

Bundesgesundheitsbl 2024 · 67:1222–1230
<https://doi.org/10.1007/s00103-024-03952-z>
 Eingegangen: 20. Juni 2024
 Angenommen: 28. August 2024
 Online publiziert: 26. September 2024
 © The Author(s) 2024



Eva Milena Johanne Peters

Psychoneuroimmunologie Labor, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland

Immunologische Aspekte und Stressregulation bei Fatigue

Einleitung

Fatigue ist ein Phänomen, das bei einer ganzen Reihe von chronischen, die Gesundheit beeinträchtigenden Zuständen beschrieben wird [1]. Zu diesen Zuständen gehören chronische Entzündungen, sowohl infektiöse als auch autoimmune, Krebserkrankungen sowie psychische Erkrankungen wie die Depression. Dieses breite Spektrum an assoziierten Erkrankungen gibt bereits einen deutlichen Hinweis darauf, dass keine einheitliche Pathogenese zu erwarten ist. Es weist jedoch auch auf einen möglichen gemeinsamen pathogenetischen Nenner hin: Patient*innen mit diesen Erkrankungen zeigen häufig Störungen im körpereigenen Abwehrsystem im Sinne einer immunologischen Dysregulation (Abb. 1). Gleichzeitig wurde für diese Erkrankungen ein Zusammenhang zwischen hoher psychosozialer Belastung und dem Krankheitsverlauf nachgewiesen.

Die Diskussion um das Post-Covid-Syndrom (PCS) motiviert zu einem frischen Blick auf dieses Phänomen. Insbesondere stellt sich die Frage, warum so viele Erkrankungen, bei denen die Immunantwort eine entscheidende Rolle spielt, sowohl auf Stress reagieren als auch mit der Entwicklung von Fatigue assoziiert sind. Außerdem interessiert, mit welchen Mitteln vor allem der Chronifizierung von Fatigue entgegengewirkt werden kann. Die Psychoneuroimmunologie ist eine relativ junge Forschungsrichtung, die hier interessante Ansätze zu bieten hat. Sie erforscht die engen Zusammenhänge zwischen psychosozialer Belastung und der Funktionsfähigkeit des Immunsystems. Therapeutische Ansätze,

die eine bedarfsangemessene Stressantwort fördern, die also die Anpassung der Stressreaktionssysteme, einschließlich Immunsystems, an biopsychosoziale Herausforderungen optimal unterstützen, sind hier von besonderem Interesse.

Dieser Artikel bietet eine Übersicht zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Fatigue, von ihrer Definition und Prävalenz über die Rolle der Immunantwort bis hin zum biopsychosozialen Kontext und zu psychoneuroimmunologischen Erklärungsmodellen und den Behandlungsmöglichkeiten von erhöhter Fatigue bei Verlust von Entzündungskontrolle. In diesem narrativen Review werden die bislang bekannten Zusammenhänge zwischen hoher biopsychosozialer Belastung, Fatigue und Immunantwort zusammenfassend dargestellt. Dabei wird herausgearbeitet, wie gerade chronische Entzündungsprozesse Erschöpfung produzieren, wie Stress diese Entzündungsprozesse fördert und wie therapeutisch auf diese Zusammenhänge eingewirkt werden kann.

Was ist Fatigue und wie häufig tritt sie auf?

Als Fatigue wird im klinischen Alltag meist eine Erschöpfung bzw. Ermüdung bezeichnet, die sich unverhältnismäßig zum Ausmaß einer unmittelbar vorangegangenen körperlichen oder seelisch-geistigen Herausforderung verhält. Sie erhält dadurch Krankheitswert, dass die üblichen Maßnahmen zur Erholung kaum zur Regeneration beitragen und es zu einer deutlichen Einschränkung der Betroffenen in allen Lebensbereichen kommt. Zumindest bei einem Teil der Betroffenen erstreckt sich diese

Erschöpfung nachweislich bis in den Bereich der Immunfunktion. Störungen der Immunantwort sind jedoch nicht regelhaft nachweisbar. Von der Fatigue ist die Fatigability – Erschöpfbarkeit – abzugrenzen. Fatigability beschreibt eine messbare Veränderung der Leistungsfähigkeit und kann je nach betroffenem Bereich durch klinische Untersuchungen objektiviert werden, z. B. über neuropsychologische Tests oder die Erfassung der Handkraft, die auch für die Diagnostik eines Chronic Fatigue Syndrom (CFS) genutzt wird [2]. Fatigability wird häufig im Zusammenhang mit chronisch destruktiven und immunologischen Störungen berichtet [3].

Fatigue kann also aktuell zwar mit einer breiten Palette von Selbstausskunftsinstrumenten gemessen werden [1], nicht jedoch mit eindeutigen klinischen Untersuchungen, Laboranalysen oder apparativen Verfahren. Es ist zurzeit noch schwierig, die somatischen und die psychosozialen Aspekte bei der Überschreitung der Belastungsgrenze einzuordnen und zu verstehen, welche Kräfte treibend sind und wie sie sich gegenseitig bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Fatigue beeinflussen. Diese Einordnung ist bislang mit keinem der zur Verfügung stehenden Instrumente möglich. Die unbefriedigende diagnostische Situation führt nicht selten zu langen und frustrierten Krankheitsbiografien, bei denen von Fatigue Betroffene nicht nur kaum Hilfe, sondern selten überhaupt Interesse an ihrem Zustand erfahren. Auch wenn anlässlich des jüngsten Deutschen Ärztetages einmal mehr konstatiert wurde, dass Zeit das höchste Gut in der medizinischen Versorgung ist, scheinen komplexe Symptombilder wie die Fatigue ge-

Biopsychosozialer Hintergrund

- Genetische Prädisposition (Polymorphismen, Epigenetik usw.)
- Lebensumstände (Arbeitsbelastung, sozialer Status usw.)
- Lebensstil (Konsum, Bewegung, Schlaf u.v.m.)
- Psychische Konstitution (Bindung, Coping, Resilienz usw.)

