Assessment und Phänotypisierung von postakuten Infektionssyndromen 03.09.2024

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.
Kathryn Hoffmann, MPH

Ärztin und Leiterin der Abteilung Primary Care Medicine,
Zentrum für Public Health, Med. Universität Wien, Wien, Österreich

Keine Interessenskonflikte

Stand der Wissenschaft 03.09.2024



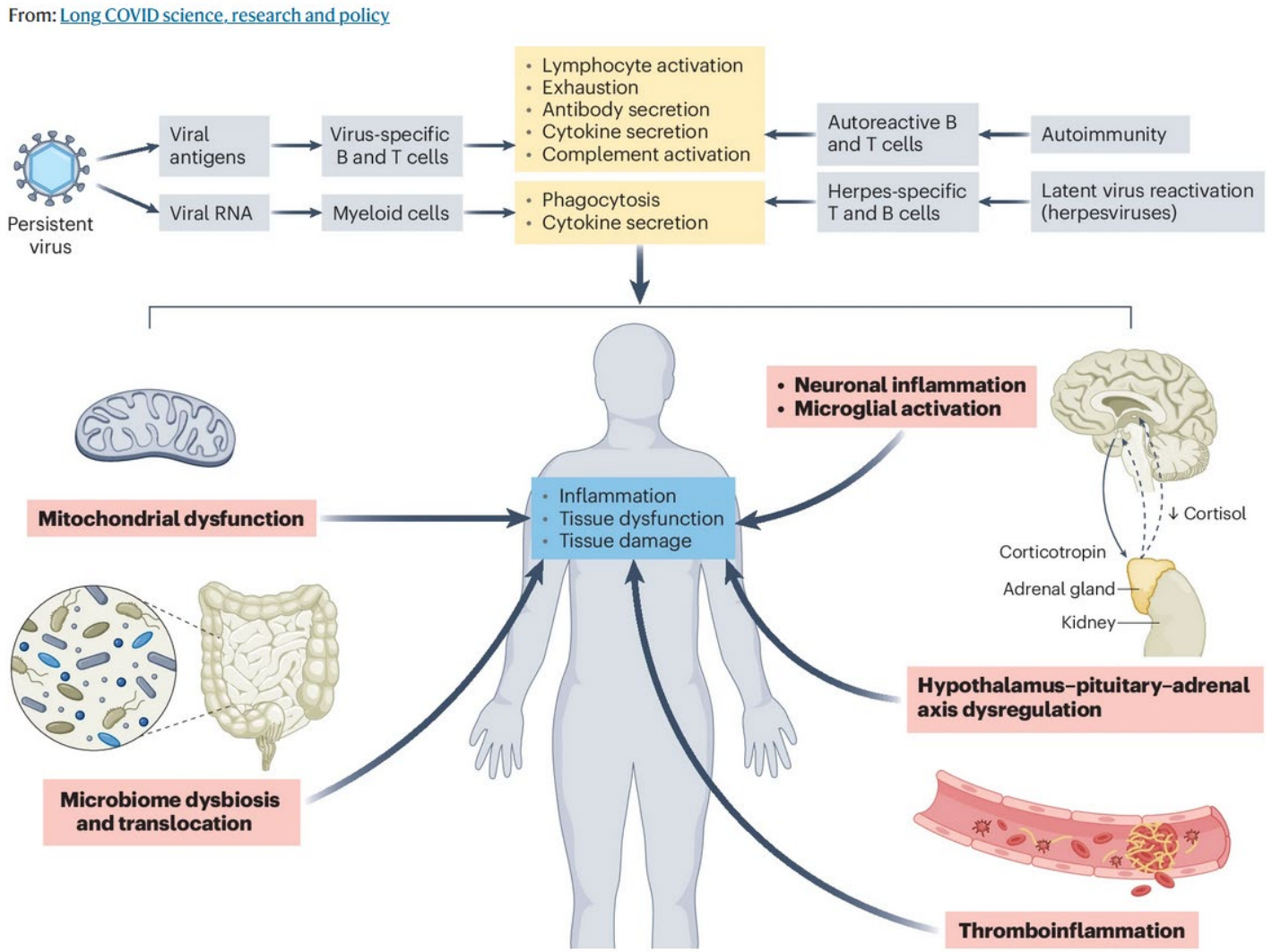
Long-Term Health Effects of COVID-19: Disability and Function Following SARS-CoV-2 Infection (2024)

DETAILS

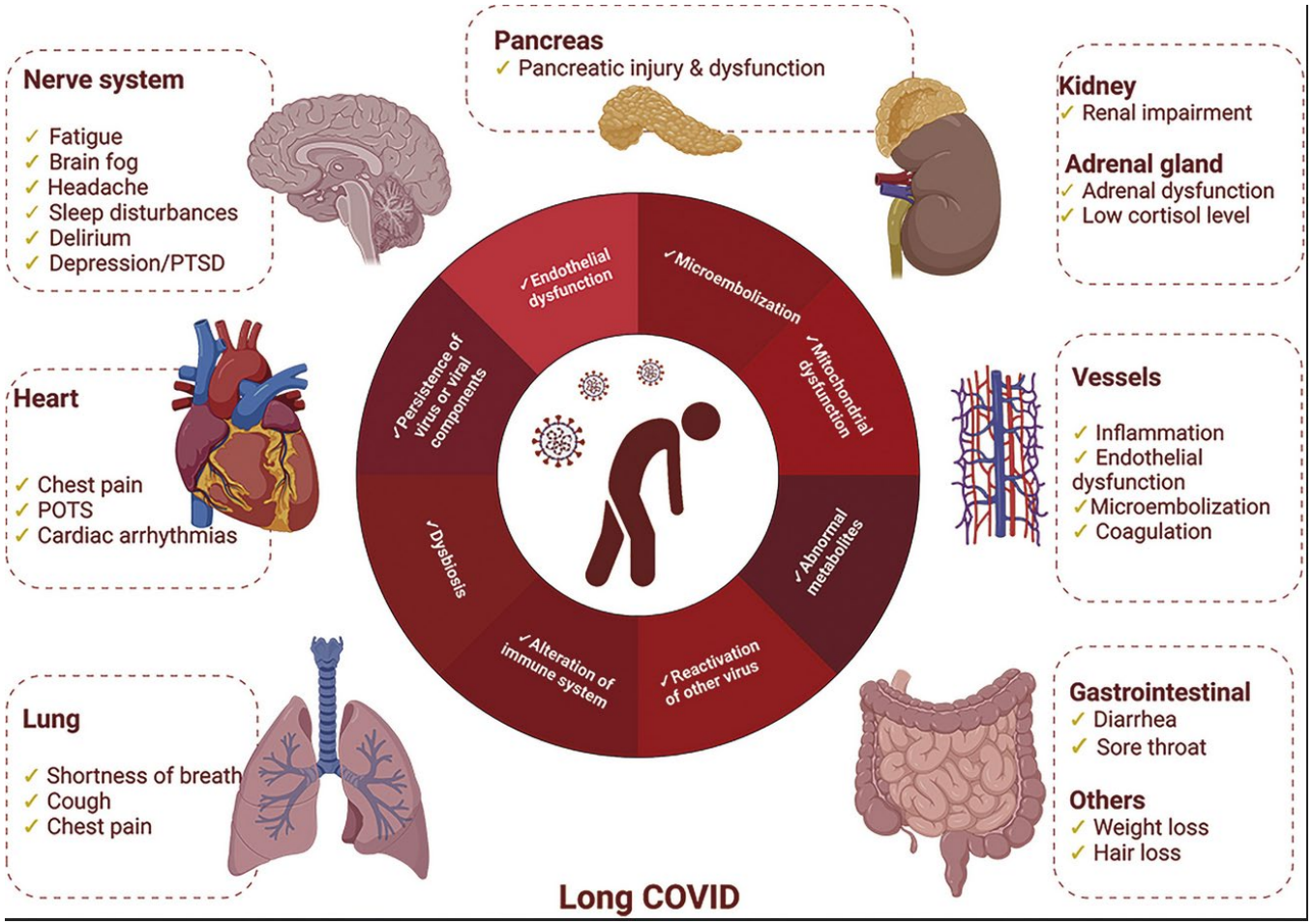
264 pages | 6 x 9 | PAPERBACK
ISBN 978-0-309-71860-8 | DOI 10.17226/27756

Long COVID is associated with a wide range of new or worsening health conditions impacting multiple organ systems. **Long COVID can cause more than 200 symptoms and affects each person differently.**

Entstehungswege

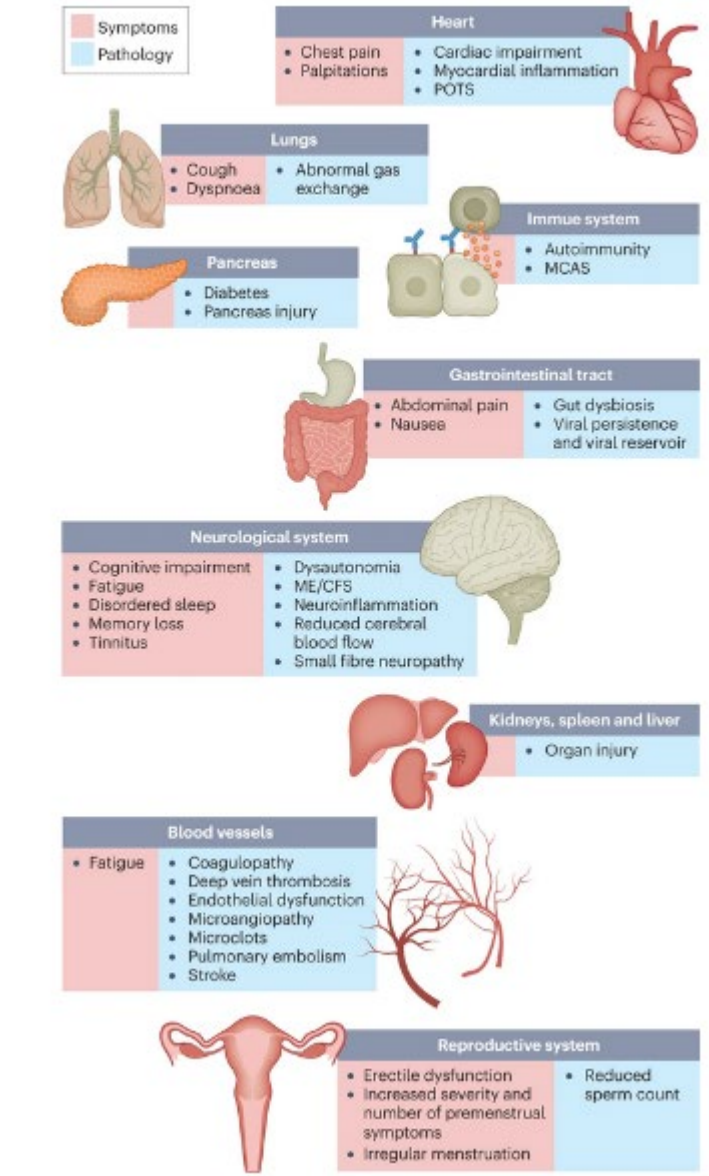


Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L. et al. Long COVID science, research and policy. Nat Med 30, 2148–2164 (2024). https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6



Yan Liu, Xiaoying Gu, Haibo Li, Hui Zhang, Jiuyang Xu,
Mechanisms of long COVID: An updated review,
Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine,
Volume 1, Issue 4, 2023, 231-240, ISSN 2772-5588,
https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.10.003.

Fig. 1: Long COVID symptoms and the impacts on numerous organs with differing pathology.



Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* **21**, 133–146 (2023). https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2

