Post-COVID-Syndrom

Möglichkeiten in der labordiagnostischen Abklärung

labor team

Im September 2022 gab die Weltgesundheitsorganisation bekannt, dass in den ersten zwei Jahren der Pandemie mindestens siebzehn Millionen Menschen in der WHO-Region Europa an Long-COVID erkrankt sind. Die WHO warnte davor, dass Millionen von Menschen möglicherweise noch jahrelang mit dieser Erkrankung leben müssen und forderte dringende Investitionen in Forschung und Rehabilitation.[1] Seit der Erkenntnis, dass Long-COVID existiert, wurden umfangreiche Anstrengungen unternommen, um die Ursache dieser Erkrankung zu verstehen und Möglichkeiten für therapeutische Eingriffe zu identifizieren. Die Labordiagnostik kann einen entscheidenden Beitrag leisten, das Post-COVID-Syndrom (PCS) zu identifizieren, pathophysiologische Prozesse zu verstehen um nachfolgend therapeutische Massnahmen zu treffen.

Was ist Post-COVID?

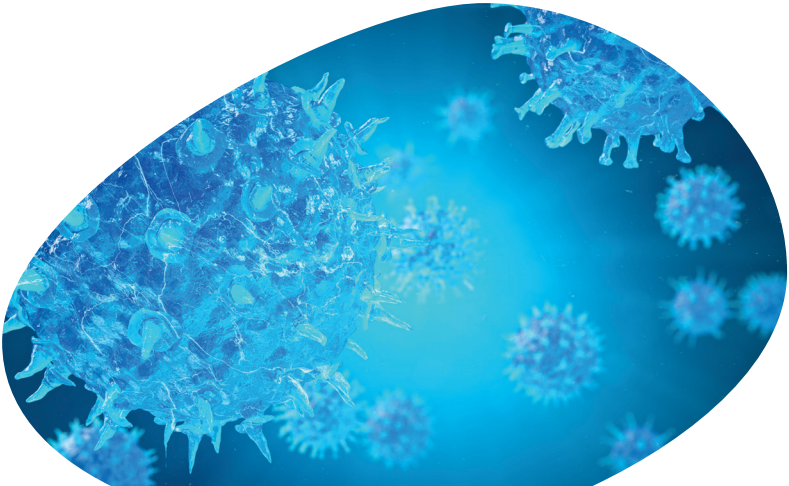
Die Terminologie und Definition des Post-COVID- bzw. Long-COVID-Syndroms sind nicht einheitlich. Die aktuell anerkannteste Definition ist von der WHO, an welcher sich auch das BAG orientiert. Das Post-COVID-Syndrom (PCS) liegt vor, wenn drei Monate nach einer SARS-CoV2-Infektion die Symptome fortbestehen oder neue Beschwerden entstanden sind, wobei die Symptome mindestens zwei Monate ohne eine andere erkennbare Ursache andauern. Während der Begriff «Long-COVID» bei der WHO und dem BAG nicht gesondert definiert wird, schlägt die AWMF-S1-Leitlinie eine zeitliche Differenzierung vor: Demnach werden Beschwerden, die ab 4 Wochen bis 12 Wochen nach der Infektion weiter bestehen als Long-COVID und jene, die mehr als 12 Wochen vorliegen und nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sind, als Post-COVID-Syndrom bezeichnet.[2,3]

Klinisches Bild

Die Symptome des PCS sind vielfältig und können nahezu jedes Organsystem betreffen. Mehr als 200 Post-COVID Symptome sind bekannt.[4] Die meisten Symptome des PCS wirken sich auf die alltägliche Leben der betroffenen Personen aus, wobei am häufigsten Fatigue, Erschöpfung und Belastungsintoleranz, Kurzatmigkeit und Atembeschwerden, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme (Brain Fog), Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Geruchs- sowie Geschmacksstörungen auftreten.[3] Das bei PCS häufigste Symptom, Fatigue, ähnelt dem auch nach anderen viralen Infektionskrankheiten auftretenden Chronic Fatigue Syndrom (CFS) bzw. der Myalgischen Enzephalitis (ME).[4]

Prävalenz und Risikofaktoren

Die Daten zur Prävalenz von PCS sind unterschiedlich. Die WHO schätzt, dass 10–20 % der SARS-CoV-2-Infizierten Long-COVID entwickeln.[5] Risikofaktoren für die Entwicklung von PCS sind vor allem das weibliche Geschlecht, höheres Alter, adipös-diabetische Stoffwechsellage, psychiatrisch-neurologische Vorerkrankungen, andere Komorbiditäten und die Schwere der COVID-19-Infektion. Dennoch wurde PCS auch bei Kindern, jungen Patienten und Menschen mit einer leichten COVID-19-Infektion festgestellt.[4]



