

Postinfektiöse Syndrome – kein Privileg von Coronaviren

Wolfgang Mayer

Ein Großteil der Menschen erholt sich nach den meisten Infektionserkrankungen ohne weitere Folgen, bei einem geringen Teil kommt es allerdings zu Komplikationen auch in Form von langanhaltenden Beschwerden. Diese haben oft diffusen und multisymptomatischen Charakter und sind der ursprünglichen Infektion schwer zuordenbar, werden zum Teil erst lange Zeit danach manifest. Bei diesen Erkrankungen werden neurologische, kognitive, kardiovaskuläre, gastrointestinale und immunologische Symptome beschrieben, die nach der akuten Infektion fortbestehen oder neu auftreten. Die Corona-Pandemie hat das Thema postinfektiöse Syndrome nun wie aus dem Dornröschenschlaf erweckt, bei 10 bis zu 20 % der Infizierten soll es zu einer länger andauernden Symptomatik nach der eigentlichen Infektion kommen, die ab 4 Wochen mit dem Überbegriff Long-COVID bezeichnet wird. Von Post COVID kann dann nach mehr als 12 Wochen Symptomatik gesprochen werden. Vorherrschend sind Fatigue, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Atemprobleme, Geschmacks- und Riechstörungen, Husten, kognitive Einschränkungen und Schlafstörungen. Insgesamt wurden an die 200 Symptome beschrieben. Durch die Pandemie ist das Bewusstsein stark gewachsen, dass für einen Teil der Betroffenen Infektionen zu den Hauptverursachern chronischer Beschwerden gehören.

Postinfektiöse Syndrome mit Analogie im Symptompektrum zu Post/Long-COVID waren allerdings bereits lange vor der Corona-Pandemie bekannt. Parallelen lassen sich z. B. bei der Poliomyelitis-Epidemie in Deutschland in den 1950er Jahren mit vielen Toten finden. 1961 war Westdeutschland stark betroffen mit der höchsten Rate an Infektionen in Europa, weil die Impfbereitschaft der Bevölkerung gering war, man befürchtete Nachteile und Gefahren durch die in anderen Ländern bereits eingeführten neuen Impfstoffe. In den 80er Jahren wurde dann der Begriff Post-Polio-Syndrom (PPS) geprägt als Beschreibung für neurologische Störungen, die sich erst Jahrzehnte nach einer durch Polioviren ausgelösten Infektion manifestieren. Die Symptome – starke Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Funktionsverluste und Muskelschwäche – sind auch bei anderen post-viralen Syndromen zu finden.

Beispielhaft seien zudem die postinfektiöse Arthritis (nach Infektion mit Yersinien, Shigellen, Salmonellen oder Chlamydien) oder das Guillain-Barré-Syndrom/GBS (nach Infektion mit *Campylobacter jejuni*, EBV, CMV, VZV, Influenza oder auch SARS-CoV2) genannt. Es kommen dafür eben nicht nur virale sondern auch bakterielle Infektionen in Frage. In der Regel ist der Anteil der Betroffenen nach Infektion gering und eher der Ausnahmefall, das GBS manifestiert sich klinisch bei weniger als 0,1 % der Infizierten. An diesem Punkt könnte der SARS-CoV2-Infektion tatsächlich ein besonderer Stellenwert zukommen, sollte sich der mit bis zu 20 % der Infizierten sehr hohe Anteil an Long COVID-Patienten bestätigen. Die Ursachen für diese bemerkenswerte Quote sind noch unklar, zum einen könnte es natürlich an besonderen Pathomechanismen des Erregers selbst liegen. Möglicherweise ist dies aber auch dadurch verursacht, dass es sich hierbei um einen neuen Erreger handelt, der in kurzer Zeit eine sehr große Anzahl an Menschen infiziert hat, bei denen bisher keinerlei Immunität oder evolutionärer Anpassungsdruck dafür vorlag. In diesem Fall wäre zumindest zukünftig ein Rückgang des Anteils der Long-COVID-Fälle an Neu- oder Wiederinfizierten anzunehmen. Ein eher kleinerer Teil der Post/Long-COVID-Patienten leidet unter dem ebenfalls schon lange bekannten Krankheitsbild des Chronic Fatigue Syndroms (CFS) bzw. ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis), für welches seit einigen Jahren u.a. auch verschiedene Vertreter aus der Gruppe der Herpesviren verantwortlich gemacht werden, allen voran das Epstein-Barr-Virus (EBV). ME/CFS gilt zwischenzeitlich als neuroimmunologische Erkrankung, wurde aber lange Jahre gerne als psychosomatische Erkrankung eingeordnet. Das Symptompektrum ist dominiert von einer starken Müdigkeit und Erschöpfung sowie fehlender Belastbarkeit verbunden mit Schmerzen und Konzentrationsproblemen.

