

# POSTAKUTE INFEKTIONSSYNDROME UND ERKRANKUNGEN

Kathryn Hoffmann

## Themen und Begriffe

- Definition
- Häufigkeit
- Symptome, Krankheitsbilder und Differenzialdiagnostik
- Post-Exertional Malaise (PEM)
- Mastzellüberaktivierungssyndrom (MCAS)
- Symptome der Dysfunktion des autonomen Nervensystems (inkl. POTS)
- weitere häufige Symptome
- ME/CFS
- Behandlung und Behandlungsversuche



## KLINISCHER FALL

**Variante A:** Patientin, weiblich, 41 Jahre alt, verheiratet, ein Kind, arbeitet als Physiotherapeutin in Vollzeit, keine Vorerkrankungen, keine Medikamente, keine Allergien bekannt, sportlich, normalgewichtig, kommt in die hausärztliche Ordination. Vor zwei Monaten hatte sie eine SARS-CoV-2-Infektion. Eine Woche nach dieser akuten Infektion, die sich wie ein respiratorischer Infekt präsentierte, fühlte sich die Patientin wieder relativ fit. Nur bei Anstrengung traten immer mal wieder ein seltsames Herzklopfen und trockener Husten auf, hin und wieder auch eine Tachypnoe beim Stiegensteigen, auch war die Patientin weiter vermehrt müde und schnell erschöpft. Einen Monat später dann plötzlich während der Arbeit nach der Mittagspause Herzrasen, Schwindelgefühl, Druck auf der Brust und Atemprobleme. Die Kolleg\*innen verständigten die Rettung und die Patientin wurde ins Krankenhaus gebracht. Ein durchgeführtes EKG sowie eine Herzechographie und ein Herzferment waren unauffällig, allerdings zeigte sich die Blutgasanalyse auffällig, und nachdem auch der D-Dimer-Wert erhöht war, wurde ein Thorax-CT durchgeführt. Im Thorax-CT wurden mehrere periphere Embolien beidseits festgestellt. Eine anschließende Duplexsonographie der Venen der unteren Extremitäten zeigte sich unauffällig. Die Patientin wurde antikoaguliert und zur weiteren leitlinien-gerechten Betreuung zurück in die hausärztliche Betreuung geschickt.

**Variante B 2:** Variante B: Patient, männlich, 41 Jahre alt, verheiratet, ein Kind, arbeitet als Physiotherapeut in Vollzeit, keine Vorerkrankungen, keine Medikamente, keine Allergien bekannt, sportlich, normalgewichtig, kommt in die hausärztliche Ordination. Vor zwei Monaten hatte er eine SARS-CoV-2-Infektion. Eine Woche nach dieser akuten Infektion, die sich wie ein respiratorischer Infekt präsentierte, fühlte sich der Patient wieder relativ fit. Nur bei Anstrengung traten immer mal wieder ein seltsames Herzklopfen und trockener Husten auf, hin und wieder auch eine Tachypnoe beim Stiegensteigen, auch war der Patient weiter vermehrt müde und schnell erschöpft. Einen Monat später dann plötzlich während der Arbeit nach der Mittagspause Herzrasen, Schwindelgefühl, Druck auf der Brust und Atemprobleme. Die Kolleg\*innen verständigten die Rettung und er wurde ins Krankenhaus gebracht. Dort waren alle erhobenen Befunde negativ (EKG, Herzecho, Labor, Blutgase) und der Patient wurde mit Verdacht auf Panikattacke wieder nach Hause geschickt. Seit diesem Ereignis immer wieder „Schwindelanfälle“ und „Herzklopfen/Herzrasen“ aus dem Nichts. Er gibt an, weiterhin sehr erschöpft zu sein. Zusätzlich auf einmal Juckreiz auf sein Duschgel, welches er eigentlich schon lange benutzt.

## 1. EINLEITUNG

Postakute Infektionssyndrome und Erkrankungen sind kein neues Phänomen, auch wenn sie durch die SARS-CoV-2-Pandemie vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt sind. Die möglichen unterschiedlichen Folgen nach einer akuten Infektion lassen sich am Beispiel SARS-CoV-2 gut beschreiben. SARS-CoV-2 kann, neben der akuten Erkrankung COVID-19, eine Reihe von Folgen im menschlichen Körper nach sich ziehen. Ein Überbegriff für all diese Folgeschäden ist Long-COVID, ein Begriff, der von den Betroffenen selbst im Frühjahr 2020 aufgebracht wurde, als sich herausstellte, dass eine gar nicht so geringe Anzahl der SARS-CoV-2-Infizierten sich auch Wochen nach der akuten Infektion nicht mehr erholte. Zu Long-COVID zählen (angelehnt an 1, 45):

- ein prolongierter akuter Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion, z. B. durch Pneumonie oder Myokarditis, bzw. länger anhaltende Organschäden durch einen schweren akuten Verlauf (z. B. Lungenfibrosen, Nierenschäden) oder dessen Behandlung (z. B. durch Ventilation)
- die Verschlechterung einer bereits (latent) bestehenden oder residualen Erkrankung als Folge der SARS-CoV-2-Infektion oder das Neuauftreten einer Erkrankung als Folge der SARS-CoV-2-Infektion, wie z. B. Herzkreislauferkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I, Thromboembolien, Epilepsie, dementielle Syndrome etc.
- das Neuauftreten des Post-COVID-Syndroms als Ausprägung eines postakuten Infektionssyndroms: physiologische Fehlfunktionen im Körper und daraus entstehende auch langfristige physiologische und körperlich-strukturelle Schäden, die länger als zwölf Wochen anhalten und nicht durch die oben angeführten Gründe und Diagnosen erklärt werden können.

