

**Herzlich Willkommen zum
3. Kongress des Ärzte- und Ärztinnenverbandes Long COVID**



**Bedarfsgerechte Versorgung postinfektiöser Erkrankungen –
Ein Problem von Generationen?**

Programmübersicht

Vormittag

09:30 – 09:45

Begrüßung

Dr. Daniel Vilser, Prof. Dr. Rembert Koczulla

09:45 – 10:15

Überblick: Die Forschungslandschaft zu Post-COVID in Deutschland

Prof. Dr. Christine Falk

10:15 – 11:00

Bedeutung von Long COVID aus gesundheitspolitischer Sicht

Prof. Dr. Karl Lauterbach

11:15 – 12:45

Themenräume am Vormittag

Diagnostik, Register und Datenbanken, Forschung in der Pädiatrie, Workshop zu Long Covid bei Kindern und Jugendlichen

12:45 – 13:45

Mittagspause

Nachmittag

13:45 – 15:15

Themenräume am Nachmittag

Therapie, Versorgungsforschung, Postexertional Malaise

15:15 – 16:00

Connecting Area

16:00 – 18:00

Zusammenfassung der Themenräume und Expertenpanel

Prof. Dr. Martin Walter, Prof. Dr. Folke Brinkmann

18:00

Abschluss

Projektvorstellung: MultiCARE

Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk

Multi-data source analysis of post-COVID health care provision, patient needs and resilience of the health care system

MultiCARE

(gefördert vom BMG)



Rafael Mikolajczyk
– für das MultiCARE Forschungskonsortiums
25. November 2024



■ Was ist MultiCARE?

Ziele:

- Identifikation von Lücken in der Gesundheitsversorgung von PostCOVID Betroffenen
- Abschätzung des Bedarfs (derzeitig und zukünftig) an Versorgungsangeboten

Partner:

- Freie Universität Berlin (Konsortialleitung)
- Universitätsmedizin Halle
- Friedrich-Schiller-Universität Jena
- Universitätsklinikum Jena
- Robert-Koch-Institut
- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

■ Teilprojekte

TP1

- Krankheitshäufigkeit von PostCOVID (Verbreitung der Infektionen mittels mathematischer Vorhersagemodelle)

TP2

- Krankheitsursachen (Analyse molekularer Daten von Betroffenen zur Identifikation molekularer Marker und immunologischer Signaturen)

TP3

- Erfahrungen von Betroffenen mit der Versorgung (Auswertung des PostCOVID Registers in DigiHero)

TP4

- Versorgungsdaten aus der ambulanten Versorgung (Auswertung Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen von ca. 73 Mio. Versicherten)

■ Teilprojekte

TP1

- Krankheitshäufigkeit von PostCOVID (Verbreitung der Infektionen mittels mathematischer Vorhersagemodelle)

TP2

- Krankheitsursachen (Analyse molekularer Daten von Betroffenen zur Identifikation molekularer Marker und immunologischer Signaturen)

TP3

- **Erfahrungen von Betroffenen mit der Versorgung (Auswertung des PostCOVID Registers in DigiHero)**

TP4

- Versorgungsdaten aus der ambulanten Versorgung (Auswertung Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen von ca. 73 Mio. Versicherten)



DigiHero Gesundheitsstudie

Deutschlandweite Studie zur digitalen Gesundheitsforschung

Bürger:innen nehmen online teil, Einladung per Brief

Themen: somatische und psychische Gesundheit, Gesundheitsverhalten, Gesundheitsversorgung, usw.

Teilnehmer:innen aus >100.000 Haushalten aus ganz Deutschland, aktuell weitere Rekrutierung

Registrierung über www.umh.de/digihero oder QR Code



DigiHero



DigiHero Gesundheitsstudie



Medizinische Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

[Hintergrund](#)

[Team](#)

[Ergebnisse](#) ▼

[FAQ](#)

[Kontakt](#)



Herzlich willkommen zur DigiHero-Studie

Eine Studie zur digitalen Gesundheitsforschung mit Ihnen im Mittelpunkt

Vielen Dank für Ihr Interesse!

✉ POST BEKOMMEN?

📄 OHNE BRIEF REGISTRIEREN

■ DigiHero Gesundheitsstudie

Ausgewählte Publikationen:

Risiko für PostCOVID ist deutlich geringer nach Infektionen mit der Omikron Variante im Vergleich zu früheren Varianten

Personen, die nach ihrer ersten SARS-CoV-2 Infektion an PostCOVID nicht erkrankten, haben um die Hälfte reduziertes Risiko nach deren zweiten Infektion an PostCOVID zu erkranken

Betroffene, deren Symptomatik nach 4 Wochen einem verlängerten akuten Verlauf einer respiratorischen Infektion entspricht, heilen häufiger vor 12 Wochen aus

Alle Publikationen



Association between virus variants, vaccination, previous infections, and post-COVID-19 risk

Sophie Diexer¹, Bianca Klee¹, Cornelia Gottschick¹, Chao Xu¹, Anja Broda¹, Oliver Purschke¹, Mascha Binder², Thomas Frese³, Matthias Girndt⁴, Jessica I. Hoell⁵, Irene Moor⁶, Michael Gekle⁷, Rafael Mikolajczyk^{1,*}

Article | [Open access](#) | Published: 13 April 2024

Insights into early recovery from Long COVID—results from the German DigiHero Cohort

[Sophie Diexer](#), [Bianca Klee](#), [Cornelia Gottschick](#), [Anja Broda](#), [Oliver Purschke](#), [Mascha Binder](#), [Michael Gekle](#), [Matthias Girndt](#), [Jessica I. Hoell](#), [Irene Moor](#), [Daniel Sedding](#), [Jonas Rosendahl](#) & [Rafael Mikolajczyk](#)



Long COVID Register



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG

Startseite

Hintergründe

Projektteam

FAQ

Kontakt

Willkommen beim Long-COVID-Register

Vielen Dank für Ihr Interesse!



Was ist das Long-COVID-Register?

Im Long-COVID-Register werden Angaben von
gesammelt, die von einer Long



Wie kann ich teilnehmen?

Teilnehmen können alle Personen, die Long-COVID-Beschwerden haben, 18 Jahre oder älter sind und über einen Internetzugang und



Wer führt die Studie durch?

Die Studie zum Long-COVID-Register wird gemeinsam von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unterschiedlicher Kliniken



Long COVID Register

Mittlerweile >4000 Betroffene, Befragungen alle 6 Monate

Erste Publikation:

Genesung von PostCOVID erfolgt schneller bei Personen, die PostCOVID nach der Infektion mit der Omikron-Variante als nach den früheren Varianten entwickelt haben

Post-COVID recovery is faster after an infection with the SARS-CoV-2 Omicron variant: a population-based cohort study

Research | [Open access](#) | Published: 18 November 2024

(2024) [Cite this article](#)

[Download PDF](#) 

 You have full access to this [open access](#) article

[Laura Rebecca Pfrommer](#), [Sophie Diexer](#), [Bianca Klee](#), [Janka Massag](#), [Cornelia Gottschick](#), [Oliver Purschke](#), [Mascha Binder](#), [Thomas Frese](#), [Matthias Girndt](#), [Daniel Sedding](#), [Jonas Rosendahl](#), [Jessica I. Hoell](#), [Irene Moor](#), [Michael Gekle](#), [Christine Allwang](#), [Florian Junne](#) & [Rafael Mikolajczyk](#) 



Long COVID Register

Einschränkung der Lebensqualität

Haben Sie das Gefühl, durch Spätsymptom(e) /Langzeitfolge(n) Ihrer Corona-Infektion oder COVID-Erkrankung in Ihrem täglichen Leben eingeschränkt zu sein?

Bitte geben Sie die Art und den Grad der Einschränkung(en) an.

	Gar nicht eingeschränkt	Kaum eingeschränkt	Mittelmäßig eingeschränkt	Stark eingeschränkt	Sehr stark eingeschränkt	Betrifft mich nicht
Mobilität / Aktivität im Alltag	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sportliche Aktivität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Unabhängigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beruf / Ausbildung / Studium / Schule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sozialleben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Long COVID Register

Behandlung von Post COVID

Befanden Sie sich in den letzten 6 Monaten bzw. befinden Sie sich aktuell in Zusammenhang mit Spätsymptome(n) /Langzeitfolge(n) Ihrer Corona-Infektion oder COVID-Erkrankung in Behandlung?"

	Ja, ich bin derzeit in Behandlung.	Ja, ich war in den letzten 6 Monaten in Behandlung, aber aktuell nicht mehr.	Nein, ich war in den letzten 6 Monaten nicht in Behandlung und auch aktuell nicht.
Hausarzt/Hausärztin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Facharzt/Fachärztin (z.B. Kardiologe, Pneumologe)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Long-COVID Ambulanz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Krankenhaus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rehabilitationseinrichtung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Psychotherapeut/Psychotherapeutin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anderswo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Long COVID Register

Zufriedenheit mit der Versorgung

Wie gut fühlen Sie sich insgesamt im Hinblick auf Ihre Spätsymptome(n) /Langzeitfolge(n) Ihrer Corona-Infektion oder COVID-Erkrankung aktuell versorgt?

- Sehr gut Gut Eher gut Eher schlecht Schlecht Sehr schlecht

Zugang zur Versorgung

Wie beurteilen Sie Ihren Zugang zur Versorgung im Hinblick auf Ihre auf Ihre Spätsymptome(n) /Langzeitfolge(n) Ihrer Corona-Infektion oder COVID-Erkrankung?

- Sehr gut Gut Eher gut Eher schlecht Schlecht Sehr schlecht

■ DANKSAGUNG

- Partner:innen in MultiCARE-Projekt



Max von Kleist
Freie Universität
Berlin



Manja Marz
Friedrich-Schiller-
Universität Jena



Nils Opel
Uniklinikum Jena



Mandy Schulz
Zentralinstitut für die
kassenärztliche
Versorgung



Kyanoush
Yahosseini
Robert-Koch-Institut

- Partner:innen in DigiHero-Studie
- Partner:innen im PsyLoCo-Projekt
- Teilnehmende der DigiHero-Studie
- Betroffene und Teilnehmende des Long-COVID Registers
- Beteiligte Krankenkassen für Unterstützung von MultiCaRE
- Mitarbeiter:innen in DigiHero



Sachsen-Anhalt



Niedersachsen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Registrierung: www.medizin.uni-halle.de/long-covid-register

Themenraum Postexertional Malaise

Ein umfassendes Krankheitskonzept für MECFS und eine daraus abgeleitete therapeutische Strategie

Prof. Dr. Dr. Klaus Wirth

Ein neuartiger medikamentöser Ansatz für ME/CFS auf der Grundlage eines PEM-basierten Krankheitskonzeptes

Klaus Wirth

Mitodicure GmbH, Kriftel

Long COVID Kongress

Berlin, 25.11.2024

Ein PEM-orientiertes Krankheitskonzept für ME/CFS

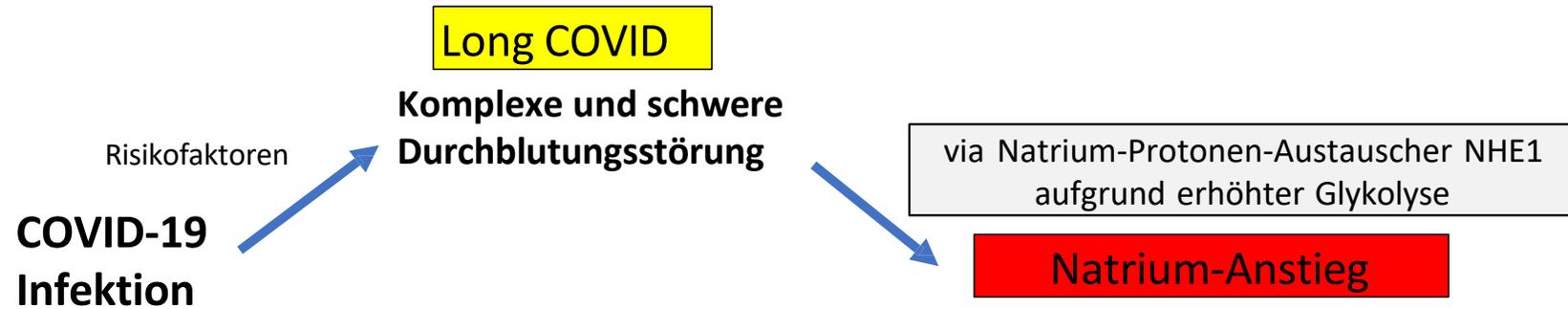
- Eine effektive Therapie für ME/CFS existiert nicht mangels Verständnis
- Ein valides Arbeitskonzept für einen Therapieansatz muss folgende Phänomene erklären:
 - PEM und Belastungsintoleranz als Kardinalsymptome
 - Eine belastungsabhängige Muskel- und Mitochondrien-Schädigung
 - Die Abhängigkeit der PEM von einer Schwelle
 - Verschiedenste Trigger lösen die gleiche Symptomatik und Verlauf aus
- Die Erkenntnis, dass Durchblutungsstörungen und besonders eine mitochondriale Dysfunktion der Skelettmuskulatur maßgeblich beteiligt sind, begründet ein tragfähiges Arbeitskonzept

Die Corona-Infektion verursacht eine schwere und komplexe Gefäß- und Durchblutungsstörung



Pretorius et al., 2022
Zusammengefasst in Wirth und Löhn, 2024

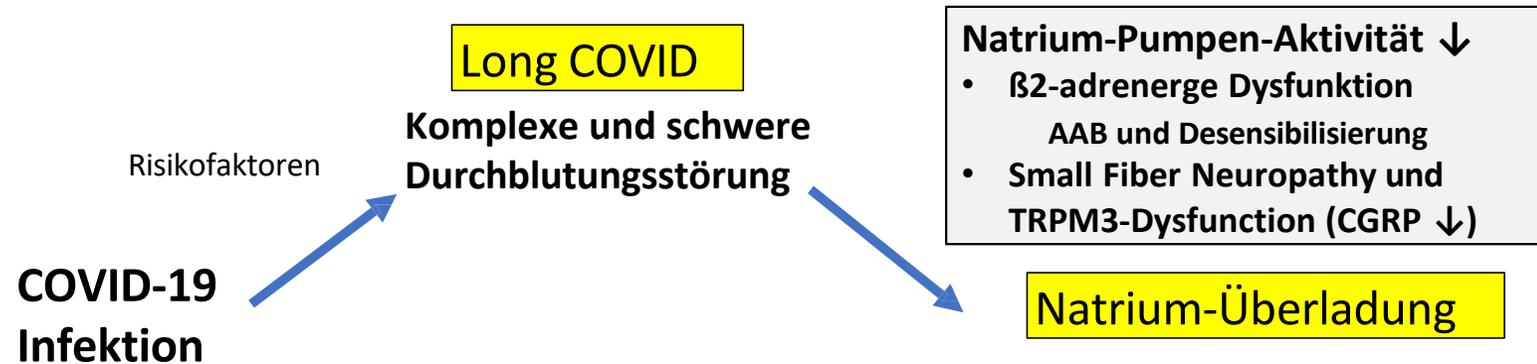
Erhöhter Natrium-Influx: Durchblutungsstörung führt zu einem Natrium-Anstieg in den Muskelzellen bei Muskelarbeit



- Die Durchblutungsstörung führt nicht nur zu Hypoperfusion, sondern auch zu kapillärer Ischämie-Reperfusion
- **Minderdurchblutung und besonders Ischämie-Reperfusion führen zu einem Natrium-Anstieg in der Muskelzelle (Natrium-Beladung) über den Natrium-Protonenaustauscher NHE1**

E. Bertero et al., 2024

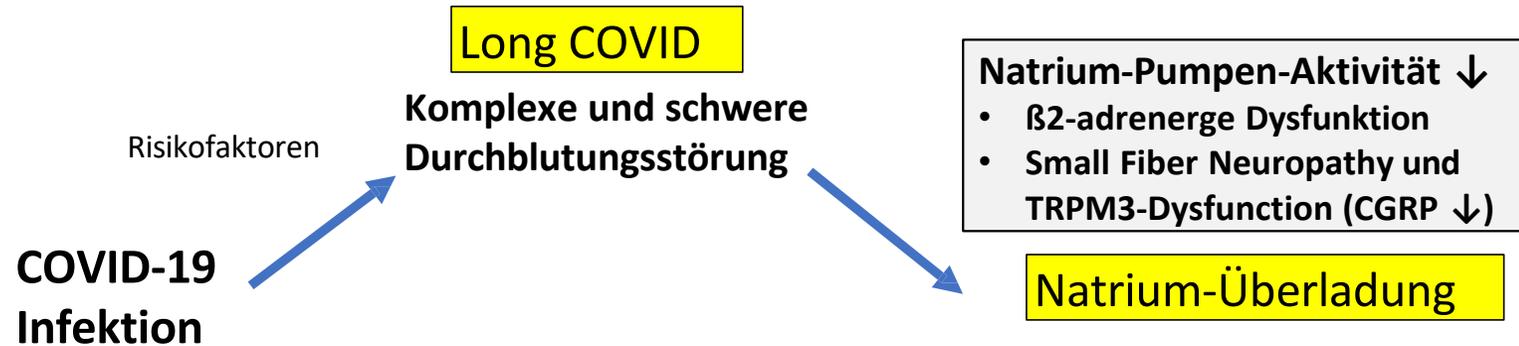
Verminderter Natrium-Efflux: Dysfunktionale β_2 -Rezeptoren und Small Fiber Neuropathy schwächen die Aktivität der Natrium-Pumpe



- Physiologischerweise exportiert die Natrium-Pumpe (Na^+/K^+ -ATPase) Natrium-Ionen
- Die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase muss bei Muskelarbeit um das **10-20-fache** gesteigert werden
- Die Hauptstimulatoren der Na^+/K^+ -ATPase bei Belastung, **β_2 -adrenerge Rezeptoren und das Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP)¹**, aus sensiblen Nervenfasern, sind bei ME/CFS vermindert!

¹Clausen et al., 2013

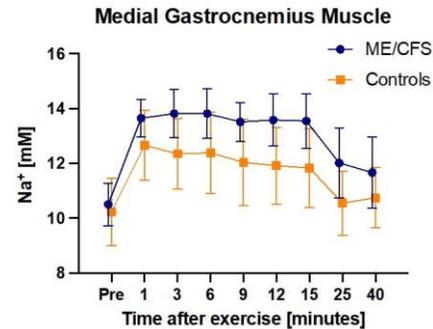
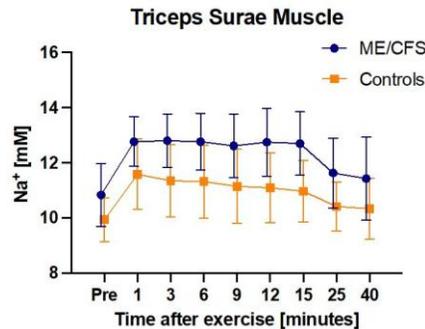
Die Kombination aus Natrium-Influx- und Natrium-Efflux-Störung erhöht das intrazelluläre Natrium



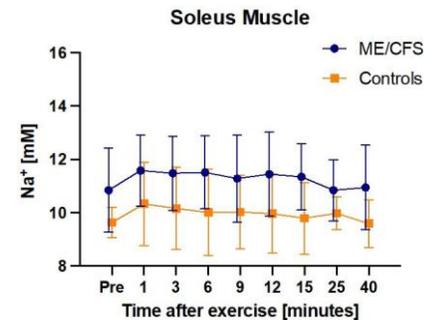
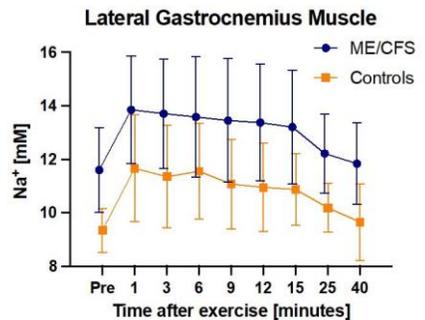
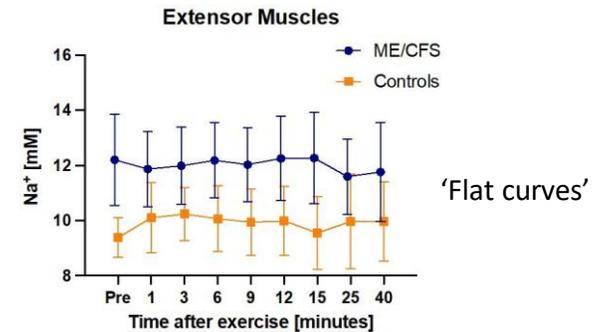
- Die zelluläre Natrium-Beladung ist hoch, die Natrium-Pumpe kann bei Muskularbeit nicht ausreichend aktiviert werden → Natrium-Beladung oder Überladung!
- Die Steigerung der Aktivität der Natrium-Pumpe um das 10-20-fache scheint bei ME/CFS nicht möglich:
→ Exercise-Intoleranz

Intrazelluläres Na⁺ ist tatsächlich erhöht im Skelettmuskel bei ME/CFS - Ergebnisse einer ²³Na Magnetic Resonance Imaging Studie -

- Arbeitender Muskel (Plantarflexion)



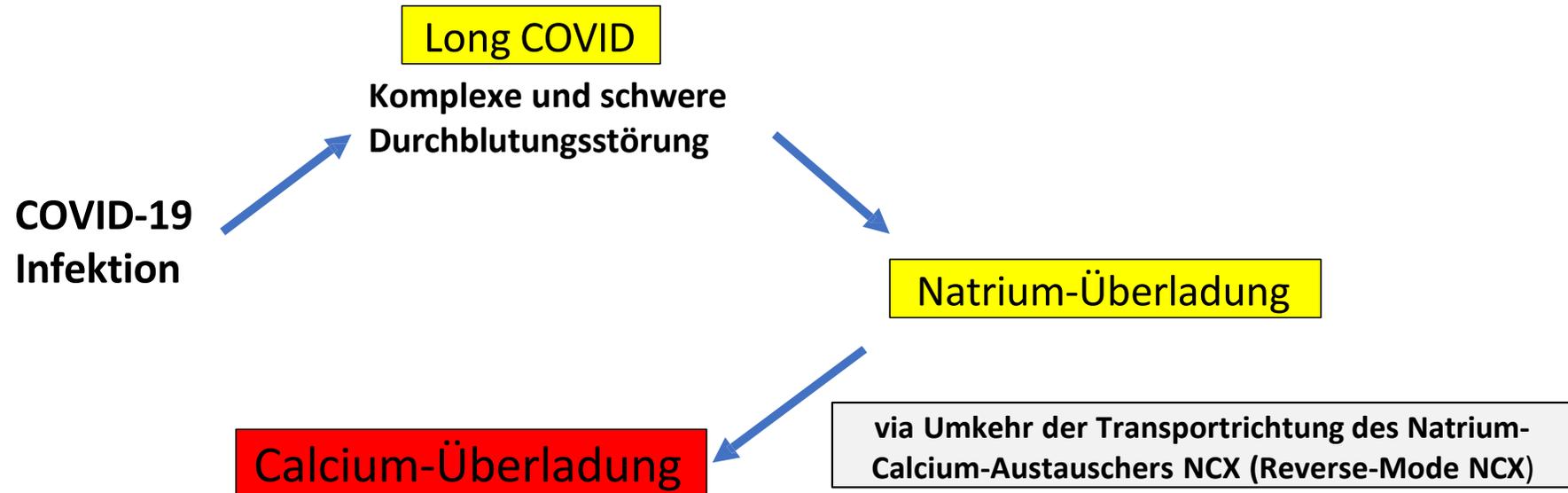
- Nicht-arbeitender Unterschenkelmuskel



- 6 ME/CFS Patientinnen und 6 Kontrollen
- **Ungefähr 20% Erhöhung des intrazellulären Na⁺ gemessen vor und nach Belastung (nicht während)**
- **Anstieg des intramuskulären Na⁺ korreliert negativ mit Handkraft**
- **Verlust der Handkraft korreliert mit Prognose und Symptomen bei PCS**

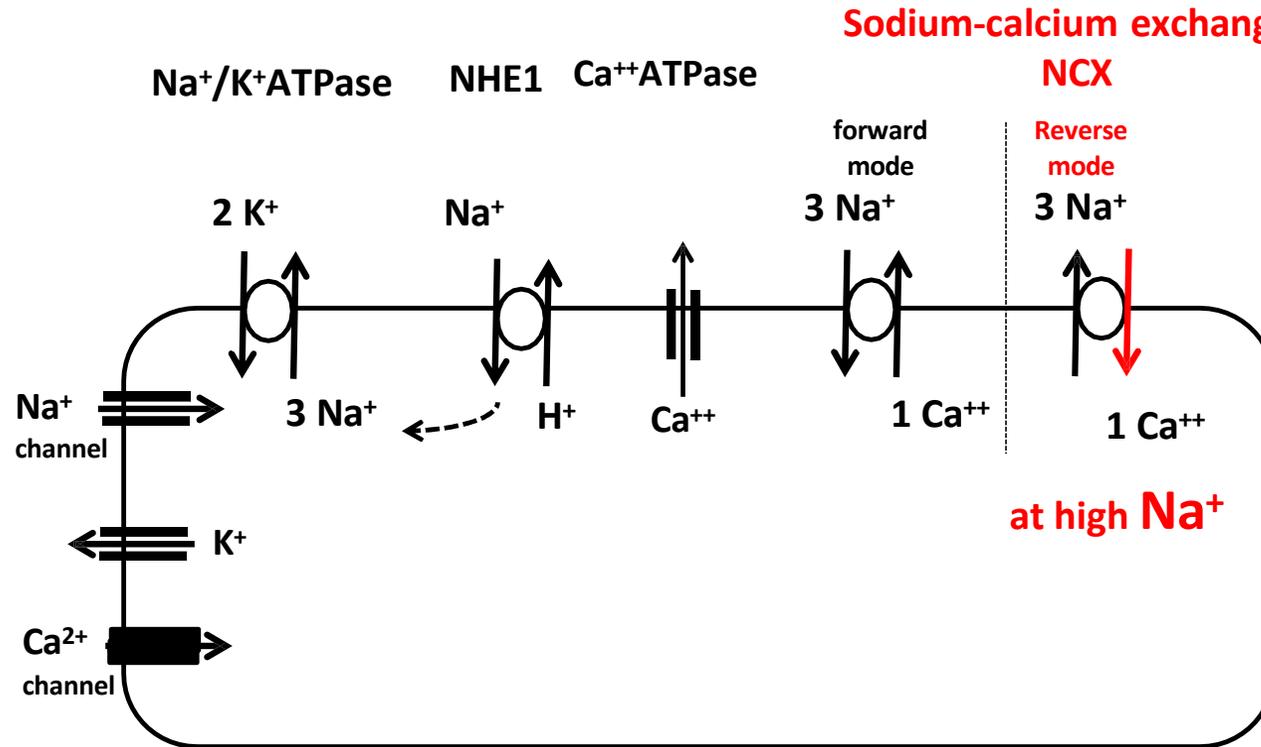
Petter et al., 2022, J Transl Med. Triceps surae muscle: Gastrocnemius muscles (lateral and medial heads) and soleus muscle

Intrazelluläre Natrium-Überladung verursacht Calcium-Überladung durch Umkehr der Transportrichtung des Natrium-Calcium-Austauschers (NCX)



Mark et al., 2022, Skeletal and cardiac muscle calcium transport regulation in health and disease, Bioscience Reports.

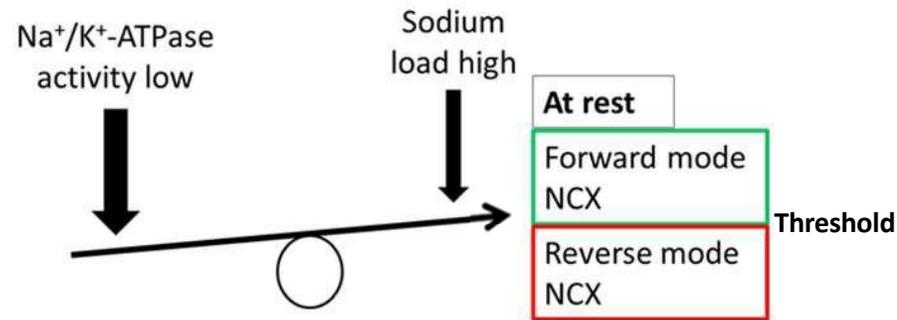
Intrazelluläre Natrium-Überladung verursacht Calcium-Überladung durch Umkehr der Transportrichtung des Natrium-Calcium-Austauschers (2)



Bei hohem intrazellulärem Natrium (Reverse-Mode-Schwelle) kehrt der NCX seine Transportrichtung um und importiert Calcium statt zu exportieren → **Calcium-Überladung**

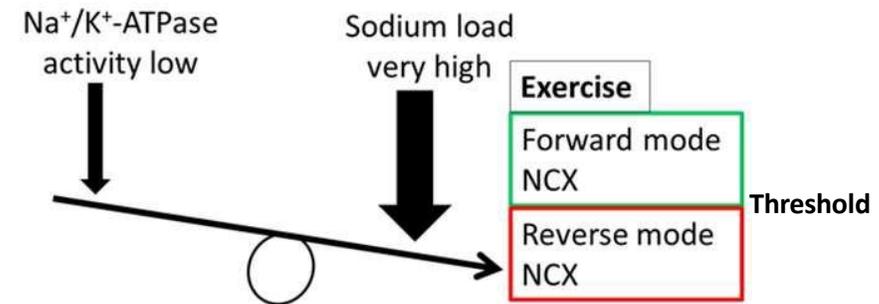
Erklärt die biologische Reverse-Mode-Schwelle des NCX und deren Überschreiten die klinische PEM-Schwelle?

• In Ruhe (ME/CFS Patient)



- In Ruhe befindet sich der Patient schon kurz vor der Reverse-Mode-Schwelle oder erreicht sie schnell bei Belastung

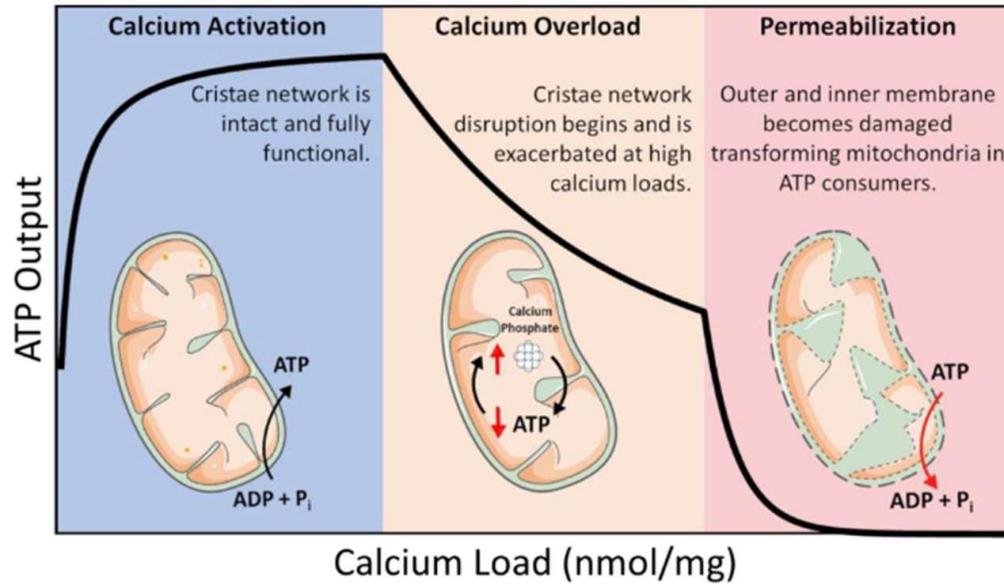
• Muskelarbeit (ME/CFS Patient)



- Muskelaktivität führt schnell zur Natriumbeladung
- Die Reverse-Mode-Schwelle wird überschritten
- Die Natrium-induzierte Calcium-Überladung verursacht mitochondriale Dysfunktion und PEM

Die Natrium-Konzentration der Muskulatur muss durch Pacing und pharmakologisch unter der Reverse Mode Schwelle gehalten werden, um Calcium-Überladung zu verhindern

Calcium-Überladung verursacht mitochondriale Dysfunktion und Schädigung



Eine wegen mitochondrialer Dysfunktion verstärkte Glykolyse führt zu mehr Natrium-Beladung über NHE1 und zu einer weiteren Calcium-Belastung

Figure 1. Calcium overload. In low amounts, calcium enhances mitochondrial function by activating several Ca²⁺-sensitive catabolic enzymes. In moderate amounts, depressed rates of oxidative phosphorylation become observable. In extreme amounts, mitochondria become structurally compromised and consume ATP in a futile attempt to restore homeostasis.