Auch bei Influenza-Infektionen sind Patienten mit Langzeitfolgen bekannt („Long-Flu“). Bei einem kürzlich publizierten Vergleich zwischen COVID-19- und Influenza-Infektion berichten die Autoren über deutliche Unterschiede, eine Coronainfektion birgt ein signifikant erhöhtes Risiko nach der Infektion zu versterben. Bei den Langzeitfolgen nach COVID-19 und Influenza-Infektion zeigte sich für COVID ein 68 %iges Risiko von Symptomen über alle Organsysteme während bei Influenza nur ein um 6 % erhöhtes Risiko vorwiegend für Symptome am Atemsystem besteht.

Beide Read-Outs (Sterberisiko und Langzeitfolgen) waren für beide Virusinfektionen interessanterweise unabhängig vom Impf- bzw. Immunitätsstatus. Bemerkenswerterweise werden die postinfektösen Syndrome beider Infektionen von den Autoren als das größere Problem für das Gesundheitswesen eingeschätzt als die jeweils akuten Infektionen.

Nicht zu vergessen und hervorzuheben im Zusammenhang mit postinfektösen Syndromen sind sicher auch die möglichen Spätfolgen nach einer Borrelieninfektion. In der Regel heilen rechtzeitig erkannte und antibiotisch behandelte Infektionen vollständig aus, zudem erkrankt überhaupt nur ein kleiner Teil der Infizierten symptomatisch mit grippalen Symptomen wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Temperaturerhöhung. Typisch, wenn auch nicht obligatorisch ist die Wanderröte (Erythema migrans) an der Einstichstelle des Überträgers, einer Zecke. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass es in Folge einer Infektion zu chronischen Gelenkentzündungen (Lyme-Arthritis), Herzmuskelentzündungen (Lyme Karditis) oder Nervenentzündungen (Neuroborreliose) kommt. Das kontrovers diskutierte sogenannte Post-Lyme-Syndrom (auch Post-treatment Lyme disease syndrome, PTLDS) ist definiert als mindestens 6 Monate zuvor nach offiziellen Richtlinien diagnostizierte und therapierte Borreliose mit nachfolgend starken Schmerzen in Gelenken, Knochen oder Muskeln, Müdigkeit, Schwäche sowie kognitiven Einschränkungen, die mindestens 6 Monate persistieren.

Verlauf von Infektionen

Der Verlauf von Infektionen wird ganz maßgeblich von der Art des Erregers bestimmt, man unterscheidet grundsätzlich selbstlimitierende, latente, persistierende (z. B. HIV) und unkontrolliert ablaufende (z. B. Marburg-Virus) Infektionen. Postinfektöse Syndrome können nur bei selbstlimitierenden oder latenten Infektionen auftreten, da die Infektion bei persistierenden oder unkontrollierten Verläufen klinisch weiter besteht, es gibt also keine Phase nach der akuten Infektion.

Selbstlimitierende Infektionen sind durch eine Elimination des Erregers gekennzeichnet, nach der Infektion bleiben also in der Regel keine nachweisbaren Erreger im Körper zurück, z. B. bei Influenza. Es gibt Erreger wie z. B. Borrelien, bei denen bis heute nicht abschließend geklärt ist, ob eine vollständige Erregerelimination durch die Immunabwehr oder antibiotische Behandlung stattfindet oder Borrelien in immunologisch privilegierten Zellen oder Geweben in einer Art Latenz zurückbleiben.

Bei latenten Infektionen dagegen erfolgt nach der Erstinfektion keine Elimination des Erregers, aber idealerweise eine vollständige Kontrolle der Erregeraktivität durch die Immunabwehr. Der Organismus bleibt zwar lebenslang infiziert aber ohne klinische Symptome, in der Regel ist in der Latenzphase auch kein direkter Erregernachweis möglich. Das beste Beispiel für latente Erreger sind Herpesviren (EBV, HSV, VZV), die nach der Primärinfektion in Nervenganglien

