

Rätselhafte Krankheiten: Long-/Post-COVID, Chronic-Fatigue-Syndrom und schlafbezogene Atmungsstörungen

Michael Feld

Schlafmedizin, Jahrgang 3,
Nr. 1/2024, S. 13-20
DOI 10.5414/SLX00024

©2024
Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 2749-9537

Durch die SARS-COV-2-Epidemie mit ihren weltweit Milliarden von infizierten Menschen ist es im Nachhinein – dem Gesetz der großen Zahl folgend – auch zu einer großen Zahl an Patienten mit Long- und/oder Post-COVID-Syndromen gekommen. Derzeit liegen schätzungsweise 150 – 200.000 Menschen mehr oder weniger kraftlos in deutschen Betten und warten auf Hilfe.

Die Symptomatik der Betroffenen entspricht oftmals der des schon länger bekannten, aber immer noch zu wenig erforschten und bisher auch noch zu wenig suffizient behandelbaren Chronic-Fatigue-Syndroms/Myalgische Enzephalomyelitis (ME/CFS), welches vor SARS-COV-2 – in deutlich geringerer Zahl – vor allem von postinfektiösen Zuständen nach EBV-, Herpes- oder auch Borrelien-Infektionen bekannt ist. Aufgrund der Diffusität und Komplexität des Störungsbildes bzw. auch aufgrund von Simplifizierung und Unkenntnis wird diese Patientenklintel häufig noch als psychogen (ab) klassifiziert, was eine – zwar aufwendige aber notwendige – somatische Diagnostik und Therapie torpediert.

Selbst ungeachtet der Frage nach – durchaus vorhandenen – kausalen Zusammenhängen zwischen CFS und schlafbezo-

genen Atmungsstörungen (SBAS) kann allein schon die reine akasale Komorbidität von Long-/Post-COVID/CFS und SBAS den Symptomenkomplex aus Tagesmüdigkeit, Fatigue, Schlafstörungen und kardiovaskulären, neurologischen und psychiatrischen Folgestörungen deutlich aggravieren. Deshalb sollten prinzipiell alle CFS-Patientinnen und -Patienten mit Schlafstörungen zumindest polygraphiert bzw. polysomnographiert werden.

Beschwerden bei Long-/Post-COVID (X) und Chronic-Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

Während der Terminus „Long-COVID“ eher auf Patientinnen und Patienten zutrifft, die 4 – 12 Wochen nach einer SARS-COV-2-Infektion noch nicht wieder wirklich genesen sind, bezeichnet „Post-COVID“ definitorisch einen Zustand, der Symptome auch noch nach 12 Wochen post infectionem aufweist.

Im Schnitt sind es vor allem männliche und auch ältere Corona-Patienten, die nach stationären und intensivstationären Klinikaufenthalten eine längere Rekonvaleszenz von 4 – 12 Wochen (Long-COVID) mit aber dann insgesamt besserer Besserung zeigen. Post-COVID (> 12 Wochen) hingegen betrifft wiederum meist jüngere und weibliche Patienten, die nach eher milden Corona-Infektionen – ähnlich und/oder entsprechend



Dr. med. Michael Feld
Allgemeinarzt, Somnologe (DGSM), Schlafmediziner,
Augustinusstraße 11c, 50226 Frechen-Königsdorf
kontakt@dr-michael-feld.de

Symptomatisch ähneln sich das Long-/Post-COVID- und das Chronic-Fatigue-Syndrom. Beide sind systemische Erkrankungen, aber noch nicht in allen Details verstanden

eines Chronic-Fatigue-Syndroms (ME/CFS) – einen sich verschlimmernden Symptomenkomplex aufweisen. Folgende Beschwerden sind hier häufig (kein Anspruch auf Vollständigkeit):

- Fatigue unterschiedlicher Schwere und Ausprägung tagsüber, die sich vornehmlich zerebral und/oder muskulär äußert und die in schweren Fällen zu Rollstuhlpflichtigkeit oder dauerhafter Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit führt;
- Post-Exertional-Malaise (PEM): starke kognitive und/oder muskuläre Erschöpfung nach bereits leichten körperlichen und/oder psychischen Belastungen, die manchmal tagelang andauert (auch „Crash“ genannt);
- ausgeprägte rezidivierende bis chronische Ein- und Durchschlafstörungen, die erst mit dem Syndrom auftraten;
- Posturales Tachykardiesyndrom (POTS): eine nach dem Aufrichten aus horizontaler in stehende Körperposition auftretende Erhöhung der Herzfrequenz um mind. 30 Schläge/min und/oder HF-Anstieg auf mindestens 120/min.;
- diffuse Schmerzen, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen;
- Gerinnungsstörungen, Mikro-Thrombosierungen, Raynaud-Syndrome;
- globale oder selektive kognitive Einschränkungen, schnelle kognitive Erschöpfbarkeit („Brain-Fog“);
- Licht-, Geräusch- und Berührungsempfindlichkeit bis hin zu monatelangem Liegen nur noch in abgedunkelten Räumen;
- endotheliale Dysfunktionen sowie
- Neuropathien (z. B. „Small-Fibre“).