Walkon et al. Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism. Biomolecules 2022, 12,1891. <https://doi.org/10.3390/biom12121891>

Calcium-Überladung kann Mitochondrien zum ATP-Verbraucher werden lassen

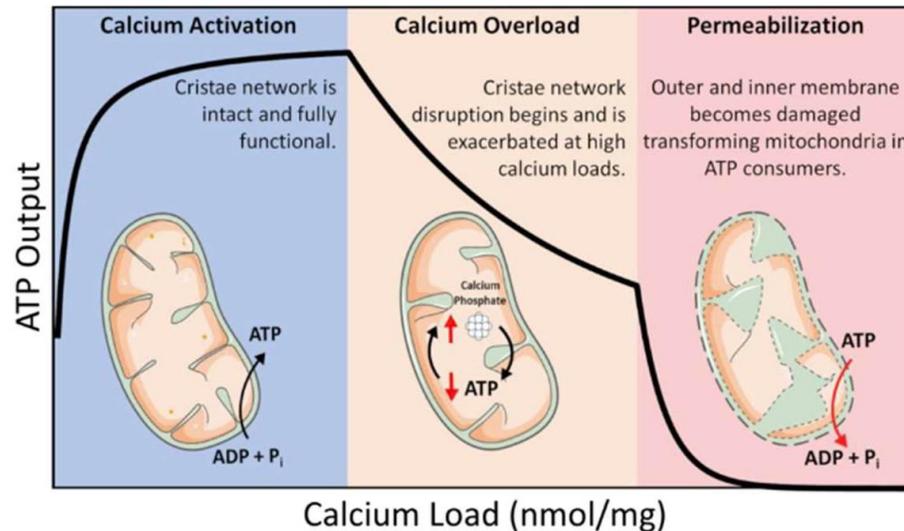
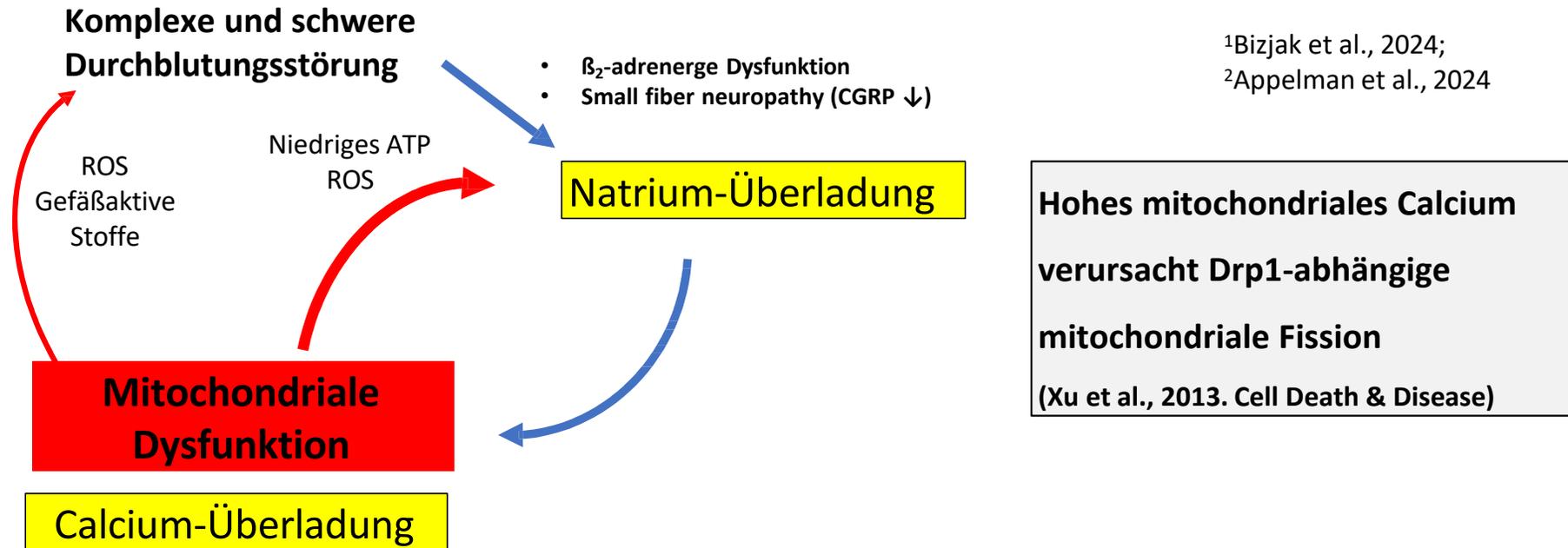


Figure 1. Calcium overload. In low amounts, calcium enhances mitochondrial function by activating several Ca²⁺-sensitive catabolic enzymes. In moderate amounts, depressed rates of oxidative phosphorylation become observable. In extreme amounts, mitochondria become structurally compromised and consume ATP in a futile attempt to restore homeostasis.

Walkon et al. Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism. Biomolecules 2022, 12,1891. <https://doi.org/10.3390/biom12121891>

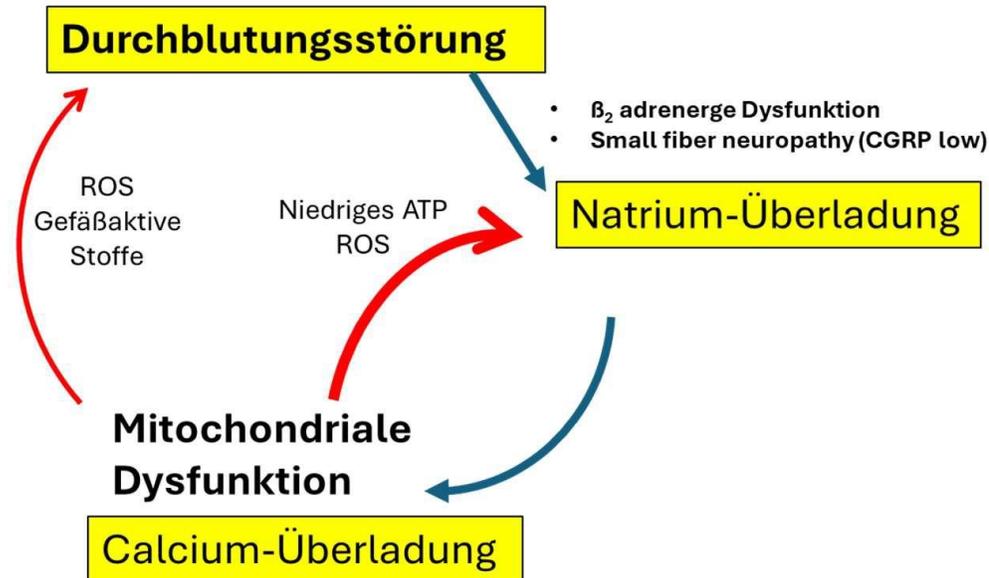
- Bei Calcium-Überladung können **Mitochondrien vom ATP-Produzenten zum ATP-Verbraucher** werden zur **Aufrechterhaltung der mitochondrialen Homeostase (Futile Cycle)**
- Die gravierendste Form der **Belastungsintoleranz?**
- Erklärt das den Zustand der **Schwerstkranken?**

Calcium-Überladung verursacht mitochondriale Dysfunktion¹ und Schädigung der Muskulatur²: Ein Circulus Vitiosus entsteht



Mitochondriale Schädigung vermindert die ATP-Produktion weiter – die Natrium-Pumpe braucht aber ATP. Sauerstoffradikale (ROS) werden gebildet. ROS hemmt die Natrium-Pumpe und beeinträchtigt Gefäße und Durchblutung. **Die Natrium-Pumpe wird noch weiter geschwächt**

Der Pool intakter Mitochondrien schrumpft durch wiederholte und kumulative Schädigung: Ein Teufelskreis, der ME/CFS stabilisiert



- **Calcium-Überladung und Schädigung bei jeder PEM**
- **Schädigung und Regeneration finden gleichzeitig statt** (Appelman et al., 2024)
- **Die Intensität der Schädigung ist nicht sehr hoch, aber repetitiv und deshalb kumulativ**
- **Deshalb verhinderbar durch geeignetes zu entwickelndes Medikament**

Der Pool intakter Mitochondrien schrumpft und verstärkt den Teufelskreis

- Anaerober Stoffwechsel \uparrow , Protonen \uparrow , Natrium \uparrow , Calcium \uparrow , Calcium-Überladung, **Schädigung \uparrow**
- Verkleinerter Pool intakter Mitochondrien: **Regenerationsfähigkeit \downarrow**

Therapeutische Strategie: Schädigungsmechanismen hemmen, um ungestörte Regeneration zu ermöglichen

Übersicht der Skelettmuskel-Biopsie Studien bei ME/CFS und PCS

Study	Patients	Type of Study	Findings
(Appelman et al., 2024), [9]	PCS patients 1-2 years postInfektion. All with PEM by the DSQ-PEM criteria	<ul style="list-style-type: none"> Light microscopic investigation before and after exercise (ergometry) inducing PEM In vitro mitochondrial function 	Reduced excise capacity, metabolic changes in vitro indicative of mitochondrial Dysfunktion. Amyloid depositions outside capillaries increasing by exercise and focal fiber atrophy, more glycolytic fibers, moderate leukocyte infiltration, focal necrosis which increased significantly after exercise. Signs of regeneration and mild damage in biopsies before and after exercise
(Bizjak et al., 2024), [13]	PCS patients with a median of 15 months postInfektion. ME/CFS patients fulfilling CCC criteria with a median of 23 months postInfektion.	<ul style="list-style-type: none"> Light and electron microscopy Ergometry In vitro mitochondrial function 	Reduced exercise capacity and mitochondrial Dysfunktion in vitro but no morphological mitochondrial changes compared with healthy controls. Reduced exercise capacity and mitochondrial Dysfunktion in vitro. Mitochondria show detrimental alterations of several parameters of mitochondrial morphology with a preferential localization in the subsarcolemmal area in contrast to interfibrillary mitochondria.
(Aschman et al., 2023), [24]	PCS and PCS-ME/CFS (CCC) 6 months to 1 year postInfektion.	<ul style="list-style-type: none"> Light and electron microscopy MRI Muscle proteomics 	Muscle weakness. Type-2b-fiber atrophy and increased numbers of tissue macrophages. Decreased capillary-to-fiber ratio and increased capillary basement membrane thickness. No signs of myositis. Decreased expression of genes related to mitochondrial activity
(Hejbøl et al., 2022), [22]	PCS 5–14 months	<ul style="list-style-type: none"> Light and electron microscopy 	Muscle weakness and myopathic electromyography.

Scheibenbogen and Wirth,
Journal of Cachexia,
Sarcopenia and Muscle
accepted

**Klare Beweise einer Schädigung und Beeinträchtigung der Skelettmuskulatur
ME/CFS, eine erworbene mitochondriale Myopathie?**

(Agergaard et al., 2023), [23]	PCS median 9.8 months postInfektion	<ul style="list-style-type: none"> Light and electron microscopy Electromyography 	Capillaries affected, involving basal lamina and cells. Muscle strength reduced. Myopathic changes in qEMG or abnormal sfEMG or both. Microstructural damage to terminal motor nerves and motor endplate.
(Walitt et al., 2024), [26]	ME/CFS median 33 ± 15 months postInfektion	<ul style="list-style-type: none"> RNA sequencing Mitochondrial genome Mitochondrial function 	Males: downregulated mitochondrial and hexose metabolism, upregulated fatty acid beta oxidation Female: downregulated mitochondrial and fatty acid metabolism No difference in mitochondrial function of blood immune cells.

Skelettmuskel-Befunde an Patienten mit PCS mit PEM oder ME/CFS

Zusammengefasst und angeordnet nach Untersuchungsmethode

Scheibenbogen and Wirth, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, accepted

Klinische Zeichen:

- Müdigkeit, frühe Erschöpfung, Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Zuckungen und Krämpfe [6-8]

Skelettmuskel-Kraft

- Muskelkraft abgeschwächt, erfasst als Handkraft (HGS) und Beinkraft [7]
 - **Verlust der HGS korreliert mit Symptomen und Prognose**

Ausdauer (endurance) Test:

- Stoffwechselveränderungen: frühes Auftreten eines anaeroben Stoffwechsels [9]
- Verminderte Sauerstoffaufnahme und Ausschöpfung [10] als Hinweis auf mitochondriale Störung

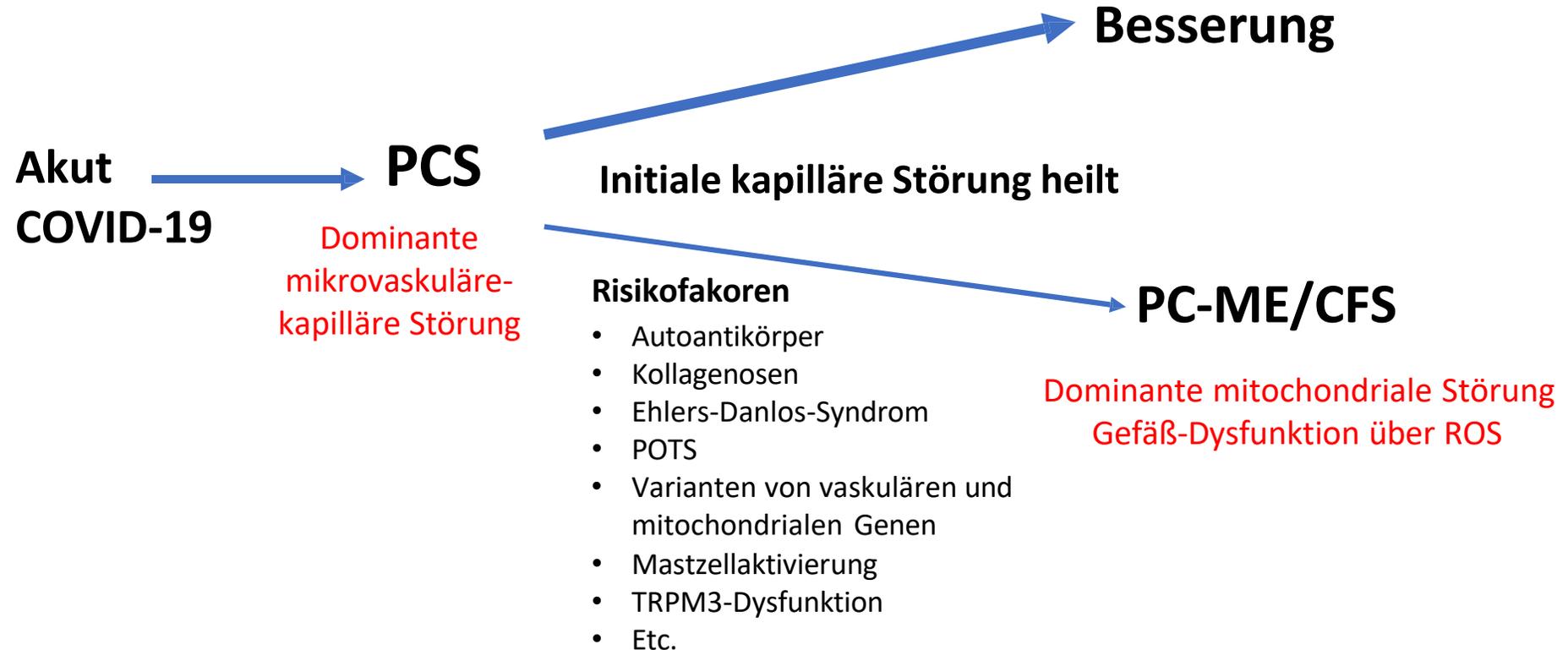
Biopsien des Skelettmuskels:

- Klare Hinweise für mitochondriale Dysfunktion [9, 13, 22, 24, 26]
- Biopsien weisen Zeichen muskulärer Schädigung und Regeneration auf. Größere Schäden sichtbar ein Tag nach muskulärer Anstrengung [9]
 - Biopsien schließen obstruierte Kapillaren, virale Präsenz oder Autoimmun-Myositis aus
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Muskels zeigen Veränderungen der mitochondrialen Morphologie und mitochondriale Schädigung [13, 22]
 - Mitochondrialer Schaden zeigt ein besonderes Verteilungsmuster: Subsarkolemmale Mitochondrien betroffen, im Gegensatz zu interfibrillären Mitochondrien

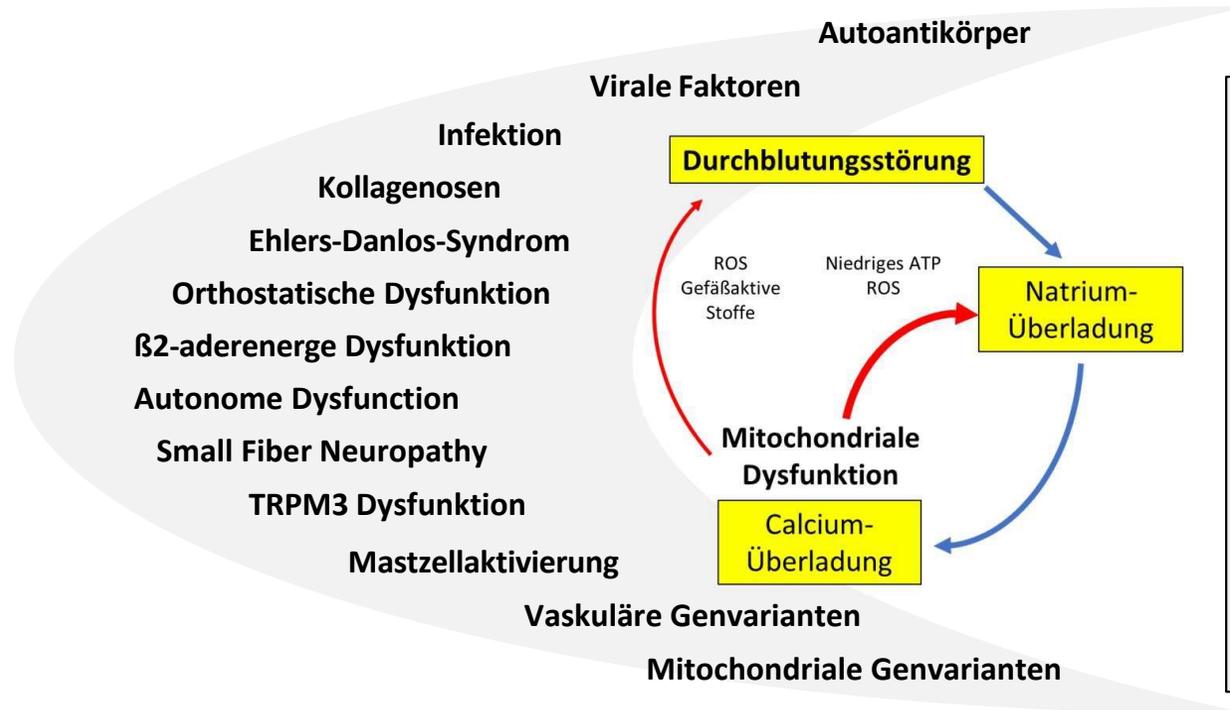
Imaging (MRT):

- Intrazelluläres Natrium im Skelettmuskel ist erhöht und korreliert negativ mit Handkraft in der 23-Na-MRI Studie am ruhenden oder arbeitenden Muskel abhängig vom Muskeltyp [12]. Anstieg des intrazellulären Natriums ist Voraussetzung für Calcium-Überladung
- pH-Veränderungen in der Muskulatur

Übergang von einer dominanten Gefäßstörung bei PCS zu einer dominanten mitochondrialen Myopathie (ME/CFS)



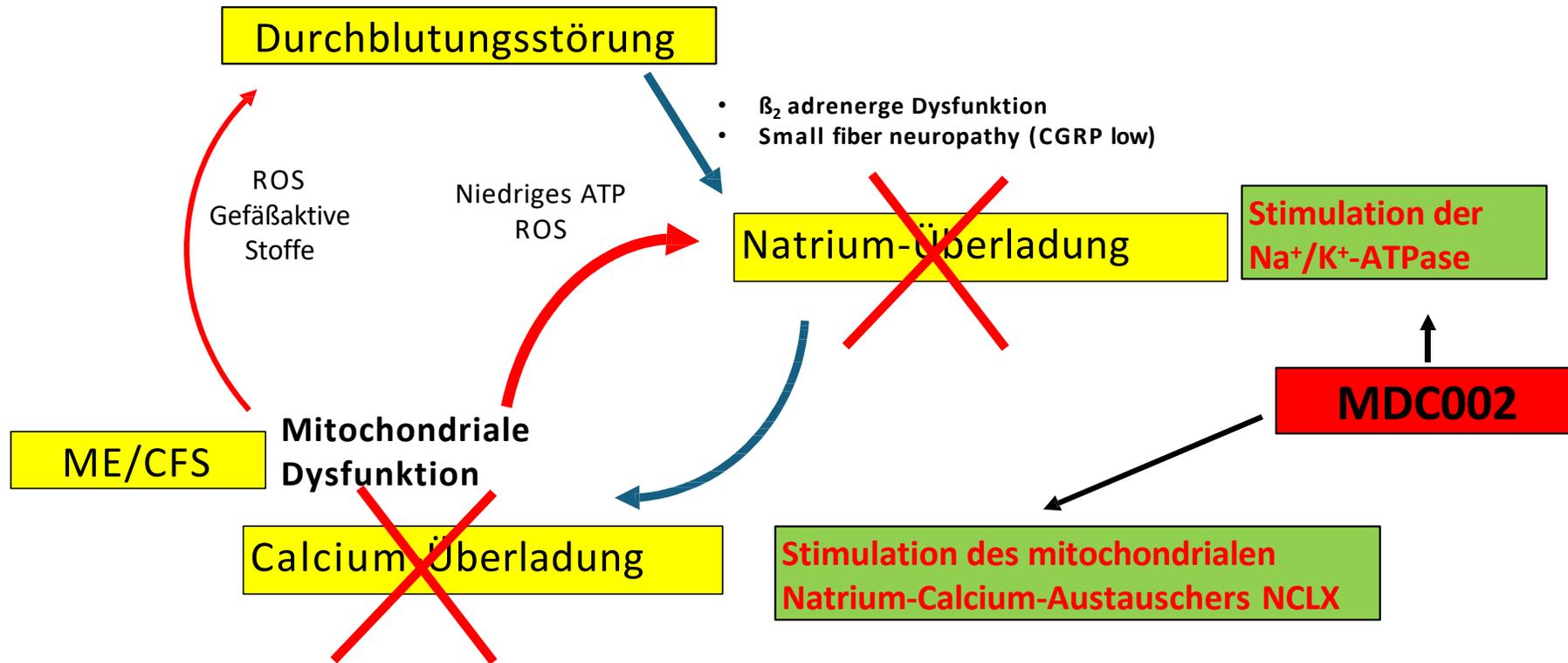
Verschiedenste Risikofaktoren prädisponieren zur Natrium-induzierten Calcium-Überladung als gemeinsamer Endstrecke



- Unabhängig von der Auslösung von ME/CFS ist auf der Endstrecke der gleiche Circulus Vitiosus aktiv, der die Krankheit ausmacht und aufrechterhält.
- Die Voraussetzung für Natrium- und Calcium-Überladung wird durch verschiedenste Risikofaktoren infektiöser, immunlogischer oder nicht-infektiöser Art **und vor allem deren Kombination** geschaffen.

Das einheitliche Konzept erklärt, dass unterschiedlichste Trigger die gleiche Symptomatik - ME/CFS - verursachen sowie die Belastungsabhängigkeit bzw. Schwelle von PEM und Zellschäden im Muskel

Unterbrechung des Circulus Vitiosus, der die Mitochondrien wiederholt schädigt, durch MDC002 ermöglicht mitochondriale Regeneration



Zusätzlich steigert MDC002 den Blutfluss in Muskulatur und Gehirn und hat eine antiödematöse Zusatzwirkung

Ein neuartiger medikamentöser Ansatz für ME/CFS auf Basis eines PEM-orientierten Krankheitskonzeptes

Klaus Wirth, Mitodicure GmbH, Kriftel – Long-COVID-Kongress, Berlin 2024

- **Ein valides Konzept für eine Therapie muss erklären können und adressieren:**
 - PEM und Belastungsintoleranz als Kardinalsymptome, eine belastungsabhängige Muskel- und Mitochondrien-Schädigung, die Abhängigkeit der Symptome von einer PEM-Schwelle sowie verschiedenste Trigger und Risikofaktoren für ME/CFS.
- **Erkenntnisse zu Durchblutungsstörungen und mitochondrialer Dysfunktion der Skelettmuskulatur begründen die Tragfähigkeit des präklinischen Ansatzes von Mitodicure.**
- **Das Konzept basiert auf einer mitochondrialen Schädigung durch Calcium-Überladung.**
 - Entwicklungskandidat MDC002 verhindert Calcium-Überladung durch Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase und des mitochondrialen Natrium-Calcium-Austauschers (NCLX) und verbessert Durchblutung von Muskulatur und Gehirn.
- **Mitodicure bearbeitet derzeit als einziges ME/CFS-Startup weltweit einen PEM-basierten medikamentösen Ansatz mit kurativem Potential, der eine Sprunginnovation werden könnte.**
- **MDC002 sollte durch Parallelisierung schnellstmöglich entwickelt werden, was eine ausreichend hohe finanzielle Unterstützung und Risikobereitschaft voraussetzt (Vorbild: Paxlovid®).**

Themenraum Postexertional Malaise

Ergebnisse der Spiroergometrie zur Beurteilung der Alltags-, Rehabilitations- und Berufsfähigkeit bei Patient:innen mit Post-COVID- Syndrom

David Ochmann

Ergebnisse der Spiroergometrie zur Beurteilung der Alltags-, Rehabilitations- und Berufsfähigkeit bei Patient:innen mit Post-COVID-Syndrom

D. T. Ochmann, V. Weber, A. Tomaskovic, M. Machwirth und P. Simon

Institut für Sportwissenschaft, Abteilung Sportmedizin, Prävention und Rehabilitation



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ



Hauptprogramm im Plenum: Postexertional malaise – derzeitige Empfehlung, aktuelle Forschungsprojekte

AKTUELLE HÜRDEN FÜR PCS-PATIENTEN

Stigmatisierungsproblem

- Trotz sehr guten Vorträgen von Prof. Schomerus (2. Long-COVID-Kongress, Jena / ME/CFS-Fachtagung, Fulda)

Unzählige Arzt-Besuche ohne eindeutige Diagnose und/oder Handlungsempfehlungen

Behandelnde Ärzte müssen anhand einer **Verdachtsdiagnose** Patienten alle 4 Wochen fortführend krankschreiben.

Heterogene Beurteilung des Grads der Behinderung (GdB) und Pflegestufe

Keine einheitlichen Begutachtungsstandards

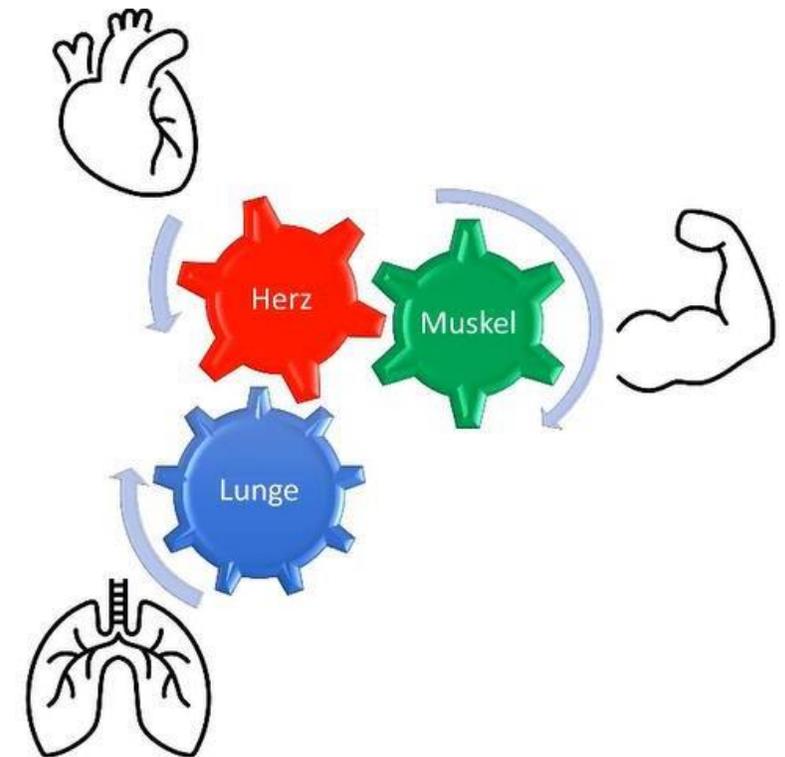
- Erwerbsminderungsrente / Verletztenrente (bei anerkannter Berufserkrankung)
- Fachdisziplin für Gutachten werden nach Hauptsymptom ausgewählt

WARUM SOLLTE ICH EINE SPIROERGOMETRIE MACHEN?

- Stress- und belastungsinduzierte Symptomveränderung bei Post-COVID-Syndrom und weiter postinfektiöse Erkrankungen
- Objektivierung der Belastungsintoleranz

Indikation	Beispiele
Gutachten	<ul style="list-style-type: none">• Maximale Dauerleistung• Frage der Belastbarkeit• Klärung, ob Limitierung berufskrankheitsrelevant ist
Dyspnoe	<ul style="list-style-type: none">• Differentialdiagnose kardial oder pulmonal, Adipositas etc.• Neuerdings in der S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“
Therapie	<ul style="list-style-type: none">• Beurteilung von Medikations- und Trainingserfolg

Modif. nach Kroidl et al., 2015, S. 20



POST-COVID-SYNDROM- TELEREHABILITATIONSSTUDIE (PCS-TER)

Kategorie	Parameter	N = 95 (T0)
Anthropometrie	Geschlechterverteilung	82 ♀ / 13 ♂
	Alter [Jahre]	50,8 ± 10,2
	Größe [cm]	166,9 ± 8,4
	Wight [kg]	83,4 ± 23,5
	BMI [kg/m ²]	29,9 ± 7,9
	Körperfett [%]	30,3 ± 11,6
Lungenfunktion	Vitalkapazität [l]	3,4 ± 1,0
	Vitalkapazität [%] SOLL	105,4 ± 22,5
	FEV1 [l]	2,7 ± 0,7
	FEV1 [%] SOLL	97,1 ± 25,0
Kardiozirkulation	Herzfrequenz (liegend) (Schl./min)	72 ± 12
	Blutdruck [mmHg]	125 ± 10 / 80 ± 6
Subjektive Belastbarkeit	Bell-Score	35 ± 13

Unpublished data PCS-TER

POST-COVID-SYNDROM- TELEREHAABILITATIONSSTUDIE (PCS-TER)

Kategorie	Parameter	N = 95 (T0)
Spiroergometrie	Wattleistung (max) (Watt)	77,8 ± 27,0
	Wattleistung (max) (Watt/kg)	1,0 ± 0,4
	VO ₂ peak (ml/min/kg)	12,8 ± 4,1
	RER	1,05 ± 0,1
Laktatdiagnostik	Laktat (Ruhe) (mmol/l)	1,0 ± 0,3
	Laktat (max) (mmol/l)	3,2 ± 2,0
Kardiozirkulation	Herzfrequenz (Ruhe) (Schl./min)	80 ± 12
	Herzfrequenz (max) (Schl./min)	132 ± 23
Subjektives Belastungsempfinden	Borg-Skala (max) [6-20]	18,4 ± 1,2

Unpublished data PCS-TER

KRITERIEN DER BERUFSUNFÄHIGKEIT

VO₂ peak als Kriterium (American Thoracic Society, 1986)

- normal: >25 ml/min/kg völlige Erwerbsfähigkeit (alle Berufe)
- mittel: 15-25 ml/min/kg = relative Erwerbsunfähigkeit (8 Std. ≤ 40% VO₂ peak, 4 Std. ≤ 50% VO₂ peak, 2 Std. ≤ 60% VO₂ peak, 10min ≤ 80%)
- schwer: <15 ml/min/kg oder < 60% VO₂ Soll = Volle Erwerbsunfähigkeit

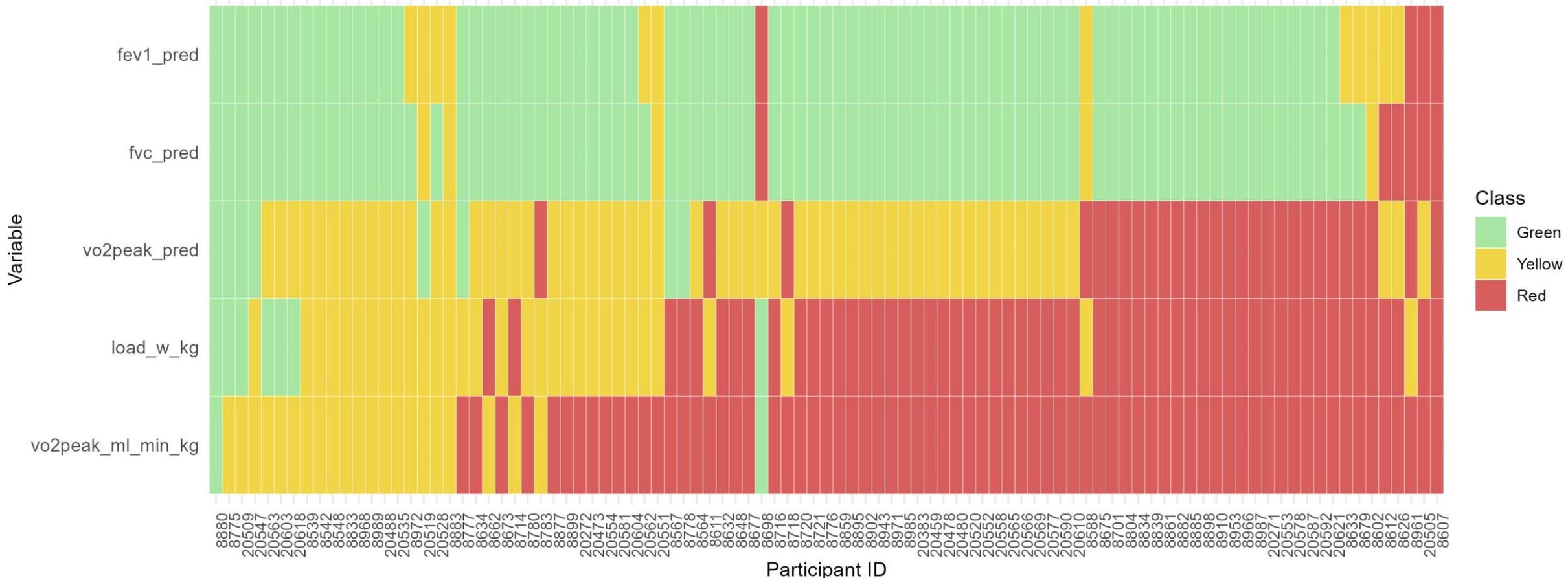
Leistung (Watt oder Watt/kg) als Kriterium (Halhuber, 1971)

- 150-200Watt oder 1,5 – 2 W/kg alle Tätigkeiten
- 75-100 Watt oder 1 – 1,5 W/kg leichte körperliche Belastung
- 25-50 Watt oder < 1 W/kg sitzende Beschäftigungen

Lungenfunktion (Kroidl et al., 2015)

- FEV1 % Soll < 40
- FVC % Soll < 50
- FEV1 % VC < 40
- TLCO % < 40

Spiroergometry Variables for Workability Classification



Classification for Variables:

FEV1: Green: $\geq 80\%$ predicted FEV1, Yellow: 79-41% predicted FEV1, Red: $\leq 40\%$ predicted FEV1

FVC: Green: $\geq 80\%$ predicted FVC, Yellow: 79-50% predicted FVC, Red: $< 50\%$ predicted FVC

VO2peak predicted: Green: $> 80\%$ predicted VO2peak, Yellow: 50-80% predicted VO2peak, Red: $< 50\%$ predicted VO2peak

Load: Green: > 1.5 W/kg, Yellow: 1.5-1 W/kg, Red: < 1 W/kg

VO2peak: Green: ≥ 25 ml/min/kg, Yellow: 24.9-15 ml/min/kg, Red: < 15 ml/min/kg

Unpublished data PCS-TER

EINSCHÄTZUNG DER BERUFSUNFÄHIGKEIT

97,9 % des PCS-TER Kollektivs ($12,8 \pm 4,1$ ml/min/kg) weisen eine sehr starke Einschränkung (GdB >70%) auf (ATS, 1986).