Chronische Erkrankung

- Krebs
- PCS
- CFS/MCFS
- chronisch-infektiöse und autoimmune Erkrankungen



STRESS

- Tägliche Ärgernisse
- Traumata
- Psychische Erkrankungen

Stressantwort

- HHNA-Dysfunktion
- SA-Dysfunktion
- NNA-Dysfunktion

Umwelt

- Mikroben
- Irritantien/ Toxine

Umfeld

- Soziale Unterstützung
- Politische Situation
- Katastrophen

Abb. 1 ◀ Psychoneuroimmunologische Implikationen von Fatigue. CFS/MCFS Chronic Fatigue Syndrom/myalgische Enzephalomyelitis, HHNA Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, NNA Neurotrophin-Neuropeptid-Achse, PCS Post-Covid-Syndrom, SA sympathische Achse. (Quelle: eigene Abbildung)

rade diese jedoch häufig nicht zu bekommen [4]. Stattdessen werden Betroffene nicht selten mit stigmatisierenden Zuschreibungen konfrontiert, wie der Annahme, sie würden simulieren, müssten sich nur zusammenreißen, würden nicht genug für sich, ihre körperliche Fitness oder ihr Immunsystem usw. tun.

Damit wächst der Bedarf, Mechanismen der Erschöpfung besser zu verstehen und z. B. mit immunologischen Untersuchungen diagnostisch belegen zu können. Die Erfahrungen aus der COVID-19-Pandemie und die aktuellen Möglichkeiten multimodaler Datenerhebung bei von Fatigue betroffenen Patient*innen haben jetzt die Forschung auf diesem Gebiet intensiviert [5], sodass die Hoffnung besteht, dass in Zukunft Gruppen von Betroffenen identifiziert werden können, für die eine klare Pathogenese beschrieben werden kann und zielführende Therapieoptionen zur Verfügung stehen [6].

Über Fatigue als Symptomkomplex scheint in den letzten Jahren zunehmend berichtet zu werden, wobei hier sicher auch die Möglichkeiten der Onlinebefragungen und der vermehrte Einsatz von Fragebögen zur Erfassung von Fatigue im Rahmen von klinischen Studien eine Rolle spielen. Insbesondere im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurde Fatigue häufig thematisiert. Mit großen Schwankungen zwischen den Studien zeigten im

Rahmen der Pandemie sowohl Studien über die allgemeine Bevölkerung als auch speziell über Menschen, die COVID-19 durchmachten, Prävalenzen von bis zu 50% [7]. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wurden Prävalenzen von bis zu 70% beschrieben [8]. Und ca. ein Viertel befragter Krebspatient*innen berichtete bis zu 10 Jahre nach ihrer Erkrankung und Behandlung von Fatigue [9].

Welche Rolle spielt das Immunsystem bei Fatigue?

Aufgabe eines gesunden Immunsystems: Homöostase

Um eine Einordnung der Rolle des Immunsystems bei Fatigue zu ermöglichen, ist es zunächst hilfreich, sich zu vergegenwärtigen, welche Aufgaben die körpereigene Abwehr hat. Ein gesunder Mensch ist fähig, im Schadensfall, wenn also z. B. eine Mikrobe eindringt, eine Verletzung entsteht oder ein Umweltschadstoff toxische Effekte entfaltet, eine Immunantwort aufzubauen, die den Schaden zunächst begrenzt, dann im Rahmen eines Lernprozesses die Schadensverursacher passgenau identifiziert und schließlich die Ursache sowohl nachhaltig beseitigt als auch den entstandenen Schaden repariert.

Um Schaden zügig zu begrenzen, werden zunächst angeborene Infektabwehrmechanismen aktiviert. Dabei bilden Haut und Schleimhäute eine erste mechanische und biochemische Barriere, die u. a. mithilfe von Säureschutzmantel und Mustererkennungsrezeptoren endogene Schadenssignale („danger-associated molecular patterns“ – DAMPs) unspezifisch erkennen und Beseitigungsmechanismen aktivieren. Alarmsignalkaskaden der angeborenen Immunantwort mobilisieren in der Folge innerhalb der ersten Stunden der Reaktion über Moleküle wie die Toll-like-Rezeptoren Zellen der angeborenen Immunität wie die Makrophagen, natürliche Killerzellen, Granulozyten oder Mastzellen [10]. Der Schaden wird von diesen Zellen lokal begrenzt über unspezifische Mechanismen wie eine H₂O₂-Freisetzung, Ödemgeneration, die Aktivierung von Blutplättchen und „neutrophil extracellular traps“ (englisch für neutrophile außerzelluläre Fallen, abgekürzt NETs) u. v. m. [10].

Diese initiale Reaktion verschafft zum Preis einiger Kollateralschäden die nötige Zeit für die bedarfsangepasste Aktivierung der adaptiven Immunantwort, für die die Antigen-präsentierenden Zellen und die Aktivierung von T-Helferzellen (TH) zentral sind [10]. Je nach immunologischer Herausforderung übernehmen verschiedene Subpopulationen wie

TH1, TH17, TH2 usw. sowie zytotoxische T-Lymphozyten die punktgenaue Elimination der Schadensverursacher. Schließlich werden entzündungsbegrenzende T-regulatorische Zellen und B- sowie T-Gedächtniszellen auf den Weg gebracht, die den Entzündungsprozess nach erfolgreicher Schadenseliminierung terminieren und eine effizientere Reaktion in der Zukunft ermöglichen [10].

Störung der immunologischen Homöostase bei Fatigue

Bei Fatigue konnten bestimmte Veränderungen im Ablauf immunologischer Prozesse wiederholt nachgewiesen werden. Wie es nach einem Infekt, bei einer autoimmunen Erkrankung, einer Krebserkrankung oder einer psychischen Erkrankung zu anhaltenden oder auch zeitversetzt zu einer chronischen Immunfehlaktivierung kommen kann, ist jedoch bislang nur rudimentär geklärt [9]. Eine zentrale Hypothese verfolgt das Konzept, dass Fatigue durch eine Hyperaktivierung von angeborenen Immunmechanismen, man spricht auch von Aktivierung des proinflammatorischen Zytokinnetzwerkes, welches z. B. Interleukin (IL) 1 β , IL-6 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) umfasst, verursacht wird ([11]; **Abb. 2**). Dabei kommt es zu überhandnehmenden Kollateralschäden an umliegenden gesunden Zellen.