Die Diagnose wird zumeist anhand der Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) gestellt [1].

Symptomatisch ähneln sich das Long-/Post-COVID- und das Chronic-Fatigue-Syndrom. Beide sind als zumeist organübergreifende systemische Erkrankungen aber noch nicht in allen Details verstanden und entziehen sich aufgrund ihres komplexen Charakters oft den gelernten organspezifischen Ätiologien.

Viele Long-/Post-X-/CFS-Patienten hatten EBV- und/oder Herpes-Infektionen in ihrer Vorgeschichte, eine SARS-COV-2- und/oder autoimmun-getriggerte Reaktivierung von Epstein-Barr- und Herpesviren wird

angenommen. Systemisch-pathophysiologische Herangehensweisen wie in Rheumatologie und Immunologie sind oft vonnöten, fordern den Diagnostikern und Behandlern neuen Wissenserwerb ab und machen es den mit den leidgeplagten Patienten betroffenen Haus- und Fachärzten nicht leicht. Die Patienten sind oft verzweifelt und pilgern von Arzt zu Arzt.

Jedoch scheinen einige Mechanismen der Krankheitsentstehung inzwischen evident. So lassen sich verschiedene Phänomene bei den meisten Long-/Post-COVID-/ME-/CFS-Patienten messen und nachweisen.

Kardiovaskulär: endotheliale Dysfunktion und Gerinnungsstörungen

Messungen der reaktiven Hyperämie und der peripheren arteriellen Tonometrie zeigen eine eindeutig schlechtere periphere Vasodilation bei Long-COVID-Patienten im Vergleich zu Gesunden [2, 3]. Kapillarmikroskopien zeigen funktionelle und morphologische Veränderungen der kleinen Gefäße mit Verschlüssen, Fragilität, Mikroblutungen und auch Neoangiogenese (Abb. 3).

Ursächlich scheint es die direkte und indirekte Schädigung der Endothelzellen zu sein, die zur vermehrten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, Anlockung von Immunzellen sowie zu vermehrter Thrombozyten-Aktivierung und -Adhäsion führen kann. Mikro-Thrombosierungen in kapillaren Endstromgebieten treten auf. Zusätzlich nimmt die Erythrozytensteifigkeit ebenso wie auch die Steifigkeit der peripheren Gefäße zu.

Als Folge verschlechtert sich die Sauerstoffabgabe in die Gewebe. Es treten lokale Gewebshypoxien und Hypoxämien auf, die wiederum weitere inflammatorische Kaskaden triggern und damit die Gewebssperfusion und O₂-Utilisation nochmals verschlechtern. Direkte und indirekte Affektionen der Mitochondrien aggravieren die energetische Imbalance auf zellulärer und systemischer Ebene zusätzlich.

Komplexe Phänomene wie Brain-Fog, Fatigue sowie das fast ubiquitäre Auftreten von Schlafstörungen scheinen ihre Ursachen auch in Störungen der endothelialen und glialen Blut-Hirn-Schranken-Komponenten zu haben

Nervensystem: autonome, periphere, zentralnervöse und gliale Dysfunktionen

Kipptisch-Untersuchungen bei Long-/Post-COVID-Patienten zeigen gehäufte orthostatische Dysregulationen wie ein posturales Tachykardiesyndrom (POTS), bei welchem die vegetativ-vermittelte Anpassung der Herzfrequenz an die Änderung der Schwerkraft nicht mehr funktioniert. Beim Übergang vom Liegen zum Stehen steigt die Herzfrequenz um mindestens 30 Schläge pro Minute an und führt oft zu Schwindel, Palpationen und Unwohlsein. Viele schwer betroffene Patienten können kaum noch aufstehen und verbringen die meiste Zeit des Tages liegend im Bett.

Weitere autonome Neuropathien wie Blasen-Entleerungsstörungen und Störungen der Magen- und Darmmotilität treten auf. Ursächlich wird neben einer neurovaskulären Schädigung auch eine direkte Neurotropie und neurale Affektion durch Eindringen von SARS-COV-2-Viren sowie ggf. auch der Einbau von Spike-Protein in afferente und efferente Nervenfasern mit der Folge direkter und indirekter (immuner, autoimmuner) Schädigungen von Neuronen, Axonen, Dendriten und Myelinscheiden postuliert.

