

Die Long-COVID-Pandemie: Fakten, Kontroversen, Krankheitskonzepte und Gesellschaft

F. Erbguth

Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Universität, Campus Nürnberg

Zusammenfassung

Epidemiologische Daten zu den postakuten COVID-19-Folgen zeigen eine große Heterogenität (1) zur Prävalenz, (2) zur Assoziation einzelner Symptome mit der Schwere der Akuterkrankung und (3) zum Verlauf der Symptome. Anders als bei der Akutinfektion dominieren bei »Post-COVID« unspezifische neuropsychiatrische Symptome wie Fatigue, Kopfschmerzen, Brain Fog und Schmerzen. Obwohl eine rein »organische« Ursache des Syndroms bislang nicht nachgewiesen werden konnte, besteht eine heftige Kontroverse, inwieweit psychogene Mechanismen mitberücksichtigt werden müssten. Protagonisten der ausschließlich organischen Verursachung lehnen kategorisch jegliche psychosomatische Betrachtung ab. Damit findet eine Abkehr vom

bewährten bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells statt. Die Verknüpfung mit dem Syndrom der »Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom« verschärft die Kontroverse, deren Heftigkeit auch durch die (sozialen) Medien befeuert wird. Notwendig ist ein wissenschaftlich fundierter Diskurs über die Ursachen der Post-COVID-Symptome, die der Tatsache Rechnung trägt, dass die archaische Trennung »Soma versus Psyche« bei einer Beeinträchtigung von Gehirnfunktionen obsolet ist. Eine solche Betrachtung sollte auch dazu beitragen, dass Betroffene die Berücksichtigung psychischer Mechanismen als »zerebraler Software-Störung« nicht länger als diskreditierend erleben.

Schlüsselwörter: Post-COVID, postakute SARS-CoV-2-Folgen, Krankheitskonzepte, bio-psycho-soziales Krankheitsmodell

Einleitende Kasuistik

Eine 55-jährige Patientin wurde zur Abklärung eines »Post-COVID-Syndroms« stationär eingewiesen. Vier Wochen nach einer moderaten COVID-19-Infektion mit Husten, Schlappeheit und Fieber hatte eine »bleierne« geistige und körperliche Erschöpfung begonnen, die von einem Ganzkörperschmerz mit einem grobschlägigen Ganzkörpertremor gefolgt wurde. Als Beleg für den Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion wurden selbstbezahlte pathologische Antikörperbefunde verschiedener »Speziallabore« vorgelegt. Die Phänomenologie der teilweise bizarren Bewegungsstörung war eindeutig als »funktionell« zu diagnostizieren und die neurologische Abklärung ergab keine pathologischen Befunde. Die empathisch versuchte Diagnoseübermittlung über den nicht organischen Charakter der Bewegungsstörung wurde von der Patientin und den Angehörigen harsch abgelehnt. Nach Entlassung beschwerte sich der Hausarzt über die Ignoranz der Klinik bei der Diagnosestellung; man sollte nur mal in der Zeitung nachlesen, dort sei man wesentlich weiter. Dennoch wurde von der Patientin zunächst eine neurologische Rehabehandlung eingewilligt. Als dort innerhalb der ersten Woche von den Behandlern erneut eine psychosomatische Komponente kommuniziert wurde, beendete die Patientin die Therapie mit dem Hinweis, sie lasse sich nicht als »Psycho« einordnen und als »verrückt« bezeichnen. Der weitere Verlauf war nicht nachzuverfolgen.

1 Einleitung

Das sogenannte Long- oder Post-COVID-Syndrom beschreibt eine Vielzahl von Symptomen (über 200), die nach allen Schweregraden einer durchgemachten akuten SARS-CoV-2-Infektion bestehen bleiben oder neu auftreten. Da die Abgrenzung zwischen »Long«- und »Post«-COVID-Syndrom sehr unterschiedlich definiert wird, soll hier die mittlerweile wissenschaftlich international am häufigsten verwendete Bezeichnung »Post acute SARS-CoV-2 sequelae« (PACS) – also »Postakute SARS-CoV-2-Folgen« benutzt werden. Während die neurologische Beteiligung bei der Akutinfektion mit dem SARS-CoV-2 Virus trotz des systemischen Charakters der Erkrankung deutlich hinter den schweren kardiopulmonalen Organschäden zurückstand, stehen neurologische bzw. neuropsychiatrische Beschwerden beim Post-COVID-Syndrom mit jeweils 30–60% im Vordergrund und umfassen vor allem Kopfschmerzen, sogenannten »brain fog«, Fatigue und kognitive Störungen. Allerdings liegen zur Epidemiologie der PACS stark widersprüchliche und irritierende Ergebnisse vor; zumindest steht aber fest, dass die Bezeichnung »Pandemie« für das Ausmaß der PACS eine katastrophisierende Übertreibung darstellt. Zum organischen Pathomechanismus hat sich bislang keine der vielen mehr oder weniger plausiblen Hypothesen verifizieren lassen. Über die Frage kausaler psychischer, psychosozialer bzw. psychosomatischer Faktoren im Gegensatz zu »rein« organischen ist eine heftige Kontroverse entstanden, die sowohl innerhalb der wissenschaftlichen und klinischen Medizin als auch in der Öffentlichkeit und

unter den Betroffenen geführt wird. Dabei sind Elemente eines »Entweder-Oder-Kulturkampfes« Psyche versus Soma zu beobachten. Der Psychosomatik-Lehrstuhlinhaber Peter Henningsen hat in einem Gastbeitrag in der Süddeutschen Zeitung am 21. Februar 2023 die Ablehnung psychosomatischer Faktoren kritisch als »Cancel Culture in der Medizin« bezeichnet [22]. Demgegenüber verwies der Psychiatrie-Lehrstuhlinhaber Georg Schomerus in einem Interview in der TAZ vom 3. Januar 2024 auf einen wissenschaftlichen Konsens, »dass Long COVID keine psychische Erkrankung« sei; solches zu behaupten sei eine Stigmatisierung der Betroffenen [51].

Insbesondere die Frage einer syndromalen Verknüpfung der PACS zum sogenannten ME/CFS-Syndrom (Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) ist heftig umstritten. Dies ist auch für die rehabilitative Behandlung relevant, da beispielsweise das ME/CFS-Postulat der »Anstrengungsintoleranz« bisherigen aufbauenden rehabilitativen Konzepten entgegensteht und anstatt dessen ein »Pacing« empfohlen wird, bei dem die individuellen Belastungsgrenzen nicht erreicht werden sollten, da sonst ein drastischer Rückfall (= »Crash«) drohe.

Die gesundheitspolitischen Auswirkung der PACS indes sind immens: Allein bei den gesetzlichen Unfallversicherungen sind bis zum 31.03.2024 545.035 Anträge auf Anerkennung einer zu COVID-19 kausalen Berufskrankheit und 79.673 Anträge auf Anerkennung eines Arbeitsunfalls eingegangen, deren Abarbeitung inkl. Begutachtung nur mühsam zu leisten ist. Dieser Artikel beleuchtet die Fakten, Kontroversen und Krankheitskonzepte im Zusammenhang mit Long COVID auch im gesellschaftlichen Kontext.

2 Die Rolle von sozialen Medien und der Wissenschaft in der »Etablierungsphase« eines neuen Syndroms

Während die Wissenschaft im Frühjahr 2020 hauptsächlich mit der Akutinfektion beschäftigt war, tauchte am 20. Mai 2020 auf Twitter (mittlerweile in »X« umbenannt) unter dem Hashtag #LongCOVID von der betroffenen italienischen Wissenschaftlerin Dr. Elisa Perego der Begriff erstmals auf [41] und verbreitete sich »viral« in den sozialen Medien. Auch die Wissenschaft war zunehmend zwar an der Diskussion beteiligt [5], hatte aber naturgemäß noch keine belastbaren Antworten auf die Fragen, die von den Betroffenen aufgeworfen wurden. Insofern lief der wissenschaftliche Diskurs den Statements der Laienöffentlichkeit bereits zu Beginn der PACS-Diskussion hinterher.

Grundsätzlich war es ja durchaus absehbar, dass es bei schwer verlaufenden Akutinfektionen mit intensivmedizinischer Behandlung einschließlich maschineller Beatmung zu bleibenden Multiorganschädigungen – auch zerebraler Natur – kommen müsste (**Abb. 1**). Bereits

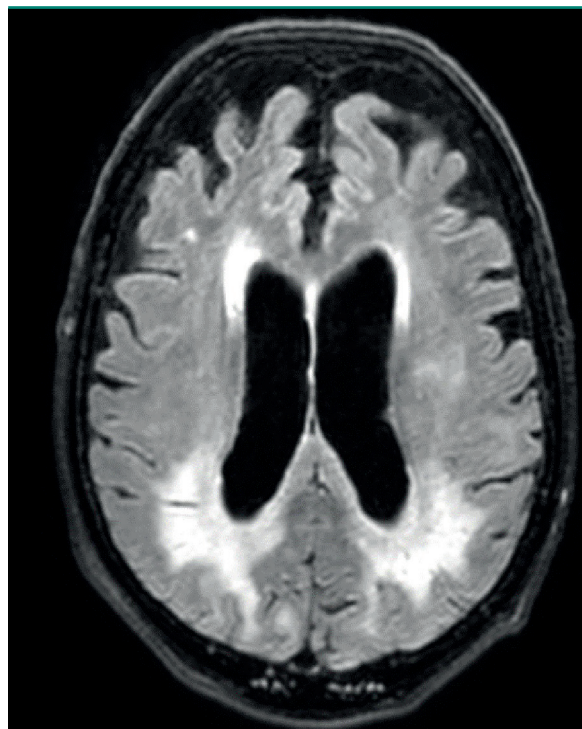


Abb. 1: MRT eines 55-jährigen zuvor völlig gesunden COVID-19-Patienten nach mehrwöchiger intensivmedizinischer Therapie inkl. extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO). Klinisch verblieb eine schwere chronische Enzephalopathie.