Das Post-COVID-Syndrom wird von NICE definiert als (2): „Symptome, die sich während oder nach einer SARS-CoV-2-Infektion entwickeln, länger als zwölf Wochen anhalten und **nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können**. In der Regel treten mehrere Symptome auf, die sich häufig überschneiden, im Laufe der Zeit schwanken und sich verändern können und jedes System im Körper betreffen können. Das Post-COVID-Syndrom kann bereits vor Ablauf

von zwölf Wochen in Betracht gezogen werden, während die Möglichkeit einer anderen Grunderkrankung ebenfalls geprüft wird.“

An dieser Aufzählung und der NICE-Definition wird ersichtlich, wie komplex und herausfordernd die Diagnostik bei postakuten Infektionssyndromen ist. Zusätzlich gibt es auch Kombinationen der drei beschriebenen Gruppen, und diese beeinflussen sich auch untereinander.

Wie schon oben erwähnt, sind postakute Infektionssyndrome und Erkrankungen nicht neu. In einer Übersichtsarbeit von Choutka et al. werden bekannte Erreger aufgelistet. Zu diesen gehören neben SARS-CoV-2 (3, 4) auch Ebola, Dengue, Polio, SARS, Chikungunya, EBV, West-Nil-Virus, Ross-River-Virus, Cocksackie B, Influenza (H1N1/09), VZV. Auch einige nicht virale Erreger sind bekannt: *Coxiella burnetti*, *Borrelia*, *Gardia lamblia*.

Die Pathogenese in Bezug auf postakute Infektionssyndrome ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch stimmen neue Forschungsergebnisse darin überein, dass folgende vier Möglichkeiten allein oder in Kombination daran beteiligt sind (3–7):

1. Virus(teil-)persistenz in unterschiedlichen Geweben, wie z. B. im Darm oder in den Tonsillen
2. (subakute) Entzündungsprozesse
3. Autoimmunität
4. Reaktivierung bereits existenter Viren im Körper, wie z. B. Herpesviren

Diese vier Faktoren können einzeln oder gemeinsam zu endothelialer Dysfunktion, Blutgerinnungsstörungen mit erhöhter Gerinnungsneigung und Thrombozytenaktivierung, mitochondrialer Dysfunktion, Dysbiose, immunologischen Dysfunktionen, Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, Neuroinflammation, zu Störungen des Metabolismus bzw. der Perfusion von Gewebe (8, 9) und/oder zu direkter Gewebeschädigung führen (4).

Eine Längsschnittanalyse von mehr als zehn Millionen Militärangehörigen ergab einen engen Zusammenhang zwischen EBV und Multipler Sklerose – mit einem 32-fach höheren Risiko nach einer Infektion mit EBV, aber nicht mit anderen Viren (10). Insgesamt könnte die molekulare Mimikry ein mechanistisches Bindeglied zwischen Virusinfektion und Autoimmunerkrankung darstellen (4).

Der Schweregrad eines postakuten Infektionssyndroms sowie dessen Verlauf liegen mit großer Wahrscheinlichkeit an der Art des Erregers, der individuellen körperlichen Verfassung des Individuums (z. B. Vorerkrankungen, latente physiologische Schäden, genetische und hormonelle Voraussetzungen und Art der bestehenden Immunisierung gegen den Erreger) sowie an den sozioökonomischen Rahmenbedingungen. Nachdem die Ursache für ein postakutes Infektionssyndrom oder für eine Erkrankung eine Infektion ist, ist es besonders wichtig, sich durch präventive Maßnahmen vor einer Infektion oder Re-Infektion mit diesen Erregern zu schützen. Die Möglichkeiten des Schutzes hängen jedoch sehr stark von den sozioökonomischen Rahmenbedingungen ab, vor allem dann, wenn, wie im Fall von SARS-CoV-2, von der öffentlichen Gesundheit sämtliche verhältnispräventive Maßnahmen abgeschafft wurden.

## 2. SYMPTOME UND DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

Die Symptome nach einer viralen Erkrankung mit den oben beschriebenen Erregern können zahlreich und vielgestaltig sein. Wie in den klinischen Beispielfällen A und B beschrieben, können sehr ähnliche Symptome auf postvirale Erkrankungen, d. h. durch das Virus getriggerte Erkrankungen wie eine Pulmonalembolie, einen Herzinfarkt oder eine Myokarditis, hindeuten oder Ausdruck eines postakuten Infektionssyndroms sein, im klinischen Fall B eben Post-COVID. SARS-CoV-2 steigert beispielsweise das Risiko für kardiale, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Thrombosen und Embolien beachtlich und langfristig (7, 11–14). Zusätzlich ist das Risiko für das Auftreten einer Autoimmunerkrankung inkl. Typ-1-Diabetes oder einer asthmatischen Erkrankung nach einer SARS-CoV-2-Infektion erhöht (7, 11–15). Autoimmunerkrankungen und Asthma sind im Übrigen beides auch Risikofaktoren für eine postvirale Erkrankung und/oder ein postvirales Syndrom.