Als Auslöser einer fortgesetzten Aktivierung der angeborenen Immunität gelten über längere Zeit wirksame Schaden verursachende biophysikalische, toxische, mikrobielle, onkologische und auch psychosoziale Reize. Sie können durch fortgesetzte entzündliche Aktivität zahlreiche mikroskopisch kleine Schäden verursachen, die insbesondere Organe mit hohem Zellaustausch oder mit geringer regenerativer Kapazität betreffen, also z. B. das Nervensystem, das Immunsystem, Endo- und Epithelien, Schleimhäute und Haarfollikel. Ein simpler klinischer Indikator für diesen Vorgang ist, dass 12 Wochen nach Infektion häufig vermehrter Haarausfall auftritt. Klinisch sichtbarer Haarausfall ist ein häufiges Spätsymptom vom systemisch

Bundesgesundheitsbl 2024 · 67:1222–1230 <https://doi.org/10.1007/s00103-024-03952-z>
© The Author(s) 2024

E. M. J. Peters

Immunologische Aspekte und Stressregulation bei Fatigue

Zusammenfassung

Fatigue ist ein Begriff, der eine körperliche messbare, meist muskuläre oder eine empfundene Erschöpfung beschreibt. Fatigue als Zustand wird bei einer breiten Palette langfristiger Belastungen beobachtet, wie etwa bei chronisch infektiösen, autoimmun oder Krebserkrankungen, sowie bei psychischen Störungen. In diesem Artikel wird ein Überblick zu den bislang bekannten biopsychosozialen Zusammenhängen zwischen Fatigue, psychosozialer Belastung, Stress- und Immunantwort gegeben. Es wird herausgearbeitet, wie chronische Entzündungsprozesse und Stress bei Fatigue interagieren und für welche therapeutischen Ansätze bislang Evidenz vorliegt. Gemäß dem aktuellen psychoneuroimmunologischen Wissensstand und dem biopsychosozialen Modell können sowohl hohe körperliche und als auch psychosoziale Belastungen in einer neuroendokrinen-immu-

nologischen Dysregulation konvergieren. Die Fatigue-Symptomatik korrespondiert nach diesem Modell mit einer chronisch überaktivierten angeborenen Immunantwort. Bei chronischer Immunaktivierung wird zudem eine Fehlaktivierung der erlernten Immunantwort begünstigt, die von (Auto-)Antikörperproduktion und hyperaktivierten T-Lymphozyten dominiert wird. Patient*innen, die von Fatigue berichten, weisen jedoch nicht notwendigerweise immunologische Dysregulationen auf. Hier besteht aktuell Forschungs- und Aufklärungsbedarf, um Subpopulationen von Patient*innen und spezifisch zugeschnittene Behandlungskonzepte zu identifizieren.

Schlüsselwörter

Fatigue · Immunantwort · Stressreaktion · Psychoneuroimmunologie · Biopsychosozial

Immunological aspects and stress regulation in fatigue

Abstract

Fatigue is a term that describes exhaustion as either physically measurable, usually muscular, or perceived. Fatigue as a condition is observed in a wide range of long-term stresses such as chronic infectious, autoimmune, or oncologic diseases as well as mental disorders. This article provides an overview of the currently known biopsychosocial interactions between fatigue, psychosocial stress, and immune response. It describes how chronic inflammatory processes and stress interact in fatigue and for which therapeutic approaches there is evidence to date. Given the current psychoneuroimmunological knowledge and the biopsychosocial model, both high physical and psychosocial stress can converge in neuroendocrine-immunological dysregulation. According to

this model, symptoms of fatigue correspond to a chronically overactivated innate immune response. At the same time, chronic immune activation favors a misactivation of the learned immune response, which is dominated by (auto)antibody production and hyperactivated T lymphocytes. However, patients who report fatigue do not necessarily display immunological dysregulations. There is currently a need for research and education in order to identify patient subpopulations and specifically tailored treatment concepts to them.

Keywords

Fatigue · Immune response · Stress reaction · Psychoneuroimmunology · Biopsychosocial

wirksamen Entzündungsprozessen und wird durch proinflammatorische Zytokine initiiert [6]. Fatigue geht diesem sicht- und messbaren Symptom ankündigend voraus [12].

Mit der in der Routine verfügbaren apparativen und Labordiagnostik und ihrer relativ groben Auflösung sind bei Fatigue allerdings häufig keine ein-

deutigen Befunde zu erheben, die eine chronische Gewebeschädigung durch fortlaufende unterschwellige systemisch wirksame Entzündung belegen. Sie kann sich allerdings durch Surrogatparameter bemerkbar machen. So wird häufig eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) nachgewiesen, wenn steigende Fatigue beobachtet wird, vor allem bei jener,

