

Schlafmedizinisch interdisziplinäre Gutachten am Beispiel von Post-Covid

11. Fortbildungskurs SIM
Donnerstag; 17. November 2022



Prof Dr. Ramin Khatami, Leiter KompetenzZentrum, Klinik Barmelweid

Agenda

Definition

Prävalenz und Problemstellung

Neurologische Grundlagen für POST COVID Syndrom

Abgrenzung Hypersomnie und Müdigkeit

Gutachterliche Aspekte

Definition Post-COVID-19: WHO (Version 6.10.21)

Wahrscheinliche oder bestätigte SARS-CoV2 Infektion

meist 3 Monate nach Ausbruch der COVID-19 Erkrankung

Dauer mind. 2 Monate

Versicherungsmedizin Beschwerdepersistenz > 12 Wo

Häufigste Symptome: Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Kognitive Funktionsstörungen, andere...

Keine Mindestanzahl von Symptomen

Können die Akutkrankheit überdauern, neu nach anfänglicher Genese von akuter COVID-19,

Im Krankheitsverlauf fluktuierend oder im Krankheitsverlauf zurückkehrend

Nicht durch andere Erkrankung erklärt

EPILOC (Epidemiology of Long Covid)

Ziele:

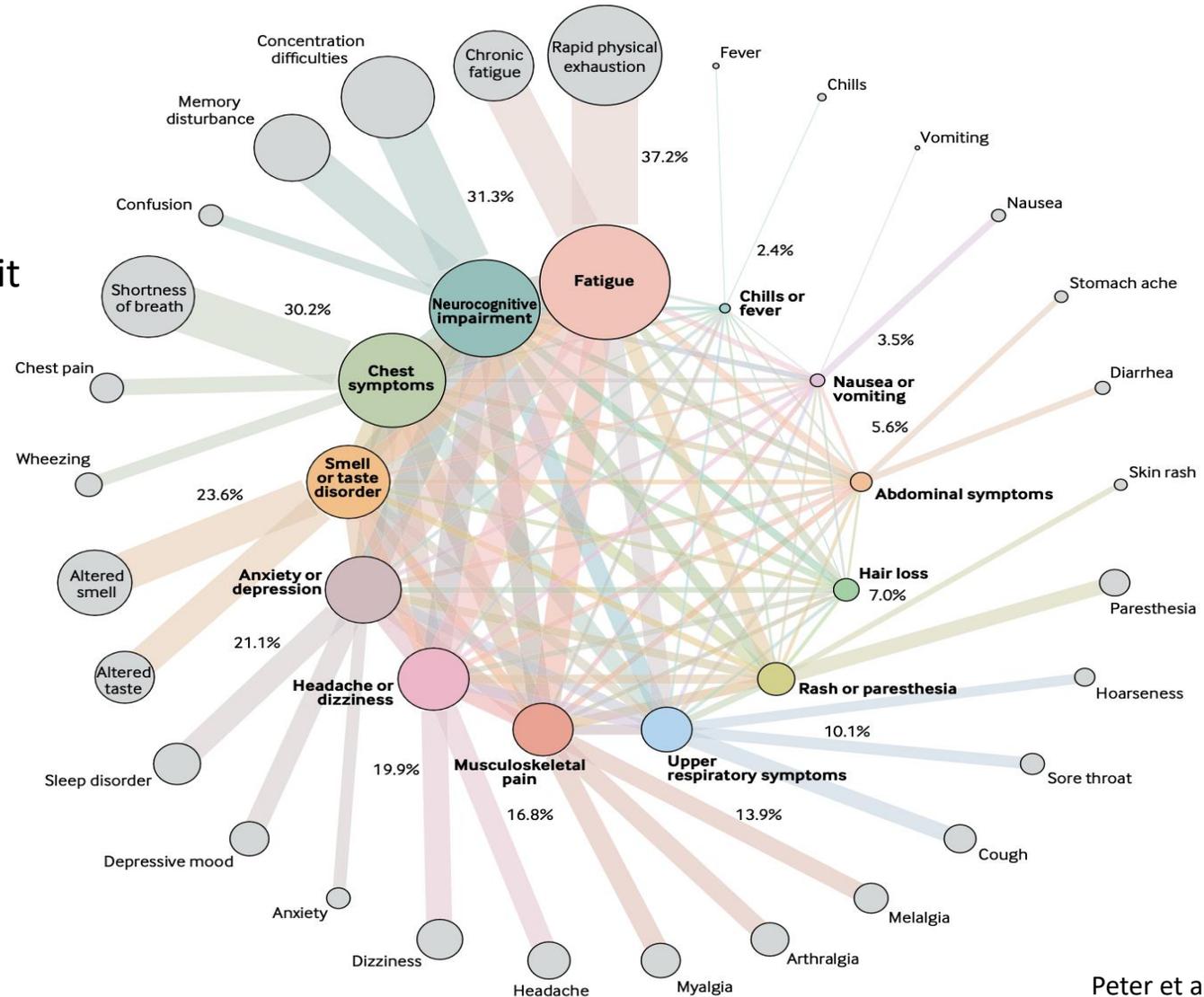
- Prävalenz der Symptom Cluster 6-12 Monate nach SARS-CoV-2 Infektion
- Assoziation von Symptom Cluster, generelle Gesundheit und Arbeitsfähigkeit

Population von 2.7 Millionen

N= total 50`457 bestätigte SARS-CoV-2
N=12`053 responder rate 24%

Zeitintervall: 8.5 (SD 1.6) Monate

77% benötigen keine medizinische Hilfe
19% ambulante Therapie
4% hospitalisiert



EPILOC (Epidemiology of Long Covid)

vollständig erholt: 89.5%

Eingeschränkt 11.5%

CI 11.2 - 11.7%

Arbeitsunfähig 10.7%

CI 10.4 - 11.0%

Züricher Kohorte (n=1500):

nach 6 M: 25%, nach 12 M: 16%

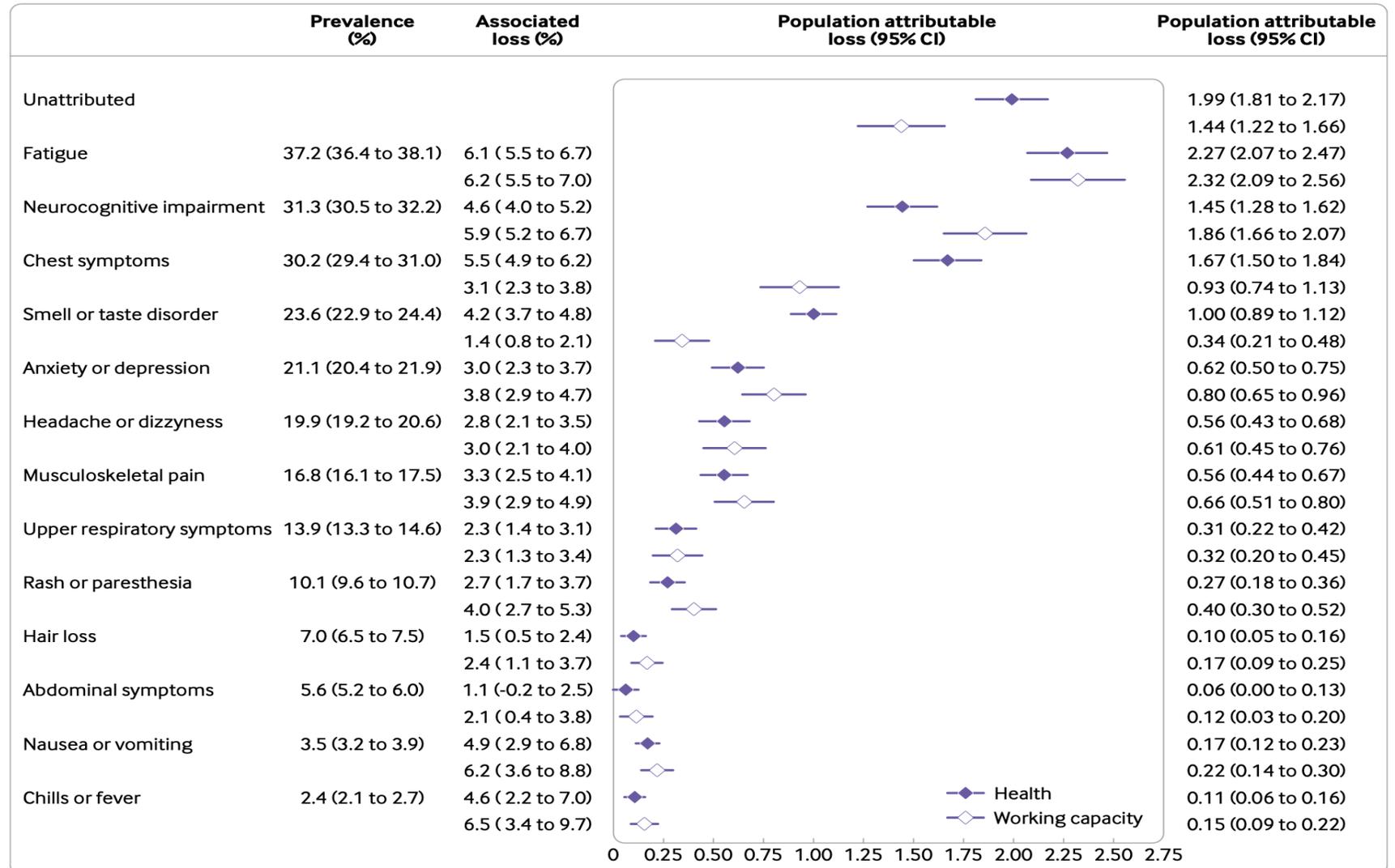
IV Anmeldungen 2021 Schweiz

2.3% (1775 Fälle)