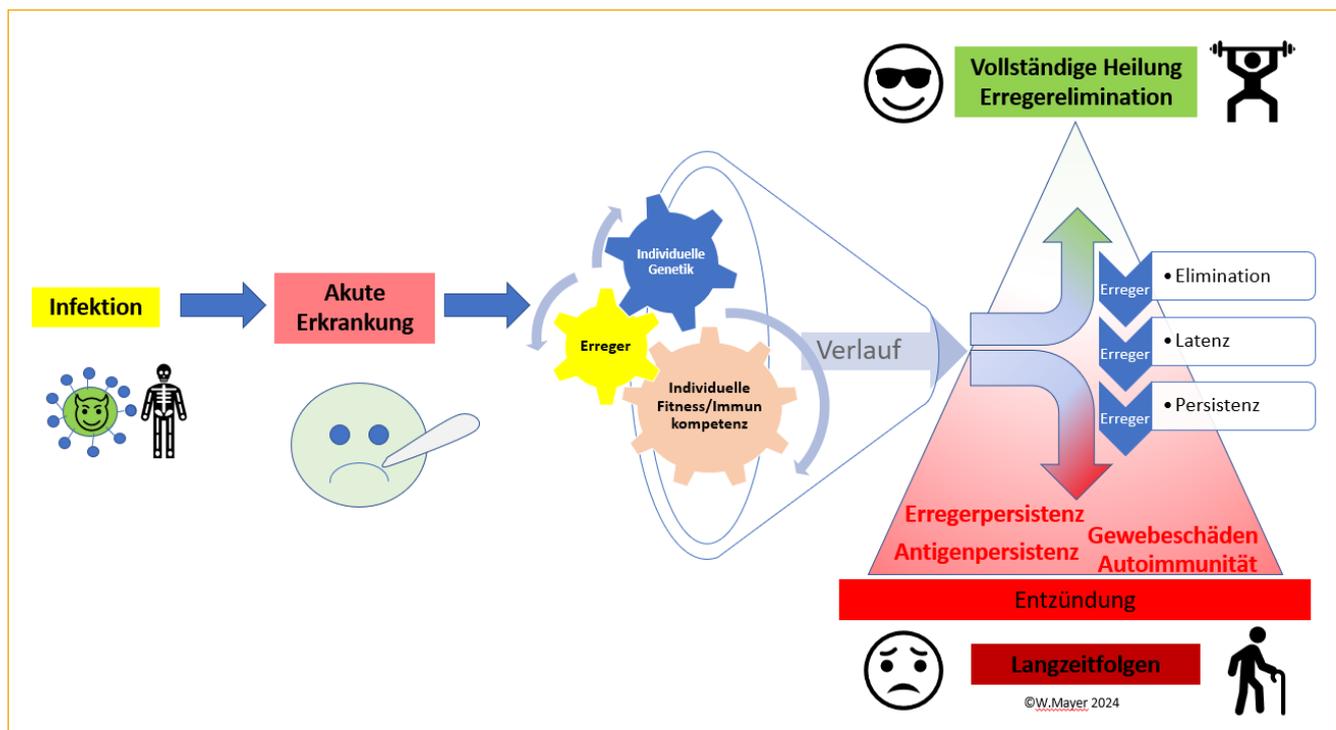


Abb. 1 Ob eine akute Infektion folgenlos ausheilt oder zu langanhaltenden Beschwerden in der Regel durch Entzündungsvorgänge verschiedenster Ursache führt ist ein multifaktorieller Prozess. Ausschlaggebend dabei sind die Interaktion des jeweiligen Erregers mit der individuellen, genetisch determinierten Suszeptibilität und der Fitness des Patienten (Vorerkrankungen, Immunkompetenz) zum Zeitpunkt der Infektion.

verbleiben. Ein weiteres Beispiel ist Mycobacterium Tuberculosis, nur bei ca. 5 % der Personen, die sich infizieren, entwickelt sich eine klinisch manifeste Tuberkulose. In der Regel erfolgt eine Inaktivierung des Erregers durch das Immunsystem (TNF- α) mittels Isolierung in fibrosierten Granulomen.

Folgende Pathomechanismen für postinfektiöse Syndrome werden angenommen:

1. Erregerpersistenz bei selbstlimitierenden Infektionen: Erreger-Antigene und/oder Erreger-Nukleinsäure sind nach der akuten Infektion noch in geringer, schwer nachweisbarer Menge in Körperkompartimenten präsent und verursachen anhaltende Entzündungen. Dafür spricht, dass sich im Heilversuch eine Behandlung von Long-COVID-Patienten mit monoklonalen Antikörpern (Casirivimab-Imdevimab) gegen das Spike-Protein als vielversprechend gezeigt hat. Erklärungsmodelle sind eben die Neutralisation von Virusreservoirs durch die Antikörper oder auch die Verdrängung von Autoantikörpern aus den Fc-Rezeptoren.
2. Induktion von Autoimmunität im Rahmen der akuten Infektion, z. B. lösen Outer Surface Proteine auf der Oberfläche von Borrelien eine Immunantwort aus, die mit körpereigenen Strukturen kreuzreagiert. Auch bei Long-COVID-Patienten

werden vermehrt Autoantikörper gegen eine Vielzahl körpereigener Proteine gefunden.

