

COVID-19 und chronisches Müdigkeitssyndrom: Eine endokrine Perspektive

Zusammenfassung

Patienten, die sich von einer COVID-19-Therapie erholen, können anhaltende schwächende Symptome haben, die eine langfristige Unterstützung durch individuell zugeschnittene kardiopulmonale und psychologische Rehabilitationsprogramme erfordern. Kliniker müssen sich über die wahrscheinlichen Langzeitkomplikationen und ihre diagnostischen Bewertungen im Klaren sein, um etwaige verborgene Probleme zu erkennen, die zusätzliche Hilfe erfordern. Endokrinologische Untersuchungen sollten als Teil des Arsenal bei der Behandlung solcher Personen in Betracht gezogen werden, wobei die Beteiligung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), der Nebennieren und der Schilddrüse sorgfältig zu prüfen ist.

Schlüsselwörter: Long Covid, COVID-19, Chronisches Müdigkeitssyndrom, Endokrinopathie, Nebennierenfunktion, Schilddrüse, Hypophyse, Schmerzen

Einleitung:

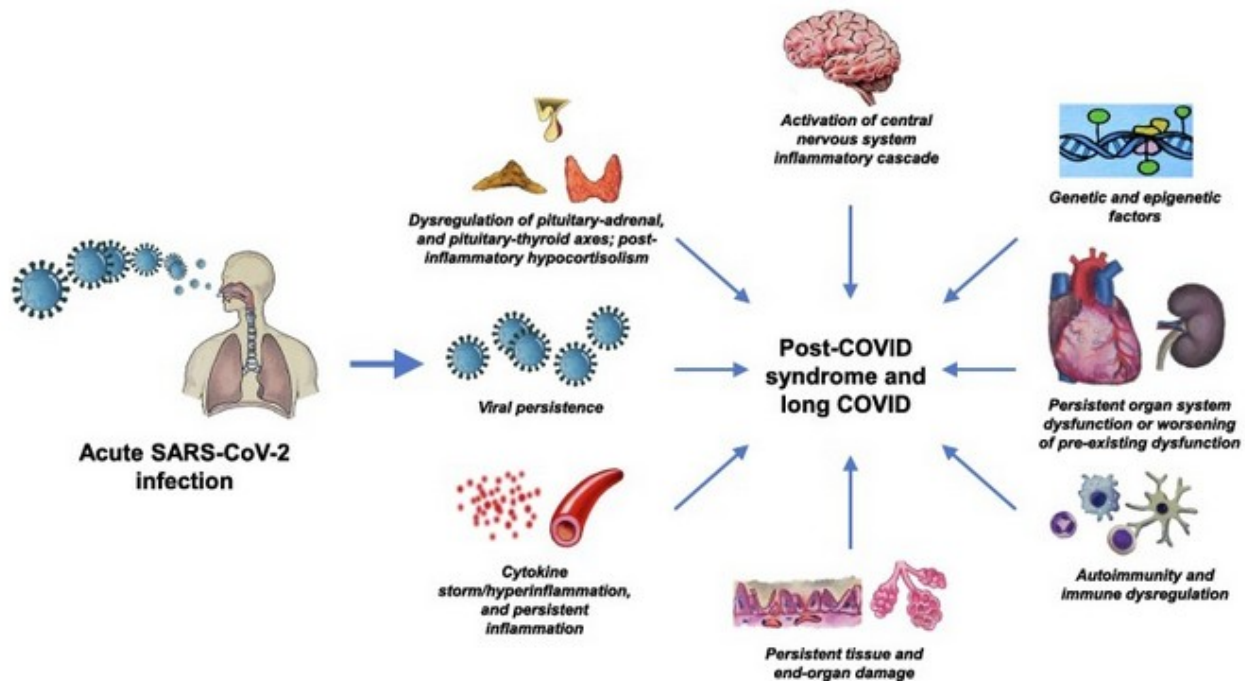
Ende 2019 wurde ein neuartiges Coronavirus mit der Bezeichnung Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) als Ursache für eine Häufung von Lungenentzündungsfällen in Wuhan, China, identifiziert. Seitdem hat sich dieses Virus rasch ausgebreitet und eine Pandemie ausgelöst, die weltweit verheerende Folgen hatte. Im Jahr 2015 haben Menachery und Kollegen bereits Hinweise auf ein potenzielles Risiko eines erneuten Auftretens von SARS-CoV durch in Fledermauspopulationen zirkulierende Viren vorgelegt (1). Bis September 2021 wurden etwa 3 % der Bevölkerung auf dem afrikanischen Kontinent geimpft, wobei bisher 8 Millionen Menschen an COVID-19 erkrankt sind und 197.000 Menschen an COVID-19 gestorben sind. Afrika ist der zweitgrößte und zweitbevölkerungsreichste Kontinent der Welt mit 1,3 Milliarden Menschen, was etwa 16 % der Weltbevölkerung entspricht.