Neben Neuronen werden im Gehirn auch Gliazellen viral, postviral, immunal und autoimmunal affiziert, was sich unter anderem in Permeabilitätsveränderungen der bedeutsamen Blut-Hirn-Schranke sowie Fehlallokationen von immunal aktiven Mikrogliazellen zeigt. Komplexe Phänomene wie Brain-Fog, Fatigue sowie auch das fast ubiquitäre Auftreten von Schlafstörungen scheinen ihre Ursachen auch in Störungen der endothelialen und glialen Blut-Hirn-Schranken-Komponenten zu haben. So wird auch die vor allem von Gliazellen aufrecht erhaltene Glymphatische Pumpe, unsere sogenannte nächtliche „Gehirn-Müllabfuhr“, negativ beeinflusst. Etwas platt gesagt, dringen dadurch tagsüber Substanzen ins Gehirn, die da nicht rein sollen bzw. es kommen nachts nicht genug Substanzen wieder heraus, die aber weg sollten [14].

Long-Post-COVID und andere Chronic-Fatigue-Patienten zeigen oftmals Störungen der Hirnperfusion im Sinne einer peripheren Maladaptation orthostatischer

Veränderungen sowie auch eine generell verminderte Durchblutung einzelner oder mehrerer Hirnregionen im Vergleich zu Gesunden, deren Ursache(n) noch nicht gänzlich geklärt sind.

Eine Art immunale Verwechslung von Feind und Freund

Bei vielen Long-/Post-X-/CFS-Patienten finden sich Autoantikörper, die im Sinne immuner Verwechslung von Feind und Freund durch molekulare Ähnlichkeiten viraler und humaner Proteine entstehen und somit ein „Friendly fire“ mit Angriff körpereigener Strukturen auslösen und deren Funktionen verändern. So finden sich Autoantikörper zum Beispiel gegen G-Proteingekoppelte Rezeptoren (GPCR), zu denen Antikörper gegen cholinerge, muskarinerge und Betarezeptoren gehören, weiterhin antinukleäre Antikörper (ANA) u. a. [11, 12, 13].

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS): Wenn das innere Ladekabel des Organismus defekt ist!

Erholsamer Nachtschlaf ist die einzige nachhaltige Regenerationsphase des Organismus und insofern mit der Batterie-Aufladung des Handys vergleichbar: Hängt das Handy (Organismus) zu kurz am Ladegerät (Schlaf), entspricht dies einer Ein- und Durchschlafstörung (quantitative Schlafstörung). Ist aber das Ladekabel defekt, entspricht dies einer qualitativen Schlafstörung (z. B. Obstruktive Schlafapnoe), bei der es trotz ausreichender Schlafdauer nicht zur Erholung kommt, mit teils ausgeprägter Tagesmüdigkeit, Sekundenschlaf und Leistungsverlust.

Da der Pharynxschlauch („Upper Airway“) des Menschen aufgrund des Spracherwerbs nur durch Muskelspannung offengehalten wird, es im Schlaf aber zu einer generellen Muskelerschlaffung kommt, steigt mit zunehmendem Lebensalter, Körpergewicht und anatomisch-funktioneller Disposition die Wahrscheinlichkeit für einen teilwei-

sen (Schnarchen, Upper Airway Resistance-Syndrom) oder vollständigen (Obstruktive Schlafapnoe) Kollaps des Pharynx während der Inspiration an. Die Pharynxdilatoren können den oberen Atemweg nicht mehr ausreichend gegen den negativen intrathorakalen Druck beim Einatmen offenhalten. Der Muskelschlauch des Rachens kollabiert partiell oder ganz. Hierdurch kann das die Lunge durchströmende Blut nicht mehr ausreichend oxygeniert werden. So kommt es zum Abfall der erythrozytären Sauerstoffbelastung und -sättigung. Zentralnervöse und vegetative Alarmreaktionen im Organismus werden ausgelöst („Arousals“).

Jeder zweite Mann ab 40 schnarcht, jede zweite Frau ab Mitte 50. Und jeder dritte unbehandelte starke Schnarcher bekommt im Laufe seines Lebens eine Obstruktive Schlafapnoe, die sich signifikant auf Herz, Gefäße, Stoffwechsel, Kognition und Psyche auswirkt.

Atmung ist der halbe Schlaf

Zirka 70% der Schlafapnoiker sind übergewichtig, 30% sind es nicht. Bei Akkumulation von Adipositas, Bluthochdruck, Fettleber, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen kommt es in über 80% der Fälle zu einer OSA im Rahmen der anatomisch-funktionell-metabolischen Problematik. Sämtliche Faktoren verstärken sich gegenseitig. Die OSA ist integraler Bestandteil des metabolischen Syndroms. Weitere mögliche Folgen einer OSA sind Vorhofflimmern und Depressionen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen wie starkes Schnarchen, Upper Airway Resistance-Syndrom (UARS) und vor allem die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) führen zu einer Vielzahl an Symptomen und Folgestörungen, die die Beschwerden und Folgen von Long-/Post-COVID und CFS teils maskieren und oft aggravieren. Daten aus Long-/Post-COVID-Ambulanzen zeigen bei zirka 30% der Patienten mit Fatigue und Schlafstörungen eine behandlungsbedürftige schlafbezogene Atmungsstörung – schließlich könnte man sagen, dass Atmung der halbe Schlaf ist [9, 10]. Das Drandenken, Entdecken und Erkennen von SBAS bei Long-/Post-X-/CFS-Patienten ist daher klinisch ausgesprochen relevant.