EBV wird z. B. mit einer Reihe von bösartigen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Morbus Hodgkin, B-Zell-Lymphome und Nasopharynxkarzinome. Mit Ausnahme der letztgenannten Krankheit ist EBV in B-Zellen vorhanden, wo es zu einer Infektion mit der Produktion von Viruspartikeln oder zu einer latenten Infektion mit verschiedenen Mustern der viralen Genexpression führen kann (16). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen auch deutliche Assoziationen zwischen EBV und dem Auftreten von Multipler Sklerose (17). Aus diesem Grund sind Symptome nach (viralen) Infektionen immer ernst zu nehmen und sehr genau differenzialdiagnostisch abzuklären.

Für Long-COVID gibt es inzwischen das erste Update der Österreichischen S1-Leitlinie, welche nun „Leitlinie für das Management von postviralen Zuständen am Beispiel von Post-COVID-19“ heißt (1). In Bezug auf kardiale und pulmologische Manifestationen gibt es darüber hinaus spezifische Tools für die Differenzialdiagnostik wie den Guide for Primary Care bei Atemproblemen von Evans et al. (18) oder das „Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of cardiovascular complications in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)“ von Whiteson JH et al. (19).

Wie sonst auch üblich müssen, differenzialdiagnostisch immer zuerst Red Flags ausgeschlossen werden. Als Red Flags werden in der Medizin Symptome bezeichnet, die ein mögliches Warnzeichen für das Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung sind. Danach werden alle weiteren Ursachen abgeklärt. Dies ist zum Beispiel im ÖGAM-Podcast „Long-COVID: Dyspnoe und Husten, eine Fallbesprechung“ gut erklärt (<https://vimeo.com/850094124>).



Auf Augenhöhe mit der Diagnostik in Bezug auf Symptome durch prolongierten Verlauf, Organschäden durch akuten Verlauf oder Behandlung, Verschlechterung einer bestehenden, präakuten oder residualen Erkrankung und Neuauftreten einer Erkrankung muss auch immer die Diagnostik in Bezug auf postakute Infektionssyndrome stattfinden.

Postakute Infektionssyndrome sind durch die intensive Forschungstätigkeit der letzten Jahre keine Blackbox mehr. Häufige gemeinsame Symptome bzw. postakute Infektionssyndrome sind (4):

- Post-Exertional Malaise (PEM) oder Post-Exertional Symptom Exacerbation (PESE), im Deutschen auch oft fälschlich verkürzt Belastungsintoleranz genannt
- pathologische Fatigue
- grippeähnliche Symptome: Fieber, Fieberhaftigkeit, Muskelschmerzen, Krankheitsgefühl, Unwohlsein, Schwitzen
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- neurologische/neurokognitive Symptome: Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen, Wortfindungsschwierigkeiten, Reizintoleranz, Ataxien, Muskelschwäche
- Störungen des autonomen Nervensystems, v. a. orthostatische Intoleranzen wie das posturale Tachykardiesyndrom (POTS) oder die orthostatische Hypotonie
- auslöserspezifische Symptome: z. B. Augenprobleme nach Ebola, Reizdarmsyndrom nach Giardia, Anosmie und Ageusie nach COVID-19, motorische Störungen nach Polio und nach dem West-Nil-Virus

Die Herausforderung bei der Differenzialdiagnostik ist, dass der Begriff „postakutes Infektionssyndrom“ wiederum ein Überbegriff für unterschiedliche physiologische Fehlfunktionen im Körper ist. Daher darf die Untersuchung nicht bei der Diagnose postakutes Infektionssyndrom stehen bleiben. Diese physiologischen Fehlfunktionen sind mit Standarduntersuchungsmethoden häufig nicht zu eruieren, daher braucht es spezifisches Wissen und spezielle diagnostische Tools, um die richtige Diagnose stellen zu können (20).

Häufig beinhalten postakute Infektionssyndrome folgende Syndrome und Zustandsbilder, die für die Erstdiagnostik in der hausärztlichen Versorgung am bedeutsamsten sind:

- pathologische Fatigue
- Post-Exertional Malaise (PEM)
- Mastzellüberaktivität oder das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)
- Symptome der autonomen Dysfunktion, v. a. der orthostatischen Dysfunktion wie das Posturale Tachykardiesyndrom (POTS)

Fatigue alleine, das heißt ungewöhnlich schwere Erschöpfung oder Müdigkeit nach einer viralen Erkrankung, ist im Rahmen der Rekonvaleszenz nichts Ungewöhnliches, aber ein klares Zeichen des Körpers, dass noch Reparaturvorgänge im Gange sind. Fatigue tritt auch im Rahmen von anderen Erkrankungen auf, z. B. die Krebs-Fatigue, oder während einer Chemotherapie. Auch eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems (siehe folgend) kann eine Fatigue-Symptomatik auslösen. Zur Einschätzung der Schwere der Fatigue-Symptomatik steht z. B. die Fatigue-Assessment Scale (FAS) zur Verfügung (21).