Ursachen

PCS bleibt aufgrund seiner Komplexität und unklaren Ätiologie häufig unerkannt. Es gibt mehrere Hypothesen zur Genese von PCS. Häufig diskutierte Ursachen sind:

- Persistente Virusinfektion: Das Virus ist in verschiedenen Organen weiterhin aktiv.
- Reaktivierung latenter Viren: Die SARS-CoV-2-Infektion hat latente Viren (z. B. EBV) reaktiviert.
- Autoimmunität: Autoimmunerkrankungen im Zuge einer SARS-CoV-2-Infektion.

PCS-Biomarker

Die Diagnosestellung ist schwierig und basiert auf einem multifaktoriellen Ansatz, der klinische Symptome, körperliche und funktionelle Untersuchungen sowie Laboranalysen beinhaltet. Einen einzelnen Laborwert, mit dem ein Post-Covid-Syndrom zuverlässig belegt bzw. ausgeschlossen werden kann, gibt es bisher nicht. Vielmehr scheint es sinnvoll, PCS mithilfe einer Kombination aus basis- und symptomspezifischer Labordiagnostik zu diagnostizieren bzw. Ausschlussdiagnosen im Rahmen der Differentialdiagnostik zu stellen.

Persistenz von SARS-CoV-2

In einigen Studien wurden virale RNA oder virale Antigene noch Monate nach der anfänglichen COVID-19-Diagnose im Blut, im Stuhl und in verschiedenen anderen Geweben nachgewiesen.[6] Das Persistieren von SARS-CoV-2 im Organismus, insbesondere in immunologisch aktiven Zellen und Geweben, kann eine potenzielle Ursache für das Post-Covid-Syndrom sein.[7] SARS-CoV-2-Antigene können auch nach der klinischen Genesung im Darm weiterhin vorhanden sein und möglicherweise als Quelle für eine anhaltende Immunstimulation dienen. Die ACE2-Rezeptoren, über welche die SARS-CoV-2-Viren in die Zellen eindringen, werden nicht nur im Atemsystem exprimiert, sondern auch im Gefässendothel, Herz, Gehirn, Magen-Darm-Trakt sowie in der Niere, Leber, Milz und im Pankreas. Die anhaltende SARS-CoV-2-Infektion und die von dem Virus freigesetzten Antigene können eine Aktivierung von T-Zellen und einen Zytokinsturm auslösen. Dieser Zytokinsturm kann sowohl zur Apoptose von Zellen als auch zur direkten Aktivierung von dendritischen Zellen führen, was wiederum zu Autoimmunphänomenen führen könnte, die mit Long-COVID in Verbindung gebracht werden.[6] Von PCS betroffene Personen zeigten höhere IgG-Antikörpertiter gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein als Geimpfte.[8]

Immunologische Diagnostik

Etwa die Hälfte der von PCS betroffenen Patienten erfüllen auch die Diagnosekriterien für das Chronische Erschöpfungssyndrom. Fatigue bzw. ME/CFS ist eine systemische Erkrankung, welche sich durch eine Vielzahl neurologischer und immunologischer Symptome äussert und mit anhaltender Müdigkeit einhergeht, die weder durch Schlaf noch durch Ruhe verbessert wird. Menschen, die vom postinfektiösen Erschöpfungssyndrom betroffen sind, zeigen häufig veränderte T- und B-Zell-Reaktionen.[4] Bei PCS wurden auffällige immunphänotypische Muster festgestellt:

Bei PCS erhöhte Populationen:

- CD4+ T-Zellen, die IL-4 und IL-6 produzieren[8]
- erschöpfte PD-1+ T-Zellen[8,9]
- aktivierte B-Zellen[8]

Bei PCS reduzierte Populationen:

- regulatorische T-Zellen[10,11]
- naive T-Lymphozyten
- konventionelle dendritische Zellen (cDC1)[8]

Die Ergebnisse zu den regulatorischen T-Zellen (Tregs) sind nicht eindeutig. Eine Verminderung bei den Tregs würde die These stützen, dass im Rahmen des PCS über eine vermehrte Produktion von autoreaktiven Lymphozyten Autoimmunerkrankungen entstehen können.[12]

Unser Profil Post Covid Immunphänotypisierung setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