2013 hatte eine Arbeitsgruppe im »New England Journal of Medicine« publiziert, dass beatmete internistische und chirurgische Intensivpatienten nach ihrer Überwindung der Akuterkrankung deutliche kognitive Defizite hatten [40].

Das Besondere des neuen Long-COVID-Phänomens war allerdings, dass auch leicht Betroffene der Akutinfektion ohne vorherige stationäre Behandlungsnotwendigkeit über zum Teil ausgeprägte PACS berichteten. Die »virale« Verbreitung der Bedrohung durch Long COVID seitens der Betroffenen, Angehörigen und Medien führte zur Wahrnehmung, dass es sich um ein Massenphänomen handeln würde. So betitelte auch das Deutsche Ärzteblatt einen Beitrag der exponierten Autorengruppe um Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen (ohne peer review) zum Post-COVID- und »Post-Vakzin-Syndrom« mit »Die Pandemie nach der Pandemie« [50]. Auch Dr. Eckart von Hirschhausen betitelte eine ZDF-Fernsehsendung vom 17.10.2022 mit »Die Pandemie der Unbehandelten«.

Dabei war es nach der ersten Infektionswelle 2020 völlig unstrittig, dass eine Infektion mit häufiger systemischer und Multiorganbeteiligung auch zu Langzeitfolgen an entsprechenden Organen – inkl. Nervensystem – führen könnte und würde. Es folgten dann Publikationen ohne Peer-Review und damit ohne (methoden-)kritischen Filter mit sehr hohen Prävalenzzahlen (bis zu 50% PACS), die suggerierten, dass es fast schon der Normalfall sei, nach einer Infektion mit solchen Symptomen belastet zu sein. Das methodische Problem war,

dass subjektive Symptome mit zeitlicher Assoziation zur Infektion, aber ohne geklärten »organischen Kausalbezug« als PACS benannt wurden. Auch im politischen Raum war eine gewisse Katastrophisierungstendenz zu erkennen, wenn z. B. als berechtigte Werbung für die Impfung fast schon mehr vor PACS gewarnt wurde als vor der Infektion selbst. Damit sind eindeutig negative Erwartungen der Betroffenen generiert/verstärkt worden, die als Nocebo-Effekte in der Lage sind, unspezifische Symptome zu generieren bzw. diese zu verstärken. Dies wird detailliert unter 3.2.4. besprochen.

Grundsätzlich waren für die Medizin postvirale bzw. postentzündliche zerebrale Symptome nichts Neues; man denke an die »subakute sklerosierende Panenzephalitis« (SSPE) nach einer Maserninfektion durch Persistenz von Viruspartikeln, an die »Encephalitis lethargica Economo« als mögliche Folge der Spanischen Grippe (H1N1-Virus), an die Fatigue-Problematik nach einer Epstein-Barr-Infektion oder bei der Multiplen Sklerose – sowie das sog. »Post-Lyme-Syndrom« (»chronische Borreliose«). Spätfolgen sind auch vom Post-Polio-Syndrom bekannt. Die Beispiele zeigen allerdings auch die ganze Bandbreite der pathophysiologischen Verursachung: Die ist auf der einen Seite bei der tödlichen SSPE organisch auf molekularer Ebene gesichert – auf der anderen Seite gibt es bei der sogenannten »chronischen Borreliose« schon länger eine Kontroverse zwischen Selbsthilfverbänden und der wissenschaftlichen Community. Hier spricht die wissenschaftliche Stimme – z. B. in den Leitlinien – einhellig von »unspezifischen Symptomen« wie Fatigue, muskuloskelettalen Schmerzen, kognitiven Störungen und von Depressivität, sieht keine Kausalität zur primären Infektion und ordnet der »chronischen Borreliose« das Adjektiv »vermeintlich« zu [46].

Nicht nur die sozialen Medien verbreiteten PACS massiv, es herrschte auch eine inflationäre Zahl an wissenschaftlichen Publikationen, die angesichts des ausgesetzten Peer Reviews oft ungeprüft auf Pre-Print-Servern hochgeladen wurden. Kritische Publikationen sprachen in diesem Zusammenhang bereits 2021 von einer zunehmenden »COVID-19-bezogenen akademischen Logorrhoe« als einer verdummenden Erscheinung, die medizinische Wissenschaftler befallen hätte [34]. Mit dem Label COVID wurden viele methodisch fragwürdige Studien publiziert, wovon sowohl die Autoren als auch die Journals (Zitiermetrik) profitierten; hier sprachen kritische Publikationen von einer »Covidisierung« der wissenschaftlichen Publikationspraxis und einer »Goldgräberstimmung« [64].

3 Fakten zu Long COVID

3.1 Symptomspektrum

Über 200 Symptome und Symptomcluster an allen Organsystemen des menschlichen Körpers wurden im

Zusammenhang mit PACS genannt. Die häufigsten neuropsychiatrischen Symptomen dabei waren

- Kopfschmerzen
- Konzentrationsstörungen (sog. »Brain Fog«)
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fatigue
- Geschmacks- und Geruchsverlust
- Muskel- / Gelenk- und Nervenschmerzen
- Schlafstörungen

Auf internistischem Gebiet dominieren Dyspnoe, Husten, autonome Störungen, Herz-/Kreislaufstörungen.

Die Vielzahl von Symptomen an praktisch allen Organsystemen wirft die Frage auf, ob ein einziger Pathomechanismus in der Lage sein kann, solche multiplen Dysfunktionen zu verursachen.

3.2 Epidemiologie

3.2.1 Gesamtprävalenz der PACS

Metaanalysen, die 2021 allein die Beschwerdebeschreibung ohne Kontrollgruppen erfassten, berichteten, dass ca. 50% der Hospitalisierten und 20% der nicht hospitalisierten COVID-19-Patienten mindestens ein Symptom von Long COVID entwickeln würden [35]. Allerdings zeigte sich bei der Gesamtzahl der Publikationen eine starke Heterogenität der Prävalenzahlen [28]. Mit der Zeit wurden die hohen Prävalenzzahlen in den meisten Publikationen deutlich nach unten korrigiert und lagen zuletzt bei 5–10% der Infizierten. Manche kritische Autoren aus der Epidemiologie sprechen gar von schweren methodischen Fehlern und Missverständnissen bei der Prävalenzerhebung und geben zum Teil Prozentzahlen im unteren einstelligen Bereich – zum Teil auch unter 1% an [23, 47, 55].

Die anfangs kommunizierten hohen Prävalenzen beruhten meist ausschließlich auf subjektiven Angaben der Betroffenen z. B. in internetbasierten Fragebögen ohne jegliche Symptomvalidierung, fokussierten ausschließlich auf einen zeitlichen Zusammenhang zur Infektion und führten keine Kontrollgruppen zur Abgrenzbarkeit der PACS vom »Grundrauschen« der Symptome ein [26]. Erst später (siehe 3.2.4.) wurde durch eingeführte Kontrollgruppen klar, dass sich bei unspezifischen PACS auch bei den Nicht-Infizierten hohe Prävalenzen fanden.

Insbesondere bei den subjektiven neuropsychiatrischen Symptomen zeigte sich über die Gesamtzahl der Publikationen eine extreme Heterogenität der Prävalenzen: So lag die Häufigkeit der Beschwerde »Fatigue« 12 und mehr Wochen nach einer COVID-Infektion in Metaanalysen zwischen 2% und 74% (Durchschnitt 32%), bei kognitiven Beeinträchtigungen zwischen 1% und 83% (Durchschnitt 22%), bei Muskelschmerzen zwischen 2% und 60% (Durchschnitt 18%) und bei Ganzkörperschmerzen zwischen 4% und 42% (Durchschnitt 7%) [6]. Auch andere subjektive Symptome zeigten solche deutlichen Diskrepanzen. Lediglich beim

Symptom der Riechstörung bestand eine geringe Heterogenität um durchschnittlich 10–15%. Damit stellt sich die Frage, warum bei einem unterstellten rein biologischen Krankheitsmechanismus bei den subjektiven unspezifischen Symptomen eine so starke Heterogenität herrschen sollte, während dies bei einem pathophysiologisch gut greifbaren und nachvollziehbaren Schädigungsmechanismus im olfaktorischen System so nicht der Fall ist (obwohl auch die Angabe einer Riechstörung primär subjektiv ist und nur selten durch Messungen wie geruchsevozierte Potenziale messbar objektiviert wird).

