroversen Datenlage beim Post-COVID-Syndrom beitragen.

Neuropathologie

Neuropathologische Studien zeigen als Hauptbefund eine Aktivierung der Mikroglia mit Formation mikroglialer Noduli und Astrozyten vor allem im Bereich der weißen Substanz von Hirnstamm und Kleinhirn [29, 40, 46]. Zudem finden sich deutliche Hinweise auf eine adaptive Immunantwort im ZNS mit Infiltration von CD8⁺- und CD4⁺-T-Zellen, vor allem des perivaskulären Raums, einhergehend mit einer Dysfunktion der Blut-Hirnschranke [40]. CD8⁺-T-Zellen ließen sich jedoch auch in infiltrierten Mikroglia-Knoten außerhalb des perivaskulären Raums detektieren, sodass T-Zell-Mikroglia-Interaktionen für die COVID-19-vermittelte Gliaaktivierung verantwortlich zu sein scheinen. Hervorzuheben ist, dass dieses neuroinflammatorische Muster innerhalb des perivaskulären Kompartiments, als zentrale Region der Immunaktivierung, spezifisch für COVID-19 ist und sich von Befunden im Rahmen anderer entzündlicher ZNS-Erkrankungen unterscheidet [40]. Da das SARS-CoV-2-Spike-Protein selten in perivaskulären Zellen nachgewiesen wurde [40], gilt es als wahrscheinlicher, dass die oben genannten neuroinflammatorischen Veränderungen durch zirkulierende Zytokine und andere Entzündungsmediatoren hervorgerufen werden, welche im Zuge der systemischen inflammatorischen Response auf die SARS-CoV-2-Infektion in Form des sog. Zytokinsturms exzessiv freigesetzt werden [29, 31].

» Vermutlich existieren verschiedene Subtypen der Fatigue

Kritisch anzumerken ist, dass vorliegende Post-mortem-Daten von unselektierten COVID-19-Patientenpopulationen stammen, bei denen neuropsychiatrische Symptome nicht systematisch erfasst wurden und welche zumindest partiell eine frühe

COVID-19-Phase abbilden, sodass Rückschlüsse auf spezifische Korrelate des Post-COVID-Syndroms mit Fokus Fatigue nicht möglich sind.

In der Zusammenschau umfassen pathophysiologische Konzepte der Post-COVID-Fatigue wahrscheinlich ein breites Spektrum, welches von der somatoformen Störung bis hin zur Autoimmunerkrankung reicht. Die Vielgestaltigkeit der Risikofaktoren impliziert, dass zugrunde liegende Mechanismen nicht einheitlich sind und vermutlich verschiedene Subtypen der Fatigue existieren, welche auf unterschiedliche Interventionen respondieren.

Therapie und Prognose

Therapie

Evidenzbasierte Daten zur Therapie von Fatigue bei Post-COVID sind nicht verfügbar, sodass Metaanalysen zur tumorassoziierten Fatigue herangezogen wurden [34, 47]. Pharmakotherapie, Psychotherapie sowie körper- und bewegungsbasierte Interventionen sind aussichtsreich, welches sich in der aktuellen S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID widerspiegelt [24].

Psychiatrische Pharmakotherapie. Methylphenidat und Modafinil wurden zur Fatiguebehandlung erprobt, wobei Methylphenidat effektiver war [47]. Da Psychostimulanzien ein kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil aufweisen mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz sowie Auftreten von Palpitationen [20], ist eine potenzielle Symptomverstärkung bei der Behandlung eines Post-COVID-Syndroms mit panikähnlichen Symptomen möglich. Die Datenlage zum Einsatz selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) ist heterogen: Paroxetin hatte positive Effekte auf tumorassoziierte Fatigue [9], Fluoxetin nicht [51]. Der Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion kann bei tumorassoziierten Fatigue eingesetzt werden [17], auch Aripiprazol scheint wirksam zu sein [10]. Berücksichtigt man, dass neben Fatigue Kopfschmerz, Angst und Depression beim Post-COVID-Syndrom auftreten, können Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme-

hemmer (SNRI) mit schmerzmodulierenden Effekten erwogen werden.