Patientenvereinigung Long

COVID Schweiz (n=200)

60% Taggeld, 60% IV Anmeldung

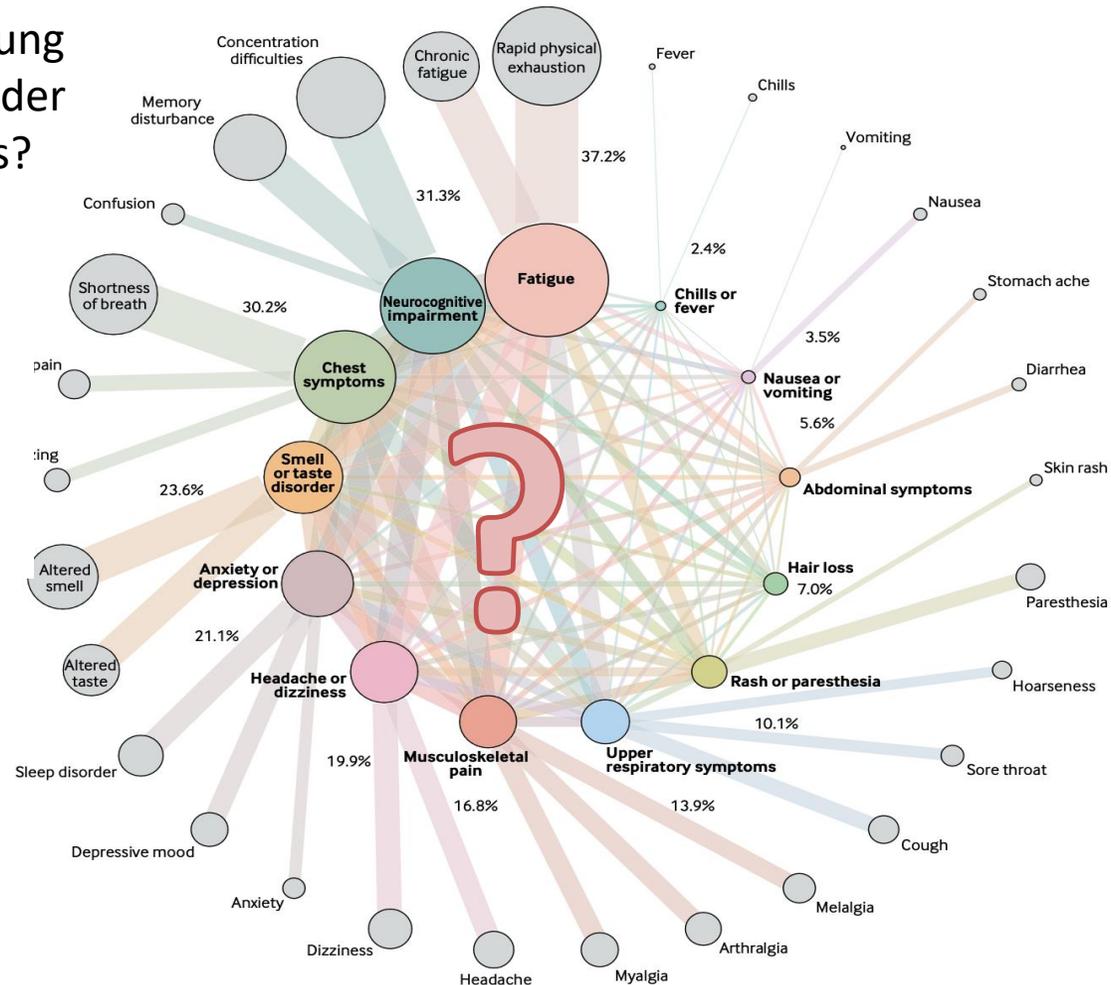


Problemformulierung - Problembewusstsein

Fatigue + kognitive Beeinträchtigung
direkte durch das Virus bedingt oder
eine Folge des gestörten Schlafs?

Post Covid Syndrom = myalgic
encephalomyelitis/chronic fatigue
syndrome (ME/CFS)?

Sind die Schlafstörungen
(21%) direkt/indirekte Folge
der COVID Erkrankung?

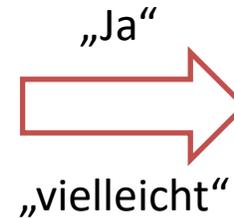


Problemformulierung - Problembewusstsein

Fatigue + kognitive Beeinträchtigung
direkte durch das Virus bedingt oder
eine Folge des gestörten Schlafs?

Post Covid Syndrom = myalgic
encephalomyelitis/chronic fatigue
syndrome (ME/CFS)?

Sind die Schlafstörungen
(21%) direkt/indirekte Folge
der COVID Erkrankung?



Narkolepsie (0.1%), RLS/PLMS
(9%), Hypersomnie (2%), OSAS
(9-21%), Insomnie (11-20%)
etc...

Sind POST-COVID Symptome neurologisch bedingt?

4.1%

Xiong et al., 2020

57.4%

Romero-Sanchez et al., 2020

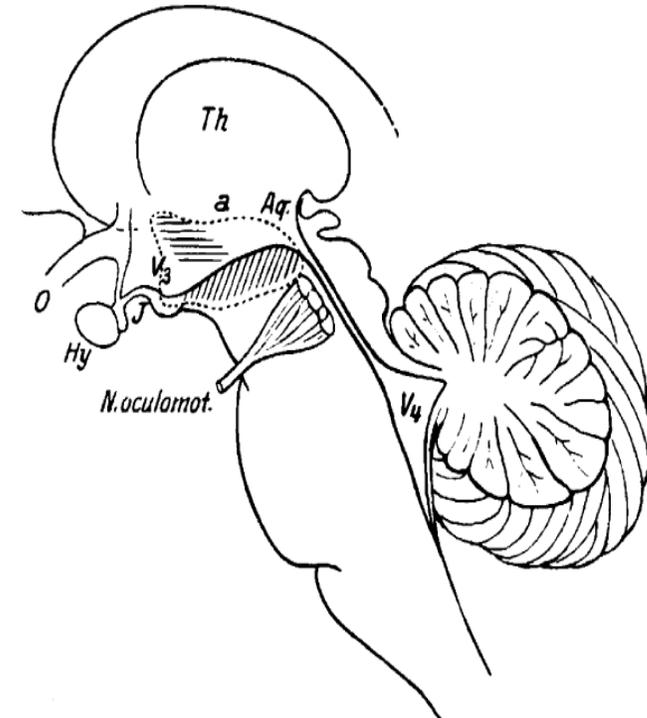
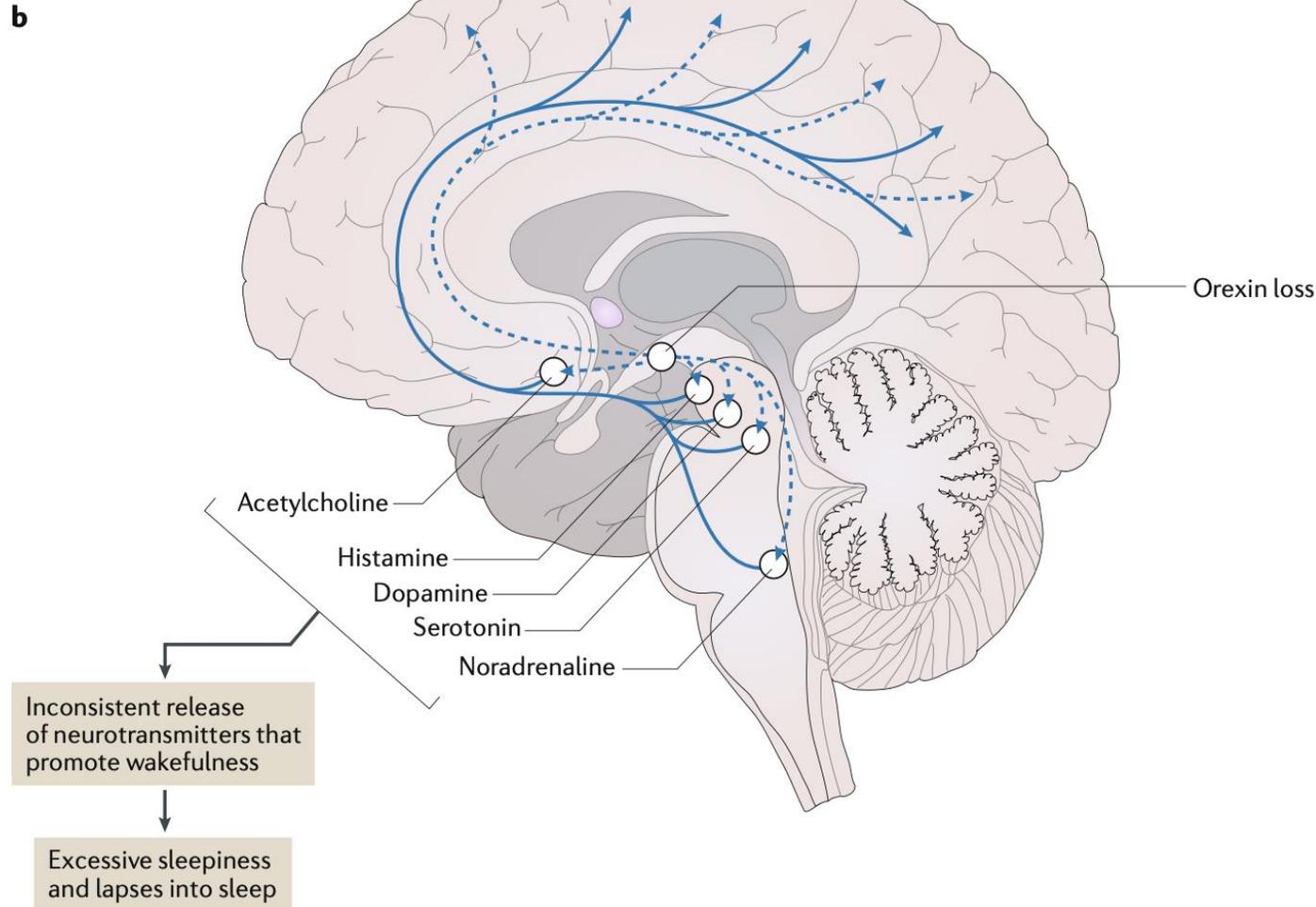
84%

