

Artikel

Nicht von Experten
überprüfte Version

Chronische Müdigkeit und Autonomieverlust nach COVID-19-Impfung unterscheidet sich durch veränderte Blutmarker von einer normalen Impfreaktion

Amelie Semmler , Anna Katharina Mundorf , [Anna Sabrina Kuechler](#) , Karin Schulze-Bosse , [Harald Heidecke](#) , [Kai Schulze-Forster](#) , Matthias Schott , [Markus Uhrberg](#) , [Sandra Weinhold](#) , [Karl J. Lackner](#) , Marc Pawlitzki , [Sven Guenther Meuth](#) , [Fritz Boege](#) ^{*} , [Jana Ruhrländer](#)

Veröffentlicht am: 4 September 2023

doi: [10.20944/preprints202309.0113.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202309.0113.v1)

Schlüsselwörter: Post-Akutes COVID-19-Impfungssyndrom; PACVS, G-Protein-gekoppelter Rezeptor; Rezeptor-Antikörper; Interleukin-6; Autonomieverlust; chronische Müdigkeit.



Preprints.org ist eine kostenlose, multidisziplinäre Plattform, die einen Preprint-Service anbietet, der darauf abzielt, frühe Versionen von Forschungsergebnissen dauerhaft verfügbar und zitierfähig zu machen. Preprints, die auf Preprints.org veröffentlicht werden, erscheinen in Web of Science, Crossref, Google Scholar, Scilit und Europe PMC.

Urheberrecht: Dies ist ein frei zugänglicher Artikel, der unter der Creative Commons

Artikel

Chronische Müdigkeit und Autonomieverlust nach COVID-19-Impfung unterscheidet sich durch veränderte Blutmarker von einer normalen Impfantwort

Amelie Semmler ¹, Anna Katharina Mundorf ¹, Anna Sabrina Kuechler ¹, Karin Schulze-Bosse ¹, Harald Heidecke ², Kai Schulze-Forster ², Matthias Schott ³, Markus Uhrberg ⁴, Sandra Weinhold ⁴, Karl J. Lackner ⁵, Marc Pawlitzki ⁶, Sven-Günther Meuth ⁶, Fritz Boege ^{1,*} und Jana Ruhrländer ^{7,†}

¹ Zentralinstitut für Klinische Chemie und Labordiagnostik, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; amsem100@uni-duesseldorf.de (A.S.); annakatharina.mundorf@med.uni-duesseldorf.de (A.K.M.); anna.kuechler@med.uni-duesseldorf.de (A.S.K.); karin.schulze-bosse@med.uni-duesseldorf.de (K.S.-B.); boege@med.uni-duesseldorf.de (F.B.)

² Cell Trend GmbH, Luckenwalde, Deutschland; heidecke@celltrend.de (H.H.); schufo@celltrend.de (K.S.-F.)

³ Abteilung für spezifische Endokrinologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; matthias.schott@med.uni-duesseldorf.de (M.S.)

⁴ Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutik, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; markus.uhrberg@med.uni-duesseldorf.de (M.U.); sandra.weinhold@med.uni-duesseldorf.de (S.W.)

⁵ Universitätsklinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland; karl.lackner@unimedizin-mainz.de (K.J.L.)

⁶ Klinik für Neurologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; marcguenter.pawlitzki@med.uni-duesseldorf.de (M.P.); svenguenther.meuth@med.uni-duesseldorf.de (S.G.M.)

⁷ Selbsthilfegruppe Post-Vac-Syndrom Deutschland e.V., Kassel, Deutschland; jana.ruhrlaender@gmx.de (J.R.)

* Korrespondenz: boege@med.uni-duesseldorf.de; Tel.: +49-211-8118290; Fax: +49-211-8118021; <https://orcid.org/0000-0002-0780-1033>

† Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Zusammenfassung: Eine SARS-CoV-2-mRNA-Impfung kann zu chronischer Müdigkeit und Autonomieverlust führen, was als *post-akutes COVID-19-Impfungssyndrom* (PACVS) bezeichnet wird. Wir untersuchten Rezeptor-Autoantikörper und Interleukin-6 (IL-6) als somatische Korrelate des PACVS. Blutmarker, die vor und sechs Monate nach der erstmaligen SARS-CoV-2-Impfung bei gesunden Kontrollpersonen (N = 89, 71 Frauen, Durchschnittsalter 39/49 Jahre) bestimmt wurden, wurden mit den entsprechenden Werten von PACVS-Betroffenen (N = 191, 159 Frauen, Durchschnittsalter: 40/39 Jahre) mit chronischer Müdigkeit/Autonomie (≥ drei Symptome für ≥ fünf Monate nach der letzten SARS-CoV-2-mRNA-Impfung), die nicht auf eine SARS-CoV-2-Infektion und/oder störende Krankheiten/Medikamente zurückzuführen sind. Die normale Impfantwort umfasste die Abnahme von 11 Rezeptor-Antikörpern (um 25-50%, $p < 0,0001$), die Zunahme von zwei Rezeptor-Antikörpern (um 15-25%, $p < 0,0001$) und einen normalen IL-6-Wert. Bei PACVS schien die serologische Impfantwort signifikant ($p < 0,0001$) verändert, was eine Unterscheidung vom normalen Zustand nach der Impfung (Sensitivität = 90%, $p < 0,0001$) durch erhöhte Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antikörper (Cut-off $\leq 10,7$ U/ml, ROC-AUC = $0,824 \pm 0,027$), verringerte alpha-2B-Adrenorezeptor-Antikörper (Cut-off $\geq 25,2$ U/ml, ROC-AUC = $0,828 \pm 0,025$) und erhöhtes IL-6 (Cut-off $\leq 2,3$ pg/ml, ROC-AUC = $0,850 \pm 0,022$). PACVS wird somit als somatisches Syndrom bezeichnet, das durch diagnostische Blutmarker abgegrenzt/nachweisbar ist.

Schlüsselwörter: post-akutes COVID-19-Impfungssyndrom; PACVS; G-Protein-gekoppelter Rezeptor; Rezeptor-Antikörper; Interleukin-6; Autonomieverlust; chronische Müdigkeit

1. Einführung

Das Auftreten von chronischen, schwächenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Impfung wird als neue Krankheitsentität angesehen, für die kürzlich der Begriff *postakutes COVID-19-Impfungssyndrom* (PACVS) vorgeschlagen wurde [1]. Die von PACVS-Betroffenen berichteten Symptome beginnen kurz nach der SARS-CoV-2-Impfung, treten in Schüben über mehrere Monate auf und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Eine systematische Untersuchung der klinischen Merkmale von PACVS wurde bisher noch nicht durchgeführt. Veröffentlichte Fallberichte [1] deuten jedoch darauf hin, dass sich PACVS von den üblichen unerwünschten Wirkungen der SARS-CoV-2-Impfung unterscheidet [2-5]. Die im Zusammenhang mit PACVS am häufigsten berichteten Symptome umfassen in unterschiedlicher Zusammensetzung beeinträchtigtes Wohlbefinden (Erschöpfung, Unwohlsein, chronische Müdigkeit), kardiovaskuläre Störungen (orthostatische Intoleranz, Tachykardie, Palpitationen), periphere Neuropathie (Dysästhesie, Hypästhesie), Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems (Konzentrationsschwäche, Hirnnebel, kognitive Defizite, Schlafstörungen), muskuläre Funktionsstörungen (Myalgien, Schwäche, Flimmern) und Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, starke Gewichtsveränderungen). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PACVS einen Phänotyp einer erworbenen autonomen Funktionsstörung darstellt, der sich mit verschiedenen etablierten multisystemischen Dysautonomiesyndromen wie der myalgischen Enzephalomyelitis/dem chronischen Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) [6,7], dem posturalen Tachykardiesyndrom (POTS) [8], der Fibromyalgie/dem chronischen Schmerzsyndrom [9], der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) [10] und dem Mastzellenaktivierungssyndrom (MCAS) [11] überschneidet. Interessanterweise wurden nach Impfungen gegen das humane Papillomavirus [12-16] und das Hepatitis-B-Virus [17] Symptome beobachtet, die dem ME/CFS und dem POTS ähnlich sind.

ME/CFS und POTS, die nicht im Zusammenhang mit einer Impfung auftreten, sind häufig mit Veränderungen der humoralen Autoimmunität gegen Rezeptoren und Transmitter verbunden, die an der autonomen Regulation beteiligt sind [18-21]. Erhöhte zirkulierende Spiegel dieser Antikörper werden mit dem Auftreten, der Dauer und dem Schweregrad von ME/CFS [22] und POTS in Verbindung gebracht [23-25]. Eine IgG-gerichtete Therapie hat sich als erfolgreich bei der Verbesserung der Symptome erwiesen [26,27]. Ein Anstieg der zirkulierenden Rezeptor-Antikörper wurde auch bei schwerem COVID-19 [28-32] beobachtet, das ebenfalls ME/CFS-ähnliche Symptome aufweist [33] und für eine IgG-gerichtete Therapie zugänglich ist [34].

Zusammengenommen führen die obigen Überlegungen zu der Hypothese, dass Antikörper gegen autonome Regulationselemente eine Rolle bei PACVS spielen und möglicherweise als therapeutische Ziele oder diagnostische Marker dienen könnten. Um dieser Hypothese nachzugehen, haben wir hier die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Impfung auf Rezeptor-Antikörper untersucht, von denen bekannt ist, dass sie bei POTS [20,23,24], ME/CFS [18,22,25] und der Immunhomöostase [35] eine Rolle spielen. Die zirkulierenden Spiegel dieser Antikörper wurden vor und sechs Monate nach der Impfung bei gesunden Personen gemessen, die nicht von PACVS betroffen waren. Die normalen Spiegel nach der Impfung wurden mit den entsprechenden Spiegeln einer Vergleichskohorte verglichen, die vermutlich von PACVS betroffen ist, weil sie nach der SARS-CoV-2-Impfung anhaltende Symptome einer chronischen schweren autonomen Dysfunktion [6-11] aufweist.

2. Materialien und Methoden

2.1. Teilnehmer der Studie

Studienteilnehmer mit PACVS nach einer SARS-CoV-2-Impfung (N = 159 Frauen, N = 32 Männer, Durchschnittsalter = 40/39 Jahre) wurden über einen Online-Fragebogen aus Selbsthilfegruppen rekrutiert. Die Teilnehmer hatten die Diagnose ME/CFS, POTS oder verwandte/überlappende Syndrome (Fibromyalgie/chronisches Schmerzsyndrom, SFN und MCAS) und wiesen mindestens drei Symptome auf, die diesen Syndromen entsprechen [6-11] (Details: Tabelle S2). Eine vergleichbare Liste von Symptomen wurde kürzlich bei chronischen Folgeerkrankungen von COVID-19 beobachtet [36]. Die Teilnehmer wurden nur berücksichtigt, wenn die oben genannten Diagnosen oder Symptome von einem Arzt/einem Krankenhaus bestätigt wurden und fünf Monate oder länger nach der Impfung bestanden. Das Impfschema vor der PACVS

umfasste einen (47 Fälle), zwei (96 Fälle) oder drei Zyklen (48 Fälle) der Impfung mit Spikevax, Moderna (32 Fälle) oder Comirnaty, Pfizer/BioNTech (159 Fälle). In 17 Fällen war der mRNA-Impfung mit PACVS ein Impfzyklus mit einem vektorbasierten Impfstoff vorausgegangen (Einzelheiten: Tabelle S1). Ausschlusskriterien waren (i) Auftreten der oben genannten Symptome nach anderen Impfungen (einschließlich nicht-mRNA-SARS-CoV-2-Impfungen) und/oder nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion, (ii) eine Vorgeschichte vor der Impfung von

ME/CFS, POTS oder andere potenziell störende Krankheiten oder Syndrome, (iii) störende Prämedikationen (Details: Tabelle S2). Von 1500 Personen, die sich um die Teilnahme an der Studie bewarben, wurden 1309 ausgeschlossen (Abbildung S3).