- Differentialblutbild
- Lymphozyten-Typisierung:
  - T-Lymphozyten (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+CD8+ Quotient)
  - NK-Zellen (CD56+CD3-)
  - NK-T-Zellen (CD56+CD3+)
  - B-Lymphozyten (CD19+)
  - Aktivierte T-Lymphozyten (CD3+HLADR+)
  - Aktivierte NK-Zellen (CD56+HLA-DR+)
  - T4 reg. (CD4+CD25+CD127lo)
  - Naive T-Zellen (CD45RA+)
  - Memory T-Zellen (CD45RA-)
  - Naive Helferzellen (CD4+CD45RA+)
  - Memory Helferzellen (CD4+CD45RA-)
  - Verhältnis Memory/Naive T4
  - Naive Suppressor (CD8+CD45RA+)
  - Memory Suppressor (CD8+CD45RA-)
- Immunerschöpfung: T-Lymphozyten (CD4+PD-1+, CD8+PD-1+)
- TH1-TH2-Balance:
  - CD4-TH1-Subtyp (CD183+CD196-)
  - CD4-TH2-Subtyp (CD194+CD196-)
  - TH1/TH2-Quotient
  - CD4-TH17-Subtyp (CD194+CD196+)

Autoimmunität

Bei PCS kann Autoimmunität eine Rolle spielen, da verschiedene Mechanismen, u.a. molekulares Mimikry, das Immunsystem chronisch aktivieren.[6] Bei einer Autoimmunerkrankung kann es zu einer Dysfunktion oder Verringerung der Treg-Zellen kommen, was zu einer gestörten Immunregulation führt. Infolgedessen reagieren Treg-Zellen in solchen Fällen nicht ausreichend oder effektiv, um die Aktivierung und Proliferation von autoreaktiven T-Zellen und B-Zellen zu unterdrücken. Das Fehlen einer angemessenen Treg-Zell-Funktion ermöglicht es den autoreaktiven Immunzellen, das körpereigene Gewebe anzugreifen, was zu Entzündungen und Schäden in verschiedenen Organen und Geweben führen kann.[12]

In Bezug auf die Pathophysiologie von ME/CFS stehen insbesondere die Autoantikörper gegen bestimmte Rezeptoren im vasoregulativen, immunregulativen oder autonomen Nervensystem im Fokus. Diese Rezeptoren gehören zu einer grossen und vielfältigen Familie von Proteinen, den sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs), von denen es über 800 gibt. In Studien wurde gezeigt, dass der Schweregrad von Erschöpfung und Muskelschmerzen bei Patienten mit ME/CFS, die durch eine Infektion verursacht wurde, mit der Konzentration von GPCR-Autoantikörpern korreliert. Autoantikörper gegen GPCRs sind bei PCS weit verbreitet und deutlich häufiger anzutreffen als bei Gesunden oder Genesenen. Entsprechend kann es sinnvoll sein, zur Detektion von Autoimmunität bei PCS mehrere GPCR-Autoantikörper zu kombinieren.[13] In unserem Neurotransmitter-Rezeptor-Autoantikörper-Panel analysieren wir die Konzentrationen von M3 m-Acetylcholin-Rezeptor Antikörpern (CHRM3), M4 m-Acetylcholin-Rezeptor Antikörpern (CHRM4), Anti-β1-adrenerger Rezeptor Antikörpern (ARDB1) und von Anti-β2-adrenerger Rezeptor Antikörpern (ARDB2), welche bei PCS häufig in erhöhter Konzentration auftreten.[13,14]

Reaktivierung latenter Viren

Ähnlich wie beim Chronic Fatigue Syndrom ist es nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 möglich, dass andere Viren, insbesondere latent vorhandene Viren der Herpes-Gruppe, im Körper reaktiviert werden. Diese Reaktivierungen von Viren können zur Entstehung oder Verschlimmerung von Fatigue-Symptomen beitragen. Bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom zeigt sich in signifikantem Masse eine serologisch nachweisbare Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus.