in COVID-19 with acute (ARDS)
(Helms et al., 2020)

Mögliche Mechanismen

- 1) Unspezifische Komplikationen einer systematischen Erkrankung (z.B. mangelnde Oxygenierung, Sepsis, etc)
- 2) direkt virale Schädigung des Nervensystems aufgrund eines Neurotropismus von SARS-CoV-2
- 3) indirekt Schädigung des Nervensystems durch Infektions-getriggerte exzessiven Immunaktivierung
- 4) vaskuläre Schädigung, Koagulopathie

Schädigt SARS-CoV2 direkt Schlaf-Wach Zentren im Gehirn?

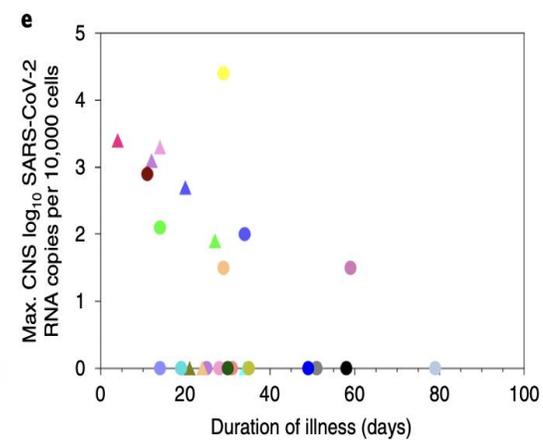
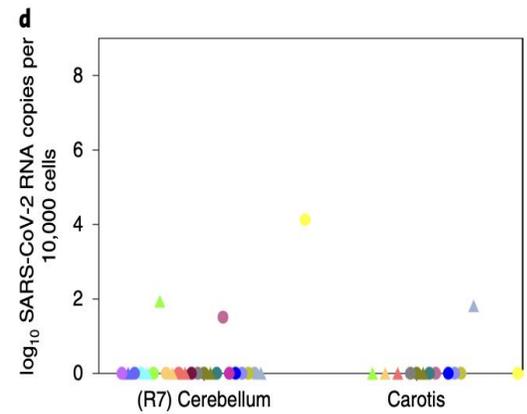
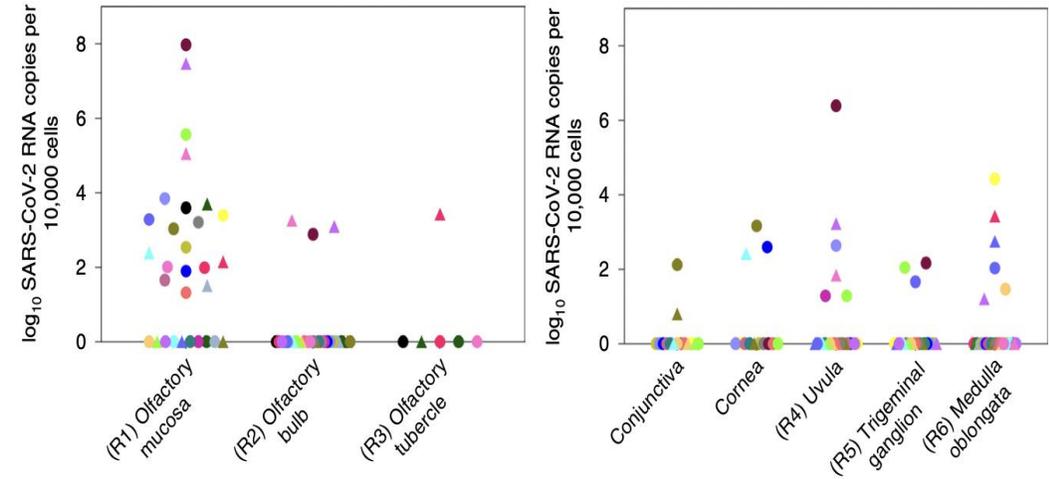
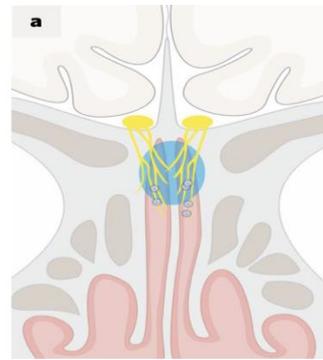
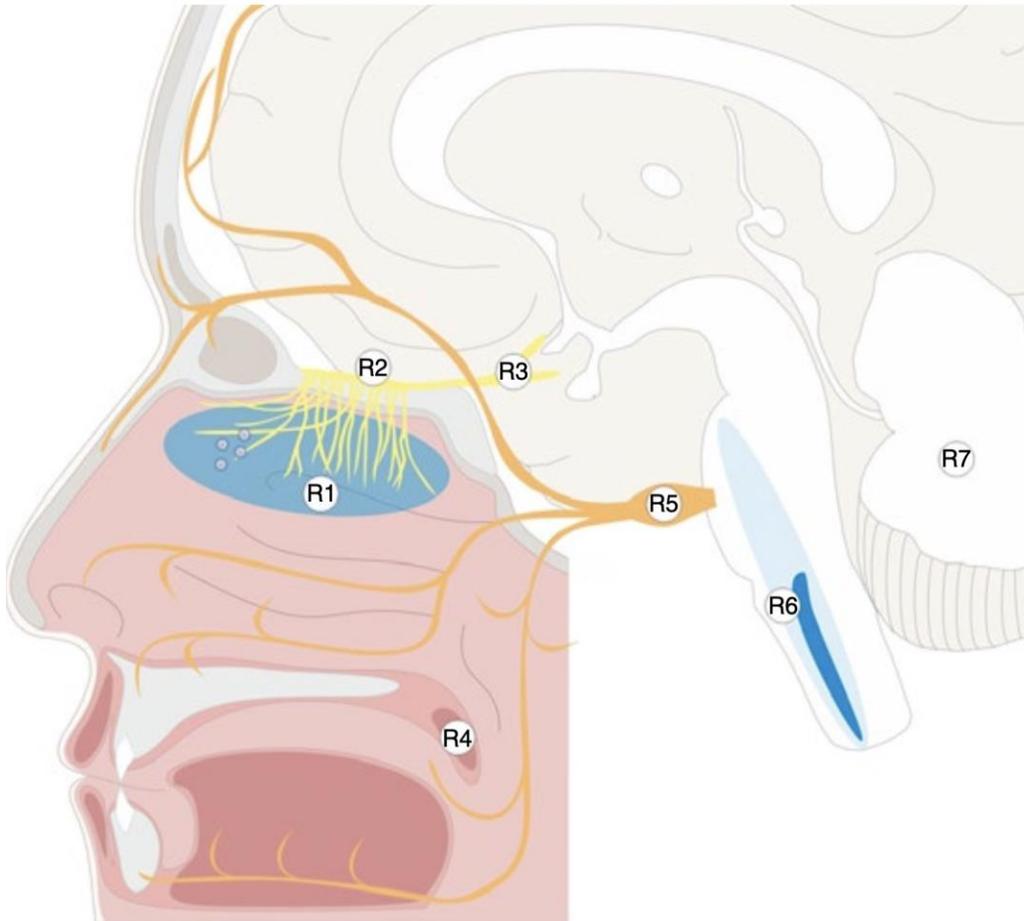


Spanische Grippe: Influenza A (H1N1)

500 Mio Infizierte (Weltbevölkerung 1.8 Mia)

27-50 Mio Tote (20-40 Jährige)

Evidence of SARS-CoV-2 Neurotropism?