Komorbidität oder Kausalität?

Es treten ätiologisch zunächst unabhängige und komorbide Störungsbilder aus Long-/Post-X-/CFS und SBAS auf, ebenso aber auch pathophysiologisch kausale Genesen beider Phänomenologien. Die komorbiden Störungen sind häufiger, beide Entitäten beeinflussen sich aber gegenseitig im Sinne einer negativen Verstärkung.

Gemeinsame Endstrecken beider Syndrome sind einerseits die Einschränkung der Tagesbefindlichkeit (Fatigue und Müdigkeit), zweitens das Auftreten von Ein- und Dur Schlafstörungen sowie – auf kardiovaskulärer Seite – die endotheliale Dysfunktion (bei Long-/Post-X-/CFS durch virale und/oder autoimmunale Genese und bei OSA/SBAS) durch hypoxämisch-bedingte Freisetzung inflammatorischer Zytokine, Liberation freier Radikale sowie genereller sympathoadrenerger Aktivierung mit der Folge erhöhter Gefäßsteifigkeit, Blutdruckerhöhung und repetitiver Herzfrequenzerhöhung im Schlaf).

Neurologisch-psychiatrisch finden wir bei beiden Entitäten vermehrt depressiogene Stimmungsbilder, Fatigue, Erschöpfung, Müdigkeit, Gereiztheit, Ängstlichkeit. Neurochemisch kommt es bei der Obstruktiven Schlafapnoe durch den respiratorischen Stress oftmals zu einer Überaktivierung der kortikotropen Achse und damit zu repetitiver bis dauerhafter Erhöhung des nächtlichen Cortisolspiegels. Dadurch kann beispielsweise auch das hippocampale Volumen abnehmen bzw. es reduzieren sich aminerge (und hier vor allem serotonerge) Neuronen.

Eine Reduktion aminergere Transmitter wiederum resultiert oft in Störungen des aminerg vermittelten Non-REM-Schlafs mit Tiefschlafmangel und Dysbalancen der fein austarierten Non-REM/REM-Wechsel („Reziprokes Interaktionsmodell“).

Viele Long-/Post-X-/CFS-Patienten zeigen auch ohne SBAS Anzeichen einer serotonergen Depletion [16]. Eine von mehreren möglichen Erklärungen ist, dass bedingt durch inflammatorische Prozesse die Serotonin-Vorstufe L-Tryptophan vermehrt in den Kynurenin-Stoffwechselweg eingeht, weshalb weniger L-Tryptophan für die Serotoninsynthese zur Verfügung steht. Des Weiteren scheint die chronische Überstimulierung des Immunsystems sowie auch der chronische Stress der Patienten insgesamt ebenfalls ei-