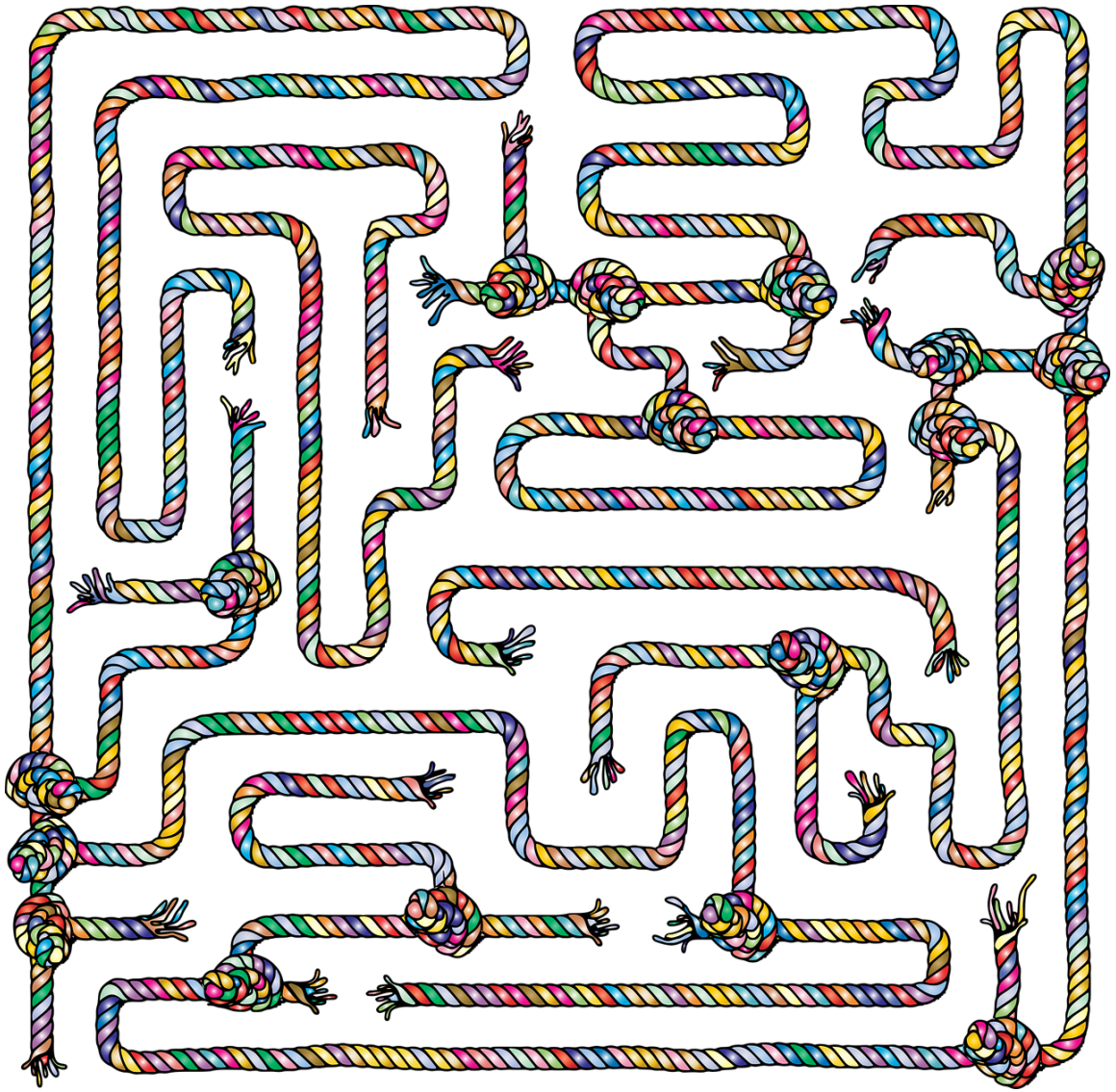
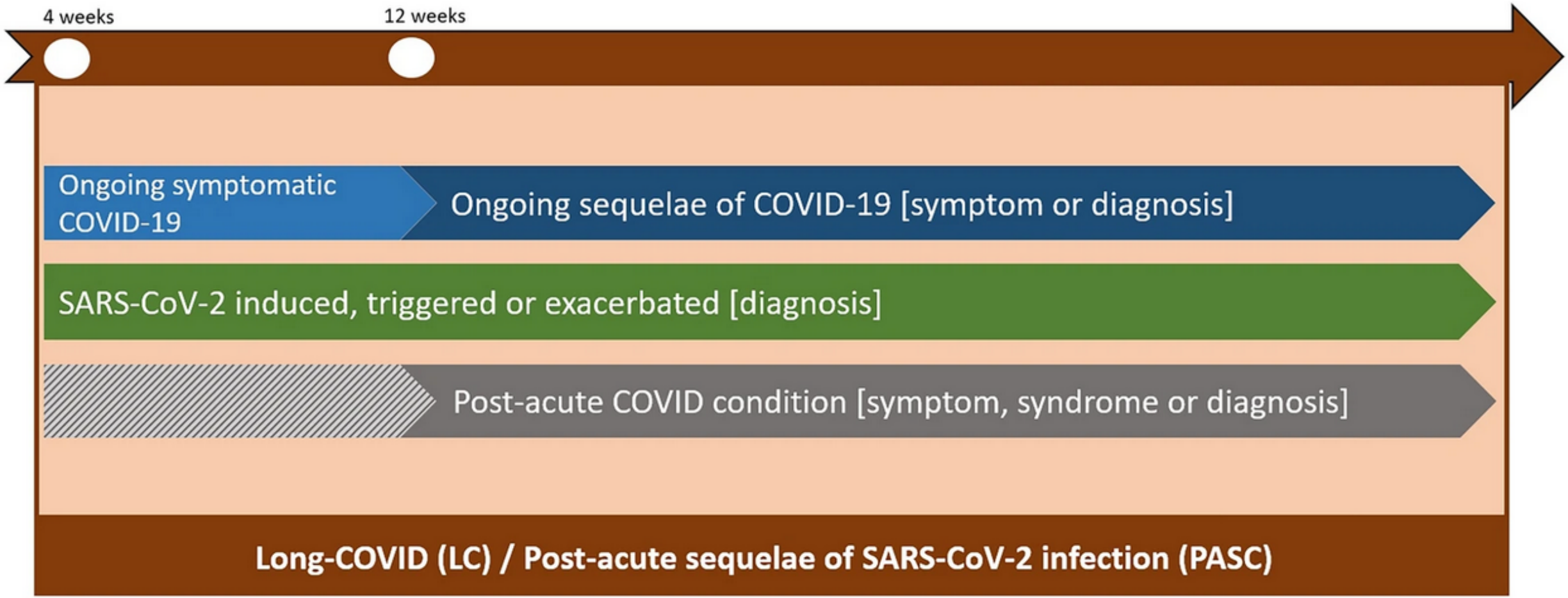


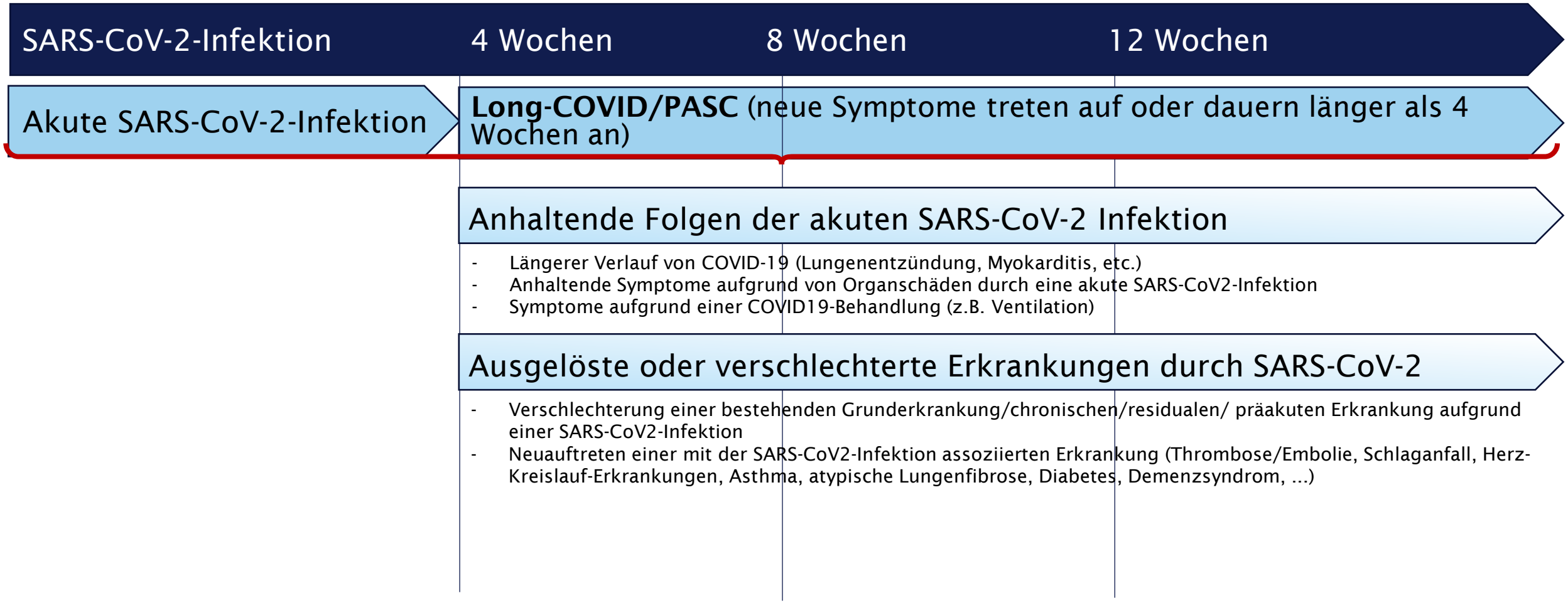
Bild von Gordon Johnson auf Pixabay

From: A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care



Hoffmann K, Stingl M, O'Mahony L, Untersmayr E. A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care. Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):1921-1928. doi: 10.1007/s40121-024-01025-x.

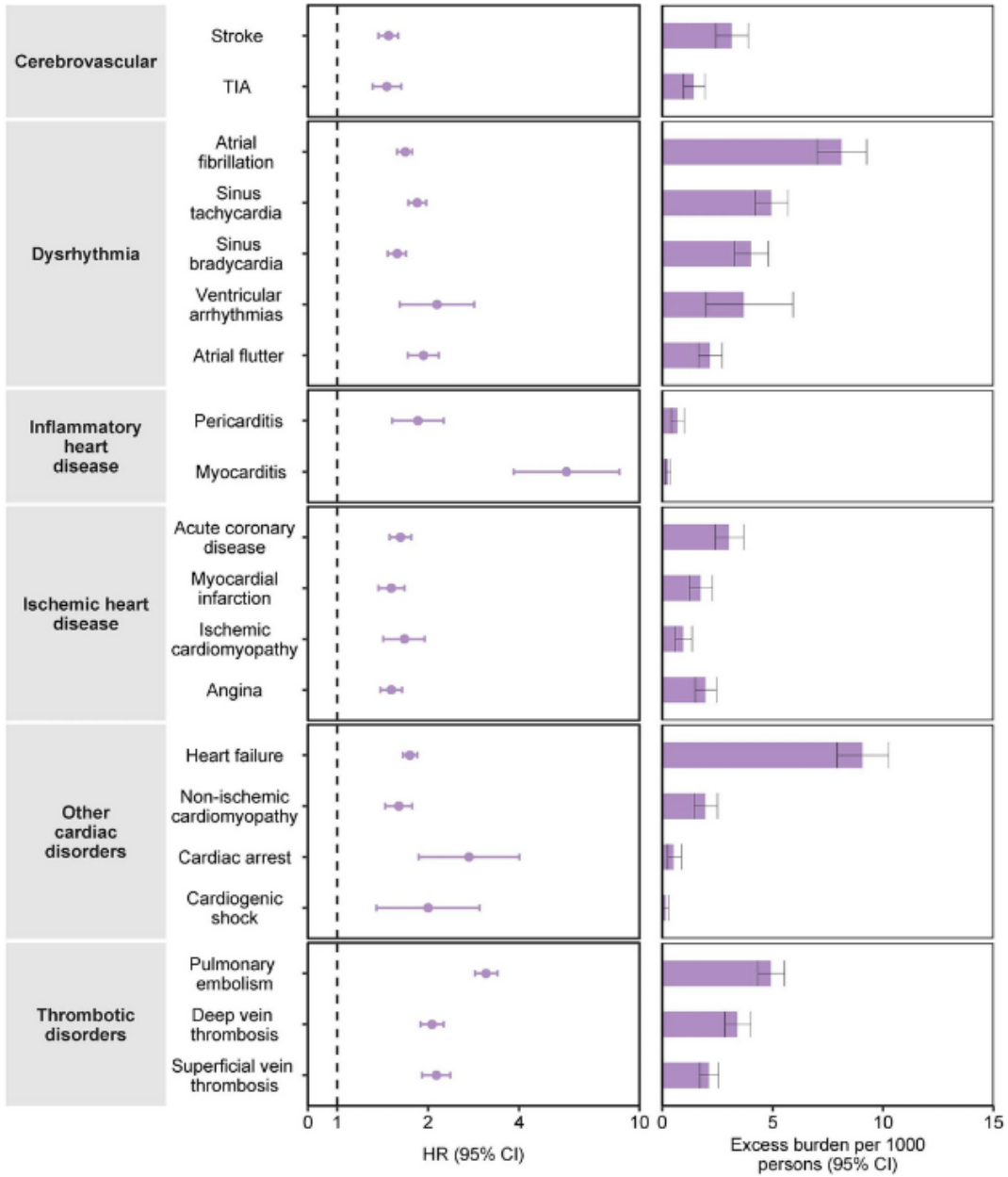
Assessment und Phänotypisierung am Beispiel SARS-CoV-2



Aus: Hoffmann K, Stingl M, O'Mahony L, Untersmayr E. A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care. Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):1921-1928. doi: 10.1007/s40121-024-01025-x.

Kardiovaskuläres Risiko bei Patient:innen ohne vorher bekannte kardiale Probleme 12 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion

Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med 28, 583–590 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3



Weitere Studienbeispiele:

Eric Yuk Fai Wan, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank, *Cardiovascular Research*, 2023.

Werlein, C., Ackermann, M., Stark, H. et al. Inflammation and vascular remodeling in COVID-19 hearts. Angiogenesis (2022).

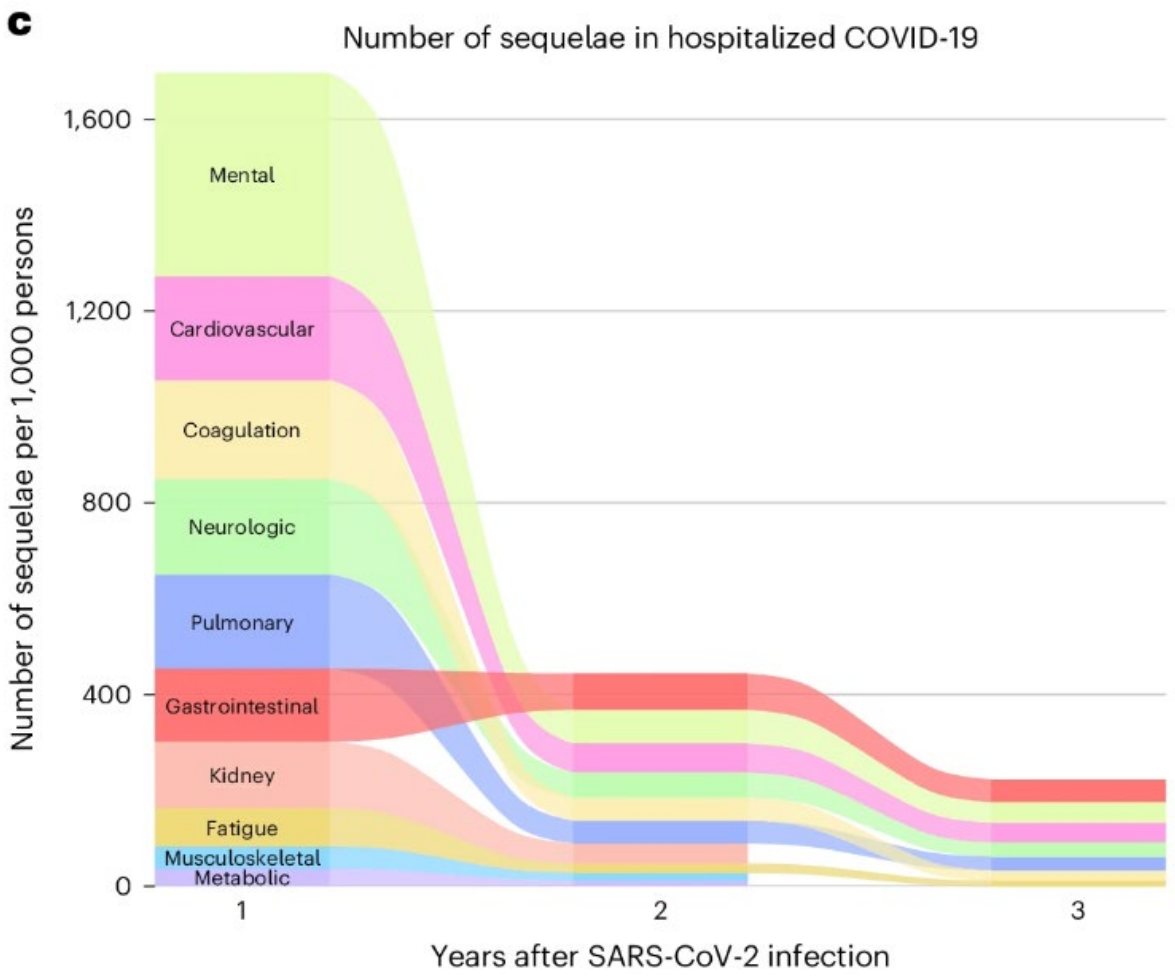
Astin, R., Banerjee, A., Baker, M. R., Dani, M., Ford, E., Hull, J. H., Lim, P. B., McNarry, M., Morten, K., O'Sullivan, O., Pretorius, E., Raman, B., Soteropoulos, D. S., Taquet, M., & Hall, C. N. (2023). Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. Experimental Physiology, 108, 12– 27.