3. Durch die akute Infektion kommt es zur Reaktivierung latenter Erreger (EBV/Herpes), weil die Surveillancefunktion der Immunabwehr geschwächt wird und latente Erreger in die lytische Phase übergehen.
4. Bleibende Gewebeschäden oder Funktionsstörungen durch die akute Infektion, je schwerer desto wahrscheinlicher. Bei Long-COVID-Patienten wurde z. B. aktuell eine anhaltende Aktivierung des Komplementsystems festgestellt, diese fördert die Bildung von Mikrothromben.
5. Immundysregulation mit chronischer Inflammation, letztlich ein Resultat aus einem oder mehreren der voran genannten Punkte

Prädisponierende Faktoren für postinfektiöse Syndrome

Warum kommt es bei einem geringen Teil der Patienten zu solchen Langzeitfolgen nach Infektionen? So vielfältig und unspezifisch die Symptomatik bei postinfektiösen Syndromen ist so multikausal, vielfältig und komplex sind deren Ursachen, abhängig sowohl vom Erreger als auch von dem individuellen Patienten. Der kleinste gemeinsame Nenner ist der End-Point einer chronischen Entzündungsreaktion unterschiedlicher Genese, die für einen Großteil der Beschwer-

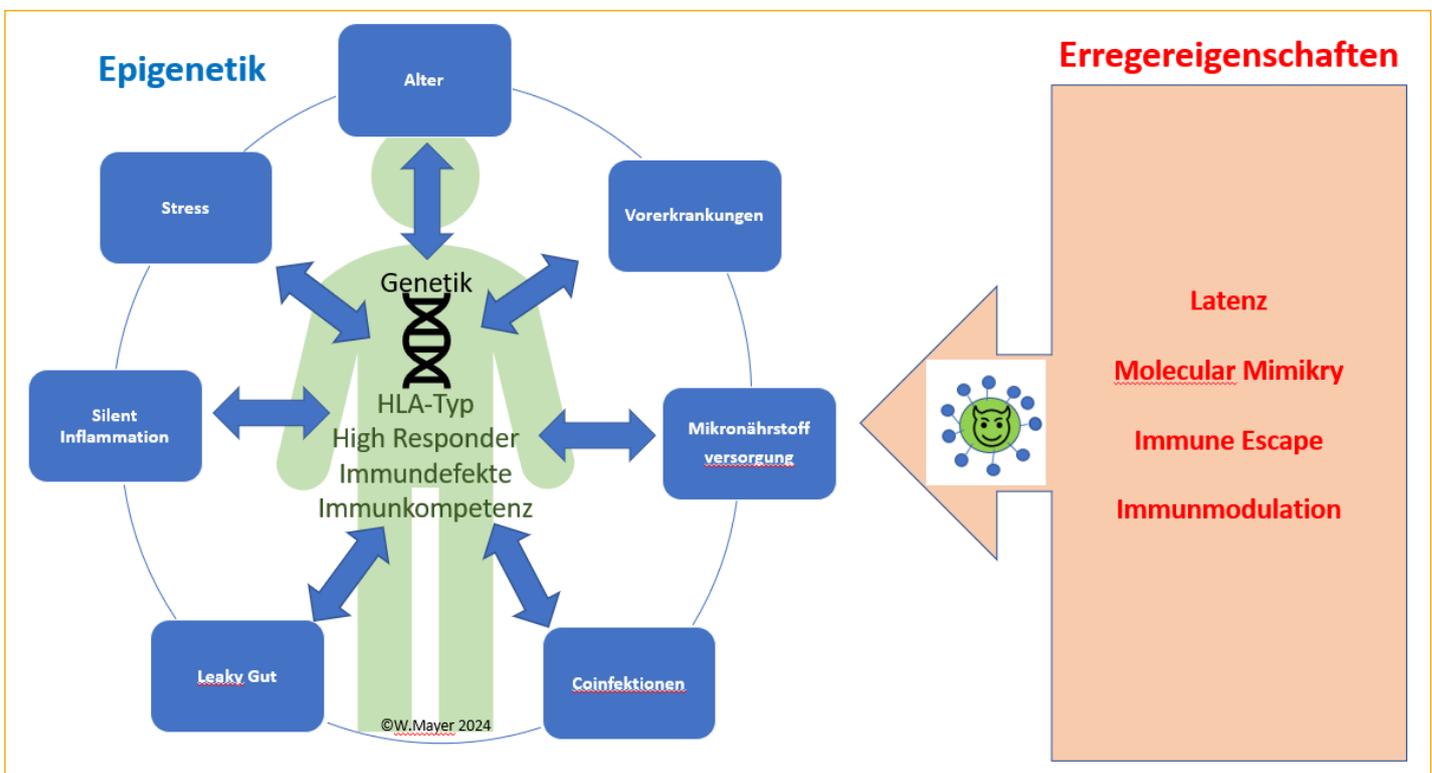


Abb. 2 Genetische Prädisposition und epigenetische Faktoren des Individuums beeinflussen das Risiko für die Entstehung postinfektiöser Syndrome, ebenso wie Eigenschaften des Erregers. Nur das große Feld der epigenetischen Faktoren ist beeinflussbar und gerade unter dem Gesichtspunkt der Prävention damit hochinteressant um Resilienz zu erhöhen.