COVID-19 gilt als Multiorganerkrankung, und je weiter die durch COVID-19 verursachten Komplikationen fortschreiten, desto deutlicher wird, dass es einen Teil der Menschen gibt, die sich zwar von den akuten Auswirkungen der COVID-19-Krankheit erholt haben, aber weiterhin unter anhaltenden und zyklischen Symptomen leiden. Ausgehend von der COVID-19-Symptomstudie, einer Studie, die an mehr als 4 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten, dem Vereinigten Königreich und Schweden durchgeführt wurde und bei der die Betroffenen ihre anhaltenden Symptome in eine Smartphone-App eintrugen, bleiben etwa 10 % der Patienten, die positiv auf das SARS-CoV-2-Virus getestet wurden, über drei Wochen hinaus symptomatisch, ein kleinerer Teil sogar über Monate (2).

Dieses Spektrum anhaltender Symptome, das von leichten bis hin zu schwächenden Symptomen reicht, wird als Post-COVID-Syndrom oder Long COVID bezeichnet und kann sich bei den Betroffenen unabhängig von der Schwere ihrer ursprünglichen Erkrankung unterschiedlich darstellen. Davis et al. analysierten 3762 Teilnehmer aus 56 Ländern mit bestätigter (N=1020) oder vermuteter (N= 2742) COVID-19 und stellten fest, dass 91 % der Befragten mehr als 35 Wochen zur Genesung brauchten (3). Fünfundvierzig Prozent der Patienten mussten ihre Arbeitszeiten im Vergleich zur Zeit vor der Erkrankung reduzieren, und 22,3 % waren nach 7 Monaten krankheitsbedingt nicht mehr berufstätig (3). Zu den häufigsten Symptomen gehören extreme Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Hirnnebel, Veränderungen des Geschmacks- und Geruchssinns, Gelenkschmerzen usw. Erhebungen haben Hunderte von Beschwerden ergeben. Das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) steht nach wie vor im

Mittelpunkt und ist die häufigste Beschwerde der Patienten, die dadurch in ihren täglichen Aktivitäten wie Duschen, Einkaufen oder Gehen eingeschränkt sind.

Die Ursachen für lang anhaltende COVID und CFS sind unbekannt. Ob es sich um fortgesetzte Entzündungs- oder Autoimmunreaktionen oder um fortgesetzte Schäden durch die reaktivierten Virusreste handelt, muss noch geklärt werden Abbildung 1.



[Download : Download high-res image \(527KB\)](#)

[Download : Download full-size image](#)

Abbildung 1. Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die an der Entwicklung des Post-COVID-Syndroms und des langen COVID beteiligt sind (Bild mit freundlicher Genehmigung: Sriram Gubbi, NIDDK, NIH)

Die Rolle endokriner Störungen bei der Verursachung von Langzeitsymptomen nach einer COVID-Infektion, insbesondere bei CFS, ist nicht vollständig geklärt. Da Endokrinopathien behandelbar sind, muss unbedingt ermittelt werden, welchen Beitrag sie zu den anhaltenden Symptomen leisten, die Patienten nach einer COVID-19-Infektion erleben.

Klinische Merkmale von COVID-19:

Das Spektrum der klinischen Erscheinungsformen von COVID-19 reicht von asymptomatischen bis zu schweren Erkrankungen. Asymptomatische Fälle von COVID-19 sind gut dokumentiert [4], [5], [6]. In einer großen Meta-Analyse wurde berichtet, dass einer von sechs COVID-19-Fällen asymptomatisch ist und ein geringeres Übertragungsrisiko aufweist (7). Eine andere Übersichtsarbeit, die sich auf Studien in England (N = 365 104) und Spanien (n = 61075) stützt, legt nahe, dass mindestens ein Drittel der SARS-CoV-2-Infektionen asymptomatisch ist (8). Auch die symptomatischen Fälle weisen ein breites Spektrum an Symptomen auf, das in der Regel von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, sozioökonomischem Hintergrund, genetischen Faktoren, viralen Varianten oder Laboranomalien bestimmt wird. In den meisten Fällen treten die Symptome innerhalb von 4-5 Tagen nach der Exposition auf, wobei die Inkubationszeit bis zu 14 Tage beträgt. In einer gepoolten Analyse wurde die mediane Inkubationszeit auf 5,1 Tage (95 % CI, 4,5 bis 5,8 Tage) geschätzt, und 97,5 % entwickelten innerhalb von 11,5 Tagen (95 % CI, 8,2 bis 15,6 Tage) nach der Infektion Symptome (9). Die Erstmanifestationen von COVID-19 können entweder ein oder zwei markante Symptome oder die gesamte Palette grippeähnlicher Symptome wie Husten, Kopfschmerzen, Myalgien, Halsschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Fieber, Verwirrung, Müdigkeit usw. umfassen. Andere Symptome wie Geruchs- oder Geschmacksverlust sind ebenfalls gut beschrieben [10], [11]. In einem Bericht, der die Ergebnisse von 1 320 488 im Labor bestätigten COVID-19-Fällen beschreibt, die dem CDC zwischen dem 22. Januar und dem 30. Mai 2020 gemeldet wurden, waren die häufigsten Symptome Husten (50 %), Fieber (43 %), Myalgien (36 %), Kopfschmerzen (34 %) und andere, während Geruchs- oder Geschmacksverluste bei weniger als 10 % der Betroffenen auftraten (12). Die Entwicklung einer Lungenentzündung stellt eine Steigerung des Schweregrads der COVID-19-Erkrankung dar und äußert sich in Husten, Fieber, Atemnot und Lungeninfiltraten. Bei einigen Patienten mit einem anfänglich nicht schwerwiegenden Krankheitsbild kann es zu einer kritischen Erkrankung mit Komplikationen wie Atemversagen, thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen, neurologischen Komplikationen, Sekundärinfektionen und anderen Entzündungsfolgen kommen. Die Genesungszeit nach einer COVID-19-Infektion ist ebenfalls sehr unterschiedlich und hängt von der Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen ab. Bei Personen mit einer leichten Infektion kann die Genesung innerhalb weniger Tage bis zu zwei Wochen erfolgen, während bei Personen mit einer schweren Erkrankung eine längere Genesungszeit von 2-3 Monaten möglich ist. Wenn die Symptome mehr als 4 Wochen nach Beginn der Infektion anhalten, spricht man von einer langen COVID, während das Fortbestehen der Symptome über 12 Wochen als "Post-COVID-Syndrom" bezeichnet wird (13).

Long COVID:

Wie bei früheren globalen Epidemien des schweren akuten respiratorischen Coronavirus (SARS-CoV) und des Coronavirus des Mittleren Ostens (MERS-CoV) beobachtet wurde, ist das Auftreten von Langzeitkomplikationen und anhaltenden schwächenden Symptomen bei der aktuellen COVID-19 kein neues Phänomen. Tansley et al. berichteten, dass 18 % der Personen (n= 117) mit einer SARS-CoV-Infektion nach einem Jahr einen verminderten 6-Minuten-Gehtest aufgrund von Kurzatmigkeit und Müdigkeit sowie eine verminderte Lebensqualität nach drei Monaten aufwiesen, die sich nach einem Jahr zwar verbesserte, aber nicht normalisierte (14). Batawi et al. untersuchten 78 MERS-CoV-Überlebende und stellten fest, dass ihre Lebensqualität beeinträchtigt war, wobei die Lebensqualität derjenigen, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten, deutlich geringer war (15).

Definition:

Das Post-COVID-Syndrom und das lange COVID sind sich entwickelnde sekundäre Syndrome, bei denen Patienten, die sich von SARS-CoV-2 erholen, unter anhaltenden Symptomen leiden, die mehrere Monate nach der ersten Diagnose auftreten. Das National Institute of Clinical Excellence (NICE) unterscheidet zwischen den beiden Begriffen Post-COVID-Syndrom und Long COVID. Es definiert das Post-COVID-Syndrom als Anzeichen und Symptome, die sich während oder nach einer Infektion entwickeln, die mit COVID-19 übereinstimmt, und die länger als 12 Wochen anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können (16). Der andere Begriff lange COVID wird häufig verwendet, um sowohl die anhaltende symptomatische COVID-19 (4 bis 12 Wochen) als auch das Post-COVID-19-Syndrom zu beschreiben [12], [16].

