

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:645–648  
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01197-7>  
 Eingegangen: 17. Januar 2021  
 Angenommen: 19. März 2021  
 Online publiziert: 27. April 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021

**Redaktion**

Berthold Koletzko, München  
 Thomas Lücke, Bochum  
 Ertan Mayatepek, Düsseldorf  
 Norbert Wagner, Aachen  
 Stefan Wirth, Wuppertal  
 Fred Zepp, Mainz



**R. Buchhorn<sup>1,2,3</sup> · C. Willaschek<sup>1</sup> · C. Baumann<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

<sup>2</sup>Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup>Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Forchtenberg, Deutschland

# SARS-CoV-2 Infektionen und das autonome Nervensystem

Im Mai 2020 hatten wir, basierend auf der Kasuistik einer lückenlosen Aufzeichnung der Herzratenvariabilität (HRV) während einer akuten SARS-CoV-2-Infektion (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) bei einem 58-jährigen Mann, auf spezifische Veränderungen der HRV hingewiesen, die auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems bei dieser neuen Erkrankung hinweisen [1]. Die für Infektionen typische Reduktion der HRV geht dabei bei COVID-19 (corona virus disease 2019) nicht mit einem adäquaten Herzfrequenzanstieg bei Fieber einher, der bei anderen Infektionen im Mittel 18 Schläge/min je 1 °C Temperaturanstieg beträgt [10]. Diese „relative Bradykardie“ wurde in mehreren nachfolgenden Arbeiten auf der Basis größerer Patientenzahlen bestätigt und z. T. genutzt, um mithilfe von Fitness-Trackern sowohl den Krankheitsbeginn als auch den Krankheitsverlauf [8] einer SARS-CoV-2-Infektion voraussagen zu können. So wurde in einer großen Studie gezeigt [12], dass es bei einer akuten SARS-CoV-2-Infektion nach einem frühen Anstieg der Herzfrequenz und Abfall der HRV zu einem Abfall der Herzfrequenz ab Tag 7 kommt, der seinen Höhepunkt am 15. Krankheitstag aufweist und erst ab dem 21. Tag die Ausgangswerte wieder erreicht.

Grundsätzlich kommt es im Rahmen einer Inflammation zu einem Anstieg der Herzfrequenz und einem Abfall der HRV aufgrund des sog. cholinergen antiinflammatorischen Signalweges, der 2011

in einem Review ausführlich beschrieben wurde [9]. Als pathophysiologische Erklärung für den davon abweichenden Herzfrequenzverlauf bei COVID-19 wurden eine direkte Schädigung des Sinusknoten durch die Infektion bzw. eine Infektion der regulatorischen Zentren im Bereich des Hirnstamms diskutiert [14]. Aus unserer Sicht erscheint die Hypothese der Arbeitsgruppe um Lagoumintzis et al. wahrscheinlich, dass der cholinerge antiinflammatorische Signalweg durch das SARS-CoV-2 direkt am Acetylcholinrezeptor-7 toxisch geschädigt wird [11], was mithilfe der HRV-Analyse vermutlich frühzeitig erkannt werden kann.

Seit Dezember 2020 treten nun zunehmend gesundheitliche Probleme bei Kindern nach stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion auf. Erneut haben wir akribisch die Veränderungen des autonomen Nervensystems bei diesen Kindern mithilfe der Analyse der HRV untersucht, um die große Bedeutung des autonomen Nervensystems hinsichtlich der COVID-19-Pandemie darstellen zu können.