Wichtig ist es jedoch, auf keinen Fall zu übersehen, wenn die Fatigue im Rahmen einer Post-Exertional Malaise (PEM) auftritt, denn im Falle einer bestehenden PEM ist der weitere Therapieverlauf gänzlich anders zu gestalten als bei allen anderen Formen der Fatigue ohne PEM, damit eine (dauerhafte) Zustandsverschlechterung vermieden werden kann und es nicht zu einer Chronifizierung kommt (siehe Abschnitt 3.2 Pacing). Daher sind immer eine genaue Anamnese und eine Fragebogenerhebung zu PEM notwendig.

## 2.1 Post-Exertional Malaise (PEM)

PEM ist die Red Flag der postakuten Infektionssyndrome. Post-Exertional Malaise (kurz: PEM) ist eine pathologische physiologische Aktivitäts-Erholungsantwort und bedeutet die Verschlechterung von Symptomen (auch PESE = Post-Exertional Symptom Exacerbation) und/oder des Gesamtzustandes der Patient\*innen selbst nach geringfügiger körperlicher und/oder geistiger Anstrengung. PEM tritt unmittelbar nach einer ausgeführten Aktivität oder mit einer Latenz von ca. 12 bis 72 Stunden danach auf und hält mindestens für 14–24 Stunden an, kann aber auch über mehrere Tage oder Wochen anhalten oder zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen, siehe Abbildung 1.

„Die Verschlimmerung der bestehenden Symptomatik und/oder das Auftreten neuer Symptome geht meist mit einem rapiden Abfall des Leistungs- und Aktivitätsniveaus einher. Betroffene bezeichnen PEM auch als „Crash“ und beschreiben den Zustand mitunter so, als hätte man zugleich eine Grippe, einen Kater und einen Jetlag.“ (22)

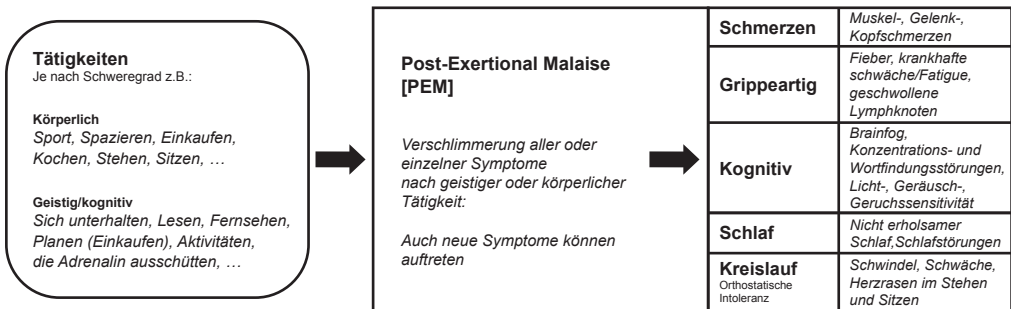


Abbildung 1: Post-Exertional Malaise. Aus: (22), mit freundlicher Genehmigung

**Antrieb und Motivation sind in der Regel unvermindert**, was einen entscheidenden differenzialdiagnostischen Faktor z. B. zur Depression darstellt. Sowohl körperliche als auch rein kognitive Aktivitäten, Umweltreize wie laute Geräusche, helles Licht oder Emotionen können PEM bewirken. **Dies trifft auf negative und stressvolle ebenso wie auf positive und freudvolle Aktivitäten und emotionale Ereignisse zu.**

Die Diagnostik von PEM erfolgt mittels Wissens um die Kriterien von PEM, die genaue diesbezügliche Anamnese und die Verwendung des DePaul-Symptom Questionnaire für PEM (DSQ-PEM), welcher auch in deutscher Übersetzung vorliegt (23). Auch kann PEM objektiv festgestellt werden, indem im Abstand von zwei Tagen ein kardiopulmonaler Belastungstest (CPET) gemacht wird – Menschen mit PEM können im Gegensatz zu Menschen ohne PEM beim zweiten Messzeitpunkt nicht mehr die gleiche Leistung erbringen wie beim ersten Messzeitpunkt. Nachdem es aber zu dauerhaften Zustandsverschlechterungen kommen kann, sollte dieses Testregime aus ethischen Gründen außerhalb von Studien (und auch hier nur in adaptierter Form (24)) nicht durchgeführt werden (25, 26).

Studien fanden als Ursachen Gewebeschädigungen, z. B. in den Muskeln durch chronische Entzündungen, endotheliale Dysfunktion und Mikrothromben mit nachfolgender Verminderung der peripheren Sauerstoffaufnahme und/oder ständiger übermäßiger Gewebeübersäuerung sowie

eine Verringerung mitochondrialer Enzymaktivität in der Skelettmuskulatur, verstärkte Anhäufung von amyloidhaltigen Ablagerungen in der Skelettmuskulatur, Anzeichen einer schweren Schädigung des Muskelgewebes und eine verminderte T-Zell-Reaktion der Skelettmuskulatur (9). Weitere Studien zeigen erhöhte Blutlaktatwerte in Ruhe (8, 27) und eine abnormale Akkumulation von Laktat (28) sowie, dass der  $VO_{2max}$  und die anaerobe Schwelle nach wiederholtem Training absinken (26). Außerdem zeigt sich im Gegensatz zu Kontrollen bei Gesunden ein starker Einbruch der Leistungsfähigkeit an der anaeroben Schwelle (29).