Cortisol

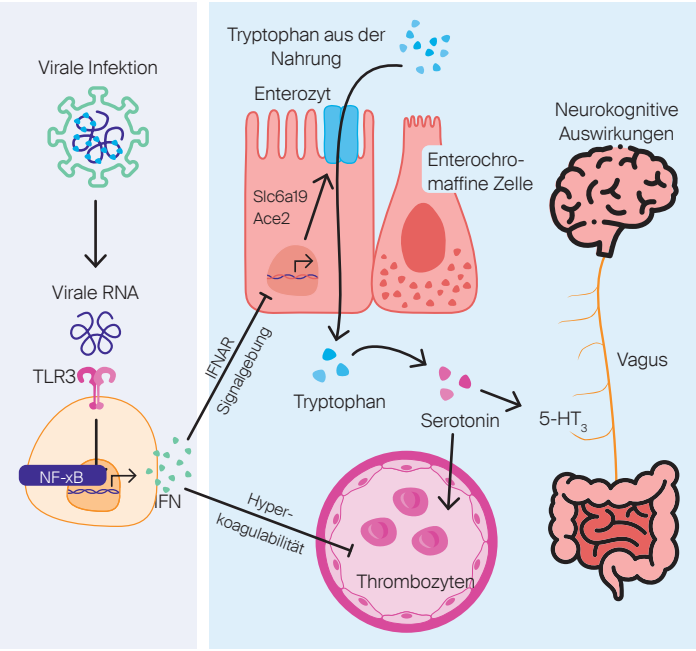
Cortisol spielt bei COVID-Infektionen eine wichtige Rolle aufgrund der Auswirkungen des Virus auf das zentrale Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Das Virus kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und Neuronen sowie Gliazellen infizieren, die ACE2 exprimieren und dadurch Neuroinflammation und Neuropathogenese in Gehirnregionen auslösen, einschliesslich des Hypothalamus. Wie und weshalb es aufgrund dieser Auswirkung auf das ZNS zu signifikant tieferen Cortisol-Werten bei PCS kommt, wird noch erforscht. Eine mögliche Erklärung liefert die Entdeckung, dass SARS-CoV-2 die Immunantwort des Wirts fehlleiten kann, indem es eine Aminosäuresequenz exprimiert, die dem menschlichen adrenocorticotropen Hormon (ACTH) ähnelt. Dies führt zur Produktion von Autoantikörpern gegen ACTH, die die angemessene Reaktion der Nebennieren auf Stress behindern. Die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist beeinträchtigt und führt zu einer geringeren Ausschüttung von Glukokortikoiden.[15]

Im Vergleich zu den gesunden und geimpften Kontrollgruppen zeigte sich, dass tiefe Cortisolspiegel signifikant mit PCS assoziiert sind. Die Analyse von Cortisol allein ergab eine hohe Genauigkeit von 96% (AUC) bei der Unterscheidung zwischen PCS und gesunden Personen. Auffällig ist, dass der gesunkene Cortisolspiegel nicht mit einer kompensatorischen Erhöhung der ACTH-Spiegel in Verbindung stand, was darauf hinweist, dass die Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zur Regulation von Cortisol möglicherweise unangemessen gedämpft ist.[8]

Serotonin

Die Serotonin-Spiegel korrelieren invers mit der Schwere der COVID-19 Infektion.[16] Es wurde zudem festgestellt, dass verringerte Serotonin-Spiegel auch mit PCS signifikant assoziiert sind. In dieser Untersuchung wurden Metaboliten untersucht, deren Konzentrationen sowohl während akuter COVID-19-Infektionen als auch bei PCS verändert waren. Von den analysierten Metaboliten erwies sich Serotonin als das Molekül, das am stärksten mit PCS assoziiert war. Virale Infektionen und durch Typ-I-Interferon getriebene Entzündungen reduzieren Serotonin durch drei Mechanismen:

- verminderte intestinale Aufnahme des Serotonin-Vorläufers Tryptophan
- verstärkte Thrombozytenaktivierung und Thrombozytopenie, was die Speicherung von Serotonin beeinflusst
- erhöhte MAO-Expression und damit verstärkter Serotoninabbau



Anmerkung: Adaptiert aus Wong et al., 2023.

Die periphere Reduktion von Serotonin hemmt wiederum die Aktivität des Vagusnervs und beeinträchtigt somit die hippocampalen Reaktionen. Diese Ergebnisse bieten eine mögliche Erklärung für neurokognitive Symptome, die mit viraler Persistenz bei PCS in Verbindung stehen und sich möglicherweise auf andere postvirale Syndrome erstrecken. Die Ergebnisse könnten auch Auswirkungen auf die therapeutischen Optionen haben (SSRI-Antidepressiva).[17]

Intrazelluläres ATP

Die ATP-Konzentration in der Zelle ist streng reguliert und wird auf einem mehr oder weniger stabilen Niveau gehalten. Auch wenn kurzzeitig viel ATP verbraucht wird, wird es schnell regeneriert.