Die epidemiologischen Diskrepanzen zwischen subjektiven und objektiven Symptomen zeigte auch eine britische Längsschnittstudie vom Mai 2024 [29]. Beim Vergleich der PACS-Prävalenzen bei 6.405 Infizierten zeigte sich mit 14% eine deutliche höhere Rate subjektiver PACS im Vergleich zu 5,4% dokumentierter Symptome in den elektronischen Krankheitsakten. Selbst bei einer Beschränkung des Vergleichs auf Personen, die über eine lange PACS-Dauer berichteten, war dieser Anteil in den Akten mit 6,3% nur geringfügig höher. Die Autoren räumen zwar methodische Limitationen ihrer Studie ein (z.B. mangelnder Zugang der Betroffenen zum Medizinsystem), vermerken aber angesichts der deutlichen Diskrepanz eine unaufgeklärte epidemiologische Erklärungslücke der PACS.

3.2.2 Paradoxe Zusammenhang zwischen der Infektionsschwere und dem Ausmaß der PACS

Irritierend sind auch anfängliche epidemiologische Befunde, dass der Hospitalisierungsstatus entweder keinen Zusammenhang mit der PACS-Prävalenz zeigte [39] oder dass sogar schwere Akutverläufe von einer geringeren PACS-Last gefolgt wurden als leichte Verläufe. So waren beispielsweise im Kollektiv von 10.530 Infizierten die Prävalenzen einiger neuropsychiatrischer PACS bei den hospitalisierten – also schwerer erkrankten – Patienten niedriger als bei den nicht-hospitalisierten Patienten [45] (Abb. 2).

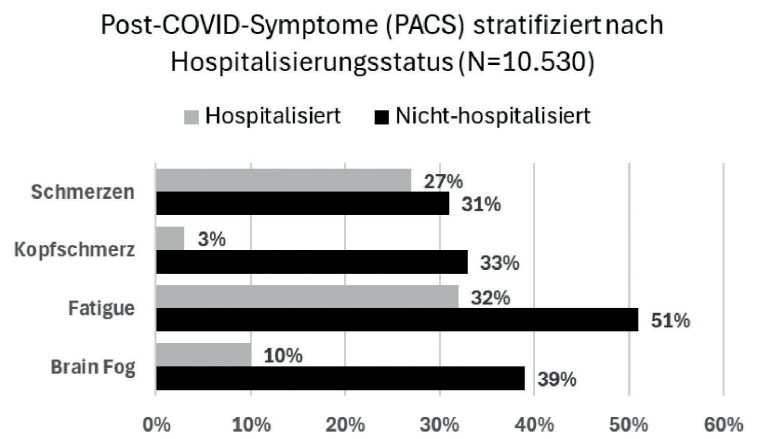


Abb. 2: Ausgewählte Prävalenzen von PACS bei initial hospitalisierten versus nicht-hospitalisierten Infizierten. Es zeigte sich z.B. beim Symptom »Brain Fog« eine fast 4-fach höhere Prävalenz bei den nicht-hospitalisierten und damit leichter Erkrankten als bei den Hospitalisierten [45].

Während sich auch in einigen anderen Studien solche paradoxen Zusammenhänge fanden, zeigten sich in späteren Erhebungen eher erwartungsgemäße Zusammenhänge, dass nämlich schwerere Akutverläufe auch mit höheren Symptomprävalenzen von PACS assoziiert waren [57]. Dies gilt mittlerweile als gesichert.

3.2.3 Zunahme der PACS-Beschwerden mit der Zeit

Studien zum Verlauf der Symptome zeigten ebenfalls überraschende Befunde, dass sich nämlich das eher »greifbare« organische Symptom Riechstörung im Laufe der Zeit zurückbildete, während die genannten unspezifischen Symptome eher zugenommen hatten [45] (Abb. 3).

Symptom »Fatigue« vs. »Anosmie«

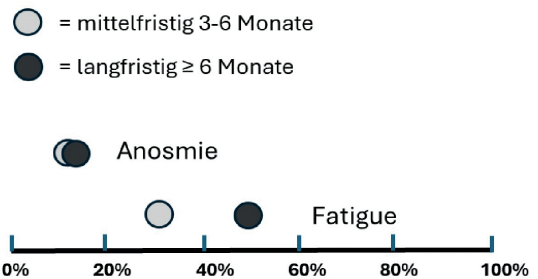


Abb. 3: Die Häufigkeit des Symptoms »Fatigue« nahm nach 6 Monaten weiter zu (von 31% auf 53%), während sie beim Symptom »Anosmie« mit ca. 10% gleich bleibt [45].

Eine vergleichbare Diskrepanz in der Entwicklung der Symptome zeigte auch die Studie von Huang et al. 2022 [25], bei der sich die Riechstörungen in allen Schweregrad-Gruppen über die Zeit (6 vs. 12 vs. 24 Monate) zurückbildeten, während unspezifische neuropsychiatrische Symptome wie beispielsweise »Fatigue« und »Schmerz« in allen Gruppen mit der Zeit noch anstiegen und paradoxerweise beim Schmerz der Anstieg im Laufe der Zeit bei den leicht Betroffenen deutlicher ausfiel als bei den schwer Betroffenen (Abb. 4).

Eine Diskrepanz zwischen objektiven Messungen und subjektivem Empfinden im Verlauf neuropsychiatrischer Symptome zeigte auch eine deutsche multizentrische Studie mit über 3000 Untersuchten, die unter anderem den Verlauf von kognitiven Störungen im »Montreal Cognitive Assessment« (MOCA) und von der Angabe »Fatigue« analysierte. Während sich die Testresultate bei den kognitiven Störungen im Durchschnitt signifikant besserten, nahmen die Mittelwerte für Fatigue signifikant zu [21]. Mittlerweile gilt ein Decrescendo der Symptome als Zeichen ihrer Validität.

3.2.4 PACS im Vergleich zwischen Infizierten und Kontrollgruppen

Um den Anteil des »Grundrauschens« der Symptommhäufigkeit bei unspezifischen Symptomen von der Gesamt-

zahl bei Infizierten abgrenzen zu können, ist es unerlässlich, eine Kontrollgruppe dem Kollektiv der Infizierten gegenüberzustellen. Bei solchen Gegenüberstellungen zeigte sich bereits 2021 auch bei Nicht-Infizierten ein hohes Ausmaß an jeweiligen unspezifischen Beschwerden [10].

Auch waren die Symptom-Häufigkeiten bei Beschäftigten im Krankenhaus bei den Infizierten gar nicht oder nur gering höher als bei der Gruppe der Nicht-Infizierten [53]. So belief sich die Rate an »Schwäche und Müdigkeit« bei den SARS-CoV-2-Antikörpertest-Negativen (also Nicht-Infizierten) auf 22,4% was keinen statistischen Unterschied zu den Seropositiven (also Infizierten) mit 25,0% darstellte. Bei Benommenheit (»Dizziness«) betragen die Raten 7,0% bzw. 9,6%. Genauso war dies auch beim Symptom »Dyspnoe« mit 0,5% vs. 0,4% (d.h. bei den Nicht-Infizierten numerisch sogar höher als bei den Infizierten) oder dem Symptom »Erschöpfung/Burnout« mit 23,6% vs. 25,0%. Demgegenüber zeigte sich bei der Riechstörung eine signifikant höhere Prävalenz bei den SARS-CoV-2-Infizierten mit 16,2% gegenüber 6,2%, was gut zu einer organischen Verursachung passt (Abb. 5).

Möglicherweise spielen negative Erwartungen nach einer COVID-19-Erkrankung eine Rolle bei der Entstehung unspezifischer neuropsychiatrischer Beschwerden. Darauf deuten einige Studien hin. Ein erhellendes Beispiel sind die Ergebnisse einer französischen Studie, die zeigte, dass nicht die Tatsache der Infektion selbst das Ausmaß von Folgesymptomen bestimmte, sondern sehr viel stärker die eigene subjektive Überzeugung, eine Infektion durchlaufen zu haben [38]. Die 26.823 Personen (mittleres Alter 50 Jahre) wurden zum einen nach ihrer Überzeugung stratifiziert, eine COVID-19-Infektion durchgemacht zu haben oder nicht und zum anderen nach dem Antikörperstatus gegen das SARS-CoV-2-Virus (negativ vs. positiv) als Beleg einer durchgemachten Infektion. Von den tatsächlich Infizierten wurde das Symptom »Fatigue« nur von 3,5% berichtet, wenn diese glaubten, nicht infiziert gewesen zu sein. Dagegen klagten 12,6% derer über Fatigue, die glaubten infiziert gewesen zu sein, obwohl sie gar keine Infektion durchlaufen hatten (Antikörper-negativ) (Tab. 1). Dies ist ein Indiz für einen Nocebo-Effekt.