## Fall 1

Ein 11-jähriger Junge hatte 4 Wochen vor der Vorstellung in unserer Klinik eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht, die im Rahmen einer Untersuchung von Kontaktpersonen in der Familie mittels PCR nachgewiesen wurde. Die SARS-CoV-2-Antikörper zeigten sich entsprechend

positiv. In unserer Klinik zeigte der Junge bei Aufnahme die typischen Symptome des multisystemischen Inflammationssyndroms bei Kindern (MIS-C) mit Fieber, Konjunktivitis, gastrointestinalen Beschwerden und hohen CRP (9,4 mg/dl, Normwert < 0,5) und NT-Pro-BNP-Werten im Blut (8137 pg/ml, Normwert < 85). Die daraufhin eingeleitete Therapie mit i.v.-Immunglobulinen führte zur Entfieberung und zum Abfall des CRP (1,57 mg/dl) und NT-Pro-BNP (1108 pg/ml). Auf unserer Intensivstation nutzen wir regelmäßig die Daten des EKG-Monitorings, um über eine Netzwerkverbindung die HRV online zu analysieren. Mithilfe der Fast-Fourier-Analyse werden einzelne Frequenzbereiche der HRV dargestellt, wobei die „high frequency power“ typischerweise die Vagusaktivität repräsentiert. Das Monitoring der HRV auf der Intensivstation zeigt zu Beginn des multisystemischen Inflammationssyndroms eine maximale Reduktion der HRV (Abb. 1). Nach der eingeleiteten Behandlung mit Immunglobulinen zeigte sich rasch eine Normalisierung der HRV. Vier Tage nach der Behandlung mit Immunglobulinen konnte der Junge in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Koronararterien zeigten in mehreren Farbdopplerechokardiographien unauffällige Befunde.

Zur weiteren Klärung der schweren autonomen Regulationsstörung des MIS-C haben wir u. a. adrenerge Autoantikörper in einem kommerziellen

Labor mittels ELISA bestimmen lassen, die folgende auffällige Befunde zeigten: Anti- $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptorantikörper 13,3 U/ml (Norm < 7 U/ml); Anti- $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptorantikörper 18,2 U/ml (Norm < 15), antimuskarinerge cholinerge Rezeptor-3-Antikörper 14,7 U/ml (Norm < 8 U/ml), antimuskarinerge cholinerge Rezeptor-4-Antikörper 15,5 U/ml (Norm < 10,7 U/ml) und antimuskarinerge cholinerge Rezeptor-5-Antikörper 15,7 U/ml (Norm < 14,2 U/ml).

## Fall 2

Ein 16-jähriges sportliches Mädchen stellt sich mit Schwindelattacken und Präsynkopen nach dem Aufstehen vor. Sie hatte eine PCR-gesicherte SARS-CoV-2-Infektion 14 Tage zuvor durchgemacht. Die serologischen Untersuchungen der SARS-CoV-2-Antikörper zeigten sich auch hier entsprechend positiv. Die übliche klinische Diagnostik konnte die Symptomatik nicht klären. Im Langzeit-EKG zeigten sich keine Herzrhythmusstörung, eine normale mittlere Herzfrequenz mit 80 Schlägen/min, aber eine relevante autonome Regulationsstörung mit herabgesetzter globaler HRV (SDNN = 95 ms, Normwert > 128). Basierend auf unseren Vorarbeiten über autonome Regulationsstörungen bei Kindern [2] und ersten Fallberichten aus der internistischen Kardiologie lag es nahe [6], dass diese postinfektiösen Probleme nach der SARS-CoV-2-Infektion Ausdruck eines sog. posturalen orthostatischen Tachykardiesyndroms (POTS) sind. Dies bestätigte sich bei unserer Patientin durch einen überschießenden Herzfrequenzanstieg von mehr als 40 Schlägen im aktiven Stehtest, den sie nach nur 1 min abbrechen musste (Messung mit dem HRV-Scanner; Fa. Biosign™ GmbH, Ottenhofen, Deutschland). Das Power-Spektrum der HRV während dieser Untersuchung zeigt den fast vollständigen Verlust der HRV im Stehen als Ausdruck der schweren autonomen Regulationsstörung. Wir starteten eine niedrig dosierte  $\beta$ -Blocker-Therapie mit 2-mal 10 mg Propranolol [13], und die klinische Symptomatik war scheinbar verschwunden. Bei der Kon-