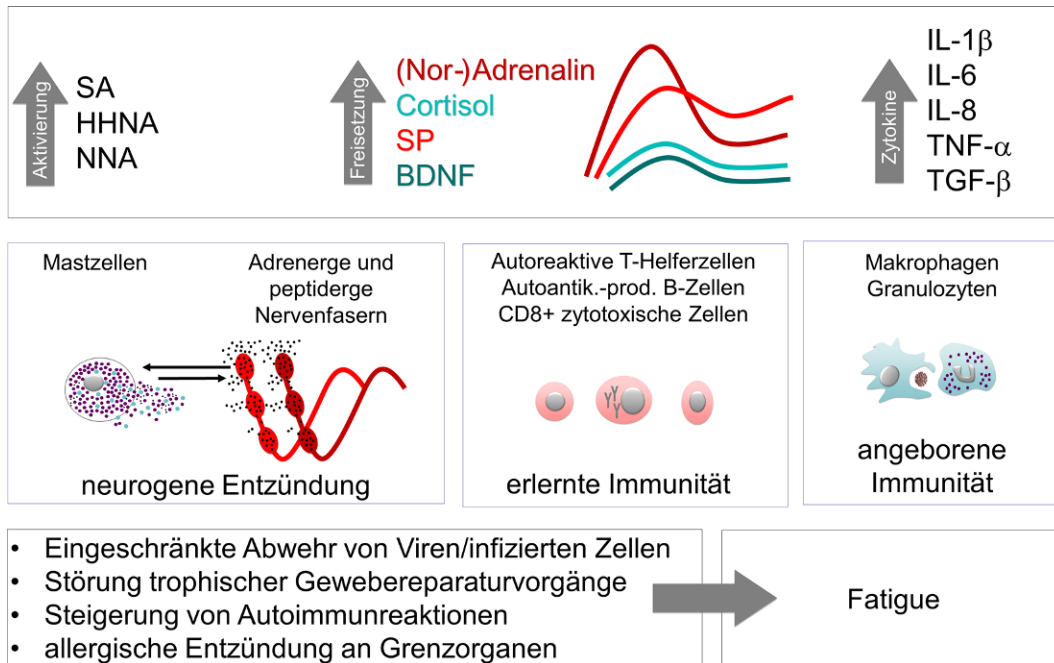


Abb. 2 ▲ Hypothetisches Szenario der Entstehung von Fatigue durch neuroendokrin-immune Dysregulation bei länger anhaltendem Stress und wiederholter immunologischer Reizung. Die zentralnervöse sowie periphere Aktivierung der HHNA, SA und NNA erfolgt in einem Muster, das Viruselimination behindert, Gewebeschädigung verschärft und zu Fehlleistungen des Immunsystems führt. *BDNF* Brain Derived Neurotrophic Factor, *HHNA* Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, *IL* Interleukin, *NNA* Neurotrophin-Neuropeptid-Achse, *SA* sympathische Achse, *SP* Substanz P, *TGF* Tumor Growth Factor, *TNFT* Tumornekrosefaktor. (Quelle: eigene Abbildung)

die mit körperlichen Faktoren assoziiert ist. Eine andauernde Aktivierung der Immunantwort führt schließlich auch zu Fehlfunktionen der adaptiven Immunität, also z. B. zur messbaren Produktion von Autoantikörpern und Nachweis vermehrt auftretender autoreaktiver T-Zellen [10]. Autoantikörper richten sich bei chronischen Entzündungsprozessen häufig gegen Rezeptoren, die bei der Stressreaktion aktiviert werden. Hierzu zählt z. B. der Beta-2-Adrenorezeptor [13]. Sie können für die autonome Dysregulation mitverantwortlich sein, die bei Fatigue häufig beobachtet wird. Doch ist Vorsicht vor Überinterpretation geboten: Betrachtet man z. B. Patient*innen mit Depression, dann korreliert Fatigue nicht notwendigerweise mit CRP und nur etwa ein Drittel der Patient*innen zeigt eine erhöhte Entzündungsaktivität in Form einer „low-grade inflammation“ [14]. Auch gelingt der Nachweis von Autoantikörpern und ihrer Assoziation mit Fatigue z. B. beim PCS nur bei einem Teil der Betroffenen [15]. Die beschriebenen immunologischen Mechanismen

können also nicht regelhaft mit Fatigue assoziiert werden.

Negative Energiebilanz bei chronischer Entzündung

Bei immunologischen Prozessen wird sehr viel Energie verbrannt, was zu metabolischer und oxidativer Überlastung führen kann. Entzündung verschiebt dabei den Energiemetabolismus in Richtung anaerober Hyperglykämie, was zu einer schnellen Erschöpfbarkeit der Energiebereitstellung beiträgt. Zu einer weiteren Beeinträchtigung der Energiebilanz kommt es, wenn Mitochondrien von metabolischer und oxidativer Überlastung betroffen sind [16].

Mitochondrien produzieren den größten Teil der Energie aller Körperzellen, einschließlich des Gehirns, der Muskulatur und des Immunsystems. Eine Störung der Funktion dieser Zellkraftwerke oder auch schlicht ein Mangel an funktionsfähigen Mitochondrien beeinträchtigt die Funktionalität und Resilienz betroffener Zellen und führt zu vorzeitiger Zellalterung. Beim CFS

werden ein veränderter mitochondrialer Stoffwechsel und seine Rolle sowohl bei Virusinfektionen als auch bei Depression schon länger diskutiert [17]. Betroffene Zellen produzieren u. a. geringere Mengen des zentralen Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP), was bereits auf zellulärer Ebene zur Erschöpfung beiträgt [3]. Gleichzeitig kommt es bei gestörter Mitochondrienfunktion zum Auflaufen von schädigenden Stoffwechselabfallprodukten wie Sauerstoffradikalen, die zu oxidativen Stressschäden an Proteinen, Lipiden und DNA führen und damit zu einer weiteren Einschränkung der Zellfunktion und erhöhtem energieintensiven Reparatur- und Regenerationsbedarf führen. So kommt es bei Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Mitochondrienfunktion einhergehen, zu vorzeitigen Alterungsprozessen und einer damit assoziierten Fatigue [18].

Kann eine Dysregulation der Stressantwort die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen und so zu Fatigue beitragen?

Die Immunantwort ist in die Stressreaktion eingebunden

Die Stressreaktion und die Immunantwort sind über neuroendokrine Signale eng gekoppelt [10]. Neben einer angeborenen Immunantwort löst ein Schadensfall auch immer eine akute Stressreaktion aus. Diese wiederum ist immer an eine Mobilisierung der angeborenen Immunität gekoppelt. Dabei trägt die Ausschüttung von (Nor-)Adrenalin und Cortisol zur Mobilisierung von Zellen der angeborenen Immunantwort bei.

Weniger bekannt ist, dass gleichzeitig von sensorischen und autonomen Nervenfasern Neuropeptide wie die Substanz P (SP; **Abb. 2**) und andere Neuropeptide wie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) im Gewebe freigesetzt werden. Diese neuronalen Stressmediatoren aktivieren vor allem in Organen an der Grenze zwischen Körper und Umwelt (Haut, Gastrointestinaltrakt, Atemwege) die vor Ort ansässigen Zellen des Immunsystems, wie z. B. die Mastzellen. Sie rekrutieren zudem Funktionszellen in den Organen für die Immunantwort, z. B. blutgefäßauskleidende Endothelzellen, bindegewebige Fibroblasten oder die barrierebildenden Keratinozyten.