den verantwortlich ist. Auf der Seite des Patienten hat die individuelle, genetisch und epigenetisch determinierte Suszeptibilität einen entscheidenden Einfluss. Genetische Variablen beeinflussen die Effizienz und Angepasstheit der Immunantwort gegen den Erreger und damit die Dauer der Infektion, die Erregerdissemination und die Eradikation im Körper. Einer der häufigsten genetisch determinierten Immundefekte ist z. B. der Mangel an sekretorischem IgA mit der Auswirkung einer verminderten Schleimhautimmunität. Bei solchen Personen ist eine viel geringere Erregermenge nötig um eine Infektion über die Schleimhaut auszulösen als bei Menschen ohne diesen Mangel. Personen mit Neigung zu überschießenden Entzündungsreaktionen (High Responder) haben ein höheres Risiko für destruktive Prozesse und Gewebeschäden durch die Infektion. In Folge steigt durch die Erhöhung der Antigendichte bei Gewebeschäden das Risiko für Autoimmunreaktionen. Der HLA-Typ hat entscheidenden Einfluss welche Antigene dem Immunsystem präsentiert werden und ob ein Molecular Mimikry von Erregerantigenen mit körpereigenen Strukturen und damit Autoimmunität entstehen kann. Bekannt ist z. B. die Assoziation von HLAB27 mit autoimmunentzündlichen Erkrankungen.

Wichtige epigenetische Faktoren sind eine suboptimale Mikronährstoffversorgung als Hindernis für eine effiziente Immunkompetenz, hier sind vor allem Vitamin D, Zink, Selen, Magnesium und Glutathion zu nennen.

Grunderkrankungen wie z. B. Diabetes, Gefäß- und Herzerkrankungen, eine dysfunktionale Darmbarriere sowie Stresserkrankungen schwächen die Immunkompetenz und erhöhen das inflammatorische Niveau und damit das Risiko für Hyperinflammation mit Gewebedestruktion.

Mit zunehmendem Lebensalter verändert sich die Immunabwehr, die für die Erregerabwehr wichtige TH1-Kompetenz nimmt ab, dafür nehmen subklinische Entzündungsprozesse zu (Silent Inflammation). Dies begünstigt eine suboptimale Erregerabwehr mit Erregerpersistenz und chronischer Entzündungsproblematik.

Auf Seite des Erregers gibt es ebenso begünstigende Faktoren, z. B. die strukturelle Nähe von Erregerantigenen zu körpereigenen Eiweißen, die Autoimmunreaktionen durch Molekulares Mimikry ermöglicht. Fähigkeiten, sich der Immunabwehr zu entziehen (Immune Escape) oder die Immunabwehr im Sinne einer Schwächung zu beeinflussen (Immunmodulation) erhöhen das Risiko für Erregerpersistenz und damit für postinfektiöse Syndrome. Auch eine Latenzsituation, wie sie z. B. bei Herpesviren nach der Primärinfektion vorliegt, birgt das Risiko einer Reaktivierung des Erregers und damit für postinfektiöse und chronische Beschwerden.

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik von postinfektiösen Syndromen ist eine große Herausforderung und ein Dilemma, da in der Regel wirklich spezifische und eindeutige Marker fehlen. Dazu kommt, dass Infektionen auch als banale Erkrankungen oder sogar subklinisch verlaufen können und ein postinfektiöses Syndrom – Corona ist hier eine Ausnahme – eher selten als Komplikation manifest wird. Im Gegensatz zur akuten Infektion ist ein Erregernachweis bei postinfektiösen Syndromen kaum möglich, der im positiven Fall noch den spezifischsten Hinweis darstellen würde. Eine Ausnahme stellen hier die Herpesviren als latente Erreger dar, deren lytische Aktivität kann über die Bestimmung der Viruslast im Speichel gut beurteilt werden. Nachdem wie oben beschrieben zudem die Erregerpersistenz nur einen von mehreren möglichen Pathomechanismen darstellt, ist ein fehlender Erregernachweis kein Ausschluss einer postinfektiösen Problematik. Erregerspezifische Antikörpernachweise zeigen zwar einen stattgefundenen Kontakt, lassen aber aufgrund der langen Persistenz von Antikörpern im Blut nur auf eine zurückliegende Infektion schließen und erlauben keine Ableitung einer Erregerpersistenz oder Aktivität. Anders sieht es allerdings bei der erregerspezifischen T-Zell-Antwort im peripheren Blut aus, die bei fehlendem Erregerkontakt im zeitlichen Verlauf nach der Akutphase kontinuierlich abnimmt. Ist also mehrere Monate nach Primärinfektion noch eine erregerspezifische T-Zell-Antwort im peripheren Blut nachweisbar, die im Verlauf nicht abnimmt sondern auf gleichem Niveau bleibt oder sogar weiter ansteigt, kann dies als Hinweis auf einen nach wie vor stattfindenden Erregerkontakt gewertet werden. Dies wurde bei postinfektiösen Syndromen von SARS-CoV2 gezeigt, ebenso bei chronischer Borreliose.

