

Long- und Post-COVID-Syndrom

Labordiagnostische Abklärung und Pathophysiologie

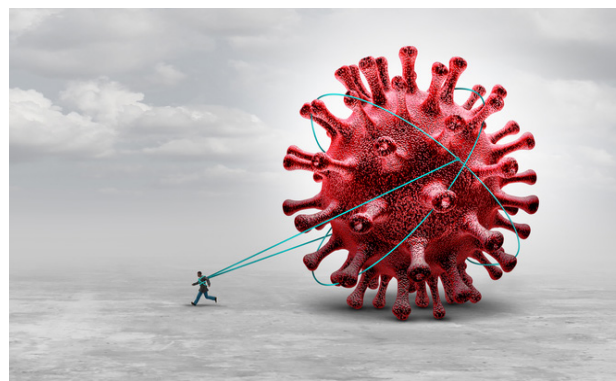
Fortbestehende klinische Symptome nach einer COVID-19-Erkrankung werden von einem hohen Anteil der Patienten berichtet. Dabei werden Beschwerden, die ab vier Wochen bis 12 Wochen nach Infektion weiter bestehen als Long-COVID und solche, die mehr als 12 Wochen bestehen, als Post-COVID-Syndrom bezeichnet.

Klinisches Bild

Die Symptomatik ist vielfältig, kann nahezu jedes Organsystem betreffen und ähnelt in der Ausprägung häufig dem auch nach anderen viralen Infektionskrankheiten auftretenden Chronic Fatigue Syndrom (CFS) bzw. der Myalgischen Enzephalitis (ME) CFS. Dabei stehen Fatigue, Muskelschwäche und -schmerzen, Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Kognitionsstörungen („Brain Fog“) und vegetative Symptome bzw. Dysregulation im Vordergrund. Daneben gibt es auch mildere Verläufe sowie Patienten, bei denen thorakale, kardiale oder vaskuläre Symptome im Vordergrund stehen. Die vorliegende Laborinformation zur labordiagnostischen Abklärung bei Post-COVID-Syndrom bezieht sich vor allem auf die Patientengruppe, die mit einem CFS-ähnlichen Bild vorstellig wird.

Diagnosestellung

Die Diagnosestellung des Post-COVID-Syndroms ist schwierig und basiert auf einem multifaktoriellen Ansatz, der klinische Symptome, körperliche und funktionelle Untersuchungen und Laboranalysen beinhaltet. Ein eindeutiger Biomarker zur Sicherung oder zum Ausschluss der Diagnose steht bisher nicht zur Verfügung. Auch ein Panel an Laborwerten kann ein Post-COVID-Syndrom nicht sicher diagnostizieren oder ausschließen, es dient aber der Differentialdiagnostik und der Erhebung behandelbarer Ursachen von Krankheitssymptomen. Es bestehen weiterhin viele offene Fragen zur Genese und Pathophysiologie des Post-COVID-Syndroms, z. B. wie Autoimmunphänomene ausgelöst werden, ob es eine genetische Prädisposition gibt oder ob es pathophysiologisch unterscheidbare Formen des Post-COVID-Syndroms gibt (Choutka et al., 2022).



Mit der vorliegenden Laborinformation geben wir Ihnen konkrete Informationen zur Labordiagnostik bei Post-COVID-Syndrom an die Hand, mit denen für Symptome ursächliche Laborveränderungen erkannt werden können. Dabei richtet sich die Auswahl der Parameter nach den Erfahrungen bei CFS, der AWMF-S1-Leitlinie Long-/Post-COVID, der S3-Leitlinie Müdigkeit und weiterer Fachliteratur.

Basisdiagnostik

Die labordiagnostische Basisdiagnostik bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom wird in der Regel durchgeführt, wenn eine weitere spezifische Abklärung auf Post-COVID-Syndrom erfolgen soll. Sie dient dazu, zugrundeliegende Organdysfunktionen oder akut behandelbare Prozesse zu erfassen.