➤ volle Erwerbsunfähigkeit liegt vor

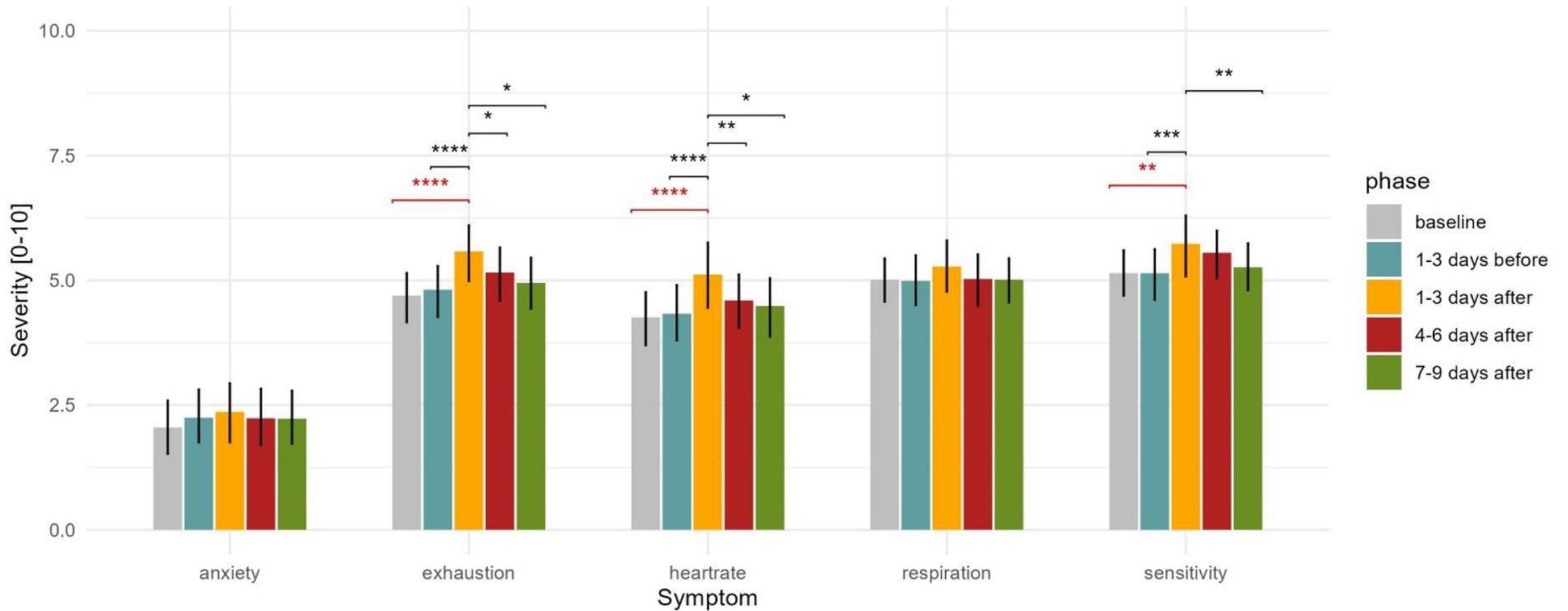
1,0 Watt/kg $\pm 0,4$ wies das PCS-TER Kollektiv bei Ausbelastung auf.

➤ Gerade so könnten leichte körperliche Belastung durchgeführt werden (Halhuber, 1971).

Die Lungenfunktion in Ruhe würde einen Großteil des Kollektivs falsch einschätzen.

American Thoracic Association, 1982 & 1986
Halhuber, 1971

ERZEUGT DIE SPIROERGOMETRIE PEM?



Unpublished data PCS-TER

WIE HOCH IST DAS METABOLISCHE ÄQUIVALENT BEI VERSCHIEDENEN TAGESSZENARIEN?

PCS-TER Kollektivs VO_2 peak $12,8 \pm 4,1$ ml/min/kg entspricht 3,7 MET

O_2 -Verbrauch Dauerleistung sollte <40% betragen (Kroidl et al, 2015): 1,5 MET

Tageszenario	Dauer in Stunden	MET-Wert pro Stunde
Arbeitstag im Büro	16	1,98 MET
Arbeitstag einer Pflegekraft (Frühdienst)	16	3,15 – 3,64 MET
Tag in einer kardiologischen Rehaeinrichtung	15	1,63–1,80 MET
Tag am Wochenende	16,5	2,1 – 2,34 MET

(1 MET= 3,5ml/min/kg)

Adult Compendium of Physical Activities, 2024
Statistisches Bundesamt
Lück, M. et al., 2018

ZUSAMMENFASSUNG / AUSBLICK

Wir zeigen hier, dass...

- CPET eine hilfreiche Methode zur objektiven Beurteilung für Alltags-, Rehabilitations- und Berufsfähigkeit bei PCS-Patient:innen.
- die Methode bei Belastungsintoleranz, postinfektiösen Erkrankungen und/oder chronischem Müdigkeitssyndrom als Routine-Diagnostik genutzt werden soll.

Seit September 2024 ist die Spiroergometrie in der S1 Leitlinie aufgegriffen

Spiroergometrie, neurokognitive und berufsspezifische Tests (Arbeitslast, -dauer) sollten Gegenstand zur Begutachtung sein.

Deutliche Versorgungslücken der Spiroergometrie in Deutschland

„Initial clinical assessment should include CPET and pulmonary function tests as well as assessments of fatigue for all PCS patients.“ (Garbsch *et al. BMC Medicine* (2024), *Conclusion*)

SCHLUSSWORT ZU POSTEXERTIONAL MALAISE

PEM ist das Resultat einer funktionellen Überlast auf emotionaler, kognitiver und/oder körperlicher Ebene !

Generelle Handlungsempfehlungen:

- Vermeide Stress und Überforderung auf den drei Ebenen
- Bringe Varianz ins Herzkreislaufsystem, ohne dich metabolisch zu überlasten (30/30sec-Regel)
- Energiemanagement und Stressmanagement (Pacing)
- Setzte dir klare Grenzen

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Bedanken möchte ich mich bei:

Arbeitsgruppe:

Prof. Dr. Dr. P. Simon

M. Machwirth

A. Tomaskovic

V. Weber

Geldgeber:

BGW Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Kontakt:

D. T. Ochmann

ochmann@uni-mainz.de

QUELLEN

- American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis. 1986;(133):1205–9
- Garbsch et al. Sex-specific differences of cardiopulmonary fitness and pulmonary function in exercise-based rehabilitation of patients with long-term post-COVID-19 syndrome, BMC Medicine. 2024, 22:446 <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03658-8>
- Herrmann,S.D. et al., Adult Compendium of Physical Activities: A third update of the energy costs of human activities, Journal of Sport and Health Science, Volume 13, Issue 1, 2024, p. 6-12, <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2023.10.010>. (www.pacompendium.com)
- Kroidl, R.F. et al., Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht. 2015: Georg Thieme Verlag
- Lück, M. et al., Grundauswertung der BIBB/BAuA-Erwerbstätigenbefragung 2018. Vergleich zur Grundauswertung 2006 und 2012 ([BAuA - baua: Bericht - Grundauswertung der BIBB/BAuA-Erwerbstätigenbefragung 2018 - Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin](#))
- Statistisches Bundesamt. Zeitverwendung in Deutschland – Ergebnisse der Zeitverwendungserhebung 2012/2013 [Zeitverwendung - Statistisches Bundesamt](#)
- S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“

SCHADET DIE SPIROERGOMETRIE?

Durchschnittliche Werte bei der Spiroergometrie (CPET) über die Belastungszeit:
Stufenprotokoll: Start: 25W, Steigerung: 10/20W, Stufendauer: 2min

Gesamt Zeit: 762 ± 274 s (~13min)

Ø Watt-Leistung: 56 ± 28 Watt

Ø O₂-Aufnahme: 8,5 ml/min/kg

Ø Metabolische Äquivalent (MET): 2,4 (Gehen im Haushalt)

- Wird die Spiroergometrie isoliert betrachtet, kommt die Beanspruchung des Patienten eines Spaziergangs bei 3,2 km/h gleich.
- Ein Arztbesuch in Kombination mit einer Spiroergometrie kann **postexertional malaise (PEM)** hervorrufen.

Unpublished data PCS-TER

Themenraum Postexertional Malaise

Biopathologische Signaturen von Post Exertional Malaise bei ME/CFS verstehen (BioSig-PEM)

Prof. Dr. Christian Puta

Biopathologische Signaturen von Post Exertional Malaise bei ME/CFS verstehen (BioSig-PEM)



Prof. Christian Puta^{1,2,3}

für die Bio-Sig-PEM Study group (Dr. C. Ellert^{4,5}, PD Dr. P. Reuken², Prof. Dr. A. Stallmach²)

¹Friedrich-Schiller-University Jena, Dpt. Sports Medicine and Health Promotion

²Jena University Hospital, Department for Internal Medicine IV (Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases)

³Jena University Hospital, Center for Sepsis Control and Care (CSCC)

⁴Landarztnetz Lahn-Dill, Wetzlar

⁵Initiative Long COVID Deutschland

Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID



The most recent estimate of people living with post-COVID-19 condition (also known as long COVID) globally has surpassed 65 million¹ and, without clear diagnostic or treatment options available, this number

extracellular antigen profiling revealed no significant differences from people without long COVID.⁴ However, autoantibodies to intracellular antigens⁵ or autoreactive T cells might have a role in long COVID.

Lancet Infect Dis 2023

Published Online

February 14, 2023

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00053-1)

S1473-3099(23)00053-1

„Main Disease hypotheses for the root causes of long COVID include

- viral persistence (infectious virus, viral RNA, or viral proteins),
- autoimmunity triggered by the infection,
- reactivation of latent viruses,
- and inflammation-triggered chronic changes leading to tissue dysfunction and damage.“

„Beyond these potential root causes, many secondary pathological changes have been observed in people with long COVID, including

- the formation of microclots and platelet activation,
- reduced cortisol, and mitochondrial dysfunction.“

„Despite the multifactorial pathogenesis, available data show that long COVID is an organic post-acute infection syndrome (PAIS) with clear physiological dysfunction that is often not consistently apparent using standard medical diagnostic tests.“

Long Fatigue: The exhaustion that lingers after an infection

4 days ago

Share  Save 

David Cox



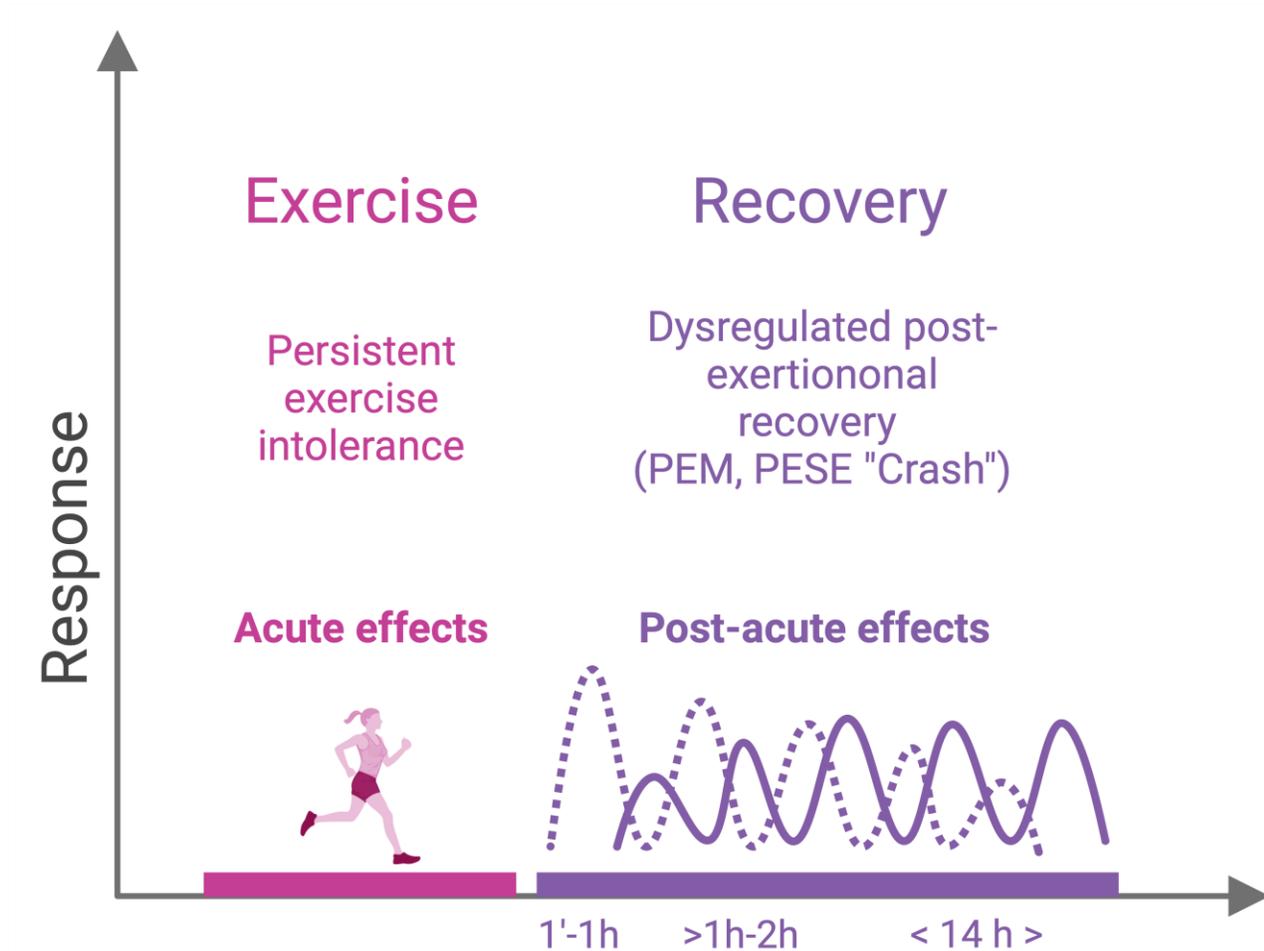
Before long Covid there was post-viral fatigue – a mysterious set of illnesses caused by other infections. Now scientists are starting to unravel its secrets.

Current evidence indicating that key pathophysiological features of PCC and ME/CFS are involved in physical activity-induced PEM

- PEM: inadequate exacerbation of symptoms and a prolonged recovery phase most frequently triggered by physical exertion
- Hallmark symptom for the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)
- 68% of individuals with PCC experience PEM
- One year post-infection 19–58% of PCC patients meet the diagnostic criteria for ME/CFS suggests a common etiology of both syndromes
- The onset of ME/CFS is most commonly described to be preceded by infection-like episodes

**Belastungsintoleranz
(Exercise Intoleranz)**

- mangelnde körperlichen Belastbarkeit
- inadäquate körperliche Reaktion auf Belastung
- z. B. Dyspnoe, überschießende Tachykardie, Leistungsdefizit
- Oft zusammen mit orthostatischer Intoleranz (Symptomverschlimmerung beim Aufrichten, PoTS)



Dysregulierte Erholung

- anstrengungsinduzierte Symptomexazerbation (PEM, PESE)
- oft verzögert
- Dauer: < 14 h leicht, > 14 h schwer (ME/CFS)
- Erfassung: DSQ-PEM (Behrends et al 2021)
- Häufig bei post-akuten Infektionssyndromen
- Nach physischer, mentaler, kognitiver Belastung

Post-viral fatigue

- long-term fatigue with varying degrees of severity has been linked to infections (e.g. viral: Sars, Ebola, Epstein-Barr virus, influenza, Sars-CoV-2; bacteria: Borrelia burgdorferi - Lyme disease)

Exercise intolerance

- acute exercise intolerance refers to the inability to uphold acute exercise due to lack of energy, or rapid development of palpitations, tachycardia, or breathlessness.

Post-exertional malaise or PEM

- short-term (hours-days-few weeks) severe and complex phenomenon (PEM describes an inadequate delayed regulatory response that elicits the aggravation of symptoms such as fatigue, pain or cognitive impairment and a decrease in the physical capacity level)
- Importantly, PEM is clinically often accompanied by fatigue and profound exercise intolerance.

Post-exertional symptom exacerbation - post-exertional malaise (PEM)

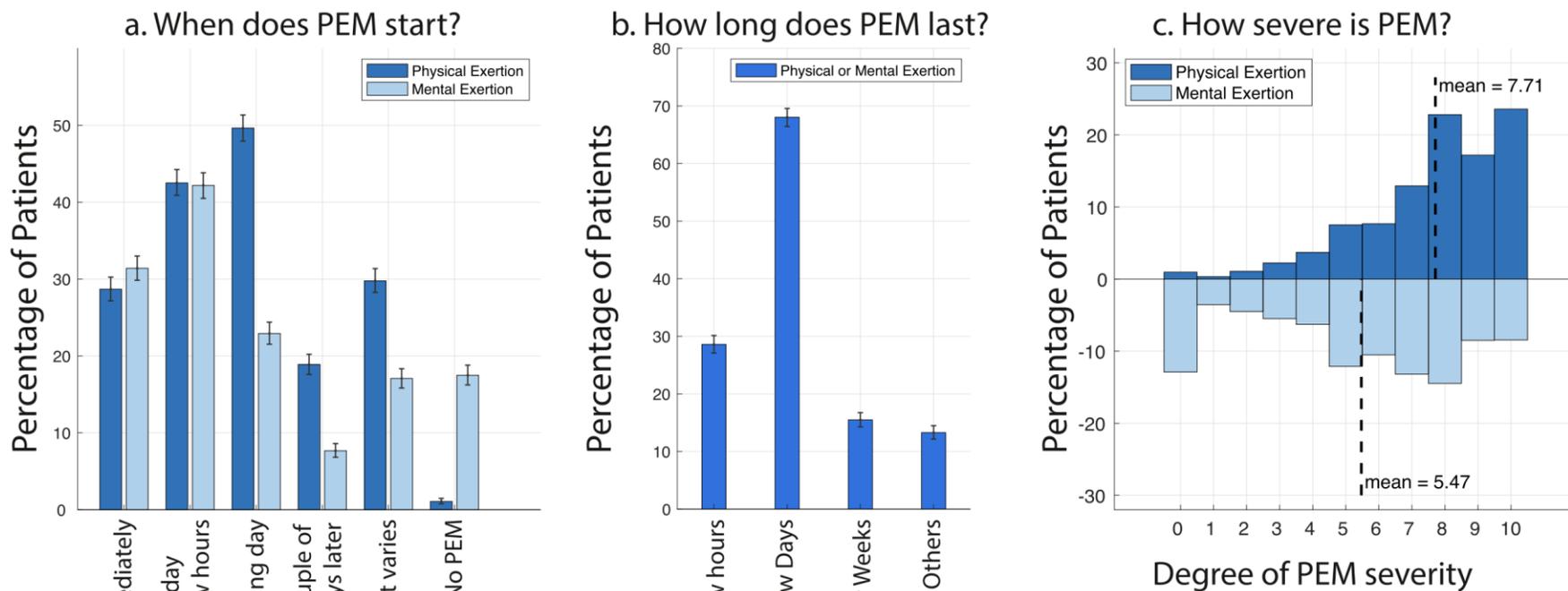
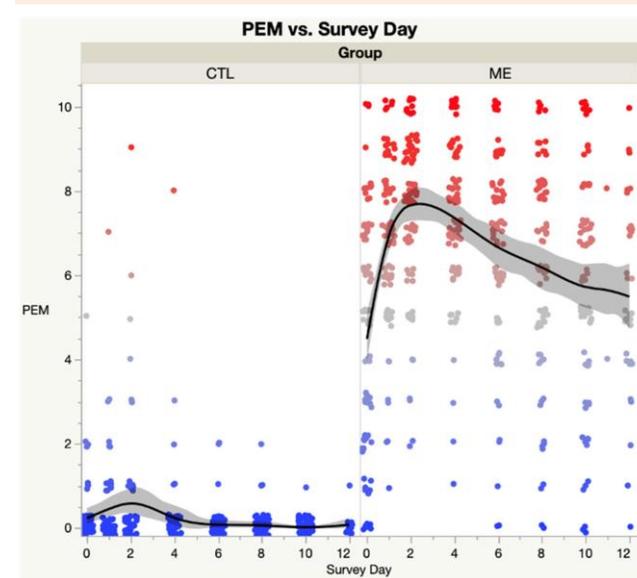


Fig. 8. Worsening or relapse of symptoms after physical or mental activity (post-exertional malaise). When does it start (a), how long does it last (b), and how severe is it? (c) (all patients who experienced PEM, $n = 3350$). Error bars are bootstrap 95% confidence intervals.

PEM after 2-day maximal CPET in ME/CFS



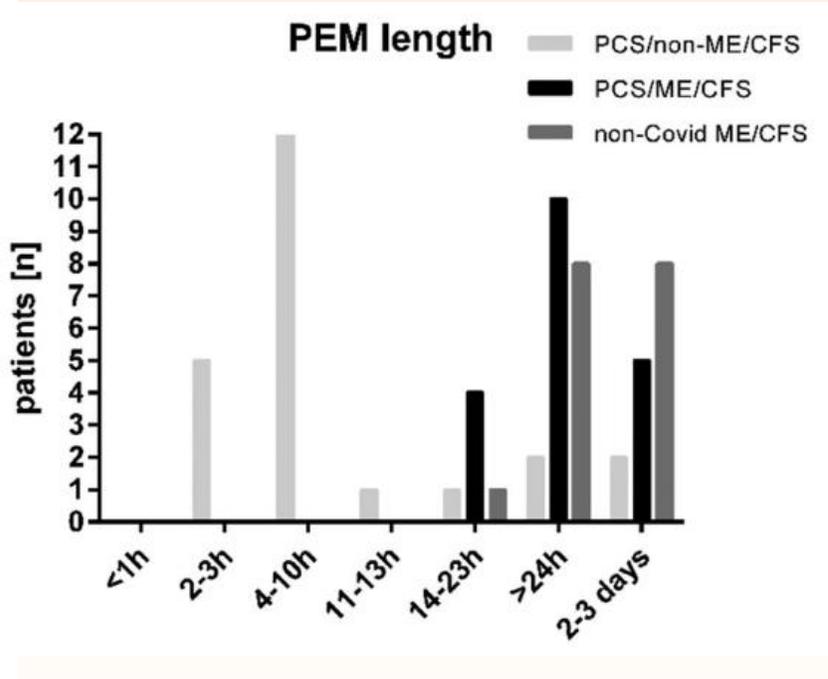
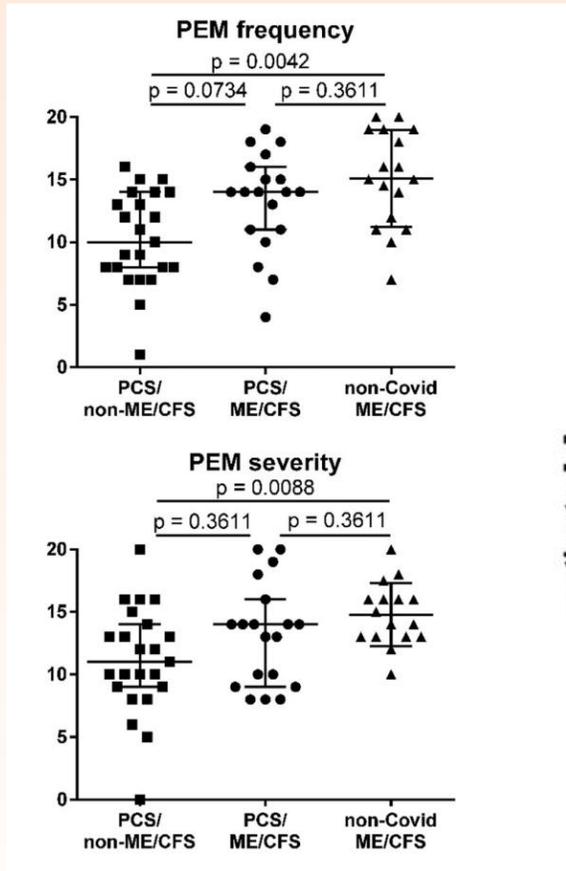
- ME/CFS need about two weeks to recover
- Sedentary controls need 2 days

Moore, G. E. et al. Recovery from Exercise in Persons with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Medicina* 59, 571 (2023).

We need a deeper understanding of
post-viral fatigue and PEM



Association of hand grip strength with low level inflammation and hypo-perfusion as potential pathomechanisms post-COVID-19 chronic fatigue syndrome



Kedor, C. 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 13, 5104 (2022).

Screening auf Post-Exertionelle-Malaise (PEM)

Fragebogen

Erwachsene (≥18 Jahre)

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____
 Ausfülldatum: _____ Ausfülldauer: _____ min

Während der letzten 6 Monate				
	Liegt nicht vor	Häufigkeit 1 = manchmal 2 = etwa ½ der Zeit 3 = meistens 4 = immer	Schwere 1 = mild 2 = moderat 3 = schwer 4 = sehr schwer	
1 Ein schweres, erschlagenes Gefühl nach Beginn körperlicher Betätigung	0	1 2 3 4	1	2 3 4
2 Nach alltäglichen Aktivitäten: am nächsten Tag Schmerzen oder Erschöpfung	0	1 2 3 4	1	2 3 4
3 Geistig ermüdet nach geringster (körperlicher oder mentaler) Anstrengung	0	1 2 3 4	1	2 3 4
4 Körperlich ermüdet nach geringster körperlicher Betätigung	0	1 2 3 4	1	2 3 4
5 Körperlich ausgelaugt oder Krankheitsgefühl nach alltäglichen Aktivitäten	0	1 2 3 4	1	2 3 4
6 Angenommen die Teilnahme an Freizeitaktivitäten, Sport oder Ausflügen mit Freunden hätte Sie erschöpft, würden Sie sich innerhalb einer oder zwei Stunden nach Ende der Aktivität erholen?	Ja	Nein		
7 Nehmen Sie eine Zunahme Ihrer Erschöpfung / Ihres Energiemangels wahr, nachdem Sie sich minimal körperlich angestrengt haben?	Ja	Nein		
8 Nehmen Sie eine Zunahme Ihrer Erschöpfung / Ihres Energiemangels wahr, nachdem Sie sich minimal geistig angestrengt haben?	Ja	Nein		
9 Falls Sie sich nach Aktivitäten schlechter fühlen, wie lange dauert es, bis die vermehrten Beschwerden wieder abgeklungen sind?	<input type="checkbox"/> < 1 Std.	<input type="checkbox"/> 2-3 Std.	<input type="checkbox"/> 4-10 Std.	<input type="checkbox"/> > 24 Std.
	<input type="checkbox"/> 11-13 Std.	<input type="checkbox"/> 14-23 Std.	<input type="checkbox"/> > 24 Std.	
10 Vermeiden Sie Anstrengungen, weil diese Ihre Symptome verschlechtern?	Ja	Nein		

Colter J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. Diagnostics (Basel). 2018;8(3):66. Published 2018 Sep 11. Doi: 10.3390/diagnostics8030066.
 Übersetzt und adaptiert von AG Prof. Dr. med. Uta Behrends, nach aktualisierter Version: <https://www.leonardjason.com/wp-content/uploads/2021/06/DSQ-Short-Form-PEM-Questionnaire-1.pdf>



PEM - possible explanations



PEM - possible explanations

~ 10 different plausible explanations for why people develop PEM, e.g.

- hormonal impairments <> immune dysregulation
- endothelial dysfunction and microvascular dysregulation <> Inflammation
- viral persistence
- reactivation of latent viruses (EBV)
- initial infection inducing a state of autoimmunity
- autonomic dysfunction which may be mediated by sympathetic overactivity, autoantibodies or small fiber neuropathy
- impaired waste clearance (ROS production) <> immunological prolonged exhaustion after viral infection
- host-microbiom-coMetabolism and tryptophan - serotonin interaction
- immuno-metabolic-hormonal Interference between exercise and anti-viral response

Possible explanations of PEM point to an energy deficiency which is associated with mitochondrial- and red blood cell dysfunction and latent immune-metabolic-hormonal dysregulation?

[Home](#) > [Infection](#) > [Article](#)

Towards an understanding of physical activity-induced post-exertional malaise: Insights into microvascular alterations and immunometabolic interactions in post-COVID condition and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome

Review | [Open access](#) | Published: 06 September 2024

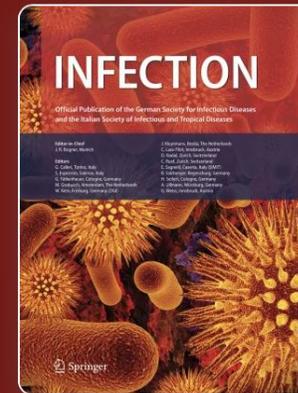
(2024) [Cite this article](#)

[Download PDF](#) ↓

✓ You have full access to this [open access](#) article

[Simon Haunhorst](#), [Diana Dudziak](#), [Carmen Scheibenbogen](#), [Martina Seifert](#), [Franziska Sotzny](#), [Carsten Finke](#), [Uta Behrends](#), [Konrad Aden](#), [Stefan Schreiber](#), [Dirk Brockmann](#), [Paul Burggraf](#), [Wilhelm Bloch](#), [Claudia Ellert](#), [Anuradha Ramoji](#), [Juergen Popp](#), [Philipp Reuken](#), [Martin Walter](#), [Andreas Stallmach](#) & [Christian Puta](#) ✉

 25k Accesses  415 Altmetric  2 Mentions [Explore all metrics](#) →



[Infection](#)

[Aims and scope](#) →

[Submit manuscript](#) →

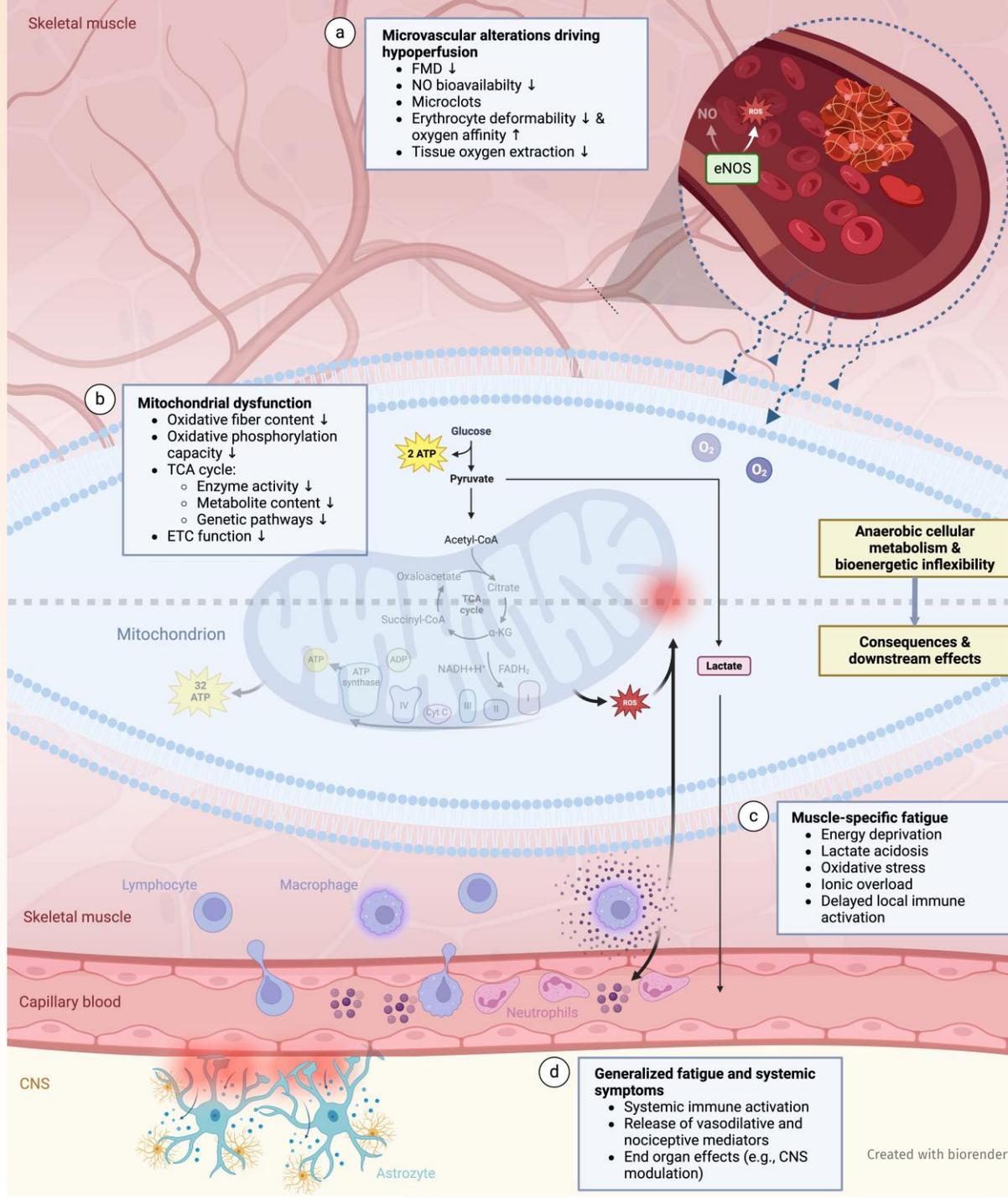
[Use our pre-submission checklist](#) →

Avoid common mistakes on your manuscript.