## 2.2 Mastzellüberaktivität und Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Neben der diskutierten Persistenz von inflammatorischen Zytokinen, möglichen (vorübergehenden) Immundysfunktionen sowie der chronischen Aktivierung von Monozyten und Lymphozyten spielt in der Klinik von postakuten Infektionssyndromen auch eine Dysregulation von Mastzellen eine Rolle. Symptome sind (1, 30, 31):

- Haut (Urtikaria, Flush, Pruritus und/oder Angioödem)
- Respirationstrakt (verstopfte Nase, nasaler Pruritus, keuchende Atmung, ödematöse Schwellungen im Halsbereich und/oder Halsschmerzen oder Heiserkeit)
- kardiovaskuläres System (Kopfschmerzen, Hypotension bis zur Synkope und/oder Tachykardie)
- Gastrointestinaltrakt (abdominale Krämpfe, Diarrhoe und/oder Übelkeit)

Auch hier müssen wieder andere Ursachen ausgeschlossen werden und es muss auch an andere Ursachen für diese Symptome, wie z. B. bei wiederkehrenden Halsschmerzen nach Anstrengung auch an PEM und/oder eine Re-Aktivierung einer Herpesviren-Infektion, gedacht werden. Oder bei den gastrointestinalen Symptomen kann eventuell auch eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems dahinterstehen oder eine neu aufgetretene Nahrungsmittelunverträglichkeit. Die Diagnostik erfolgt laut den Konsensus-Kriterien (31–33) über die klinischen Symptome, das Ansprechen der Symptome auf mastzellstabilisierende und/oder mastzellmediatorblockierende Medikamente sowie über die labordiagnostische Dokumentation.

## 2.3 Symptome der Dysfunktion des autonomen Nervensystems

Auch Symptome der Dysfunktion des autonomen Nervensystems sind bei postakuten Infektionssyndromen häufig, nach SARS-CoV-2 sind Folgeprobleme in mindestens zwei Drittel der Fälle beschrieben (34–36). Dabei handelt es sich um kardiovaskuläre und orthostatische Funktionsstörungen wie die orthostatische Hypotonie oder das posturale Tachykardiesyndrom (POTS), um sudomotorische Störungen (z. B. vermehrtes Schwitzen), sekretomotorische Beschwerden wie trockenes Auge oder trockener Mund, gastrointestinale Beschwerden (Durchfälle, Verstopfung, Meteorismus), pupillomotorische Beschwerden (unscharfes Sehen) sowie urogenitale Beschwerden ähnlich einer Reizblase und Beschwerden der Sexualfunktion.

Symptome der Dysfunktion des autonomen Nervensystems sind mittels genauer Anamnese und mit Hilfe des COMPASS31-Fragebogens einordbar. Der Fragebogen liegt auch in einer deutschen Version vor (37). Selbstverständlich ist auch hier eine sehr gute Differenzialdiagnostik essenziell. Z. B. sollte bei trockenem Mund und Auge sowie geschwollenen Lymphknoten immer auch an



das Sjögren-Syndrom gedacht werden. Umgekehrt muss bei Herzklopfen und Schwindelgefühl z. B. immer auch an das Posturale Tachykardiesyndrom (POTS) gedacht werden, welches wie auch die Tachykardie leider häufig im Zusammenhang mit der MCAS mit einer Panikattacke oder Angststörung verwechselt wird. Im Zusammenhang mit autonomer Dysfunktion und Schmerzen sollte auch an eine Small-Fiber Neuropathie gedacht und diese entsprechend abgeklärt werden.

### Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS)

Zu denken ist an POTS, wenn Symptome wie Palpitationen, Brustschmerzen, Benommenheit, Verschwommensehen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Zitterigkeit und Konzentrationsstörungen im Stehen oder nach dem Aufstehen auftreten. Der wesentliche Aspekt ist dabei, dass diese Beschwerden im Liegen sistieren (1).

Diagnostisches Mittel der Wahl in der hausärztlichen Versorgung bei Verdacht auf POTS ist der **Schellong-Test** (38). Bei einem Schellong-Test wird den Patient\*innen im Liegen über zehn Minuten alle zwei Minuten der Blutdruck und der Puls gemessen. Nach den zehn Minuten stehen die Patient\*innen auf und auch dann wird sofort nach dem Aufstehen über zehn Minuten alle zwei Minuten Blutdruck und Puls gemessen.

## 2.4. Myalgische Encephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

ME/CFS wurde bereits 1969 von der Weltgesundheitsorganisation als neuroimmunologische Erkrankung anerkannt. ME/CFS ist eine eigenständige, komplexe Multisystemerkrankung und nicht mit dem Symptom „pathologische Fatigue“ zu verwechseln, das ein typisches Begleitsymptom vieler chronisch entzündlicher Erkrankungen ist. ME/CFS, welches in 80 % der Fälle durch oben aufgelisteten Erreger ausgelöst wird, ist die schwerste chronische Verlaufsform von postakuten Infektionssyndromen mit PEM (4, 39–46).