Prävalenz, Risikofaktoren und Pathophysiologie:

Das Wissen über Prävalenz, Pathologie, Prädiktoren oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer langen COVID-19 bleibt spärlich. Ausgehend von den Daten der COVID-19-Symptomstudie ist die Wahrscheinlichkeit, eine lange COVID zu entwickeln, altersabhängig und liegt zwischen 1 bis 2 % bei Patienten in ihren Zwanzigern und etwa 5 % bei Menschen in ihren Sechzigern (2). In einer prospektiven Kohortenstudie in Bangladesch war bei 46 % der Patienten (n=400), die post-COVID-19-Symptome entwickelten, die postvirale Müdigkeit das häufigste Symptom (70 % der Fälle), und Patienten mit weiblichem Geschlecht, Atemnot, längerer Krankheitsdauer und Lethargie waren anfälliger für die Entwicklung eines post-COVID-Syndroms (17). Die Heterogenität des langen COVID-Syndroms in Bezug auf Symptombdauer, Häufigkeit, anfängliche Krankheitschwere und Patientencharakteristika macht es höchst unberechenbar. Shah et al. identifizierten Müdigkeit und anhaltende Kurzatmigkeit als die häufigsten Symptome einer langen COVID (18). Das Spektrum der Symptome umfasst auch Husten, Kopfschmerzen, Myalgie, kognitive und mentale Störungen, Brust- und Gelenkschmerzen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Schlaflosigkeit, Keuchen, Rhinorrhoe, Sputum sowie kardiale und gastrointestinale Probleme, die bis zu sechs Monate nach ihrem Auftreten anhalten können. Die Häufigkeit der verschiedenen Symptome bei langen COVID ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Table 1. Prevalence of Long-COVID Symptoms

Very often	Oftentimes	Rare
Fatigue	Sleep disturbance	Palpitations
Reduced Energy level	Anxiety and depressive mood	Nausea
Dyspnea	Cognitive Problems	Dizziness
Headache	Generalized pain	Diarrhea
Dysfunctional sense of smell/taste	Hair loss	Dys-and
	Cough	Paresthesia

Zum Verständnis der Pathophysiologie des Post-COVID-Syndroms wurden mehrere Hypothesen vorgeschlagen, die sich auf hyperinflammatorische Zustände, oxidativen Stress, Zytokinsturm und DNA-Schäden beziehen (19). Eine 3-Monats-Follow-up-Studie zeigte, dass pulmonale radiologische Anomalien bei 70 % der Probanden fortbestanden (20). In ähnlicher Weise wurden bei leichten bis kritischen COVID-19-Patienten bis zu 6 Monate lang abnorme Lungenfunktionen sowie strukturelle Veränderungen festgestellt [21], [22], [23]. In einer deutschen Nachbeobachtungsstudie an 100 COVID-19-Patienten wurden bei 60 % bzw. 78 % der Probanden Myokardentzündungen und Herzanomalien festgestellt, und zwar unabhängig vom Schweregrad der vorbestehenden Erkrankung (24). Yong S. überprüfte die Literatur über Langzeit-COVID und schlug als mögliche Pathologie für Langzeit-COVID anhaltende pulmonale, neurologische oder kardiale Gewebeschäden sowie durch die Viruslast vermittelte Entzündungen und Immundysregulationen vor (25).

Long-COVID und chronisches Müdigkeitssyndrom:

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) ist eine Bezeichnung für eine Reihe von Symptomen wie Müdigkeit, Unwohlsein nach körperlicher Anstrengung, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und nicht provozierte Schmerzen, die länger als sechs Monate mit erheblicher Intensität anhalten und nicht vollständig durch eine medizinische Erkrankung erklärt werden können. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung mit einer multifaktoriellen Ätiologie, an der immunologische, virologische, psychologische, endokrine und andere Faktoren beteiligt sind. Es ist bekannt, dass Müdigkeit nach vielen Virusinfektionen oder anderen Infektionserregern auftritt, das bekannteste Beispiel ist das Epstein-Barr-Virus (26).