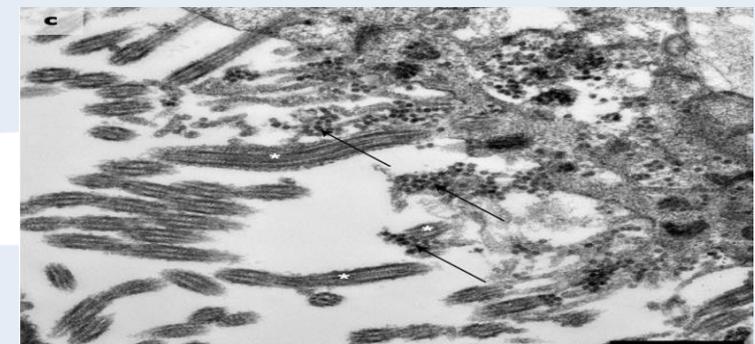
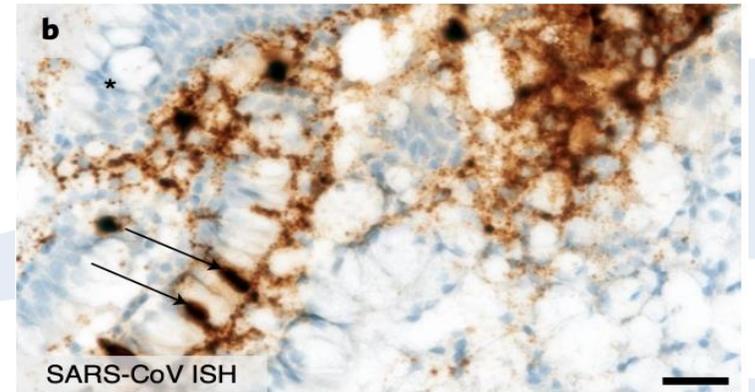
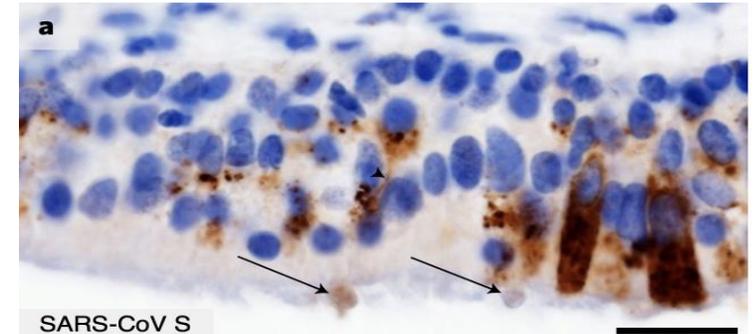


- P1 P2 P3 P4 P5
- P6 P7 P8 P9 P10
- P11 P12 P13 P14 P15
- P16 P17 P18 P19 P20
- P21 P22 P23 P24 P25
- P26 P28 P29 P30 P31
- P32 P33

SARS-CoV-2 neurotropism?

Meinhardt 2021 Nature Neurosci

Khan & Gomes, J. Neuropathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *eLife* 9, e59136 (2020)



	P3	P5	P6	P9	P10	P11	P15	P20	P23	P29	P30	P31	P32	P33
PCR	OM positive / CNS positive	OM/CNS negative	OM/CNS negative	OM positive / CNS positive										
IHC	NA	NA	OM/CNS negative	NA	NA	NA	OM positive / CNS positive	OM positive / CNS positive	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ISH	NA	NA	OM/CNS negative	OM positive / CNS positive	NA	NA	OM positive / CNS positive	OM positive / CNS positive	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	OM positive / CNS positive	NA						

 OM positive
  CNS positive
  OM/CNS negative
  OM/CNS Not available

IHC=immunohistochemistry, ISH =in situ hybridisation, EM = electromicroscopy

SARS-CoV-2 neurotropism?

Matschke Lancet Neurology 2020

N=41 died



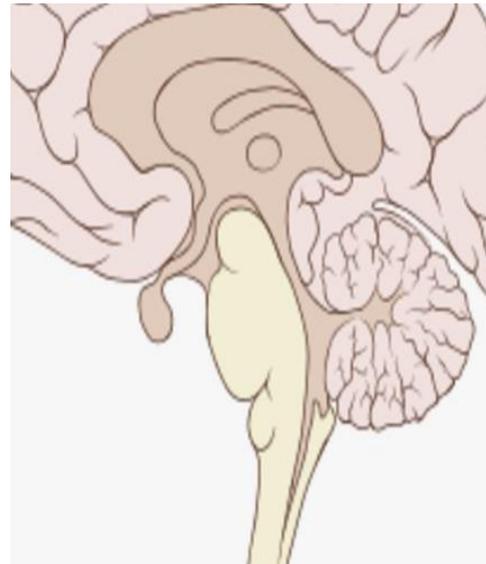
March 13 -April 24,
2020



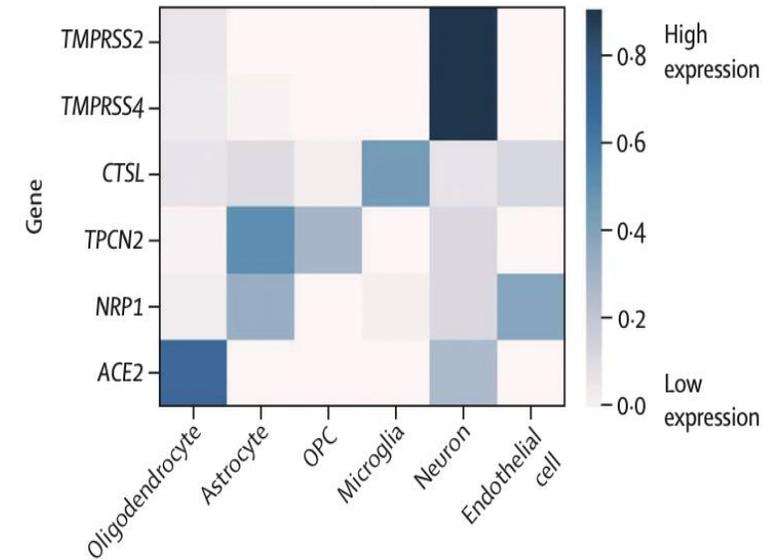
activated astrocytes,
microglia,
cytotoxic T lymphocytes