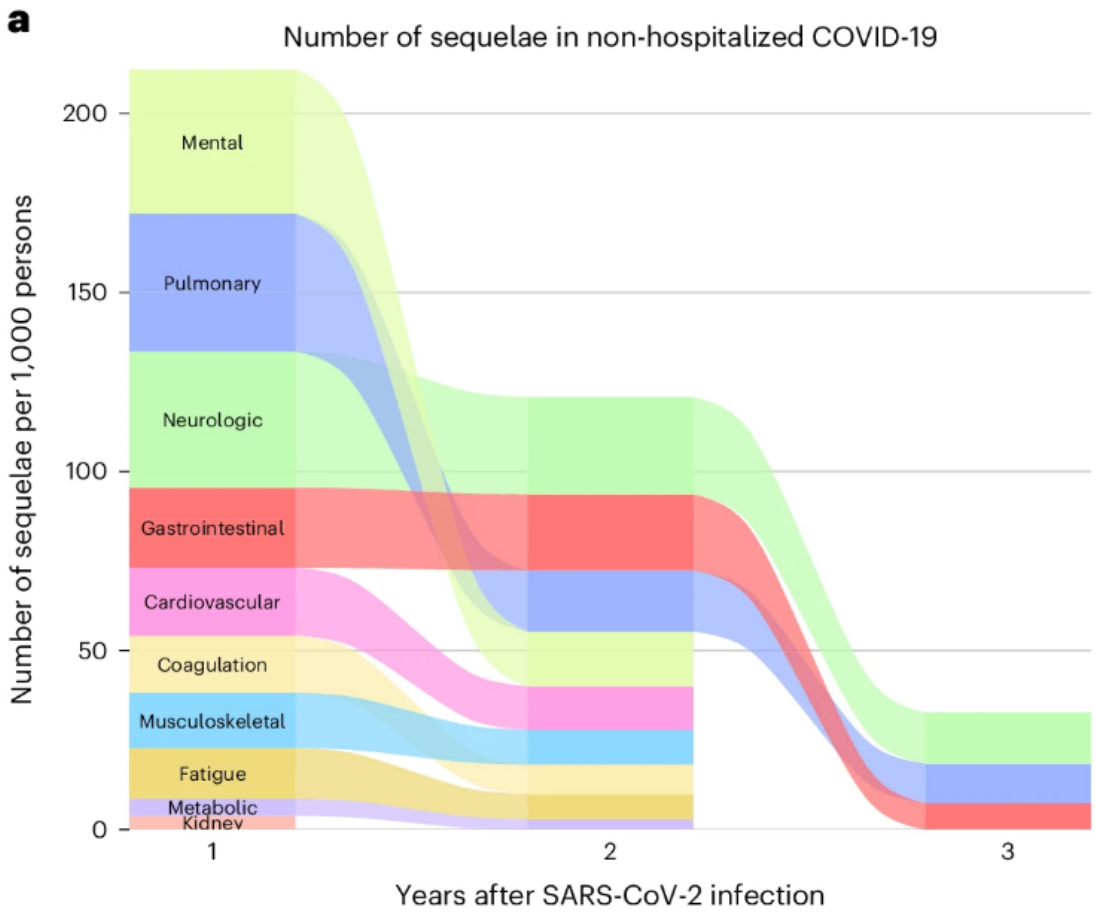
Kulasinghe, A, Liu, N, Tan, CW, Monkman, J, Sinclair, JE, Bhuva, DD, et al. Transcriptomic profiling of cardiac tissues from SARS-CoV-2 patients identifies DNA damage. Immunology. 2023; 168(3): 403– 419.

Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. Viruses. 2023; 15(2):389.

Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Ambrosy AP, Slade JJ. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. Curr Atheroscler Rep. 2022 May 4:1–8. doi: 10.1007/s11883-022-01032-8. Epub ahead of print.

From: Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19

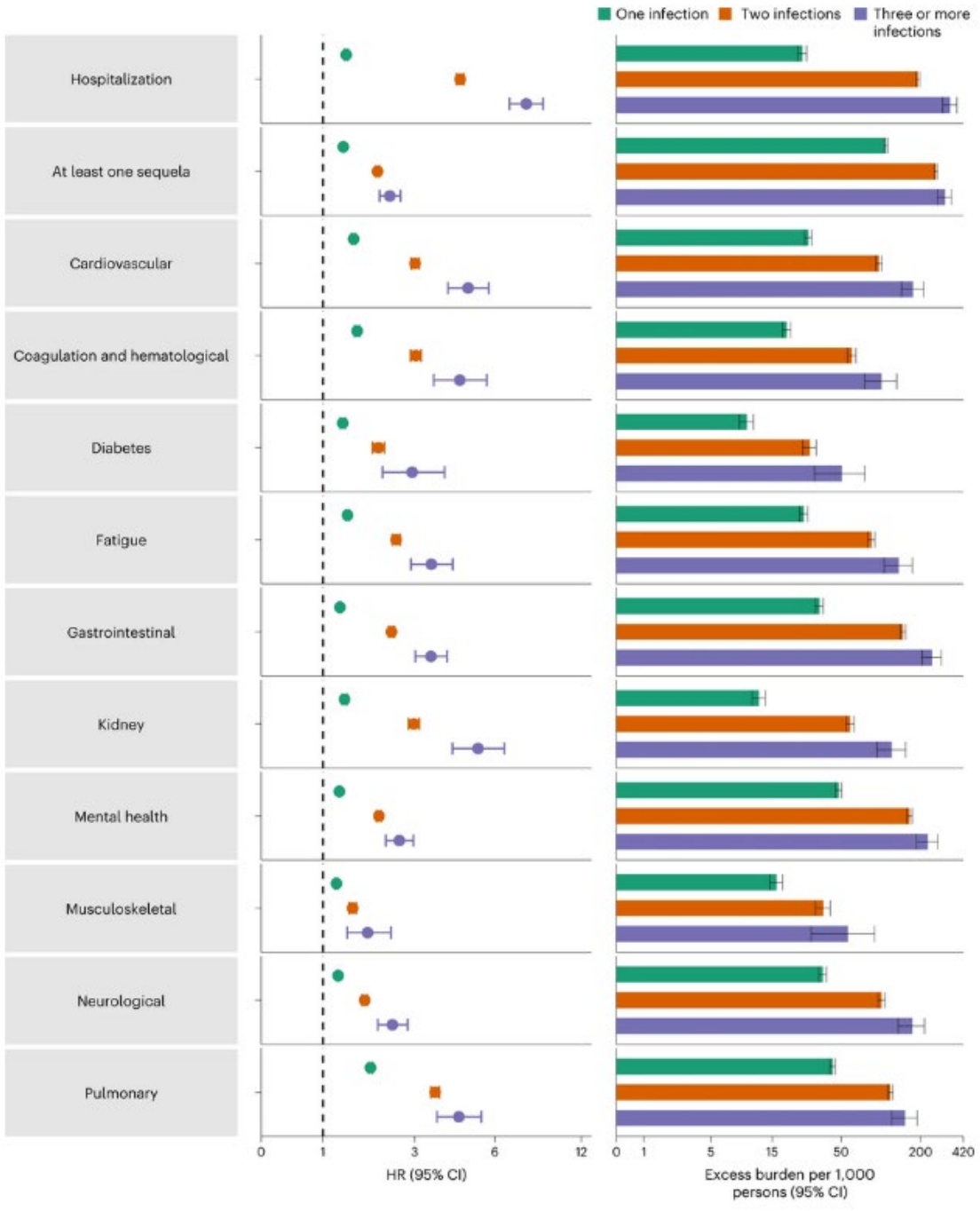




Cai, M., Xie, Y., Topol, E.J. et al. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. Nat Med 30, 1564–1573 (2024). https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8

The height of each box represents the number of sequelae in COVID-19 groups that are significantly different from the control group without infection in each year after SARS-CoV-2 infection.

From: Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection



Bowe, B., Xie, Y. & Al-Aly, Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. Nat Med 28, 2398–2405 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3

- Wichtig im Zusammenhang mit der Untergruppenbildung ist, dass für die ersten beiden Untergruppen im Gegensatz zur Long-COVID Untergruppe 3 bereits bekannte, klar fassbare diagnostische Marker und größtenteils leitliniengerechte Behandlungsmöglichkeiten bestehen.
- Eine Unterscheidung der ersten Untergruppe ist auch im Hinblick auf die bekannten Risikofaktoren für LC sinnvoll, die sich weitgehend mit den Risikofaktoren für schwere akute Krankheitsverläufe überschneiden. Verlängerte Verläufe und unmittelbare Organschäden infolge der akuten Erkrankung treten vor allem bei schweren akuten Infektionen auf.

Kardiovaskulär

Hilfreiche Leitlinien: Rabady S, Hoffmann K, Aigner M, et al. Leitlinie S1 für das Management postviraler Zustände am Beispiel Post-COVID-19. Wien Klin Wochenschr. 2023 Jul;135(Suppl 4):525-598. German. doi: 10.1007/s00508-023-02242-z.

Fortbildungspodcast: https://covid-19.infotalk.eu/20240214_long_post_covid

Respiratorisch

Hilfreiche Leitlinien: Evans R, Pick A, Lardner. R, Masey V, Smith N, Greenhalgh T et al. Breathing difficulties after covid-19: a guide for primary care BMJ 2023; 381 :e074937. doi:10.1136/bmj-2023 074937. Sommer N, Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID. Inn Med (Heidelb). 2022 Aug;63(8):819-829. doi: 10.1007/s00108-022-01371-3. Rabady S, Hoffmann K, Aigner M, et al. 2023.

Fortbildungspodcast: https://covid-19.infotalk.eu/20230802longcovid_husten_dyspnoe

Neurokognitiv

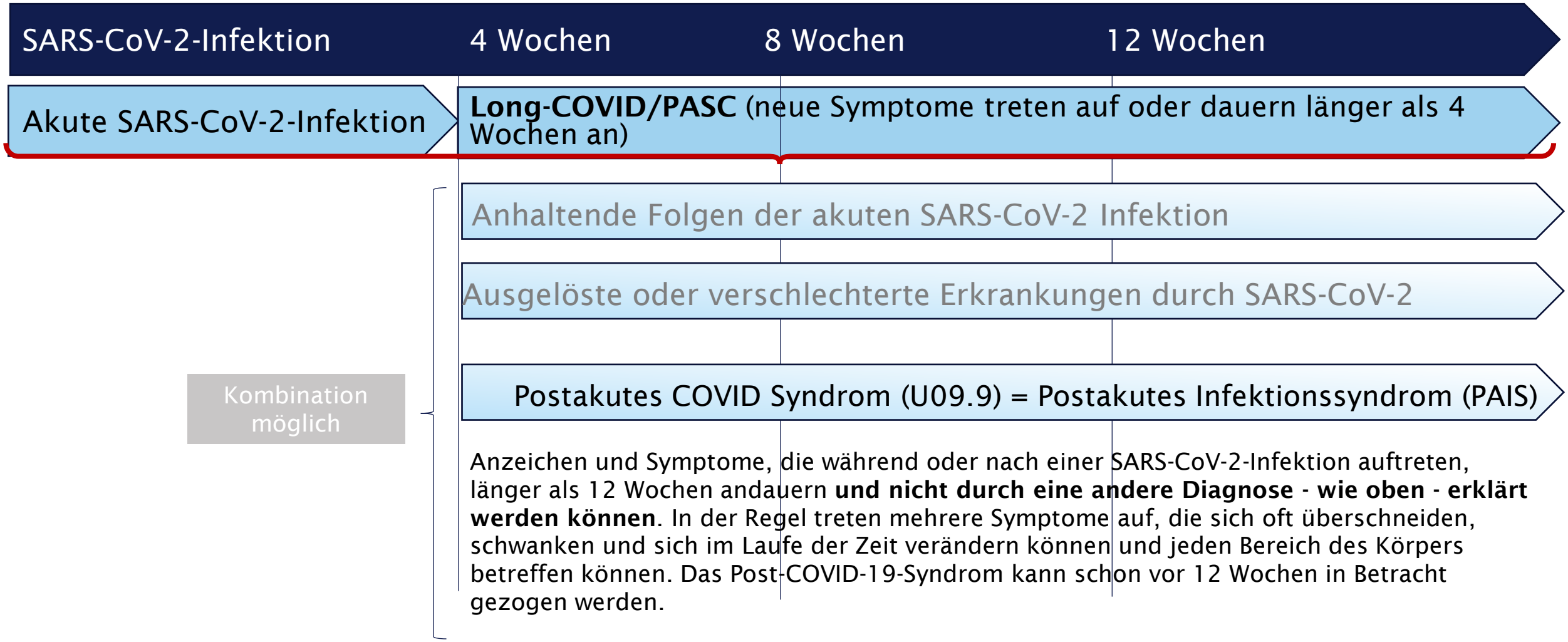
Hilfreiche Leitlinien: J. A. Frontera, A. Guekht, R. F. Allegri, M. Ashraf, B. Baykan, L. Crivelli, et al. Journal of the Neurological Sciences 2023; Rabady S, Hoffmann K, Aigner M, et al. 2023.