Es wurde eine verblüffende Ähnlichkeit zwischen dem Long-COVID-Syndrom und den klinischen Merkmalen des CFS festgestellt, obwohl es sich hierbei nicht um ein unbekanntes Konzept handelt. Ähnlich wie bei ME/CFS wurden in einer Kohorte von 22 Patienten und einem Post-SARS-CoV-Syndrom Müdigkeit, Myalgie, Depression und Schlafstörungen beobachtet (27). Ebenso wurden CFS-ähnliche Symptome bei 48 % der Überlebenden von MERS-CoV nach einem Jahr beschrieben (28). Eine systematische Überprüfung veröffentlichter Manuskripte über Langzeit-COVID ergab, dass 55,17 % der Berichte hauptsächlich auf chronischer Müdigkeit und Schmerzen als Hauptsymptome beruhten (29). Mehrere andere Studien aus der ganzen Welt zeigten, dass chronische Müdigkeit das häufigste anhaltende Symptom von Langzeit-COVID ist, unabhängig vom Schweregrad der anfänglichen COVID-19-Präsentation oder dem Vorhandensein von Atemnot [17], [30], [31], [32], [33]

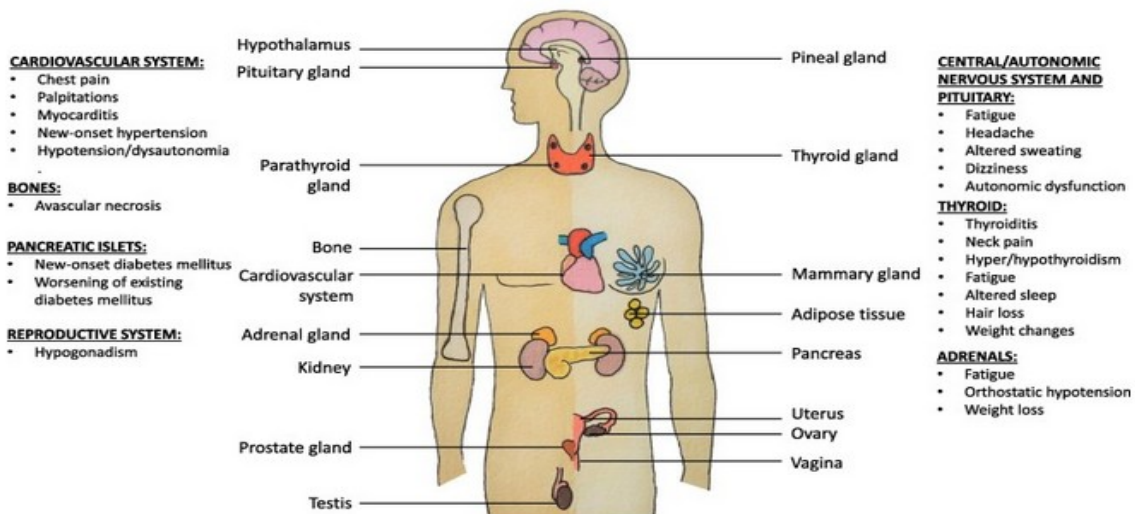
Faktoren, die zur Müdigkeit nach COVID-19 beitragen

Ein wichtiges Merkmal von Viren, die mit ME/CFS in Verbindung gebracht werden, ist die Fähigkeit, anhaltende und chronische Infektionen zu verursachen. Das Symptom der chronischen Müdigkeit könnte durch die Schädigung mehrerer Organsysteme während der COVID-19-Erkrankung verursacht werden, was zu einer Beeinträchtigung der Herz-, Lungen- oder Nierenfunktion führt. Bemerkenswert ist, dass sich Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung, einschließlich einer schweren Lungenbeteiligung, vollständig erholen können. Ein allgemeiner Entzündungszustand mit einem Anstieg der Entzündungsmediatoren sowie eine Aktivierung der zellvermittelten Immunität könnten möglicherweise zu dem CFS-ähnlichen Zustand beitragen. Patienten mit langem/post-COVID-Syndrom sind analog zu anderen Autoimmunerkrankungen überwiegend weiblich, und Experten postulieren eine T- und B-Zell-Dysregulation, möglicherweise auch Veränderungen in der Mikrobiota des Gastrointestinaltrakts [34], [35]. Lymphopenie ist ein typisches Merkmal schwerer COVID-19-Erkrankungen, und der Mangel an T- und/oder B-Zellen korreliert mit persistierendem/anhaltendem Virus-Shedding [36], [37]. Inwieweit molekulare Mimikry bei der Pathogenese von