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:645–648 <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01197-7>  
© Der/die Autor(en) 2021

R. Buchhorn · C. Willaschek · C. Baumann

## SARS-CoV-2 Infektionen und das autonome Nervensystem

### Zusammenfassung

Vorgelegt werden die Untersuchungen der Herzratenvariabilität (HRV) bei einem 11-jährigen Jungen mit multisystemischem Inflammationssyndrom bei Kindern (MIS-C) und einem 16-jährigen Mädchen mit einem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) jeweils nach SARS-CoV-2-Infektion. *Ergebnis:* Das MIS-C ist durch eine maximale Suppression der HRV im EKG-Monitoring auf der Intensivstation gekennzeichnet. Nach i.v.-Immunglobulin-Gabe zeigte sich die Suppression der HRV als rasch reversibel. Das POTS ist durch einen Anstieg der Herzfrequenz um 40 Schläge/min und den Verlust der HRV im aktiven Stehtest gekennzeichnet und vermutlich eine Ursache

für chronische Beschwerden nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Bei MIS-C konnten wir Autoantikörper gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems nachweisen. *Zusammenfassung:* Unsere Kasuistiken über autonome Regulationsstörungen bei Kindern mit MIS-C und POTS nach SARS-CoV-2-Infektionen sind Erstbeschreibungen, die unser Wissen zur Pathophysiologie dieser neuen Erkrankung bereichern können.

### Schlüsselwörter

Kinder · Multisystemisches Inflammationssyndrom · Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom · Herzratenvariabilität · Autoantikörper

## SARS-CoV-2 infections and the autonomic nervous system

### Abstract

Investigations of the heart rate variability (HRV) in an 11-year-old boy with multisystemic inflammation syndrome in children (MIS-C) and a 16-year-old girl with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) after SARS-CoV-2 infections are presented. *Results:* The MIS-C is characterized by a maximum suppression of the HRV during ECG monitoring on the pediatric intensive care unit. After intravenous administration of immunoglobulins HRV suppression is rapidly reversible. The POTS is characterized by a heart rate increase of more than 40 bpm and the complete collapse of the HRV in the active standing test that can probably

explain some chronic problems after SARS-CoV-2 infections. In the MIS-C patient we found autoantibodies against receptors of the autonomic nervous system. *Summary:* The examination of HRV in patients with COVID-19 are initial descriptions, which can enrich our knowledge of the pathophysiology of this new disease.

### Keywords

Children · Multisystemic inflammation syndrome · Postural orthostatic tachycardia syndrome · Heart rate variability · Autoantibodies

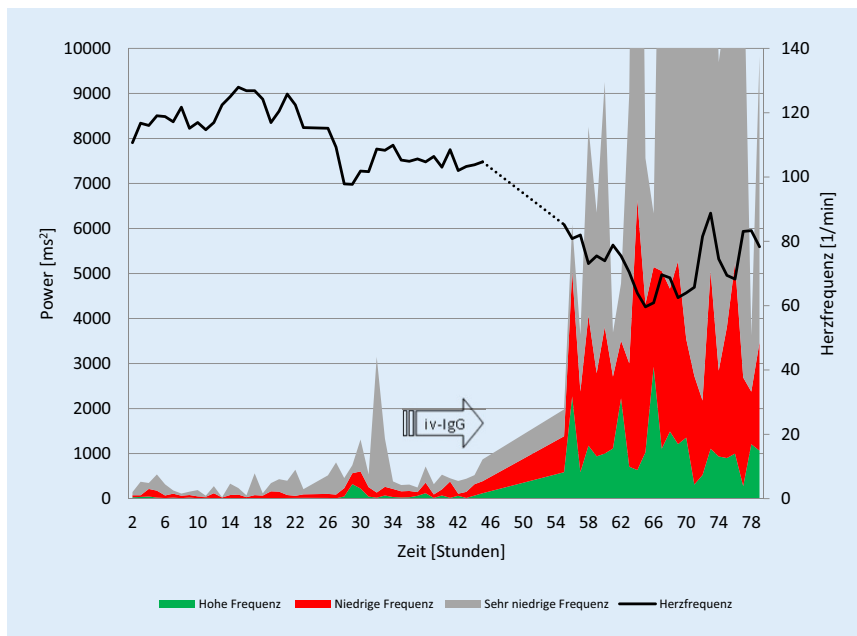
trolle des Stehtest kam es dann jedoch zu einer schweren vagoasalen Synkope mit einem Sinusarrest von 5 s, sodass wir die Therapie wieder beenden mussten. Die Patientin erhielt eine symptomatische Therapie mit Midodrin, unter der sie leidlich ihren Alltag bewältigt.