Fortbildungspodcast: https://covid-19.infotalk.eu/20231227_kognitive_dysfunktionen

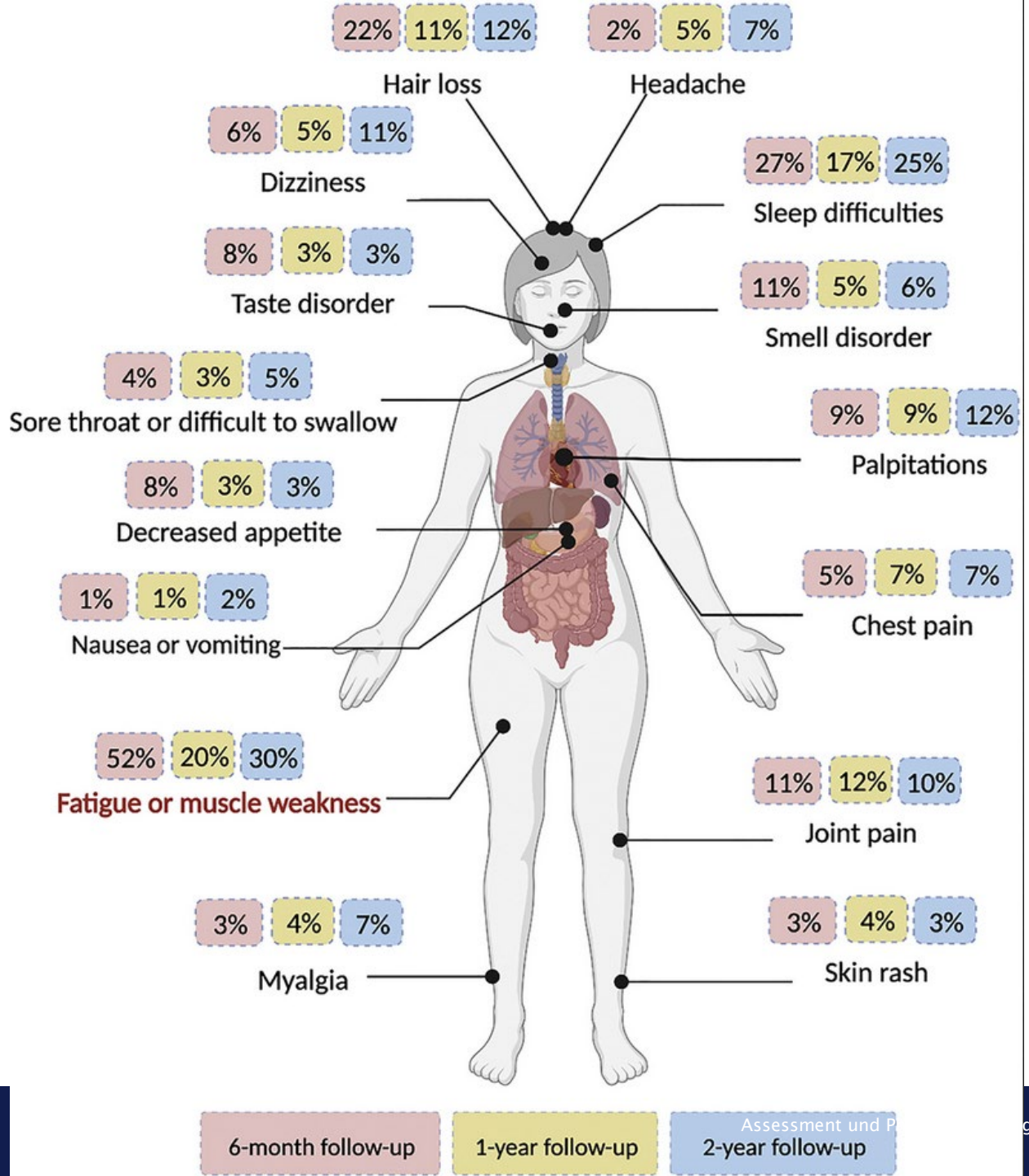
Etc.

Hilfreiche Leitlinien: Rabady S, Hoffmann K, Aigner M, et al. Leitlinie S1 für das Management postviraler Zustände am Beispiel Post-COVID-19. Wien Klin Wochenschr. 2023 Jul;135(Suppl 4):525-598. German. doi: 10.1007/s00508-023-02242-z.

Assessment und Phänotypisierung am Beispiel SARS-CoV-2



Aus: Hoffmann K, Stingl M, O'Mahony L, Untersmayr E. A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care. Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):1921-1928. doi: 10.1007/s40121-024-01025-x.

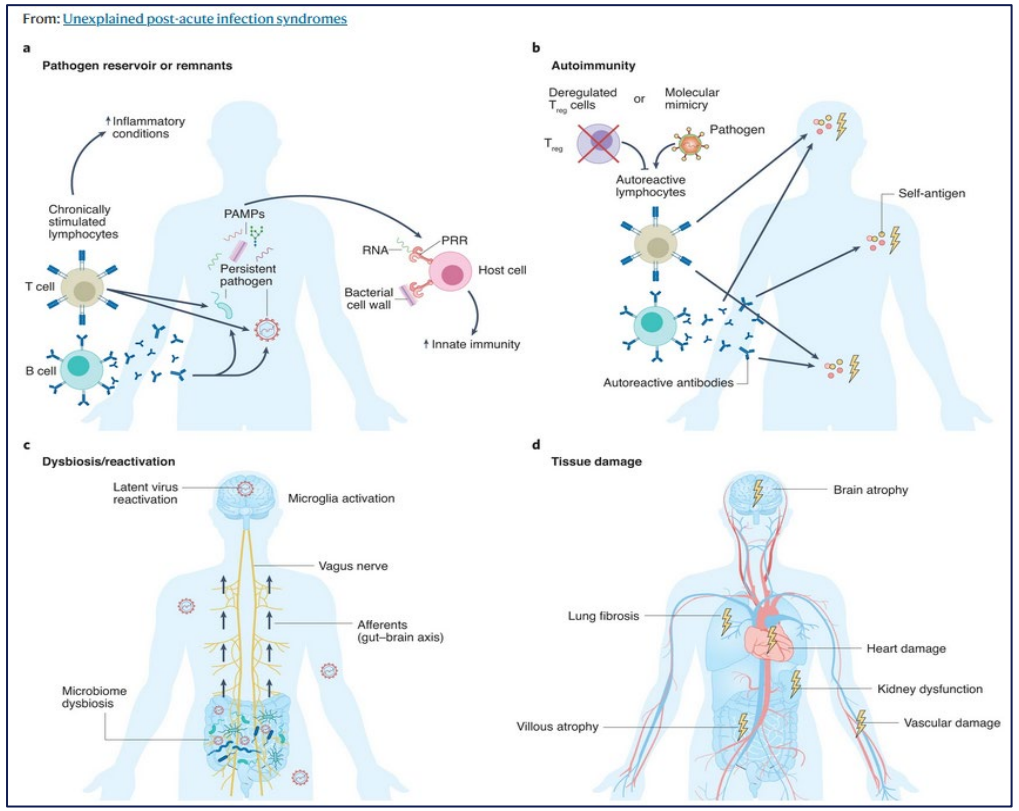


Yan Liu, Xiaoying Gu, Haibo Li, Hui Zhang, Jiuyang Xu,
Mechanisms of long COVID: An updated review,
Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine,
Volume 1, Issue 4, 2023, 231-240, ISSN 2772-5588,
https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.10.003.

Postakute Infektionssyndrome (I)

Bekannte Erreger:

- SARS-CoV-2
- EBV, VZV, CMV
- Influenza
- Cocksackie B
- Enteroviren
- Polio, Ebola, Dengue, SARS, Chikungunya, West-Nil-Virus, Ross-River-Virus
- Auch einige nicht virale Erreger sind bekannt, z.B.: *Coxiella burnetti, Borrelia, Gardia lamblia*



Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. *et al.* Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* **28,** 911–923 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6

Postakute Infektionssyndrome (PAIS) (II)

Zeichnen sich aus durch:

Kombinationen möglich

1. Pathologische Fatigue
2. Post-Exertional Malaise (PEM): Abnormale physiologische Aktivitäts-Erholungsantwort
3. Kognitive Dysfunktionen (Konzentration, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Wortfindungsstörungen, etc.)
4. Schlafstörungen oder nicht-erholsamer Schlaf
5. Schmerzen (Kopf-, Muskel-, Gelenks-, Knochen-, Nervenschmerzen)

Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. *et al.* Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* **28,** 911–923 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6

Postakute Infektionssyndrome (PAIS) (III)

Zeichnen sich aus durch:

Kombinationen möglich

6) Symptome einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems (AD)
   - Z.B. orthostatische Dysregulation, z.B. Posturales Tachykardie-Syndrom (POTS): Tachykardie, Herzklopfen, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, kognitive Dysfunktionen – nach dem Aufstehen, kann über Stunden andauern, im Liegen besser
   - Sonstige autonome Dysfunktionen: Z.B. abnormales Schwitzen, Blässe, gastrointestinale Beschwerden, urogenitale Beschwerden, Sehstörungen

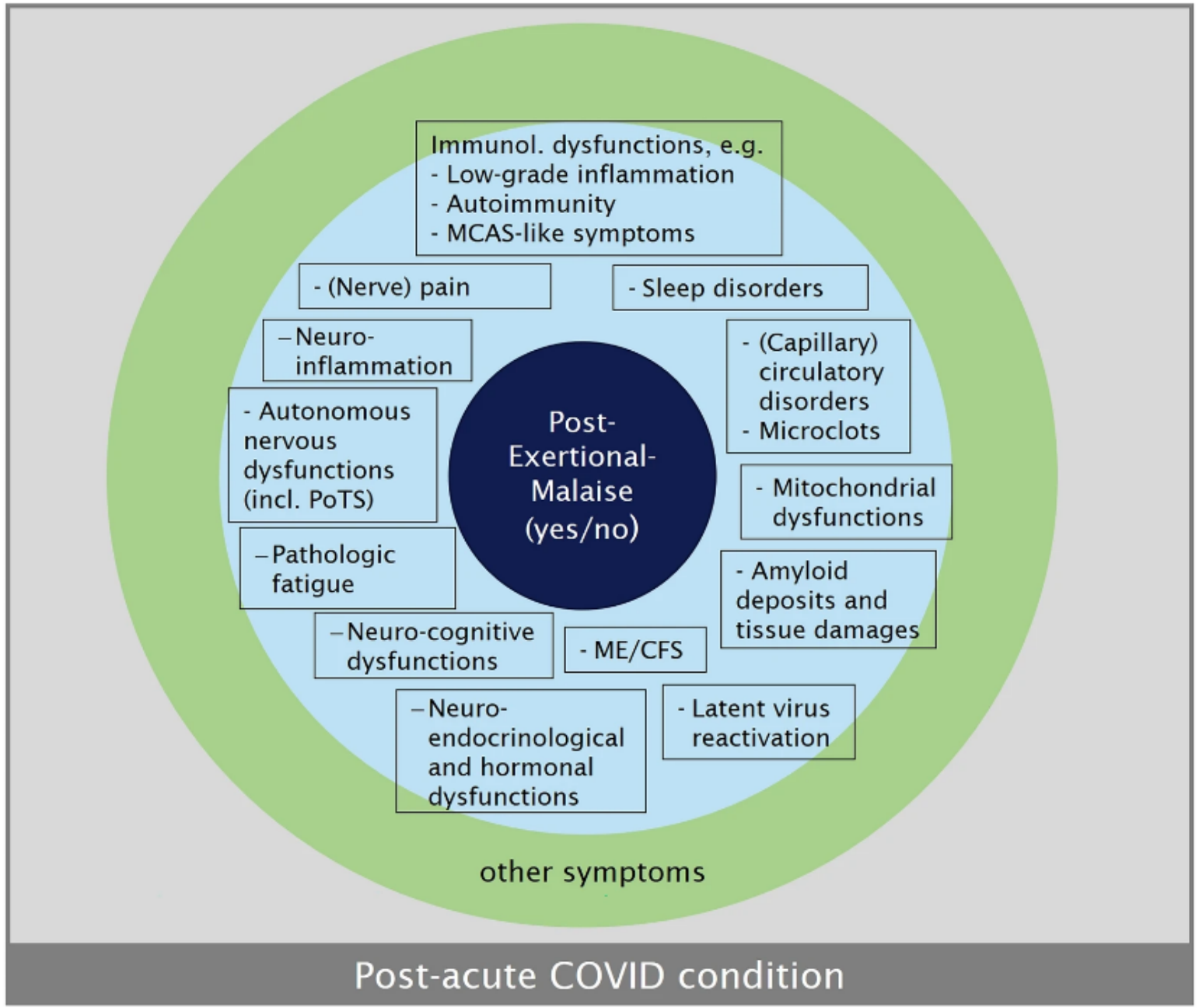
7) Symptome aufgrund einer Dysregulation des Immunsystems
   - Z.B. Übermäßige Aktivierung von Mastzellen (MCAS-ähnlich): Z.B. Tachykardie, Herzklopfen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Juckreiz, Flush, Kopfschmerzen, kognitive Dysfunktion
   - Z.B. Autoantikörper, z.B. Immundysfunktionen (z.B. vermehrte Infektanfälligkeit)

8) Symptome von neuroendokrinen Störungen

9) Erregerspezifische Symptome

Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. *et al.* Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* **28,** 911–923 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6

From: A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care



Hoffmann K, Stingl M, O'Mahony L, Untersmayr E. A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care. Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):1921-1928. doi: 10.1007/s40121-024-01025-x.