Autoimmunphänomenen im Zusammenhang mit COVID-19 eine Rolle spielt, ist unbekannt. Bei Menschen ohne chronische Herz-, Lungen- oder Nierenfunktionsstörungen kann ein Zustand chronischer niedriggradiger Neuroinflammation, der durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird, eine mögliche Erklärung für die chronische Müdigkeit sein (38). Die Unterbrechung des Alltagslebens aufgrund des Fortbestehens der schwächenden Symptome nach COVID-19, die soziale Isolation sowie das posttraumatische Syndrom, das durch eine schwere Erkrankung verursacht wird, die eine mechanische Beatmung erfordert, können zu Depressionen führen, die wiederum ein CFS auslösen können. Darüber hinaus können endokrine Störungen, die zu Hypokortisolismus, Hypothyreose oder einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) führen, weitere potenzielle Erklärungen für das CFS sein, auch wenn Langzeitstudien erforderlich sind, um ihre Rolle weiter zu klären.

Die endokrine Verbindung zum Long-COVID-Syndrom:

ACE2-Rezeptoren, über die das SARS-CoV-2-Virus in den menschlichen Körper eindringt, werden im Hypothalamus, in der Hypophyse, in der Nebenniere, in der Schilddrüse, in den Hoden und in den Pankreasinseln exprimiert (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>), was zu einer Beteiligung des endokrinen Systems während und nach der Genesung der Krankheit führt. Längsschnitt- und Postmortem-Studien an SARS-CoV-Patienten geben Aufschluss über das Ausmaß der Beteiligung der endokrinen Drüsen. Bei der postmortalen Untersuchung wurde SARS-CoV-RNA in der Hypophyse, den Nebenschilddrüsen, der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere gefunden (39). In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass sowohl parafollikuläre als auch follikuläre Zellen apoptotisch sind, was die niedrigen Serumtrijodthyronin- und -thyroxinwerte und die Osteonekrose des Hüftkopfes bei SARS-CoV-Patienten erklärt (40). Bei 39 % von einundsechzig SARS-Überlebenden, die drei Monate nach ihrer Genesung prospektiv auf hormonelle Störungen untersucht wurden, wurden Anzeichen für Hypokortisolismus gefunden (41). Dennoch sind die Informationen über die nachteiligen Auswirkungen des SARS-CoV-2-Virus auf die endokrine Funktion nach wie vor begrenzt [42], [43]. Die Erscheinungsformen des Long-COVID-Syndroms aufgrund einer Beteiligung der endokrinen Drüsen sind in Abbildung 2 dargestellt.



[Download : Download high-res image \(575KB\)](#)

[Download : Download full-size image](#)

HPA-Achse:

Bei Autopsien von Patienten, die an einer SARS-Infektion starben, wurden im Hypothalamus Anzeichen für ein virales Genom, Ödeme und neuronale Degeneration gefunden (43). In einer anderen Studie an Patienten, die sich von einer früheren SARS-Infektion erholt hatten, blieb der Hypokortisolismus bei der Mehrheit der Patienten bis zu einem Jahr bestehen, zusammen mit einer zentralen Hypothyreose und einem niedrigen Dehydroepiandrosteron-Sulfat/DHEAS-Wert bei einigen Patienten, was für einen chronischen Corticotropin (ACTH)-Mangel spricht (41). Die Autoren schlugen vor, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion entweder auf eine reversible Hypophysitis oder eine direkte Schädigung des Hypothalamus zurückzuführen sein könnte (41). Wheatland et al. zeigten außerdem, dass das SARS-Virus Aminosäuren exprimiert, die ACTH-Reste nachahmen [43], [44]. Die vom Wirt als Reaktion auf das Virus gebildeten Antikörper können mit ACTH kreuzreagieren, es unwissentlich zerstören und zu einem relativen ACTH-Mangel führen. Ein weiterer wahrscheinlicher Mechanismus für die Störung der HPA-Achse ist die tertiäre Nebenniereninsuffizienz, die auf das abrupte Absetzen einer hochdosierten Glukokortikoidbehandlung zurückzuführen ist und zu einem verminderten Corticotropin-Releasing-Hormon und damit zu einem verminderten ACTH führt.