Tab. 1: Ausgewählte PACS stratifiziert nach Antikörperstatus (negativ vs. positiv) und Glaube an eine Infektion (+ vs. -) [38]

Symptom	N	Antikörper-negativ		Antikörper-positiv	
		Glaube -	Glaube +	Glaube -	Glaube +
Kopfschmerz	360	1,3%	2,8%	1,3%	3,6%
Fatigue	766	2,5%	12,6%	3,5%	13,8%

Symptomverlauf über 6, 12 und 24 Monate stratifiziert nach initialer Symptomschwere

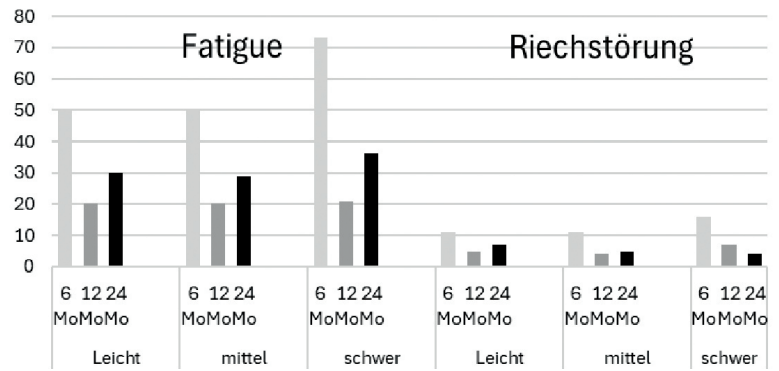


Abb. 4: Während die Häufigkeit der Riechstörung bei initial schwer betroffenen Infizierten über 12 und 24 Monate abnimmt (ganz rechts), steigt sie im Kontrast dazu beim Symptom »Fatigue« bei leicht Betroffenen nach einer vorübergehenden Abnahme nach 12 Monaten im weiteren Verlauf bis 24 Monaten wieder an [25].

Symptomhäufigkeit (%) bei Gesundheitspersonal nach Antikörperstatus gegen SARS-CoV-2

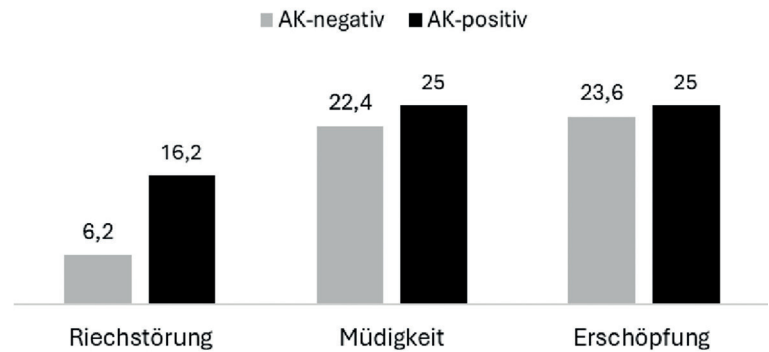


Abb. 5: Die Häufigkeiten von Müdigkeit und Erschöpfung bei Beschäftigten im Krankenhaus unterscheiden sich nicht zwischen Antikörper-Negativen und -Positiven. Demgegenüber zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Riechstörung [53].

3.2.5 PACS im Vergleich zu Folgen anderer Atemwegsinfektionen

Mehrere Studien konnten den in der Öffentlichkeit entstandenen (katastrophisierenden) Eindruck widerlegen, PACS – auch in der Verbindung mit ME/CFS – nähmen eine »pandemieartige« Sonderstellung ein. So zeigte sich, dass sich die Raten an postinfektiösen Beschwerden bzw. Symptomen nach einer COVID-Infektion nicht – oder kaum – von denen bei anderen Atemwegsinfektionen unterschieden. In einer Studie [57] mit 10.171 Untersuchten fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Prävalenzen bei vielen postinfektiösen Symptomen zwischen COVID-19-Erkrankten und Erkrankten mit anderen Atemwegsinfektionen. Zudem zeigte sich auch in der Kontrollgruppe von Nicht-Infizierten zum Teil in erheblichem Maß die gleichen Symptome als eine Art Grundrauschen, wengleich auch in geringerem

Prävalenz (%) von Fatigue nach COVID-19 und Influenza

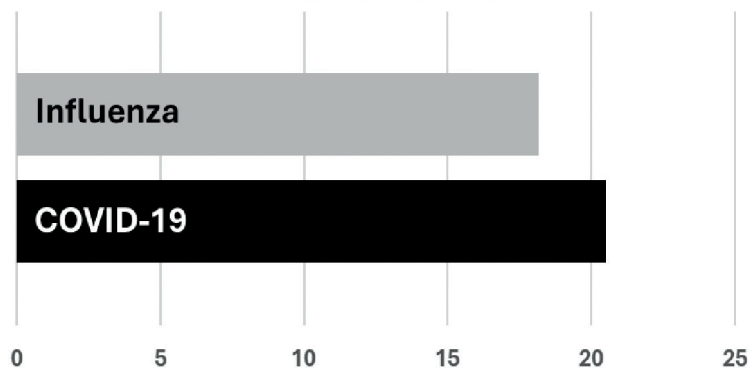


Abb. 6: Statistisch signifikante aber in Absolutzahlen geringe Erhöhung des Symptoms Fatigue nach COVID-19-Infektion im Vergleich zu Influenza-Infizierten [63]

Ausmaß. Beispielsweise wurde das Symptom »Muskelschmerz« von 54% der Nicht-Infizierten geklagt. Auch hier wies das Symptom der Anosmie eine gewisse »SARS-CoV-2-Organspezifität« auf: Hier lag die Rate je nach Infektionsschwere mit 9–40% deutlich höher als bei anderen Infektionen oder der Kontrollgruppe mit jeweils nur ca. 3%.

Diese offensichtlich nicht oder nur eingeschränkt gegebene Sonderstellung von COVID-19 zeigte sich auch bei einem Vergleich von PACS mit den Folgebeschwerden nach einer Influenza-Infektion. Es waren 81.280 COVID-19-Infizierte mit 10.985 Influenza-Infizierten untersucht worden [63]. Beim Symptom Fatigue betrug die kumulative Beschwerdeprävalenz nach 540 Tagen in der COVID-Gruppe 20,51% und bei saisonaler Influenza 18,17%. Der kleine Unterschied von 2,34% war zwar statistisch signifikant, zeigt aber angesichts des geringen numerischen Unterschieds auch, dass die Apostrophierung von PACS als einzigartige »Pandemie« oder »Tsunami« den epidemiologischen Daten widerspricht (Abb. 6).

Australische Autoren aus der Gesundheitsbehörde in Queensland um John Gerrard haben im April 2024 in einer Posterpräsentation anlässlich des Europäischen Kongresses für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) 2024 in Barcelona (Abstract P0327) gezeigt, dass sich die geklagten »Long-COVID-Symptome« zwischen den tatsächlich zuvor an SARS-CoV-2-Erkrankten und PCR-negativen Personen mit anderen Infektionen nicht unterschieden (3,0% versus 4,1%). Die Autoren plädieren daher dafür, den Begriff des Long-/Post-COVID-Syndroms völlig fallen zu lassen, da er eine kastrophisierende Außergewöhnlichkeit signalisieren würde, die den Betroffenen schade und ihre Beschwerden mit diesem »Label« fixieren würde (<https://www.theguardian.com/society/2024/mar/15/long-covid-symptoms-flu-cold>).

3.2.6 Risikofaktoren und Prädiktoren für das Auftreten von PACS

Neben der Schwere der Akutinfektion wurden auch andere Risikofaktoren für die Entwicklung von PACS identifiziert. Allen voran ist das weibliche Geschlecht mit einem 1,5- bis 2-fachen Risiko verbunden, wie auch ein mittleres Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Auch die medizinischen Prädiktoren für einen schwereren Verlauf der Akutinfektion wie Asthma, Adipositas, Diabetes und arterieller Hypertonus hatten eine prädiktive Assoziation mit dem Auftreten von PACS [54, 56]. Konsistent wurden vorherige psychische Erkrankungen bzw. Belastungen (Depression, Ängstlichkeit, COVID-19-Befürchtungen, Stress und Einsamkeit als Risikofaktoren mit einer Erhöhung des PACS-Risikos um 30–60% nachgewiesen [4, 60]. Als protektiv bis zu einer etwa 50% reduzierten Prävalenz von PACS erwiesen sich unter anderem der positive Impfstatus und spätere Virusvarianten wie Omicron im Vergleich zu den Alpha- und Delta-Varianten [1, 61].

3.2.7 Fazit aus den epidemiologischen Daten:

Sowohl die Heterogenität der epidemiologischen Daten als auch Charakteristika der unspezifischen neuropsychiatrischen PACS werfen Fragen auf, wieweit sich diese mit einem »rein« organischen Krankheitsmechanismus erklären lassen. Interessanterweise zeigt das Symptom der Anosmie in fast allen diesen Aspekten erwartungsgemäße Charakteristika. Zwar macht die im Mai 2024 aktualisierte S1-Leitlinie zu »Post-COVID« auf diese Heterogenitäten und Inkonsistenzen aufmerksam, interpretiert diese allerdings nicht [30].