2.2. Kontrolliert

Gesunde Kontrollpersonen (N = 89, N = 18 Männer, Durchschnittsalter = 39/49 Jahre), die hinsichtlich Geschlecht und chronologischem Alter übereinstimmten ($p < 0,001$, U-Test), wurden aus einer Überwachungsstudie gesunder Krankenhausangestellter rekrutiert, die einer ersten Doppelimpfung mit einem mRNA-Impfstoff (Spikevax, Moderna) unterzogen wurden [37]. Gepaarte Serumproben wurden 48 Stunden vor der ersten Impfung und sechs Monate nach der zweiten Impfung entnommen. Kontrollkandidaten wurden ausgeschlossen, wenn sie während des Überwachungszeitraums von sechs Monaten nach der zweiten Impfung über Krankheitssymptome berichteten oder serologische Hinweise auf eine Entzündung, Herzfunktionsstörung oder eine interkurrente SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen (Details: Tabelle S2, Abbildung S3).

2.3. Validierung der SARS-CoV-2-Impfung und -Infektion

Das Ansprechen auf die SARS-CoV-2-Impfung bei den Kontrollen und den von PACVS betroffenen Studienteilnehmern wurde in allen Fällen durch Seroreaktivität gegen das SARS-CoV-2-Spike-S1-Protein (SAB) bestätigt. Abgeschlossene SARS-CoV-2-Infektionen wurden anhand der Seroreaktivität gegen das SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein (NAB) ermittelt [37]. Kontrollen wurden ausgeschlossen, wenn sie NAB-reaktiv waren oder in ihrer Krankengeschichte SARS-CoV-2-Infektionen und/oder eine COVID-19-Rekonvaleszenz aufwiesen. Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie an einer floriden (PCR-positiven) SARS-CoV-2-Infektion litten.

2.4. Ethik

Die Protokolle der klinischen Studie wurden von der lokalen Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummern 2022-1948 und 2020-1259). Die Untersuchung entspricht den Grundsätzen der *Deklaration von Helsinki* des Weltärztebundes. Vor der Aufnahme in die Studie haben alle Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

2.5. Labormessungen

Das Serum wurde durch antekubitale Venenpunktion gewonnen, nach anerkannten Verfahren aufbereitet und bis zu 6 Monate bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Antikörper gegen AT1R (Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor), ETAR (Endothelin-1-Typ-A-Rezeptor), IL-1-Rb (Interleukin-1-Rezeptor Typ 2), $\alpha 1$ -adr-R (Alpha-1-adrenerger Rezeptor), $\alpha 2a$ -adr-R (Alpha-2A adrenerger Rezeptor), $\alpha 2b$ -adr-R (Alpha-2B adrenerger Rezeptor), $\alpha 2c$ -adr-R (Alpha-2C adrenerger Rezeptor), $\beta 1$ -adr-R (Beta-1 adrenerger Rezeptor), $\beta 2$ -adr-R (Beta-2 adrenerger Rezeptor), M1R-M5R (muskarinischer Acetylcholinrezeptor M1-M5), MASR (MAS 1 Rezeptor), ACE-II (Angiotensin-converting enzyme 2) wurden im Serum mit handelsüblichen Immuno-Assays (CellTrend GmbH, Luckenwalde, Deutschland) gemäß den Anweisungen des Herstellers gemessen. Die Assays wurden mit polyklonalen Standardseren kalibriert und ergaben quantitative Werte für rezeptorspezifisches IgG, ausgedrückt in willkürlichen Einheiten/ml. panIg-Antikörper gegen SARS CoV-2 Spike-S1-Protein (SAB) und Nukleokapsidprotein (NAB) wurden wie zuvor beschrieben bestimmt [37]. Alle anderen Laboruntersuchungen wurden nach akkreditierten labordiagnostischen Routineverfahren durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben, richteten sich die Referenzwerte nach den Empfehlungen der Internationalen Föderation für Klinische Chemie (IFCC).

2.6. Statistische Methoden

IBM SPSS Statistics 28 Software (IBM Corp. Freigegeben 2021. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 28.0. Armonk, New York, USA: IBM Corp.) und Graph Pad Prism 9 (Graph Pad Software, Inc., San Diego, Kalifornien, USA, Graph Pad Prism 9 für Windows oder Apple Macintosh, veröffentlicht 2020) wurden für die Analyse verwendet. Die Normalverteilung wurde anhand von Shapiro-Wilk- und Q-Q-Diagrammen getestet. Nicht normalverteilte Daten wurden deskriptiv mit Hilfe von Mittelwert/Mittelwert, Interquartilsbereich, 95%- oder 99%-Konfidenzintervallen und

Boxplots analysiert. Korrelationen wurden mittels Spearman-Korrelation unter Verwendung von 95 %-Konfidenzintervallen analysiert. Unterschiede zwischen den Kontrollen vor und nach

Impfung wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben (zweiseitiger Test) analysiert. Unterschiede zwischen Studienteilnehmern und Kontrollen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (zweiseitiger Test) analysiert. Korrelationen wurden bei einem Spearman's $R \geq 0,7$ als gut angenommen. Für alle Tests wurde die statistische Signifikanz bei $p < 0.001$. Fehlende Daten wurden durch listenweise Streichung verwaltet

3. Ergebnisse

3.1. Auswirkungen der SARS-CoV-2-Impfung auf Rezeptor-Antikörper bei gesunden Kontrollen

Kontrollseren wurden während der Erstimpfung mit zwei Zyklen des mRNA-Impfstoffs Spikevax (Moderna) gewonnen. Die Proben wurden 48 Stunden vor der ersten Impfung und sechs Monate nach der zweiten Impfung von 89 gesunden Personen entnommen, die keine unerwünschten Impfreaktionen aufwiesen, die länger als zwei Wochen nach der vollständigen Impfung anhielten, und die nicht an potenziell beeinträchtigenden Krankheiten litten. Bei normalen Serenpaaren von nicht geimpften und geimpften Personen waren die zirkulierenden IgG-Konzentrationen, die für verschiedene Rezeptoren spezifisch sind (ausgedrückt in U/ml), bis zu einem gewissen Grad miteinander kovariant. Die zirkulierenden Spiegel der Rezeptor-Antikörper waren weder vor noch nach der Impfung mit dem chronologischen Alter, dem Geschlecht, dem Gesamt-IgG, dem natriuretischen Pro-Peptid (pBNP) oder Interleukin 6 (IL-6) korreliert oder kovariant, so dass diese Faktoren als potenzielle Störfaktoren für die Analyse ausgeschlossen werden konnten (Abbildung S1). Fast alle potenziell krankheitsrelevanten Rezeptor-Antikörper unterschieden sich deutlich zwischen Seren vor und nach der Impfung (Abbildung 1): In den Seren nach der Impfung waren die Spiegel der Antikörper gegen AT1R, ETAR, M1R, M2R, M3R, M5R, $\alpha 1$ -adr-R, $\alpha 2a$ -adr-R, $\beta 1$ -adr-R, $\beta 2$ -adr-R und MASR deutlich niedriger (im Median um 25-50 %), während die Spiegel der Antikörper gegen IL-1-Rb, ACE-II und $\alpha 2b$ -adr-R deutlich höher waren (im Median um 15-25 %). Nur zwei der untersuchten Rezeptor-Antikörper ($\alpha 2c$ -adr-R und M4R) blieben von der Impfung unbeeinflusst. Die Reaktionen der zirkulierenden Rezeptor-Antikörper auf die Impfung waren hoch signifikant ($p < 0,0001$, gepaarter t-Test) und hielten mindestens sechs Monate nach der letzten Impfung an. Es ist hervorzuheben, dass die deutliche Auswirkung der SARS-CoV-2-Impfung auf die zirkulierenden Spiegel bestimmter Rezeptor-Antikörper bei gesunden Personen beobachtet wurde, die nach der Impfung keine langfristigen Krankheitssymptome zeigten. Diese Veränderungen können daher als normale (nicht-pathologische und nicht-pathognomonische) Reaktion oder Anpassung der humoralen Rezeptor-Autoimmunität auf Impfungen mit SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoffen angesehen werden.

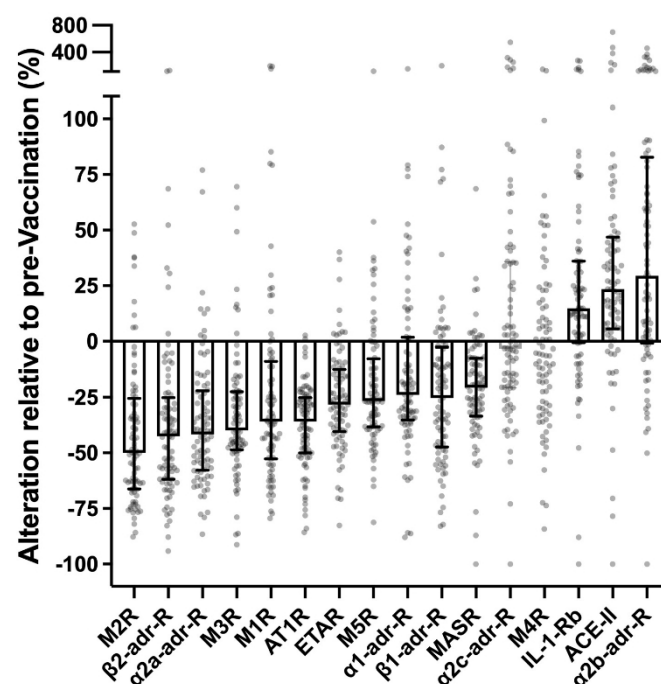


Abbildung 1. Auswirkung der SARS-CoV-2 mRNA-Impfung auf Rezeptor-Antikörper bei gesunden Kontrollpersonen. Konzentrationen von GPCR-Antikörpern im Serum gesunder Freiwilliger (N = 89) sechs Monate nach der zweiten Impfung mit Spikevax (Moderna), ausgedrückt in % der entsprechenden Werte unmittelbar vor der ersten Impfung. Kästen und Fehlerbalken: Mediane $\pm$ Interquartilsbereich der signifikanten Veränderungen (gepaarter t-Test, $p < 0,0001$).

3.2. GPCR-Antikörper in Kontrollen nach der Impfung und bei PACVS-Betroffenen

Eine Untergruppe von acht der analysierten Rezeptor-Antikörper unterschied sich signifikant ($p < 0,0001$) zwischen den Seren der Kontrollgruppe nach der Impfung (6 Monate nach der letzten Impfung) und den Seren der PACVS-Betroffenen nach der Impfung (> 5 Monate nach der letzten Impfung) (Abbildung 2, vgl. rote mit blauen Spalten). Sechs dieser Antikörper (AT1R, ETAR, M2R, M3R, $\beta 2$ -adr-R, MASR) waren bei PACVS-Patienten signifikant ($p < 0,0001$) höher als bei den Kontrollen nach der Impfung. Gleichzeitig wiesen diese sechs Rezeptor-Antikörper bei den Kontrollen einen impfassoziierten Rückgang auf (Abbildung 1). Folglich waren die Serumspiegel dieser Antikörper bei den PACVS-Teilnehmern höher als bei den Kontrollen nach der Impfung (Abbildung 2, vergleiche rote und blaue Säulen), während sie mit denen der Kontrollen vor der Impfung vergleichbar waren (Abbildung 2, vergleiche rote und grüne Säulen). Im Gegensatz dazu waren die Antikörper gegen IL-1-Rb und $\alpha 2b$ -adr-R bei PACVS-Teilnehmern signifikant ($p < 0,0001$) niedriger als bei den Kontrollen (sowohl vor als auch nach der Impfung), während sie bei den Kontrollen im Zusammenhang mit der Impfung erhöht waren (Abbildung 1). Es ist anzumerken, dass die oben genannten PACVS-assoziierten Veränderungen der zirkulierenden Rezeptor-Antikörper nicht mit einem bestimmten, in Tabelle S1 aufgeführten Impfschema in Verbindung gebracht wurden.