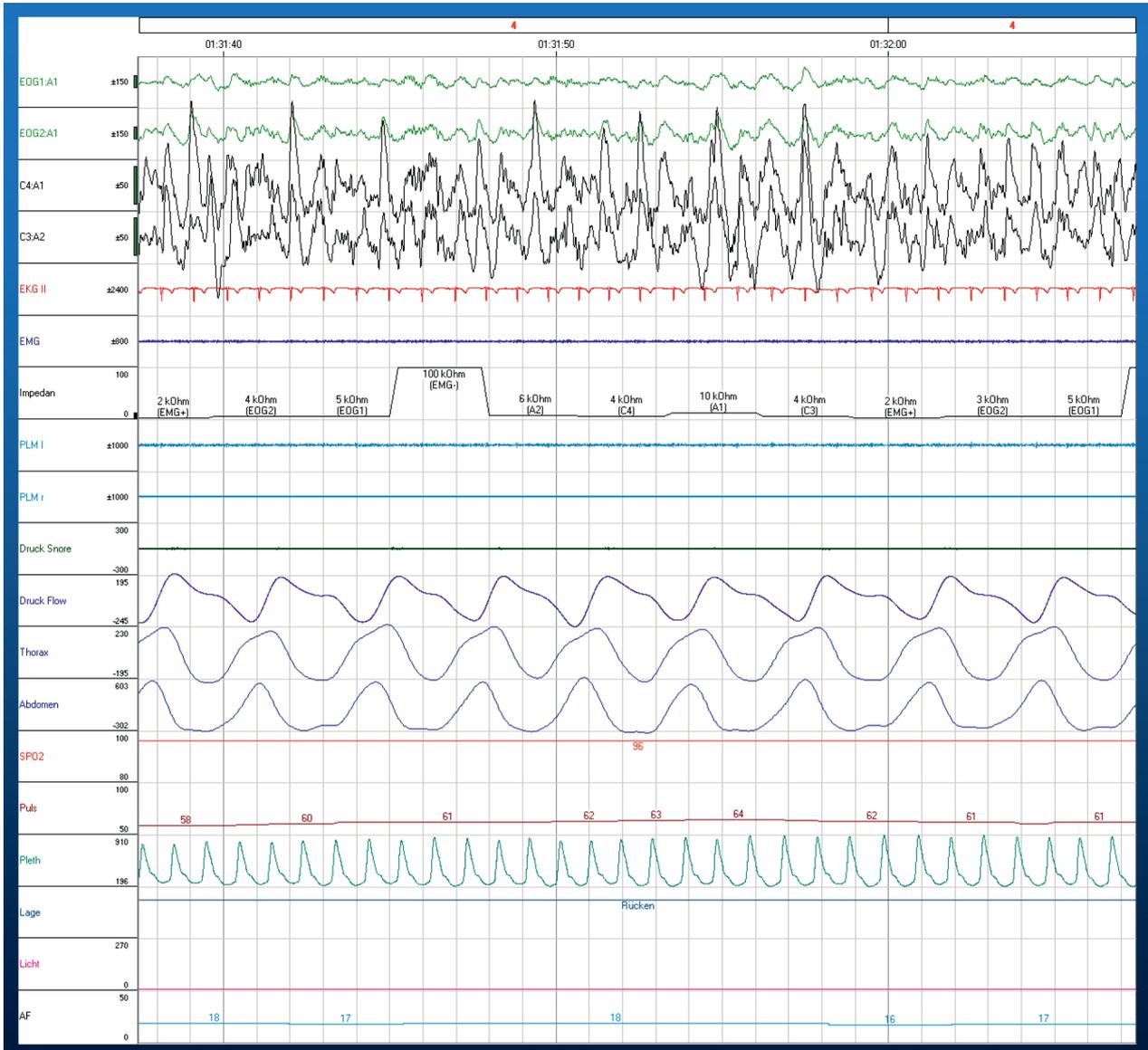


Abb. 1. PSG-Bild, 30 Sekunden-Fenster eines Normalbefundes mit Delta (Tiefschlaf) EEG, normaler, tiefer Atmung und ruhigem Puls.

nen erhöhten Verbrauch von Serotonin mit sich zu bringen.

Die morgendliche Gabe von SSRI oder SNRI ist deshalb oft Teil eines basalen Therapieregimes bei Long-/Post-X-/CFS auch gegen die Schlafstörungen sowie gegen die häufig auftretenden reaktiven sekundären Depressionen der Patienten.

Die Behandlung einer OSA mit PAP-Therapie (CPAP, APAP, BiPAP) kann den erniedrigten Serotoninspiegel der Patientinnen und Patienten erhöhen [17].

Polysomnografische Daten der Hypnogramme von Long-Post-X-/CFS-Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen – aber ohne

SBAS – zeigen bisher wenig Unterschiede im Vergleich zu primären psychophysiologischen Insomnikern. Lediglich die Rate an zentralnervösen Mikro-Arousalen scheint bei Long-Post-X-/CFS-Patienten gegenüber primären Insomnikern erhöht [63].

Männer vs. Frauen?

Männer, die an Long-COVID zum Beispiel nach stationärem Aufenthalt leiden, haben ein höheres Risiko für das Auftreten von OSA. Patienten mit OSA haben ein höhe-