Part of a collection:

[COVID-19 / SARS-CoV-2](#)



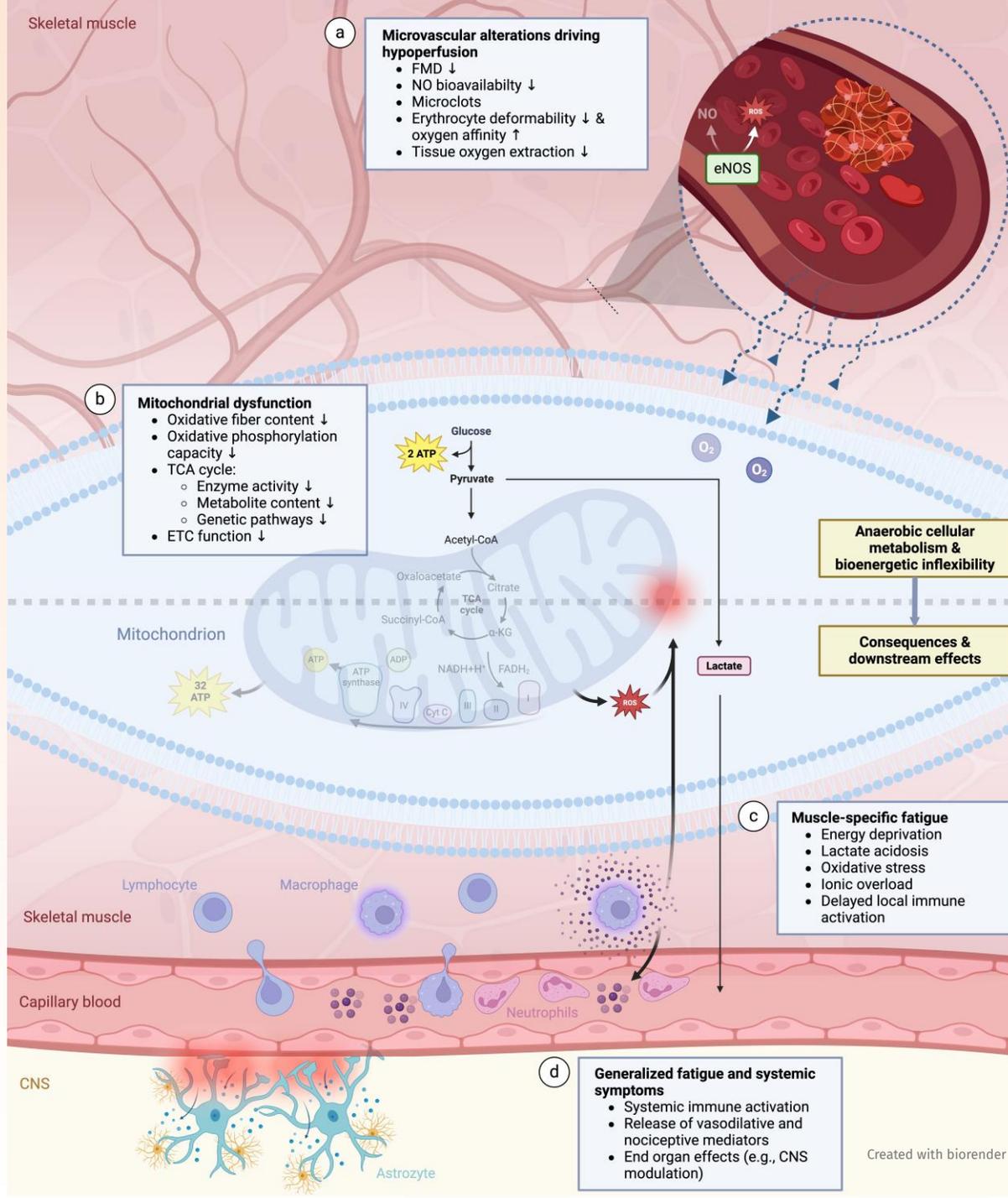
PEM - possible explanations

(a, b) Mikrovaskuläre Veränderungen und Dysfunktion der Mitochondrien, die funktionell zu einer verringerten systemischen Sauerstoffextraktion und verringerten oxidativen Phosphorylierungskapazität bei körperlicher Aktivität führen können

(c) Veränderte Bioenergetik (aerob und anaerob Energiegewinnung) begrenzt die Fähigkeit der Patienten, körperlich aktiv zu sein, und führt zur Ansammlung von Laktat, reaktiven Sauerstoffspezies und Kationen.

(d) Überanstrengung kann sich als verzögerte Symptomverschlechterung und systemische Erschöpfung durch nachfolgende Immunaktivierung manifestieren, die bioenergetische Inflexibilitäten verschlimmern und ZNS-Funktionen modulieren können

ATP Adenosintriphosphat, ZNS Zentralnervensystem, eNOS endotheliale Stickoxidsynthase, ETC elektronische Transportkette, FMD flussvermittelte Dilatation, NO Stickoxid, ROS reaktive Sauerstoffspezies, TCA Tricarbonsäure



Körperlicher Aktivität bei Post-COVID und ME/CFS: verringerte systemische Sauerstoffextraktion und verringerte oxidative Phosphorylierungskapazität

- mgl. Ursache: mikrovaskuläre Veränderungen (a) und Funktionsstörungen der mitochondrialen Kapazitäten (b) beeinträchtigen gleichzeitig die periphere Bioenergetik (c) und werden durch eine latente Immunaktivierung aufrechterhalten (d).
- Defizite der Gewebedurchblutung und Sauerstoffnutzung während Aktivitäten führen zu akuter Belastungsintoleranz, die häufig von Tachykardie, Dyspnoe und vorzeitiger Beendigung der Aktivität begleitet wird und nachfolgende metabolische Effekte hervorruft.
- Die Ansammlung von Molekülen wie Laktat und reaktiven Sauerstoffspezies kann eine lokale und systemische Immunaktivierung auslösen.
- Eine anschließende Intensivierung der bioenergetischen Inflexibilität, Muskelionenstörungen und Modulation der Funktionen des zentralen Nervensystems kann zu einer Verschlimmerung bestehender Pathologien und Symptome führen.



Article

Functional and Morphological Differences of Muscle Mitochondria in Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID Syndrome

Daniel Alexander Bizjak ^{1,*} , Birgit Ohmayer ¹, Jasmine Leonike Buhl ¹, Elisabeth Marion Schneider ² , Paul Walther ³, Enrico Calzia ⁴ , Achim Jerg ¹, Lynn Matits ^{1,5}  and Jürgen Michael Steinacker ¹

OXPHOS capacity of complex I, was reduced in PCS compared to HC ... whereas changes in PCS mitochondrial function seem to be related to a direct impact of the virus ...



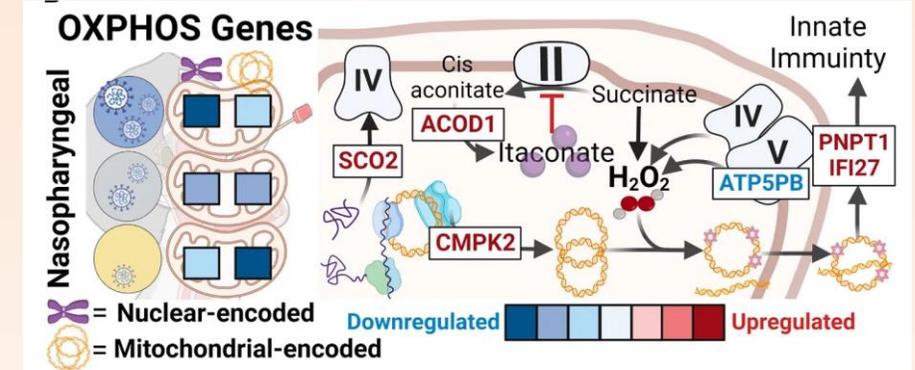
CORONAVIRUS

Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts

Joseph W. Guarnieri^{1,2,3}, Joseph M. Dybas^{2,3}, Hossein Fazelinia^{2,3}, Man S. Kim^{1,2,3,4}, Justin Frere⁵, Yuanchao Zhang^{1,2,3}, Yentli Soto Albrecht^{1,2,3}, Deborah G. Murdock^{1,2}, Alessia Angelin^{1,2}, Larry N. Singh^{1,2,3}, Scott L. Weiss^{1,2}, Sonja M. Best^{3,6}, Marie T. Lott^{1,2}, Shiping Zhang^{1,2}, Henry Cope⁷, Victoria Zaksas^{3,8,9}, Amanda Saravia-Butler^{3,10,11}, Cem Meydan^{3,12}, Jonathan Foox¹², Christopher Mozsary¹², Yaron Bram¹², Yared Kidane^{3,13}, Waldemar Priebe^{3,14}, Mark R. Emmett^{3,15}, Robert Meller^{3,16}, Sam Demharter¹⁷, Valdemar Stentoft-Hansen¹⁷, Marco Salvatore¹⁷, Diego Galeano^{3,18}, Francisco J. Enguita^{3,19}, Peter Grabham²⁰, Nidia S. Trovao^{3,21}, Urminder Singh^{3,22}, Jeffrey Haltom^{1,2,3,22}, Mark T. Heise²³, Nathaniel J. Moorman²³, Victoria K. Baxter²³, Emily A. Madden²³, Sharon A. Taft-Benz²³, Elizabeth J. Anderson²³, Wes A. Sanders²³, Rebekah J. Dickmader²³, Stephen B. Baylin^{3,24}, Eve Syrkin Wurtele^{3,22}, Pedro M. Moraes-Vieira^{3,25}, Deanne Taylor^{1,2,3}, Christopher E. Mason^{3,12,26}, Jonathan C. Schisler^{3,23}, Robert E. Schwartz^{3,12}, Afshin Beheshti^{3,27,28,*}, Douglas C. Wallace^{1,2,3,29,*}

Copyright © 2023 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. No claim to original U.S. Government Works

Downloaded



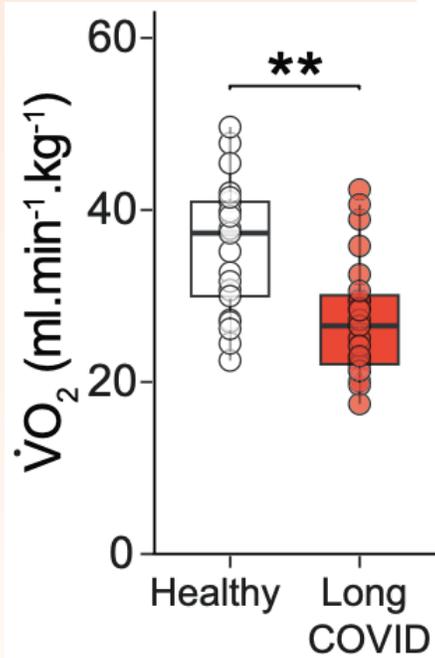
Diese Daten legen nahe, dass es beim ersten Erreichen des Virustiters zu einer systemischen Wirtsreaktion kommt, gefolgt von einer viralen Unterdrückung der mitochondrialen Genexpression und einer Induktion der Glykolyse (Hemmung OXPHOS), die zur Aktivierung der antiviralen Immunabwehr führt.

Selbst als das Virus beseitigt und die mitochondriale Funktion der Lunge wiederhergestellt war, blieb die mitochondriale Funktion in Herz, Niere, Leber und Lymphknoten beeinträchtigt, was möglicherweise zu einer schweren COVID-19-Pathologie führte.

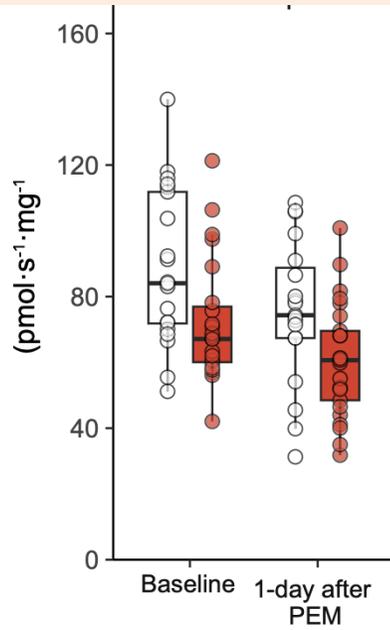
Es stellte sich heraus, dass das Virus direkt an essentielle mitochondriale Proteine bindet und die mitochondriale Genexpression (sowohl nukleär als auch mitochondrial kodiert) unterdrückt, was zu einer Funktionsstörung der mitochondrialen Energieproduktion und zur Aktivierung der Immunantwort

Metabolic and mitochondrial dysfunction in long COVID patients worsens with post-exertional malaise.

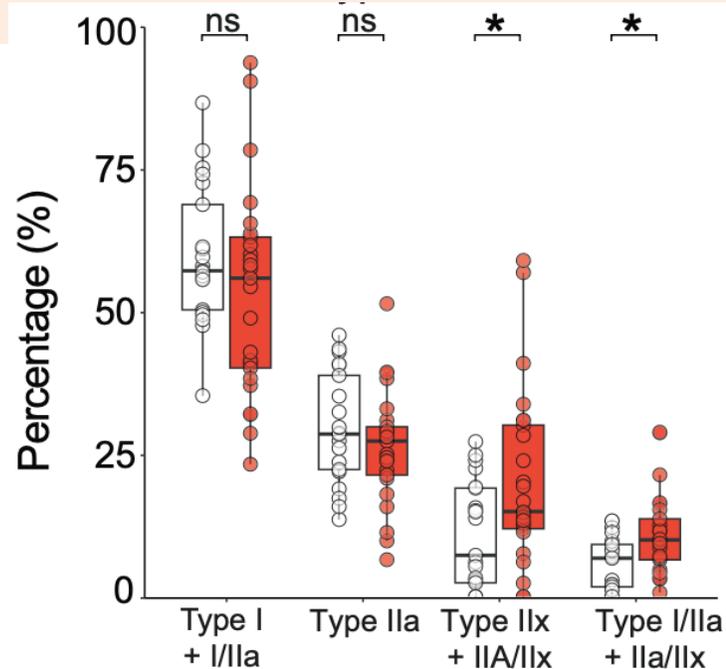
Appelman, B. et al. Nat. Commun. 15, 17 (2024).



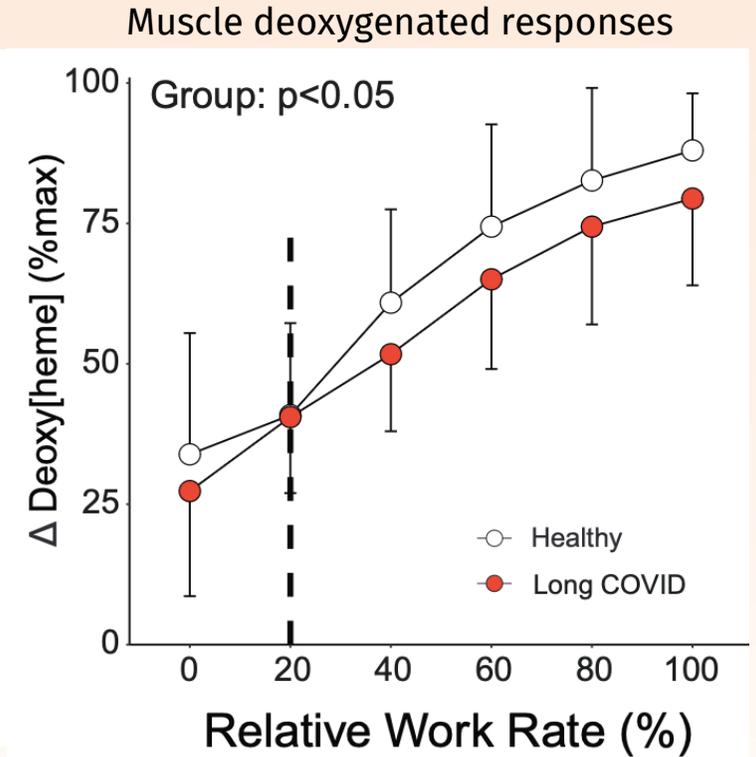
VO₂-max lower



OXPHOS-capacity lower, mitochondrial density after PEM lower



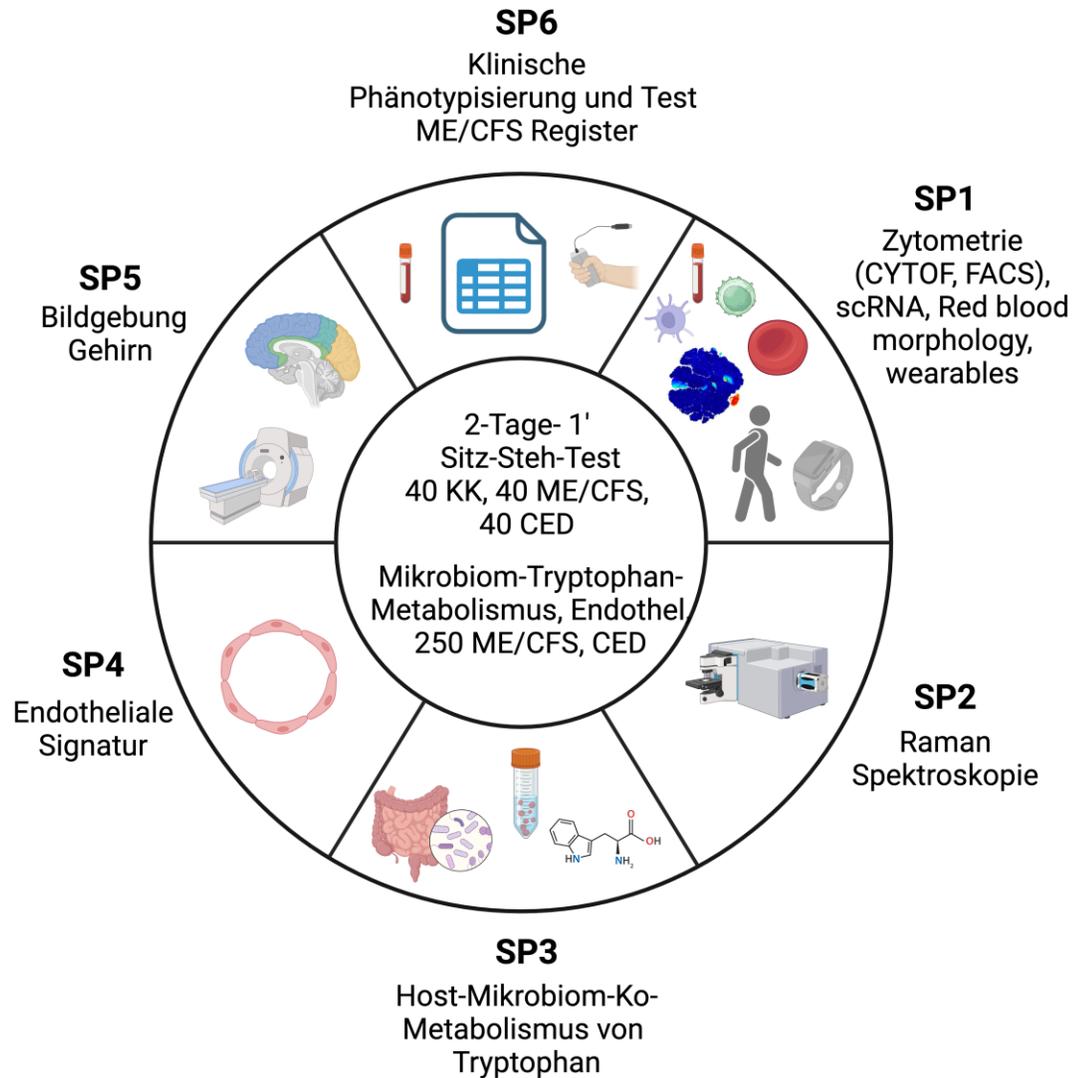
Higher percentage of glycolytic type IIx



lower peripheral oxygen extraction during exercise

Metabolomwege weisen etwas höhere Konzentrationen von Metaboliten auf, die mit der Glykolyse in Zusammenhang stehen, und eine geringere Häufigkeit von Metaboliten, die mit der Purinsynthese und der Tricarbonsäure (TCA) in Zusammenhang stehen.

BioSig-PEM: Understanding the Bio-pathobiology-based Signatures of Post Exertional Malaise in ME/CFS

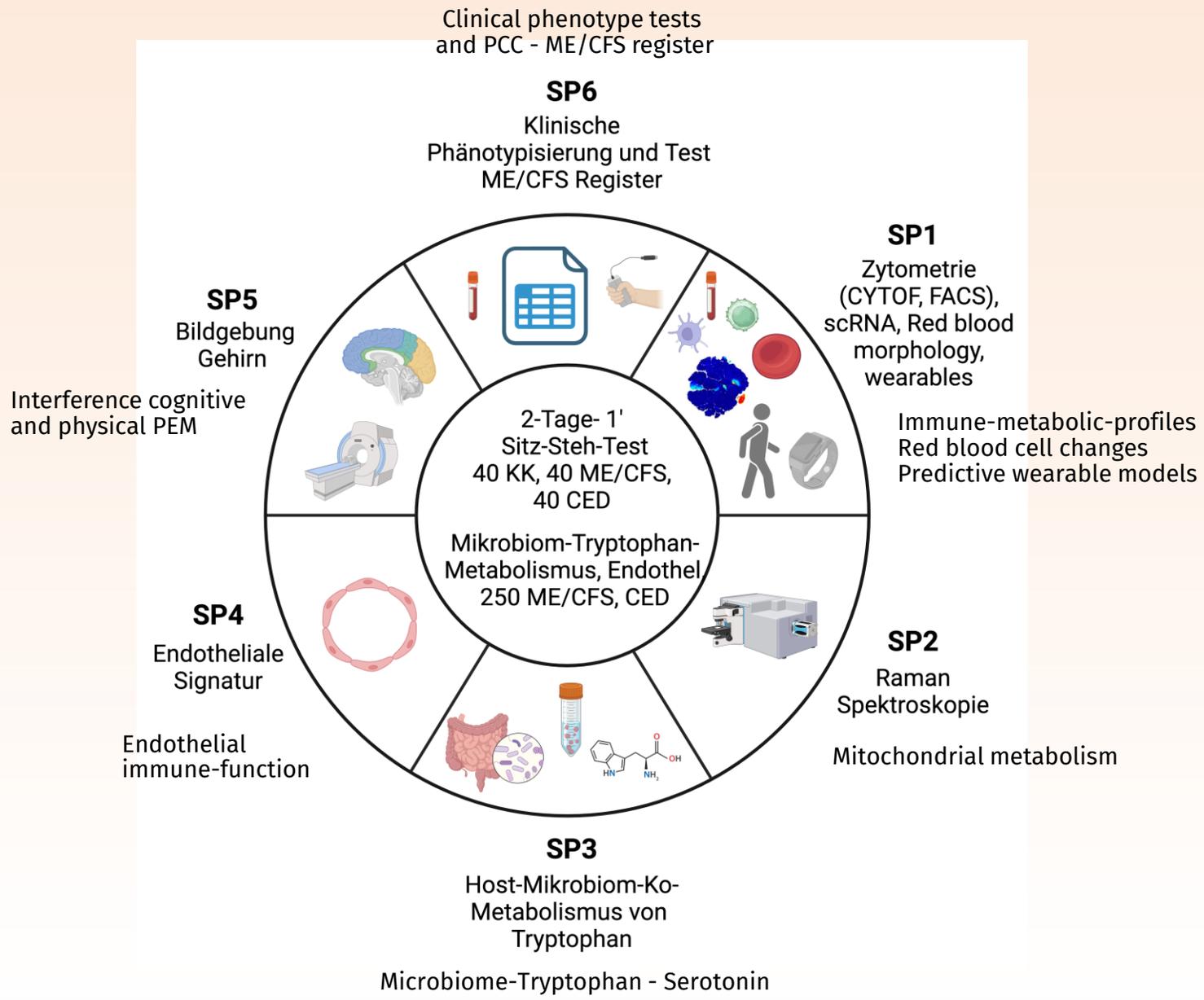


Hauptziel 1:
umfassende klinische Phänotypisierung von
ME/CFS-Patienten an 3 klinischen Zentren
(Jena, Berlin, München).

Hauptziel 2:
basierend auf pathobiologischen Signaturen die Auswirkungen
wiederholter kurzfristiger anaerober körperlicher Aktivität für
die Induktion und den epochalen Verlauf von PEM zu
untersuchen

Hauptziel 3:
Identifikation und Integration molekularer Marker für die
klinische Phänotypisierung von ME/CFS:
Immunzellprofil, molekulare Veränderungen in peripheren
Blutzellen und Plasma/Serum, Wirt-Mikrobiom-Stoffwechsel,
endotheliale Funktion, multimodale Bildgebung des Gehirns

BioSig-PEM: Understanding the Bio-pathobiology-based Signatures of Post Exertional Malaise in ME/CFS



Universitätsklinikum Jena
(Prof. C. Puta, Prof. A. Stallmach, PD. Dr. Reuken,
Prof. D. Dudziak, Prof. M. Walter)

Charité Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin
(Prof. C. Scheibenbogen, Prof. M. Seifert, Prof. C. Finke)

Technische Universität München
(Prof. U. Behrends)

Universitätsklinikum Schleswig- Holstein
(Prof. K. Aden, Prof. S. Schreiber)

Universität Kiel
(Prof. S. Waschina)

Leibniz-Institut für Photonische Technologien
(Prof. PD A. Ramoji, Prof. J. Popp)

Koordination: Prof. Puta,
*Klinik für Innere Medizin IV (Prof. A. Stallmach),
Interdisziplinäres Zentrum für Post-infektiöse Langzeitfolgen
Universitätsklinikum Jena*



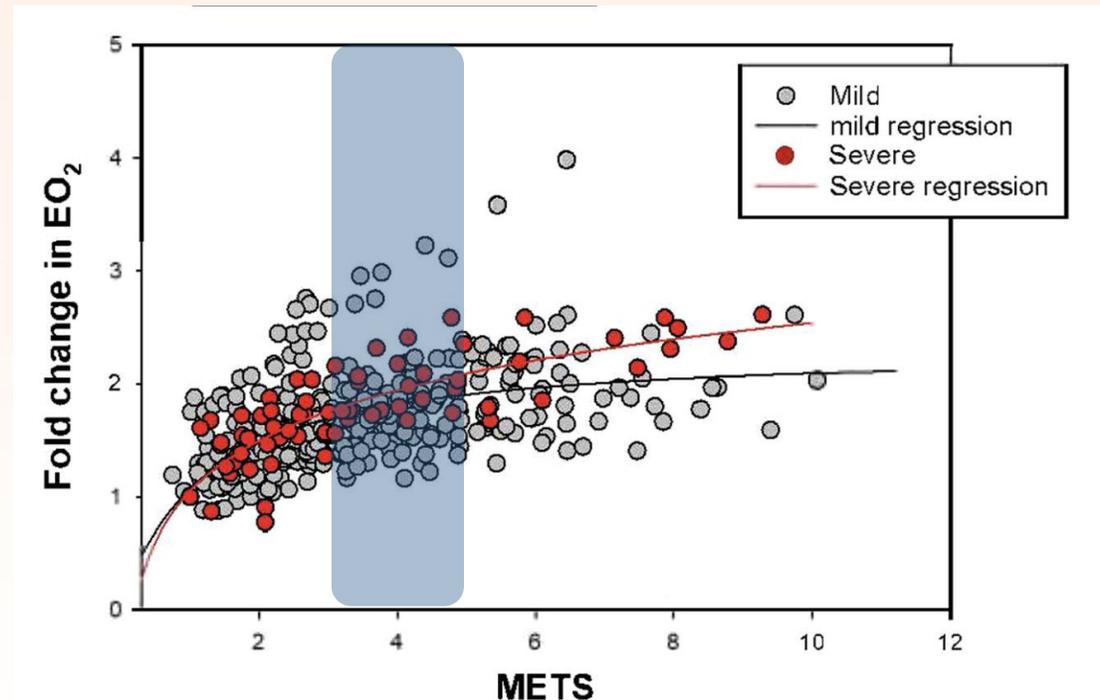
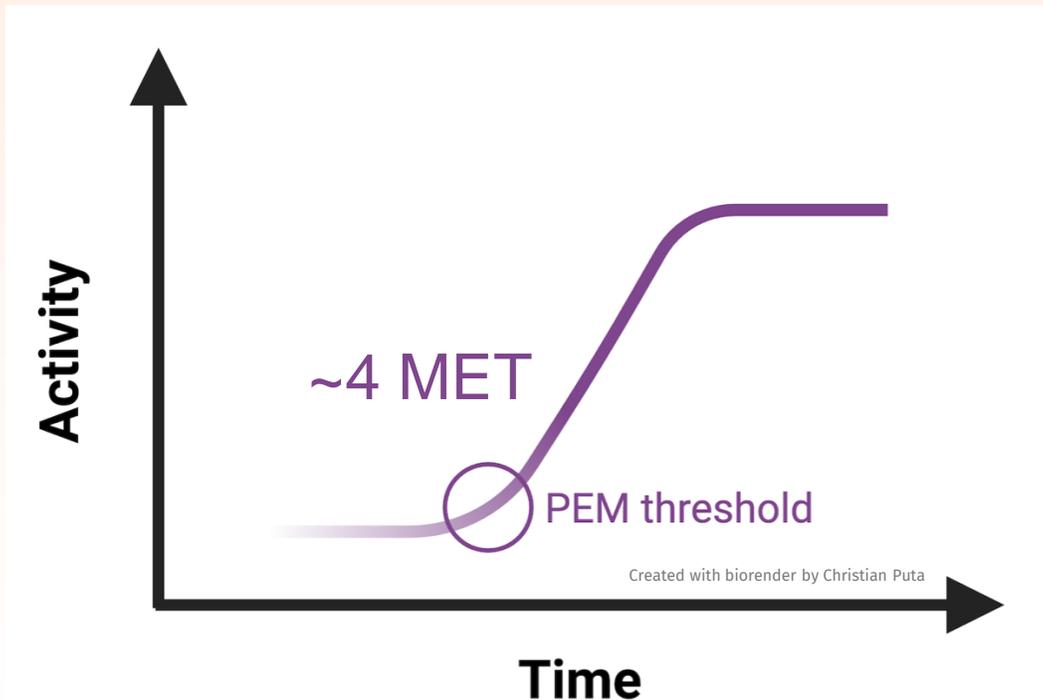


PEM diagnostic - a challenge

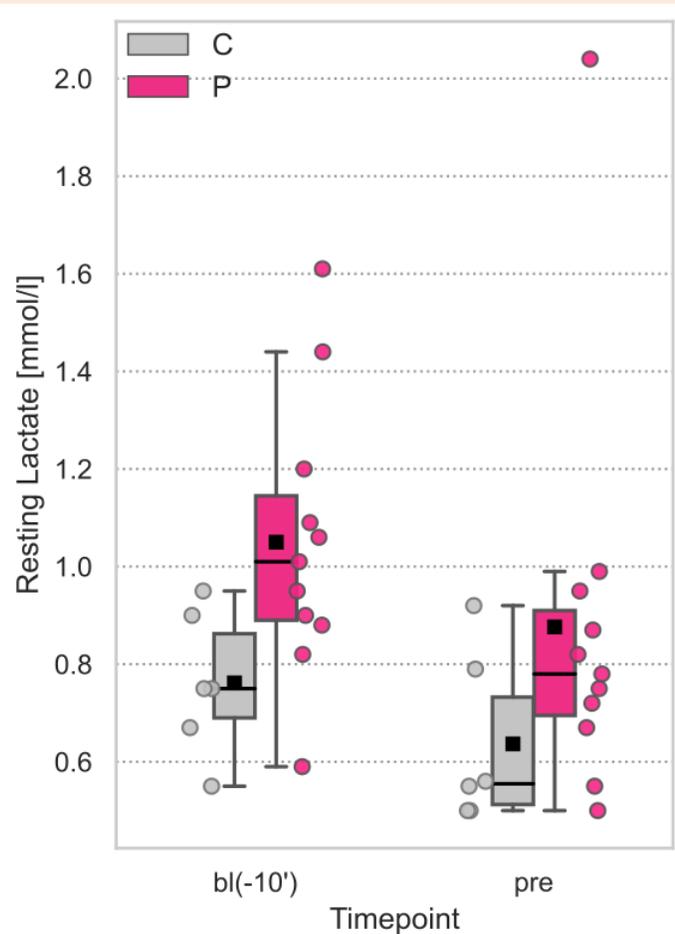


Metabolic determined PEM „threshold“?

- How is the „PEM-threshold“ metabolic determined: threshold ca. 4 MET ($VO_2/\text{Rest } VO_2$) (~ 60-65% HR_{\max} , 40-45% Heart rate reserve, Wearables)
- LC patients (mild and severe initial infection): plateau in EO_2 as VO_2 continues to increase
- LC patients peak exercise 6-10 METS > likely that anaerobic metabolism increases
- Peak- VO_2 significantly correlated with peak venous succinate and peak venous lactate



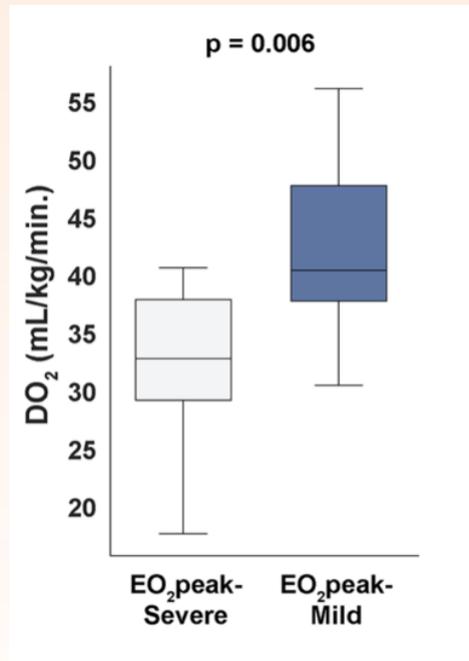
PCC: Elevated blood lactate in resting conditions AND impaired systemic oxygen extraction AND RBC changes -> reduced oxidative capacity?