Die 95 %-Konfidenzintervalle der acht Rezeptor-Antikörper, die sich bei PACVS unterschieden, überschnitten sich nicht zwischen den PACVS-Probanden und den Kontrollen nach der Impfung (Abbildung 2 und Tabelle 1), was darauf hindeutet, dass diese Rezeptor-Antikörper Biomarker darstellen könnten, die eine serologische Unterscheidung von PACVS und dem normalen Zustand nach der Impfung ermöglichen. Diese Annahme wurde durch eine Analyse der Empfänger-Operator-Charakteristik (ROC) überprüft. Alle acht Kandidaten-Rezeptor-Antikörper wiesen signifikante Flächen unter der ROC-Kurve auf (Tabelle 2 und Abbildung S2). Die Sensitivitäten für die Unterscheidung von PACVS-Teilnehmern von Nachimpfkontrollen bei 95 % Spezifität (basierend auf den Konfidenzgrenzen der Nachimpfkontrollen) lagen zwischen 40 und 90 % (Tabelle 2), was darauf hindeutet, dass nicht alle diese Rezeptor-Antikörper eine ähnliche Vorhersagekraft haben. Darüber hinaus ergab die Kreuzkorrelationsanalyse der oben genannten Rezeptor-Antikörper (Abbildung 3) zwei Cluster mit signifikanter Kovarianz (Spearman's $R \geq 0,7$, $p < 0,0001$), wobei der eine aus AT1R, ETAR, M3R, $\beta 2$ -adr-R und der andere aus $\alpha 2b$ -adr-R und M2R bestand. Bemerkenswert ist, dass die PACVS-relevanten Rezeptor-Antikörper nicht mit dem Gesamt-IgG, der COVID-Serologie (SAB, NAB), dem Geschlecht, dem Alter oder dem Body-Mass-Index (BMI) korreliert waren (Spearman's $R < 0,7$, $p > 0,1$), so dass diese Faktoren als Confounder ausgeschlossen werden konnten (Abbildung 3). Eine optimale Unterscheidung der PACVS-Teilnehmer von den Kontrollpersonen nach der Impfung wurde anhand des Anstiegs von AT1R und MASR und des Rückgangs von IL-1-Rb und $\alpha 2b$ -adr-R im Vergleich zu den 95%-Konfidenzgrenzen der gesunden Kontrollpersonen nach der Impfung erreicht. Unter diesen Bedingungen zeigten AT1R und $\alpha 2b$ -adr-R eine gute Sensitivität (90,1 bzw. 89,5 %) und MASR und IL-1-Rb eine mäßige Sensitivität (71,8 bzw. 66,5 %) für PACVS (Tabelle 2).

Tabelle 1. Rezeptor-Antikörper vor/nach der Impfung und im PACVS.

	Median ¹	25% Perc.	75% Perk.	D vs. PACVS (p, U-Test)
AT1R				
PACVS ² (n = 191)	15.2	12.1	21.3	-
Vgl. pre ³ (n = 89)	15.6	12.4	21.1	N. S
Vgl. post ⁴ (n = 89)	10.4	8.1	12.4	< 0.0001
ETAR				
PACVS (n = 191)	13.5	10.8	18.5	-

Gegens. vor (n = 99)	15.4	11.6	19.5	<i>N.S.</i>
Kontr. nach (n = 89)	11.0	8.8	13.8	<i>< 0.0001</i>
IL-1-Rb				
PACVS (n = 191)	4.9	3.8	6.9	-

Vgl. vor (n = 89)	5.1	4.2	7.2	<i>N. S.</i>
Kontr. nach (n = 89)	6.2	5.3	8.2	<i>< 0.0001</i>
M3R				
PACVS (n = 191)	10.6	7.9	16.4	-
Vgl. vor (n = 89)	11.9	8.0	18.2	<i>N. S.</i>
Kontr. nach (n = 89)	6.6	4.8	9.2	<i>< 0.0001</i>
b2-adr-R				
PACVS (n = 191)	12.8	8.9	16.6	-
Vgl. vor (n = 89)	20.9	11.2	39.6	<i>N. S.</i>
Kontr. nach (n = 89)	9.3	5.8	14.4	<i>< 0.0001</i>
MASR				
PACVS (n = 191)	50.2	41.7	62.1	-
Gegens. vor (n = 89)	53.1	42.8	67.6	<i>N. S.</i>
Kontr. nach (n = 89)	39.2	31.7	45.7	<i>< 0.0001</i>
M2R				
PACVS (n = 191)	11.8	8.9	16.9	-
Vgl. vor (n = 89)	16.9	11.3	27.2	<i>< 0.0001</i>
Kontr. nach (n = 89)	7.7	6.2	11.7	<i>< 0.0001</i>
a2b-adr-R				
PACVS (n = 191)	13.8	9.9	18.6	-
Vgl. vor (n = 89)	21.6	13.8	30.6	<i>< 0.0001</i>
Kontr. nach (n = 89)	27.9	20.9	43.2	<i>< 0.0001</i>

¹ Einheiten/ml. ² mit Krankheitssymptomen sechs oder mehr Monate nach der letzten Impfung mit mRNA-Impfstoff. ³ vor der ersten Impfung mit Spikevax (Moderna). 4sechs Monate nach der zweiten Impfung mit Spikevax (Moderna).

Tabelle 2. Unterscheidung von PACVS von Kontrollen nach der Impfung durch Rezeptor-Antikörper und IL-6.

	ROC (AUC ± SE)	ROC (p)	Grenzwert (U/ml) ²	Empfindlichkeit (%) ³
AT1R	0.824 ± 0.027	<0.0001	≤ 10.7	89.7
ETAR	0.681 ± 0.035	<0.0001	≤ 11.5	64.9
M3R	0.741 ± 0.034	<0.0001	≤ 12.4	40.3
β2-adr-R	0.681 ± 0.036	<0.0001	≤ 11.6	66.5
α2b-adr-R	0.828 ± 0.025	<0.0001	≥ 25.2	90.3
M2R	0.703 ± 0.034	<0.0001	≥ 14.2	64.4
MASR	0.675 ± 0.037	<0.0001	≤ 44.0	72.3
IL-1-Rb	0.913 ± 0.019	<0.0001	≥ 5.8	66.5
IL-6	0.850 ± 0.022	<0.0001	≥ 2.3	82.0

¹ Gruppiert (horizontale Linien) nach signifikanter Kovarianz (siehe Abbildung 3). ² Abgeleitet von den Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle der Kontrollen nach der Impfung. ³ Bei 95 % Spezifität relativ zu den Kontrollen nach der Impfung.

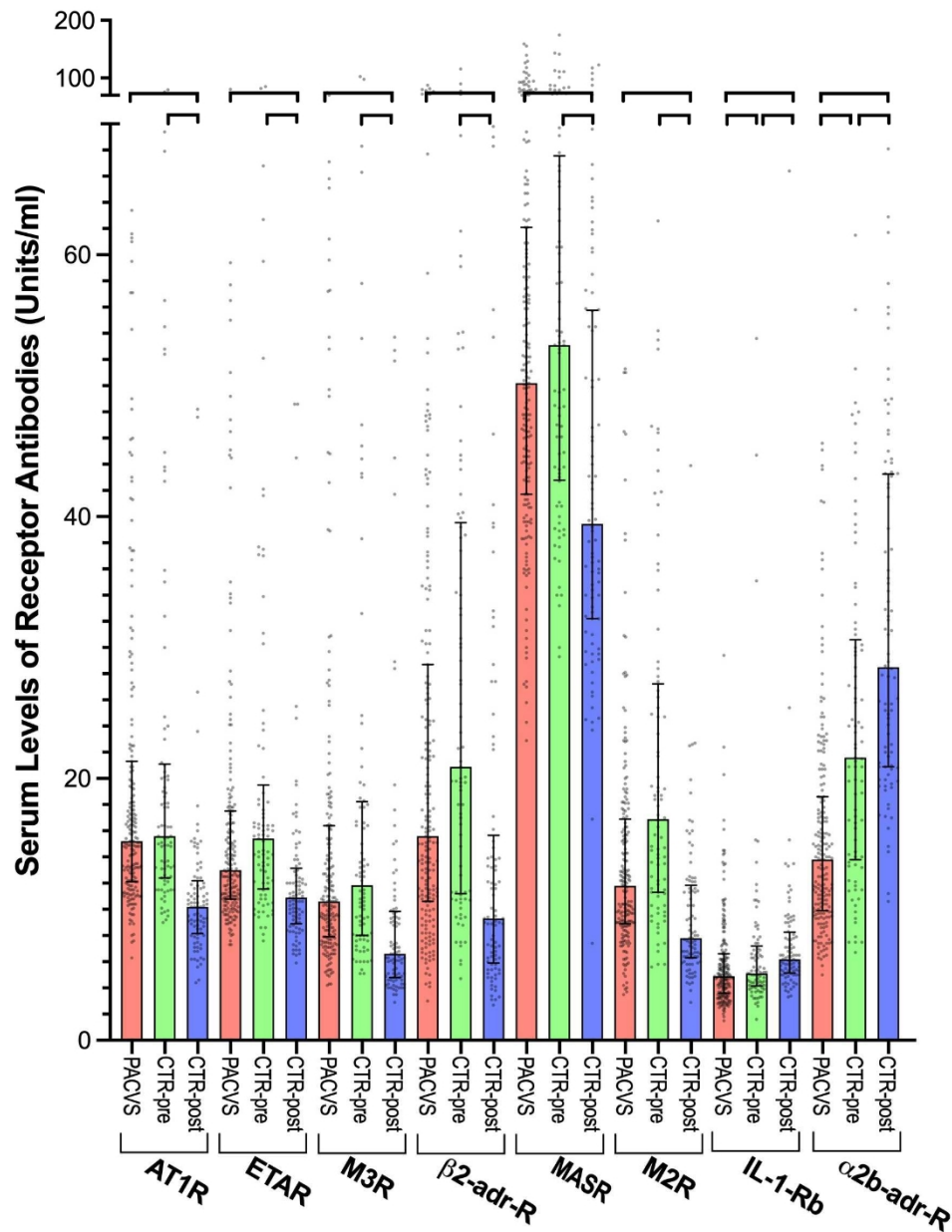


Abbildung 2. Serumspiegel von GPCR-Autoantikörpern, die sich zwischen Kontrollen und PACVS unterscheiden. Rezeptor-Antikörper im Serum von Studienteilnehmern (n = 191), die mehr als fünf Monate nach der letzten Impfung an PACVS litten (rot, PACVS), und im Serum gesunder Freiwilliger (n = 89) vor der ersten Impfung (grün, CTR-pre) und sechs Monate nach der zweiten Impfung (blau, CTR-post). Impfungen mit SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoff (Moderna oder BioNTech). Punkte: Einzelwerte; Kästen und Fehlerbalken: Mediane ± Interquartilbereich; Klammern: signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (p < 0,0001).