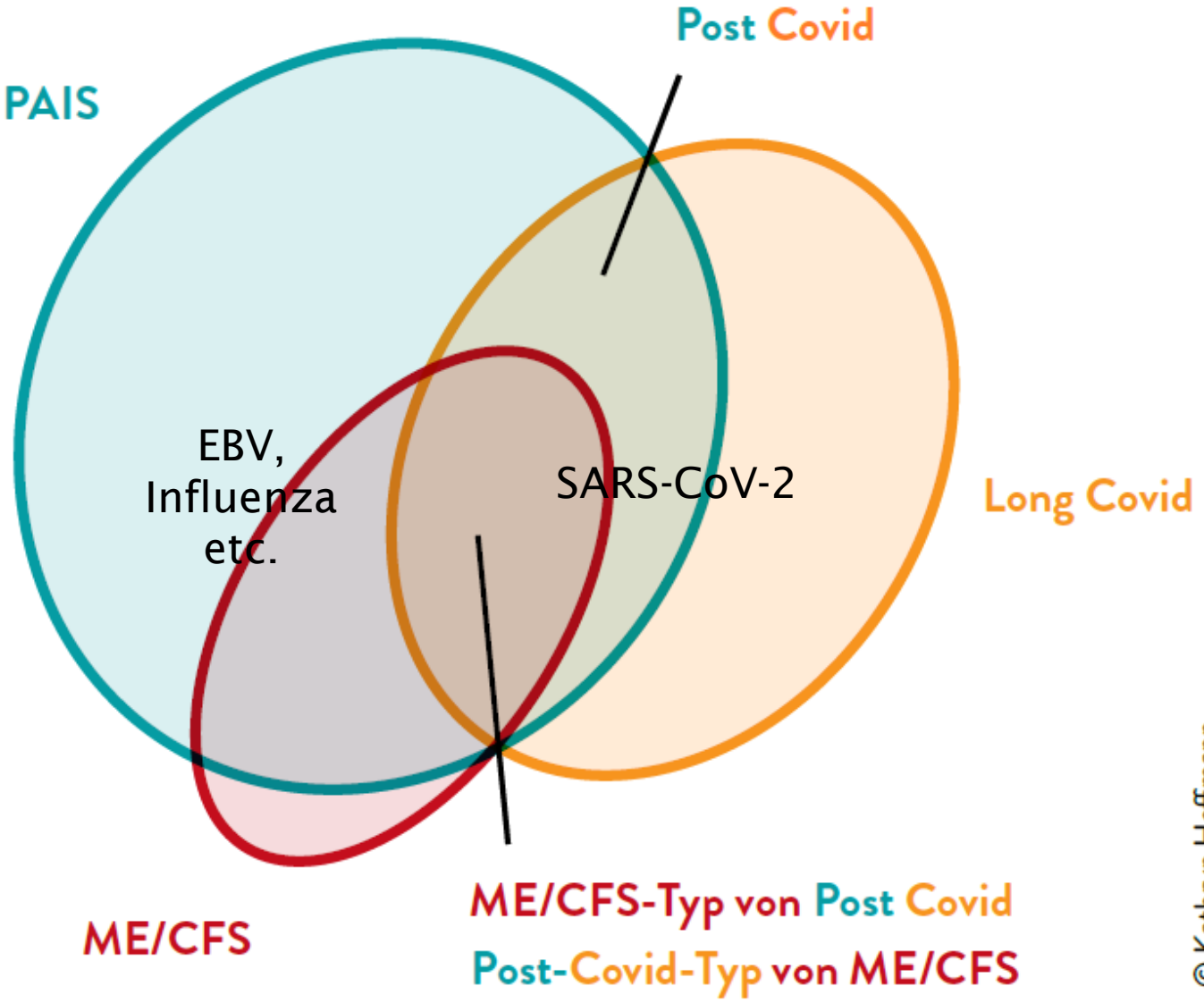
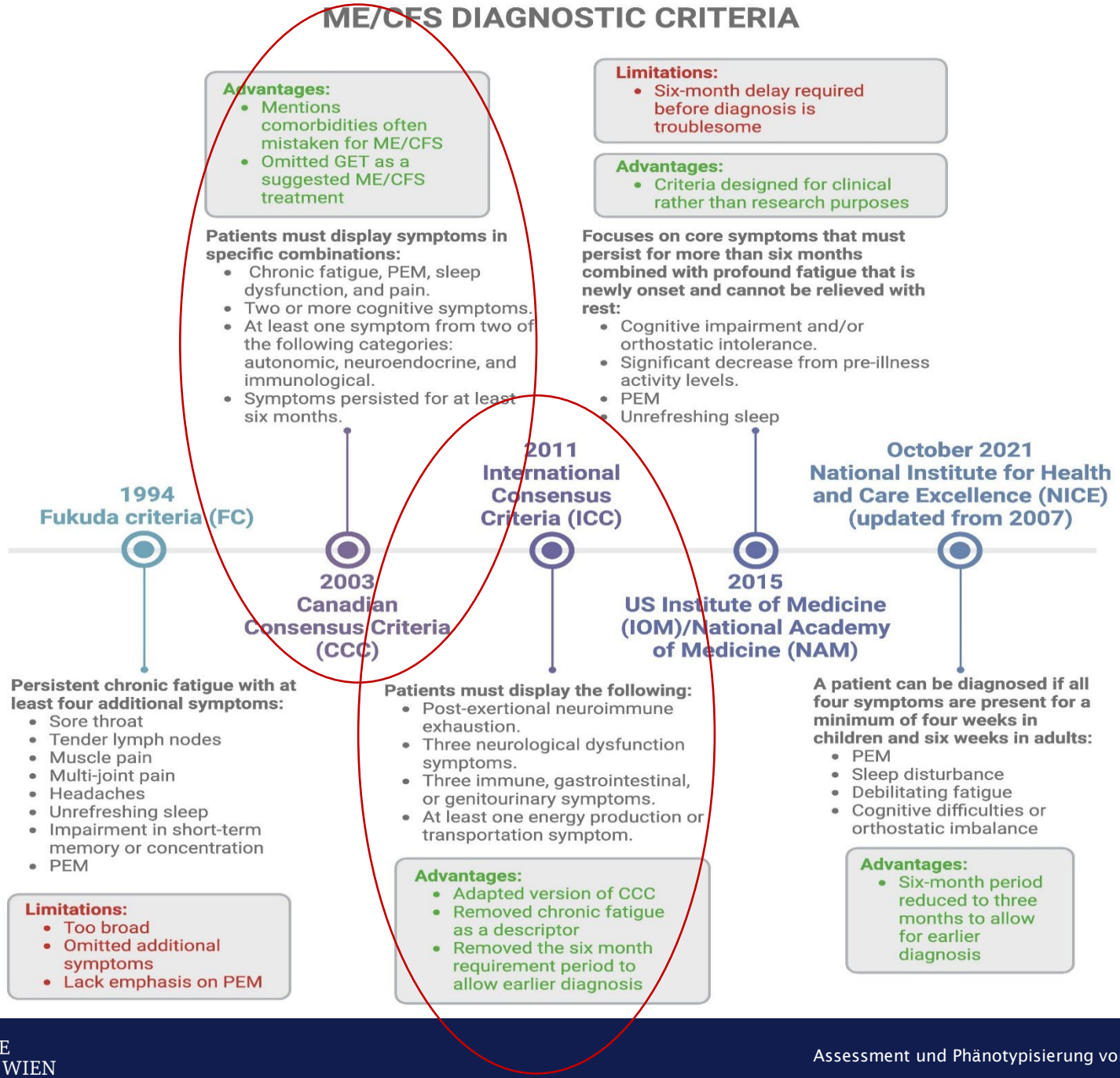


Abb. 1: Schnittmengen zwischen Long-Covid-, PAIS(Postakute Infektionssyndrome)- und ME/CFS(myalgische Enzephalistis/„chronic fatigue syndrome“)-Erkrankten: Die Größe der Elemente ist nur eine grobe Darstellung, der Umfang von PAIS ist wegen fehlender Daten unklar

ME/CFS: Myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatigue Syndrom

Diagnosestellung streng nach den Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) zu ME/CFS:

- 5 Hauptkriterien nach den CCC (MÜSSEN alle erfüllt sein):
  1. Post-Exertional Malaise (PEM)
  2. Pathologische Fatigue
  3. Schlafstörungen oder zumindest nicht erholsamer Schlaf
  4. Schmerzen (Kopfschmerzen, Gelenks-/Muskelschmerzen, Nervenschmerzen, Knochenschmerzen)
  5. Neurologische bzw. kognitive Störungen (Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, Wortfindungsstörungen, Reizempfindlichkeit)
- Nebenkriterien nach den CCC (2/3 MÜSSEN zusätzlich zu den Hauptkriterien erfüllt sein):
  - Störungen des autonomen Nervensystems (z.B. POTS oder orthostatische Hypotonie)
  - Neuroendokrine Störungen
  - Immunologische Störungen (z.B. Mastzellüberaktivität (MCAS-ähnlich))



Aus: Arron Hayley E., Marsh Benjamin D., Kell Douglas B., Khan M. Asad, Jaeger Beate R., Pretorius Etheresia. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: the biology of a neglected disease. Frontiers in Immunology;15. 2024. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1386607

consensus paper

Wien Klin Wochenschr (2024) 136 (Suppl 5):S103–S123
https://doi.org/10.1007/s00508-024-02372-y

Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Interdisziplinäres, kollaboratives D-A-CH Konsensus-Statement zur Diagnostik und Behandlung von Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom

Kathryn Hoffmann · Astrid Hainzl · Michael Stingl · Katharina Kurz · Beate Biesenbach · Christoph Bammer · Uta Behrends · Wolfgang Broxtermann · Florian Buchmayer · Anna Maria Cavini · Gregory Sacha Fretz · Markus Gole · Bettina Grande · Tilman Grande · Lotte Habermann-Horstmeier · Verena Hackl · Jürg Hamacher · Joachim Hermisson · Martina King · Sonja Kohl · Sandra Leiss · Daniela Litzlbauer · Herbert Renz-Polster · Wolfgang Ries · Jonas Sagelsdorff · Carmen Scheibenbogen · Bernhard Schieffer · Lena Schön · Claudia Schreiner · Kevin Thonhofer · Maja Strasser · Thomas Weber · Eva Untersmayr

Angenommen: 17. April 2024
© The Author(s) 2024

K. Hoffmann (✉)
Allgemeinmedizin, Public Health und Versorgungsforschung, Abteilung für Primary Care Medicine, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien, Kinderspitalgasse 15, 1090 Wien, Österreich
kathryn.hoffmann@meduniwien.ac.at

A. Hainzl · S. Leiss · C. Schreiner · K. Thonhofer
Österreichische Gesellschaft für ME/CFS, Wien, Österreich

M. Stingl
Neurologie, Facharztzentrum Votivpark, Wien, Österreich

K. Kurz
Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MedUni Innsbruck, Innsbruck, Österreich

B. Biesenbach
Kinder- und Jugendheilkunde, kokon – Reha für junge

A. M. Cavini
Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, Psychotherapeutische Medizin, St.Veit/Glan, Österreich

G. S. Fretz
Department Innere Medizin, Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Graubünden, Loestraße 170, 7000 Chur, Schweiz

M. Gole
Psychologie und Philosophie, Praxis für Psychologie, Philosophie und Berufskunde, Linz, Österreich

B. Grande · T. Grande
Psychotherapie und Psychoanalyse, Heidelberg, Deutschland

L. Habermann-Horstmeier

Hoffmann K, Hainzl A, Stingl M, et al. Interdisziplinäres, kollaboratives D-A-CH Konsensus-Statement zur Diagnostik und Behandlung von Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom [Interdisciplinary, collaborative D-A-CH (Germany, Austria and Switzerland) consensus statement concerning the diagnostic and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome]. Wien Klin Wochenschr. 2024 Aug;136(Suppl 5):103-123. German. doi: 10.1007/s00508-024-02372-y. Epub 2024 May 14.

Tab. 1 Überblick über die Kanadischen Konsensuskriterien, Haupt- und Nebenkriterien, mögliche entsprechende Symptome, unterstützende Fragebögen und Untersuchungsmethoden und -werkzeuge, die im Rahmen von Studien auf eine verbesserte Diagnostik hindeuten