Die ATP-Bestimmung dient dem Nachweis einer erworbenen, sekundären Mitochondriopathie. Meist im Rahmen systemischer Entzündungen wird eine signifikante Verminderung des intrazellulären ATP detektiert. Sie tritt häufig gemeinsam mit labordiagnostischen Hinweisen auf Immunaktivierung (Immunstatus, TNF-alpha, IL-10), und oxidativen, nitrosativen Stress im Rahmen z. B. chronisch entzündlicher Erkrankungen wie Chronic Fatigue Syndrom, zellulärer Hypoxie, aktiver Virusinfektion, Fibromyalgie oder chronisch degenerativ-entzündlichen Prozessen auf.[18,19] Post-COVID-Komplikationen können aus anhaltendem metabolischem Ungleichgewicht aufgrund mitochondrialer Dysfunktion und chronischer Entzündung resultieren.[20]

Analysen

Persistenz von SARS-CoV-2				
66913	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, Pflichtleistung	Abstrich Rachen	1 Tag
66902	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, Pflichtleistung	Spülwasser Rachen	1 Tag
66919	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, Pflichtleistung	Stuhl	1 Tag
66916	SARS-CoV-2 IgG Ak	CHF 37.80, Pflichtleistung	Serum, 1 ml	1 Tag
			Probenentnahme Mo-Do Abholung via Kurier Kein Postversand	
Immunzellen				
20355	Post Covid Immunphänotypisierung	CHF 357.70, Pflichtleistung	EDTA-Blut, 5 ml	1 Tag
Autoimmunität				
01769	Neurotransmitter-Rezeptor-Autoantikörper	CHF 295.20, Pflichtleistung	Serum, 2 ml	3 Tage
Reaktivierung latenter Viren				
807	EBV-Reaktivierung	CHF 59.40, Pflichtleistung	Serum, 1 ml	2 Tage
Cortisol				
3289	Cortisol Tagesprofil	CHF 108.00, Pflichtleistung	Speichel, 4 x	1 Tag
Serotonin				
676	Serotonin	CHF 64.80, Pflichtleistung	EDTA-Blut, 1 ml	1 Tag
3668	Serotonin	CHF 67.10, Pflichtleistung	Urin angesäuert (mit 1 ml HCL 10%), 5 ml	1 Tag
Intrazelluläres ATP				
8465	Intrazelluläres ATP	CHF 61.20, Pflichtleistung	Li-Heparin-Blut, 5 ml	2 Tage
			Probenentnahme Mo-Do Abholung via Kurier Kein Postversand	

Literatur

(1) World Health Organization. At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic; millions may have to live with it for years to come (2024, 04.01.). https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may--have-to-live-with-it-for-years-to-come

(2) Bundesamt für Gesundheit. Informationen zur Post-Covid-19-Erkrankung (2024, 04.01.). https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/post-covid-19-erkrankung/informationen-post-covid-19-erkrankung.html#-1930679603

(3) S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. AWMF online. 05.03.2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027l_S1_Long-Post-Covid_2023-11.pdf

(4) Espín E, Yang C, Shannon C P, Assadian S, He D, Tebbutt S J: Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. Lancet eBioMedicine. 2023;91:104552. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552

(5) World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID) (2024, 04.01.). https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition

(6) Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in Long COVID. Viruses. 2023;15(2):400. https://doi.org/10.3390/v15020400

(7) Yang C, Zhao H, Espín E, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. Lancet Respir Med. 2023;11(6):504-506. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00142-X

(8) Klein J, Wood J, Jaycox JR et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Nature. 2023;623:139–148. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y

(9) Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. J investig Med. 2022;70:61-67. https://doi.org/10.1136/jim-2021-002051

(10) Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R et al. A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. Biomedicines. 2021;9:1540. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111540

(11) Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity cecoded using machine learning. Front. Immunol. 2021;12,700782. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700782

(12) Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. Nature Med. 2022;28:911-923. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6

(13) Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. Autoimmunity Reviews. 2023;22:103445. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103445

(14) Ceccarini MR, Bonetti G, Medori MC et al. Autoantibodies in patients with post-COVID syndrome: a possible link with severity? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(6 Suppl):48-56. https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34689

(15) Bellastella G, Cirillo P, Carbone C et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. Biomedicines. 2022;10(11):2855. https://doi.org/10.3390/biomedicines10112855

(16) Shen B, Yi X, Sun Y et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. Cell. 2020;182(1):59-72.e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032

(17) Wong AC, Devason AS, Umana IC et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell. 2023;186(22):4851-4867.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013

(18) Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. Int J Clin Exp Med. 2009;2(1):1-16.

(19) Vernon SD, Whistler T, Cameron B, Hickie IB, Reeves WC, Lloyd A. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr virus. BMC Infect Dis. 2006;6:15. https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-15

(20)Prasada Kabekkodu S, Chakrabarty S, Jayaram P, Mallya S, Thangaraj K, Singh KK, Satyamoorthy K. Severe acute respiratory syndrome coronaviruses contributing to mitochondrial dysfunction: Implications for post-COVID complications. Mitochondrion. 2023;69:43-56. https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.01.005

labor team w ag
Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

M14890/0926