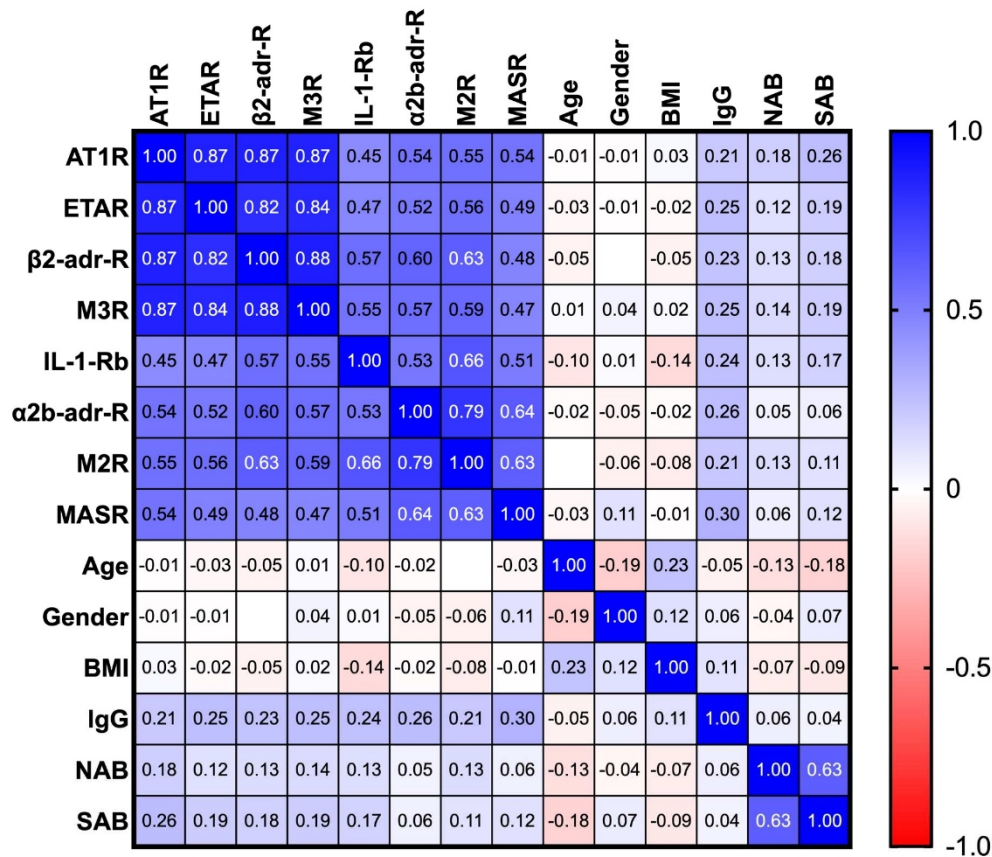


Abbildung 3. Kovarianzen von Rezeptor-Antikörpern bei PACVS (N = 191). Korrelative Heatmap der Serumspiegel von GPCR-Antikörpern (AT1R, ETAR, b2-adr-R, M3R, IL-1-Rb, a2b-adr-R, M2R, MASR), Antikörpern gegen SARS-CoV-2-Spike-S1-Protein (SAB) und Nukleokapsidprotein (NAB), Gesamt-IgG (IgG), Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI). Numerische Werte: Spearmans's R, Werte $\geq 0,7$ gelten als signifikant ($p < 0,0001$).

3.3. Unterscheidung von PACVS von Kontrollen nach der Impfung durch Interleukine

Wir verglichen PACVS-Patienten und Kontrollpersonen nach der Impfung anhand einer Reihe potenziell relevanter Labormarker, darunter Gesamt-IgG (IgG), SARS-CoV-2-Serologie (SAB, NAB), Herzmarker (proBNP, Troponin T) und Entzündungsmarker (IL-6 und C-reaktives Protein, CRP). Unter diesen Parametern erwies sich nur IL-6 als potenziell diskriminierender Biomarker für PACVS (Tabelle 2 und Abbildung 4). IL-6 war bei den meisten PACVS-Patienten über den Referenzwert hinaus erhöht und signifikant ($p < 0,0001$) höher als bei den Kontrollen nach der Impfung (Abbildung 4A). Die ROC-Kurven zeigten eine angemessene Unterscheidung der PACVS-Probanden von den Kontrollen nach der Impfung durch IL-6 (AUC = 0,85, Abbildung 4C). Interessanterweise war CRP bei PACVS-Probanden und Kontrollen ähnlich (Abbildung 4B), während bei PACVS die erhöhten IL-6-Werte linear mit einem noch stärkeren Anstieg von Interleukin 8 (IL-8) korreliert waren (Abbildung 4D). IL-6 und IL-8 wurden somit als weitere Biomarker für PACVS identifiziert.

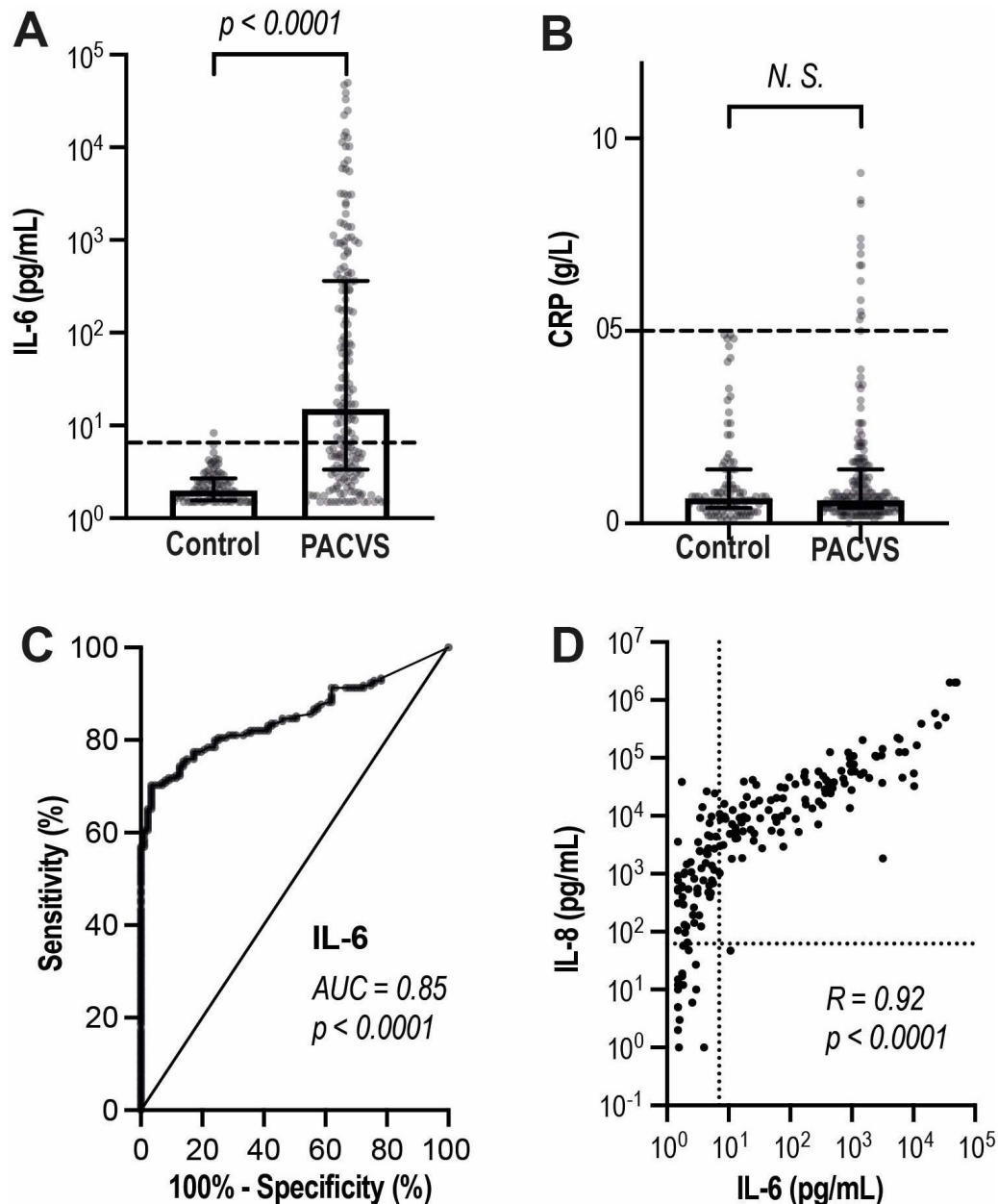


Abbildung 4. Entzündungsmarker bei Kontrollen und PACVS-Betroffenen nach der Impfung. IL-6 (**A**) und CRP (**B**) wurden mittels U-Test zwischen Kontrollpersonen (Kontrolle, N = 88) und PACVS-Betroffenen (PACVS, N = 191) nach der Impfung verglichen. (**C**) Die IL-6-Werte wurden einer ROC-Analyse unterzogen (Identität durch durchgezogene Linie angezeigt). (**D**) Spearman-Korrelation der IL-6- und IL-8-Werte von PACVS-Probanden. Kästen: Mediane; Fehlerbalken: Interquartilsbereiche; Klammern: Ergebnis des U-Tests (N.S.: nicht signifikant). Gestrichelte Linien: 99% Konfidenzgrenzen der Referenzwerte, korrigiert für Alter und Geschlecht in C.

3.4. Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19-Rekonvaleszenz als Störfaktor für PACVS

Personen, die an einer floriden SARS-CoV-2-Infektion litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine Untergruppe der eingeschlossenen PACVS-Infizierten (76/191) wies jedoch eine NAB-Reaktivität auf. 52 von ihnen gaben in ihrer Krankengeschichte eine SARS-CoV-2-Infektion oder eine COVID-19-Rekonvaleszenz an. Die anderen 24 NAB-positiven Teilnehmer schienen eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht zu haben, ohne dies zu bemerken. Im Gegensatz dazu wurden die Kontrollen nach der Impfung danach ausgewählt, dass sie keine NAB-Reaktivität aufwiesen und während des Beobachtungszeitraums keine SARS-CoV-2-Infektion gemeldet wurde. Um eine NAB-Reaktivität als möglichen Störfaktor für diagnostische PACVS-Biomarker auszuschließen, verglichen wir die Kandidaten-Biomarker für PACVS (in Tabelle 2 aufgeführt) zwischen NAB-positiven (N = 76) und NAB-negativen (N = 115) PACVS-Probanden.

Alle

Kandidaten-PACVS-Biomarker wiesen bei NAB-positiven Probanden leicht höhere Werte auf als bei NAB-negativen PACVS-Probanden (Tabelle 3, erste drei Spalten von links). Die meisten dieser Unterschiede waren gering (mediane Effektgröße < 10 %) und unbedeutend ($p > 0,5$, U-Test). Lediglich AT1R und M3R wiesen bei NAB-positiven im Vergleich zu NAB-negativen PACVS-Teilnehmern ausgeprägtere (mediane Effektgröße 12,8 bzw. 20,2 %) und geringfügig signifikante ($p \leq 0,05$, U-Test) Anstiege auf. Die entsprechenden Unterschiede von AT1R und M3R zwischen NAB-negativen PACVS-Teilnehmern und NAB-negativen Kontrollen nach der Impfung waren jedoch viel größer (mediane Effektgrößen > 40 %) und von höherer Signifikanz ($p < 0,0001$) (Tabelle 3, vgl. Spalten 4 und 5). Wir gehen daher davon aus, dass der störende Effekt von SARS-CoV-2-Infektionen auf die PACVS-Diagnostik sehr gering und vernachlässigbar ist.

Tabelle 3. Auswirkung einer früheren SARS-CoV-2-Infektion auf PACVS-Kandidatenmarker.