Psychotherapie. Metaanalysen untersuchten den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei tumorassoziierten und postviraler Fatigue [16, 36]: Die Mehrzahl der Studien belegte positive Effekte im Vergleich zur Wartelistenkondition, aber auch anderen Interventionen, mit besonderer Effektivität beim Vorliegen einer komorbiden Angsterkrankung oder Depression [36]. Langzeiteffekte auf postvirale Fatigue ließen sich 1 Jahr nach KVT nicht objektivieren [37]. Die Wirksamkeit von KVT bei Post-COVID-assoziierten Fatigue wird derzeit untersucht [25].

Körper- und bewegungsbasierte Interventionen. Widersprüchliche Daten liegen zur Wirksamkeit von Thai Chi, Akupunktur, Biofeedback, „graded exercise“ und rehabilitativen Maßnahmen bei der Fatiguebehandlung vor. Eine Übersicht über Studien und Effektstärken bei der postviralen Fatigue liefern Fowler-Davis et al. [16].

Impfung. Der mit einer Impfung gegen das SARS-CoV-2 verbundene Infektionsschutz dient der Prävention von COVID-19 und damit auch des Post-COVID-Syndroms [26]. Indiziert ist eine Impfung aber auch bei manifestem Post-COVID-Syndrom, da 40% dieser Patienten eine Symptomreduktion nach Impfung bemerkten [28].

Prognose

Eine internationale Kohortenstudie erfasste den Erkrankungsverlauf von 3762 Probanden mit gesicherter ($n=1020$) oder vermuteter ($n=2742$) COVID-19-Infektion und Mindesterkrankungsdauer von 28 Tagen über 7 Monate. Bei $>91\%$ überschritt die Rekonvaleszenz 35 Wochen. Bei einem Verlauf von <90 Tagen zeigte sich ein Symptompeak nach 2 Wochen, bei längerem Verlauf hingegen nach 2 Monaten [11]. Die Frage „Fühlen Sie sich wieder gesund?“ bejahten nach 6 bis 8 Monaten 74,2% der Schweizer COVID-19-Kohorte, 74,1% bzw. 68,3% berichteten keine Depression oder Angst, wobei Fatigue bei 54,7% der initial eingeschlossenen Probanden persistierte [32].

Diskussion

Da über zeitliches Kriterium und Symptomatologie hinaus keine weiterführenden diagnostischen Kriterien oder Biomarker für das Post-COVID-Syndrom existieren, beschreibt diese Entität mutmaßlich eine Patientengruppe mit variablem Krankheitsverlauf im Hinblick auf Erkrankungsschwere, zeitliche Dynamik und Beschwerdebild mit vermutlich unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen. So fallen sowohl Patienten, die sich in der Rekonvaleszenz nach einer intensivpflichtigen Akuterkrankung (z.B. Enzephalopathie) befinden, unter die Definition Post-COVID-Syndrom als auch Patienten, die Wochen nach einer milden Akutinfektion unter Fatigue leiden. Bemerkenswert ist, dass Post-COVID-Patienten mit einer schweren Akuterkrankung wenig über ihre persistierenden Defizite klagen, wohingegen Patienten mit einem milden Verlauf signifikant höhere Werte in den Fragebögen für Depression, Angst und stressassoziierte Symptome aufwiesen [50]. Objektivierbare kognitive Defizite im Bereich des verbalen wie auch visuellen episodischen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsleistungen und Sprachfunktionen sowie eine hohe Prävalenz psychiatrischer Symptome waren jedoch bei den Subgruppen gleichermaßen vorhanden [50].

» Die Wahrnehmung persistierender psychischer Symptome ist nicht mit dem Infektionsnachweis assoziiert

Die Ergebnisse einer populationsbasierten, französischen Kohortenstudie deuten darauf hin, dass die Wahrnehmung persistierender psychischer Symptome nach einer COVID-19-Infektion nicht mit dem laborchemischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert war [30]. Im Detail wurden in dieser Studie Daten von 26.823 Freiwilligen analysiert. Bei den Personen wurde 05–08/2020 ein serologischer Antikörpernachweis in Form eines enzymgebundenen Immunadsorptions-Assays zur Detektion von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern durchgeführt. In den Monaten 12/2020 und 01/2021 wurden die Probanden gebeten, einzuschätzen, ob sie daran glaubten,

eine COVID-19-Infektion durchgemacht zu haben und ob sie körperliche Symptome während der vergangenen 4 Wochen verspürt hatten, welche mindestens für 8 Wochen persistiert hätten. Teilnehmer, welche angaben, dass eine COVID-19-Infektion erst nach Abschluss des serologischen Tests aufgetreten sei, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Logistische Regressionsanalysen ergaben keine signifikante Interaktion zwischen dem Glauben an eine Infektion und dem serologischen Testergebnis.

Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen als potenzielle Spätfolge von COVID-19 sollten daher einer umfangreichen, interdisziplinären Differenzialdiagnostik unterzogen werden, welche eine strukturierte psychiatrische Untersuchung unter Einsatz validierter Messinstrumente umfasst. Prospektive laborchemische, genetische und bildgebende Studien mit gut charakterisierten Patienten mit gesicherter Infektion und dokumentiertem Impfstatus zum Infektionszeitpunkt sind erforderlich, um valide klinische und biologische Marker eines Post-COVID-Syndroms zu identifizieren.

Schlussfolgerung

In der Zusammenschau ist eine valide diagnostische Einordnung des Post-COVID-Syndroms bzw. ein dezidiertes Verständnis dieser Entität zugrunde liegender Mechanismen erforderlich. Entsprechende Post-COVID-Ambulanzen werden wertvolle Daten liefern, um den betroffenen Patienten effektive Therapieverfahren und Risikopersonen präventive Strategien anbieten zu können.

Fazit für die Praxis

- Neuropsychiatrische Kernsymptome des Post-COVID-Syndroms sind Fatigue und kognitive Dysfunktion. Auch Schlafstörungen, Depression und Angsterkrankungen zeigen erhöhte Inzidenzen.
- Als Korrelat des Post-COVID-Syndroms deuten Bildgebungsstudien auf Veränderungen im limbischen System und assoziierten Arealen hin.
- Therapieoptionen einer Post-COVID-assoziierten Fatigue umfassen neben dem pharmakologischen Management mit z. B. Stimulanzien und Antidepressiva vor allem die kognitive Verhaltenstherapie so-

wie körper- und bewegungsfokussierte Interventionen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Sabine Hellwig

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Hauptstr. 5, 79104 Freiburg, Deutschland sabine.hellwig@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Domschke ist Mitglied im „Steering Committee Neurosciences“ der Janssen-Cilag GmbH. S. Hellwig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Afari N, Buchwald D (2003) Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 160:221–236
2. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B (2021) High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594:259–264
3. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J et al (2020) Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 9:100163
4. Astbury S, Reynolds CJ, Butler DK et al (2022) HLA-DR polymorphism in SARS-CoV-2 infection and susceptibility to symptomatic COVID-19. *Immunology*. <https://doi.org/10.1111/imm.13450>
5. Bansal R, Gubbi S, Koch CA (2022) COVID-19 and chronic fatigue syndrome: an endocrine perspective. *J Clin Transl Endocrinol* 27:100284
6. Billones R, Liwang JK, Butler K et al (2021) Dissecting the fatigue experience: a scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncological medical conditions. *Brain Behav Immun Health* 15:100266
7. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T et al (2021) Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med* 62:910–915
8. Ceban F, Ling S, Lui LMW et al (2021) Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 101:93–135
9. Chow R, Bruera E, Sanatani M et al (2021) Cancer-related fatigue-pharmacological interventions: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2021-003244>
10. Crosby LD, Kalanidhi S, Bonilla A et al (2021) Off label use of aripiprazole shows promise as a treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of aripiprazole. *J Transl Med* 19:50
11. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al (2021) Characterizing long COVID in an international

cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 38:101019

12. Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N et al (2021) Characterizing long COVID: deep phenotype of a complex condition. *eBioMedicine* 74:103722
13. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al (2022) SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK biobank. *Nature*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>
14. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G et al (2021) Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive long COVID-syndrome. *J Nucl Med*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262677>
15. Estiri H, Strasser ZH, Brat GA et al (2021) Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC Med* 19:249
16. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M et al (2021) A mixed-methods systematic review of post-viral fatigue interventions: are there lessons for long Covid? *PLoS ONE* 16:e259533
17. Grassi L, Nanni MG, Rodin G et al (2018) The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol* 29:101–111
18. Groff D, Sun A, Ssentongo AE et al (2021) Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-coV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open* 4:e2128568
19. Guedj E, Champion JY, Dudouet P et al (2021) (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:2823–2833
20. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T et al (2017) Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 31:199–215
21. Horneber M, Fischer I, Dimeo F et al (2012) Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109:161–171
22. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al (2021) Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 144:1263–1276
23. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M (2020) The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol* 5:eabe8063
24. Kocuzulla AR, Ankermann T, Behrends U et al (2021) S1 guideline post-COVID/long-COVID. *Pneumologie* 75:869–900
25. Kuut TA, Muller F, Aldenkamp A et al (2021) A randomised controlled trial testing the efficacy of Fit after COVID, a cognitive behavioural therapy targeting severe post-infectious fatigue following COVID-19 (ReCOVER): study protocol. *Trials* 22:867
26. Ledford H (2021) Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature* 599:546–548
27. Lee SH, Shin HS, Park HY et al (2019) Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in middle east respiratory syndrome survivors. *Psychiatry Investig* 16:59–64
28. Massey DBD, Akrami A, Assaf G et al (2021) Change in symptoms and immune response in people with post-acute sequelae of SARS-Cov-2 infection (PASC) after SARS-Cov-2 vaccination <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260391>
29. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C et al (2020) Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 19:919–929
30. Matta J, Wiernik E, Robineau O et al (2022) Association of self-reported COVID-19 infection

