



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Neue Hinweise auf zugrundeliegende Pathogenese von Long COVID

Marianne Graninger

Long COVID bezeichnet gesundheitliche Beschwerden, die jenseits der Akutphase einer SARS-CoV-2-Infektion von 4 Wochen fortbestehen oder neu auftreten und nicht anderweitig erklärbar sind. Die beschriebenen Symptome sind vielfältig und können körperliche, kognitive und psychische Funktionen betreffen. Schätzungen zufolge sind ca. 5-15% der SARS-CoV-2 Infizierten zumindest über mehrere Monate von anhaltenden Symptomen betroffen, was Long COVID zu einem beträchtlichen Gesundheitsproblem macht.

Mehrere Pathomechanismen wurden bisher für die Entstehung von Long COVID verantwortlich gemacht, darunter unter anderem eine Dysregulation des Immunsystems, eine konstante Aktivierung und konsekutive „Erschöpfung“ von Immunzellen, Autoimmunität und/oder ein gestörter Aminosäurestoffwechsel. Eine kürzlich erschienene Publikation im Top-Journal Science zeigt nun Hinweise auf eine Rolle des Komplementsystems und der Blutgerinnungskaskade in der Entstehung dieses postviralen Syndroms. Die Studienergebnisse deuten auch darauf hin, dass eine übermäßige Aktivität von Herpesviren die pathogenen Abläufe verstärken könnte (Cervia-Hasler et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. Science. 2024. doi: 10.1126/science.adg7942).

Das Komplementsystem ist Teil des unspezifischen Immunsystems und hat die direkte Abtötung pathogener oder infizierter Zellen zum Ziel bzw. deren

Markierung (Opsonierung) zur verstärkten Erkennung durch andere Immunzellen. Darüber hinaus werden durch die Freisetzung von Chemokinen weitere Immunreaktionen verstärkt. Im Rahmen der Komplementreaktion werden diverse Serumproteine kaskadenartig nacheinander aktiviert. Über den sogenannten „klassischen Weg“ kommt es nach der Bindung von Antigen-Antikörperkomplexen zur Initiierung dieser Kaskade.

In der oben genannten Publikation analysierten die Autor:innen über 6500 Serumproteine in 40 Long COVID Patient:innen, 73 gesunden Rekonvaleszenten nach SARS-CoV-2 Infektion und in 39 Kontrollpersonen ohne vorangegangene SARS-CoV-2 Infektion. Sie identifizierten Veränderungen im Komplementsystem von Long COVID Betroffenen, die auf eine überschießende Aktivität des endothelzellständigen Komplementsystems mit darauffolgender Inflammation und Gewebeschädigung hindeuten. Durch eine daraus resultierende Verstärkung der Blutgerinnung, wie durch ein verändertes Verhältnis von unterschiedlichen Gerinnungsproteinen gezeigt wurde, kommt es zu einer thromboinflammatorischen Antwort mit Ausbildung von Mikrothromben, die eine Vielzahl an Long COVID Symptomen erklären könnte, so die Theorie der Autor:innen.

Da die Aktivierung des klassischen Komplementweges durch Antigen-Antikörperkomplexe erfolgt, untersuchten die Forschenden auch das Vorkommen und die Höhe von antiviralen Antikörpern bei den Studienteilnehmer:innen. Interessanterweise zeigten Long COVID Patient:innen höhere Spiegel an herpesviruspezifischen Antikörpern, insbesondere waren IgG gegen das humane Cytomegalievirus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) erhöht. Der Anteil der CMV bzw. EBV Infizierten Personen unterschied sich insgesamt allerdings nicht zwischen Long COVID Betroffenen und gesunden Rekonvaleszenten.

Humane Herpesviren verbleiben nach der Erstinfektion latent im Organismus des menschlichen Wirts und können regelmäßig reaktivieren. Etliche bisherige Studien untersuchten bereits eine mögliche Assoziation zwischen Herpesvirusreaktivierungen und dem Auftreten von Long COVID. Die Hypothese

war hier, dass eine immunologische Dysfunktion und die darauffolgende inadäquate Kontrolle der Herpesvirusreplikation zu jener Erschöpfung des Immunsystems beitragen könnte, die bei Long COVID und anderen postviralen Fatigue Syndromen beschrieben wird. Obwohl Assoziationen zwischen Herpesvirusreaktivierungen und dem Vorliegen von Long COVID gefunden wurden, ist jedoch bisher ungeklärt, ob diese Reaktivierungen die Ursache der Symptome sind oder ob die Virusreaktivierungen als Folge eines anderen zugrundeliegenden Pathomechanismus zu sehen sind.

Allerdings hat die oben beschriebene Studie nun gezeigt, dass die Höhe der CMV IgG Antikörper mit der Höhe eines Komplementfaktors des klassischen Weges in den Patient:innen korrelierte. Und das gibt einen Hinweis darauf, dass erhöhte virusspezifische Antikörper in Long COVID Patient:innen möglicherweise zu einer Verstärkung der überschießenden Komplementaktivierung und Gerinnung beitragen könnten. Das würde für einen möglichen Einfluss der Herpesviren in der Pathogenese von Long COVID sprechen.