Ein weiterer labordiagnostischer Ansatz ist die Bestimmung von Autoantikörpern, die mit dem jeweiligen Syndrom/Erreger assoziiert sind, bei Corona sind dies u.a. Autoantikörper gegen G-protein gekoppelte Rezeptoren. Leider sind auch diese Autoantikörper nicht spezifisch für postvirale Syndrome und treten auch bei anderen Erkrankungen auf, in niedrigeren Konzentrationen wird sogar eine physiologische Funktion diskutiert. Bisher wurden bei Patienten mit COVID-19 insgesamt 17 Antikörper gegen körpereigene Strukturen entdeckt, die für systemische Autoimmunerkrankungen charakteristisch sind und/oder gegen immunmodulatorische Proteine (einschließlich Zytokine, Chemokine, Komplementkomponenten und Zelloberflächenproteine) gerichtet sind. Immer noch unklar ist allerdings, inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Autoantikörpern und der COVID-19-Pathogenese, speziell auch der Long-COVID- Erkrankung, besteht. Es ist also bisher nicht klar, ob diese Autoantikörper auch zwingend

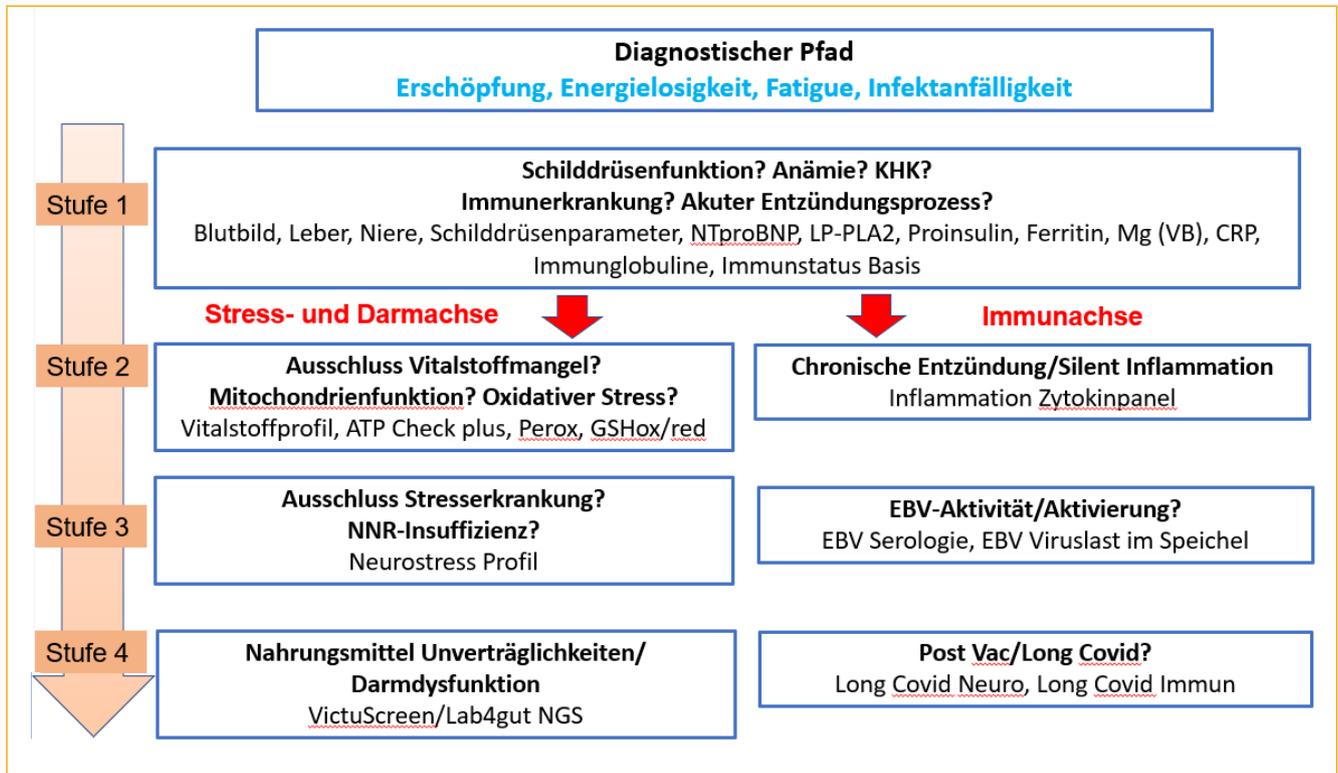


Abb. 3 Vorschlag für ein labordiagnostisches Stufenprogramm bei Verdacht auf postinfektiöses Syndrom nach SARS-CoV2 Infektion. An erster Stelle steht der Ausschluss einer Grunderkrankung und weiterer möglicher Ursachen abseits einer Corona Infektion. Erst danach schließen sich erregerspezifische diagnostische Panels zum Nachweis assoziierter Autoantikörper (Long COVID Neuro) und typischer immunologischer Veränderungen an (Profil Long COVID Immun mit Nachweis SARS-CoV2 spezifischen T-Zellen mittels ITT Corona und den Inflammationsmarkern TNFalpha, IL6 und IL1β im Serum).

eine pathogene Bedeutung für postvirale Syndrome haben.