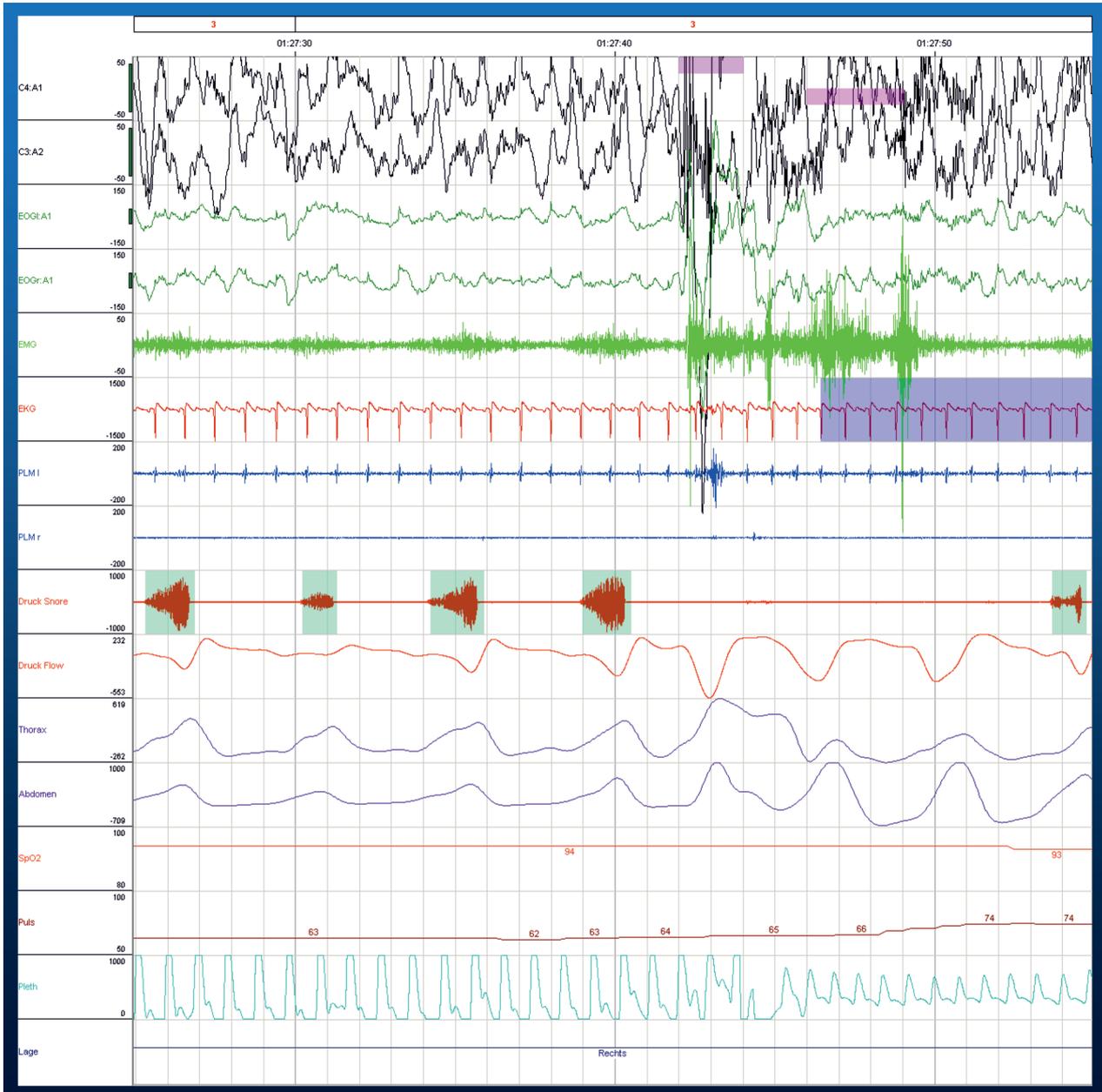


Abb. 2. PSG-Bild, 30-Sekunden-Fenster eines respiratorisch-getriggerten Mikro-Arousals mit nachfolgender HF-Erhöhung bei Long-X-Patient mit Upper Airway Resistance-Syndrom, 46 Jahre alt.

res Risiko für das Auftreten von COVID und Long-COVID [18]. Einerseits zeigen Männer eine höhere Prävalenz für OSA als Frauen. Andererseits kann die Affektion der Lunge durch SARS-COV-2 auch per se bereits die nächtliche Respiration affizieren.

Unter Post-X/CFS leiden vor allem junge Frauen. Deshalb ist die Menge an Fällen mit echter (komorbider oder kausaler) OSA hier gegenüber der Long-COVID-Klientel geringer. Die Rate an Patientinnen und Patienten mit Upper Airway Resistance-Syndromen (UARS) ist aber relativ hoch.

Es ist noch unklar, ob die Prävalenz von UARS bei Long-Post-X-/CFS-Patienten im Vergleich zu Nicht-Long-Post-X-/CFS-Patienten real erhöht ist oder ob wir in dieser Klientel durch genaueres Hinsehen nur mehr Fälle detektieren.

In der Regel kommen Patienten mit Apnoe-Hypopnoe-Indices (AHI) ab circa 15/h ins Schlaflabor. Ein Großteil von UARS-Patientinnen und -Patienten aber wird gar nicht erst polysomnografiert und fällt somit durchs Raster.