	PACVS ± COVID ¹		PACVS ohne COVID vs. post-vacc. CTR ²	
	Mediane Effektgröße ³ (%)	Signifikanz (p) ⁴	Mediane Effektgröße ³ (%)	Signifikanz (p) ⁴
AT1R	+ 12.8	0.01 *	+43	<0.0001****
ETAR	+7.9	0.11		
β2-adr-R	+7.2	0.07		
M3R	+20.3	0.05 *	+44.4	<0.0001****
IL-1-Rb	+6.3	0,08		
α2b-adr-R	+4.8	0.50		
M2R	+9.5	0.06		
MASR	+4.1	0.40		
IL-6	- 1.3	0.33		

¹ panIg-Reaktivität gegen SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein (N = 115 neg, N = 76 pos). ² Sechs Monate nach der zweiten Impfung, SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein-Reaktivität ausgeschlossen (N = 89). ³ Differenz zwischen den Medianen der Gruppen. ⁴p-Werte der Unterschiede zwischen den Gruppen (U-Test), signifikante Unterschiede fett gedruckt.

4. Diskussion

4.1. Wichtigste Ergebnisse

Wir stellen eine Reihe von Beobachtungen vor, die für das Verständnis und die Diagnose von PACVS, einem Dysautonomiesyndrom, das mit der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung assoziiert ist und möglicherweise durch diese ausgelöst wird, von Bedeutung sein könnten [1]:

- Bei gesunden Personen, die nicht von PACVS betroffen sind, wird das Repertoire der Rezeptorantikörper, die an der kardiovaskulären Regulierung und der Immunhomöostase beteiligt sind, nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung langfristig angepasst.
- Die oben genannte Anpassung scheint bei Personen, die nach einer SARS-CoV-2-mRNA-Impfung den klinischen Phänotyp von PACVS aufweisen, abgeschwächt, nicht vorhanden oder sogar umgekehrt zu sein.
- An PACVS erkrankte Personen können anhand der Serumspiegel von IL-6/IL-8 und der Antikörper gegen AT1R und α2b-adr-R von Personen unterschieden werden, die eine SARS-CoV-2-mRNA-Impfung erhalten haben, ohne PACVS zu entwickeln.

4.2. Beschränkungen

- Unsere Studie beschränkt sich auf SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe, für die wir eine geeignete Kontrollkohorte hatten. Ob unsere Ergebnisse auch für chronische Folgeerkrankungen nach anderen Arten von SARS-CoV-2-Impfungen gelten, muss noch untersucht werden.
- Der hier untersuchte klinische PACVS-Phänotyp basiert auf einer langen Liste von Symptomen. Er ist heterogen und umfasst möglicherweise mehr als eine klinische Entität. Außerdem ist die Auswahl der untersuchten PACVS-Fälle durch den Ausschluss von 71 Bewerbern mit potenziell störenden Komorbiditäten oder Medikamenten, die dennoch an PACVS leiden könnten, verzerrt.
- Die PACVS-Kohorte wurde fünf oder mehr Monate nach der Impfung rekrutiert. Von

denselben Personen konnte kein übereinstimmendes Serum aus der Zeit vor der Impfung gewonnen werden. Folglich wurden die Impfung-

Die damit verbundenen serologischen Veränderungen der PACVS-Kohorte konnten nicht intraindividuell bestimmt werden, sondern mussten durch den Vergleich mit einer angepassten Post-Impf-Kontrollkohorte beurteilt werden.

- Die Rezeptor-Antikörper wurden durch IgG-Bindung an die nativen Rezeptoren bestimmt. Wir und andere haben bereits gezeigt, dass solche Antikörper die Rezeptorfunktion auf verschiedene Weise modulieren können [38], aber die funktionellen Eigenschaften der Rezeptorantikörper wurden in dieser Studie nicht direkt untersucht.

4.3. Die physiologische Reaktion der Rezeptor-Antikörper auf die SARS-CoV-2 mRNA-Impfung

Bei Personen, die nicht an PACVS erkrankt waren, blieben nur zwei von 16 getesteten Rezeptor-Antikörperspezies nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung unverändert, während 11 vermindert und drei über einen längeren Zeitraum erhöht waren. Diese robuste und dauerhafte Reaktion war in einer gesunden Kohorte weit verbreitet. Daher handelt es sich wahrscheinlich um eine physiologische Impfreaktion des Rezeptor-Antikörper-Repertoires, die zwei unterschiedliche Merkmale aufweist:

- Herabregulierung eines Clusters von Rezeptor-Antikörpern, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und andere Komponenten der kardiovaskulären Regulation abzielen. Einige dieser Rezeptor-Antikörper sind übrigens häufig bei POTS [20,23,24], ME/CFS [18,22,25], schwerer COVID-19 [28-32], chronischer Herzinsuffizienz [39,40] und Abstoßung von Transplantaten [41] erhöht. Der markanteste Kandidat dieses Clusters ist der AT1R-Antikörper.
- Hochregulierung von zwei Rezeptor-Antikörpern. Von einem dieser Antikörper, dem IL-1-Rb-Antikörper, wird angenommen, dass er eine Rolle bei der Immunhomöostase [35] und bei rheumatischen Erkrankungen [42] spielt. Der andere, der α 2b-adr-R-Antikörper, hat keine offensichtliche Krankheitsassoziation. Der damit anvisierte Rezeptor spielt eine Rolle bei der zentralen Blutdruckanpassung [43].

4.4. Vermutliche pathogene Rolle einer gestörten Anpassung der Rezeptor-Antikörper bei PACVS

Die Rezeptor-Antikörperspiegel im Serum von Personen, die an PACVS erkrankt waren, unterschieden sich vom Zustand nach der Impfung und ähnelten dem Zustand vor der Impfung bei Personen, die nicht an PACVS litten. Somit scheint PACVS mit einer fehlenden oder abgeschwächten physiologischen Anpassung des Rezeptor-Antikörper-Repertoires nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung verbunden zu sein. Diese Schlussfolgerung konnte nicht durch unwiderlegbare Beweise untermauert werden, da von den an PACVS erkrankten Personen *post festum* kein Impf-naives Serum gewonnen werden konnte.

Viele der Rezeptor-Antikörper, die bei den Gesunden herunterreguliert und bei den PACVS-Patienten erhöht waren, wurden zuvor als Krankheitsmarker, Risikofaktoren, Krankheitserreger oder sogar als Therapieziele bei POTS [20,23,24], ME/CFS [18,22,25], schwerem COVID-19 [28-32], chronischer Herzinsuffizienz [39,40], Abstoßung von Transplantaten [41], rheumatischen Erkrankungen [42] und verschiedenen anderen Syndromen und Krankheiten [44] identifiziert. Es ist plausibel anzunehmen, dass die mit der Impfung verbundene Herunterregulierung dieser Rezeptor-Antikörper möglicherweise vor den oben genannten Krankheiten und Syndromen schützt, während ihr Fehlen oder ihre Abschwächung diese zumindest teilweise imitiert. Umgekehrt zielt der bei den PACVS-Personen verminderte IL-1Rb-Antikörper auf einen Rezeptor, der an der Freisetzung von Zytokinen beteiligt ist [35,42]. Die Hochregulierung dieses Antikörpers könnte daher eine Rolle bei der Begrenzung der Entzündungsreaktionen auf die SARS-CoV-2-mRNA-Impfung spielen. Das Fehlen dieses Antikörpers könnte zur Persistenz des IL-6-Anstiegs beitragen, der die PACVS-Kohorte vom normalen Zustand nach der Impfung unterscheidet. Interessanterweise korreliert die PACVS-assoziierte Hochregulierung von IL-6 mit einer noch ausgeprägteren Hochregulierung von IL-8, die auch bei post-COVID-19 ME/CFS beobachtet wurde [33]. Impfungsassoziierte Veränderungen des α 2b-adr-R-Antikörpers und PACVS-assoziierte Veränderungen davon haben unseres Wissens keine Krankheitsrelevanz, obwohl α -adrenerge Rezeptor-Antikörper bei schwerem COVID-19 impliziert wurden [31].

Zusammenfassend geben diese Überlegungen Anlass zu der verlockenden Spekulation, dass PACVS aus der Unfähigkeit resultieren könnte, auf die SARS-CoV-2-mRNA-Impfung mit schützenden Anpassungen des Rezeptor-Antikörper-Repertoires zu reagieren, was zu einer

phänotypischen Nachahmung von Syndromen führt, die mit entsprechenden Aberrationen der Rezeptor-Antikörper assoziiert sind, z. B. POTS, ME/CFS und bestimmte rheumatische Erkrankungen [42]. Es ist anzumerken, dass sich das PACVS, wie es sich bei den hier untersuchten Teilnehmern darstellte, von verschiedenen akuten Autoimmunphänomenen zu unterscheiden scheint, die kasuistisch im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Impfung berichtet wurden [5].

4.5. Die Blutmarkersignatur von PACVS

Unabhängig von der vermuteten pathogenetischen Rolle der Rezeptor-Antikörper bei PACVS ermöglicht eine Kombination von zwei Index-Rezeptor-Antikörpern (AT1R und $\alpha 2b$ -adr-R) in Verbindung mit IL-6 die Unterscheidung von PACVS vom normalen Zustand nach der Impfung mit einer kumulativen Sensitivität und Spezifität von bis zu 90 %. Allerdings wurden Erhöhungen von IL-6 [45], IL-8 [33] und AT1R-Antikörpern [28] auch bei langem COVID-19 und post-COVID-19 ME/CFS beobachtet. Daher sind weitere Studien erforderlich, um herauszufinden, ob die vorgeschlagene Blutmarker-Signatur PACVS in ähnlicher Weise von impfunabhängigen Formen potenziell störender Krankheiten wie langem COVID-19 und ME/CSF unterscheidet, die in dieser Studie ausgeschlossen wurden. Es ist denkbar, dass die Unterscheidungskraft der PACVS-Diagnose durch Hinzufügen weiterer unabhängiger Blutmarker, die in dieser Studie identifiziert wurden, verbessert werden kann, insbesondere durch Antikörper gegen MASR und IL-1-Rb.

5. Schlussfolgerungen

Der Anteil der geimpften Personen, die an PACVS erkranken, ist nicht bekannt. Aktuelle Schätzungen gehen von einer Inzidenz von 0,02% aus, was 40.000 Betroffenen allein in Deutschland entspricht. Diese Patienten werden derzeit aus mehreren Gründen nicht adäquat behandelt: (i) Die Dunkelziffer ist hoch, da die Diagnosekriterien nicht festgelegt sind. Es ist nicht einmal allgemein anerkannt, dass das Syndrom existiert. (ii) Die Zahl der falsch-positiven Fälle ist hoch, da das PACVS verschiedenen Krankheiten und Syndromen ähnelt, die nichts mit der Impfung zu tun haben. Außerdem könnten Folgeerscheinungen unentdeckter SARS-CoV-2-Infektionen fälschlicherweise der SARS-CoV-2-Impfung zugeschrieben werden. Aufgrund dieser Faktoren wird PACVS derzeit nicht oder nur selten als somatische Krankheit diagnostiziert. Stattdessen werden PACVS-Fälle eher als psychosomatisch eingestuft oder als irrelevant oder eingebildet abgetan.

Unsere Studie kann dazu beitragen, diese unbefriedigende Situation in zweierlei Hinsicht zu verbessern: Wir erbringen den Nachweis, dass es sich bei PACVS um eine somatische Erkrankung handelt, indem wir einen klinischen Phänotyp mit spezifischen pathognomonischen Veränderungen serologischer Marker in Verbindung bringen. Dadurch schlagen wir diagnostische Kriterien für eine objektive Unterscheidung von PACVS von dem gesunden Zustand nach der Impfung vor. Diese Kriterien sind möglicherweise nicht spezifisch genug, um PACVS von anderen Krankheiten abzugrenzen oder um PACVS in der klinischen Gesundheitsversorgung zu diagnostizieren. Die vorgeschlagene Labordiagnose kann jedoch als strenges Ausschlusskriterium dienen, so dass sich künftige PACVS-Studien auf die wahrscheinlichen Fälle konzentrieren können.