qRT-PCR
immunohistochemistry

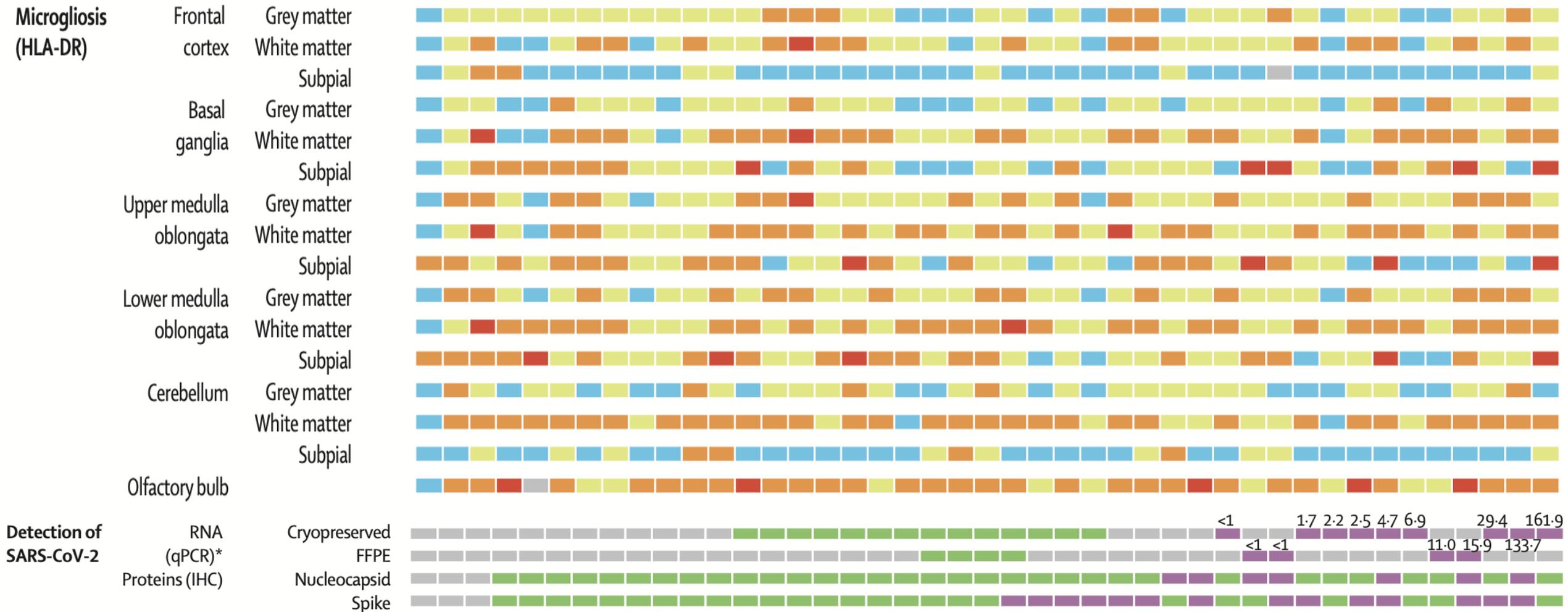


olfactory bulb, basal ganglia,
brainstem, and cerebellum



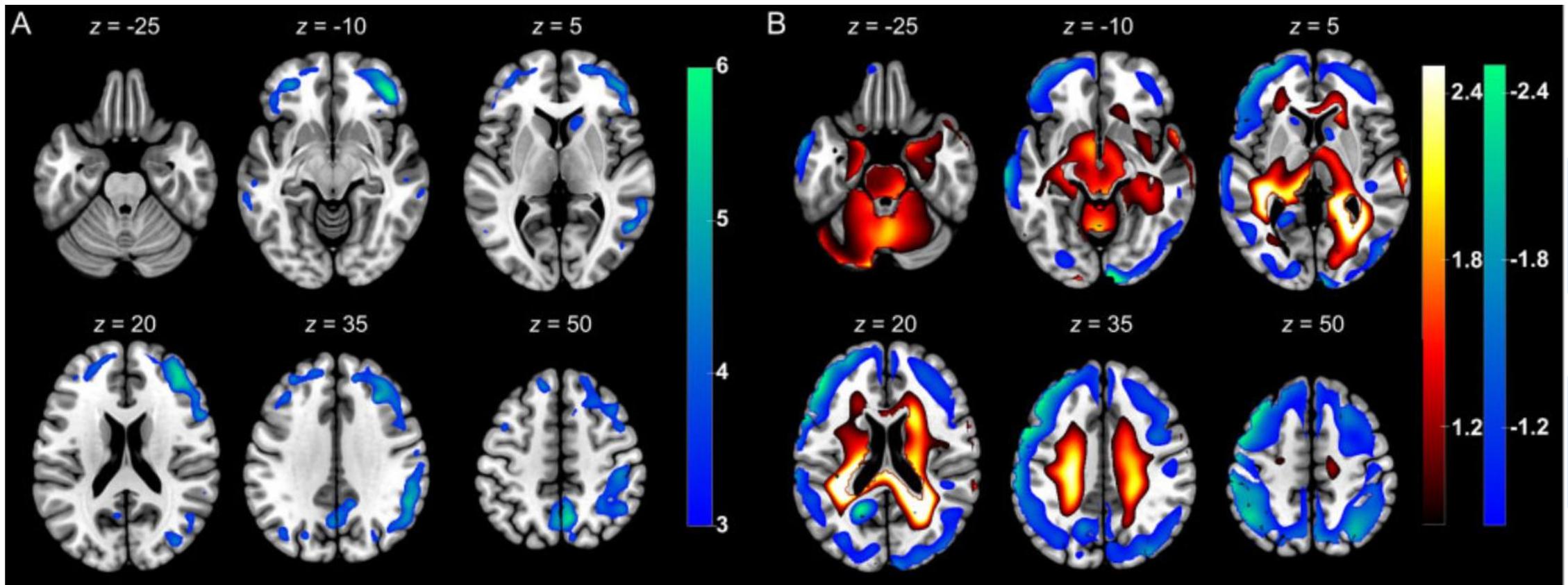
SARS-CoV-2 neurotropism? Neuropathologie

50% der Proben RNA SarsCoV2 (MO)



PET/vb-MRT: Fronto-pariental hypometabolismus

n=29 subacute stage; MOCA auffällig 69% (18/26), n=1 died: autopsy confirmed micorgila activation



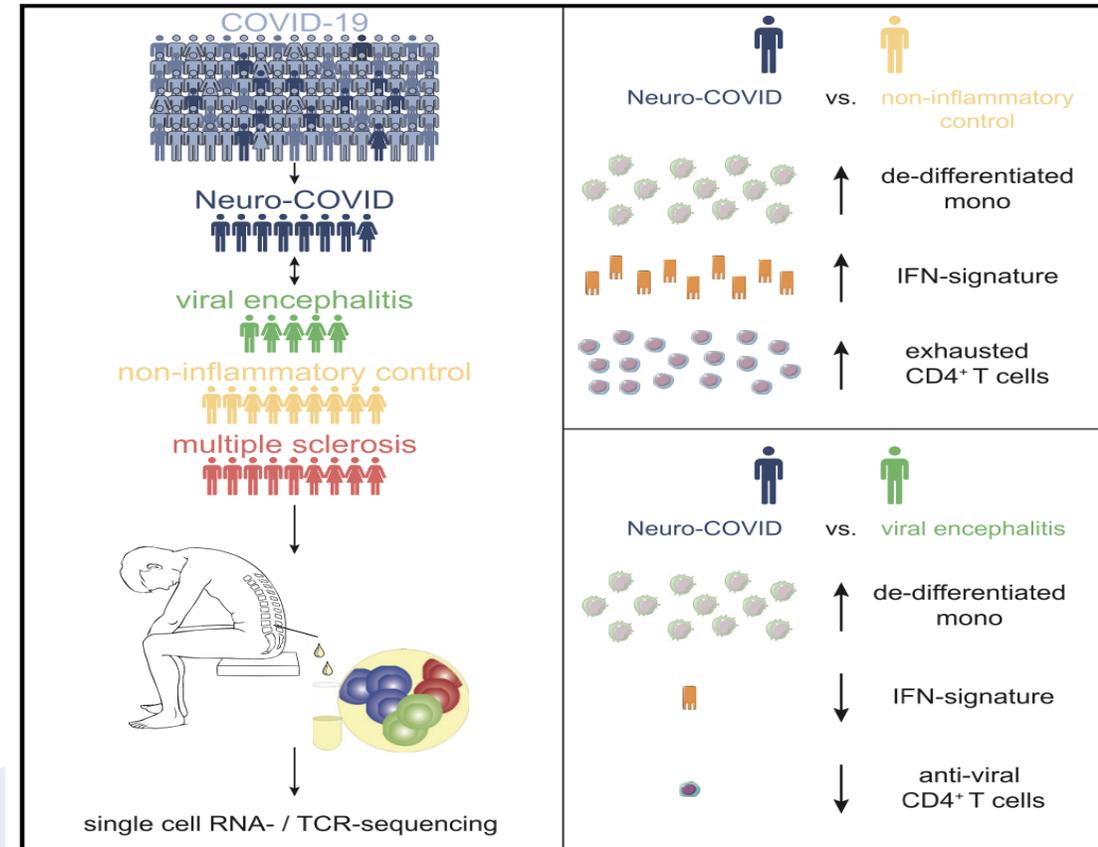
Neuro-COVID immunologisch vermittelt: CSF

CSF: pleozytose, Protein, Neopterin, B2M, Ak gegen ACE2, IL-8, TNF-a, IL-6, neural cell type- specific markers,

Sehr selten Anti-GD1b, -NMDA-R, CASPR2.

SARS-Cov2 RNA in nahezu allen Studien **nicht** im CSF nachweisbar

Vermeehrt „exhausted T-cells (CD4)“
 Vermehrt dedifferenzierte Monozyten
 Eingeschränkte IFN Antwort