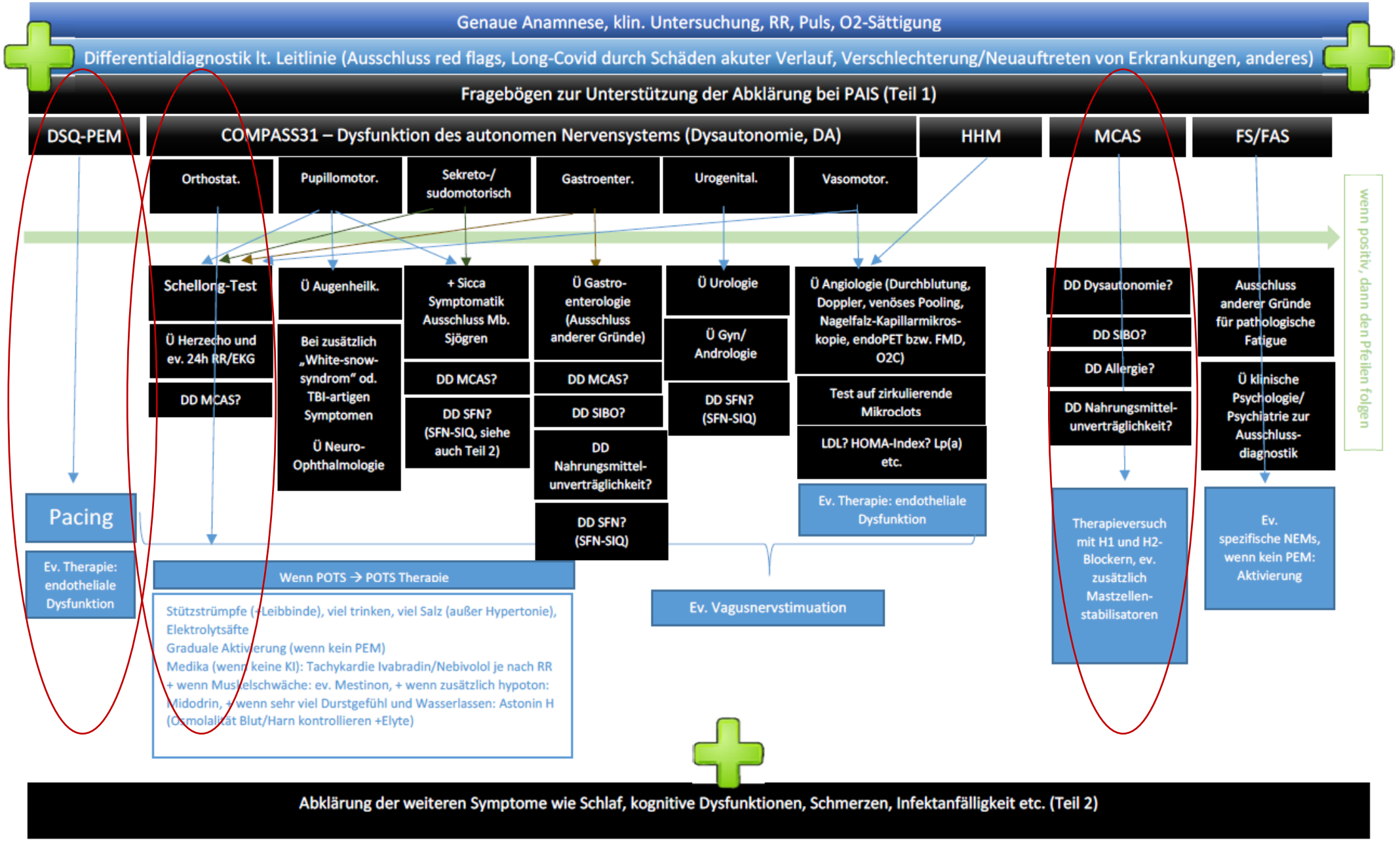
Kanadische Konsensuskriterien	Mögliche entsprechende Symptome	Unterstützende Fragebögen	Differenzialdiagnostik und Untersuchungsmethoden, die in Studien auf eine verbesserte Diagnostik hindeuten
Post-exertionelle Malaise (PEM)	Belastungsintoleranz, Symptomexazerbation, Zustandsverschlechterung nach Überlastung, physiologische Aktivitäts--Erholungs-Dysfunktion Diese Verschlechterung tritt meist zeitverzögert (12–72h) auf und dauert in der Regel mind. 14–24h an, kann aber auch Tage oder länger anhalten. Auch eine permanente Verschlechterung ist möglich. Für weitere Information siehe auch: https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pem/	DePaul-Symptom Questionnaire für PEM[a] (DSQ-PEM) [76] Munich Berlin Symptome Questionnaire[b] (MBSQ) [75], Teil II	**a)** *Abklärung von pathologischen Befunden in Ruhe (eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Muskulatur, gestörter Energiestoffwechsel, Amyloidablagerungen, Mikrogefäßschäden, mitochondriale Dysfunktion, arterieller Gefäßsteifigkeit) (in Studien)*: [38, 40, 42, 77]
			Angiologische Untersuchungen mittels EndoPAT bzw. flussvermittelter Vasodilatation (FDM) an der A. brachialis oder mittels postocclusiver-reaktiver Hyperämie (PORH) – Messung, Oxygen-To-See (O2C), Nagelfalzmikroskopie, venöses Pooling
			Analyse der retinalen Mikrozirkulation [78]
			Blutuntersuchung auf zirkulierende Mikroclots [79–82]
			Blutuntersuchung oder Muskelbiopsie zur Abklärung einer mitochondrialen Dysfunktion [1, 83–86]
			Blutuntersuchung auf erhöhte Laktatwerte [87–89]
			b) *Abklärung einer pathologische physiologische Aktivitäts-Erholungsreaktion*:
			Doppelte Handkraftmessung [41] mit jeweils 10 Zügen im Abstand von mindestens einer Stunde
			Kardiopulmonaler Belastungstest an zwei aufeinander folgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden: [42, 44] Da dieser Test bei ME/CFS-Erkrankten zu einer dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen kann, soll das Verfahren außerhalb von Studien nicht [39, 43] und auch dann nur wie von Faghy et al. 2024 beschrieben, adaptiert angewendet werden [90]
			Blutuntersuchung auf inadäquate Laktatakkumulation [87–89]
Pathologische Fatigue mit Einschränkungen der Alltagsfunktion	„Zu den vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, durch Schlaf nicht zu beseitigende körperliche, geistige und/oder seelische Erschöpfung“ [12]	Fatigue Assessment Scale[c] (FAS) Fatigue Skala (FS) [91] Fatigue Severity Scale (FSS) [92] Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ) [93] MBSQ [75], Teil I	Differentialdiagnostik/Abgrenzung anderer Ursachen für Fatigue, falls entsprechende klinische Hinweise vorliegen, [6] z. B. Sarkoidose, Lupus erythematodes (LE), Morbus Bechterew, Psoriasisarthritis, Sjögren-Syndrom, Kollagenosen, Fibromyalgie, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Addison, Hyperkalzämie, Endometriose, Anämie, Eisenmangel, Vitaminmangel, maligne Erkrankungen („Tumorfatigue“), Z. n. onkologischer Therapie, angeborene Immundefekte (z. B. CVID), postinfektiöse Fatigue ohne ME/CFS, posturales Tachykardiesyndrom (POTS) und andere Dysautonomie-Syndrome, ZNS-Borreliose, AIDS, chronische Sinusitis, chronische Hepatitis, Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), Depression
			Anmerkung: [6] Es ist entscheidend, stets nach dem Vorliegen von PEM zu fragen, um ME/CFS von anderen Erkrankungen mit Fatigue zu unterscheiden (z. B. Fibromyalgie, Depression). Jedoch schließen Komorbiditäten wie z.B. Hashimoto-Thyreoditis, Fibromyalgie, POTS oder ein hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom eine ME/CFS auch nicht aus
Schlafstörungen	Einschlafstörung, Durchschlafstörung,	Jenkins Sleeping Scale [94] (kurz)	*Abklärung anderer Ursachen von Schlafstörungen*:
			Overnight Oxymetrie zu Hause [95]

Hoffmann K, Hainzl A, Stingl M, et al. Interdisziplinäres, kollaboratives D-A-CH Konsensus-Statement zur Diagnostik und Behandlung von Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom [Interdisciplinary, collaborative D-A-CH (Germany, Austria and Switzerland) consensus statement concerning the diagnostic and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome]. Wien Klin Wochenschr. 2024 Aug;136(Suppl 5):103-123. German. doi: 10.1007/s00508-024-02372-y. Epub 2024 May 14.

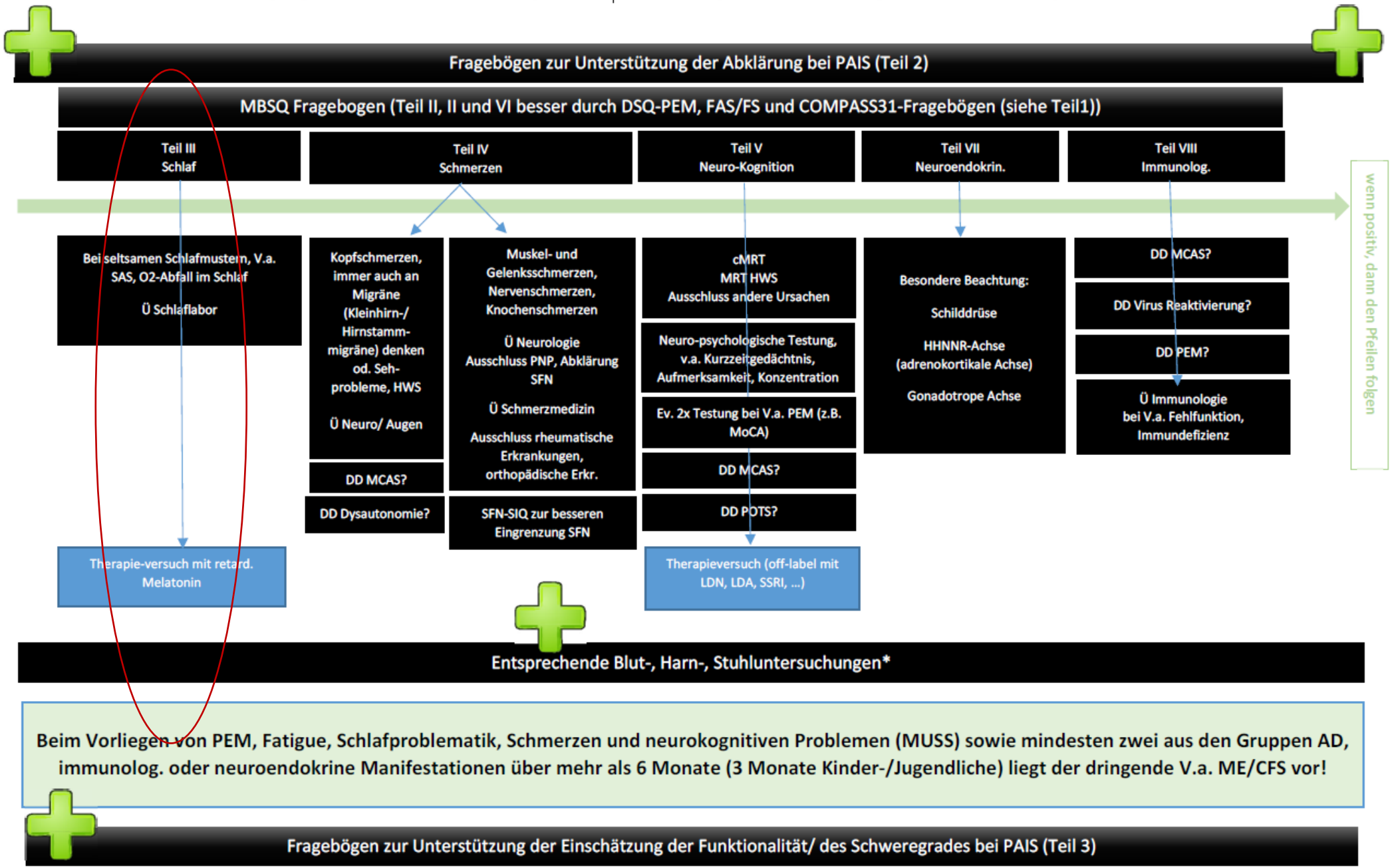
…Algorithmus Differentialdiagnostik PAIS

Gesammelte Links hier: https://public-health.meduniwien.ac.at/unsere-abteilungen/abteilung-fuer-primary-care-medicine/forschung/forschungsschwerpunkte/long-covid-und-post-covid-syndrom/#c150439

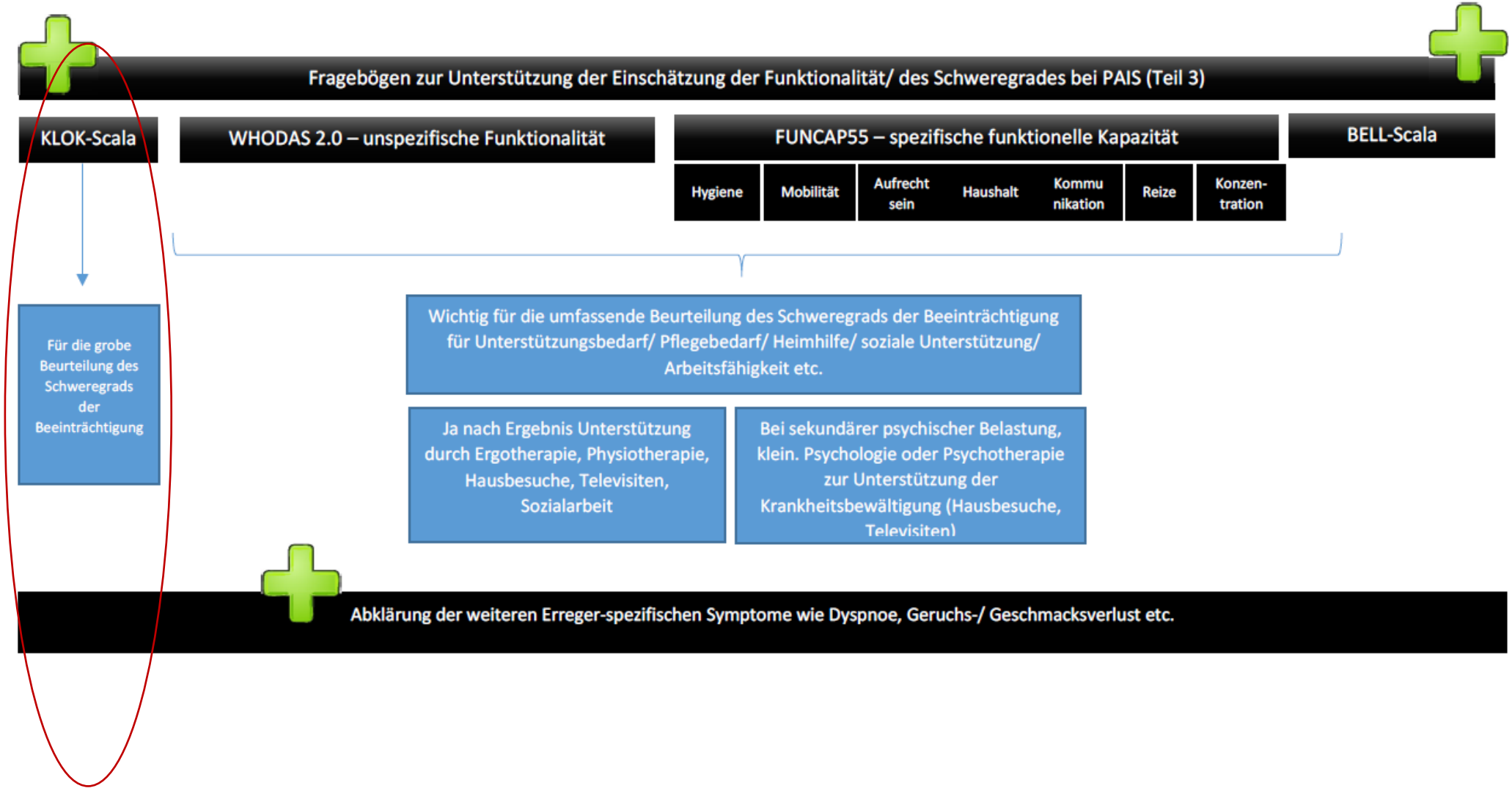
Unterstützender Abklärungsalgorithmus für Menschen mit postakuten Infektionssyndromen in der Allgemeinmedizin in Kooperation mit Fachärzt:innen