Es wurde sorgfältig darauf geachtet, mögliche Störfaktoren aus dieser Studie auszuschließen (Abbildung S3). Die Einbeziehung der in Tabelle S2 aufgelisteten Symptome wurde jedoch weniger sorgfältig vorgenommen. Infolgedessen ist der PACVS-Phänotyp, der sich aus der vorliegenden Studie ergibt, heterogen und umfasst wahrscheinlich mehr als eine klinische Entität. Wir glauben, dass ein Ziel zukünftiger Studien darin bestehen sollte, ein klareres und differenzierteres klinisches Bild von PACVS zu zeichnen und die vorgeschlagene Biomarker-Signatur für die Patientenstratifizierung in einer prospektiven Studie zu verwenden.

Ergänzende Materialien: Die folgenden ergänzenden Informationen können heruntergeladen werden unter: www.mdpi.com/xxx/s1, Abbildung S1: Kovarianz der Rezeptor-Antikörper im Serum gesunder Freiwilliger (n = 89); Abbildung S2: ROC-Kurven der Rezeptor-Antikörper zur Unterscheidung von PACVS-Teilnehmern und Kontrollpersonen nach der Impfung; Abbildung S3: Flussdiagramme zur Aufnahme von Studienteilnehmern und Kontrollen; Tabelle S1: Impfhistorie der Teilnehmer; Tabelle S2: Metadaten und Ein-/Ausschlusskriterien der Kontrollen und PACVS-Teilnehmer.

Beiträge der Autoren: Konzeptualisierung, F.B. und J.R.; Methodik, A.S., F.B., J.R.; Validierung, K.J.L., F.B., J.R., S.G.M. und M.P.; formale Analyse, K.J.L., M.P., S.G.M.; Untersuchung, A.S., A.S.K., F.B., J.R.; Ressourcen, F.B., J.R.;

Datenpflege, A.S., J.R., F.B., M.S., H.H., K.S.F., A.K.M., S.B., M.P., S.M.; Schreiben - Erstellung des ursprünglichen Entwurfs,

F.B.; Korrekturlesen und Redaktion, A.S., F.B., J.R., K.S.B., H.H., K.J.L., M.U., M.P., S.G.M.; Visualisierung, A.S., F.B.; Betreuung, F.B., J.R.; Projektverwaltung, A.S.K., K.S.B., F.B., J.R., Finanzierungsbeschaffung, F.B. Alle Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externen Mittel. Die Messung der Rezeptorantikörper wurde von

der Cell Trend GmbH, Luckenwalde, Deutschland, kostenlos zur Verfügung gestellt.

Erklärung des Institutional Review Board: Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummern 2022-1948 und 2020-1259).

Erklärung zur informierten Zustimmung: Von allen an der Studie beteiligten Personen wurde eine informierte Zustimmung eingeholt.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit: Die in dieser Studie präsentierten Daten sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich. Die Daten sind aus Gründen des Datenschutzes für die Studienteilnehmer nicht öffentlich zugänglich.

Danksagungen: Wir danken Alexander Weinstein, Susanne Herrmann, Petra Meirowski und Rosemarie Lott für ihre technische Unterstützung. Für die Unterstützung bei der Online-Erfassung und dem Datenmanagement danken wir Aiman Louah, Sascha Grehl und Michael Hoffkamp.)

Interessenkonflikte: Harald Heidecke und Kai Schulze-Forster sind Miteigentümer und Geschäftsführer von CellTrend, Luckenwalde, Deutschland. Alle Autoren haben keine weiteren Interessenkonflikte zu melden.

Abkürzungen

α 1-adr-R-AB: Alpha-1-Adrenorezeptor-Antikörper α 2a-adr-R-AB: Alpha-2A-Adrenorezeptor-Antikörper α 2b-adr-R-AB: Alpha-2B-Adrenorezeptor-Antikörper α 2c-adr-R-AB: Alpha-2C-Adrenorezeptor-Antikörper ACE-II-AB: Angiotensin-converting enzyme 2-Antikörper AT1R-AB: Angiotensin II Typ 1-Rezeptor-Antikörper β 1-adr-R-AB: Beta-1 adrenerger Rezeptor-Antikörper β 2-adr-R-AB: Beta-2 adrenerger Rezeptor-Antikörper CRP: C-reaktives Protein ETAR-AB: Endothelin-1-Typ-A-Rezeptor-Antikörper IL-1-Rb-AB: Interleukin-1-Rezeptor-Typ-2-Antikörper IL-6/-8: Interleukin 6/8 M1R-AB: Muscarin-Acetylcholin-Rezeptor M1 M2R-AB: Muscarin-Acetylcholin-Rezeptor M2 M3R-AB: Muscarin-Acetylcholin-Rezeptor M3 M4R-AB: Muscarin-Acetylcholin-Rezeptor M4 M5R-AB: Muscarin-Acetylcholin-Rezeptor M5 MASR-AB: MAS 1-Rezeptor Antikörper MCAS: Mastzellaktivierungssyndrom ME/CFS: *Myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom* NAB: PanIg-Reaktivität gegen SARS-CoV-1-Nukleokapsidprotein pBNP: pro-brain natriuretisches Peptid PEM: Unwohlsein nach Anstrengung POTS: Posturales Tachykardie-Syndrom PACVS: Postakutes COVID-19-Impfungssyndrom ROC: Receiver-operator characteristics SAB: PanIg-Reaktivität gegen SARS-CoV-1 Spike-S1-Protein SFN: Small fiber neuropathy

Referenzen

1. Scholkmann, F.; May, C.-A. COVID-19, post-akutes COVID-19-Syndrom (PACS, "long COVID") und Post-COVID-19-Impfsyndrom (PCVS, "post-COVIDvacsyndrom"): Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Pathology - Research and Practice* **2023**, doi:10.1016/j.prp.2023.154497.
2. Almas, T.; Rehman, S.; Mansour, E.; Khedro, T.; Alansari, A.; Malik, J.; Alshareef, N.; Nagarajan, V.R.; Al-Awaideh, A.H.; Alsufyani, R.; et al. Epidemiologie, klinische Auswirkungen und zelluläre Pathogenese von COVID-19 Durch mRNA-Impfung hervorgerufene negative kardiovaskuläre Wirkungen: Ein Überblick über den Stand der Dinge. *Biomed Pharmacother* **2022**, *149*, 112843, doi:10.1016/j.biopha.2022.112843.
3. Finsterer, J. Neurologische Nebenwirkungen von SARS-CoV-2-Impfungen. *Acta Neurol Scand* **2022**, *145*, 5-9, doi:10.1111/ane.13550.
4. Liu, R.; Pan, J.; Zhang, C.; Sun, X. Cardiovascular Complications of COVID-19 Vaccines. *Front Cardiovasc Med* **2022**, *9*, 840929, doi:10.3389/fcvm.2022.840929.
5. Jara, L.J.; Vera-Lastra, O.; Mahroum, N.; Pineda, C.; Shoenfeld, Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin Rheumatol* **2022**, *41*, 1603-1609, doi:10.1007/s10067-022-06149-4.

6. Lim, E.J.; Son, C.G. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* **2020**, *18*, 289, doi:10.1186/s12967-020-02455-0.
7. Carruthers, B.M.; van de Sande, M.I.; De Meirleir, K.L.; Klimas, N.G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A.C.; Speight, N.; Vallings, R.; et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* **2011**, *270*, 327-338, doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
8. Fedorowski, A. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom: klinische Präsentation, Ätiologie und Management. *J Intern Med* **2019**, *285*, 352-366, doi:10.1111/joim.12852.
9. Bair, M.J.; Krebs, E.E. Fibromyalgia. *Ann Intern Med* **2020**, *172*, ITC33-ITC48, doi:10.7326/AITC202003030.
10. Tavee, J.; Zhou, L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* **2009**, *76*, 297-305, doi:10.3949/ccjm.76a.08070.
11. Valent, P.; Hartmann, K.; Bonadonna, P.; Niedozytko, M.; Triggiani, M.; Arock, M.; Brockow, K. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *Int Arch Allergy Immunol* **2022**, *183*, 693-705, doi:10.1159/000524532.
12. Blitshteyn, S.; Brook, J. Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) mit Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern nach humaner Papillomavirus-Impfung. *Immunol Res* **2017**, *65*, 282-284, doi:10.1007/s12026-016-8855-1.
13. Arana, J.; Mba-Jonas, A.; Jankosky, C.; Lewis, P.; Moro, P.L.; Shimabukuro, T.T.; Cano, M. Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *J Adolesc Health* **2017**, *61*, 577-582, doi:10.1016/j.jadohealth.2017.08.004.
14. Martínez-Lavín, M. Hypothesis: Human papillomavirus vaccination syndrome-small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Klinische Rheumatologie* **2015**, *34*, 1165-1169, doi:10.1007/s10067-015-2969-z.
15. Hineno, A.; Ikeda, S.I. A Long-Term Observation on the Possible Adverse Effects in Japanese Adolescent Girls after Human Papillomavirus Vaccination. *Vaccines (Basel)* **2021**, *9*, doi:10.3390/vaccines9080856.
16. Afrin, L.B.; Dempsey, T.T.; Weinstock, L.B. Post-HPV-Vaccination Mast Cell Activation Syndrome: Mögliche impfbedingte Eskalation einer undiagnostizierten vorbestehenden Mastzellerkrankung? *Vaccines (Basel)* **2022**, *10*, doi:10.3390/vaccines10010127.
17. Agmon-Levin, N.; Zafir, Y.; Kivity, S.; Balofsky, A.; Amital, H.; Shoenfeld, Y. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunologic Research* **2014**, *60*, 376-383, doi:10.1007/s12026-014-8604-2.
18. Loebel, M.; Grabowski, P.; Heidecke, H.; Bauer, S.; Hanitsch, L.G.; Wittke, K.; Meisel, C.; Reinke, P.; Volk, H.D.; Fluge, O.; et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behaviour, and Immunity* **2016**, *52*, 32-39, doi:10.1016/j.bbi.2015.09.013.
19. Li, H.; Yu, X.; Liles, C.; Khan, M.; Vanderlinde-Wood, M.; Galloway, A.; Zillner, C.; Benbrook, A.; Reim, S.; Collier, D.; et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* **2014**, *3*, e000755, doi:10.1161/JAHA.113.000755.
20. Li, H.; Zhang, G.; Forsythe, E.; Okamoto, L.E.; Yu, X. Implications of Antimuscarinic Autoantibodies in Postural Tachycardia Syndrome. *J Cardiovasc Transl Res* **2022**, *15*, 438-440, doi:10.1007/s12265-021-10167-z.
21. Kharraziha, I.; Axelsson, J.; Ricci, F.; Di Martino, G.; Persson, M.; Sutton, R.; Fedorowski, A.; Hamrefors, V. Serum Activity Against G Protein-Coupled Receptors and Severity of Orthostatic Symptoms in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Heart Assoc* **2020**, *9*, e015989, doi:10.1161/JAHA.120.015989.
22. Freitag, H.; Szklarski, M.; Lorenz, S.; Sotzny, F.; Bauer, S.; Philippe, A.; Kedor, C.; Grabowski, P.; Lange, T.; Riemekasten, G.; et al. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10163675.
23. Gunning, W.T., 3rd; Kvale, H.; Kramer, P.M.; Karabin, B.L.; Grubb, B.P. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Is Associated With Elevated G-Protein Coupled Receptor Autoantibodies. *J Am Heart Assoc* **2019**, *8*, e013602, doi:10.1161/JAHA.119.013602.
24. Gunning, W.T., 3rd; Stepkowski, S.M.; Kramer, P.M.; Karabin, B.L.; Grubb, B.P. Inflammatory Biomarkers in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome with Elevated G-Protein-Coupled Receptor Autoantibodies. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10040623.
25. Szklarski, M.; Freitag, H.; Lorenz, S.; Becker, S.C.; Sotzny, F.; Bauer, S.; Hartwig, J.; Heidecke, H.; Wittke, K.; Kedor, C.; et al. Delineating the Association Between Soluble CD26 and Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors, Immunological and Cardiovascular Parameters Identifies Distinct Patterns in Post-Infectious vs. Non-Infection-Triggered Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol* **2021**, *12*, 644548, doi:10.3389/fimmu.2021.644548.
26. Scheibenbogen, C.; Loebel, M.; Freitag, H.; Krüger, A.; Bauer, S.; Antelmann, M.; Doehner, W.; Scherbakov, N.; Heidecke, H.; Reinke, P.; et al. Immunoadsorption to remove ss2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One* **2018**, *13*, e0193672, doi:10.1371/journal.pone.0193672.