3.3 Klinische, morphologische Korrelate, Biomarker und Pathomechanismen

3.3.1 Klinisch-neurologische und morphologische Korrelate

Klinisch neurologisch:

In mehreren Untersuchungen ließen sich im Kollektiv von PACS-Betroffenen weder klinisch-neurologische, liquor-diagnostische oder metabolische Auffälligkeiten oder Besonderheiten nachweisen [15, 36, 52]. Allerdings wurden in den Kollektiven bezeichnenderweise immer wieder definierte neurologische Erkrankungen aufgedeckt, die zuvor aufgrund ihrer zeitlichen Assoziation zu einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion als »Post-COVID«-Symptom etikettiert worden waren. Dies entspricht auch den Erfahrungen des Autors, der unter den als »Long COVID« präsentierten Konstellationen unter anderem die Erkrankungen Parkinson, Multiple Sklerose, Restless-Legs-Syndrom und Karpaltunnel-Syndrom als Erklärung für die Beschwerden diagnostizieren konnte.

Bildgebung:

Wiederholt haben Forscher Befunde in der Bildgebung als Beweis für die »Organizität« der PACS vorgelegt. Tatsächlich finden sich dort nach einer COVID-Erkrankung Auffälligkeiten. Einige Studien haben jedoch methodische Schwächen und die Bedeutung der Auffälligkeiten bleibt unklar. Eine Studie, die MRTs vor und nach der SARS-CoV-2-Infektion sowohl bei Infizierten als auch bei Nicht-Infizierten aus der UK-Biobank verglich, fand bei den Infizierten unter anderem eine signifikant stärkere Abnahme der Dicke der grauen Substanz und eine deutlichere Verringerung des Gehirnvolumens, was auch mit einer Abnahme kognitiver Leistungen verbunden war. Allerdings waren zum Teil auch in der Kontrollgruppe unerwartet ausgeprägte Veränderungen zu beobachten [12]. In funktionellen Bildgebungsuntersuchungen zeigten sich etwa im 18FDG PET nach der Infektion ein frontoparietaler Hypometabolismus [24], in fMRTs in unterschiedlichen Hirnregionen sowohl Hypo- als auch Hyperkonnektivitäten [8, 11]. Schwierig ist die Interpretation der Bildgebungsbefunde bezogen auf die Ätiologie und Kausalität der PACS-Veränderungen; so ist beispielsweise der Post-COVID-assoziierte Hypometabolismus frontoparietaler Regionen auch bei Depressionen zu beobachten. Es ist trotz aller Kontroversen sicher unbestritten, dass die neuropsychiatrischen PCAS im Gehirn generiert werden und damit in jedem Fall Auffälligkeiten zu erwarten sind; die Frage von Ursache und Wirkung ist damit oft nicht hinreichend beantwortet.

3.3.2 Biomarker

Immer wieder wurden in der Subgruppe der PACS-Betroffenen einzelne Biomarker bzw. Muster oder immunologische Auffälligkeiten (»fingerprints«) identifiziert. Unbeantwortet bleibt indes die Frage, welche spezifische Rolle sie bei der Entwicklung von PACS spielen. Dies gilt auch für den Nachweis von antineuronalen Antikörpern im Liquor bei der Hälfte von PACS-Betroffenen [17] oder serologische immunologische Befunde, die sowohl Zeichen der Immunstimulation als auch -suppression zeigten [2]. Eine Studie vom Juni 2024 mit fast 4.000 Personen konnte keinerlei Zusammenhänge zwischen dem Antikörper-Status und dem Ausmaß von PACS finden [3]; bei positivem Virus-RNA-Befund (PCR) in Verbindung mit einer positiven Serologie bestand nur ein geringer Unterschied im Vergleich zu Personen, die weder einen positiven Antikörper- noch RNA-Befund hatten. Die Prävalenzen betragen für Fatigue: AK+/RNA+: 31,1%, AK-/RNA+: 31,8%, AK-/RNA-: 24,3%. Bemerkenswert ist auch hier die hohe Symptomlast bei Nicht-Infizierten und die Frage, ob der AK-Status nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit bezüglich einer vorausgehenden Infektion hat. Messungen der Neurofilament-Leichtketten als Marker einer möglichen Neurodestruktion brachten keine einheitlichen Ergebnisse [9].

3.3.3 Diskutierte Pathomechanismen

Im Rahmen der teilweise geringen Qualität der Publikationen zu PACS wurden auch absurde Hypothesen zu deren Verursachung veröffentlicht, so beispielsweise die Idee, es handele sich um eine viral verursachte Abflussstörung des glymphatischen Systems des Gehirns, was mit einer Liquordrainage zu beheben sei [62].

Letztlich ist die Pathophysiologie der PACS bislang nicht geklärt. Auch im Zusammenhang mit Befunden bei den Biomarkern sind folgende Hypothesen grundsätzlich plausibel und diskussionswürdig:

- Persistenz des Virus bzw. von Viruspartikeln
- Dysregulationen des Immunsystems: Autoimmunreaktionen, pro- und antiinflammatorische Immunvorgänge, Aktivierung des Komplementsystems
- Schädigung des Endothels und Mikrothrombenbildung
- Mitochondriale oder andere metabolische Dysfunktionen

Letztendlich konnte bislang keine der Hypothesen als valide bestätigt werden, auch wenn einzelne Biomarker (s.o.) immer wieder als auffällig identifiziert wurden. Methodisch wünschenswert für valide Aussagen aus den Studien wäre die Stratifizierung in vier Gruppen: (1) Personen mit anhaltenden PACS, (2) Personen, die sich von PACS erholt hatten, (3) Infizierte ohne PACS und (4) Nicht-Infizierte.

Einige Studien haben diese Gruppierung vollzogen; die Problematik besteht aber darin, dass die identifizierten Mittelwert-Unterschiede zwischen den Gruppen zwar teilweise signifikant waren, aber doch sehr starke Überlappungsbereiche für die Einzelwerte zwischen den Gruppen bestehen, was an einer diskriminierenden Bedeutung des Parameters zweifeln lässt und damit den Beleg einer »exklusiven« biologischen Kausalität eines solchen Parameters kaum erbringen kann. Ein solches Dilemma findet sich beispielsweise in den Untersuchungen zur Komplementdysregulation mit einer Thromboinflammation [7].

4 PACS und ME/CFS

Es soll hier nur kurz auf das sogenannte Syndrom einer »Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue-Syndrom« eingegangen werden. Mehrfach wurde kritisch sowohl auf die pathophysiologisch vage Begrifflichkeit und die Kontroversen bei der Definition des Krankheitsbegriffs bereits lange vor der COVID-Pandemie hingewiesen [33, 37]. Sehr schnell wurden die neuropsychiatrischen PACS angesichts der Überschneidung entsprechender Symptome an das ME/CFS »angedockt«, und die Betroffenen hatten damit eine »Heimat« in einer zwar ätiologisch umstrittenen, aber syndromal weithin anerkannten Krankheitsentität (z.B. NICE-Gui-



Abb. 7: Profilbilder (retuschiert) von Betroffenen auf Twitter/X als Zeichen der Identifizierung mit der Symptomkonstellation.

delines) gefunden. Damit wurde auch ein »Dogma« der ME/CSF-Protagonisten auf PACS übertragen, in dem eine wie auch immer geartete »psychosoziale« Verursachung oder zumindest Verursachungskomponente strikt abgelehnt wurde, auch wenn diese von anderer Seite als beachtenswert reklamiert wurden [37]. Die Ablehnung psychosozialer Mechanismen allerdings bedeutet einen Bruch mit der Tradition des »bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells«. Mittlerweile sind die Phänomene der PACS auch bei der Reklamierung eines sogenannten »Post-Vac-Syndroms« zu beobachten, wo nach den Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts ca. 50% aller weltweit registrierten Verdachtsfälle aus Deutschland stammen. Auf den Profilbildern von PACS-Betroffenen finden sich Kombinationen von PACS mit ME/CFS und Post-Vac als Signal einer hohen Betroffenen-Identifizierung mit der jeweiligen Erkrankungskombination (Abb. 7).

5 Das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell

Auch wenn Einzelheiten des von Engel 1977 [13] vorgeschlagenen Krankheitsmodells immer wieder kritisch diskutiert werden, so hat sich der Kern des Konzepts doch weitreichend etabliert. Das Modell findet auch Anwendung auf das konkrete Krankheitsverständnis bei funktionellen Körperbeschwerden. Die Störungsmodelle gehen von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der biologische, psychologische und soziokulturelle Faktoren prädisponierend, auslösend und aufrechterhaltend ineinandergreifen [48] (s. Abb. 8).

Es überrascht und irritiert, dass gerade bei ME/CFS und damit auch generell für PACS eine apodiktische Ausblendung der bio-psycho-sozialen Faktoren stattfindet. So formuliert etwa Carmen Scheibenbogen apodiktisch, psychosomatische Erklärungen seien »komplett obsolet« und seien diesbezüglich fehldiagnostiziert.

Diese »radikale« Position ist auch deshalb schwer zu verstehen, weil die wissenschaftlichen Statements und Leitlinien bei vielen anderen unspezifischen und subjektiven Syndromen und Symptomen durchaus am bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell festhalten. So

heißt es etwa in der Leitlinie zur Schmerzbeurteilung »Chronische Schmerzen sind multifaktoriell bedingt und biologische, psychologische sowie soziale Faktoren tragen zum Schmerzerleben bei«.

Beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), dessen Präsentation zwar auch irritierend sein kann (minimale Traumata führen zu schwerer zentraler autonomer Dysregulation) existiert ein besser als bei PACS begründetes pathophysiologisch-biologisches Konzept. Und dennoch wird klar auf ein komplexes Wechselspiel zwischen physiologischen Stimuli, Erwartungen, Lernen und Aufmerksamkeit abgehoben, das mit bio-psycho-sozialen prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Einflüssen einhergeht. Das Verständnis des Syndroms erfordere eine »Ganzhirn-Perspektive«, aus der klar hervorgehe, dass bei den zerebralen Prozessen, die zu Symptomen führen eine holistische Betrachtung erfolgen müsse [43]. Dieses Konzept impliziert eine Abkehr von der monistischen psychoanalytisch geprägten Auffassung von einer Konversionsstörung als somatischer Ausdruck psychischer Konflikte.

6 Therapie der PACS

6.1 Kausale Therapien

Angeht es um die nicht ausreichend verstandenen Pathomechanismen der PACS mangelt es bislang an kausalen Therapien. Unter dem Verdacht einer plausiblen immunologischen Verursachung werden entsprechende immunmodulierende Therapien vorgeschlagen, allen voran unterschiedliche Formen der Plasmapherese (z. B. H.E.L.P.-Apherese = Heparin induzierte extrakorporale Lipoprotein/Fibrinogen Präzipitation). Diese wurden öffentlich prominent propagiert z. B. von Dr. Eckart von Hirschhausen, obwohl bislang keine positive Wirkung nachgewiesen werden konnte [16, 49]. Ein anderer »Hoffnungsträger« bei den Betroffenen ist das Präparat BC007, ein Aptamer, das Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) binden soll, weil diese

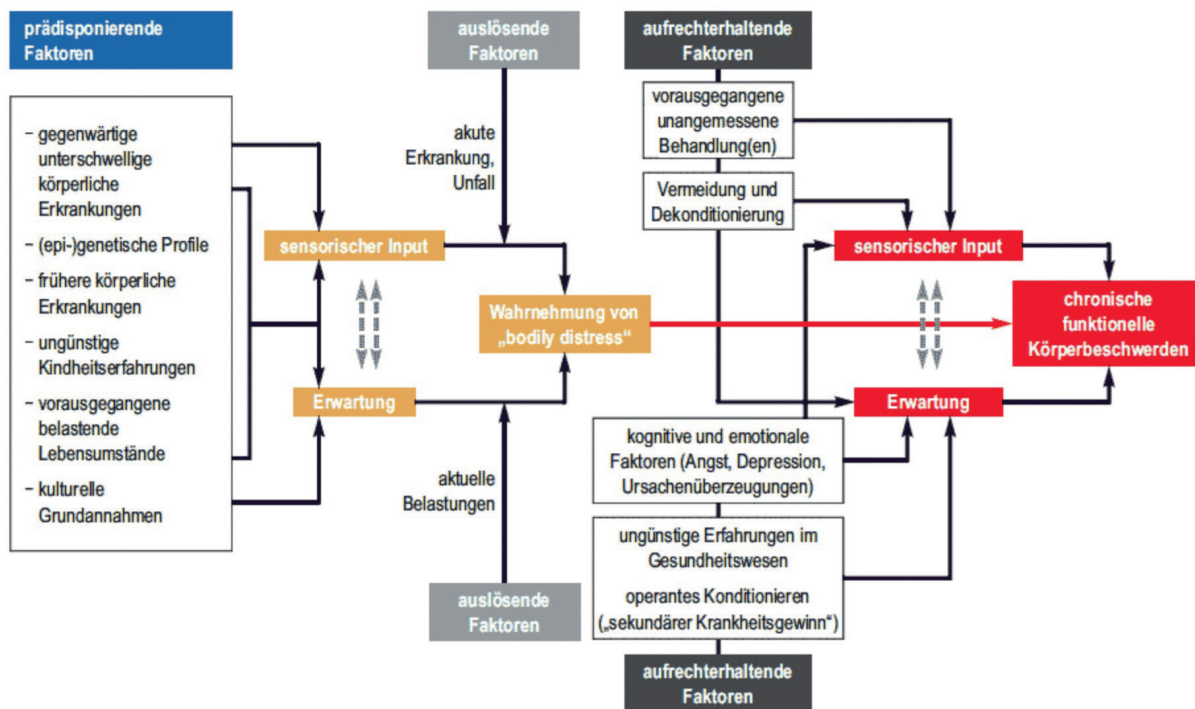


Abb. 8: Darstellung des komplexen »psychosomatischen« Wechselspiels zwischen organischen und psychischen Faktoren als Prädispositionen, Trigger und aufrechterhaltender Wirkung [48]

für verantwortlich für PACS gehalten werden [59]. Bereits nach einem einzigen Patienten, dem es nach der Verabreichung besser ging, wurde hier vollmundig verkündet, dass ein »Durchbruch« in der PACS-Therapie gelungen sei. Im Moment laufen Phase-II-Studien.

Angesichts der verzweifelten Lage der Betroffenen blüht der Markt für unseriöse Diagnostik- und Therapieangebote: Labore bieten ominöse Antikörper-Assays auf Selbstzahlerbasis an und zahlreiche Pulver mit Antioxidantien usw. als Nahrungsergänzungsmittel werden im Internet beworben. Sogar eine mobile Sauerstoff-Überdruck-Kabine wird den PACS-Betroffenen im Internet angeboten. Angesichts der zu erwartenden Placeborate jedweder Therapie von 20 – 30 % mangelt es auch nicht an individuellen Erfolgsberichten über diese unseriösen Therapien im Bereich der sozialen Medien. Teilweise werden Crowd-Funding-Aktionen gestartet, bei denen für die Durchführung von Plasmaphereseverfahren gesammelt wird, die auch von Ärzten unkritisch angeboten werden, obwohl die entsprechenden Fachgesellschaften klar davon abraten und auch bislang keine positiven Ergebnisse vorliegen.

6.2 Symptomatische Therapien

Letztendlich gelten die Grundsätze eines an der führenden Symptompalette orientierten patientenzentrierten multimodalen interdisziplinären Rehabilitationsansatzes, wie er in der S1-Leitlinie zu Post-COVID bzw. der S2k-

Leitlinie zur COVID-19 (Früh-)Rehabilitation publiziert ist [30, 42]. Ein Problem der Rehabilitation von PACS ist das von ME/CFS übernommene Diktum der »Anstrengungsintoleranz« (Post-Exertional-Malaise, PEM), das den klassischen Regeln der Rehabilitation und neuronaler Plastizität zuwiderläuft. Gewarnt wird von den Vertretern des PEM-Konzepts vor einer Übungsintensität, die sich den Belastungsgrenzen nähert, weil es dann zu dramatischen Rückfällen (»Crashes«) käme. Inwieweit diese Verängstigung der Betroffenen zur Chronifizierung der Symptome beiträgt, ist nicht schlüssig wissenschaftlich untersucht. Propagiert wird das sogenannte »Pacing«, bei dem die Betroffenen ihre Belastungsgrenzen nicht überschreiten sollten. Dies impliziert eine potentielle Abwärtsspirale und Invalidisierungskaskade, die einem Herauskommen »aus der Misere« entgegensteht.

Die wissenschaftliche Datenlage lässt hier durchaus einen kritischen Blick zu: Die Autoren einer Analyse einer postinfektiösen ME/CSF-Kohorte [58] schlussfolgerten aus ihren Daten unter anderem, dass es ein bei den kognitiven und körperlichen Beschwerden ein charakteristisches Merkmal gewesen sei, eher eine veränderte Anstrengungspräferenz gezeigt zu haben als eine »echte« körperliche oder zentrale Fatigue, die auf eine Dysfunktion von Hirnleistungen zurückzuführen sei. Dies zeigte sich unter anderem dadurch, dass bei unterschiedlichen Aufgaben von den ME/CFS-Personen immer geringere Anforderungen gewählt wurden als von den Kontrollpersonen – quasi eine vorausseilende Herunterregulierung

der Anstrengungsbereitschaft – während bei der realen Testung der Handkraft kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu finden waren, wobei aber gleichzeitig über Kraftlosigkeit geklagt worden war.

Immer mehr Studien zeigen obendrein, dass das Diktum der »Unüberwindbarkeit« der PEM widerlegbar ist. Sowohl mit kognitiver Verhaltenstherapie [31] als auch durch Übungen mit Anstrengungsanforderungen [27] ist es erfolgreich gelungen, die vermeintlich bremsende PEM zu überwinden.

In seinem Kommentar zur letzteren Studie schreibt der Kommentator [32], dass Anstrengung in der Therapie der Fatigue/PEM nicht schade und schlägt vor, diese Behauptung – auch in den Leitlinien – zu revidieren. Wörtlich schreibt er: *»Angesichts der Tatsache, dass körperliche Anstrengung im Allgemeinen gut vertragen wurde, müssen die Leitlinien, die vor körperlicher Betätigung in solchen Gruppen warnen, möglicherweise überarbeitet werden.«*

Was die negativen Folgen der apodiktischen Botschaften aus dem ME/CFS-Bereich für den Einzelnen anlangt, hat sich hierzu in einem Blog im British Medical Journal Prof. Paul Garner, 67 Jahre, Epidemiologe und Tropenmediziner, geäußert, der an schweren PACS erkrankt war [18].