Laborparameter Basisdiagnostik

Differentialblutbild	LDH
CRP	Calcium
GOT/AST	Serum-Eiweißelektrophorese
GPT/ALT	Ferritin
TSH	Kalium
Kreatinin/eGFR	Natrium

Spezialdiagnostik Post-COVID

Immunologische Diagnostik

Für die diagnostische Abklärung von postinfektiösen Erschöpfungssyndromen ist es empfehlenswert, eine detaillierte Untersuchung des zellulären und humoralen Immunstatus vorzunehmen, wobei die zelluläre Immundefizienz bzw. -alteration eine deutlich größere Bedeutung hat.

Die Abklärung umfasst daher die Bestimmung von IgM, IgA und IgG, IgG-Subklassen und eine **Lymphozyten-Differenzierung**, die die Bestimmung von B-Zellen (CD19), Gesamt-T-Lymphozyten (CD3), zytotoxischen T-Lymphozyten (CD3/CD8), T-Helfer-Zellen (CD3/CD4) und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen, CD16/56) in Prozent und absolut umfasst.

Während in der akuten Phase der Covid-19-Infektion sowohl die T-Helferzellen als auch die zytotoxischen T-Lymphozyten ansteigen, gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten mit einem milden Krankheitsverlauf die T-Helferzellen nach der akuten Infektion weiterhin erhöht bleiben.

Bei Patienten mit einem schweren Verlauf und damit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Post-Covid-Symptomatik nimmt der Anteil der NK-Zellen und der zytotoxischen T-Lymphozyten deutlich ab (Mangge et al.).

In der aktuellen Literatur gibt es Daten zu weiteren Lymphozytensubpopulationen, welche bei Post-Covid-Patienten moduliert sind. Dies sind unter anderem Regulatorische T-Zellen (Treg), T-Gedächtniszellen und aktivierte T-Lymphozyten sowie T-Lymphozyten mit Erschöpfungszeichen (PD-1) (Glynn P et al., Klein et al., Choutka et al, Phetsouphanh et al.). Diese Spezialanalytik ist in unserem Labor aktuell in Erarbeitung.

Desweiteren sind als Zeichen einer **Aktivierung des Immunsystems** sind einzelne Zytokine bzw. deren Rezeptoren von diagnostischer Bedeutung. Diese umfassen insbesondere Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und den löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R). Erhöhte Blutspiegel dieser Zytokine wurden bei Post-COVID-Patienten nachgewiesen (Phetsouphanh et al.), zusätzlich auch die inflammatorischen Akutmarker CRP oder hsCRP.

Zum Ausschluss von rheumatischen und sonstigen immunologischen Grunderkrankungen wird eine **Autoantikörperdiagnostik** empfohlen, welche die folgenden Parameter erfassen sollte: ANA, Doppelstrang-DNS-Antikörper, ANCA, CCP-Antikörper und Rheumafaktor.

Wenn beim Patienten neu aufgetretene gastrointestinale Beschwerden bestehen, die auf einen möglichen Zusammenhang mit glutenhaltiger Nahrung hinweisen, kann eine **Zöliakie-Diagnostik** erfolgen.

Die serologische Labordiagnostik der Zöliakie umfasst unabhängig vom Alter primär die IgA-Antikörper gegen Transglutaminase sowie das Gesamt-IgA im Serum. Eine Dysbiose des Darmes wird bei COVID-Patienten häufig gefunden und kann über die akute Infektionsphase hinaus persistieren.

Auch eine **Intoleranz gegenüber Histamin**, die zum klinischen Bild der Histaminunverträglichkeit mit gastrointestinalen Beschwerden, vegetativen Symptomen oder Migräne-Anfällen führen kann, wurde beschrieben. Für die Abklärung auf Histaminintoleranz ist die Bestimmung des wichtigsten histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase und der Totalen-Histamin-Abbaukapazität (THAK) empfehlenswert. Auch bei normaler Diaminoxidase kann die Histamin-Abbaukapazität vermindert sein und ein klinisches Bild einer Histaminintoleranz vorliegen. Eine Dysbiose des Darmes mit Vermehrung histaminbildender Bakterien kann ebenfalls eine Histaminintoleranz hervorrufen.