Es gibt jedoch nur wenige Studien über die Beteiligung der HPA-Achse bei Patienten nach COVID-19. Eine Studie, die die adrenokortikale Reaktion bei akuter COVID-19-Infektion bei 28 hospitalisierten Patienten untersuchte, ergab, dass 32 % der Patienten subnormale Cortisolwerte aufwiesen, und bei Patienten mit schwererer Erkrankung waren sowohl die Cortisol- als auch die ACTH-Werte subnormal, was auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der COVID-19-Infektion und einer gestörten Glukokortikoidreaktion schließen lässt (45). Theoretisch exprimieren Hypothalamus- und Hypophysengewebe ACE2 und können virale Ziele für Langzeitschäden sein (46), doch sind prospektive Studien zur Beteiligung der HPA-Achse über einen längeren Zeitraum erforderlich. Es ist bemerkenswert, dass bei CFS-Patientengruppen eine Abstumpfung der HPA-Achse mit reduzierter 24-Stunden-Ausscheidung von freiem Cortisol, erhöhter Empfindlichkeit gegenüber ACTH und abgeschwächter Reaktion auf CRH festgestellt wurde (47). Bei Patienten mit langem COVID, die über unerklärliche Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Unwohlsein, orthostatischen Schwindel, Anorexie und Apathie klagen, insbesondere in Verbindung mit Merkmalen einer Hypothyreose, die sich mit Flüssigkeitszufuhr und herkömmlichen Behandlungen nicht bessern, sollte der Verdacht auf eine gestörte HPA-Achse bestehen, und die Kliniker sollten eine niedrige Schwelle für die Prüfung der HPA-Funktionalität haben.

Nebenniere:

Aufgrund unspezifischer klinischer Symptome wie Bauchschmerzen, Erbrechen, Fieber, Müdigkeit, Hypotonie und Verwirrtheit wird die Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz als Ursache für die anhaltende Krankheitspräsentation von Long-COVID selten vermutet oder getestet. Autopsiestudien bei früheren SARS-Ausbrüchen zeigten, dass die Zellen nekrotisieren und das Virus in den Zellen der Nebennierenrinde nachgewiesen wurde, was auf eine direkte schädliche Wirkung des Virus schließen lässt [48], [49]. In ähnlicher Weise wurde in Postmortem-Studien und mehreren Fallberichten über COVID-19-Patienten über mikroskopische Nebennierenläsionen [50], [51], Nebennierenblutungen [52], [53] sowie Nebenniereninfarkte (54) mit anschließender primärer Nebenniereninsuffizienz berichtet. Bemerkenswert ist, dass in der Postmortem-Studie von Santana et al. bei 46 % (N=28) der Patienten mikroskopische Nebennierenläsionen festgestellt wurden, aber bei der Kortisolmessung von gelagerten Plasmaprobe, die 1 oder 2 Tage vor dem Tod entnommen wurden, keine Nebenniereninsuffizienz gefunden wurde. Darüber hinaus wurde im Rahmen der RECOVERY-Studie festgestellt, dass bei Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, der Einsatz von

Dexamethason zu einer geringeren 28-Tage-Sterblichkeit bei denjenigen führte, die bei der Randomisierung entweder eine invasive mechanische Beatmung oder nur Sauerstoff erhielten (55). Aufgrund des häufigen Einsatzes von Glukokortikoiden bei der Behandlung von COVID-19 muss neben der zytopathologischen Schädigung auch das Auftreten einer iatrogenen Nebenniereninsuffizienz als Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Im Gegenteil, Clarke et al. führten eine prospektive Studie bei 70 COVID-19-Patienten durch und stellten fest, dass die Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion ≥ 3 Monate nach der Vorstellung mit COVID-19 erhalten blieb. Obwohl die meisten Patienten weiterhin unter anhaltender Müdigkeit litten, wurden keine Veränderungen der Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion festgestellt (56). Ihre Studienkohorte reagierte normal auf Synacthen (Tetracosactid, ein ACTH-Analogon), unabhängig vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung, ihrem Antikörperstatus oder davon, ob sie Dexamethason erhalten hatten (56). Solange jedoch keine adäquaten Studien zur Beurteilung der Nebennierenfunktion in einer größeren Population mit langer COVID vorliegen, sollte eine Nebenniereninsuffizienz als Teil der Differentialdiagnose als Ursache für anhaltende chronische Müdigkeit, Schwindel, Hypotonie und Übelkeit in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die in der Vergangenheit lange Zeit hochdosierte Steroide eingenommen haben. Eine primäre Nebenniereninsuffizienz aufgrund einer Nebennierenblutung oder eines Nebenniereninfarkts ist lebensbedrohlich, weshalb wir empfehlen, bei COVID-19-Patienten mit klinischem Verdacht auf eine plötzliche Nebenniereninsuffizienz frühzeitig einen Nebennierenachsentest durchzuführen.