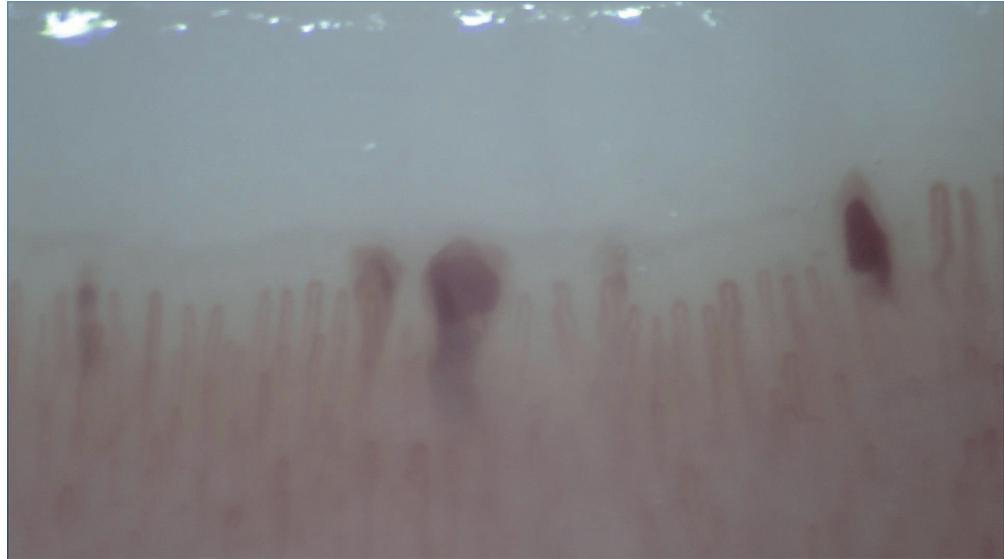


Abb. 3. Deutliche Mikroblutungen bei Post-COVID-Patienten in der Kapillarmikroskopie (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Michael Kacik, Praxis ProVascular, Münster).

Beim Upper Airway Resistance-Syndrom kommt es zwar nicht zu Apnoen und Hypopnoen mit Hypoxämien, sehr wohl aber zu Atemflusslimitationen und thorako-abdominalen Anstrengungen gegen pharyngealen Widerstand. Daher werden auch beim UARS respiratorisch getriggerte Mikro-Arousals ähnlich wie bei OSA ausgelöst („RERA“).

Auch die Folgen wie sympatho-adrenerge Stimulation, HF- und RR-Elevationen, Schlafragmentierung, Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit usw. sind häufig ähnlich. Sie sind aber nicht so ausgeprägt wie bei der OSA und verschlimmern und verschlechtern den eh schon angeschlagenen Schlaf der Long-Post-X-/CFS-Patienten, ebenso die endotheliale Dysfunktion und die Tagesbeifindlichkeit.

Das Screenen und Scannen von Long-/Post-X-/CFS-Patienten auf schlafbezogene Atmungsstörungen sollte daher integraler Bestandteil einer suffizienten Diagnostik sein, da auch schon leichte bis moderate SBAS die Grunderkrankung verschlimmern können. Therapeutisch kommen bei OSA verschiedene PAP-Verfahren, Unterkiefer-Protrusionschienen (UKPS) oder Rückenlageverhinderungstechniken in Betracht. Beim Upper Airway Resistance-Syndrom sind UKPS-Schienen das Mittel der Wahl [8].

Ein- und Durchschlafstörungen wie therapieren?

Ein- und Durchschlafstörungen, die nicht durch SBAS ausgelöst und/oder unterhalten werden, können sowohl additiv mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Ansätzen (z. B. KVT-I live, per Video oder DiGA-App), als auch als Basis mit verschiedenen schlaffördernden Substanzen angegangen werden. Da es sich bei Long-/Post-X-/CFS um eine primär körperliche Problematik handelt, ist eine alleinige psychologisch-ausgerichtete Behandlung in der Regel nicht ausreichend und zielführend.

Als Basismedikation hat sich bei Long-Post-X-/CFS-Patienten die Gabe von unretardiertem (3 – 6 mg) und/oder retardiertem (2 – 4 mg) Melatonin bewährt, da Melatonin nicht nur schlaffördernd, sondern auch chronobiotisch stabilisierend und anti-inflammatorisch wirkt. Oftmals reicht Melatonin bei den hartnäckigen und mit hohem subjektivem Leidensdruck vergesellschafteten Schlafstörungen der Long-/Post-X-/CFS-Patienten aber nicht aus, sodass die meisten dieser Patientinnen und Patienten weitere schlaffördernde Mittel benötigen.

Niedrig dosierte Trizyklika, am besten als Tropfen, verbessern bei vielen Patienten das Ein- und Durchschlafen, verstärken aber manchmal die Tagesmüdigkeit. Da es bei einigen Long-/Post-X-/CFS-Patienten auch zu einem Mastzell-Aktivierungssyndrom (MCAS) mit Hyperhistaminergie kommt, bie-

tet die antihistaminerge Wirkung von niedrig dosierten Trizyklika hier einen weiteren Vorteil. Trimipramin (10 – 40 mg) scheint subjektiv Vorteile gegenüber Amitriptylin und Doxepin zu haben. Auch die häufigen Träume/Alpträume von Long-/Post-X-/CFS-Patienten sprechen oftmals gut auf Trimipramin an. Therapieversuche mit Mirtazapin, Quetiapin, Promethazin, Pipamperon, Daridodexant sind mögliche Alternativen („Trial and error“).