Internationale Institutionen wie die CDC (U.S.) (47) und das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (UK) haben Leitlinien zu ME/CFS erstellt (40). Zur Diagnostik stehen etablierte klinische Kriterienkataloge wie die Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) (48) zur Verfügung. Auch das 2024 publizierte interdisziplinäre, kollaborative DACH-Konsensus-Statement zur Diagnostik und Behandlung von ME/CFS liefert eine gute Übersicht über aktuelle Diagnostik und Behandlungsoptionen (49).



Im Mittelpunkt der Diagnostik steht die PEM als Leitsymptom von ME/CFS, durch welches die Krankheit auch von Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen gut abgegrenzt werden kann.

Diese stringenten klinischen CCC-Kriterien fordern die Erfüllung von allen fünf Hauptkriterien, zusätzlich die Erfüllung von zwei der drei Nebenkriterien und eine Erkrankungsdauer von mindestens sechs Monaten bei Erwachsenen und drei Monaten bei Kindern und Jugendlichen.

Hauptkriterien gemäß der CCC:

- Post-Exertional Malaise (PEM)
- pathologische Fatigue mit Einschränkungen der Alltagsfunktion
- Schlafstörungen
- Schmerzen
- neurologische/kognitive Manifestationen



Nebenkriterien gemäß der CCC:

- Manifestationen des autonomen Nervensystems
- neuroendokrine Manifestationen
- immunologische Manifestationen

ME/CFS gilt es, rechtzeitig zu erkennen und richtig zu diagnostizieren, da eine falsche Einordnung des Symptomenkomplexes, vor allem der Post-Exertional Malaise, und eine damit in Verbindung stehende falsche Therapie, wie z. B. die schrittweise aktivierende Therapie, zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung bis hin zur Invalidität und Bettlägerigkeit führen kann (50). Laut einer Studie der Aalborg Universität aus dem Jahr 2015 ist die Lebensqualität von ME/CFS-Erkrankten im Durchschnitt niedriger als die von Multiple Sklerose-, Schlaganfall- oder Lungenkrebspatient\*innen (51). Ein Viertel aller Patient\*innen kann das Haus nicht mehr verlassen, viele sind bettlägerig und auf Pflege angewiesen. Schätzungsweise über 60 Prozent sind arbeitsunfähig (52).



### KLINISCHER FALL

**Variante B 1:** Bei genauerer Nachfrage gibt der Patient an, dass der Schwindel eher ein Gefühl ist fast ohnmächtig zu werden, begleitet von Herzklopfen. Im Liegen sind die Symptome besser, in der Früh nach dem Aufstehen am schlechtesten. In Bezug auf den Juckreiz nach dem Duschen gibt der Patient auch an, immer wieder eine Flush-Symptomatik nach dem Essen zu haben und vermehrt Blähungen. Weiterhin starke Erschöpfung bei und nach Anstrengung. Zusätzlich zur genauen Anamnese füllt der Patient noch den Fragebogen für FAS, Post-Exertional Malaise sowie den COMPASS31-Fragebogen aus. Zusätzlich wird ein Schellong-Test durchgeführt und eine Blutabnahme veranlasst (zum Ausschluss weiterer Differenzialdiagnosen für die Symptome: BB, kleine Chemie, TSH, Vit. D, B12, Folsäure, Entzündungsparameter, Elektrolyte, Nüchternblutzucker, Tryptase (nicht im „Schub“)).

Das Ergebnis des Schellong-Tests ist positiv für ein Posturales Tachykardiesyndrom (POTS), auch im COMPASS31-Fragebogen zeigen sich entsprechend zwei Auffälligkeiten: eine orthostatische Dysfunktion (in dem Fall POTS) und gastrointestinale Probleme. Durch die Anamnese und die zusätzlich bestehende Flush-Symptomatik könnten diese jedoch auch von einer Mastzellüberaktivierung ausgelöst werden. Der Fragebogen für PEM ist wie die Anamnese negativ, der Blutbefund unauffällig.

**Variante B 2:** Bei genauerer Nachfrage gibt der Patient an, dass der Schwindel eher ein Gefühl ist fast ohnmächtig zu werden, begleitet von Herzklopfen, danach hat er dann stundenlang das Gefühl von Watte im Kopf. Im Liegen sind die Symptome besser, in der Früh nach dem Aufstehen am schlechtesten. In Bezug auf den Juckreiz nach dem Duschen gibt der Patient auch an, immer wieder eine Flush-Symptomatik nach dem Essen zu haben und vermehrt Blähungen. Weiterhin starke Erschöpfung, Halsschmerzen und eine Verschlechterung der Herzklopfen-Symptomatik bei und nach Anstrengung, oft auch erst ein bis zwei Tage nach besonderer Anstrengung bei der Arbeit oder beim Versuch, wieder langsam spazieren zu gehen. Zusätzlich zur genauen Anamnese füllt der Patient noch den Fragebogen für FAS, Post-Exertional Malaise sowie den COMPASS31-Frage-

bogen aus. Weiters wird ein Schellong-Test durchgeführt und eine Blutabnahme veranlasst (zum Ausschluss weiterer Differenzialdiagnosen für die Symptome: BB, kleine Chemie, TSH, Vit. D, B12, Folsäure, Entzündungsparameter, Elektrolyte, Nüchternblutzucker, Trypsinase (nicht im „Schub“)).