Laborparameter Immunologie

IgM, IgA, IgG	ANCA
IgG-Subklassen	Doppelstrang-DNS-Antikörper
Lymphozytendifferenzierung	CCP-AK
TNF-alpha	Rheumafaktor
sIL-2-Rezeptor	Transglutaminase-IgA-AK
Interleukin-6	Totale Histamin-Abbaukapazität
ANA	Diaminoxidase

Infektiologische Diagnostik

Bei klinischem Bild eines Post-COVID-Syndroms sollte zunächst eine zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion mittels Bestimmung der **Antikörper gegen** das Nukleokapsid-Antigen von SARS-CoV-2 bestätigt werden. Zusätzlich sollten die IgG-Antikörper gegen das Spike-Antigen sowie die neutralisierenden Antikörper gegen **SARS-CoV-2** bestimmt werden, um die humorale Virusabwehr bewerten zu können. Bei Long-/Post-COVID-Patienten wurden signifikant erhöhte IgG-Antikörper gegen Spike-Antigen gefunden (Klein et al., 2022).

Da die zelluläre Immunabwehr ebenfalls eine sehr große Rolle spielt und stabiler als die humorale Antwort neuere Virusvarianten erkennt (Zhang et al., 2022), ist zusätzlich die Bestimmung der T-Tell-Antwort mittels Quantiferon-SARS-Test zu empfehlen.

Es ist möglich, dass eine Persistenz von SARS-CoV-2 oder von Teilen von SARS-CoV-2 im Körper, insbesondere in immunologisch aktiven Zellen und Geweben, eine (mit-)Ursache des Post-COVID-Syndroms darstellt. Dies lässt sich diagnostisch schwer nachweisen. Wir empfehlen jedoch eine SARS-CoV-2-PCR im Nasen-Rachenabstrich sowie ggf. in respiratorischen Sekreten, um eine Viruspersistenz im Respirationstrakt auszuschließen. Eine Persistenz von Virusbestandteilen im Gewebe kann diagnostisch hierdurch nicht erfasst oder ausgeschlossen werden.

Wie auch bei ME/CFS kann es nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer **Reaktivierung von anderen Viren**, vor allem latent im Körper „schlummernden“ Herpes-Viren kommen. Diese Virus-Reaktivierungen können Ursache einer Fatigue-Symptomatik sein oder diese verstärken. Bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom finden sich signifikant häufiger serologische Zeichen einer Epstein-Barr-Virus(EBV)-Reaktivierung (Klein et al., 2022). Auch eine Reaktivierung anderer latenter Herpesviren, wie CMV, VZV oder HSV, sowie ggf. HHV-6, ist möglich. Wir empfehlen daher zur Abklärung die Bestimmung von Antikörpern gegen EBV, CMV, HSV, VZV und HHV-6 im Serum. Zusätzlich kann bei positiver Serologie die Aktivität der latenten Herpesviren mittels quantitativer PCR im Blut bestimmt werden. Der Befund umfasst eine detaillierte Beurteilung der serologischen und PCR-Ergebnisse in Bezug auf eine mögliche Infektion und ggf. Reaktivierung dieser Viren.