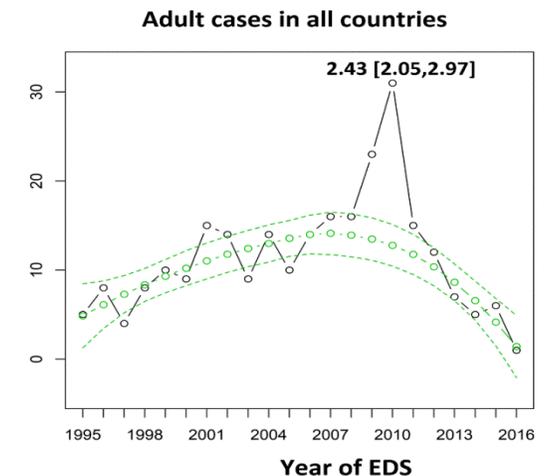
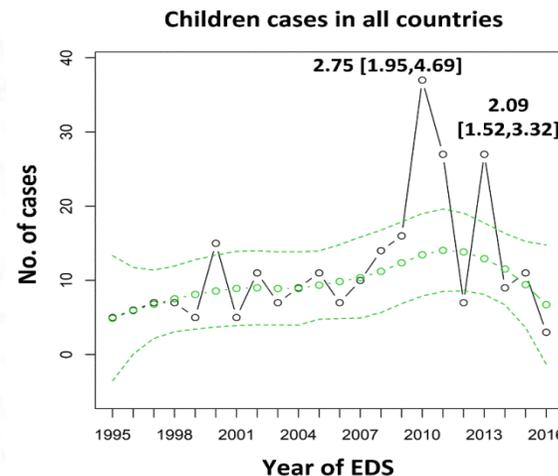
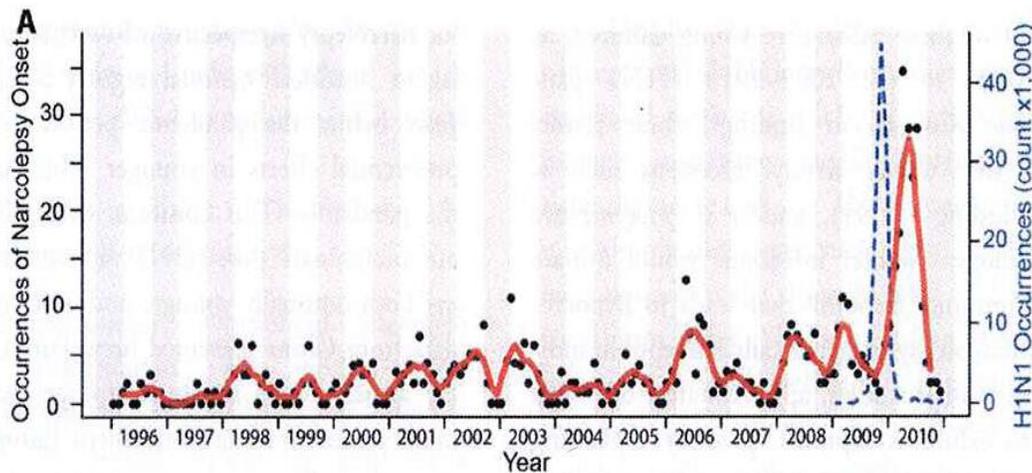
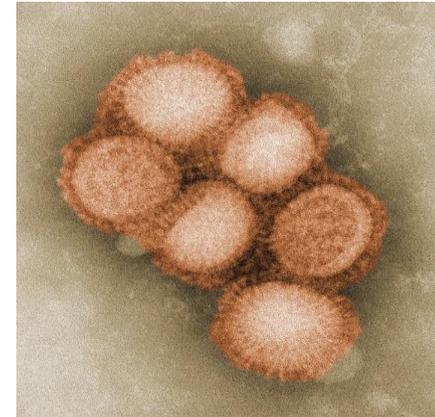


Sind immunologische Mechanismen schlafmedizinisch wichtig?

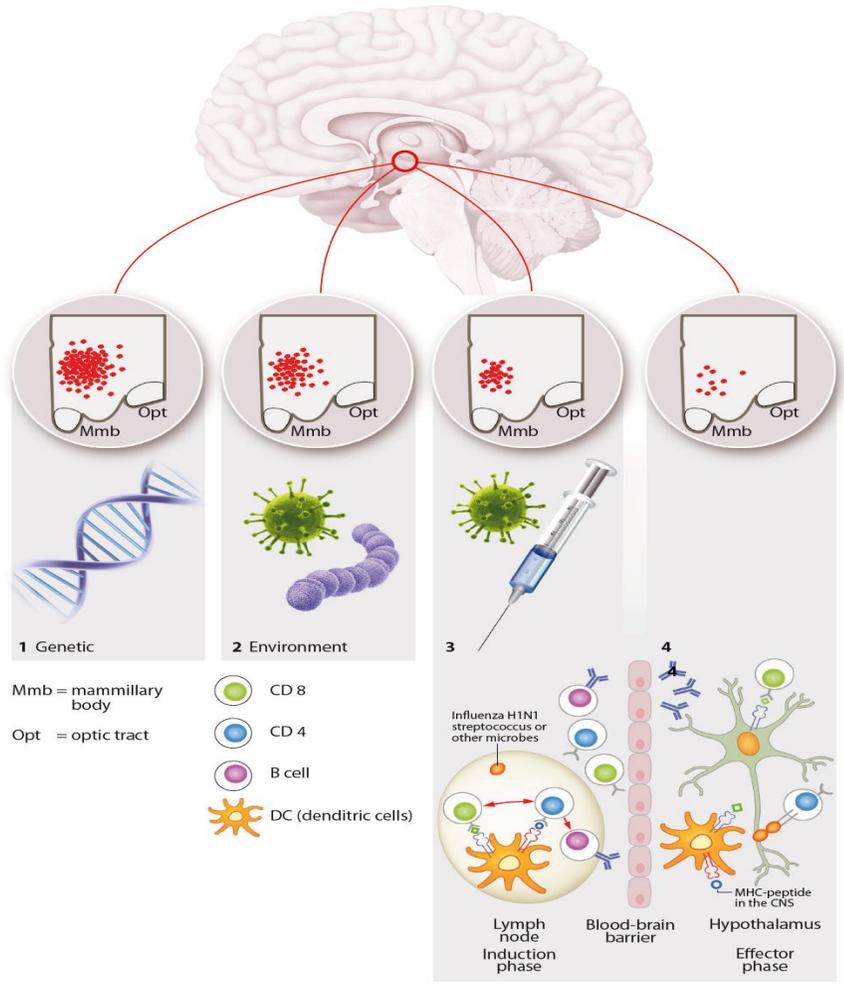
	NT1	NT2	IHS
	exzessive Tagesschläfrigkeit		
additional features	Kataplexie		Schlaftrunkenheit
	halluzinationen, Schlafparalyse		Verlängerte Nachtschlaf
nocturnal sleep	gestörter Schlaf		Schlafzeit ≥ 660 min in der 24h PSG oder Aktigraphie
MSLT	mSL: ≤ 8 min		or mSL: ≤ 8 min
SOREM on PSG or MSLT	≥ 2	≥ 2	≤ 2
CSF hypocretin/ orexin (pg/ul)	absent ≤ 110	>110	>200
HLA	99%	40-60%	$< 30\%$

Führt eine Infektion oder Impfung zu neurologischen schlafmedizinischen Erkrankung?

- jährliche Inzidenz: 0,31/100.000 Einwohner
5,3/100.000 Einwohner in 2010 → RR 6.6
- 46/67 Kindern, die 2009/10 mit Narkolepsie: Pandemrix[®] 2009
- WHO review data of Finland's National Institute of Health
→ 9-fach erhöhtes Risiko der Narkolepsie in 4-19 Jährigen nach Pandemrix[®] Impfung

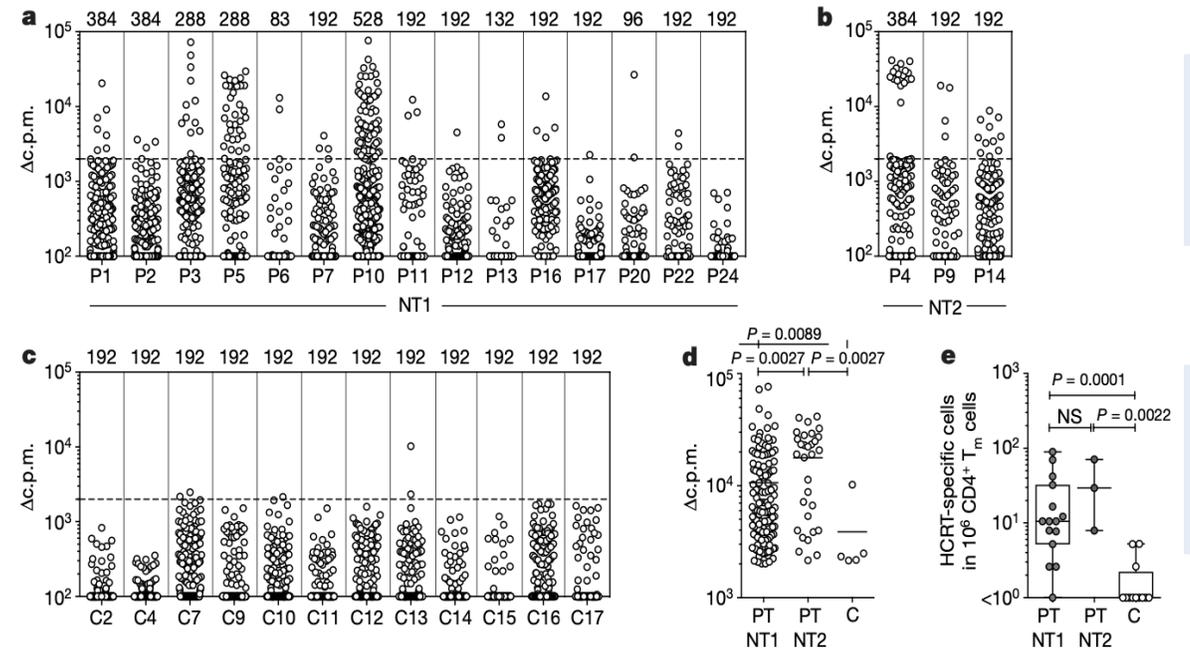


Sind immunologische Mechanismen schlafmedizinisch wichtig?