Das Ergebnis des Schellong-Tests ist positiv für ein Posturales Tachykardiesyndrom (POTS), auch im COMPASS31-Fragebogen zeigen sich entsprechend zwei Auffälligkeiten: eine orthostatische Dysfunktion (in dem Fall POTS) und gastrointestinale Probleme. Durch die Anamnese und die zusätzlich bestehende Flush-Symptomatik könnten diese jedoch auch von einer Mastzellüberaktivierung ausgelöst werden. Der Fragebogen für PEM ist positiv (sowie auch die Hinweise in der Anamnese), der Blutbefund unauffällig.

### 3. BEHANDLUNG UND BEHANDLUNGSVERSUCHE

Postinfektiöse Erkrankungen oder die Verschlechterung von bestehenden Erkrankungen durch einen Erreger müssen – wie sonst auch – leitliniengerecht entsprechend der gefundenen Erkrankung(en), wie z. B. Diabetes Typ I, Asthma oder Lungenembolie, behandelt werden (klinischer Fall A).

Bei postakuten Infektionssyndromen orientiert sich die Behandlung an den gefundenen Symptomen und Syndromen. Bis dato (April 2024) ist es noch nicht gelungen, eine ursächliche bzw. heilende Therapie für postakute Infektionssyndrome zu finden. D. h., bei allen Therapieoptionen handelt es sich um symptomatische Behandlungen, die darauf abzielen, die am stärksten belastenden Symptome der Patient\*innen zu mildern sowie die Patient\*innen bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen.

#### 3.1 Mastzellüberaktivität/MCAS und posturales Tachykardiesyndrom

Für die Behandlung des Mastzellüberaktivierungssyndroms (32) sowie für das posturale Tachykardiesyndrom/orthostatische Hypotonie (53, 54) gibt es gute wegweisende Publikationen, die für die Behandlung herangezogen werden können.

Zum gleichzeitigen Auftreten von POTS und PEM gibt es Überlegungen in der Publikation von Blishteyn et al. (55). Es ist eines der bisher ungelösten Dilemmata in der Behandlung von postakuten Infektionssyndromen, da fast entgegengesetzte Behandlungsansätze bei den Einzelsyndromen eingesetzt werden, nämlich Pacing bei PEM und graduale Aktivierung bei POTS. Aufgrund der Gefahr, beim Vorliegen von PEM bei Aktivierungstherapie in eine (dauerhafte) Zustandsverschlechterung zu rutschen, wird von Blishteyn et al. auch in diesem Fall unbedingt Pacing first postuliert, POTS sollte unter laufendem Pacing bestmöglich mit nicht medikamentösen Therapieversuchen (ausreichende Trinkmenge, ausreichende Salzzufuhr, hohe Kompressionsstrümpfe/hüfthohe Kompressionsbekleidung) und medikamentös behandelt werden (54). Auch das interdisziplinäre, kollaborative DACH-Konsensus-Statement zur Diagnostik und Behandlung von ME/CFS schließt sich dieser Empfehlung an.

## 3.2 Pacing

Für die Post-Exertional Malaise steht derzeit als Symptomkontrolle das Pacing zur Verfügung. Aus der Charakteristik der Post-Exertional Malaise (PEM) leitet sich ab, dass ein schonender Umgang mit den eigenen Energieressourcen notwendig und Überlastung strikt zu vermeiden ist. Es gilt, die Häufigkeit und Schwere der Zustandsverschlechterungen, auch Crashes genannt, zu reduzieren. Dieses Aktivitäts- und Energiemanagement ist international unter dem englischen Begriff „Pacing“ bekannt (zu übersetzen etwa mit: „sich selbst das richtige Tempo vorgeben“) (22).

**Pacing ist die Grundlage für jede Therapie bei PEM:** Wenn Pacing nicht funktioniert, dann kann auch die Wirksamkeit von Medikamenten eingeschränkt sein.

## 3.3 Behandlung und Behandlungsversuche weiterer Symptome

Für die weiteren Symptome im Rahmen eines postviralen Syndroms gibt es laut aktuellem Stand der Wissenschaft (April 2024) nur „off-label“-Therapieversuche bzw. Therapieversuche im Rahmen von Studien. Bonilla et al. veröffentlichten 2023 einen Call for Action in Bezug auf therapeutische Studien und lieferten eine lange Liste an therapeutischen Ansatzpunkten, die weiterentwickelt werden müssten, wie (56) Therapien, die auf die Virus(teil-)Persistenz abzielen, auf die Dysregulation des Immunsystems, die Mikrothromben und Hyperkoagulabilität, die Dysbiose, die Reaktivierung von sich im Körper bereits latent befindlichen Viren, auf die Behandlung von Fibrosen, Schlafstörungen, auf die mitochondriale Gesundheit und vor allem auch die Post-Exertional Malaise.