Unterstützender Abklärungsalgorithmus für Menschen mit postakuten Infektionssyndromen in der Allgemeinmedizin in Kooperation mit Fachärzt:innen



Unterstützender Abklärungsalgorithmus für Menschen mit postakuten Infektionssyndromen in der Allgemeinmedizin in Kooperation mit Fachärzt:innen



Glossar Fragebögen:

- Klok Scale (assessment of functional outcomes post-infection) (Klok et al. 2018)
- FAS (Fatigue Assessment Scale) (De Vries et al. 2004), FS (Fatigue-Fragebogen) (Martin et al. 2010)
- DSQ-PEM Screening (DePaul Symptom Questionnaire for Post-Exertional Malaise) (Cotler et al. 20218)
- COMPASS31 (Composite Autonomic Symptom Score; assessment of autonomic dysfunctions) (Sletten et al. 2012)
- SFN-SIQ (Small Fiber Neuropathy – Symptoms Inventory Questionnaire) (Brouwer et al. 2015)
- MBSQ-Fragebogen (Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ) – Ärztlicher Anamnesebogen für Erwachsene bei Verdacht auf Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)) (Wiehler et al. 2022): https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs00431-023-05351-z/MediaObjects/431_2023_5351_MOESM2_ESM.pdf
- FUNCAP55 (initial assessment of functional capacity for mobility, communication, reaction to light and sound and concentration) (Sommerfelt et al. 2023 preprint): https://sgme.ch/funcap55
- HHM (SCREENING FÜR SYNDROME DER HYPOPERFUSION, HYPERKOAGULABILITÄT & MICROCLOTS) (Aguirre-Chang, Gustavo and Trujillo F., Aurora. ResearchGate. August 11, 2022)
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment)
- WHODAS 2.0 (WHO Disability Assessment Schedule 2.0) https://heartbeat-med.com/de/resources/whodas-2/

Therapien: Sind bisher off-label, für POTS und MCAS gibt es jedoch bereits gute Konsensus-Kriterien:

- POTS, z.B.: Raj SR et al. CMAJ. 2022; Blitshteyn S et al. PM&R 2022.
- MCAS, z.B.: Molderings, G.J et al. J Hematol Oncol 2011; Valent P et al. Hemasphere 2021; Weiler CR et al. J Allergy Clin Immunol. 2019.
- S1 Leitlinie, Webtool, Podcasts: Gesammelte Links hier: https://public-health.meduniwien.ac.at/unsere-abteilungen/abteilung-fuer-primary-care-medicine/forschung/forschungsschwerpunkte/long-covid-und-post-covid-syndrom/#c150439

Abkürzungen:

- MCAS: Mastzellenüberaktivierung
- Ü: Überweisung
- DD: Differentialdiagnose
- TBI: Traumatic brain injury
- SFN: Small-Fiber-Neuropathie
- SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth
- PEM: Post-exertionale Malaise
- NEM: Nahrungsergänzungsmittel
- SAS: Schlafapnoe-Syndrom
- PNP: Polyneuropathie
- POTS: Posturales Tachykardie-Syndrom

…detailliertes Assessment der häufigsten drei PAIS-Symptome/Syndrome

Post-Exertional Malaise (PEM)

Post-Exertional Malaise (PEM) ist NICHT

- …Müdigkeit
- …Erschöpfung
- …Fatigue oder chronische Fatigue
- …eine einfache Belastungsintoleranz



Post-Exertional Malaise (PEM)

- PEM ist die Red Flag der postakuten Infektionssyndrome
- **Abnormale physiologische Aktivitäts-Erholungsantwort:** Verringerung mitochondrialer Enzymaktivität in der Skelettmuskulatur, verstärkte Anhäufung von amyloidhaltiger Ablagerungen in der Skelettmuskulatur, Anzeichen einer schweren Schädigung des Muskelgewebes, verminderte T-Zell-Reaktion der Skelettmuskulatur (Appelman et al. Nature 2024); Mikrogefäßschäden, arterielle Gefäßsteifigkeit, abnormale Akkumulation von Laktat (Bond et al. 2021; Lim et al. 2020; Ghali et al.2019; Lien et al. 2019)

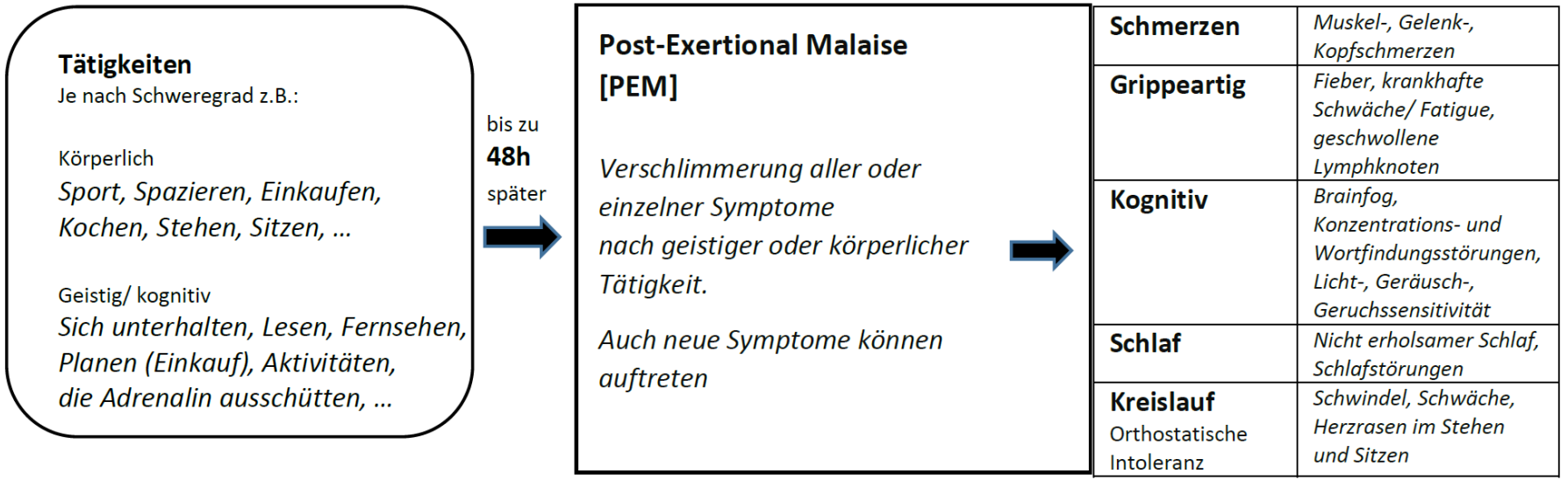
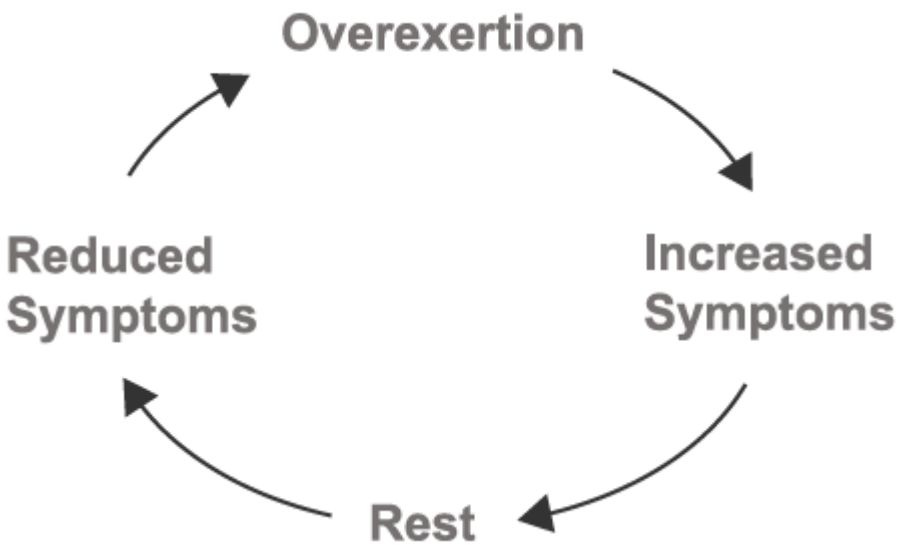


Abbildung 1: Post-Exertional Malaise. Abb. mit freundlicher Genehmigung der DG ME/CFS

Post-Exertional Malaise (PEM)

- Sowohl körperliche als auch rein kognitive Aktivitäten, Umweltreize, wie laute Geräusche, helles Licht oder Emotionen, können PEM bewirken. Dies trifft auf negative und stressvolle ebenso wie auf positive und freudvolle Aktivitäten und emotionale Ereignisse zu
- Aktivität kann subjektiv leicht sein
- Verschlechterung kommt v.a. NACH der Belastung und hält mind. 14-24h an
- Symptome der Verschlechterung meist keinen direkten Zusammenhang mit Belastung (z.B. spazieren gehen – Konzentrationsstörung und Tachykardien)
- Antrieb und Motivation sind in der Regel unvermindert, was einen entscheidenden differentialdiagnostischen Faktor, z. B. zur Depression, darstellt
- Viele sind daher auch in einem Kreislauf aus „Push“ und „Crash“ gefangen
- Herausforderung: „Rolling PEM“
- Symptomkontrolle durch Pacing



https://www.emerge.org.au/post-exertional-malaise-pem

Pacing

Pacing

- Pacing ist eine Strategie, um eine Balance zwischen Aktivität und Ruhe zu finden
- Es geht nicht nur um körperliche, sondern auch um kognitive Aktivität
- Absolut gegen unsere Intuition und die unserer PatientInnen
- **Aktivität in dem Rahmen, in dem sie nicht zu einer Verschlechterung führt**



Weitere Informationen: https://covid-19.infotalk.eu/20210908_pacing, https://www.physio-deutschland.de/fachkreise/news-bundesweit/einzelansicht/artikel/long-covid-und-physiotherapie-1.html

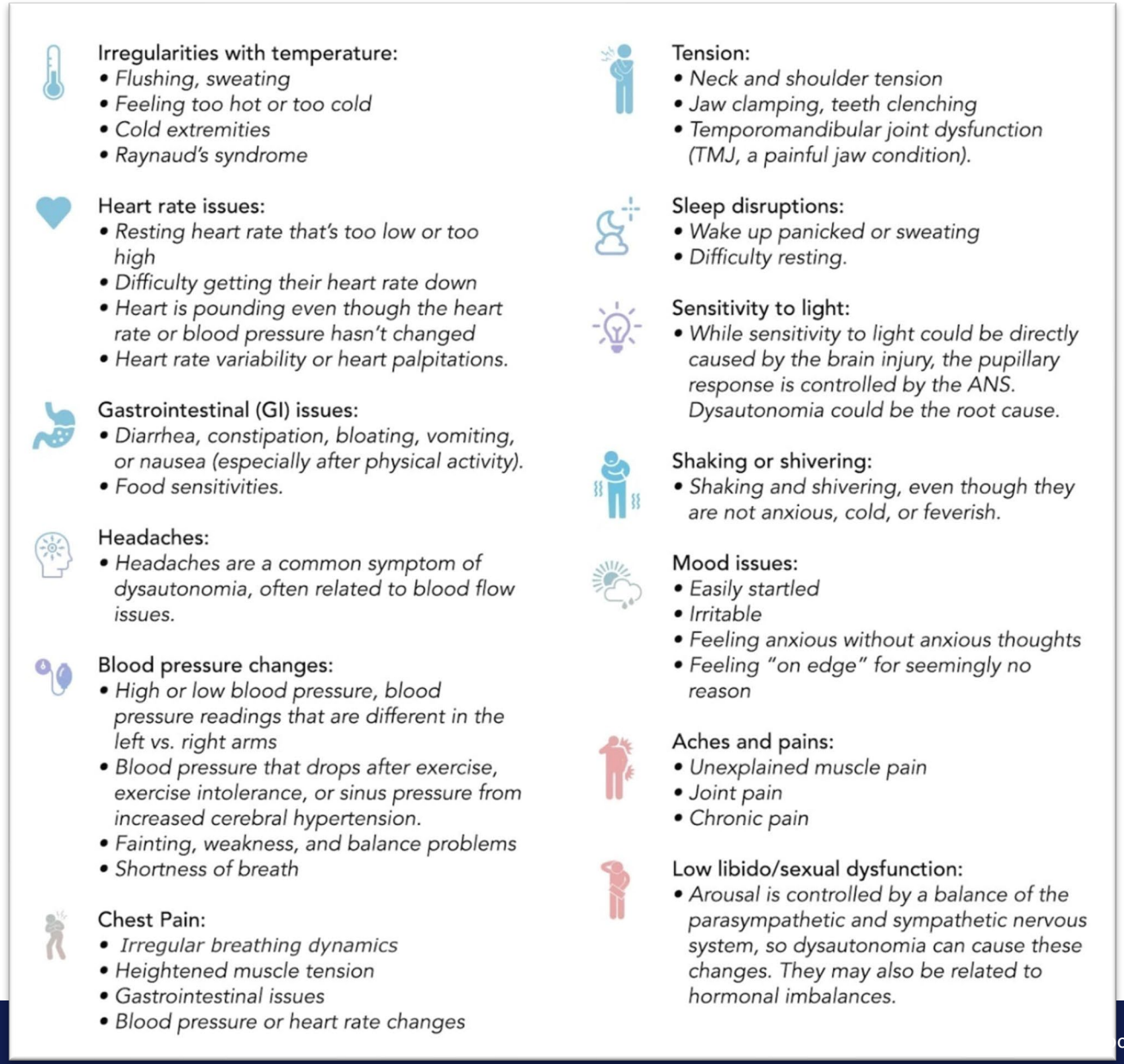
1) https://www.mecfs.de/longcovid/, 2) https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/informationen-fuer-aerztinnen-und-aerzte/on-demand-fortbildung/, 3) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-027l_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07. 4) https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-021-01974-0,

PEM –
Wie wird diagnostiziert?