## Diskussion

Die Beteiligung des autonomen Nervensystems im Rahmen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion, wie wir sie früh im Rahmen einer Kasuistik beschrieben hatten [1], kann zu Diagnostik und Verlaufskontrolle mithilfe von Fitness-

Trackern genutzt werden. Die pathophysiologischen Ursachen, die methodischen Fehlermöglichkeiten und therapeutischen Konsequenzen sind komplex und können im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend diskutiert werden.

Offensichtlich kann es insbesondere bei Kindern zu einer schweren persistierenden autonomen Regulationsstörung nach SARS-CoV-2-Infektion im Rahmen des MIS-C kommen, welche bei 80 % der Kinder eine intensivmedizinische Behandlung erfordert und bei 2 % tödlich verläuft [5]. Zurzeit etablieren sich, basierend auf den Erfahrungen bei der Behandlung des Kawasaki-Syn-



**Abb. 1** ▲ Fall 1, HRV-Monitoring bei multisystemischem Inflammationssyndrom bei Kindern (MIS-C) nach COVID-19 eines 11-jährigen Jungen vor und nach Immunglobulininfusion (*iv-IgG*). Dargestellt ist das Power-Spektrum der Fast-Fourier-Analyse, die das Frequenzspektrum der HRV in unterschiedlichen Frequenzbereichen darstellt. Von besonderer Bedeutung ist die „high frequency power“ (grün), die den vagalen Anteil des autonomen Nervensystems repräsentiert und am empfindlichsten auf autonome „Noxen“ reagiert. Eine „toxische“ Störung des sog. cholinergen antiinflammatorischen Signalweges am Acetylcholinrezeptor-7 durch das SARS-CoV-2 wird als Ursache des sog. Zytokinsturms diskutiert

droms, Therapiestandards [4], die auch bei unseren Patienten erfolgreich waren. In unserem Fallbericht 1 konnten wir erstmals die maximale Suppression der HRV bei einem solchen Kind mit MIS-C nachweisen, die sich unmittelbar nach der i.v.-Immunglobulin-Gabe reversibel zeigte.

Am Fallbeispiel 2 können wir zeigen, dass Kinder nach SARS-CoV-Infektion eine chronische Regulationsstörung des autonomen Nervensystems mit einem POTS entwickeln können, welches in einem einfachen aktiven Stehtest mit kontinuierlicher EKG-Registrierung nachweisbar ist. Diese Methodik des Stehtests mit HRV-Analyse hatten wir kürzlich in einer Fallsammlung mit 500 Kindern publiziert [2].

Ursächlich für derartige – oft post-infektiöse – autonome Veränderungen werden Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren angenommen [7], die auch wir bei einigen der von uns untersuchten Kindern mit schweren autonomen Regulationsstörungen nachweisen konnten [2]. Im Zusam-

menhang mit den erhöhten adrenergen Autoantikörpern in unserem 1. Fallbeispiel erscheint es sinnvoll, die Induktion von Autoantikörpern nach SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern systematisch zu untersuchen. In einem aktuellen Review wird eindrucksvoll gezeigt, dass die SARS-CoV-2-Infektion als potenter Trigger der Bildung von Autoantikörpern angesehen wird [3].