Über die Ausschüttung neuroendokriner Mediatoren wie Cortisol, (Nor-)Adrenalin, SP und bestimmter Neurotrophine begünstigt Stress das Durchdringen der Haut- und Schleimhautbarriere durch Schadstoffe, reduziert die Mikrobiomvielfalt und aktiviert weitere Zellen der angeborenen Immunantwort wie die Mastzellen, Makrophagen und Granulozyten [10]. Auch die Blut-Hirn-Schranke wird in ihrer Barrierefunktion beeinträchtigt, sodass es bei steigender peripherer Entzündung auch im Gehirn zu einer Immunaktivierung kommt, für die die Mikroglia eine zentrale Rolle spielt [19]. Gleichzeitig fungieren bestimmte Areale im Gehirn als Immunsensoren und werden durch proinflammatorische Zytokine aus der Peripherie aktiviert, allen voran die Insu-

la und das Striatum. Diese Aktivierung modifiziert die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und der sympathischen Achse im Gehirn und beeinflusst auch die Dopaminausschüttung [20]. Es kommt zum Anstieg des Transkriptionsfaktors NF- κ B und von Zytokinen wie IL-1, IL-6 oder TNF- α , peripher und zentral, also den proinflammatorischen Zytokinen, die bei Fatigue erhöht nachgewiesen werden können.

Im Gehirn führt der Anstieg dieser Zytokine u. a. zum Abfall des Neurotrophins *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF; [21]) und ruft ein im englischen Sprachraum als „sickness behavior“ bezeichnetes, depressionsähnliches Verhaltensmuster auf [22]. Im deutschen Sprachraum wird dieser Begriff im wissenschaftlichen Kontext häufig ohne Übersetzung verwendet, da Begriffe wie „unspezifische Krankheitssymptome“ oder „unspezifische Begleiterscheinungen von Erkrankungen“ das Symptombild nicht ganz erfassen, welches aus Schwäche, allgemeinem Unwohlsein, Schmerz, Schlaf- und Appetitstörungen, Verlust von Motivation und Konzentrationsfähigkeit sowie affektbezogenen Symptomen wie Traurigkeit und Ängstlichkeit besteht und das sich in anlassbezogener reduzierter körperlicher und geistiger Aktivität sowie Rückzugs- und Schonverhalten äußert.

Schließlich kann die veränderte Ausschüttung von Stressmediatoren wie Cortisol, (Nor-)Adrenalin, SP oder BDNF die zeitgerechte Terminierung einer angeborenen Immunantwort blockieren. Wenn durch chronischen Stress das Morgencortisol reduziert ausgeschüttet wird, sind häufig auch die adrenerge und die peptiderge Schiene hyperreaktiv und eine Gegensteuerung durch Neurotrophine und cholinerge Signale bleibt aus (**Abb. 2**). Diese neuroendokrinoimmunologische Konstellation blockiert die Infektabwehr genauso wie die Abwehr von Tumorzellwachstum, ein stetig ablaufender immunologischer Prozess, der, aus dem englischen Sprachgebrauch übernommen, auch als Tumor-Immune-Surveillance bezeichnet wird. Zusätzlich wird eine Hyperaktivität bestimmter adaptiver Immunprozesse, wie z. B. der

Antikörperproduktion, begünstigt, was zur Entwicklung von Autoimmunreaktionen und Allergien beiträgt [23].

Fatigue und Immundysregulation werden durch psychosoziale Belastung synchron beeinflusst

Interessanterweise verschärfen sich sowohl Fatigue als auch die oben beschriebene neuroendokrinoimmunologische Dysregulation bei Patient*innen mit Infektionen, Krebs oder chronisch metaboentzündlichen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, autoimmun und allergischen Erkrankungen, multipler Sklerose), wenn sie Kindheitstraumata oder Depression in der Vorgeschichte aufweisen oder unter Einsamkeit leiden [24, 25]. Psychosoziale Belastungen in der Vorgeschichte und damit chronische Stressoren unterschiedlicher Qualität begünstigen also synchron sowohl immunologische Entgleisung als auch die Entwicklung von Fatigue, was auf gemeinsame, transdiagnostische Mechanismen hinweist.

Umgekehrt zeigt der Einfluss von Entzündung auf Fatigue und psychosoziale Faktoren, das es sich hier nicht um eine einseitige Beziehung handelt, denn experimentell kann Fatigue mithilfe des bakteriellen Toxins Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöst werden, einer Substanz, die zuverlässig in gesunden Individuen proinflammatorische Zytokine mobilisiert und gleichzeitig „sickness behaviour“ auslöst [26].

Erste Hinweise auf die klinische Relevanz von Entzündung für die Entwicklung von Fatigue und psychosozialer Belastung ergaben sich aus der immuntherapeutischen Behandlung mit Interferon-alpha (IFN- α) bei Patient*innen mit chronischen Infektionskrankheiten oder schwarzem Hautkrebs [27]. Ein substanzieller Anteil dieser Patient*innen wies mit steigenden Inflammationsparametern, allen voran IL-6 und TNF- α , auch vermehrt Fatigue und depressive Symptomatik auf. Es brauchte nach Einführung dieser Medikamente jedoch einige Jahre, bis die beobachtete steigende psychopathologische Symptomatik zu Konsequenzen in der Anwendungsbreite der Behandlung führte. Zum Teil

ist dies erklärbar dadurch, dass zwar eine klare Korrelation zwischen steigenden Zytokinen und Fatigue beobachtet werden konnte. Patient*innengruppen mit Fatigue zeigten im Vergleich zu solchen ohne jedoch nicht notwendigerweise auch erhöhte Zytokinwerte [28]. Es besteht also keine vollständige Reziprozität zwischen berichteter Fatigue und immunologischen Befunden.