Einigen Patienten helfen nur Z-Substanzen oder manchmal auch nur Benzodiazepine. Hier sollte aufgrund oder auch trotz des häufig jungen Alters der Betroffenen eine Abwägung von objektivem und subjektivem Leidensdruck, dem Gesamtkrankheitsbild und dem Risiko einer möglichen Gewöhnung getroffen werden.

Literatur

- [1] Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition). *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003; 11: 7-115. [CrossRef](#)
- [2] Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagir A, Martínez-Gómez E, Carrascosa-Granada A, Toya T, Núñez-Gil JJ, Estrada V, Lerman A, Escaned J. In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol.* 2021; 345: 153-155. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [3] Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, Chan F, Lu S, Goldberg SA, Hoh R, Tai V, Torres L, Iyer NS, Deswal M, Ngo LH, Butrago M, Rodriguez A, Chen JY, Yee BC, Chenna A, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest.* 2023; 133: e163669. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [4] Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1142-1148. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [5] Mooren FC, Böckelmann I, Waranski M, Kotevitsch M, Teschler M, Schäfer H, Schmitz B. Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from Post-COVID-19 Syndrome assessed by heart rate variability. *Sci Rep.* 2023; 13: 15814 [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [6] Rouen A, Taïeb J, Caetano G, Pitron V, Elbaz M, Salmon D, Leger D. Polysomnographic parameters in long-COVID chronic insomnia patients. *Dialogues Clin Neurosci.* 2023; 25: 43-49. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [7] Mandel HL et al. Risk of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection associated with pre-coronavirus disease obstructive sleep apnea diagnoses: an electronic health record-based analysis from the RECOVER initiative. *Sleep.* 2023; 46; September 2023.
- [8] Stoohs RA. Widerstandssyndrom der oberen Atemwege (Upper Airway Resistance Syndrome): *Dtsch Arztebl.* 2007; 104: A-784 / B-689 / C-663
- [9] Feld M. Atmung ist der halbe Schlaf. *Der Allgemeinarzt.* 2016; 43-47.
- [10] Menzler K, Mayr P, Knake S, Cassel W, Viniol C, Reitz L, Tsalouchidou PE, Janzen A, Anschuetz K, Mross P, Koehler U. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome as a treatable cause of new-onset sleepiness in some post-COVID patients. *Eur J Neurol.* 2024; 31: e16159. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [11] Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, Kanakura Y, Amino N. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med.* 2003; 12: 225-230. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [12] Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk HD, Grabowski P. Immunoabsorption to remove β_2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One.* 2018; 13: e0193672 [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [13] Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J, Capelli E, Lacerda E, Authier J, Meeus M, Castro Marrero J, Nora-Krukke Z, Oltra E, Strand EB, Shikova E, Sekulic S, Murovska M. The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med.* 2017; 15: 162. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [14] Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O’Keeffe E, Zaporajan L, O’Callaghan J, Thomson B, Connolly E, Argue R, Martin-Loeches I, Long A, Cheallaigh CN, Conlon N, Doherty CP, Campbell M. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci.* 2024; 27: 421-432. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [15] Ajčević M, Iskra K, Furlanis G, Michelutti M, Miladinović A, Buoite Stella A, Ukmar M, Cova MA, Accardo A, Manganotti P. Cerebral hypoperfusion in post-COVID-19 cognitively impaired subjects revealed by arterial spin labeling MRI. *Sci Rep.* 2023; 13: 5808. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [16] Wong AC et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell.* 2023; 186: 4851-4867.
- [17] Madaeva IM, Berdina ON, Kurashova NA, Semenova NV, Ukhinov EB, Belskikh AV, Kolesnikova LI. Sleep Apnea and Serum Serotonin Level Pre- and Post-PAP Therapy: A Preliminary Study. *Neurol Ther.* 2021; 10: 1095-1102. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [18] Menzler K, Mayr P, Knake S, Cassel W, Viniol C, Reitz L, Tsalouchidou PE, Janzen A, Anschuetz K, Mross P, Koehler U. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome as a treatable cause of new-onset sleepiness in some post-COVID patients. *Eur J Neurol.* 2024; 31: e16159. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- [19] Souissi A, Dergaa I, Romdhani M, Ghram A, Irandoust K, Chamari K, Ben Saad H. Can melatonin reduce the severity of post-COVID-19 syndrome? *EXCLI J.* 2023; 22: 173-187. [PubMed](#)