»Ich erfüllte die kanadischen Konsenskriterien für CFS/ME. Sieben Monate nach dem ersten COVID-19 wurde ich an einen CFS/ME-Spezialisten überwiesen. Die ME-Gemeinschaft schickte mir unaufgefordert E-Mails über die Deaktivierung von Mastzellen und biologische Ursachen meiner Krankheit und riet mir, mich auszuruhen.

Ich wusste, dass die Symptome real waren, aber irgendwie fühlten sich diese rein biomedizinischen Erklärungen falsch an Ich wurde mit einem Doktoranden der Psychologie aus Norwegen in Kontakt gebracht, der sich vor Jahren von einem postviralen Erschöpfungssyndrom (CFS/ME) vollständig erholt hatte und mir anbot, seine Genesungsgeschichte zu erzählen ...

Ich wurde gefragt: »Sind Sie offen für die Vorstellung, dass Sie mit Ihrem Bewusstsein Einfluss auf Ihre Symptome nehmen können?« ...

Dies öffnete die Tür, die zu meiner Genesung führte ... Ich hörte auf, meine Symptome ständig zu überwachen. Ich vermied es, Geschichten über Krankheiten zu lesen und über Symptome, Forschung oder Behandlungen zu diskutieren, indem ich mich aus den Facebook-Gruppen mit anderen Patienten zurückzog. Ich verbrachte Zeit damit, Freude, Glück, Humor und Lachen zu suchen, und überwand meine Angst vor Bewegung. Ich begann langsam mit einer abgestuften körperlichen Betätigung auf dem Fahrrad. Innerhalb von zwei Wochen überraschte ich mich selbst mit einer Stunde Military Fitness Training im Sefton Park mit meinen Freunden ... Ich habe das

Gefühl, dass ich in den Lauf der ME/CFS-Kanone geschaut und sie entschärft habe. Ich glaube, dass wir, wie Pawlow gezeigt hat, unwissentlich die dysfunktionalen autonomen Bahnen im Gehirn verstärken können, die von einem längst verschwundenen Virus angelegt wurden.«

Der betroffene Wissenschaftler Paul Garner engagiert sich mittlerweile – von PACS genesen – für die Überwindung der einseitigen Postulate des PC-Syndroms und für die Berücksichtigung psychosozialer Ursachen jenseits der Infektion.

7 Gespaltene Gesellschaft bei PACS – »Psycho« als Diskreditierung

Es ist angesichts der aufgeregten und polarisierenden Debatten während der Pandemie selbst (Bedeutung der Infektion, Quarantänemaßnahmen, Impfeinstellung) nicht unerwartet, dass sich die gesellschaftliche Polarisierung zusammen mit den geschilderten Phänomenen und der Resonanzkammer der sozialen Medien auch auf die PACS-Debatte übertragen hat.

So hat sich die Diskussion möglicher psychosozialer Aspekte bei der Entstehung der PACS auf allen Ebenen kontrovers entwickelt. Was die Bedeutung psychischer Entstehungsmechanismen anlangt, besteht ein offensichtliches Missverständnis, was dies bedeutet. Jegliches Erwägen psychosozialer Mitwirkungsaspekte bei der Entstehung von PACS wird von den Betroffenen als Diskreditierung oder »Nicht-ernst-Nehmen« verstanden.

Dies wirft Fragen nach dem generellen Verständnis psychischer Krankheitsfaktoren auf. Illustriert werden kann das anhand der Sendung von Dr. Eckhardt von Hirschhausen »Die Pandemie der Unbehandelten« im ZDF. In einer seitens des Moderators von Hirschhausen unsachlichen Kontroverse vor laufender Kamera mit dem Neurologen Christoph Kleinschnitz sprach von Hirschhausen davon, dass er sich für »so eine Art von universitärer Medizin« schäme und bezeichnet die Position als »Arroganz dem Leid der Menschen gegenüber«. Hirschhausen begründete seine Ablehnung psychosomatischer Aspekte damit, dass sich die Betroffenen ihre Krankheit doch nicht nur »einbildeten« würden oder »einen an der Klatsche« hätten. Dies entspricht einer erstaunlichen Uminterpretation psychischer Mitwirkungsanteile innerhalb des bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells.

In der Echokammer der Medien schaukeln sich die konträren Positionen dann hoch. Die Reaktionen der »Post-COVID-Community« auf einen Artikel des Autors mit zwei Koautoren [14], der auf dieses Missverständnis hinweisen wollte, enthielten viele »pointierte« Kommentare, die im Blick auf die Autoren und positiven Reaktionen von Ärzten auf den Artikel von »Querdenkern, Nazis, Schwurbler, Kackärzte, perfiden Verleumdungen, grenzen-

loser Verachtung der Patienten, dümmlichen Argumenten, psychoesoterischen Luftschlössern usw.« sprachen.

Bereits in der Medizingeschichte gingen Infektions-erkrankungen mit gesellschaftlichen Reaktionen einher und spiegelten den jeweiligen Zeitgeist wider, wie z. B. bei den »psychovegetativen« Begleiterscheinungen im Umfeld der Tuberkulose (Neurasthenie). Auch bei bedrohlich erlebten Technologien traten erstaunliche »pandemische neuropsychiatrische Phänomene« auf, wie etwa bei der Radio- und Eisenbahnkrankheit [20]. Das Neue an der PACS-Kontroverse ist die enorme Verstärkung durch die sozialen Medien in einer gesellschaftlichen Stimmung, die Soziologen als »gesellschaftliche Erschöpfung« [19] bei gleichzeitiger Gereiztheit und Empörungsbereitschaft [44] bezeichnen. Es wird auch von einer »mütenden« Gesellschaft gesprochen – einer Mischung aus Müdigkeit und Wut.

Diese Situation stellt auch generelle Fragen an die Beteiligung von Patientinnen und Patienten an der Erstellung wissenschaftlicher Leitlinien. Gerade bei umstrittenen Themen kommt dadurch eine Polarisierung auf, die die empirische Medizin teilweise konterkariert. Bei den Leitlinien zur Neuroborreliose endete diese Kontroverse 2017/2018 in einer Klage der Selbsthilfe-Organisationen gegen die Leitlinien. Eine zunächst ausgesprochene einstweilige Verfügung gegen die wissenschaftliche Leitlinie wurde schließlich vom Landgericht Berlin aufgehoben (Az.: 19 O 349/17). Leider ist auch dies ein Abbild einer gesellschaftlichen Situation, die ein angemessenes Maß an Ambiguitätstoleranz vermissen lässt.

8 Zusammenfassung und Fazit

- Anhaltende »multisystemische« Beschwerden nach SARS-CoV-2 – auch »zerebrale« – sind nicht überraschend; ihre teilweise irritierend heterogene Epidemiologie und Charakteristika hingegen schon.
- Die diskutierten rein organischen Pathomechanismen sind im Moment nicht verifiziert. Ihre weitere Erforschung ist zwingend notwendig. Dabei sollte das »COVID-assoziierte« Sensationsgebaren unterbleiben und eine kritische Distanz zum Druck von Selbsthilfeorganisationen gewahrt werden.
- Allerdings können psychische Faktoren als Prädiktoren, Trigger und perseverierende Faktoren wirken. Es gibt keinen rationalen Grund, das allgemein akzeptierte bio-psycho-soziale Krankheitsmodell bei den PACS aufzugeben und den psychosozialen Anteil innerhalb dieses Konzepts zu skotomisieren und zu verbannen.
- Aus vernünftigen Gründen ist – wie bei allen anderen Erkrankungen auch – ein Kontinuum zwischen biologischen und psychosozialen Ursachen bei den PACS zu erwarten. Dies schließt eindeutige Ursachen an den Polen – also rein biologische und rein psychosomatische – ein.
- Auch die psychosomatische Forschung sollte empirische Ergebnisse zu den PACS vorlegen.

Neurol Rehabil 2024; 30(4): 225–236 | <https://doi.org/10.14624/NR2404007> | © Hippocampus Verlag 2024

The Long COVID pandemic: facts, controversies, disease concepts and society

F. Erbguth

Abstract

Epidemiological data on the post-acute consequences of COVID-19 show great heterogeneity in (1) the prevalence, (2) the association of individual symptoms with the severity of the acute illness and (3) the course of the symptoms. In contrast to acute infection, non-specific neuropsychiatric symptoms such as fatigue, headaches, brain fog and pain dominate in post-Covid cases. Although a purely »organic« cause of the syndrome has not yet been proven, there is a fierce controversy as to the extent to which psychogenic mechanisms should also be taken into account. Proponents of the exclusively organic causation categorically reject any psychosomatic consideration. This represents a rejection of the tried and tested bio-psycho-social disease model. The link with the syndrome of »myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome« exacerbates the controversy, the intensity of which is also fueled by the (social) media. What is needed is a scientifically sound discourse on the causes of post-Covid symptoms that takes into account the fact that the archaic separation of »soma versus psyche« is obsolete when brain functions are impaired. Such an approach should also help to ensure that those affected no longer experience the consideration of psychological mechanisms as a »cerebral software disorder« as discrediting.