Laborparameter Infektionsdiagnostik

SARS-CoV-2 Nukleokapsid-AK	HSV-DNA im Blut
SARS-CoV-2-Spike-IgG	VZV-IgM, IgA, IgG
SARS-CoV-2 neutralisierende AK	VZV-DNA im Blut
Quantiferon-SARS-Test	CMV-IgM, IgG
EBV-IgM, IgG, EBNA-1-AK	CMV-DNA im Blut
EBV-IgG Immunoblot	HHV-6 IgM, IgG
EBV-DNA im Blut	HHV-6-DNA im Blut
HSV-IgM, IgA, IgG	

Diagnostik des Stress- und Vitaminstatus

Infektiologisch-inflammatorische Erkrankungen wie z.B. bei oder nach einer SARS-CoV-2-Infektion gehen mit einer z.T. nicht unbeträchtlichen physischen und psychosozialen Stressreaktion einher, die im Hinblick auf die emotionalen, neurobiologischen und endokrinen Auswirkungen mit einem entsprechenden Diagnostik-Verfahren wie z.B. dem **Integralen Stress Test (IST)** (www.yourprevention.com) erfasst werden können. Dabei werden in einem ersten Schritt mit Hilfe von international validierten Fragebögen persönliche, be-

rufsbedingte oder medizinisch relevante Inhalte abgefragt, die durch oder in Folge der Erkrankung eine besondere Bedeutung einnehmen.

In einem zweiten Schritt werden die neurobiologischen Folgen der meist protrahiert oder chronisch verlaufenden Erkrankung durch Messung des Stresshormons Cortisol im Speichel am Tage (Cortisol-Tagesprofil 8, 14 und 20 Uhr), sowie der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im 2. Morgenurin standardisiert gemessen.

Zur **Erfassung des Tages-Stress und der nächtlichen Regeneration**, die für die Heilung der Erkrankung allergrösste Bedeutung hat, wird über drei Tage und Nächte die Herzraten-Variabilität (HRV) zur Darstellung des Autonomen Nervensystems (ANS = Sympathicus und Parasympathicus) registriert, welche sich mit einem kleinen Aufnahmegerät per EKG erfassten Herzschlag klar identifizieren und berechnen lässt (Details siehe www.yourprevention.com). Mit diesem Verfahren kann man mögliche persistierende Inflammationen am Tage und insbesondere während der Nacht sehr gut erkennen und entsprechende weitere gezielte Untersuchungen über chronische Entzündungsmechanismen (CRP, Cytokine) veranlassen.

Zusätzlich werden die für die Synthese von Neurotransmittern (B-Vitamine, Folsäure) und für die Bildung der Zellenergie wichtigen **Energiestoffe** wie Adenosin-Triphosphat (= ATP intrazellulär), sowie die für die ATP-Bildung wichtigen Mikronutrienten (CoQ10, L-Carnitin, Magnesium) und Grundstoffe der primären Energieverwertung durch Glykolyse (Lactat, Pyruvat, Vitamin B1) gemessen und quantifiziert. Für die Wiederherstellung der Zellintegrität insbesondere nach einem Virusinfekt haben zahlreiche **Mikronährstoffe** eine bedeutende Funktion. So ist die Messung von Kofaktoren der Infektabwehr wie 25-OH-Vitamin D, Spurenelemente Selen, Zink, die Vitamine B6, B12 (Holotranscobalamin), Coenzym Q10 und Folsäure, **Messwerte zum oxidativen und nitrosativen Stress** (Lipidperoxide und Nitrotyrosin), der Biotransformation und Detoxifikation (GSH = Glutathion reduziert, GSSG = oxidiertes Glutathion, evtl. Glutathion-Peroxidase = GPX und Superoxiddismutase = SOD), sowie anti-inflammatorisch wirksame Grundstoffe (HS-Omega-3 Fettsäure Index) von hohem Wert.

Mögliche Defizite können nicht nur erkannt, sondern durch entsprechende Verordnungen von Mikronährstoff-Gemischen ausgeglichen und damit die Zellfunktion regeneriert werden.