Controls: 6 (4f, 2m)
 Post-Covid-Condition: 11 (4f, 7m)
 PEM < 14 h (N = 9), PEM > 14h (N = 1)

Puta et al (*in prep*)

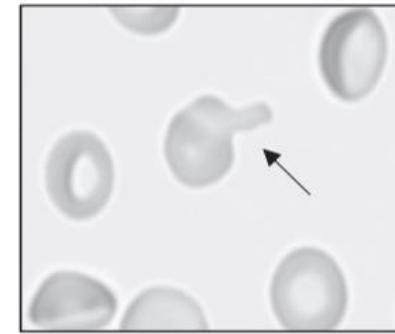
Reduction in peak VO₂ was associated with impaired systemic oxygen extraction



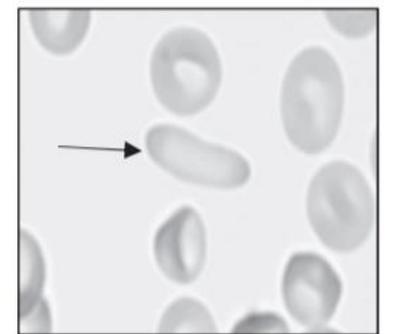
DO₂: Oxygen delivery
 EO₂: Systemic oxygen extraction

Singh, I. et al. Pulm Circ 13, e12220 (2023)
 Singh, I. et al. Chest (2021)

Membrane extension

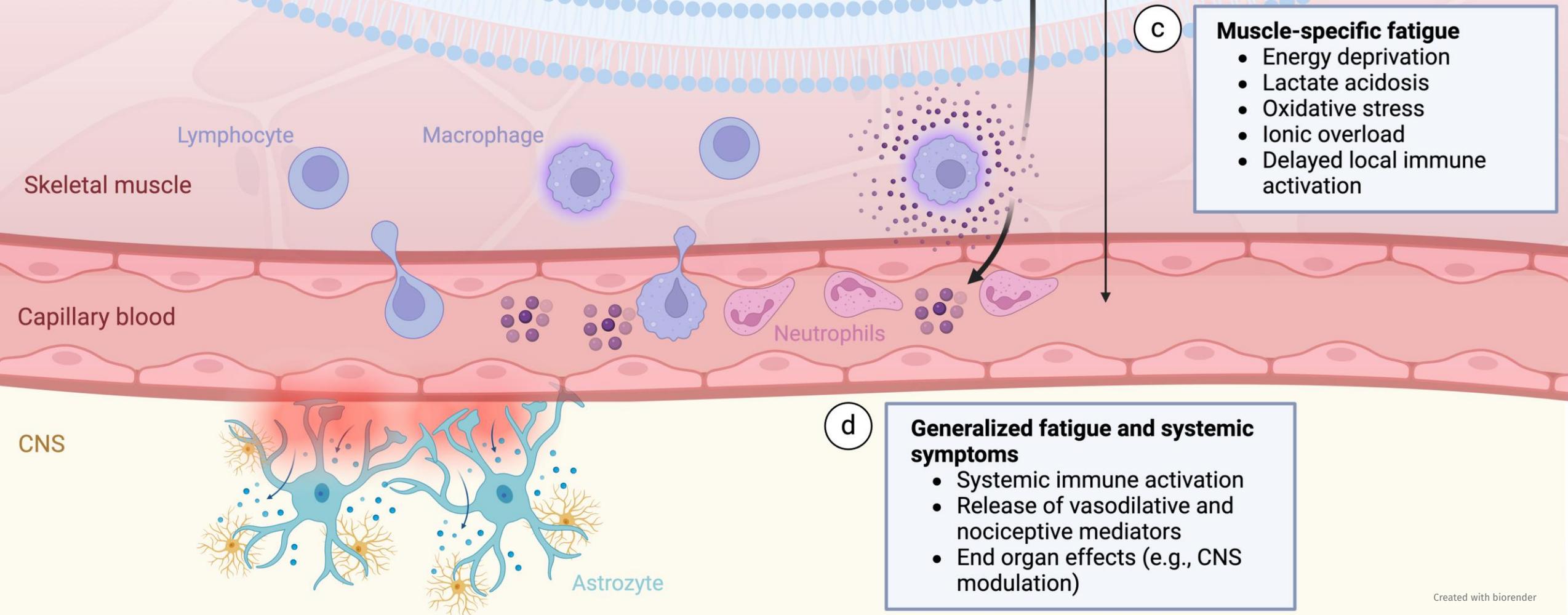


Elongated RBC



Grau, M. et al. J Cell Mol Med 26, 3022-3030 (2022)

- Impairment of intense physical exertion with increased post-exercise oxygen demand and aerobic exercise
- Impairment of capillary trafficking



Created with biorender

Dysregulated immune activation imposes allostatic load

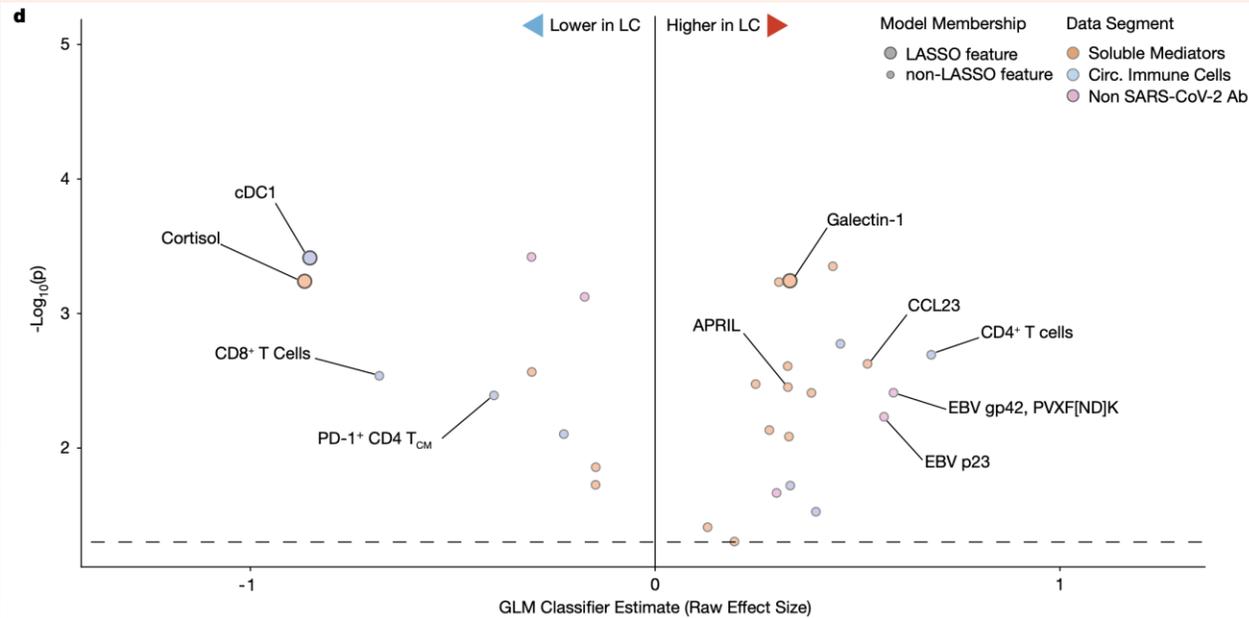
Deep immune profile -> altered effector/Treg response (Haunhorst et al. 2022)?

Haunhorst, S. et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients – indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Front Immunol* 13, 1070994 (2022).
 Haunhorst, S. et al. Towards an understanding of physical activity-induced post-exertional malaise: Insights into microvascular alterations and immunometabolic interactions in post-COVID condition and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Infection* 1–13 (2024) doi:10.1007/s15010-024-02386-8.

Immune-profiling

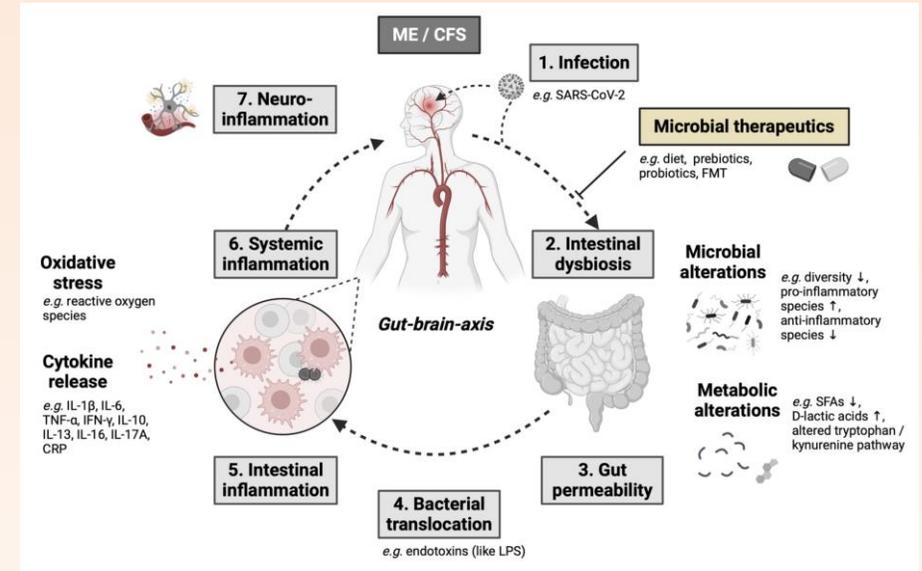
Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling

Klein, J. et al. Nature 1-3 (2023) PMID: 37748514



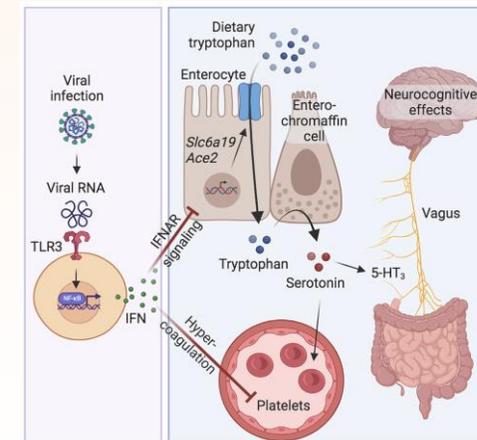
Gut microbiota and/or its metabolites as potential treatments for ME/CFS and other PAIS.

Stallmach A et al. Front Immunol. 2024 PMID: 38605969



Viral persistence and neurocognitive symptoms
Interferon I > Serotonin reduction

Wong, A. C. et al. Cell 2023 PMID: 37848036



— PEM diagnostic challenge

- Metabolic threshold ~ 4 MET (MET = $VO_2/Rest\ VO_2$): ~ 60-65% HR_{max} , 40-45% Heart rate reserve
- Metabolic markers: baseline lactate, glucose and succinate?
- Immune biomarker (systemic and deep profile): at baseline and after repeated anaerobic exercise bouts
- Wearable-data driven resting heart rate, activity, sleep, breathing rate e.g.:
Stallmach et al WATCH, Brockmann et al. Synosys.PC-Projekt,
Opel/Walther et al. FEDORA, Behrends et al. (children)

Questionnaire:

- DSQ-PEM (± 14 h)
- FUNCAP

UND

Repeated measures design (short protocols)

- Hand-grip strength (2x10-times)
- 2x 1' sit-to-stand-test
- 2x CPET (PEM highly likely at 4 MET)
- Lactate, Succinate, EBV-Reactivation?,
Bio-Sig PEM Biomarker ?

— PEM - implications

- How is the immuno-metabolic-hormonal interference between post-viral infection and exercise characterized?
- What are the PEM biomarker?
- What is causing the mitochondria to be impaired/dysregulated?
- What are the consequences of a shift to anaerobic energy production during low level exertion?
- What are the precise factors which can cause people to end up in a state of prolonged fatigue and PEM?
- What data-components (e.g., immune, metabolic, hormonal, heart rate, ...) need for PEM-KI Models?
- „Graded exercise“ prescriptions does not always work - it can make them worse

Danke!



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

LONG COVID
DEUTSCHLAND



Fatigatio e.V.
Bundesverband ME/CFS

Post-COVID-Zentrum
Universitätsklinikum Jena

**Center for Sepsis
Control & Care**

Bio-Sig PEM Study Group

Puta C^{1,2,3#}, Dudziak D⁴, Walter M^{5,6}, Ramoji A⁷, Finke C⁸, Scheibenbogen C⁹, Seifert M^{9,10}, Behrends U^{11,12,13}, Schreiber S¹⁴, Aden K^{14,15}, Waschina S¹⁶, Ellert C¹⁷, Reuken PA², Stallmach A²

für die Bio-SIG PEM-Study Group

¹Department of Sports Medicine and Health Promotion, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany

²Department for Internal Medicine IV (Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases), Jena University Hospital, Jena, Germany

³Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, Jena, Germany

⁴Institute of Immunology, Jena University Hospital/ Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany

⁵Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jena Center for Mental Health, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁶German Center for Mental Health (DZPG), Partner Site Jena, Jena, Germany.

⁷Leibniz Institute of Photonic Technology, Member of Leibniz Health Technologies, Member of the Leibniz Centre for Photonics in Infection Research (LPI), Jena, Germany.

⁸Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany.

⁹Institute of Medical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany.

¹⁰German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany.

¹¹Children's Hospital, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany.

¹²German Center for Infection Research (DZIF), Berlin, Germany.

¹³AGV Research Unit Gene Vectors, Helmholtz Munich (HMGU), Munich, Germany.

¹⁴Department of Internal Medicine I, Kiel University and University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany.

¹⁵Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel University and University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany.

¹⁶Institute for Human Nutrition and Food Science, Division Nutriinformatics, Kiel University, Kiel, Germany.

¹⁷Long-COVID Deutschland

Themenraum Postexertional Malaise

Mobile Wohnortnahe Versorgung zur Steuerung der sektorübergreifenden Therapie bei Post-COVID-19 Thüringen (WATCH-Projekt)

Prof. Dr. Christian Puta

„Mobile Wohnortnahe Versorgung zur Steuerung der sektorübergreifenden Therapie bei Post-COVID-19 in Thüringen“ (WATCH-Projekt)



Prof. Christian Puta^{1,2,3}

für das WATCH-Konsortium (Leitung: Prof. Dr. A. Stallmach², Stellv. PD Dr. P. Reuken², Dr. C. Ellert^{4,5})

¹Friedrich-Schiller-University Jena, Dpt. Sports Medicine and Health Promotion

²Jena University Hospital, Department for Internal Medicine IV (Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases)

³Jena University Hospital, Center for Sepsis Control and Care (CSCC)

⁴Landarznei Lahn-Dill, Wetzlar

⁵Initiative Long COVID Deutschland

WATCH ist ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss Innovationsausschuss gefördertes Projekt des Post-COVID-Zentrum des Universitätsklinikums Jena in Zusammenarbeit mit den Hausärzten und -ärztinnen, der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen sowie weiteren Partnern: AOK PLUS, BARMER, Techniker Krankenkasse, Deutsche Stiftung für Chronisch Kranke, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Universitätsmedizin Halle, Technische Universität Dresden, IKK Classic, IKK Gesund Plus, DAK Gesundheit

Konsortialpartner



Kooperationspartner



1

Web-based telemedicine approach for treatment of post-COVID-19 in Thuringia (WATCH)

Philipp A Reuken^{1,2} , Bianca Besteher³, Jutta Bleidorn⁴, Dirk Brockmann⁵, Kathrin Finke⁶, Antje Freytag⁴, Katja Lehmann-Pohl², Christiana Lemhöfer⁷, Rafael Mikolajczyk⁸, Christian Puta^{2,9}, André Scherag¹⁰, Marc Wiedermann¹¹, Bettina Zippel-Schultz¹²  and Andreas Stallmach^{1,2,#}

DIGITAL HEALTH
Volume 10: 1-14
© The Author(s) 2024
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: [10.1177/20552076241291748](https://doi.org/10.1177/20552076241291748)
journals.sagepub.com/home/dhj



General objective WATCH

- Web-based telemedicine approach for treatment of post-COVID-19 in Thuringia (WATCH)
- Implement and evaluate a multimodal telemedicine guided intervention including physical, cognitive, and psychiatric treatments (BODY, BRAIN, and SOUL modules)
- To enhance general quality of life and physical and mental component subdomains, and alleviate symptom burden in patients with post-COVID-19 condition.

WATCH: Primary Endpoint

Table 4. Overview of questionnaires used in the WATCH module and the timepoints of assessment.

Variables and parameters	Measurement time	Instrument	Items (number)
Primary endpoint			
Physical health	T0p, W4a, W8a, T1p, T2p	SF-36 Physical component Subscore (PCS)	36
Secondary endpoints / Ecological momentary assessment (EMA) - diagnostic equipment in the bus			
Mental health	T0p, W4a, W8a, T1p, T2p	SF-36 Mental component Subscore (MCS)	36
Tablet-based concentration, attention and memory test	T0, T1, T2	Oxford screening Plus (OCS-plus)	
Test to assess mild cognitive dysfunction	T0, T1, T2	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	
Cardiorespiratory physical performance	T0, T1, T2	1-Minute Sit-to-Stand-Test inklusive Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung	
Muscular physical performance	T0, T1, T2	Measurement of hand grip strength	

Project Design WATCH

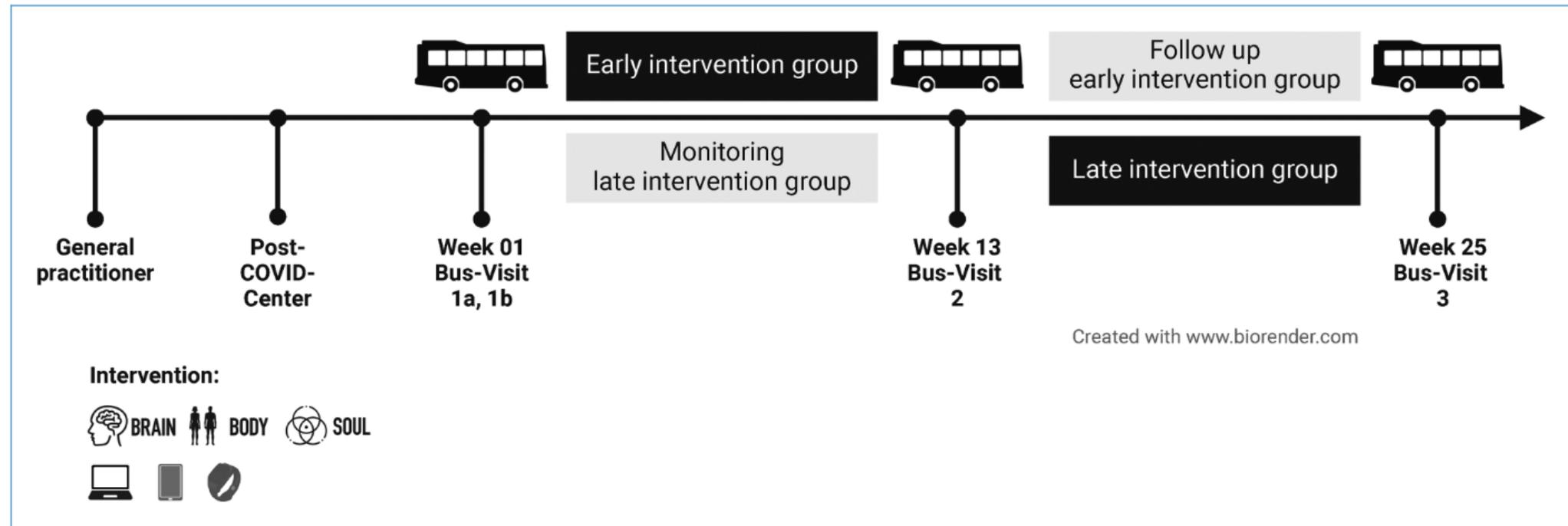
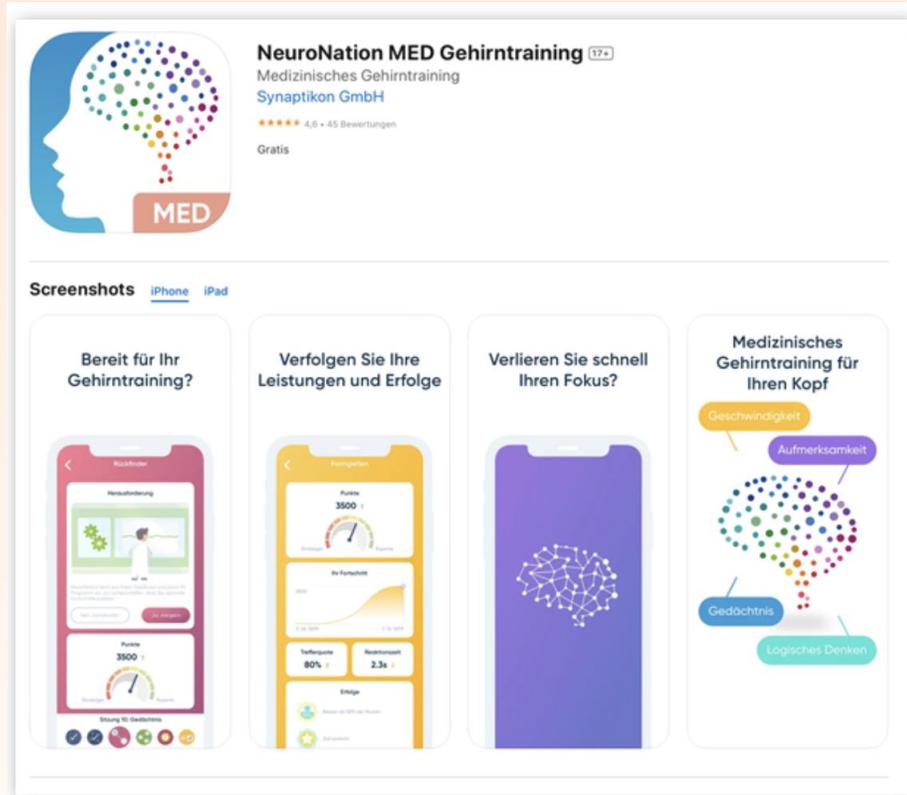


Figure 1. Visualization of the project design.



Reuken PA, Besteher B, Bleidorn J, Brockmann D, Finke K, Freytag A, Lehmann-Pohl K, Lemhöfer C, Mikołajczyk R, Puta C, Scherag A, Wiedermann M, Zippel-Schultz B, Stallmach A. Web-based telemedicine approach for treatment of post-COVID-19 in Thuringia (WATCH). Digit Health. 2024 Oct 14;10:20552076241291748. PMID: 39493638;

WATCH - cognitive deficits (BRAIN Module)



- Es erfolgt ein Einstufungstest zur Erstellung Ihres individuellen Trainings-programms.
- Tippen Sie auf Ihre Altersgruppe.
- Es folgt eine Auswertungsstatistik Ihres Einstufungstests: Sie sehen Ihre Leistungen in den unterschiedlichen Bereichen im Vergleich zu Ihrer Alters-gruppe.
- Tippen auf: Personalisierten Trainingsplan.
- Ihr Trainingsplan wird erstellt.
- In regelmäßigen Abständen von einigen Wochen erfolgt eine Zwischenevaluation durch das Training vorangestellte kognitive Tests.

- To ameliorate cognitive deficits, i.e., to improve attention, concentration, and memory functions, a computerized adaptive training will be provided by the NeuroNation MED® mobile application (app) within the BRAIN module.

WATCH - Four-Phase PACING Model (BODY Module)



Table 1. Phases, intensity, %HRmax (percentage maximal heart rate), and perceived exertion (RPE), adapted from Garber et al. 2011.³¹

Phase	Intensity (Borg scale)	%HRmax	Perceived exertion (on 6-20 RPE scale)	Metabolic equivalents (MET)
1	Not strenuous at all to very light	until 50	6-8/20	<2.5
2	Very light to light	50-60	9-10/20	2.5-3.0
3	Fairly light to somewhat hard	60-75	11-13/20	3.0-5.0
4	Very hard	75-90	14-16/20	5.0-8.0

- For the BODY module, we have developed a concept aimed at improving/maintaining physical fitness through pacing approaches and energy management, based on evidence based recommendations in a four-phase model.

WATCH: handbook



Reuken PA, Besteher B, Bleidorn J, Brockmann D, Finke K, Freytag A, Lehmann-Pohl K, Lemhöfer C, Mikolajczyk R, Puta C, Scherag A, Wiedermann M, Zippel-Schultz B, Stallmach A. Web-based telemedicine approach for treatment of post-COVID-19 in Thuringia (WATCH). Digit Health. 2024 Oct 14;10:20552076241291748. PMID: 39493638;

Konsortialpartner



BARMER

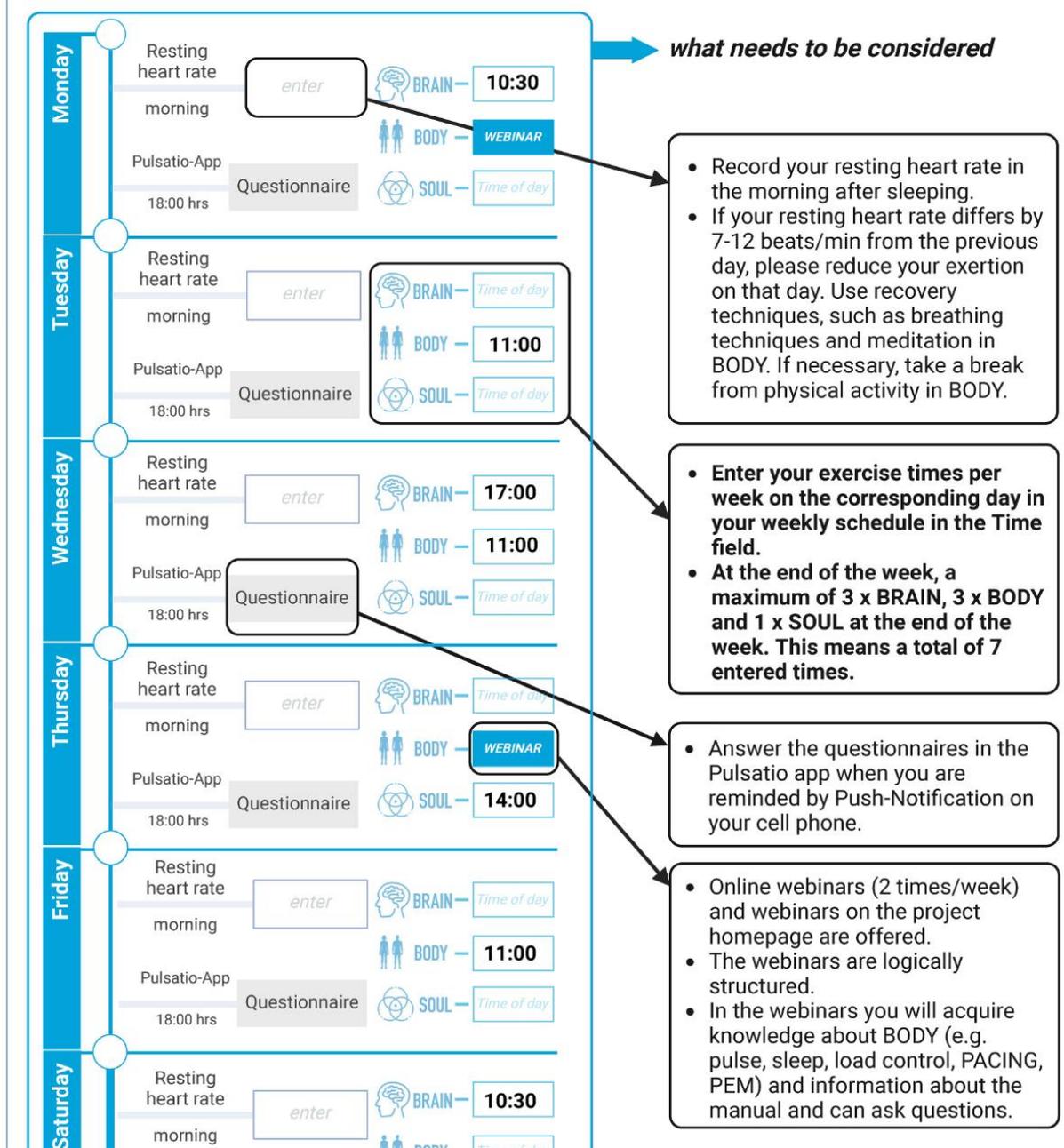


Kooperationspartner



WATCH: handbook

- Enter your exercise times per week on the corresponding day in your weekly schedule in the Time field.
- At the end of the week, a maximum of 3 x BRAIN, 3 x BODY and 1 x SOUL at the end of the week. This means a total of 7 entered times.



Body - Phase 1

ÜBUNGSTAG 1

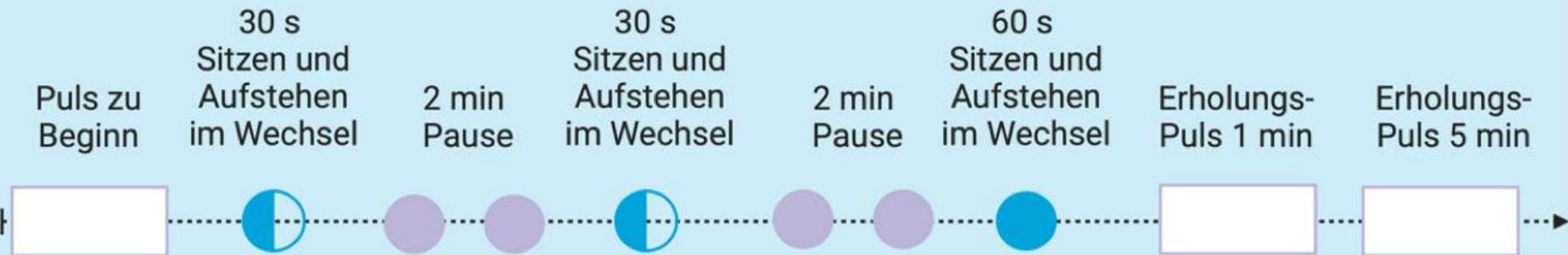
Atemregulation

Atemregulationstechniken mit und ohne Lageänderung [Gesamtdauer 5 min]



Körperliche Aktivität

Kurze intervallbasierte körperliche Übungen [Gesamtdauer 6 min]

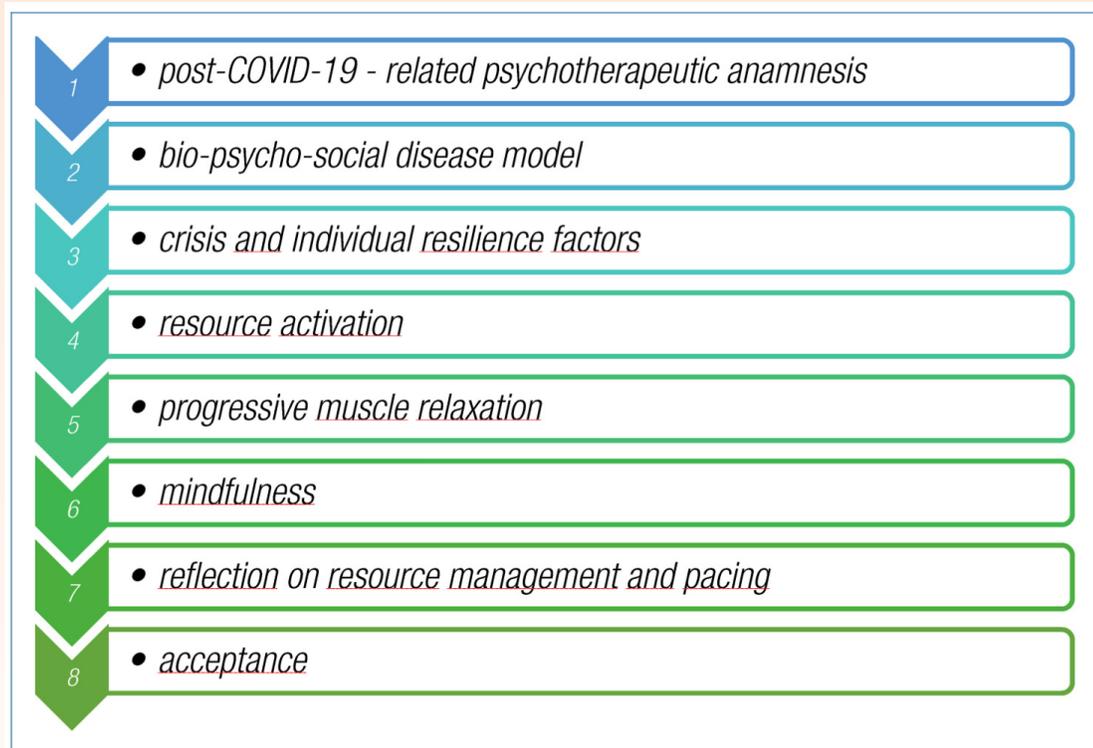


Meditation und Yoga

[Gesamtdauer 3 min]

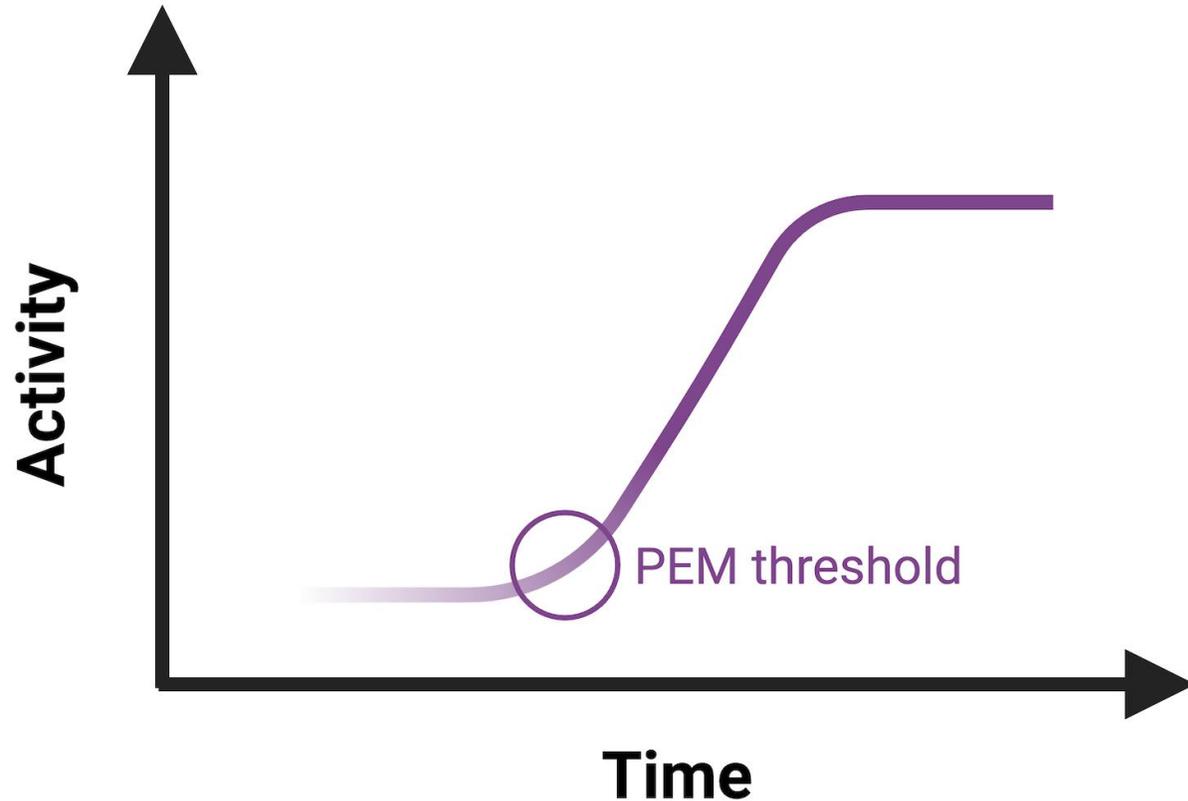


Aim 3 WATCH - short-term crisis intervention (Soul Module)



- Within the SOUL module, short-term crisis intervention will be provided to enhance patients' ability to cope with post-COVID-19 symptoms. This module also focuses on activating resources to strengthen everyday functionality and on alleviating psychopathological symptoms, particularly depression and anxiety.