- and SARS-coV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med* 182:19–25
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395:1033–1034
 32. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A et al (2021) Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. *PLoS ONE* 16:e254523
 33. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G et al (2022) Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: a systematic review. *J Nucl Med*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263085>
 34. Minton O, Richardson A, Sharpe M et al (2008) A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 100:1155–1166
 35. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27:601–615
 36. Price JR, Mitchell E, Tidy E et al (2008) Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD1027
 37. Raijmakers RPH, Keijmel SP, Breukers EMC et al (2019) Long-term effect of cognitive behavioural therapy and doxycycline treatment for patients with Q fever fatigue syndrome: one-year follow-up of the Qure study. *J Psychosom Res* 116:62–67
 38. Rao S, Benzouak T, Gunpat S et al (2021) Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 56:219–234
 39. Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al (2020) Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 7:611–627
 40. Schwabenland M, Salie H, Tanevski J et al (2021) Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity* 54:1594–1610.e11
 41. Sollini M, Morbelli S, Ciccirelli M et al (2021) Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:3187–3197
 42. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC et al (2021) A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 4:e102–e107
 43. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27:626–631
 44. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al (2021) 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 8:416–427
 45. Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al (2021) Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 8:130–140
 46. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD et al (2021) COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 144:2696–2708
 47. Tomlinson D, Robinson PD, Oberoi S et al (2018) Pharmacologic interventions for fatigue in cancer

Post-COVID syndrome—Focus fatigue

The World Health Organization (WHO) defines post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a condition which occurs in individuals with a history of probable or confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infection 3 months after the onset of COVID-19 symptoms, lasts for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Core symptoms of post-COVID syndrome are fatigue, dyspnea and cognitive dysfunction, which have an impact on everyday functional level. Neuropsychiatric late sequelae are common in COVID-19 patients, with incidence rates over 30%. Beside the abovementioned core symptoms, sleep disorders, depression and anxiety show increased incidences. According to current opinion, associated neuropsychiatric symptoms are subsumed under the term post-COVID syndrome but are also interpreted as comorbidities, which can promote the manifestation of a post-COVID syndrome. The key symptom fatigue shows symptom overlapping and comorbidity with psychiatric disorders. Imaging studies indicate an organic correlate of fatigue in post-COVID patients. Furthermore, psychosocial aspects and psychiatric comorbidities, such as depression and anxiety disorders as modulating and therefore potentially treatable factors were identified. Treatment of fatigue consists of pharmacological management with stimulants and antidepressants as well as nonpharmacological strategies, most notably cognitive behavioral therapy and exercise-focused interventions. The evidence for this comes from meta-analyses of tumor-associated or post-viral fatigue.

Keywords

Long COVID · Neuropsychiatric disorders · Depression · Anxiety · Therapy

- and transplantation: a meta-analysis. *Curr Oncol* 25:e152–e167
48. Townsend L, Dyer AH, Jones K et al (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 15:e240784
 49. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al (2020) Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 7:875–882
 50. Voruz PAG, Benzakour L, Nuber-Champier A, Thomasson M, Jacot I, Pierce J, Lalive P, Löfblad KO, Braillard O, Coen M, Serratrice M, Pugin J, Ptak R, Guessous I, Landis BN, Assal F, Péron JA (2021) Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection
 51. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R et al (1998) Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 172:485–490
 52. Zhang J, Yang Z, Wang X et al (2020) The relationship between resilience, anxiety and depression among patients with mild symptoms of COVID-19 in China: a cross-sectional study. *J Clin Nurs* 29:4020–4029