### Fazit für die Praxis

- COVID-19, das multisystemische Inflammationssyndrom bei Kindern (MIS-C) und das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS) nach COVID-19 sind durch Veränderungen der Herzfrequenz und Herzratenvariabilität (HRV) gekennzeichnet, die auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems hinweisen.
- Ursächlich werden eine Schädigung des sog. cholinergen antiinflammatorischen Signalweges und die Bildung von Autoantikörpern gegen

adrenerge- und muskarinerge Rezeptoren diskutiert und in unserem Fall tatsächlich nachgewiesen.

- Wir empfehlen das Monitoring der HRV als Therapiekontrolle, wie wir es am Beispiel der i.v.-Immunglobulin-Infusion demonstrieren können.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. R. Buchhorn**  
Praxis für Kinder- und Jugendmedizin  
Am Bahnhof 1, 74670 Forchtenberg,  
Deutschland  
buchrein@gmail.com

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

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Buchhorn, C. Willaschek und C. Baumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

**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. Baumann C, Buchhorn R, Willaschek C (2020) Heart Rate Variability in a Patient with Coronavirus Disease 2019. Int Cardiovasc Forum J. <https://doi.org/10.1787/icf.v20i0.685>

2. Buchhorn J, Buchhorn R (2020) The postural orthostatic stress syndrome in childhood: HRV analysis and the active standing test. *Preventive Medicine and Community Health* 3:1–7
3. Dotan A, Muller S, Kanduc D et al (2021) The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autorev.2021.102792>
4. Elias MD, Mccrindle BW, Larios G et al (2020) Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry. *Cjc Open* 2:632–640
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 383:334–346
6. Goldstein DS (2021) The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 18(4):508–509
7. Gunning WT 3rd, Kvale H, Kramer PM et al (2019) Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with elevated G-protein coupled receptor autoantibodies. *J Am Heart Assoc* 8(18):e013602
8. Hasty F, García G, Dávila CH et al (2020) Heart rate variability as a possible predictive marker for acute inflammatory response in COVID-19 patients. *Mil Med* 186:e34–e38
9. Huston JM, Tracey KJ (2011) The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J Intern Med* 269:45–53
10. Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S et al (2020) Relative bradycardia in patients with mild-to-moderate coronavirus disease. *Japan Emerg Infect Dis* 26:2504–2506
11. Lagoumintzis G, Chasapis CT, Alexandris N et al (2021) Nicotinic cholinergic system and COVID-19: In silico identification of interactions between  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and the cryptic epitopes of SARS-Co-V and SARS-CoV-2 Spike glycoproteins. *Food Chem Toxicol* 149:112009
12. Natarajan A, Su HW, Heneghan C (2020) Assessment of physiological signs associated with COVID-19 measured using wearable devices. *Npj Digit Med* 3:156
13. Raj SR, Black BK, Biaggioni I et al (2009) Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* 120:725–734
14. Rangon CM, Krantic S, Moyse E et al (2020) The vagal autonomic pathway of COVID-19 at the crossroad of Alzheimer's disease and aging: a review of knowledge. *Journal of Alzheimer's disease reports* 4:537–551



## Jetzt kostenlos Update Newsletter bestellen!

Der Update Newsletter Onkologie liefert Ihnen regelmäßig Aktuelles und Wissenswertes aus allen medizinischen Fachgebieten:

- CME-Beiträge aus den Fachzeitschriften von Springer Medizin
- umfassende Übersichtsbeiträge und interessante Kasuistiken
- aktuelle internationale Studien
- Kongress-Highlights und Themen-Specials
- News aus Berufs- und Gesundheitspolitik

Jetzt Newsletter auswählen und kostenlos bestellen unter [www.springermedizin.de/mynewsletters](http://www.springermedizin.de/mynewsletters)