Wie erkenne ich PEM als Patient?



PEM threshold?

- Ruhepuls Nacht
- Ruhepuls Tag
- Pulsänderung bei Lageänderung und/oder Belastung
- DSQ-PEM
- BORG-Skala
- PEM-Auslöser, Dauer
- Laktat?

Wie erkenne ich PEM als Patient?

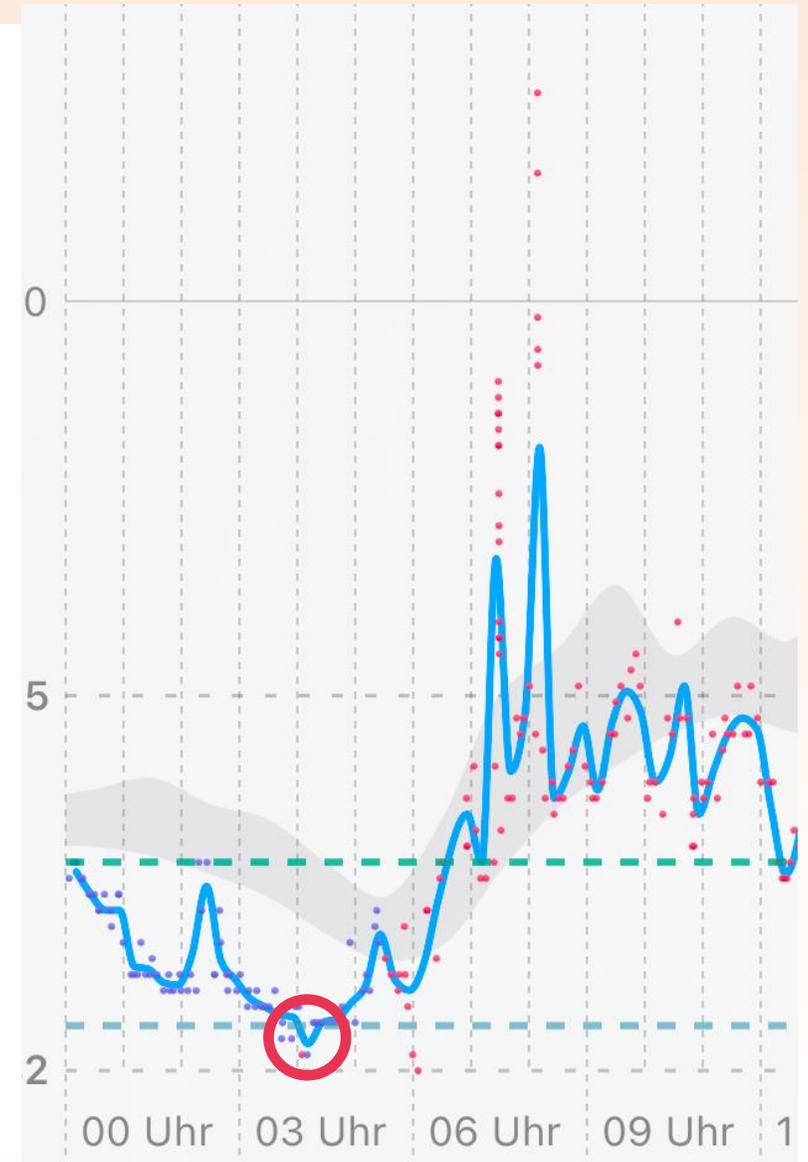
Erkennen Sie Ihre individuellen Auslöser, um eine Verschlechterung der Symptome nach Belastung zu verhindern (PEM).

Mögliche Faktoren sind z.B.:

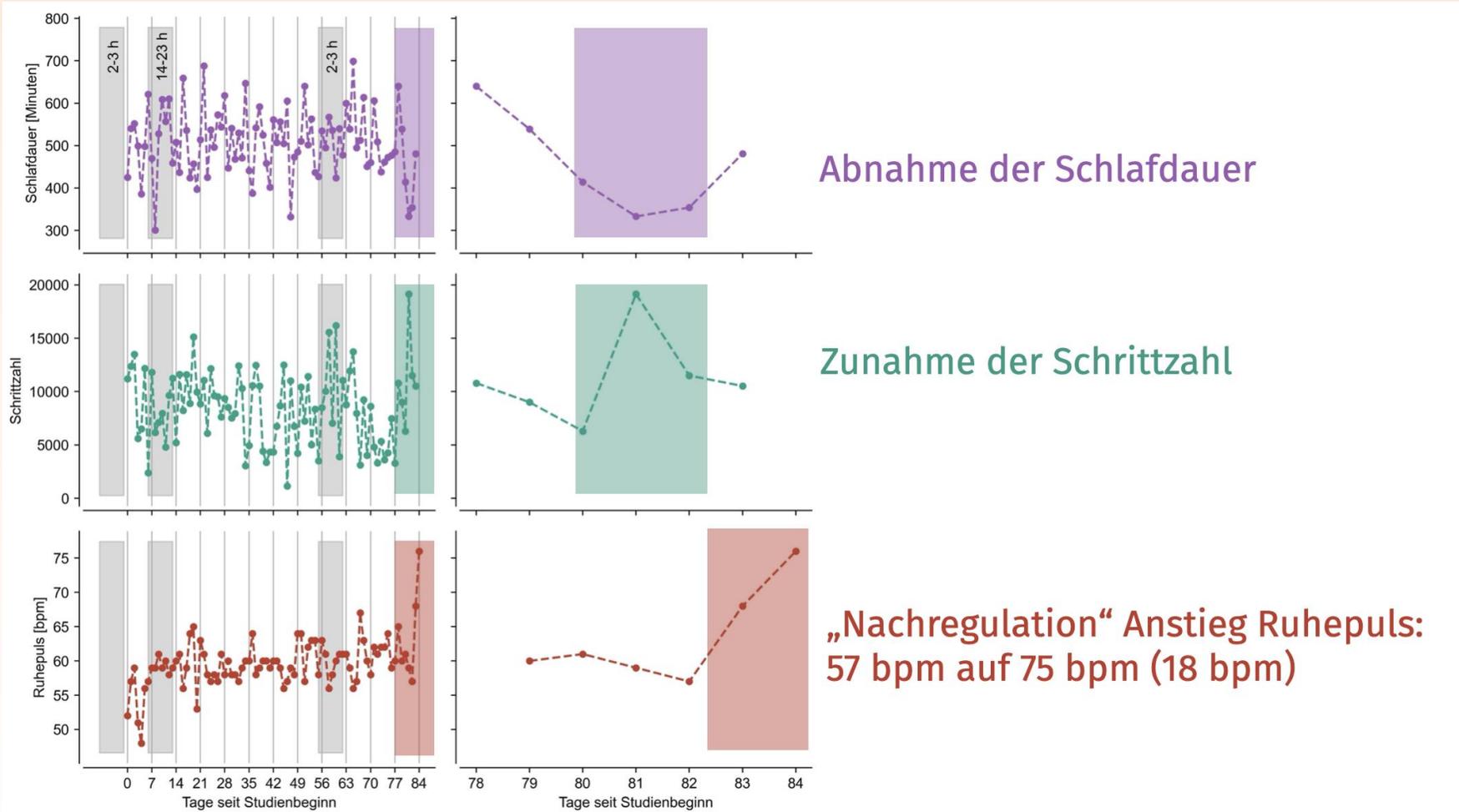
- Körperliche Belastung, körperliche Arbeit oder Sport
- Mentale Belastung, z.B. bei ungewohnten geistigen Tätigkeiten, in Situationen, in denen mehrere Dinge gleichzeitig erledigt werden müssen
- Emotionale Belastung wie Konflikte und Streits
- Veränderungen der Körperlage z.B. beim Aufstehen
- Hormonelle Umstellungen bei Frauen, z.B. während der Periode
- Umweltfaktoren wie Feuchtigkeit und extreme Temperaturen
- Sensorische Reize, wie z.B. Licht, Lärm und Gerüche
- Bestimmte Lebensmittel
- Infektionen

Manchmal zeigen sich Warnsignale vor einem Crash. Sie bemerken evtl. ungewöhnliche Beschwerden wie z.B. Stimmungstörungen, Übelkeit, Kopf-schmerzen, Schwindel, Atemnot und andere. Achten sie auf solche möglichen Warnsignale, um in Zukunft eine PEM möglichst zu verhindern oder abzuschwächen!

Ruhepuls



WATCH: Wearables



Abnahme der Schlafdauer

Zunahme der Schrittzahl

„Nachregulation“ Anstieg Ruhepuls:
57 bpm auf 75 bpm (18 bpm)

WATCH: webinars

Table 3. Overview of the content of the WATCH-webinar (every Thursday at 16:30).

Week	Theme	Date (Thursday)
1	The components of PACING	July 04
2	Respiratory regulation with and without position change	July 11
3	PACING/PEM component 1 and diaphragm self-mobilization	July 25
4	Body activity - standing up / sitting down (sit-to-stand)	August 01
5	What do the tracker data mean?	August 08
6	PACING component 2 and cyclical breathing	August 15
7	Energy, metabolism, PEM and preparation for Body	August 22
8	PACING/PEM component 3 and 4-7-8 breathing	August 29
9	Nutrition	September 05
10	PACING/PEM component 4 and pranayama breathing	September 12
11	What happens after WATCH?	September 19
12	What do I take away from WATCH?	September 26

Summary

- In summary, WATCH integrates a mobile post-COVID-19 outpatient clinic with multimodal holistic telemedicine interventions to provide high-quality therapy, particularly for patients with post-COVID-19 condition in rural regions.
- Highly innovative elements include the incorporation of continuous daily monitoring of physical performance through wearable devices, considering PEM together with self-education components.

Project - Final Projekt Results in 2026

Danke!

WATCH-Konsortium

Reuken PA^{1,2}, Besteher B³, Bleidorn J⁴, Brockmann D⁵, Finke K⁶, Freytag A⁴, Lehmann-Pohl K², Lemhöfer C⁷, Mikolajczyk R⁸, Puta C^{1,2,9}, Scherag A^{2,10}, Wiedermann M¹¹, Zippel-Schultz B¹², Ellert C¹³, Stallmach A^{1,2,*}

¹Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

²Zentrum für Sepsis und Infektionsforschung, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

³Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland,

⁴Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁵Zentrum Synergie der Systeme (SynoSys), Fakultät für Biologie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

⁶Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁷Institut für Physikalische und Rehabilitative Medizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁸Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

⁹Lehrstuhl für Sportmedizin und Gesundheitsförderung, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

¹⁰Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

¹¹Arbeitsgruppe Epidemiologische Modellierung von Infektionskrankheiten, Robert-Koch-Institut, Berlin, Deutschland

¹²Arbeitsgruppe Epidemiologische Modellierung von Infektionskrankheiten, Robert-Koch-Institut, Berlin, Deutschland

¹³Long-COVID Deutschland

Konsortialpartner



BARMER



Kooperationspartner



1

Post-COVID-Zentrum
Universitätsklinikum Jena



Zusammenfassung der Themenräume und Expertenpanel

Zusammenfassung des Themenraums: Diagnostik Harmonisierung oder Spezialisierung?

Prof. Dr. Bernhard Schieffer, Prof. Dr. Andreas
Stallmach

DETECT-ME/CFS

KI-gestützte Diagnostik für ME/CFS zur Verbesserung von Diagnoseprozessen und Ressourcennutzung im Gesundheitswesen

Freitag et al.,

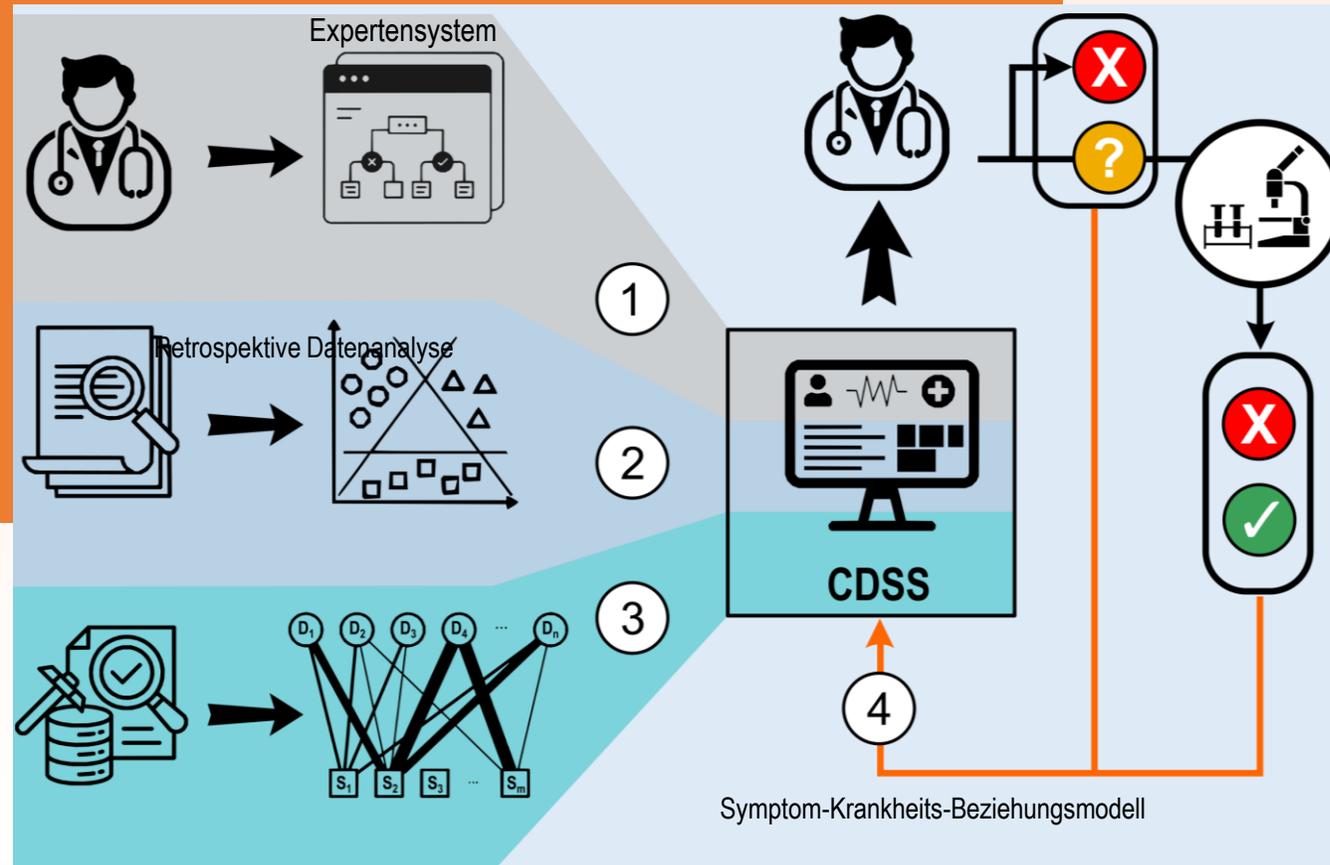
Projekt des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, der Charité Universitätsmedizin, Berlin, und des TUM Universitätsklinikums rechts der Isar, München

- **ME/CFS:** schwere, komplexe und häufige Folge von COVID und anderen Infektionen
- **Diagnostik:** aufwändige Differentialdiagnostik, unspezifische und heterogene Symptomatik, keine Biomarker, schwierige Selektion von Patient*innen für ME/CFS Sprechstunde
 - Überlastung der Spezialambulanzen, Belastung der Patient*innen mit negativen Auswirkungen auf Wartezeiten und Verlauf

Ziel des Projekts: effizientere Diagnostik durch KI-gestützte Diagnosesoftware

- Expertensystem bildet aktuellen Diagnostikprozess ab
- System durch Integration von klinischen Daten von Patient*innen der Spezialambulanzen von TUM (München) und Charité (Berlin) und von Literaturwissen präzisieren
- Clinical Decision Support Systems (CDSS) für eine automatisierte und effiziente Diagnose

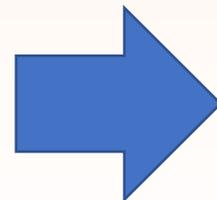
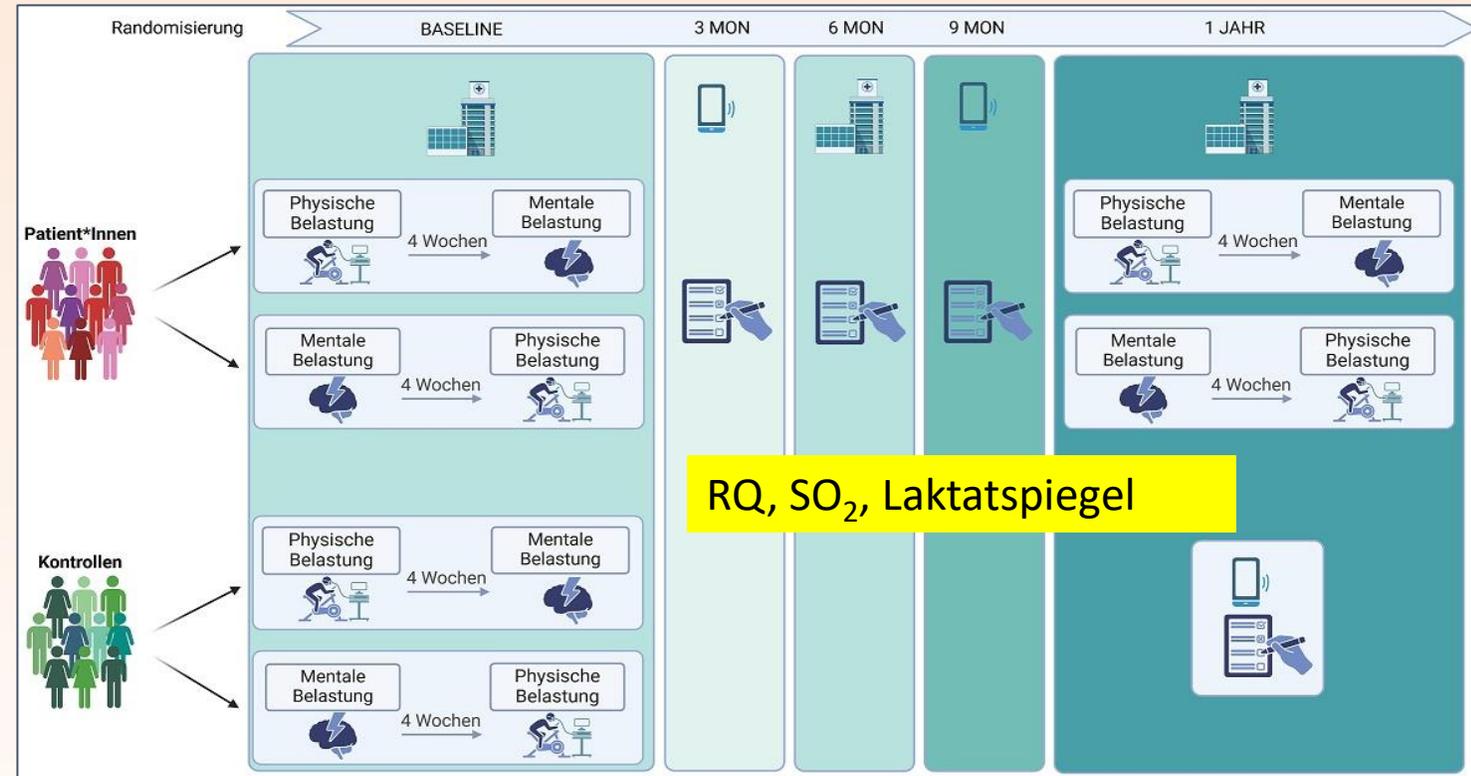
Patienten-Meldesystem ?
Medizinproduktegesetz ?



DEEP-LC

(Steinmetz et al.)

- Prospektiv longitudinale Kohortenstudie
- LC-Patienten (n=100) mit mind. einem der Leitsymptom (Fatigue, Dyspnoe, orthostatische oder kardiale Symptome, Schmerzen, kognitive Beeinträchtigung und/oder andere neurologische Symptome)
- **Spiroergometrie (CPET)** und kognitiver Leistungstest mit Analyse von immunmetabolischen Veränderungen während des Tests und der Erholungsphase (2 h), Hirnnetzwerkanalysen mittels quantitativer Elektroenzephalographie (EEG).
- Eine SARS-CoV-2 exponierte Kontrollgruppe, die nicht an LC leidet (n=100), wird mit den gleichen Untersuchungen und Leistungstests charakterisiert.



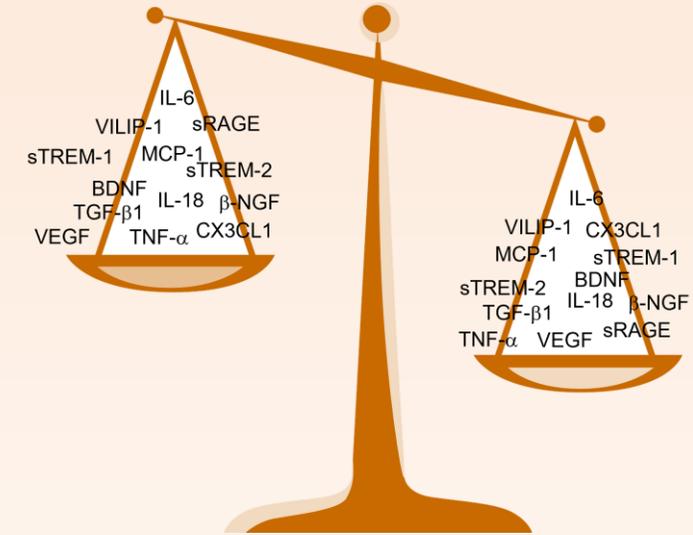
Charakterisierung klinischer und pathophysiologischer LC-Phänotypen und Identifizierung von Biomarkern oder Funktionstests, welche LC-Endotypen unterscheiden und als Kontrollparameter für den Krankheitsverlaufs einsetzbar sind.

Post-COVID und Immunstatus

(Liebers/Uni Essen)

Längsschnittstudie mit 45 PCS-Betroffenen

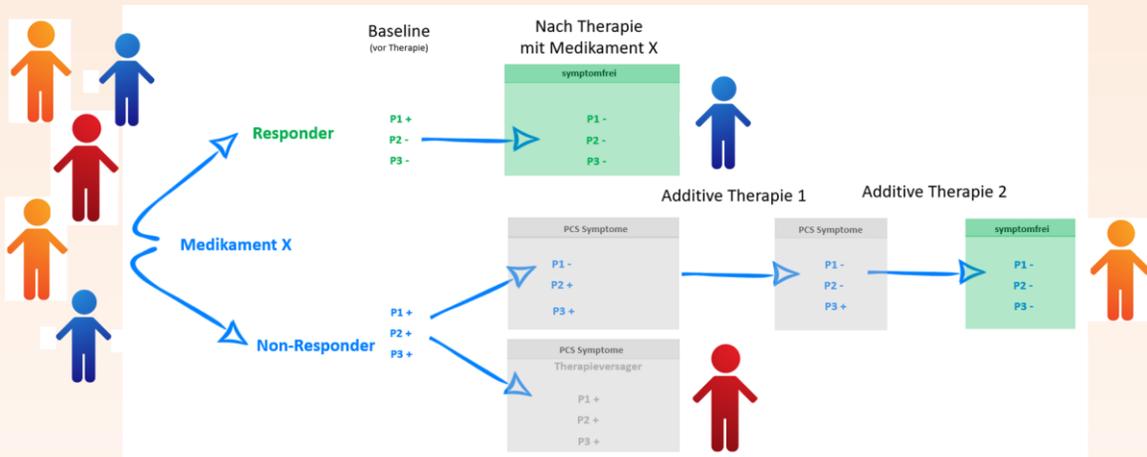
- Anerkannte BK 3101 nach SARS-CoV-2-Infektion
- Fragebogen
- Serum: Entzündungsmarker; Neuroinflammatorische Zytokine
- Vollblut: Antivirale Zytokine und Expression von Oberflächenmarkern nach Stimulation



Ist das Immunsystem aus dem Gleichgewicht?

- SAA als eine Möglichkeit, um unterschiedliche Patientengruppen zu differenzieren,
- Unterschiedliche Entwicklung für die SAA_{low} und die SAA_{high}-Gruppe,
- Veränderung der Zytokinspiegel im Längsschnitt.

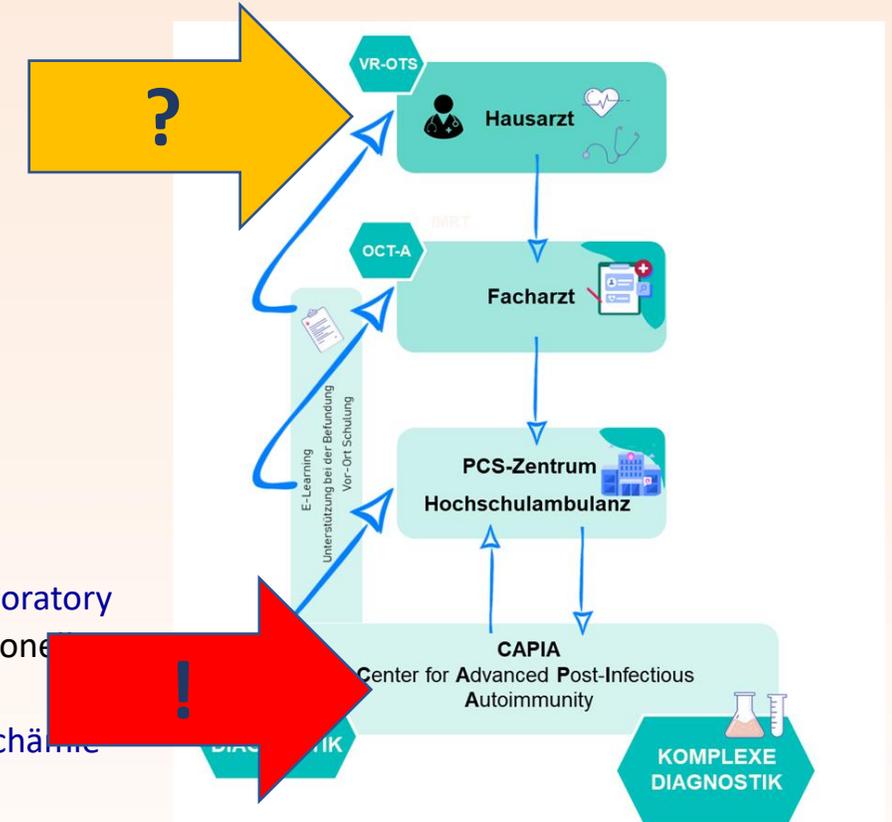
PERSONALIZED Long-COVID LINEAR STRATIFICATION ASSESSMENT



PERCOLATE wird

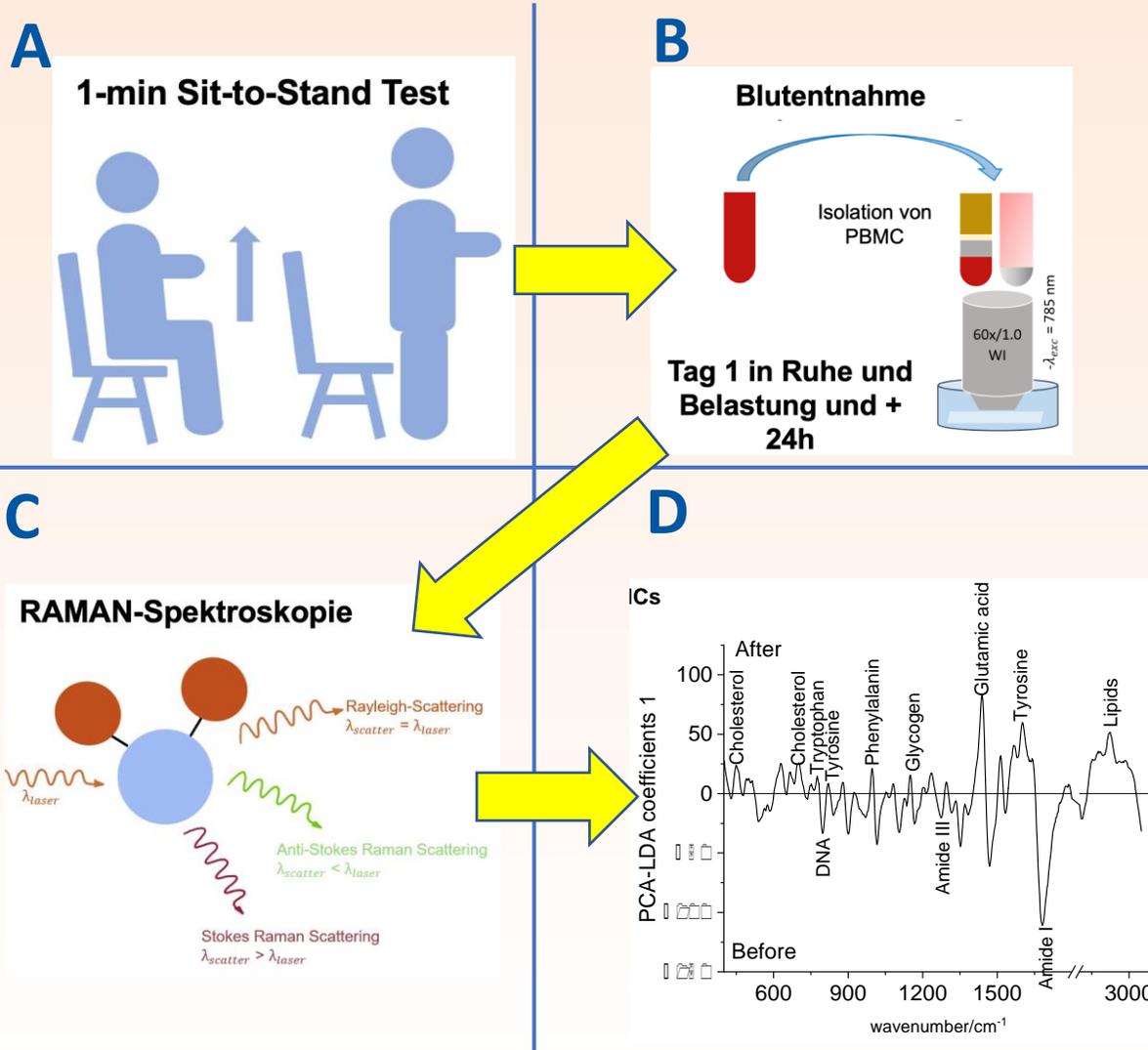
- ein schnelles und einfach anwendbares diagnostisches Testpanel ('essential Autoimmune Laboratory Test Panel', eALT) für die klinische Routine entwickeln, das auf dem Nachweis von funktionellen Autoantikörpern gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR-fAAb) basiert
- Diagnostika zur Visualisierung und Quantifizierung der GPCR-fAAb-vermittelten Ischämie-Reperfusionparameter einsetzen
- ein weiterführendes diagnostisches Textpanel (Advanced Laboratory Test Panel, ALT) aufbauen

um eine Subtypisierung von Patienten mit LC und Post-VAC für eine personalisierte Patientenstratifizierung und -versorgung zu ermöglichen.



PERCOLATE Konzept: 1. Ebene: Hausarzt (Anamnese/körperliche Untersuchung; 1. Ebene der Differenzialdiagnostik; direkter Kontakt mit CAPIA bei ambulanter Versorgung); 2. Ebene: Facharzt (Spezialuntersuchungen; 2. Ebene der Differenzialdiagnostik); 3. Ebene: Hochschulambulanz, einschließlich Post-COVID-Zentrum (PCS-Zentrum, Unterstützung bei der Differenzialdiagnostik); CAPIA wird (I) bei der *Basic Diagnostik* und deren Befundung unterstützen (i.e. E-Learning, Schulungen für leicht durchzuführende Diagnostik vor Ort) und (II) komplexe Diagnostik (i.e. essential Autoimmune Laboratory Test Panel, eALT; Advanced Laboratory Test Panel, ALT) für eine personalisierte Therapie durchführen.

Charakterisierung von ME/CFS-Patienten durch Raman-Spektroskopie von Immunzellen (Reuken/Schallmach Uni Jena)



Zusammenfassung

Präliminäre Ergebnisse: RAMAN-Spektren von Leukozyten und PBMC bei Patienten mit ME/CFS unterscheiden sich zwischen Ruhe und 24h nach Belastung.

Unterschiede zwischen den Patienten könnten unter Umständen auf verschiedene Phänotypen hinweisen.

Zur weiteren Einordnung des diagnostischen Nutzens ist eine größere Zahl an Patient*innen inkl. gesunder Kontrollen notwendig.

Lipidstoffwechsel ?

Signaltransduktion ?

Proteinkonformitätsänderung?