27. Scheibenbogen, C.; Sotzny, F.; Hartwig, J.; Bauer, S.; Freitag, H.; Wittke, K.; Doeber, W.; Scherbakov, N.; Loebel, M.; Grabowski, P. Tolerability and Efficacy of s.c. IgG Self-Treatment in ME/CFS Patients with IgG/IgG Subclass Deficiency: Eine Proof-of-Concept-Studie. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10112420.
28. Rodriguez-Perez, A.I.; Labandeira, C.M.; Pedrosa, M.A.; Valenzuela, R.; Suarez-Quintanilla, J.A.; Cortes-Ayaso, M.; Mayan-Conesa, P.; Labandeira-Garcia, J.L. Autoantikörper gegen ACE2 und Angiotensin-Typ-1-Rezeptoren erhöhen den Schweregrad von COVID-19. *J Autoimmun* **2021**, *122*, 102683, doi:10.1016/j.jaut.2021.102683.
29. Miedema, J.; Schreurs, M.; van der Sar-van der Brugge, S.; Paats, M.; Baart, S.; Bakker, M.; Hoek, R.; Dik, W.A.; Endeman, H.; Van Der Velden, V.; et al. Antibodies Against Angiotensin II Receptor Type 1 and Endothelin A Receptor Are Associated With an Unfavourable COVID19 Disease Course. *Front Immunol* **2021**, *12*, 684142, doi:10.3389/fimmu.2021.684142.
30. Jiang, Y.; Duffy, F.; Hadlock, J.; Raappana, A.; Styrchak, S.; Beck, I.; Mast, F.D.; Miller, L.R.; Chour, W.; Houck, J.; et al. Angiotensin II receptor I auto-antibodies following SARS-CoV-2 infection. *PLoS One* **2021**, *16*, e0259902, doi:10.1371/journal.pone.0259902.
31. Cabral-Marques, O.; Halpert, G.; Schimke, L.F.; Ostrinski, Y.; Vojdani, A.; Baiocchi, G.C.; Freire, P.P.; Filgueiras, I.S.; Zyskind, I.; Lattin, M.T.; et al. Autoantikörper, die auf GPCRs und RAS-verwandte Moleküle abzielen, assoziieren mit dem Schweregrad von COVID-19. *Nat Commun* **2022**, *13*, 1220, doi:10.1038/s41467-022-28905-5.
32. Wallukat, G.; Hohberger, B.; Wenzel, K.; Furst, J.; Schulze-Rothe, S.; Wallukat, A.; Honicke, A.S.; Muller, J. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* **2021**, *4*, 100100, doi:10.1016/j.jtauto.2021.100100.
33. Kedor, C.; Freitag, H.; Meyer-Arndt, L.; Wittke, K.; Hanitsch, L.G.; Zoller, T.; Steinbeis, F.; Haffke, M.; Rudolf, G.; Heidecker, B.; et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun* **2022**, *13*, 5104, doi:10.1038/s41467-022-32507-6.
34. Bornstein, S.R.; Voit-Bak, K.; Spende, T.; Rodionov, R.N.; Gainetdinov, R.R.; Tselmin, S.; Kanczkowski, W.; Muller, G.M.; Achleitner, M.; Wang, J.; et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry* **2021**, doi:10.1038/s41380-021-01148-4.
35. Cabral-Marques, O.; Marques, A.; Giil, L.M.; De Vito, R.; Rademacher, J.; Gunther, J.; Lange, T.; Humrich, J.Y.; Klapa, S.; Schinke, S.; et al. GPCR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis. *Nat Commun* **2018**, *9*, 5224, doi:10.1038/s41467-018-07598-9.
36. Davis, H.E.; Assaf, G.S.; McCorkell, L.; Wei, H.; Low, R.J.; Redem, Y.; Redfield, S.; Austin, J.P.; Akrami, A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* **2021**, *38*, 101019, doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019.
37. Kuechler, A.S.; Weinhold, S.; Boege, F.; Adams, O.; Muller, L.; Babor, F.; Bennstein, S.B.; Pham, T.U.; Hejazi, M.; Reusing, S.B.; et al. A Diagnostic Strategy for Gauging Individual Humoral Ex Vivo Immune Responsiveness Following COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)* **2022**, *10*, doi:10.3390/vaccines10071044.
38. Bornholz, B.; Weidtkamp-Peters, S.; Schmitmeier, S.; Seidel, C.A.; Herda, L.R.; Felix, S.B.; Lemoine, H.; Hescheler, J.; Nguemo, F.; Schafer, C.; et al. Impact of human autoantibodies on beta1-adrenergic receptor conformation, activity, and internalization. *Cardiovascular research* **2013**, *97*, 472-480, doi:10.1093/cvr/cvs350.
39. Boivin-Jahns, V.; Jahns, R. GPCR-autoantibodies in chronic heart failure. *Front Biosci (Landmark Ed)* **2018**, *23*, 2065-2081.
40. Wallukat, G.; Schimke, I. Agonistic autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors and their relationship to cardiovascular diseases. *Semin Immunopathol* **2014**, *36*, 351-363, doi:10.1007/s00281-014-0425-9.
41. Dragun, D.; Muller, D.N.; Brasen, J.H.; Fritsche, L.; Nieminen-Kelha, M.; Dechend, R.; Kintscher, U.; Rudolph, B.; Hoebeke, J.; Eckert, D.; et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal- allograft rejection. *N Engl J Med* **2005**, *352*, 558-569, doi:10.1056/NEJMoa035717.
42. Cabral-Marques, O.; Riemekasten, G. Functional autoantibodies targeting G protein-coupled receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* **2017**, *13*, 648-656, doi:10.1038/nrrheum.2017.134.
43. Kable, J.W.; Murrin, L.C.; Bylund, D.B. In vivo Genmodifikation klärt subtypspezifische Funktionen von α 2-adrenerge Rezeptoren. *Zeitschrift für Pharmakologie und experimentelle Therapie* **2000**, *293*, 1-7.
44. Meyer, C.; Heidecke, H. Antibodies Against GPCR. *Front Biosci (Landmark Ed)* **2018**, *23*, 2177-2194.
45. Yin, J.X.; Agbana, Y.L.; Sun, Z.S.; Fei, S.W.; Zhao, H.Q.; Zhou, X.N.; Chen, J.H.; Kassegne, K. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* **2023**, *12*, 43, doi:10.1186/s40249-023-01086-z.

Haftungsausschluss/Hinweis des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die des/der jeweiligen Autors/Autoren und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder dem/den Herausgeber(n). MDPI und/oder der/die Herausgeber lehnen jede Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die im Inhalt Bezug genommen wird.

Tabelle S1: Impfgeschichte der Teilnehmer

	N
mRNA-Impfung vor Beginn des PACVS	
Moderna (SpikeVax)	32
BioNTech (Komirnatie)	159
Impfzyklen vor Beginn des PACVS	
1 Zyklus	47
2 Zyklen	96
3 Zyklen	48
Impfschema vor Beginn des PACVS	
1x BioNTech	41
2x BioNTech	72
3x BioNTech	27
1x Moderna	6
2x Moderna	11
3x Moderna	6
Moderna/ BioNTech	1
2x BioNTech/ Moderna	8
2x Moderna/ BioNTech	2
Astra-Zeneca/BioNTech	7
Astra-Zeneca/ Moderna	1
Astra-Zeneca/ 2x BioNTech	5
Janssen/ BioNTech	3
Janssen/ Moderna	1

Tabelle S2: Metadaten und Ein-/Ausschlusskriterien der Kontroll- und PACVS-Probanden

Kontrolliert Inklusion: Ausschluss:	N = 89 , Geschlecht: 71 weiblich, 18 männlich (p<0,001) Alter (Jahre, Bereich/Mittelwert/Median): 21 - 64, 39/49 (p<0.0001) Erste Doppelimpfung mit Spikevax (Moderna), im Abstand von sechs Wochen Überwachungszeitraum: sechs Monate nach der zweiten Impfung Spende einer Serumprobe 48 Stunden vor der ersten und 6 Monate nach der zweiten Impfung Neu aufgetretene Krankheitssymptome während des Überwachungszeitraums: - Immunologische/ rheumatologische Störungen (Myalgie, RBV-Reaktivierung, Entzündung, Arthritis) - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Druckkrise, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Sinustachykardie, Ischämie) - Neurologische Störung (kognitive Beeinträchtigung, periphere Nervenfunktionsstörung, Muskelflähmmern oder Parese) - Andere Krankheiten oder Gesundheitszustände mit beruflicher Beeinträchtigung Erhöhte Labormarker im Serum nach der Impfung: - IL-6 > 7 pg/ml, CRP > 0,5 mg/dl, pBNP > 125 pg/ml, TpT > 11 ng/ml, IgG < 700, >1600 mg/dL - SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antikörper, die auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion hinweisen
Teilnehmer. Inklusion: Ausschluss:	N = 191, Geschlecht: 159 Frauen, 32 Männer (p<0,001) Alter (Jahre, Spanne, Mittelwert/Mittelwert): 18 - 66, 40/39 Jahre (p<0,0001) Entwicklung von Symptomen oder Krankheit nach SARS-CoV-2-Impfung mit mRNA-Impfstoff (Moderna oder Pfizer/BioNTech) Festgestellte oder vermutete Diagnose des Syndroms oder ≥3 Symptome davon¹ Beginn der Symptome ≥ 1 Woche nach der ersten und/oder ≤ 4 Wochen nach der letzten Impfung Anhaltende Symptome für ≥ 5 Monate Vervollständigung der Online-Abfrage Spende einer Serumprobe ≥ 5 Monate nach Auftreten der Symptome Krankheiten/Syndrome (nur einbezogen, wenn sie nach der SARS-CoV-2-Impfung aufgetreten sind/diagnostiziert wurden¹): - Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) - Post-Covid-19/langes Covid-19-Syndrom bei Fehlen einer SARS-CoV-2-Infektion - Post-Impf-Syndrom - Posturales Tachykardie-Syndrom (POTS) - Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) - Fibromyalgie/chronisches Schmerzsyndrom - Peri-/Myokarditis - Thrombose - Kleinfaserige Neuropathie (SFN) - Bellsche Lähmung - Guillain-Barré-Syndrom (GBS) - Impfstoff-induzierte Hyperinflammation - Andere unerwünschte Impfreaktionen, einschließlich Herpes zoster Eingeschlossene Symptome (≥3): - Immunologische/rheumatologische Erkrankungen (z. B. Myalgien, Gelenkschmerzen, geschwollene/schmerzhafte Lymphknoten) - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. orthostatische Intoleranz, Herzrhythmusstörungen, Sinustachykardie, Herzklopfen) - Neurologische Störungen (z. B. kognitive Beeinträchtigungen, Funktionsstörungen der peripheren Nerven, sensomotorische Paresen) - Andere Konsenssymptome von ME/CSF [7] Potenziell störende chronische Medikamente vor und nach der Impfung - antipsychotisch, antidepressiv - immunosuppressiv, proliferationshemmend, entzündungshemmend - Antibiotikum - immunmodulatorische Behandlung nach der Impfung Potenziell störender Gesundheitszustand vor der Impfung - immunologische Erkrankungen (z. B. Post-COVID, Long-COVID, rheumatische Erkrankungen) - Erkrankungen des Bewegungsapparats (z. B. ME/CFS, Fibromyalgie, komplexes regionales Schmerzsyndrom) - neurologische Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Störungen, GBS, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD), Polyneuropathie anderen Ursprungs als CIPD) - Psychiatrische Störung (z. B. Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, Zwangsstörung) - Bösartige Erkrankungen, Transplantationen Symptome nach anderen Impfungen (einschl. nicht-mRNA SARS-CoV-2-Impfung)