Auch die bei postviralen Syndromen persistierende Entzündungsreaktion kann natürlich im Labor erfasst werden, idealerweise über eine Bestimmung mehrerer Entzündungsmarker im Serum, bei Long COVID sind TNF-α, Interleukin 6 und Interleukin 1β als typisches Muster beschrieben. Leider sind diese Marker auch in der Kombination keinesfalls spezifisch für Long COVID und auch bei anderen Krankheitsbildern messbar.

Fazit

Da also wirklich eindeutige Labormarker für postinfektiöse Syndrome fehlen und zudem keine spezifische Symptomatik vorliegt bleibt nur ein stufendiagnostisches Vorgehen, was den Ausschluss anderer möglicher Ursachen mit einbezieht. In einem ersten Schritt sind das bestehende kardiovaskuläre, metabolische, hämatologische oder immunologische Grunderkrankungen wie Diabetes, Herzinsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen, sekundäre Immundefekte und Anämien. In einer zweiten Stufe und bei allen folgenden Stufen werden Ursachen der Stress und Darmachse sowie

der Immunachse ausgeschlossen, also Vitalstoffmängel, Silent Inflammation, Stresserkrankungen, EBV-Reaktivierung, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Darmdysfunktion. Erst dann erfolgt die Einbeziehung assoziierter Labormarker zu postinfektiöser Problematik, also spezieller Autoantikörper, Zytokine und spezifischer T-Zellen. Bis auf die letzte Stufe ist dieses diagnostische Vorgehen auch im Sinne einer Prävention und Risikominimierung für postinfektiöse Syndrome geeignet, da damit oben geschilderte epigenetische Risikofaktoren erkannt und behandelt werden können.

Wolfgang Mayer
 Augustenstraße 10
 80333 München | Deutschland
 wm@lab4more.de
 www.lab4more.de

Literatur

Pink I, Welte T. Häufigkeit, Spektrum und Risikofaktoren von Long-COVID [Frequency, spectrum and risk factors of long COVID]. Inn Med (Heidelb). 2022 Aug;63(8):813–818. German. doi: 10.1007/s00108-022-01370-4. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35925071; PMCID: PMC9261882.