T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons

Daniela Latorre^{1,2,10}, Ulf Kallweit^{3,4,10}, Eric Armentani¹, Mathilde Foglierini¹⁻⁵, Federico Mele¹, Antonino Cassotta^{1,2}, Sandra Jovic¹, David Jarrossay¹, Johannes Mathis³, Francesco Zellini⁶, Burkhard Becher⁷, Antonio Lanzavecchia¹, Ramin Khatami⁸, Mauro Manconi^{3,6}, Mehdi Tafti⁹, Claudio L. Bassetti^{3*} & Federica Sallusto^{1,2*}



Müdigkeit → Schläfrigkeit. → NT2 → NT1

Führt COVID oder die Impfung zur Narkolepsie?



EUROPEAN NARCOLEPSY NETWORK

HOME

ABOUT EU-NN

NARCOLEPSY AND CDH

NEWS

CARE AND SUPPORT

RESEARCH

EVENTS

MEDIA

M

Blog

You are here: [Home](#) | [Statement](#)

Statement On Vaccination Against COVID-19

March 3, 2021

Several vaccines have been approved or currently are under consideration for the vaccination against the SARS-CoV 2 virus.

To date, there is no evidence that these vaccines increase the risk of developing narcolepsy or that, in already diagnosed narcoleptic patients; narcolepsy symptoms may worsen after these vaccinations.

However, it should be noted that to date only few people suffering from narcolepsy have been vaccinated with these vaccines, and that pertinent information may change over time.

Persons with narcolepsy should not expect a higher risk to develop side effects of COVID-19 vaccination than non-narcoleptics.

„... ich müde, erschöpft, schläfrig, keine Energie...“

Exzessive Tagesschläfrigkeit

- Unfähigkeit wach zu bleiben
- Einschlafneigung, selbst in ungewöhnlichen Situationen oder in Situationen, die mit Tätigkeiten des täglichen Lebens interferieren
- häufig gebessert durch Schlaf

Müdigkeit/Erschöpfung

- physische und psychische Erschöpfung
- kognitive/emotionale/körperliche Verhaltensebene
- nicht besser mit «mehr Schlaf»

Schläfrigkeit

Müdigkeit

subjektiv

Anamnese & Befund		
Epworth Scale		Fatigue Severity Scale

objektiv

Semiquantitativ: Aktimetrie (keine) Biomarker		
Vigilanztests		keine

Exzessive Tagesschläfrigkeit

- Einschlafneigung, Schlafattacken, automatische Handlungen
- bei (körperlicher) Aktivität oft ablenkbar
- Unfälle/Beinahe Unfälle

Müdigkeit/Erschöpfung

- physische und psychische Erschöpfung
- starke Uebermüdung nach üblicher Belastung (d.h. durch körperliche Aktivität verstärkt)
- verlängerte Erholungszeit

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Cutoff: > 10/24 Punkte

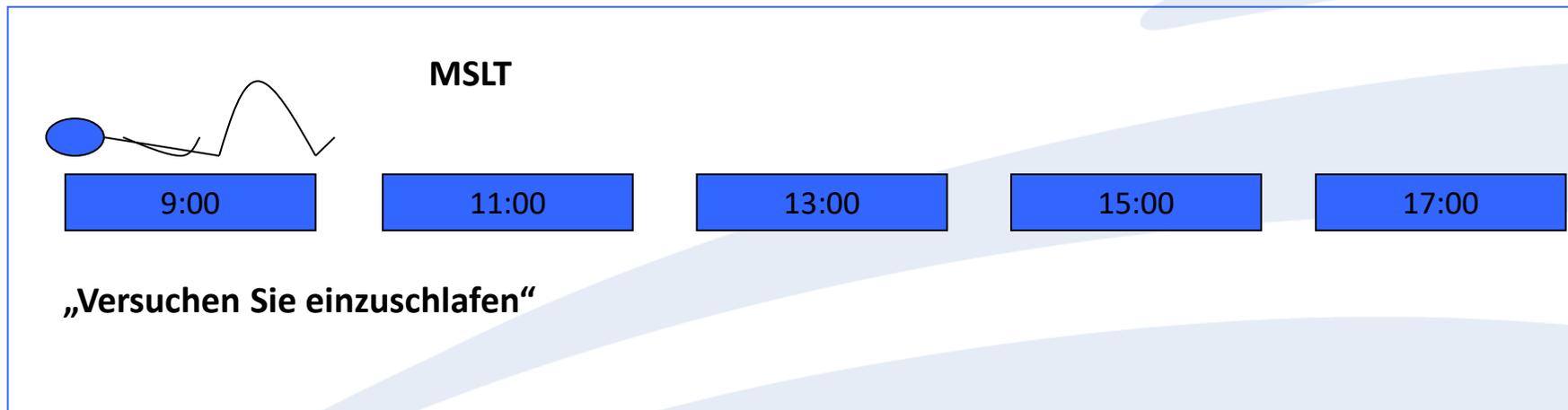
Fatigue Severity Scale (FSS)

	←	→	
	1	2	3 4 5 6 7
	Stimme gar nicht zu.		Stimme vollkommen zu.
1. Ich bin weniger motiviert, wenn ich müde bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Körperliche Bewegung macht mich müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich ermüde rasch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Meine Müdigkeit bereitet mir oft Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Meine Müdigkeit verhindert länger-dauernde körperliche Tätigkeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Meine Müdigkeit beeinträchtigt mich, gewisse Pflichten und Verantwortungen zu erfüllen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Meine Müdigkeit gehört zu den drei Beschwerden, die mich am meisten behindern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine Arbeit, meine Familie oder mein soziales Leben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cutoff: > 4/7 Punkte

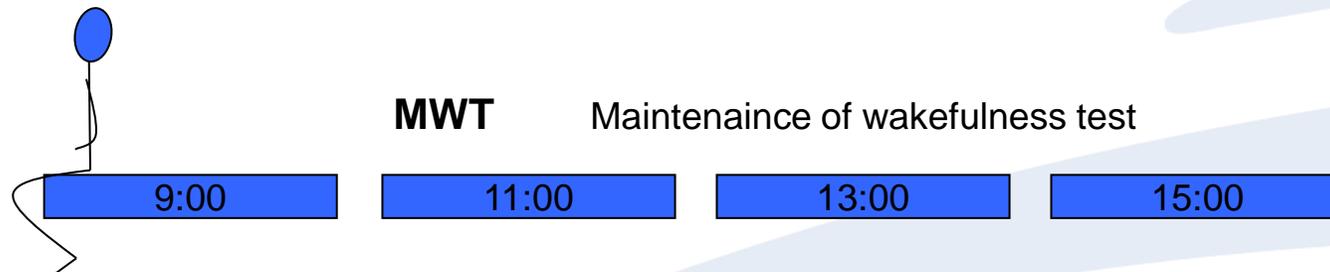
Vigilanztests (MSLT)

- wurde entwickelt um Schläfrigkeit nach Schlafentzug zu messen
- misst die Latenz bis zum Schlafstadium 1
 - Verminderte Schlaf Latenz = erhöhte Schläfrigkeit
- MSLT erfolgt im Anschluss an einer PSG (1.5-3 Std nach Erwachen)
 - abgedunkelter Raum, bequemes Bett, ruhige Umgebung
- 4 oder 5 naps (15-20 min), im 2 Std. Abstand
 - mittlere Einschlaf latenz in Minuten (jede 30s Epoche Schlaf)
 - mittlere Latenz zu REM Schlaf



Vigilanztests (MWT)