Activated B cell populations accurately stratify PCS-ME/CFS patients according to immunoadsorption treatment response

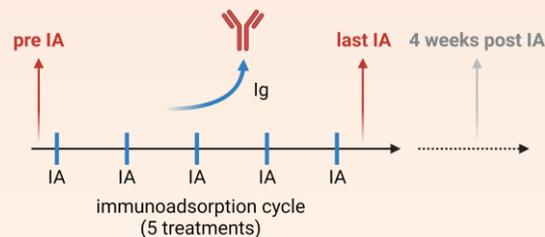
Dr. Lucas Arendholz, AG Sawitzki, BIH at Charité, Berlin

Cohort

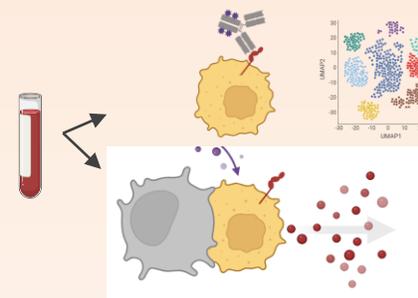


- Post Covid syndrome
- diagnosed with ME/CFS
- $\beta 2$ adrenergic receptor aabs \uparrow
- n = 19

Study



Methods



CyTOF

Large scale immunophenotyping

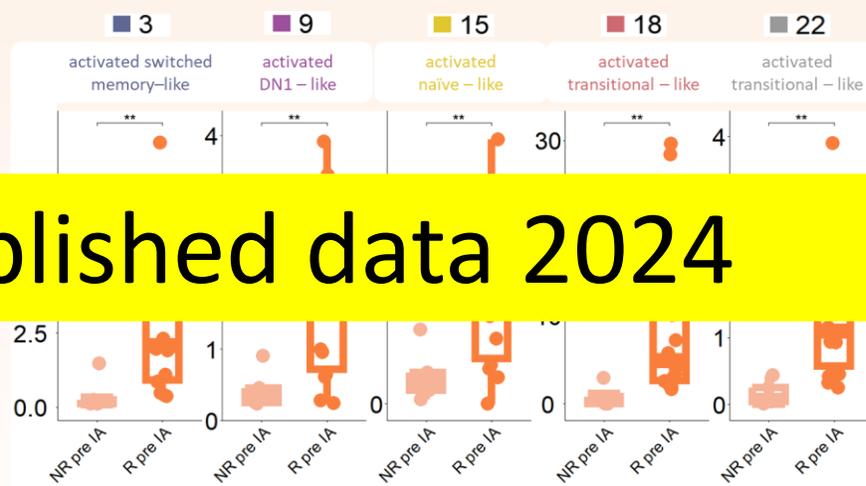
Plasma Proteomics

Soluble factor analysis

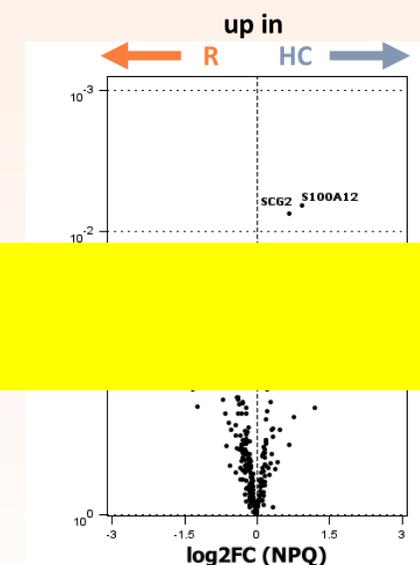
Main Findings



heightened B cell activation in PCS-ME/CFS



activated B cell populations stratify IA-R and NR



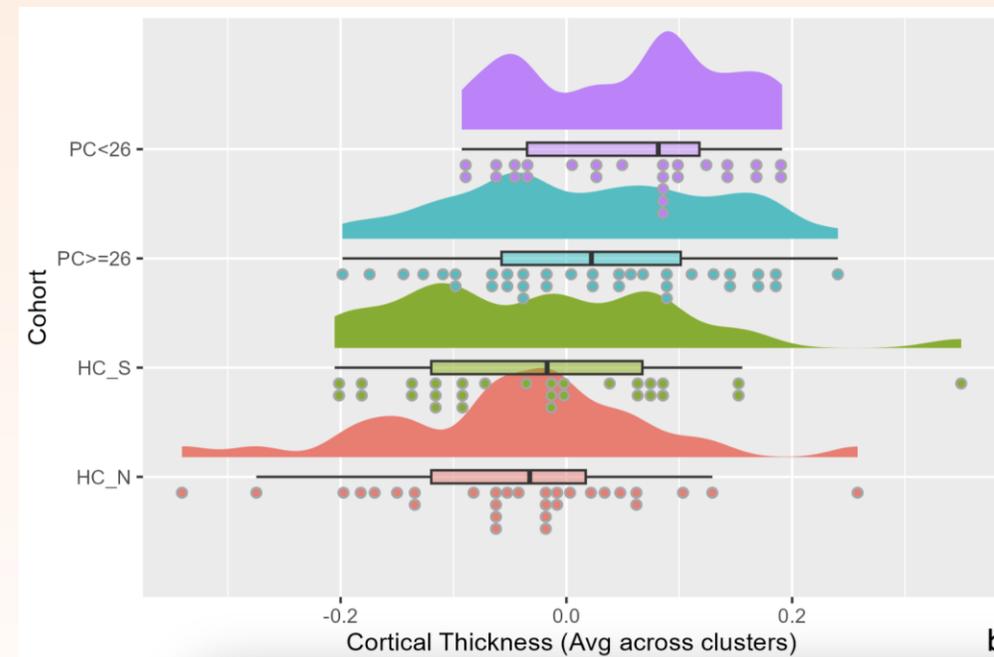
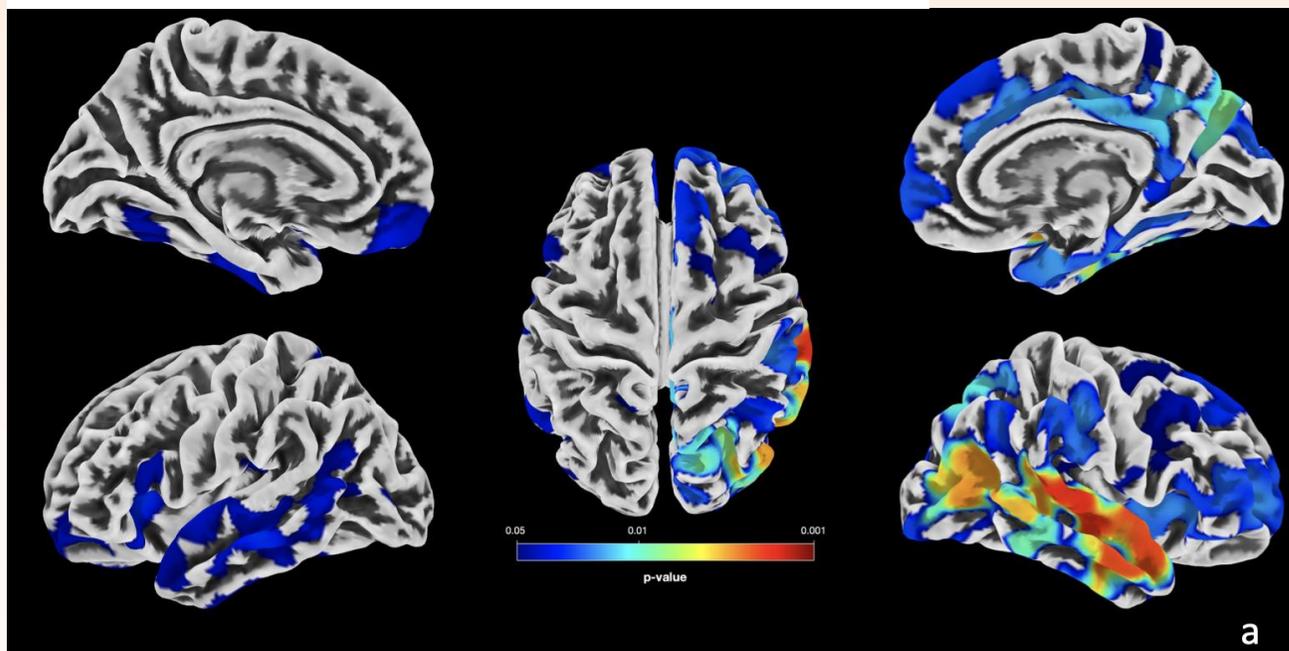
Neuro-and B cell factors up in R

Unpublished data 2024

ME/CFS: myalgic encephalitis/ chronic fatigue syndrome | IA: immunoadsorption | CyTOF: cytometry by time of flight
 DN1: double negative 1 B cells | R: responder | NR: non responder

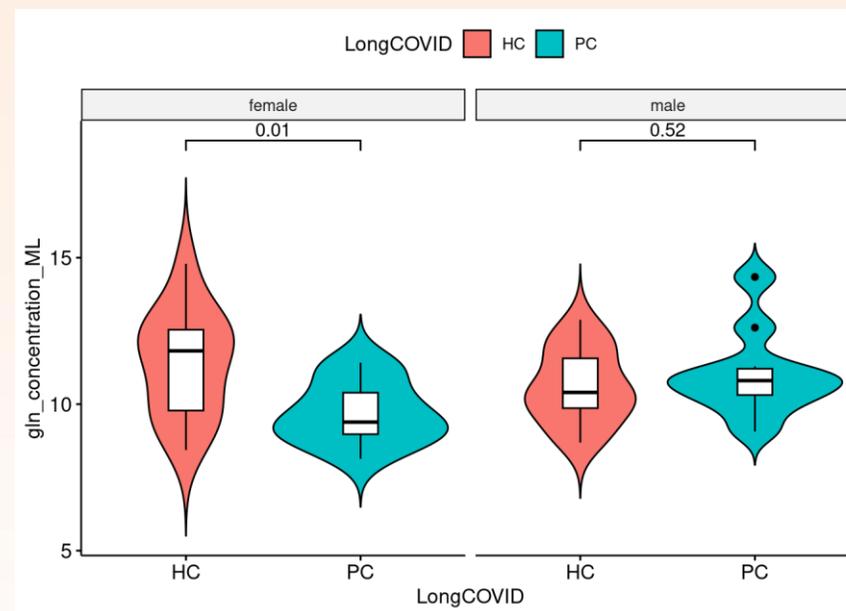
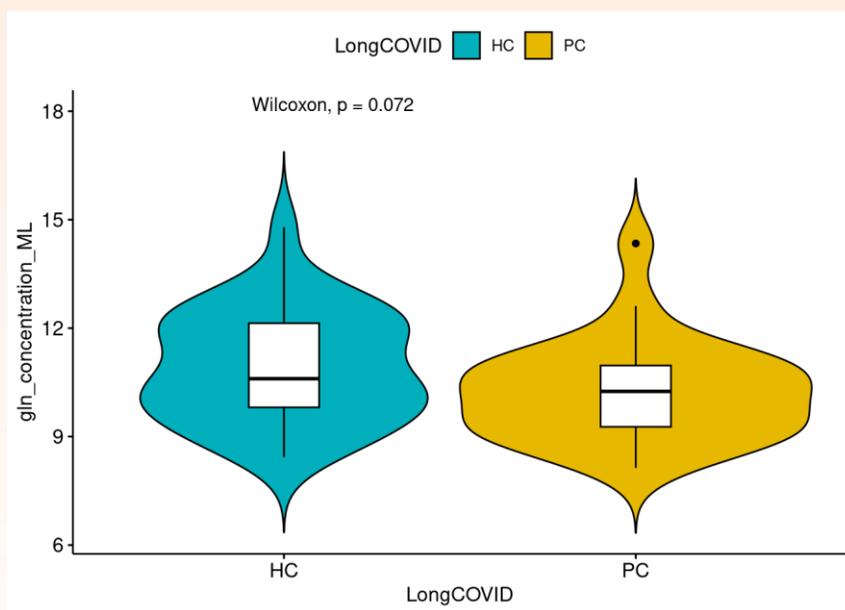
Cortical thickness alterations and systemic inflammation define long-COVID patients with cognitive impairment

Bianca Besteher^{a b c 1}, Tonia Rocktäschel^{a b c 1}, Alejandra P. Garza^d, Marlene Machnik^a, Johanna Ballez^a, Dario-Lucas Helbing^{a b c}, Kathrin Finke^e, Philipp Reuken^f, Daniel Güllmar^g, Christian Gaser^{a b c e}, Martin Walter^{a b c}, Nils Opel^{a b c 2}, Ildiko Rita Dunay^{b c d 2}

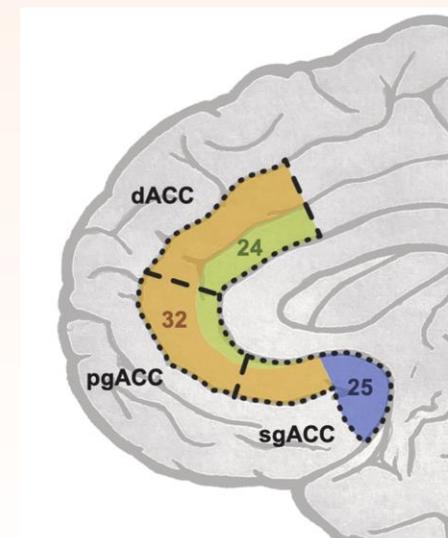


Cluster erhöhter kortikaler Dicke bei Subgruppen von Patient*innen mit Long-COVID mit kognitiven Einschränkungen (MoCA < 26) vs. nie erkrankte Kontrollen (p<0.05, FWE-korrigiert)

Post-COVID depression in women – higher symptom burdens linked to lower glutamine in pregenual anterior cingulate cortex



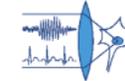
pgACC Glutamine-Konzentration niedriger bei long-COVID-Pat. und signifikant niedriger bei weiblichen Post-COVID-Pat., nicht bei männlichen



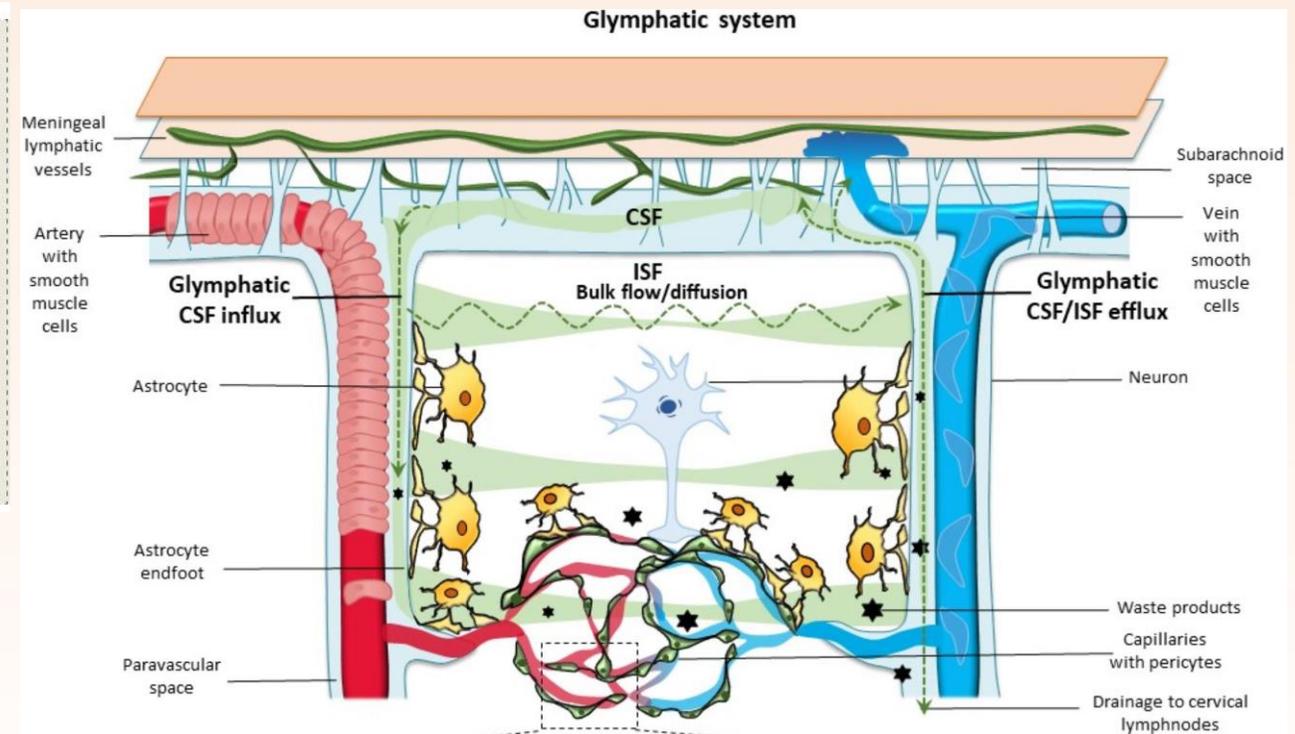
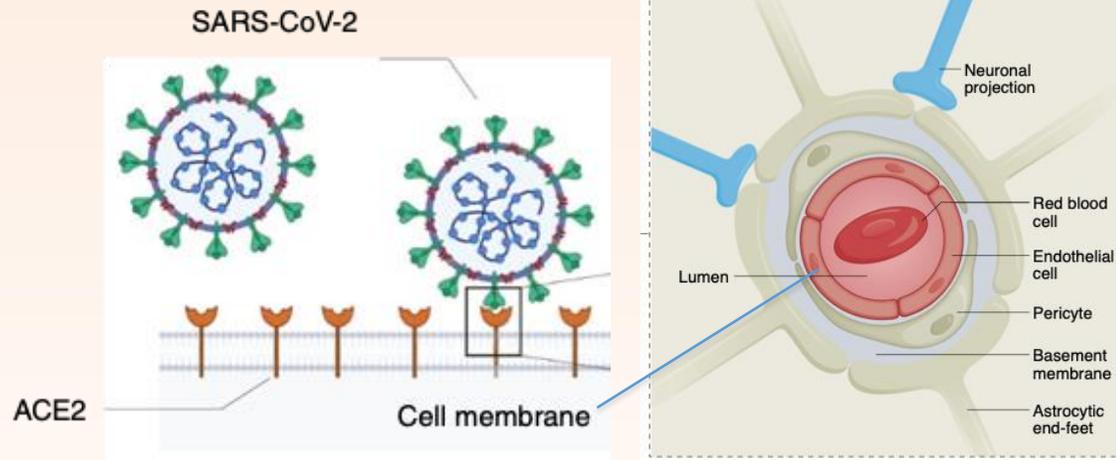
Investigating the impact of long-COVID on cerebral glymphatic clearance using magnetic resonance encephalography (MREG) imaging

Meng Li^{1,2}, Jussi Kantola³, Tara Chand^{1,3}, Lauri Raitamaa³, Martin Walter^{1,2,4,5,6}, Vesa Kiviniemi³, Bianca Besteher^{1,2}

1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jena University Hospital Jena, Germany
 2 German Center for Mental Health (DZPG), Site Jena-Magdeburg-Halle, Germany
 3 Oulu Functional Neuroimaging Group, MRC/MIPT, Oulu University Hospital, Oulu, Finland.
 4 University Department of Psychiatry and Psychotherapy, Tübingen, Germany
 5 Clinical Affective Neuroimaging Laboratory, Magdeburg, Germany
 6 Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany



Interdisziplinäres Zentrum
für Klinische Forschung



Barisano, G., Montagne, A., Kisler, K. et al. *Blood-brain barrier link to human cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Nat Cardiovasc Res 1, 108–115 (2022).

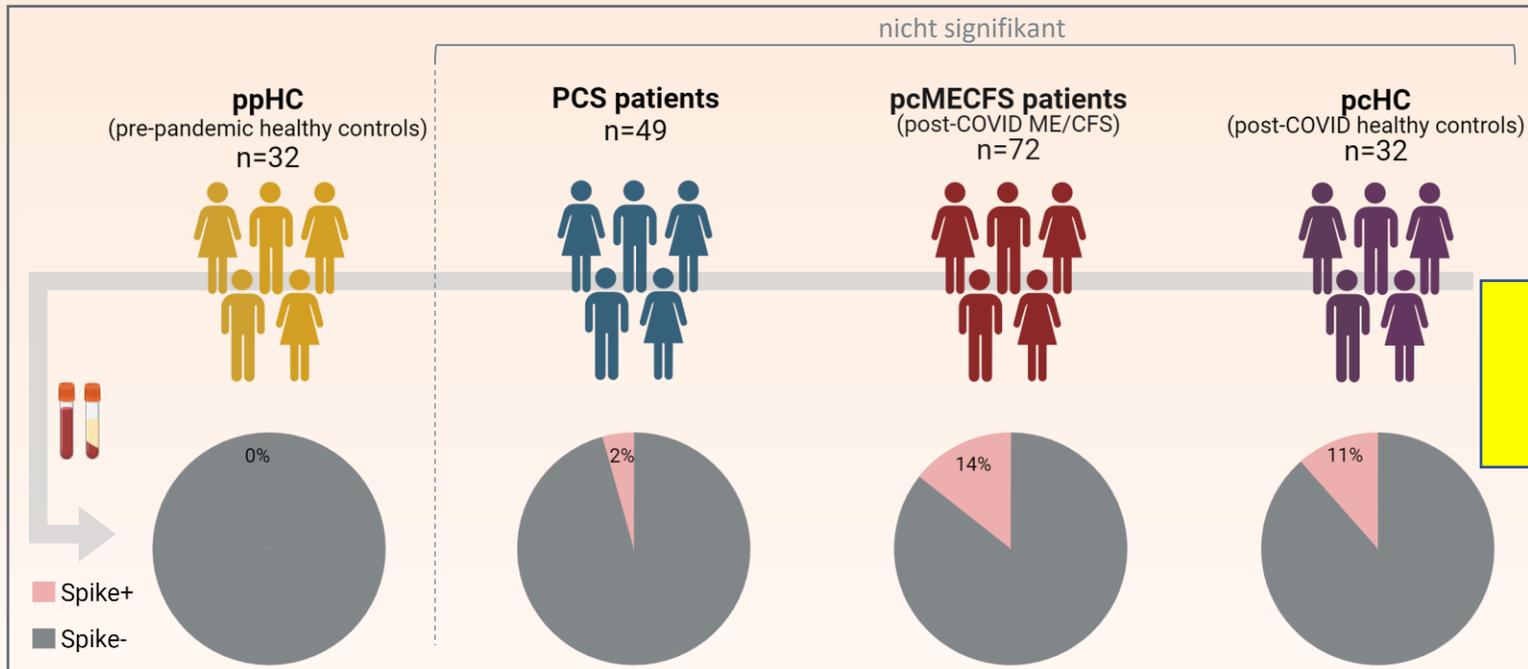
Yang, J., Petitjean, S.J.L., Koehler, M. et al. *Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor*. Nat Commun 11, 4541 (2020).

Natele, G. et al.: *Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration From Periphery to CNS*, Front. Neurosci., 2021

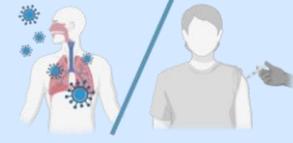
Zhang, L., Zhou, L., Bao, L. et al. *SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration*. Sig Transduct Target Ther 6, 337 (2021)

Langfristige Persistenz von Spike-Protein im Serum, aber keine Korrelation mit dem Post-COVID Syndrom (PCS)

(Fehrer et al., Charite Berlin)



Keine Assoziation von Spike-Persistenz mit:


Zeitpunkt der letzten SARS-CoV-2 Infektion oder Impfung


Schwere der Beeinträchtigung und Kardinalsymptome


Interleukin-8
D-Dimer
Thrombozyten
MPV
Thromboinflammatorische und endotheliale Serummarker sowie Veränderung des peripheren Arterientonus


Anti-Spike Antikörper und GPCR-Autoantikörper


Ansprechen auf Immunglobulin Depletion via Immunadsorption (n=22)

- Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass das Spike-Protein im Serum **bis zu 31 Monate** nach SARS-CoV-2 Infektion persistiert
- Wir haben keine Hinweise für **eine pathologische Bedeutung** bei PCS
- **Limitation:** Heterogenität von PCS
→ Viruspersistenz betrifft möglicherweise nur bestimmte Subtypen, die weiter untersucht werden müssen

Zusammenfassung

Diagnostik

Harmonisierung oder Spezialisierung?

1. Patientselektion und Charakterisierung, COVID-naive Kontrollen
2. Patient reporting system – MeCFS adequat reporting
3. Novel Testing Procedures – Was zu welcher Zeit suchen? Nischen?
4. Wie motiviert man Hausärzte – adäquate Codierung, Neuerfassung etc
5. Dilemma der retrospektiven Analysen von Datenbanken (bspw. AOK)
6. Patiententourismus

Zusammenfassung des Themenraums: Register, Datenmodelle und Datenbanken – Was gibt es? Was braucht es noch?

Prof. Dr. Martin Sedlmayr, Prof. Dr. Nils Opel

Zusammenfassung

- Bandbreite der Datensammlung: stationär, ambulant, PROMs, Wearables
- Verknüpfung mit GKV-Daten
- Einbeziehung der Patient:innen
- Herausforderung bei der Zusammenführung
 - Pseudonymisierung und Record Linkage
 - Interoperabilität von Daten und Systemen
- Herausforderung bei Dokumentation
 - Erfassungsqualität, Kodierqualität, Kodiersorrgfalt
 - Nachverfolgung inkl. Nicht-Dokumentation
- Kooperation mit anderen Netzwerken und Datensammlungen inkl. FAIRification
 - NAKO, NUM, NFDI4Health, ...
 - Häufig noch in den Startlöchern & „zentrale“ Anlaufstation fehlt
 - Stärkere Vernetzung & Konsensbildung
- Interdisziplinarität und traditionelle Communities
- Flexibilität in der Projektdurchführung (dynamische Anpassung und Mitteltransfer)

Zusammenfassung des Themenraums: Forschung und Versorgung in der Pädiatrie

Dr. Nicole Töpfner, Prof. Dr. Uta Behrends

Psychische Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen mit Long Covid

Ulrike Ravens-Sieberer

zeigen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen OHNE Long Covid...



Kinder und
Jugendliche
MIT Long
Covid

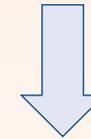


... signifikant höhere

- Psychische Auffälligkeiten (Verhaltensprobleme, Hyperaktivität, Probleme mit Gleichaltrigen)
- Depressive Symptome

... signifikant häufiger

- Multiple somatische und/oder psychische Gesundheitsbeschwerden (psychosomatische Symptome)



... signifikant niedrigere

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Keine Unterschiede:

Ängstlichkeit

→ Effektstärken im niedrigen Bereich

Ziel: die Datenlage über Art, Häufigkeit und Risikofaktoren von Pandemiefolgen bei Kindern und Jugendlichen verbessern.

Betrachtet werden: Psychische Belastung durch Corona-Maßnahmen, COVID-19 Folgeerkrankungen (PCS, Myokarditis), negative Folgen der COVID-19-Impfungen

Laufzeit: 01/2025 bis 12/2028

Budget: ~2 mio €

Konsortium: Ruhr Uni Bochum, Uniklinik Köln, Paul-Ehrlich-Institut, UK Hamburg-Eppendorf

Falldefinition
Routinedaten

Was ist die bestmögliche Falldefinition, um Kinder und Jugendliche mit (möglichem) Post-COVID-Syndrom (PCS) anhand von GKV-Routinedaten zu identifizieren?

Auch: § 25b SGB V

Risikofaktoren in
Routinedaten

Welche Risikofaktoren, die anhand von Routinedaten identifiziert werden können, sind mit PCS und anderen Erkrankungen wie Myokarditis nach COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen verbunden

Nutzen-Risiko-Profil
COVID-19-Impfungen

Welches sind die Risiken und das Nutzen-Risiko-Profil von COVID-19-Impfungen, basierend sowohl auf objektiven Faktoren, als auch auf subjektiven Risikowahrnehmungen und Präferenzen von Kindern und Erwachsenen

Beteiligungsprozess: Long COVID bei Kindern und Jugendlichen

Tristan Fuhrmann



Phase 1: Befragung

- 22. Oktober bis 06. November 2024
- Befragung von **Betroffenen, ihrem Umfeld und Fachpersonal**
- 1) Onlineumfrage
2) Qualitative Interviews;
- **Insgesamt 496 Teilnehmende**
- **Ergebnis:** Erster Blick auf Versorgungslage und -wahrnehmung entlang von Handlungsfeldern, dazu Lösungsansätze



Phase 2: Workshop(s)

- November + ggf. Januar/Februar
- **Ein Online-Workshop und zwei Präsenz-Workshops (Erfurt und Ulm)**
- **Ein zentraler Workshop in Berlin (unter Vorbehalt)**
- **Ergebnis:** ko-kreativ ausgearbeitete und priorisierte Handlungsempfehlungen



Phase 3: Ergebnisvorstellung

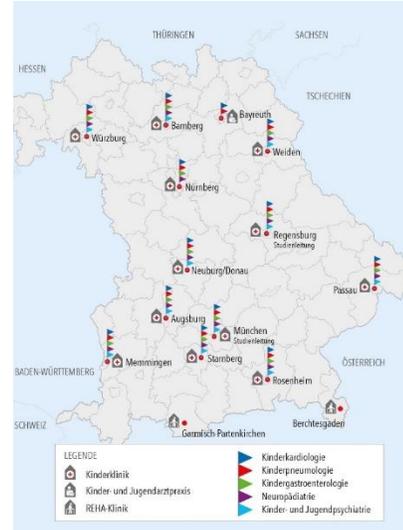
- **Vorstellung Zwischenergebnisse auf LC-Kongress**
- **Ergebnisbericht (Q1 2025)**
- ggf. **Runder Tisch** zum Thema Versorgung Kinder & Jugendliche

Stakeholder-Workshop zur Evaluation des Modellprojekts „Post-COVID Kids Bavaria“

Susanne Brandstetter

Post-COVID-Kids Bavaria:

flächendeckende und sektorenübergreifende Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit (Verdacht auf) Post-COVID-Syndrom



Stakeholder-Workshop:

Betroffenen, Versorgenden, Forscher:innen

Susanne Brandstetter, Mara König, Maja Pawellek, Chiara Rathgeb, Uta Behrends, Michael Kabesch, Christian Apfelbacher

Optimierung der Versorgung durch

- **erleichterten Zugang** zu (sozial-)medizinischer Versorgung: geschulte Ansprechpartner, Aufklärung über Unterstützungs- und Fördermöglichkeiten, Überweisungen
- **bessere Qualität** der Versorgung: zertifizierte Versorgungsanbieter, Vermeiden von Mehrfachdiagnostik
- **Verbesserung von Organisation** und Rahmenbedingungen: Vernetzung und Vergütung
- **mehr Information** für Betroffene u. Laien: Materialien zur Patient:innen-Information, Aufklärung in Allgemeinbevölkerung



Karin Storm van's Gravesande

SPZ der
Universitätskinderkliniken
Freiburg, Heidelberg,
Ulm, Tübingen

Patienten- versorgung

Aufbau der LC-
Ambulanzen an den
SPZ-BW

Ausbau der
telemedizin.
Begleitung

Versorgungs- forschung

Strukturprozess
Ergebnisqualität

Patienten- nahe Forschung

Register-BW
MRT
Biomarker

Medizinische und psychosoziale Behandlungsoptionen

Cordula Warlitz

Supplementation von Defiziten,
„Off-label“ Melatonin, Antihistaminika,
Analgetika, Kreislaufmedikamente



Beratung und Schulung z.B. zu Pacing
Psychologischer Support
Fallkonferenzen
Telekonsil z.B. PädExpert®



Stationäre,
telemedizinische und
aufsuchende
Versorgungsmodelle



Schulavatar (<https://www.vodafone.de>)



SHARK und TIGER



Zwei stationäre Behandlungskonzepte für junge Menschen mit chronischem Schmerz & Fatigue und ME/CFS

Lea Höfel

L. Höfel¹, A. Schramm¹, J. v.d. Beek¹, Y. Kaes^{1,2}, A. Sharrock^{1,2}, B. Roth¹, C. Kröninger^{1,2}, S. Hosp-Wiebel^{1,2}, U. Behrends³, J.-P. Haas^{1,2}

1) Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen

2) Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

3) MRI Chronisches Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC), Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM)

Fokus beider Programme: Symptomreduktion, Edukation, Aktivitäts/Energiemanagement;

Behandlungsdauer: 4,5 – 5 Wochen (**SHARK:** keine PEM, **TIGER:** mit PEM)

PatientInnen:

SHARK: n = 30 [davon 12 nach SARS-CoV-2-Infektion, Ø 16 (11-18) Jahre, 7 männlich]

TIGER: n = 100 [davon 32 nach SARS-CoV-2-Infektion, Ø 16,7 (10-25) Jahre, 24 männlich]

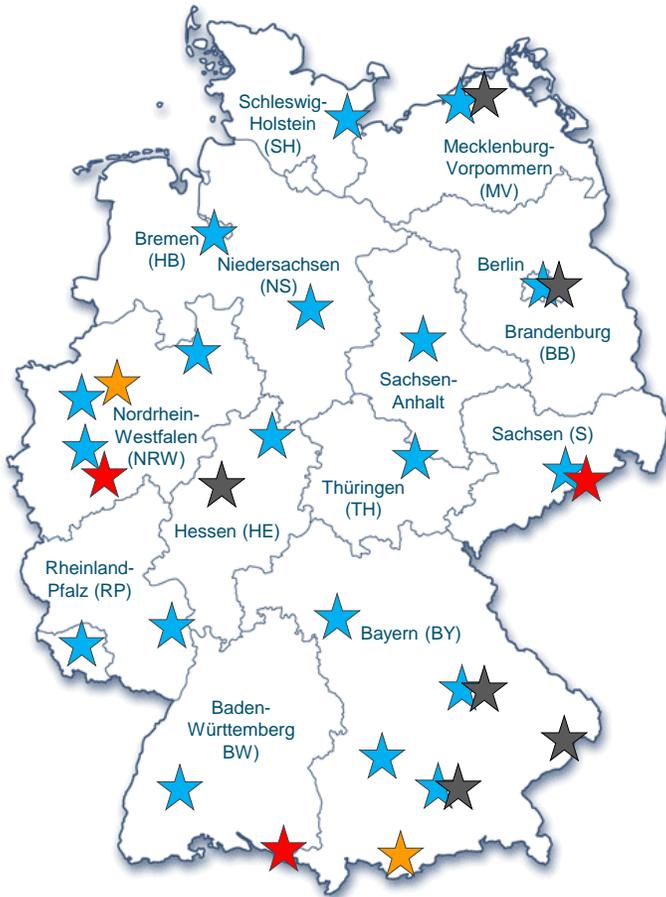
Trigger der Erkrankung: v.a. SARS-CoV-2, EBV, andere Infektionen, sonstige

Ergebnisse:

- **Positive**, teils **anhaltende** Effekte
- **Verstetigende** ambulante/aufsuchende Behandlung
- **Schmerz** eher in **SHARK** als in **TIGER** Gruppen beeinflussbar (unterschiedliche Pathomechanismen?)
- **Kein Unterschied** zwischen SARS-CoV-2 und alternativen Auslösern