- Kenntnisse über PEM
- Anamnese, Warnsignale, DD
- → siehe Podcast PEM: https://www.youtube.com/watch?v=8v1-4_27V-Q, https://covid-19.infotalk.eu/20221214_long_covid_pem
- **PEM-Fragebogen, Symptom- und Aktivitätstagebuch**
- **2-malige Handkraftmessung mit 1h Abstand**
- **(2-maliges CPET) mit 24h Abstand**
- **Grundsätzlich: Testwiederholungen (auch kognitive), proaktive Kontaktaufnahme am Tag nach der Konsultation**
- Ev. Laktatakkumulationen, Gefäßsteifigkeit, Mikrogefäßschäden, Micoclots

https://csh.depaul.edu/about/centers-and-institutes/ccr/myalgic-encephalomyelitis-cfs/Documents/DSQ-PEM_German.pdf (Cotler, Joseph, et al. "A brief questionnaire to assess post-exertional malaise." *Diagnostics* 8.3 (2018): 66.)

Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems (mögliche Symptome)



Irregularities with temperature:
- *Flushing, sweating*
- *Feeling too hot or too cold*
- *Cold extremities*
- *Raynaud's syndrome*

Heart rate issues:
- *Resting heart rate that's too low or too high*
- *Difficulty getting their heart rate down*
- *Heart is pounding even though the heart rate or blood pressure hasn't changed*
- *Heart rate variability or heart palpitations.*

Gastrointestinal (GI) issues:
- *Diarrhea, constipation, bloating, vomiting, or nausea (especially after physical activity).*
- *Food sensitivities.*

Headaches:
- *Headaches are a common symptom of dysautonomia, often related to blood flow issues.*

Blood pressure changes:
- *High or low blood pressure, blood pressure readings that are different in the left vs. right arms*
- *Blood pressure that drops after exercise, exercise intolerance, or sinus pressure from increased cerebral hypertension.*
- *Fainting, weakness, and balance problems*
- *Shortness of breath*

Chest Pain:
- *Irregular breathing dynamics*
- *Heightened muscle tension*
- *Gastrointestinal issues*
- *Blood pressure or heart rate changes*

Tension:
- *Neck and shoulder tension*
- *Jaw clamping, teeth clenching*
- *Temporomandibular joint dysfunction (TMJ, a painful jaw condition).*

Sleep disruptions:
- *Wake up panicked or sweating*
- *Difficulty resting.*

Sensitivity to light:
- *While sensitivity to light could be directly caused by the brain injury, the pupillary response is controlled by the ANS. Dysautonomia could be the root cause.*

Shaking or shivering:
- *Shaking and shivering, even though they are not anxious, cold, or feverish.*

Mood issues:
- *Easily startled*
- *Irritable*
- *Feeling anxious without anxious thoughts*
- *Feeling "on edge" for seemingly no reason*

Aches and pains:
- *Unexplained muscle pain*
- *Joint pain*
- *Chronic pain*

Low libido/sexual dysfunction:
- *Arousal is controlled by a balance of the parasympathetic and sympathetic nervous system, so dysautonomia can cause these changes. They may also be related to hormonal imbalances.*

Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. Clin Med (Lond). 2021 Jan;21(1):e63-e67.

Chadda Karan R., et al. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022;9.

Raj SR, Fedorowski A, Sheldon RS. Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome. CMAJ. 2022 Mar 14;194(10):E378-E385.

Fedorowski, A., Sutton, R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. Nat Rev Cardiol **20**, 281–282 (2023).

El-Rhermoul, Fatema-Zahra, et al. "Autoimmunity in Long Covid and POTS." Oxford Open Immunology 4.1 (2023): iqad002.

Blitshteyn, Svetlana, et al. "Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)." PM&R 14.10 (2022): 1270-1291.

POTS: posturales Tachykardie-Syndrom

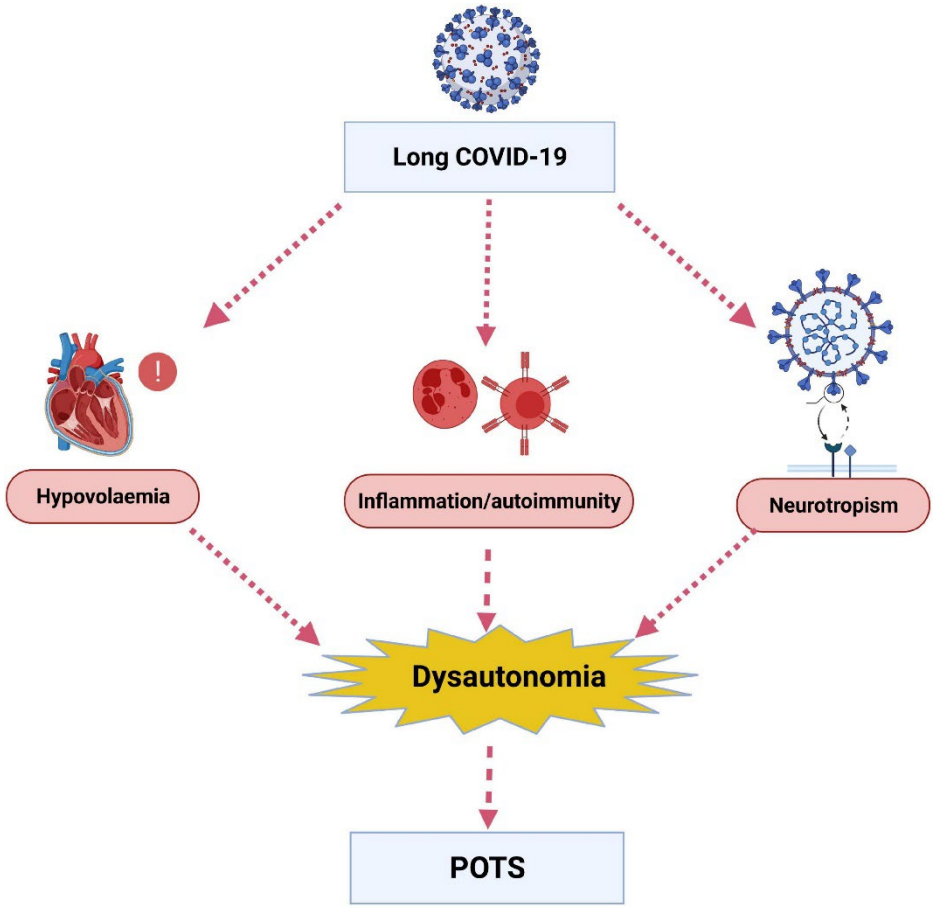


Abbildung aus: Chadda Karan R., Blakey Ellen E., Huang Christopher L. -H., Jeevaratnam Kamalan. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022;9. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2022.860198

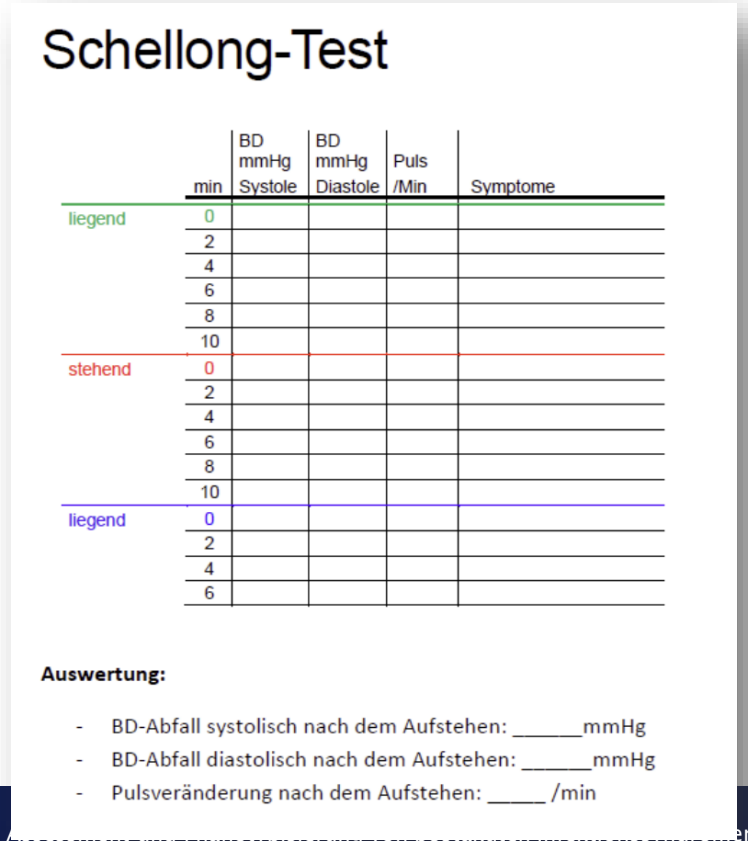
Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems - Wie wird diagnostiziert?

Orthostatische Intoleranz, Gefäße (vasomotorisch), Schleim (sekretomotorisch), Verdauung (gastrointestinal), Harnblase, Augen; **Fragebogen: COMPASS 31**
https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/1/e038677/DC3/embed/inline-supplementary-material-3.pdf?download=true

- Orthostatische Dysregulationen
  - **Schellong-Test**
  - Kipptischuntersuchung mit Carotissono

- Mehrfach (z.B. neuroendokrine Störungen)
- Zusätzlich 24h RR-Messung
- Ohne ß-Blocker/Ivabradin

oder Kompressionsstrümpfe



Schellong-Test

	min	BD mmHg Systole	BD mmHg Diastole	Puls /Min	Symptome
liegend	0				
	2				
	4				
	6				
	8				
	10				
stehend	0				
	2				
	4				
	6				
	8				
	10				
liegend	0				
	2				
	4				
	6				

Auswertung:

- BD-Abfall systolisch nach dem Aufstehen: _____mmHg
- BD-Abfall diastolisch nach dem Aufstehen: _____mmHg
- Pulsveränderung nach dem Aufstehen: _____ /min

Mastzellüberaktivität (MCAS-ähnlich oder MCAS)

From: Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options

Signs and Symptoms	
Abdominal	abdominal pain, intestinal cramping and bloating, diarrhea and/or obstipation, nausea, non-cardiac chest pain, Helicobacter pylori-negative gastritis, malabsorption
Oropharyngeal	burning pain, aphthae
Respiratory	cough, asthma-like symptoms, dyspnea, rhinitis, sinusitis
Ophthalmologic	conjunctivitis, difficulty in focusing
Hepatic	splenomegaly, hyperbilirubinemia, elevation of liver transaminases, hypercholesterolemia
Splenomegaly	
Lymphadenopathy	
Cardiovascular	tachycardia, blood pressure irregularity (hypotension and/or hypertension), syncope, hot flush
Neuropsychiatric	headache, neuropathic pain, polyneuropathy, decreased attention span, difficulty in concentration, forgetfulness, anxiety, sleeplessness, organic brain syndrome, vertigo, lightheadedness, tinnitus
Cutaneous	urticaria pigmentosa, hives, efflorescences with/without pruritus, telangiectasia, flushing, angioedema
Abnormal bleeding	
Musculoskeletal	muscle pain, osteoporosis/osteopenia, bone pain, migratory arthritis
Interstitial cystitis	
Constitutional	fatigue, asthenia, fever, environmental sensitivities

Molderings, G.J., Brettner, S., Homann, J. *et al.* Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol* **4**, 10 (2011).

Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1125-1133.e1121.

Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere. 2021;5(11):e646.

Weiler CR, Austen KF, Akin C, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):883-896.

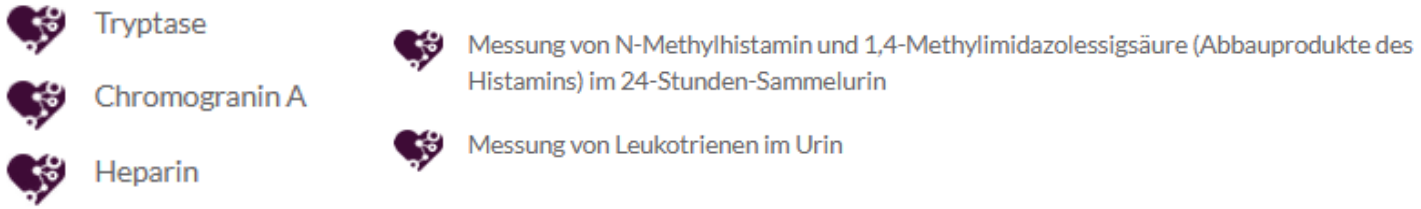
Arun S, Storan A, Myers B. Mast cell activation syndrome and the link with long COVID. Br J Hosp Med (Lond). 2022 Jul 2;83(7):1-10.

Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. Int J Infect Dis. 2021 Nov;112:217-226.

Wechsler, J.B., Butuci, M., Wong, A., Kamboj, A.P. and Youngblood, B.A. (2022), Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome. Allergy, 77: 1288-1291.

Mastzellen-Überaktivierung (MCAS-ähnlich)

- Blut- und Urintest:



- Wichtig lt. diagnostischer Konsensuskriterien: Tryptase-Anstieg innerhalb von 7h im Schub ist aussagekräftig, nicht etwa der Basiswert alleine (Anstieg muss auch nicht über Referenzwert gehen)
- Wichtig: Der fehlende Nachweis eines Anstiegs der Mastzellmediatoren in den Blut- und Urintests schließt die Mastzellenüberaktivierng nicht zuverlässig aus.
- **Klinischer Hinweis: Ansprechen auf Antihistaminika (H1 und H2-Blocker)**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?

Information weitere Webinare und on-demand Fortbildungen:

https://public-health.meduniwien.ac.at/abteilungen/abteilung-pcm/forschung/forschungsschwerpunkte/long-covid-und-post-covid-syndrom/#c205449

- International webinar on neurological aspects of ME/CFS
- Interdisziplinäres Webinar zu postakuten Infektionssyndromen inkl. ME/CFS und deren Abgrenzung zu F-Diagnosen

→ Jetzt auch als on-demand Fortbildung: https://mecfs.at/aerztinnen/#on-demand-fortbildungen

- Internationales, interdisziplinäres Webinar zu klinischen und objektivierbaren Aspekten von ME/CFS mit Schwerpunkt postexertionelle Malaise