Bei schweren Formen von postakuten Infektionssyndromen wie ME/CFS ist es auch wichtig, die Patient\*innen in ihrer herausfordernden körperlichen Krankheitssituation sekundär psychisch zu unterstützen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die psychologisch-psychotherapeutische Unterstützung auf die Krankheitsbewältigung ausgerichtet ist, aber keinen direkten Einfluss auf die Symptome selbst hat, da es sich um eine körperliche Erkrankung handelt. Grande et al. beschreiben dies in ihrer Publikation umfassend (57).



### KLINISCHER FALL

**Variante B 1:** Nachdem der Patient ein bestätigtes POTS hat, werden ihm in erster Linie nicht medikamentöse Therapieoptionen bei POTS vorgeschlagen und Kompressionsstrümpfe der Klasse 2 Oberschenkellang verschrieben. Dadurch kommt es bereits zu einer leichten Zustandsverbesserung des Patienten. Wegen der Flush-Symptomatik, der Blähungen und des Juckreizes nach dem Duschen wie bei Verdacht auf Mastzellüberaktivität wird eine Therapie mit H1- und H2-Blockern begonnen, was eine weitere deutliche Verbesserung auslöst und die Verdachtsdiagnose untermauert. Auch die Erschöpfungssymptomatik hat sich nun deutlich verbessert. Nachdem keine Komorbiditäten vorliegen, vor allem nicht eine PEM, wird dem Patienten auch eine langsame Aktivierungstherapie empfohlen; er soll damit im Liegen starten (z. B. Rudergerät mit Beinen erhöht oder Schwimmen). Nachdem aber beim Aufstehen noch immer leichte Symptome des POTS zu spüren sind und auch der Ruhepuls weiterhin zu hoch für sein

Alter und seine Konstitution ist, wird nach Ausschluss anderer Ursachen durch einen Herzultraschall und ein EKG noch die medikamentöse Therapie bei POTS begonnen. Unter dieser Therapie ist der Patient so gut wie beschwerdefrei. Nach acht Monaten können die Antihistaminika nacheinander abgesetzt werden – immer unter Beobachtung, ob sich der Zustand wieder verschlechtert. Die POTS-Therapie wird noch weitergeführt.

**Variante B 2:** Nachdem der Patient ein bestätigtes POTS hat, werden ihm in erster Linie nicht medikamentöse Therapieoptionen bei POTS vorgeschlagen und Kompressionsstrümpfe der Klasse 2 Oberschenkellang verschrieben. Da der Patient jedoch zusätzlich auch eine PEM hat, steht an oberster Stelle, ihm PEM zu erklären und ihn ins Pacing einzuführen.

Dadurch kommt es bereits zu einer leichten Zustandsverbesserung des Patienten, die ihn so freut, dass er versucht, nach der Arbeit noch eine ausgedehnte Spazerrunde zu machen. Leider kommt es 24 Stunden später erneut zu einer Zustandsverschlechterung, bei der auch das Herzklopfen wieder zunimmt und auch wieder Halsschmerzen auftreten. Daraufhin wird nochmals das Konzept des Pacing besprochen, und der Patient legt sich eine Pulsuhr zu. Wegen der Flush-Symptomatik, der Blähungen und des Juckreizes nach dem Duschen wie bei Verdacht auf Mastzellüberaktivierung wird eine Therapie mit H1- und H2-Blockern begonnen, was eine weitere Verbesserung auslöst und die Verdachtsdiagnose untermauert. Im Falle, dass die Verdauungsstörungen doch auch einen autonomen Anteil haben (wie im COMPASS31-Fragebogen festgestellt), wird noch eine Vagusnervstimulation experimentell empfohlen.

Die größte Herausforderung ist es nun, das Pacing mit dem Arbeitsalltag und dem Familienleben zu vereinbaren. Nach mehrerem Auf und Ab sieht der Patient ein, dass es ohne eine längere Arbeitsunfähigkeit nicht nachhaltig funktionieren wird, aber die finanziellen Sorgen führen wiederum zu einer Crash-Symptomatik.

Nachdem auch beim Aufstehen noch immer Symptome des POTS zu spüren sind und auch der Ruhepuls weiterhin zu hoch für sein Alter und seine Konstitution ist, wird nach Ausschluss anderer Ursachen durch einen Herzultraschall und ein EKG noch die medikamentöse Therapie bei POTS begonnen. Auch werden wegen der wiederkehrenden Halsschmerzen und der Erschöpfungssymptomatik noch weitere Blutparameter erhoben bei Verdacht auf Virusreaktivierungen, Immundefunktionen und Autoimmunerkrankungen.

In diesem Fall wäre es nun an der Zeit, den Patienten an eine spezialisierte sekundäre Anlaufstelle zu überweisen, damit er patientenzentriert medizinisch unterstützt und auch in finanzieller Hinsicht beraten werden kann. Dort könnten weitere Therapieversuche unternommen bzw. könnte der Patient in laufende Therapiestudien eingeschlossen werden. Im Idealfall stabilisiert sich der Patient dann über die folgenden Monate und erholt sich.

## 4. LITERATUR



[www.trauner.at/allgemeinmedizin](http://www.trauner.at/allgemeinmedizin)