Bei Krebspatient*innen wurden in den vergangenen Jahren die neuroendokrinen immunologischen Konsequenzen von gleichzeitiger körperlicher und psychosozialer Belastung mit am besten untersucht [29]. Dabei fand sich bei von Fatigue betroffenen Patient*innen als Hinweis auf eine Störung der Stressreaktivität eine Veränderung in der Funktion der HHNA, mit einer morgens abgeschwächten und abends erhöhten zirkadianen Ausschüttung von Cortisol bis zu 5 Jahren nach Diagnose [30]. Gleichzeitig fanden sich erhöhte Interferone sowie IL-1 β , IL-6 und TNF- α als Indikatoren einer überaktiven angeborenen Immunität [31]. Als zusätzliche Zeichen einer fehlgeleiteten erlernten Immunität fanden sich aktivere antikörperproduzierende B-Zellen, erhöhte CD8+-zytotoxische T-Zellen und eine abgeschwächte T-regulatorische Funktion. Eine pathogenetische Herleitung von Fatigue bei Krebspatient*innen führt den Anstieg von Erschöpfung daher entlang der oben skizzierten psychoneuroimmunologischen Erkenntnisse darauf zurück, dass eine gestörte Funktion der Stressreaktionssysteme Hand in Hand mit einer fortschreitenden Zerstörung von Gewebe bei Tumorprogression und bei zytotoxischer Behandlung auftritt. Dabei werden zum einen verstärkt proinflammatorische Zytokine freigesetzt und zum anderen entwickelt sich eine dysfunktionale erlernte Immunität. Gemeinsam fördern diese Prozesse wie oben beschrieben „sickness behaviour“ und vorzeitige Zellalterung.

Diese Vorgänge entsprechen Prozessen, die auch bei chronischen Infektionen und Stress beschrieben wurden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen der Untersuchungen zum PCS, bei dem Fatigue besonders häufig beobachtet wird, langfristig niedrige

Morgencortisolwerte die höchste prädiktive Kapazität für die Entwicklung des Syndroms zeigen [32] und korrespondierende immunologische Veränderungen beobachtet werden [33]. Vor dem Hintergrund der Interaktion von Stress und Immunantwort scheint Fatigue unter dem Einfluss von psychischer Belastung also durch eine initial nicht erfolgreiche angeborene Immunantwort begünstigt zu werden, wodurch die erlernte Immunantwort fehlaktiviert werden kann und es insgesamt zu langfristig erhöhten Inflammationsparametern, Erschöpfung von Mechanismen der Energiebereitstellung und erhöhtem zellulären Regenerationsbedarf kommt.

Möglichkeiten, den Stress-Immundysregulation-Fatigue-Kreislauf zu durchbrechen

Entsprechend den weitreichend wirksamen biopsychosozialen Interaktionen bei Fatigue liegt es nahe, dass auch eine breite Palette von therapeutischen Ansätzen synchron auf erhöhte inflammatorische Aktivität und Fatigue einwirken kann. Die Studien, die eine Verbesserung von Fatigue und gleichzeitig Indikatoren für eine Rückführung einer maladaptiven Immunantwort in eine adaptive zeigen, reichen von Maßnahmen zur Optimierung eines gesunden Lebensstils über Entspannungsverfahren bis hin zu Psychotherapie und Psychopharmakotherapie. Es ist für eine zielführende Einschätzung des Therapiebedarfs wichtig zu beachten, dass hohe Inflammationswerte Indikatoren für ein reduziertes Therapieansprechen von Patient*innen mit Fatigue darstellen. Dies spricht für eine höhere Behandlungsbedürftigkeit von Patient*innen mit einer höheren Krankheitsschwere.

Immunmodulation. Aktuell wird der Einsatz von Biologica, meist Antikörperbasierte Medikamente, die individuelle Zytokine neutralisieren, auch für Fatigue diskutiert [34]. TNF- α - und Interferon- α -neutralisierende Behandlungen führen in der Tat laut zahlreichen Berichten zur Verbesserung von Schlafmustern und Fatigue. Die immunologischen Veränderungen bei Fatigue sind jedoch sehr

umfangreich und komplex und nicht auf die Fehlregulation eines einzelnen Zytokins zurückzuführen, sodass mit überwiegend unerwünschten Effekten dieser Medikamente bei multifaktoriell ausgelöster Fatigue zu rechnen ist, ähnlich wie bei entsprechenden Behandlungsversuchen bei der Sepsis.

Bewegung. Galt in den 1980er-Jahren Bewegung noch für gesundheitsschädlich bei Erschöpfung auslösenden Krebserkrankungen, ist der therapeutische Nutzen von Bewegungstherapie inzwischen sowohl für die Krebs-assoziierte Fatigue als auch Tumor-Immune-Surveillance sehr gut belegt [35]. Auch bei Autoimmunerkrankungen und depressiver Symptomatik verbessert Bewegung Fatigue und immunologische Imbalancen [36]. Bei CFS wird im Rahmen der postexertionellen Malaise (PEM) Bewegung jedoch häufig als Auslöser von Fatigue beschrieben. So kann schon ein diagnostisches kardiopulmonales Training eine deutliche Fatigue-Verschärfung bewirken [37].

Ernährung. Was wir essen, hat einen nicht unerheblichen Einfluss auf chronische Entzündungsprozesse einerseits und psychosoziale Gesundheit andererseits. Eine entzündungshemmende Ernährungsweise kann sich günstig auf Fatigue auswirken. Sie enthält Omega-3-reiche Pflanzenöle, viel pflanzliche Eiweiße und überwiegend komplexe Kohlenhydrate, z. B. aus Vollkorn [38].

Schlaf. Ob Schlafstörungen und nicht erholsamer Schlaf Auslöser oder Folgen von Fatigue sind, ist umstritten. Nicht erholsamer Schlaf ist jedoch klar mit einer breiten Palette neuroendokriner immunologischer Störungen assoziiert [39]. Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung durch Schlaf erscheinen also angezeigt und können umfassend der AWMF (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften) S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Insomnie bei Erwachsenen“ [40] entnommen werden. Eine Verbesserung von Schlaf geht mit einer Verbesserung von Fatigue häufig Hand in Hand [41].