¹durch einen Arzt im Krankenhaus oder in einer Allgemeinpraxis

Datenergänzung zu Semmler et al: Chronische Müdigkeit nach COVID-19-Impfung

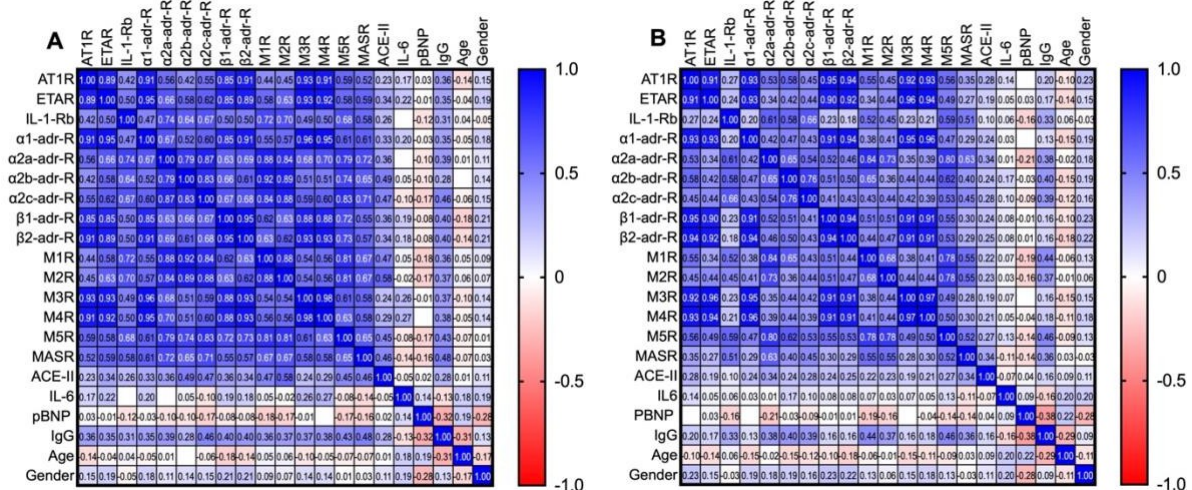


Abbildung S1. Kovarianz der Rezeptor-Antikörper im Serum gesunder Probanden (n=89): Alter, Geschlecht und Serumwerte bestimmt 48 h vor der ersten (A) und 6 Monate nach der zweiten (B) SARS-CoV-2-Impfung (Spikevax, Moderna). Numerische Werte: Spearmans's R, Werte $\geq 0,7$ gelten als signifikant ($p < 0,0001$).

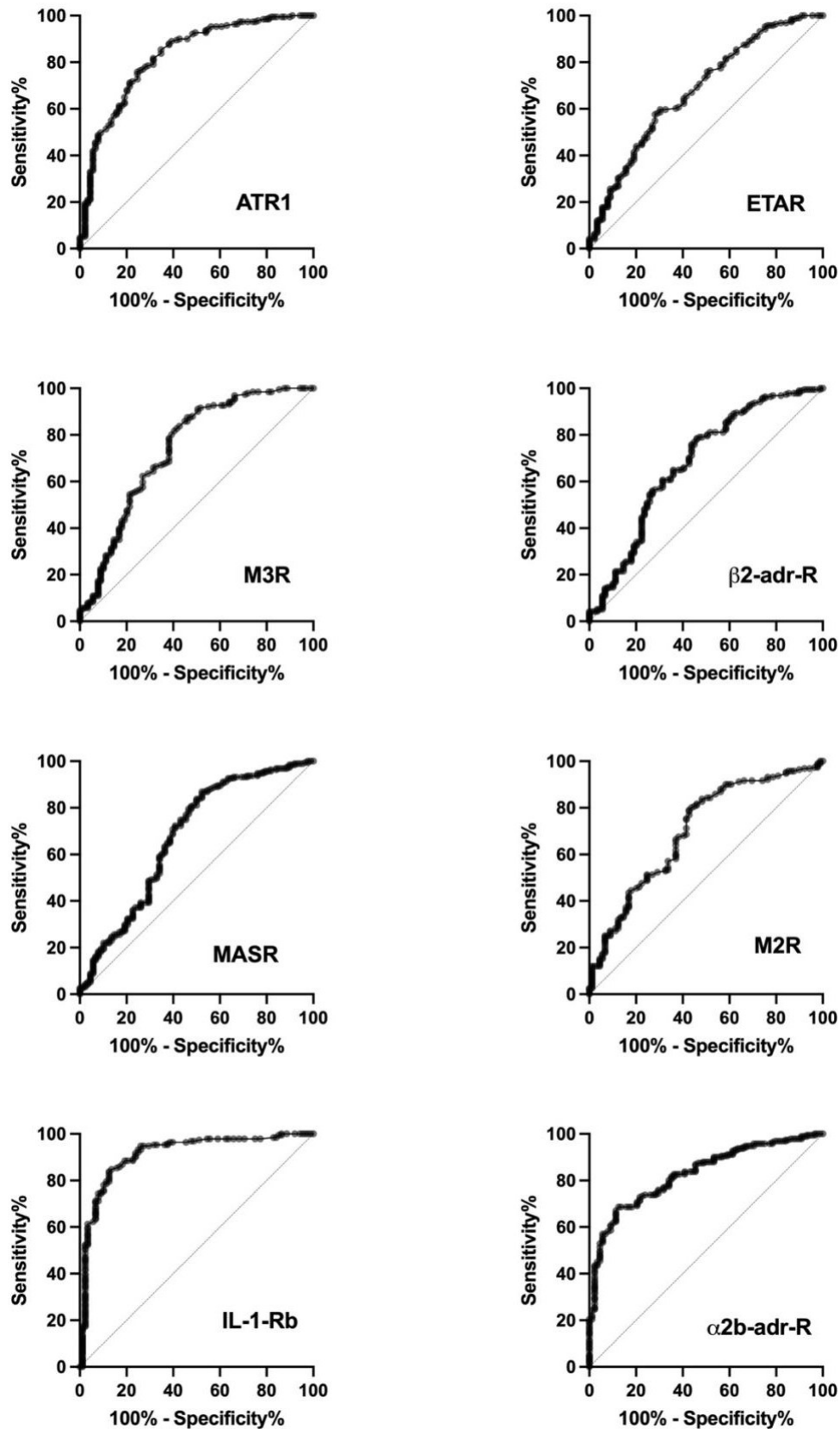


Abbildung S2. ROC-Kurven der Rezeptor-Antikorper zur Unterscheidung von PACVS-Patienten und Kontrollpersonen nach der Impfung

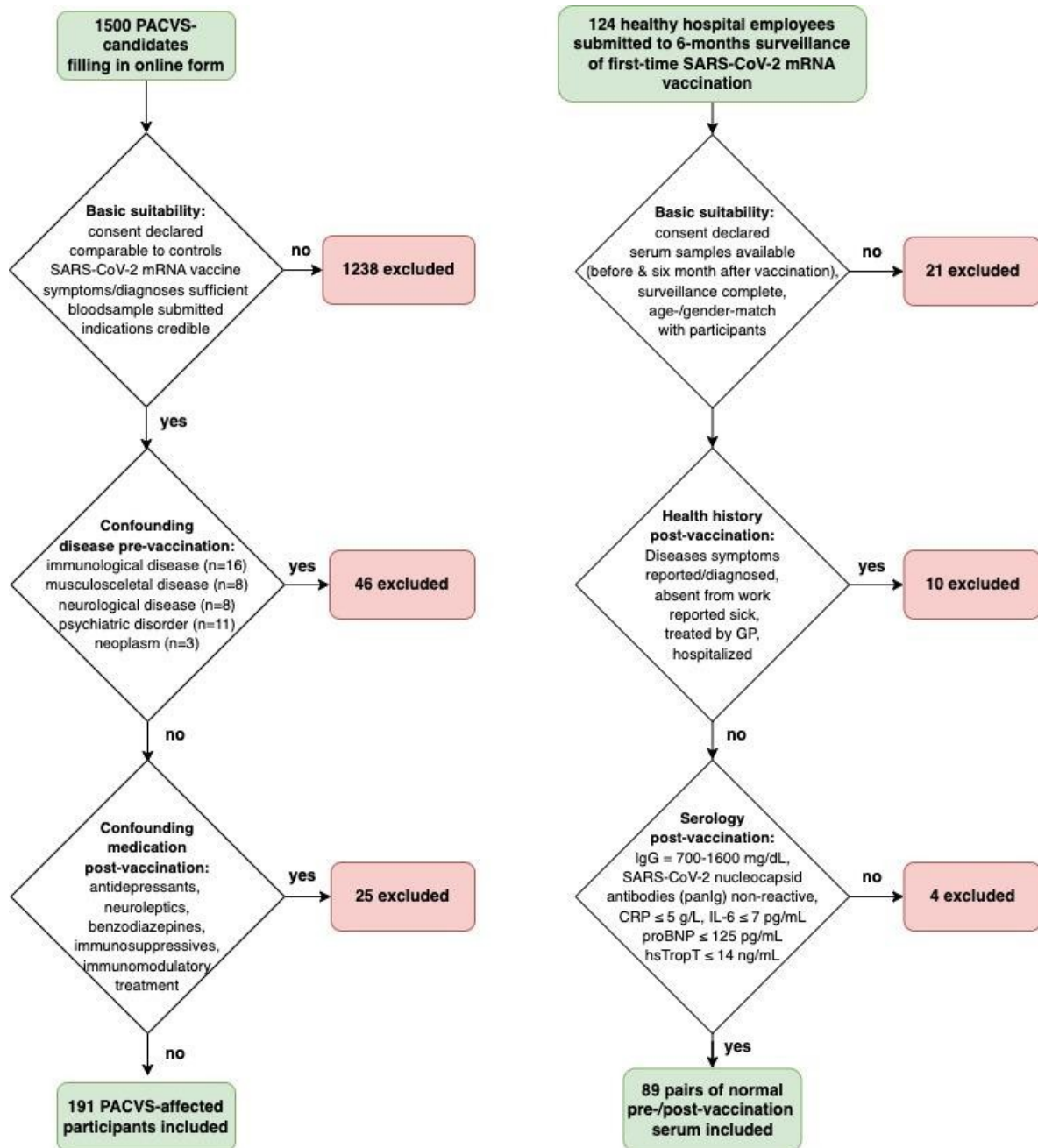


Abbildung S3. Flussdiagramme zur Aufnahme von Studienteilnehmern (links) und Kontrollen (rechts). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Suppl. Tab. 1. Serologische Überwachung gesunder Krankenhausangestellter, die als Quelle für Kontrollen verwendet wurden, wie in [37] beschrieben