Schilddrüse

Direkte oder indirekte Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf die Schilddrüsenfunktion sind bisher nicht nachgewiesen worden. Es gibt nur sehr wenige Daten über die Auswirkungen von COVID-19 auf die Schilddrüse, und frühere Studien über SARS-CoV waren aufgrund alternativer Erklärungen widersprüchlich und nicht schlüssig. So konnten Ding et al. beispielsweise keine SARS-CoV-Expression in der Schilddrüse nachweisen (39). Obwohl Gu et al. bei einer SARS-Autopsie SARS-Genomsequenz-positive Lymphozyten und Monozyten im Gefäß der Schilddrüse fanden, kann eine virale Dissemination von Immunzellen in verschiedene Organe nicht ausgeschlossen werden (57). Bei einer postmortalen Studie an SARS-CoV-2-Patienten fanden Hanley et al. bei zwei (22 %) von neun Patienten eine chronische Entzündung der Schilddrüse mit einer Störung der follikulären Epithelzellen, ein Befund von unbekannter Bedeutung (51). Neben der direkten Schädigung der Schilddrüse ist auch ein immunologischer Mechanismus der Schilddrüsenbeschädigung plausibel, da SARS-CoV-2 in der Lage ist, über einen entzündlich-immunen Weg systemische Organschäden zu verursachen.

Bei aktiver, schwerer COVID-19 haben Studien ergeben, dass die Werte von Gesamttriiodthyronin (TT3) und schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) bei COVID-19-Patienten niedriger waren als in der gesunden Gruppe, insbesondere bei schweren Fällen (58). Dies könnte teilweise durch ein nichtthyreoidales Krankheitssyndrom erklärt werden. Angesichts der Ähnlichkeit zwischen den Symptomen einer langen COVID-Erkrankung und einer Hypothyreose ist die Sorge berechtigt, dass die Schilddrüsenachse beeinträchtigt sein könnte. In einer Studie, in der Erwachsene ohne bekannte Schilddrüsenkrankung und COVID-19 während einer langen COVID nachbeobachtet wurden, bildeten sich jedoch die meisten abnormen Schilddrüsenfunktionstests bei akuter COVID-19 zurück, und Schilddrüsenfunktionsstörungen traten selten auf (59). In einer anderen Kohortenbeobachtungsstudie an 334 COVID-19-Patienten waren die meisten COVID-19-Patienten bei der Aufnahme euthyreot (86,6 %) (60). Es wurde festgestellt, dass der TSH-Wert und das freie T4 (N=185) im Vergleich zum Ausgangswert niedriger waren, was einer nicht-schilddrüsenbedingten Erkrankung entsprach. Bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 79 Tagen wurden die

meisten Patienten jedoch wieder euthyreot, allerdings wurden die Patienten in der Studie nicht auf Symptome einer langen COVID untersucht (60). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um eine Schilddrüsenbeteiligung als Ursache der Müdigkeit bei CFS mit langer COVID anzunehmen.

Schlussfolgerung und künftige Ausrichtung:

Patienten, die sich von COVID-19 erholen und weiterhin von schwächenden Symptomen betroffen sind, benötigen wahrscheinlich langfristige Unterstützung durch individuell zugeschnittene kardiopulmonale und psychologische Rehabilitationsprogramme. Kliniker müssen sich über die wahrscheinlichen Langzeitkomplikationen und ihre diagnostischen Bewertungen im Klaren sein, um etwaige verborgene Probleme, die zusätzliche Hilfe erfordern, zu erkennen. Endokrinologische Untersuchungen sollten als Teil des Arsenalts bei der Behandlung solcher Personen in Betracht gezogen werden, wobei die Beteiligung der HPA-Achse, der Nebennieren und der Schilddrüse sorgfältig zu beachten ist. Wie von Chrousos und Kaltsas für Patienten mit Post-SARS-Sickness-Syndrom-Manifestationen und Hypokortisolismus dargelegt, besteht die Herausforderung bei Patienten mit Post-SARS-CoV-2-Syndrom darin, wann sie mit Hormonen zu behandeln sind (61). Bei den meisten dieser Patienten dürfte es sich um eine adaptive Reaktion der HPA-Achse nach schwerem Stress handeln, ähnlich wie bei Patienten mit nicht-thyreoidalem Krankheitssyndrom, die wir normalerweise nicht mit Hormonersatz behandeln.

Danksagung:

Dieser Artikel wurde zum Teil vom NIDDK der National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, finanziert.