Keywords: Post-COVID, post-acute SARS-CoV-2 consequences, disease concepts, bio-psycho-social disease model

- Nötig ist ein empathisches »Ernst-Nehmen« der Betroffenen bei gleichzeitiger Bestärkung – bei offener Kommunikation der »mental-psychischen« Faktoren als »organischem« Produkt des Gehirns (Hardware- und Software-Interaktion).
- Es sollte mit Sensibilität darauf geachtet werden, dass Maßnahmen unterbleiben, die die Perpetuierung der PACS fördern.

Literatur

1. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022; 399(10343): 2263–4
2. Augustin M, Heyn F, Ullrich S et al. Immunological fingerprint in coronavirus disease-19 convalescents with and without post-COVID syndrome. *Front Med* 2023; 10: 1129288. doi: 10.3389/fmed.2023.1129288.
3. Binswanger IA, Palmer-Toy DE, Barrow JC et al. Assessing the association between antibody status and symptoms of long COVID: A multisite study. *PLoS One* 2024; 19(6): e0304262
4. Bottemanne H, Gouraud C, Hulot JS et al. Do Anxiety and Depression Predict Persistent Physical Symptoms After a Severe COVID-19 Episode? A Prospective Study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 757685.
5. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426
6. Ceban F, Ling S, Lui LMW et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022; 101: 93–135
7. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science* 2024; 383(6680): eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942
8. Chang L, Ryan MC, Liang H et al. Changes in Brain Activation Patterns During Working Memory Tasks in People With Post-COVID Condition and Persistent Neuropsychiatric Symptoms. *Neurology* 2023; 100(23): e2409–e2423
9. Comeau D, Martin M, Robichaud GA et al. Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19: which liquid biomarker should we use? *Front Neurol* 2023; 14: 1233192
10. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019

11. Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain* 2023; 146: 2142–52
12. Douaou G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022; 604: 697–707
13. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196: 129–36
14. Erbguth F, Förstl H, Kleinschnitz C. Long COVID und die Psycho-Ecke: Wiedergeburt eines reduktionistischen Krankheitsverständnisses. *Dtsch Arztebl* 2023; 120: A 563–5
15. Fleischer M, Szezanowski F, Tovar M et al. Post-COVID-19 Syndrome is Rarely Associated with Damage of the Nervous System: Findings from a Prospective Observational Cohort Study in 171 Patients. *Neurol Ther* 2022; 11: 1637–57
16. Fox T, Hunt BJ, Ariens RAS et al. Plasmapheresis to remove amyloid fibrin(ogen) particles for treating the post COVID 19 condition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 7. Art. No.: CD015775. DOI: 10.1002/14651858.CD015775. Accessed 28 June 2024.
17. Franke C, Boesl F, Goereci Y et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun* 2023; 109: 139–43
18. Garner P. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/25/paul-garner-on-his-recovery-from-long-covid/>
19. Grünewald S. Die erschöpfte Gesellschaft. Campus-Verlag 2013.
20. Hanauer W. Kuriositäten: Radio- und Eisenbahnkrankheiten. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A-1568
21. Hartung TJ, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I et al. NAPKON Study Group. Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19: a prospective, longitudinal, population-based study. *EclinicalMedicine*. 2024 Feb 3; 69: 102456
22. Henningsen P. Long Covid und die Psychosomatik: Cancel Culture in der Medizin. *Süddeutsche Zeitung*, 21.02.2023.
23. Høeg TB, Ladhani S, Prasad V. How methodological pitfalls have created widespread misunderstanding about long COVID. *BMJ Evid Based Med* 2024; 29: 142–6
24. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021; 144: 1263–76
25. Huang L, Li X, Gu X et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 863–76
26. Jaywant A, Gunning FM, Oberlin LE et al. Cognitive Symptoms of Post-COVID-19 Condition and Daily Functioning. *JAMA Netw Open* 2024 Feb 5; 7(2): e2356098
27. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 2022; 32: 1791–801
28. Kerzhner O, Berla E, Har-Even M et al. Consistency of inconsistency in long-COVID-19 pain symptoms persistency: A systematic review and meta-analysis. *Pain Pract* 2024; 24: 120–59
29. Knuppel A, Boyd A, Macleod J et al. The long COVID evidence gap in England. *Lancet* 2024, May 07, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00744-X
30. Kocuzilla AR, Ankermann T, Behrends U et al. S1-Leitlinie »Long/Post-Covid« (AWMF)
31. Kuut TA, Müller F, Csorba I et al. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue Following Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2023; 77: 687–95
32. Ladlow P, Bennett AN, O'Sullivan O. Exercise Therapy for Post-COVID-19 Condition-Does No Harm. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1; 7(4): e246959 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6959. PMID: 38573640.
33. Lang CJG. Fragwürdiges Akronym. *Nervenarzt* 2023; 94: 734–5
34. Looi JC, Anderson K. COVID-19 isolated-academic logorrhoea: an emergent debilitating disorder afflicting medical academics. *Australas Psychiatry*. 2021 Feb; 29(1): 104–5
35. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9; 11(1): 16144
36. Ludwig B, Deckert M, Krajnc N et al. Reported neurological symptoms after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection: A systematic diagnostic approach. *Eur J Neurol* 2023; 30: 2713–25
37. Ludwig B, Olbert E, Trimmel K et al. Myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Fatigue-Syndrom: eine Übersicht zur aktuellen Evidenz. *Nervenarzt* 2023; 94: 725–33
38. Matta J, Wiernik E, Robineau O et al. 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(1): 19–25.
39. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2022 Dec 1; 55: 101762
40. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *NEJM* 2012; 369: 1306–16
41. Perego E. Dr. Elisa Perego. @elisaperego78 vom 20.05.2020.
42. Platz T, Abel U, Behrends U et al. S2k-LL COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation. In: Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR) (Hrsg.): Leitlinien für die Neurorehabilitation. 4.0 (3. Update)/1. Dezember 2023. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-008.html Zugriff am 28.06.2024
43. Popkirov S, Hoeritzauer I, Colvin L et al. Complex regional pain syndrome and functional neurological disorders – time for reconciliation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(5): 608–14
44. Pörksen B. Die große Gereiztheit: Wege aus der kollektiven Erregung. Hanser-Verlag 2018.
45. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022; 434: 120162
46. Rauer S, Kastenbauer S. et al. Neuroborreliose, S3-Leitlinie, 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 28.06.2024)
47. Reme BA, Gjesvik J, Magnusson K. Predictors of the post-COVID condition following mild SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2023 Sep 20; 14(1): 5839
48. Roenneberg C, Sattel H, Schaefer R et al. Functional Somatic Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 553–60.
49. Ruhe J, Giszas B, Schlosser M et al. Immune adsorption for the treatment of fatigue-dominant long-/post-COVID syndrome—a case series of standardized individual experimental therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0073
50. Scheibenbogen C, Renz-Polster H, Hohberger B. et al. Post COVID und Post-Vakzin-Syndrom: Die Pandemie nach der Pandemie. *Dtsch Arztebl* 2023; 120(13): A-566 / B-48
51. Schomerus G. Einstellungen zu Long Covid: Polemiken helfen da nicht. *taz*, 03.01.2024
52. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR et al. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. *Ann Intern Med* 2022; 175: 969–79
53. Strahm C, Seneghini M, Güsewell S et al. Symptoms Compatible With Long Coronavirus Disease (COVID) in Healthcare Workers With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection-Results of a Prospective Multicenter Cohort. *Clin Infect Dis* 2022; 75: e1011–19
54. Subramanian A, Niranthakumar K, Hughes S et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022; 28: 1706–14
55. Thompson EJ, Williams DM, Walker A et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0
56. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 566–80
57. Vivaldi G, Pfeffer PE, Talaei M et al. Long-term symptom profiles after COVID-19 vs other acute respiratory infections: an analysis of data from the COVIDENCE UK study. *EclinicalMedicine*. 2023; 65: 102251
58. Waliit B, Singh K, LaMunion SR et al. Center for Human Immunology, Autoimmunity, and Inflammation (CHI) Consortium; Nath A. Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nat Commun* 2024; 15(1): 907.
59. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100100
60. Wang S, Quan L, Chavarró JE et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 1081–91
61. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023; 41: 1783–90
62. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses* 2021; 146: 110469
63. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Long-term outcomes following hospital admission for COVID-19 versus seasonal influenza: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2024; 24: 239–55
64. Zheng X, Ni C. The significant yet short-term influence of research covidization on journal citation metrics. *J Assoc Inform Sci Technol* 2024; 03. July, doi: 10.1002/asi.24939; Epub

Interessenvermerk:

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Frank Erbguth
 Paracelsus Medizinische Universität Nürnberg
 Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für
 Neurowissenschaftliche Begutachtung (DGNB)
 Präsident der Deutschen Hirnstiftung
 Friedrichstraße 88 | 10117 Berlin
 frank.erbguth@pmu.ac.at