Psychische Gesundheit. Fatigue kann als Schutzmechanismus des Körpers verstanden werden, der bei Überlastung zur Schonung und Fokussierung auf Schadensreparatur führt. Die niedrige Lebensqualität bei Fatigue, die erst kürzlich wieder für das PCS belegt wurde [42], weist jedoch deutlich darauf hin, dass auch die psychischen Aspekte von Fatigue zu behandeln sind. Die Studienlage zu psychotherapeutischen Verfahren ist entsprechend dem erforderlichen Goldstandard für Evidenzbasierung am besten für kurzzeittherapeutische Konzepte, allen voran manualisierte kognitiv-behaviorale Therapien (CBT). Für die Krebs-assoziierte Fatigue ist der therapeutische Nutzen von kognitiver Verhaltenstherapie und achtsamkeitssteigernden Therapieansätzen am besten untersucht [43]. Für das PCS liegen erste Arbeiten für integrierte stationäre Kurzzeittherapie und Rehabilitation [44, 45] vor. Sie können zudem für die Behandlung von Fatigue-assoziierten Symptomen wie der Insomnie erfolgreich eingesetzt werden [46]. Für diese psychotherapeutischen Behandlungsansätze ist zudem eine Senkung proinflammatorischer Zytokine sehr gut belegt. Sie können nachweislich immunologische Imbalancen reduzieren und die Immunantwort flexibilisieren. Metaanalysen zeigen, dass dabei z. B. zirkulierende Zytokine wie das IL-6 und das TNF- α reduziert werden und eine adäquate Antikörperantwort gefördert wird [47].

Im Kontext von Fatigue und depressiver Symptomatik, die durch Interferontherapie hervorgerufen wird, konnte gezeigt werden, dass die Symptome gut auf die Behandlung mit Antidepressiva ansprechen. Im Tiermodell erwies sich dieses Vorgehen auch wirksam bei entzündungsassoziiertem Fatigue, ausgelöst z. B. durch das bakterielle Toxin Lipopolysaccharid (LPS). Hier sind entsprechende Medikamente auch wirksame Dämpfer der Mikrogliaaktivierung [48]. Insbesondere Bupropion, ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, Paroxetin, ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, und das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin können hier, wie auch bei Krebs-assoziiertem Fatigue, wirksam zur Senkung

zirkulierender Zytokine und der Fatigue-Symptomatik eingesetzt werden [27]. Dabei produzieren interessanterweise ex vivo untersuchte Zellen des Immunsystems unter Behandlung mit diesen Antidepressiva vermehrt Zytokine. Insgesamt scheint also einerseits systemische Hyperinflammation gesenkt zu werden, Zellen des Immunsystems werden ggf. jedoch gleichzeitig nicht pauschal immunsupprimiert, sondern in die Lage versetzt, wieder adäquat auf Reize zu reagieren. Offen bleibt vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage, ob die erfolgreiche Adressierung von Fatigue mit der Gabe von Antidepressiva primär auf der Ebene des Erlebens und Leidens an der Erschöpfung ansetzt oder auf der Ebene der Zytokine.

Fazit

Fatigue ist ein biopsychosozial zu betrachtendes pandiagnostisches Symptom bei Erkrankungen mit immunologischer Dysregulation, weist aber nicht notwendigerweise auf eine Dysregulation hin. Insbesondere Fatigue mit nachweislichen immunologischen Veränderungen kann sowohl bei Infektions-, onkologischen und internistischen Erkrankungen als auch bei psychischen Erkrankungen, insbesondere bei der schweren Depression, beobachtet werden. Dabei ist Fatigue vor allem bei Erkrankungen mit langen Verläufen beschrieben worden, nicht selten auch als Frühzeichen einer zugrunde liegenden Erkrankung. Zur Unterscheidung verschiedener mit Fatigue assoziierter Krankheitsverläufe ist eine umfassende fachgerechte Diagnostik angezeigt. Damit können von Fatigue belastete Patient*innen frühzeitig identifiziert werden und zügig geeignete Behandlungen für alle Symptome bekommen, die zur Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen beitragen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Eva Milena Johanne Peters

Psychoneuroimmunologie Labor, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Aulweg 123, 35385 Gießen, Deutschland

eva.peters@psycho.med.uni-giessen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E.M.J. Peters gibt an, dass sie Koautorin der AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID AWMF Register Nr. 020-027 ist, darüber hinaus bestehen keine Interessenkonflikte hinsichtlich des Themas dieser Publikation.

Aufgrund des Charakters der Arbeit treffen ethische Überlegungen im Sinne der Deklaration von Helsinki, Patient*innenrechte und Tierschutzbestimmungen nicht für diese Arbeit zu. Das Manuskript wurde ohne Nutzung künstlicher Intelligenz erstellt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Machado MO, Kang NC, Tai F et al (2021) Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol* 60:1053–1069. <https://doi.org/10.1111/ijd.15341>
2. Millet GY, Bertrand MF, Lapole T, Feasson L, Rozand V, Hupin D (2023) Measuring objective fatigability and autonomic dysfunction in clinical populations: How and why? *Front Sports Act Living* 5:1140833. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1140833>
3. Fountain WA, Bopp TS, Bene M, Walston JD (2024) Metabolic dysfunction and the development of physical frailty: an aging war of attrition. *Geroscience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01101-7>
4. Schmedt M (2024) 128. Deutscher Ärztetag: Zeit ist das höchste Gut. *Dtsch Arztebl Int* 121:A-635