- Bernal KDE, Whitehurst CB. Incidence of Epstein-Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients. *Virus Res.* 2023 Sep;334:199157. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199157. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37364815; PMCID: PMC10292739.
- Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, Thompson RC, Ceglarek L, Meledin R, Westermann P, Emmenegger M, Taeschler P, Zurbuchen Y, Pons M, Menges D, Ballouz T, Cervia-Hasler S, Adamo S, Merad M, Charney AW, Puhani M, Brodin P, Nilsson J, Aguzzi A, Raeber ME, Messner CB, Beckmann ND, Borgwardt K, Boyman O. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long COVID. *Science.* 2024 Jan 19;383(6680):eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38236961.
- Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Long-term outcomes following hospital admission for COVID-19 versus seasonal influenza: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* Dec. 14, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00684-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00684-9)
- Scheppe KA, Pepe PE, Jui J, Crowe RP, Scheppe EK, Klimas NG, Marty AM. Remission of severe forms of long COVID following monoclonal antibody (MCA) infusions: A report of signal index cases and call for targeted research. *Am J Emerg Med.* 2024 Jan;75:122–127. doi: 10.1016/j.ajem.2023.09.051. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37944296.
- Koczulla, Andreas Rembert; Glöckl, Rainer; Peters, Eva M. J.; Rabe, Klaus F.; Stallmach, Andreas; Gogoll, Christian: Long-/Post-COVID: Wenn das Virus Spuren hinterlässt. *Dtsch Arztebl* 2021; 118 (39): A 1762–8
- Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Aug;17(8):449–461. doi: 10.1038/s41584-021-00648-5. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226730; PMCID: PMC9488587.
- Mayer W, Tiller FW.: *Silent Inflammation – stille Entzündungen erkennen und behandeln.* ML Verlag, 1. Auflage 2024
- Schulz, T.F. (2016). *Infektionsverlauf und Pathogenität.* In: Suerbaum, S., Burchard, GD., Kaufmann, S., Schulz, T. (eds) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48678-8_53
- Stein RA. *Campylobacter jejuni* and Postinfectious Autoimmune Diseases: A Proof of Concept in Glycobiology. *ACS Infect Dis.* 2022 Oct 14;8(10):1981–1991. doi: 10.1021/acscinfedis.2c00397. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137262.
- Kanjana K, Strle K, Lochhead RB, Pianta A, Mateyka LM, Wang Q, Arvikar SL, Kling DE, Deangelo CA, Curham L, Barbour AG, Costello CE, Moon JJ, Steere AC. Autoimmunity to synovial extracellular matrix proteins in patients with postinfectious Lyme arthritis. *J Clin Invest.* 2023 Sep 1;133(17):e161170. doi: 10.1172/JCI161170. PMID: 37471146; PMCID: PMC10471169.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A; Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):575. doi: 10.1136/bmj.38933.585764.AE. Epub 2006 Sep 1. PMID: 16950834; PMCID: PMC1569956.
- Bannister BA. Post-infectious disease syndrome. *Postgrad Med J.* 1988 Jul;64(753):559–67. doi: 10.1136/pgmj.64.753.559. PMID: 3074289; PMCID: PMC2428896.
- Koczulla, Andreas Rembert; Glöckl, Rainer; Peters, Eva M. J.; Rabe, Klaus F.; Stallmach, Andreas; Gogoll, Christian. Long-/Post-COVID: Wenn das Virus Spuren hinterlässt ; *Dtsch Arztebl* 2021; 118 (39): A 1762–8
- Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 606824
- Litleskare S, Rortveit G, Eide GE, Hanevik K, Langeland N, Wensaas KA. Prevalence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue 10 years after giardia infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2018) 16:1064–72.e4. 10.1016/j.cgh.2018.01.022
- Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? *Mol Neurobiol.* 2022 Mar;59(3):1850–1861. doi: 10.1007/s12035-021-02696-0. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35028901; PMCID: PMC8757925.
- Pink I, Welte T. Häufigkeit, Spektrum und Risikofaktoren von Long-COVID [Frequency, spectrum and risk factors of long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022 Aug;63(8):813–818. German. doi: 10.1007/s00108-022-01370-4. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35925071; PMCID: PMC9261882
- Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med.* 1990 Jul 26;323(4):219–23. doi: 10.1056/NEJM199007263230402. Erratum in: *N Engl J Med* 1991 Jan 10;324(2):129. PMID: 2078208.
- Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell.* 2006 Feb 24;124(4):767–82. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034. PMID: 16497587.
- Cabral-Marques O. et al. (2018). GPCR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis. *Nat Commun* 9 (1): 5224: doi:10.1038/s41467-018-07598-9.
- Riemekasten G. et al. (2011). Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann. Rheum Dis.* 70(3): 530–6. doi: 10.1136/ard.2010.135772.
- Lebedin M, García CV, Spatt L, Ratswohl C, Thibeault C, Ostendorf L, Alexander T, Paul F, Sander LE, Kurth F, de la Rosa K. Discriminating promiscuous from target-specific autoantibodies in COVID-19. *Eur J Immunol.* 2023 May;53(5):e2250210. doi: 10.1002/eji.202250210. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36856018.

- Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, Bosurgi L, Dutzmann J, Sedding D, Frese T, Girndt M, Höll JI, Gekle M, Mikolajczyk R, Binder M. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022 Jun 21;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663. PMID: 35732153; PMCID: PMC9214726.
- Littlefield KM, Watson RO, Schneider JM, Neff CP, Yamada E, Zhang M, Campbell TB, Falta MT, Jolley SE, Fontenot AP, Palmer BE. SARS-CoV-2-specific T cells associate with inflammation and reduced lung function in pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2022 May 26;18(5):e1010359. doi: 10.1371/journal.ppat.1010359. PMID: 35617421; PMCID: PMC9176759.
- Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105985; PMCID: PMC9127978.
- Rooney BV, Crucian BE, Pierson DL, Laudenslager ML, Mehta SK. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. *Front Microbiol*. 2019 Feb 7;10:16. doi: 10.3389/fmicb.2019.00016. PMID: 30792698; PMCID: PMC6374706.
- Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, Li S, Hong S, Zhang R, Xie J, Kornilov SA, Scherler K, Pavlovitch-Bedzyk AJ, Dong S, Lausted C, Lee I, Fallen S, Dai CL, Baloni P, Smith B, Duvvuri VR, Anderson KG, Li J, Yang F, Duncombe CJ, McCulloch DJ, Rostomily C, Troisch P, Zhou J, Mackay S, DeGottardi Q, May DH, Taniguchi R, Gittelman RM, Klinger M, Snyder TM, Roper R, Wojciechowska G, Murray K, Edmark R, Evans S, Jones L, Zhou Y, Rowen L, Liu R, Chour W, Algren HA, Berrington WR, Wallick JA, Cochran RA, Micikas ME; ISB-Swedish COVID-19 Biobanking Unit; Wrin T, Petropoulos CJ, Cole HR, Fischer TD, Wei W, Hoon DSB, Price ND, Subramanian N, Hill JA, Hadlock J, Magis AT, Ribas A, Lanier LL, Boyd SD, Bluestone JA, Chu H, Hood L, Gottardo R, Greenberg PD, Davis MM, Goldman JD, Heath JR. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35216672; PMCID: PMC8786632.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun;21(6):408. PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201