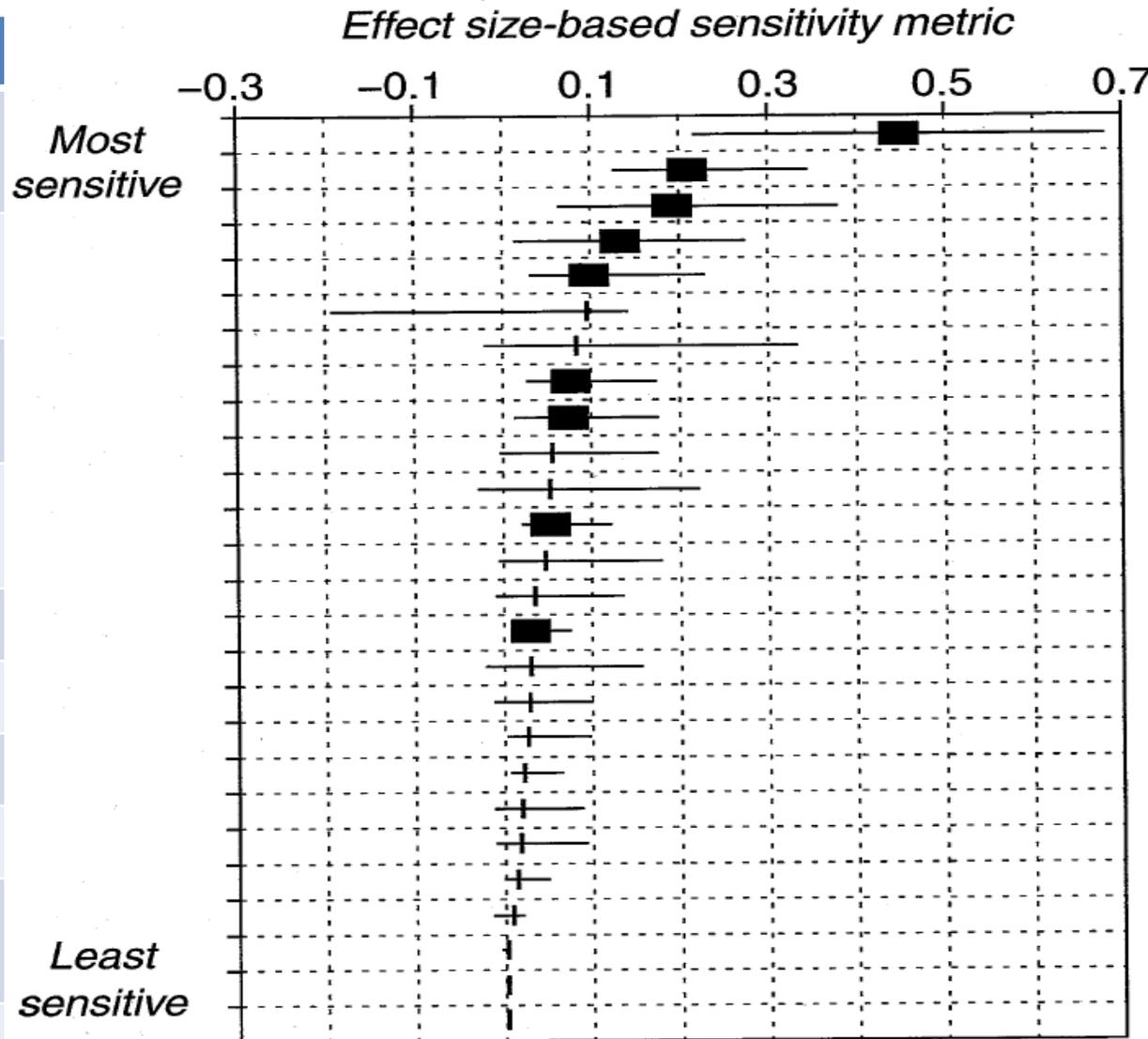
- prüft die Fähigkeit wach zu bleiben
- Patient sitzt im abgedunkelten Raum, monotone Bedingungen
- vier 20-40 min Tests im 2-h Interval ca 1.5-3 h nach dem morgendlichen Aufstehen
- misst die Schaf-Latenz oder die Zeit wie lange die Patienten wach bleiben können



„Bitte sitzen Sie ruhig und bleiben Sie so lange wie möglich wach“

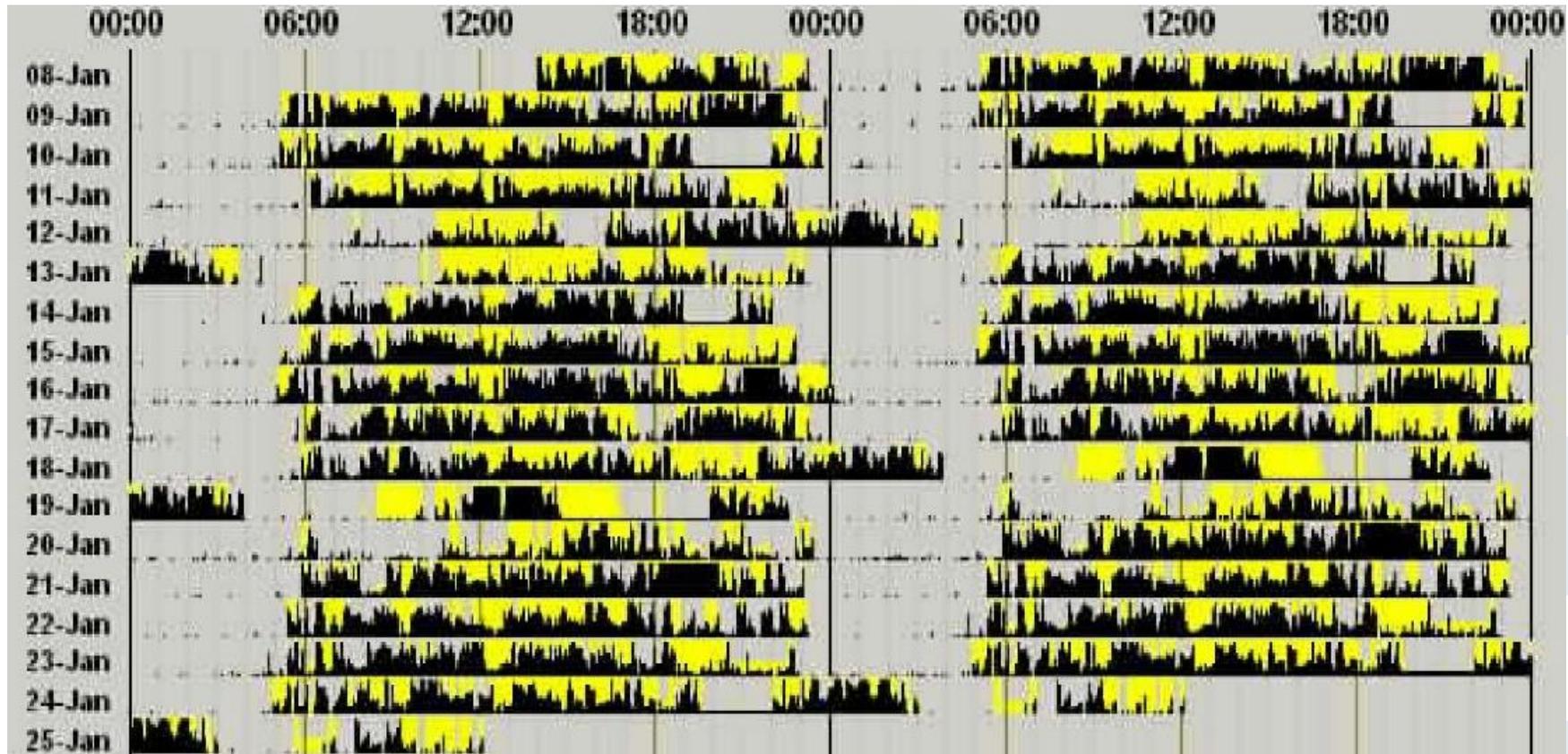
Methoden und Metrik

Test
MSLT
MWT
PVT
SART
EP – P300
Osler
Pupillography
Video eye movement
PSG Long term recording



- Neurocognitive test*
- Sleep Latency Test–latency to sleep
 - Psychomotor Vigilance Task–speed
 - StiSim–SD of lane position
 - 4-Choice RT–speed
 - Stanford Sleepiness scale–score
 - StiSim–# accidents
 - Time Estimation–accuracy
 - StiSim –lane position
 - 10-Choice RT–accuracy
 - Synwork–composite score
 - Running Memory–accuracy
 - Serial Add/Subtract–speed
 - Stroop Color Naming–accuracy
 - 4-Choice RT–accuracy
 - 10-Choice RT–speed
 - Running Memory–speed
 - Serial Add/Subtract–accuracy
 - Stroop Color Naming–speed
 - FIT–saccadic velocity
 - Code Substitution–speed
 - Logical Reasoning–accuracy
 - FIT–pupil constriction latency
 - FIT–impairment index
 - Logical Reasoning–speed
 - FIT–initial pupil diameter
 - FIT–pupil constriction amplitude

Aktimetrie



gutachterliche Aspekte: Abklärung

Post Covid Syndrom = myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)?

Canadian Consensus Criteria (CCC), Fukuda-Kriterien,
Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Narkolepsie	(0.1%)	Stimulantien
RLS/PLMS	(9%)	Dopa-agonisten, AED, Opioide
Hypersomnie	(2%),	Stimulantien
OSAS	(9-21%)	CPAP
Insomnie	(11-20%)	CBT, ggf. medikamentös

Gutachterliche Aspekte Plausibilitätsprüfung

Symptome richtig erfassen und einordnen



Quantifizieren und objektivieren

Scores,
Vigilanztests PSG,
Aktimetrie etc ...

Ätiologischer Zusammenhang

postinfektiös

- Genaue Schilderung des Alltags ist wichtig, nicht das Berufsleben (Pat. ohnehin lange krank geschrieben)
- Diskrepanz zur Fremdanamnese
- Änderung durch verschiedene Therapieansätze (Pacing, Medikamente, Physiotherapie etc.)