Laborparameter Diagnostik des Stress- und Vitaminstatus	
Zink	Coenzym Q10
Selen	ATP intrazellulär
Magnesium	Laktat, Pyruvat
Cortisol im Speichel	GSH, GSSG, ggf. GPX, SOD
HS-Omega-3-Fettsäure-Index	Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin im 2. Morgenurin
25-OH-Vitamin-D	Serotonin im 2. Morgenurin
Holotranscobalamin	Vitamin B1
Folsäure	Vitamin B6

Kardiologische Diagnostik

Die Diagnostik kardiologischer Parameter soll eine Beeinträchtigung des Herzens, Kardiomyopathie und Entzündung als Ursache oder Kofaktor der Fatigue bzw. sonstiger Beschwerdesymptomatik aufdecken. Sie umfasst die Bestimmung von NT-pro-BNP, Troponin T, CK und CK-MB. Die Leitlinie empfiehlt die Bestimmung von NT-pro-BNP und Troponin zudem 6 – 12 Wochen nach der Infektion.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Post-COVID-Syndrom finden sich anhaltende Erhöhungen des diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Außerdem zeigte in dieser Gruppe eine veränderte Herzratenvariabilität (HRV) eine verringerte vagale Aktivität im autonomen Nervensystem an (Buchhorn, 2022). Eine Substitution mit Omega-3-polyungesättigten Fettsäuren (PUFA) ist in der Lage, eine erhöhte Herzfrequenz durch Aktivierung der autonomen vagalen Regulation zu normalisieren (Zhang, 2023). Die Bestimmung des HS-Omega-3-Fettsäure-Index ist vor und unter der Substitution mit PUFA dabei sinnvoll.

Laborparameter Kardiologische Diagnostik

NT-pro-BNP	CK, CK-MB
Troponin T	HS-Omega-3-Fettsäure-Index

Gerinnungsdiagnostik

Bei Patienten mit einem Post-COVID-Syndrom tritt häufiger ein Anti-Phospholipidsyndrom auf. Daher sollte eine entsprechende Abklärung mittels Lupus-Antikoagulanz, Cardiolipin-IgM und -IgG und Beta-2-Glykoprotein-IgM und -IgG als Ausschlussdiagnostik erfolgen. Zusätzlich ist die Bestimmung der D-Dimere sinnvoll.

Laborparameter Gerinnungsdiagnostik

D-Dimere	Cardiolipin-IgM- und IgG
Lupus-Antikoagulans	Beta-2-Glykoprotein IgM und IgG

Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, 2021
2. Buchhorn, R: Dysautonomia in Children with Post-Acute Sequelae of Coronavirus-2019 Disease and/or Vaccination. *Vaccines* 2022, 10: 1686.
3. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A: Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Med* 2022, 28: 911-923.
4. 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 invest Med* 2022, 70: 61-67.
5. Klein J, Wood J, Jaycox J et al., Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>
6. Mangge H, Kneihsl M, Schnedl W, Sendlhofer, Curcio F, Domenis R: Immune Responses against Sars-Cov-2-Questions and Experiences. *Biomedicine* 2021, 9: 1342.
7. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB et al.; Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 2022, 23: 210-216
8. Renz-Polster H, Scheibenbogen C: Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Die Innere Medizin* 2022, 8: 830-839
9. Sommer N, Schmeck B: Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID. *Die Innere Medizin* 2022, 8: 819-829
10. Wolf A, Calabrese P: *Stressmedizin & Stresspsychologie*. 2020. Schattauer-Verlag, Stuttgart
11. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccine. *Cell* 2022, 185: 2434-2451.
12. Zhang, W: Chronotropic effects and mechanisms of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on heartbeat: The latest insights. *Nutr Rev* 2021, 80: 128-135.
13. Tesch F, Ehm F., Vivirito A. et al.; Incident autoimmune disease in association with a SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *medRxiv*, 2023, doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.25.23285014>
14. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie Müdigkeit, 2022

Stand: Februar 2023

Ihre Ansprechpartner:
Fachbereich Infektionsdiagnostik
 E-Mail: infektionsdiagnostik@limbachgruppe.com