5. Scheibenbogen C, Bellmann-Strobl JT, Heindrich C et al (2023) Fighting Post-COVID and ME/CFS—development of curative therapies. *Front Med (Lausanne)* 10:1194754. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1194754>
6. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) (2024) S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>. Zugegriffen: 8. Aug. 2024
7. Hu W, Tang R, Gong S, Liu J, Li J, Liao C (2024) The Prevalence and Associated Factors of Post-COVID-19 Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 16:e63656. <https://doi.org/10.7759/cureus.63656>
8. Kim YJ, Lee SG, Lee JS, Choi YJ, Son CG (2024) Comparative characteristics of fatigue in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 177:111589. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111589>
9. Garcia-Gonzalez D, Medino-Munoz J, Romero-Elias M, Garcia-Fonillas J, Ruiz-Casado A (2023) Biological mechanisms of cancer-related fatigue in breast cancer survivors after treatment: a scoping review. *J Cancer Surviv*. <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01477-z>
10. Peters EMJ, Rohleder N (2024) Psychoimmunologie. In: Egle U, Heim C, Strauß B, von Känel R (Hrsg) *Psychosomatik: Neurobiologisch fundiert und evidenzbasiert, ein Lehr- und Handbuch*. Kohlhammer, Stuttgart
11. Diar Bakerly N, Smith N, Darbyshire JL et al (2024) Pathophysiological Mechanisms in Long COVID: A Mixed Method Systematic Review. *IJERPH* (2110.3390/ijerph21040473)
12. Abali H, Demir D, Gul S, Simsek Veske N, Onur TS (2023) Analysis of post-COVID symptoms and predisposing factors for chronic post-COVID syndrome. *Tuber Toraks* 71:378–389. <https://doi.org/10.5578/tt.20239606>
13. Malkova AM, Shoenfeld Y (2023) Autoimmune autonomic nervous system imbalance and conditions: Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, silicone breast implants, COVID and post-COVID syndrome, sick building syndrome, post-orthostatic tachycardia syndrome, autoimmune diseases and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmun Rev* 22:103230. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103230>
14. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM (2019) Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 49:1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
15. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L et al (2023) Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev* 22:103445. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103445>
16. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L et al (2020) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest* 130:1491–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI132185>
17. Brasanac J, Gamradt S, Otte C et al (2022) Cellular specificity of mitochondrial and immunometabolic features in major depression. *Mol Psychiatry* 27:2370–2371. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01473-2>
18. Jorgensen A, Brandslund I, Ellervik C et al (2024) Oxidative Stress-Induced Damage to RNA and DNA and Mortality in Individuals with Psychiatric Illness. *Jama Psychiatry* 81:516–520. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.0052>
19. Weber MD, Godbout JP, Sheridan JF (2017) Repeated Social Defeat, Neuroinflammation, and Behavior: Monocytes Carry the Signal. *Neuropsychopharmacology* 42:46–61. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.102>
20. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameyson LT, Mashal NM, Irwin MR (2010) Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 68:748–754. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.010>
21. Parrott JM, Porter GA, Redus L, O'Connor JC (2021) Brain derived neurotrophic factor deficiency exacerbates inflammation-induced anhedonia in mice. *Psychoneuroendocrinology* 134:105404. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105404>
22. Lodin K, Lekander M, Syk J, Alving K, Andreasson A (2017) Associations between self-rated health, sickness behaviour and inflammatory markers in primary care patients with allergic asthma: a longitudinal study. *NPJ Prim Care Respir Med* 27:67. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0068-0>
23. Strahler J, Skoluda N, Rohleder N, Nater UM (2016) Dysregulated stress signal sensitivity and inflammatory disinhibition as a pathophysiological mechanism of stress-related chronic fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 68:298–318. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.008>
24. Jaremka LM, Fagundes CP, Glaser R, Bennett JM, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK (2013) Loneliness predicts pain, depression, and fatigue: understanding the role of immune dysregulation. *Psychoneuroendocrinology* 38:1310–1317. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.016>
25. Steel JL, Antoni M, Pathak R et al (2020) Adverse childhood experiences (ACEs), cell-mediated immunity, and survival in the context of cancer. *Brain Behav Immun* 88:566–572. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.050>
26. Lasselin J, Schedlowski M, Karshikoff B, Engler H, Lekander M, Komsman JP (2020) Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: Relevance for symptoms of anxiety and depression. *Neurosci Biobehav Rev* 115:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.001>
27. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL et al (2002) Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 26:643–652. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00407-9)
28. Grossberg AJ, Vichaya EG, Chhina DL et al (2018) Tumor-Associated Fatigue in Cancer Patients Develops Independently of IL1 Signaling. *Cancer Res* 78:695–705. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2168>
29. Saligan LN, Olson K, Filler K et al (2015) The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 23:2461–2478. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2763-0>
30. Cuneo MG, Schrepf A, Slavich GM et al (2017) Diurnal cortisol rhythms, fatigue and psychosocial factors in five-year survivors of ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology* 84:139–142. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.019>
31. Bower JE (2019) The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer* 125:353–364. <https://doi.org/10.1002/cncr.31790>
32. Klein J, Wood J, Jaycox J et al (2022) Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>
33. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, Boyton RJ (2023) The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>
34. Raizen DM, Mullington J, Anaclet C et al (2023) Beyond the symptom: the biology of fatigue. *Sleep* (4610.1093/sleep/zsad069)
35. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C et al (2017) Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 3:961–968. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>
36. Bower JE, Irwin MR (2016) Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun* 51:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.012>
37. Stussman B, Williams A, Snow J et al (2020) Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol* 11:1025. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01025>
38. Hass U, Herpich C, Norman K (2019) Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11102315>
39. Irwin MR, Opp MR (2017) Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology* 42:129–155. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.148>
40. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM) (2018) S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Insomnie bei Erwachsenen“. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-001>. Zugegriffen: 8. Aug. 2024
41. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al (2017) Tai Chi Compared With Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia in Survivors of Breast Cancer: A Randomized, Partially Blinded, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 35:2656–2665. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0285>
42. Appel KS, Nurnberger C, Bahmer T et al (2024) Definition of the Post-COVID syndrome using a symptom-based Post-COVID score in a prospective, multi-center, cross-sectoral cohort of the German National Pandemic Cohort Network (NAP-KON). *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02226-9>
43. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Donders RRT et al (2017) The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: A randomized controlled trial. *Cancer* 123:3825–3834. <https://doi.org/10.1002/cncr.30815>
44. Kupferschmitt A, Langheim E, Tuter H, Etzrodt F, Loew TH, Kollner V (2022) First results from post-COVID inpatient rehabilitation. *Front Rehabil Sci* 3:1093871. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.1093871>
45. Schmid S, Uecker C, Frohlich A, Langhorst J (2024) Effects of an integrative multimodal inpatient program on fatigue and work ability in patients with Post-COVID Syndrome—a prospective observational study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01792-1>
46. Nissen ER, Neumann H, Knutzen SM et al (2024) Interventions for insomnia in cancer patients and survivors—a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Jnci Cancer Spectr*. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkae04110.1093/jncics/pkae041>

47. Shields GS, Spahr CM, Slavich GM (2020) Psychosocial interventions and immune system function: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0431>
48. Slusarczyk J, Trojan E, Glombik K et al (2016) Anti-inflammatory properties of tianeptine on lipopolysaccharide-induced changes in microglial cells involve toll-like receptor-related pathways. *J Neurochem* 136:958–970. <https://doi.org/10.1111/jnc.13452>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.