PEDNET_{LC} -Versorgungs- und Forschungsnetzwerk



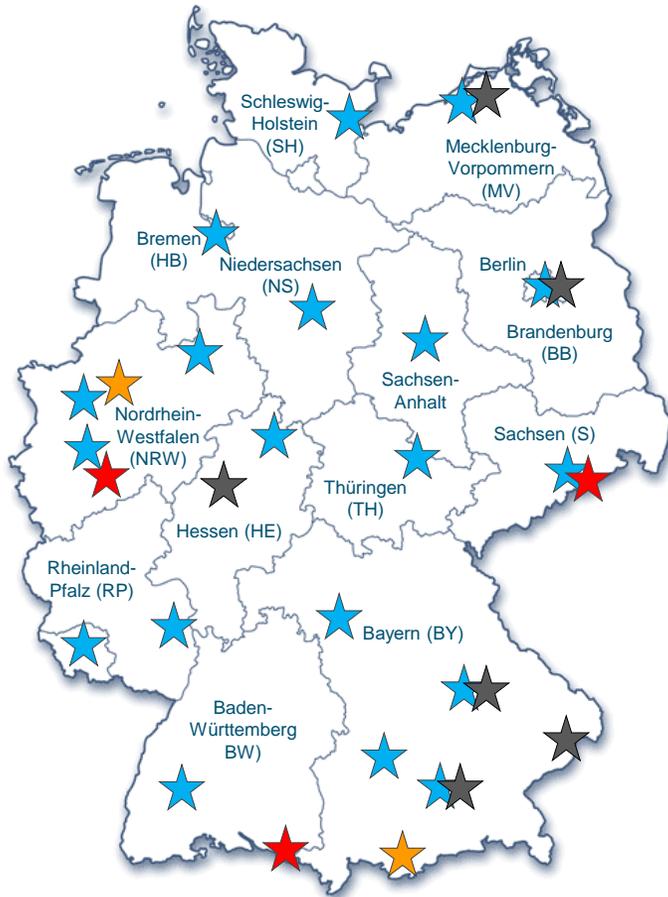
Arbeitspakete

- 1 **Netzwerkaufbau:** Lenkungsausschuss, Geschäftsstelle, Projekttreffen, Versorgungskarte, Öffentlichkeitsarbeit
- 2 **Partizipation:** „patient, parent, public involvement“ (PPPI)
- 3 **Nationales CCC_{LC}:** Evidenzrecherche & Wissenstranslation
- 4 **Föderale/lokale CCC_{LC}:** Landesweite Versorgungsstrukturen
- 5 **Schule:** Aufklärung, Screening, Evaluation
- 6 **Telemedizinische Infrastrukturen:** intrasektoral (Telemessenger) und sektorübergreifend (PädExpert®)
- 7 **Forschungsinfrastrukturen:** Studienzentrum, elektronische Datenerfassung/integration, Register, Biobank
- 8 **Registerbasierte Studien:** Routinedaten, Betroffenenperspektive, Genetik, cMRT, Lungenfunktion, Schlaf
- 9 **Perspektiven der Leistungserbringenden:** Surveys, Interviews, Workshops etc.
- 10 **Gesundheitsökonomische Analysen:** Verknüpfung von Register- und Krankenversicherungsdaten

PEDNET Dyspnoe Studie

- Dyspnoe ist ein häufiges Symptom bei Kindern und Jugendlichen mit PCS
- Die Ruhelungenfunktion ist nur selten eingeschränkt
-
- Eine verringerte Zwerchfellmotilität und daraus resultierende funktionelle Atemstörung liegt oft vor und kann ultraschallgesteuert detektiert werden
- Durch gezielte atemtherapeutische Intervention zum Atemmuskeltraining kann die Beschwerdesymptomatik gebessert werden
- In der DYPNOE Studie des PEDNET-LC wird eine atemtherapeutische Intervention mit Auswirkung auf Lebensqualität, Zwerchfellbeweglichkeit und Belastungsfähigkeit randomisiert evaluiert

Standorte und Arbeitspakete



Arbeitspakete

1	Netzwerkaufbau: Lenkungsausschuss, Geschäftsstelle, Projekttreffen, Versorgungskarte, Öffentlichkeitsarbeit
2	Partizipation: „patient, parent, public involvement“ (PPPI)
3	Nationales CCC_{LC}: Evidenzrecherche & Wissenstranslation
4	Föderale/lokale CCC_{LC}: Landesweite Versorgungsstrukturen
5	Schule: Aufklärung, Screening, Evaluation
6	Telemedizinische Infrastrukturen: intrasektoral (Telemessenger) und sektorübergreifend (PädExpert®)
7	Forschungsinfrastrukturen: Studienzentrum, elektronische Datenerfassung/integration, Register, Biobank
8	Registerbasierte Studien: Routinedaten, Betroffenenperspektive, Genetik, cMRT, Lungenfunktion, Schlaf
9	Perspektiven der Leistungserbringenden: Surveys, Interviews, Workshops etc.
10	Gesundheitsökonomische Analysen: Verknüpfung von Register- und Krankenversicherungsdaten

Projektverantwortliche und Kooperationspartner



PI Pädiatrie: Behrends U (München, TUM), Brinkmann F (UK Lübeck), Dafsari H (Köln), Dohna-Schwake (Essen), Elling R (Freiburg), Hamelmann E (Bielefeld), Haas JP (Garmisch-Partenkirchen), Heinen F (München, LMU), Kabesch M (Regensburg), Kaindl A (Berlin), Langer T (Freiburg), Lau S (Hannover), Lauten M (Bremen), Nathrath M (Kassel), Knuf M (Worms), Langer T (Freiburg), Meyer-Bahlburg (Greifswald), Muntau A (Hamburg), Poplawska K (Wangen), Proquitté H (Jena), Redlich A (Magdeburg), Schebek M (Bruchweiler), Spiegler J (Würzburg), Töpfer N (Dresden), Vilser D (Neuburg), Wetzke M (Hannover), Zernikow B (Datteln), Zemlin M (Homburg)

PI KJPPP: Albayrak Ö (Hannover), Bender S (Köln), Beste C (Dresden), Dupont M (Bremen), Flechtner HH (Magdeburg), Fleischhacker C (Freiburg), Huss M (Mainz), Kandsberger S (Regensburg), Kölch M (Rostock), Koch-Stoecker S (Bielefeld), Kowala T (Kassel), Mayer S (Neuburg), Romanos M (Würzburg), Schulte-Körne G (München, LMU), Seitz J (Essen), Wiegand-Grefe S (Hamburg), Winter S (Berlin), Zepf F (Jena)

PI Forschung: Brandstetter S (Regensburg), Boeker M (München, TUM), Burock S (Berlin), De Bock F (Berlin), Emgenbroich A (BVKJ GmbH), Ernst G (Hannover), Glattacker M (Freiburg), Jung-Sievers C (München), Keller M (Passau), Kohlmayer F (Bitcare GmbH), Kuhn S (Marburg), Nieters A (Freiburg), Podeswik A (BVBK e.V.), Rehfuess E (München, LMU), Sarganas Margolis G (RKI, Berlin), Sauer T (Passau), Schmidt-Schuchert S (Greifswald), Sedlmayr M (Dresden), Sundmacher L (München, TUM)

Partner: Berg G (BKJPP e.V.), Bronner C (AKM, SAPPV), Engbrecht S (EI ME/CFS e.V.), Ernst G (KomPAS e.V.), Felderhoff-Müser U (DGKJ e.V.), Gitmans U (DGAAP e.V.), Heinicke (Kreischa), Heydecke J (MERF), Hubmann M (BVKJ e.V.), Klein M (BAG KJPP e.V.), Köder-Yanguoru D (LCD), Krüger N (LVS), Lang P (Tübingen), Lange-Riechmann L (Fatigatio e.V.), Lücke T (Bochum), Mall V (DGSPJ e.V.), Marschall U (BARMER), Musch S (DG ME/CFS), Ritter W (BHÄV e.V.), Romanos M (DGKJP e.V.), Sawitzki B (BIH), Tenenbaum T (DGPI e.V.), Vilser D (ÄLC e.V.), Völkl S (NGK e.V.), Wagner C (AOK BY), Weidenhammer R (WZS)

Wissenschaftlicher Beirat: Buonsenso D (IP4C, Rom, Italien), Hauer J (München), Hoffman K (Wien, Österreich), Jason LA (Chicago, USA), Nadal D (Zürich, Schweiz), Ravens-Sieberer U (NUM, Hamburg), Rowe P (Baltimore, USA), Scheibenbogen C (NKSG, Berlin), Scherrer A (Zürich, Schweiz), Schmidt G (AKEK, München)

**Zusammenfassung des Themenraums
Forschung und Versorgung in der Pädiatrie**

3. Kongress des Ärzte- und Ärztinnenverbandes Long COVID



Feedback & Kooperation gerne an:

Uta.Behrends@mri.tum.de

Nicole.Toepfner@ukdd.de

Zusammenfassung des Themenraums: Forschung zu psychosozialen und ethischen Aspekten

Prof. Dr. Vivienne Matthies-Boon, Dr. Christine Allwang

Zusammenfassung

- Eine primär psychische Ursachenzuschreibung ist ein Problem und treibt Stigmatisierung
- Eine besondere Verantwortung liegt bei Ärztinnen und Ärzten (wichtig wäre Fortbildung in allen Bereichen insbesondere in der Primärversorgung)
- Psychische Belastung durch körperliche Symptome und psychische Komorbidität sollten getrennt betrachtet werden
- Long COVID beeinträchtigt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen erheblich
 - Diese muss differenziert mit geeigneten Messinstrumenten erfasst werden um evidenzbasierte Entscheidungen treffen zu können
- Psychosomatische Behandlungsmanuale sind in der Entwicklung und können unterstützend hilfreich sein (somatopsychische Aspekte)

Zusammenfassung

- Das Konzept der atomistischen individuellen Autonomie:
 - Autonomie ist nicht etwas, das von Natur aus gegeben ist
- LC konfrontiert uns mit der illusionären Natur des Mythos der atomistisch individuellen Autonomie
- Es ist eine gesellschaftliche Herausforderung, es bedarf einer Weltanschauung, die die verkörperte Verletzlichkeit des Menschen erkennt und anerkennt
- Dafür brauchen wir Ressourcen und Strukturen;
 - Lufthygiene, finanzielle und soziale Strukturen, bessere medizinische Versorgung
- Klimawandel

Zusammenfassung des Workshops: Ideen zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen bei Long COVID

Huy Tran-Karcher, Tristan Fuhrmann

Ideen zur Verbesserung der Situation

Herausforderung	Ideen
Ärztmarathon	<ul style="list-style-type: none"> • Lotsenaufgabe von Selbsthilfegruppen und muss abgelöst werden -> formale, aufgeklärte Strukturen innerhalb des Gesundheitswesens • EUTB: Beratung hängt oft von Sachbearbeitern ab. Unterstützung bzgl. finanzieller Fragen (Pflege, Rente etc.), aber nicht bzgl. „Ärztmarathon“, • Bei Aufklärung muss auch Praxispersonal einbezogen werden
Langsame Fortschritte bei Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsmanagement: Anerkennung von Verordnungen von Fachpersonal (z.B. Rollstuhl) • Off-Label-Listen dürfen nicht von finanziellen Kapazitäten der Eltern / Betroffenen abhängen
Langer Weg zur Diagnose/ keine Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Dringende Aufklärung Jugendämter und Schulen (teilweise Anschuldigung Münchhausen by Proxy) • Informationen zentral bereitstellen (Long COVID Webseite des BMG) • Anerkennung bei Versorgungsämtern: Long COVID, ME/CFS muss in Kataloge aufgenommen werden -> Sichtbarkeit (Berufskrankheit, Schwerbehinderung)

Ideen zur Verbesserung der Situation

Herausforderung	Ideen
Nicht ernst genommen/ Stigmatisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Flexiblere Regelversorgung (z.B. Halbierung der Sitzungsdauer) • Andere Vergütungsstruktur, arbeiten außerhalb der Richtlinientherapie ermöglichen • Aufklärung von allen Versorgern bzgl. Differentialdiagnose: Symptome Depression vs. ME/CFS -> richtige Diagnosen, keine Abweisungen
Finanzielle Belastung	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen von Pflegegrad und Anerkennung von Rentenpunkten • Finanzielle Belastung absenken und Zukunftsabsicherung der Eltern (+Kindern) sicherstellen
Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Windschatten: Unterstützung für Kinder mit erkrankten Eltern • Aufklärung in Bevölkerung insgesamt muss besser werden. Öffentlichkeitswirksame Sendungen nutzen – Beispiel: Quizchampion sammelt für Krebshilfe • Bereitstellung von zielgruppenfreundlichen Informationen: kurze, anschauliche Videos zur Erklärung und Vermittlung fehlen

Zusammenfassung des Themenraums: Therapie – was muss/darf man geben?

Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen, Dr. Dr. Bettina Hohberger

3. Long-COVID-Kongresses 2024

Therapie – Was muss/darf man geben? Was kommt demnächst?

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Name der einreichenden Personen	Titel des Abstracts	Gewünschter Themenraum	Poster	Vortrag	Status	Datum	Evenito Anm	Kommentar	
1										
2	Scheibenbogen, Carmen	Therapieoptionen bei Post Covid Syndrom (PCS) und ME/CFS	Therapie		x	Eingereicht	06.11.2024		7min	
3	Prof. Dr. Bernhard Wörmann für die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use beim BfArM	Long COVID – Symptomatische Therapie mit zugelassenen Arzneimitteln	Therapie		x	Eingereicht	30.10.2024		7min	
4	Laura Kim Ärztin Institut für Medizinische Immunologie AG Scheibenbogen Charité-Universitätsmedizin Berlin	2. Wirksamkeit der wiederholten Immunadsorption bei Post-COVID ME/CFS Patienten mit erhöhten β 2-adrenergen Rezeptor-Autoantikörpern	Therapie		x	Eingereicht	05.11.2024		7min	Poster
5	Dr. Vega Gödecke	EXTINCT post COVID	Therapie		x	Eingereicht	10.11.2024		7min	
6	Bettina Hohberger	Update reCOVER am UKER: Was gibt's Neues?	Therapie		x	Eingereicht	06.11.2024		7min	
7	Judith Bellmann-Strobl Charité-Universitätsmedizin Berlin	VERI LONG: doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 2a Studie mit Vericiguat bei Post-COVID-19 Syndrom ohne (PCS) oder mit Erfüllung der ME/CFS Kriterien (PCS/CFS)	Therapie		x	Eingereicht	11.11.2024		7min	
8	Dr. Martin Burkart Global Medical Affairs, Dr. Schwabe Holding SE & Co. KG	Ginkgo biloba-Extrakt EGb 761® bei kognitiver Beeinträchtigung bei Post-COVID-19-Syndrom (PCS): Prüfplan für eine klinische Studie	Therapie		x	Eingereicht	08.11.2024		7min	
9	Laura Kim Ärztin Institut für Medizinische Immunologie AG Scheibenbogen Charité-Universitätsmedizin Berlin	3. Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei ME/CFS Patienten	Therapie		x	Eingereicht	05.11.2024		7min	
10										
11										

Was muss/darf man geben?

**Therapie bislang meist symptomatisch
teilweise off-label**

Symptombehandlung von PCS und ME/CFS

<https://cfc.charite.de>

Schlafstörungen

Fatigue

Belastungsintoleranz

Schmerzen

Schwindel

Herzrasen

Konzentrationsstörung

Nahrungsmittelunverträglichkeit

Psychische Belastung

Atembeschwerden

Long COVID - Arzneimittel:

Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung von Long COVID-Erkrankten

Eine Ausarbeitung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use
Im Auftrag des
Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)



Teil 1: Off-Label-Use

1.1. Einführung: die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use

Long COVID ist ein vielschichtiges Krankheitsbild mit individuell unterschiedlichen Verläufen. Bisher gibt es keine Arzneimittel, die gezielt für die Therapie von Long COVID zugelassen sind. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat deshalb im Dezember 2023 eine Expertengruppe mit dem Auftrag etabliert, Empfehlungen zum Einsatz von Arzneimitteln im Off-Label-Use, d. h. außerhalb der Zulassung, zu geben. Die Arbeit der Expertengruppe erfolgt stufenweise:

- Bewertung vorliegender Studiendaten
- Empfehlung
- Weiterleitung an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Entscheidung über einen zulassungsüberschreitenden Einsatz

1.2 Zu bewertende Wirkstoffe

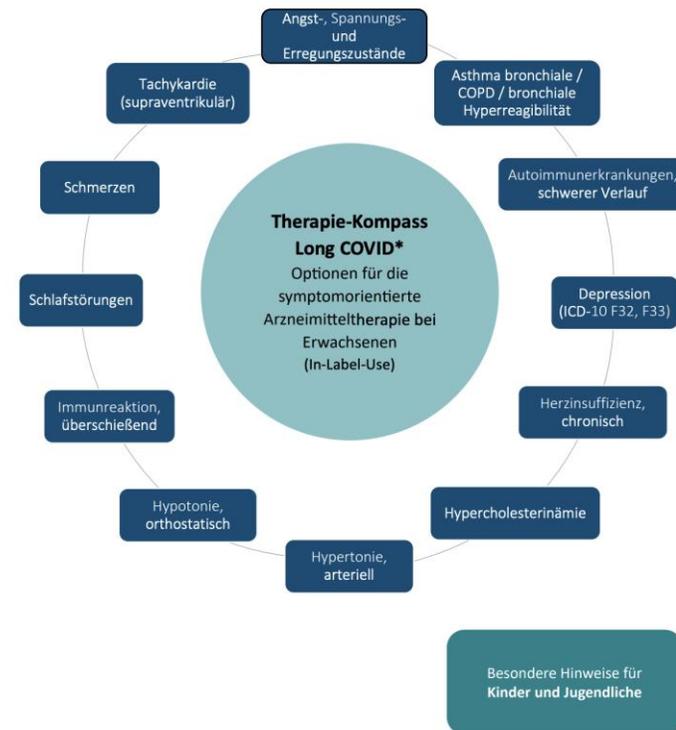
- **Antidepressiva** (Amitriptylin, Bupropion, Doxepin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin, Vortioxetin)
- **Aripiprazol**
- **Betablocker**
- **Glukokortikoide**
- **Ivabradin**
- **Metformin**
- **Midodrin**
- **Naltrexon**
- **Nirmatrelvir / Ritonavir**
- **Pyridostigmin**
- **Statine**

Die Bewertung schließt auch von den Zulassungsindikationen abweichende Dosierungen ein. Sie wird einzelne Altersgruppen wie z.B. Kinder und Jugendliche gesondert berücksichtigen.

Off-Label-Use

Bewertung von Off-Label-Therapie

2.2 Häufige Long COVID-Symptome und Optionen für die symptomorientierte Arzneimitteltherapie bei Erwachsenen (In-Label-Use)



*aufgeführt sind nur Symptome von Long COVID, für deren Behandlung es zugelassene Arzneimittel gibt

In-Label-Use

Therapieempfehlungen nach Symptomen

Was kommt demnächst

Medikamententeststudien

Medikamentenstudien bei PCS und ME/CFS in Deutschland



NKSG, Charité
BMBF und Stiftungen

RAPID-REVIVE
NAPKON-TIP, BMBF
multizentrisch

reCOVER, Erlangen
BMBF

EXTINCT Post Covid, Hannover
CoFoNi

PreVitaCov, Würzburg,
Tübingen, Kiel, BMBF

Myoflame, Frankfurt

Scheibenbogen, Burock,
Bellmann-Strobl, Franke, Prüss

M. Vehreschild, O. Cornely

B. Hohberger

V. Gödecke

Institut für Allgemeinmedizin,
Würzburg

V. Puntmann



Klinische Studien

NKSG

Clinical Trial Office

Biomarker Plattform

Diagnostik Plattform

Studie IA-PACS-CFS

Studie RIA

Studie PoCoVIT

Studie VERI-LONG

Studie HBOT



Nationale Klinische
Studiengruppe (NKSG) ME/CFS
und Post-COVID-19-Syndrom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Durchsuchen Sie diese Website



Startseite > Klinische Studien > NKSG

Die Nationale Klinische Studien Gruppe (NKSG) ist ein interdisziplinäres Netzwerk von Ärzten und Wissenschaftlern mit dem Ziel, translationale Forschung und Therapiestudien für die Behandlung von Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und Post-COVID-19-Syndrom (PCS) zu entwickeln.



LONG COVID
DEUTSCHLAND



Anwendungsbeobachtungsstudie zur Immunadsorption bei ME/CFS

Laura Kim, Institut Med. Immunologie, Charité

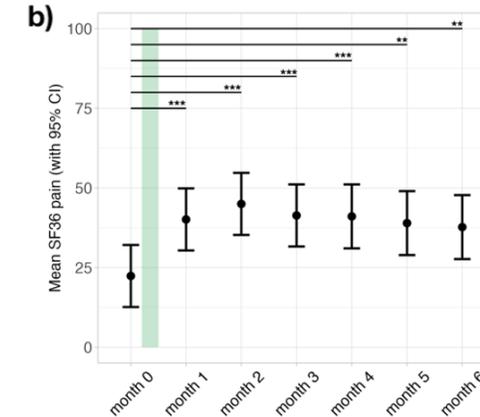


Einschlusskriterien

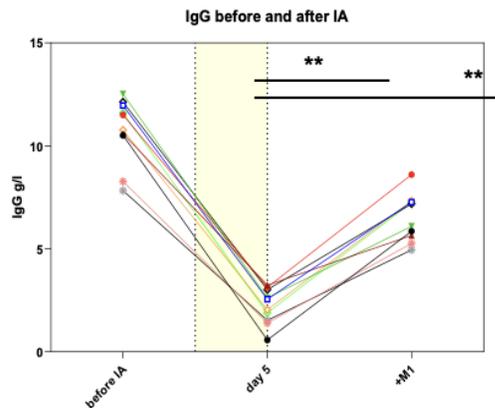
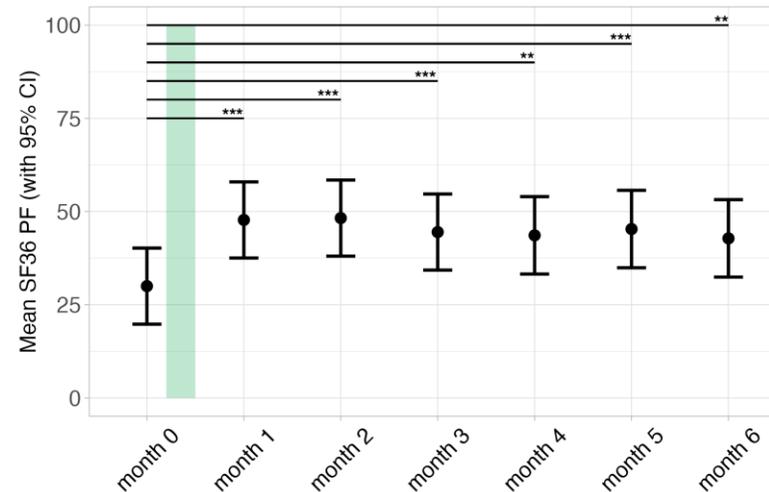
- 18-65 Jahre
- Post COVID **ME/CFS**
erhöhte $\beta 2$ adrenerge
RezeptorAntikörper
- Immunoadsorption mit
TheraSorb® an 5 Tagen



SF36 Schmerz



SF36 Alltagsfunktion

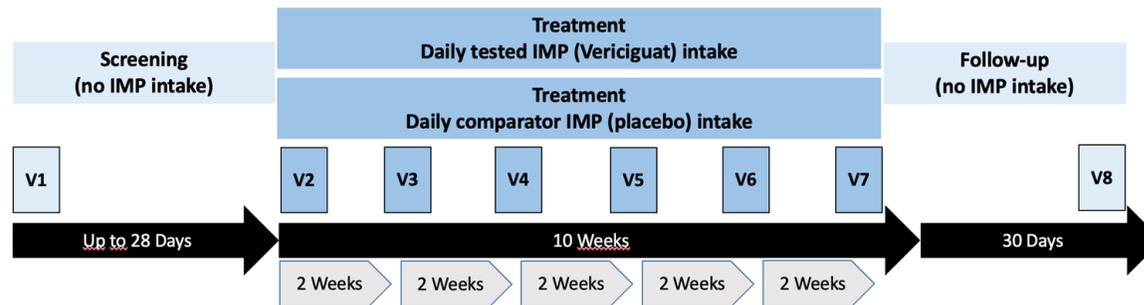


Stein E et al., Lancet RHE in press, 2024

WEIDENHAMMER
ZÖBELE **STIFTUNG**



VERI LONG:
doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 2a Studie mit Vericiguat bei Post-COVID-19 Syndrom (PCS) oder ME/CFS (PCS/CFS)



Primäres Studienziel
Verbesserung
körperliche
Funktion (SF-36 PF)

Rekrutierungsstand (11/2024)
67 von geplant 104 Teilnehmenden

Wesentliche Einschlusskriterien:

- Post COVID und ME/CFS (CCC)
- 18 – 55 Jahre
- Bell-Score 30 - 60
- Hinweise für Durchblutungsstörung (pathologischer Endopath-Befund, erhöhtes Endothelin, Muskelfatigue)

Erfahrungen aus der Studie

- i.W. gute Verträglichkeit
- Häufige UAW: Schwindel, Kopfschmerzen
- Aufdosierung auf Zieldosis 10 mg Placebo/Vericiguat fast immer möglich
- Teilnehmende berichten von weniger Brain fog, besserer körperlicher Belastbarkeit

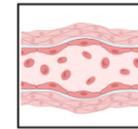


Anwendungsbeobachtungsstudie zum Nachweis der Verbesserung der körperlichen Funktion im SF-36 nach Hyperbarer Sauerstofftherapie (HBOT) bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom und ME/CFS

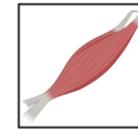


Erfahrungen aus der Studie n= 25

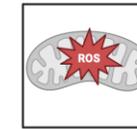
- gute Verträglichkeit
- ¾ berichten über Verbesserung



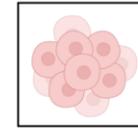
Verbesserung endothelialer Dysfunktion, Angiogenese



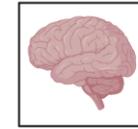
Regeneration von Muskelzellen



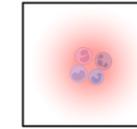
Reduktion von oxidativem Stress, Verbesserung der Mitochondrienfunktion



Stammzellproliferation und -mobilisation



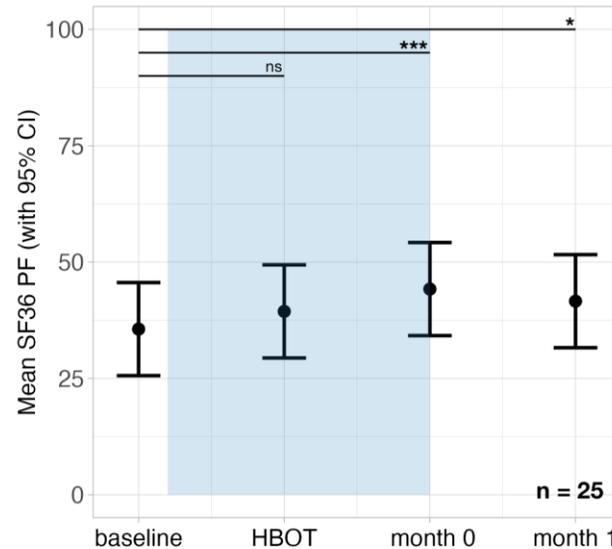
Neurogenese, Verbesserung der zerebralen Durchblutung



Reduktion von chronischer Inflammation

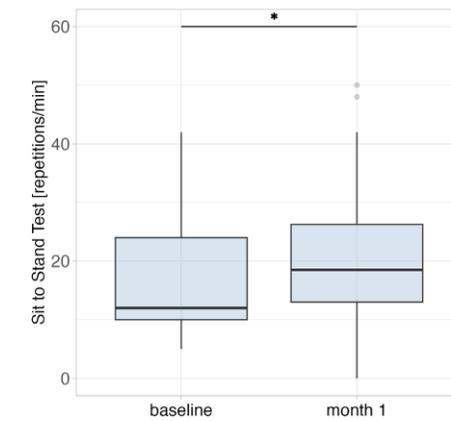
- Einschlusskriterien:**
- ME/CFS (CCC)
 - 18 – 65 Jahre
 - Bell-Score 30 – 60
 - 20 (n=30) oder 40 (n=30) HBOT Sitzungen

Primäres Studienziel
Verbesserung körperliche Funktion (SF-36 PF)



Beinkraft und Mobilität

1-Minute Sit to Stand Test vor vs. nach HBOT



reCOVER

Prospective, exploratory, randomized, controlled, double-blind, phase IIa clinical trial in a cross-over design to evaluate the safety and tolerability and potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome (DRKS00032237)



Es wurden 30 Patienten eingeschlossen (37 Screenings) und randomisiert.
Doppelt-blind, prospektive Phase IIa Studie (cross-over Design)

- Randomisation: unabhängig von den Investigatoren
- Auswertung der Endpunkte: unabhängig von den Investigatoren vom Center for Clinical Studies des UKER

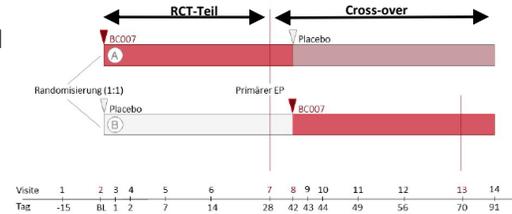


Abb. 1: Graphische Darstellung Studiendesigns

Primärer Endpunkt & Co-Primärer Endpunkt
Sekundäre Ziele

- Die Anzahl der Adverse Events war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen (allerdings zeigte der Arm A einen Trend für mehr AEs bis Tag 28 als Arm B. Hierbei laufen die weiterführenden Analysen aktuell, so dass dies noch nicht als abschließend angesehen werden kann).
- Es zeigen sich signifikante positive Veränderungen nach BC007 Behandlung (Fatigue Severity Scale FSS; p-Wert = 0.0088).

Wissenschaftliches Begleitprogramm 7 Tesla MRT

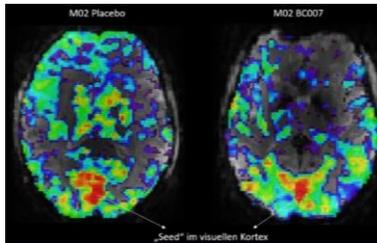


Abb. 2: Ruhegehirnaktivität für den RCT-Teil der Studie: Signifikante Verringerung der Ruhegehirnaktivität ausgehend vom visuellen Kortex (rot); Seed – „Saatbereich“, von dem aus die Hirnaktivitäten zu anderen Gehirnregionen betrachtet werden; die Reduktion der Ruhegehirnaktivität bedeutet, dass die neuronale Verarbeitung für das visuelle System nach BC007 Therapie weniger anstrengend („beruhigter“) ist.

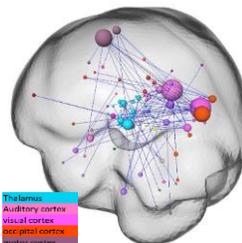
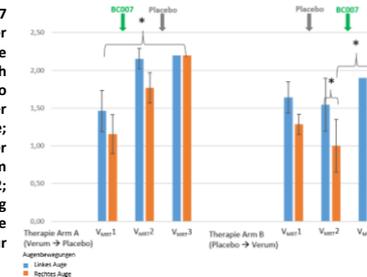


Abb. 3: Ruhegehirnaktivität unter BC007 Therapie: Signifikante Verringerung (blaue Linien) der Ruhegehirnaktivität zw. den versch. Gehirnregionen nach BC007 Therapie; die Größe der Bälle (stv. für die jeweiligen Gehirnregionen) gibt die Anzahl der signifikanten Veränderungen der Aktivitäten zw. den betreffenden Gehirnregionen an.

Abb. 4: Augenbewegungen unter BC007 Therapie: Arm A: Signifikanter Anstieg der Augenbewegungen nach BC007 Therapie und Synchronisierung ($V_{MRT,3}$) im Vergleich zur Baseline ($V_{MRT,1}$); Arm B: unter Placebo keine signifikante Veränderung der Augenbewegungen ($V_{MRT,2}$) zur Baseline; signifikante Reduktion der Augenbewegungen des rechten Auges im Vergleich zum linken Auge bei $V_{MRT,2}$; unter BC007 Therapie signifikanter Anstieg der Augenbewegungen sowie Synchronisierung ($V_{MRT,3}$) im Vergleich zur ($V_{MRT,2}$).

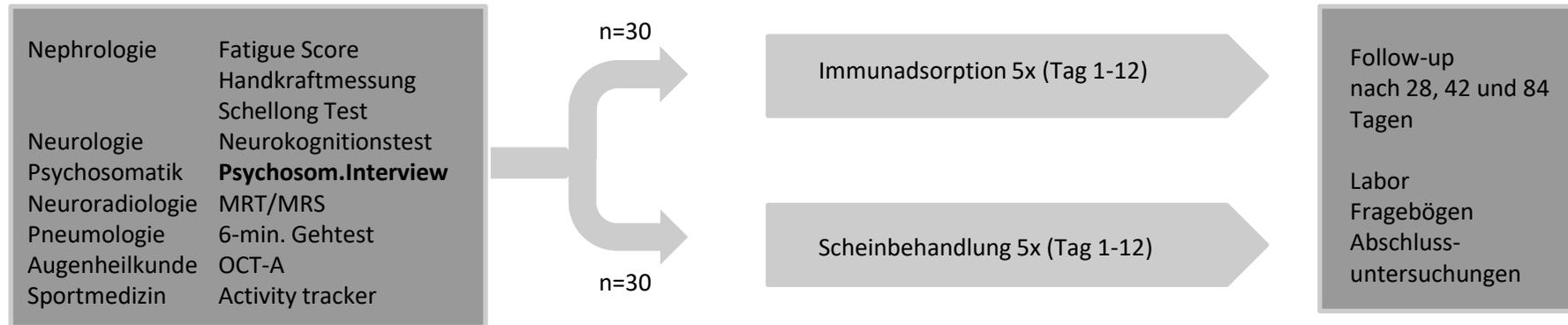


- Die BC007 Therapie führt zu einer signifikant „beruhigten“ Ruhegehirnaktivität v.a. in visuellen und motorischen Hirnregionen (NBS Statistik: alpha 0.01, pFWE < 0.01)
- Nach Therapie zeigt sich ein Anstieg der Augenbewegung ($p < 0.05$) und Synchronität

EXTINCT post COVID Hannover: Kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, **placebokontrollierte** Studie



COVID-19
FORSCHUNGSNETZWERK
NIEDERSACHSEN

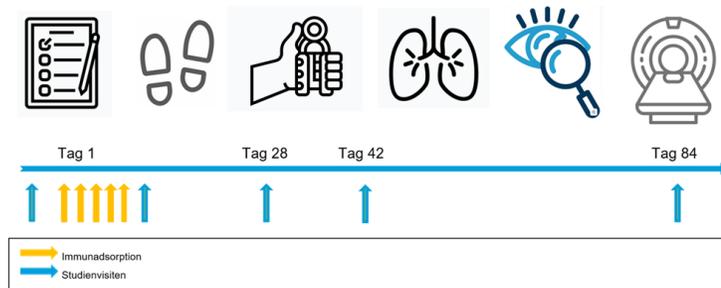


Voruntersuchungen

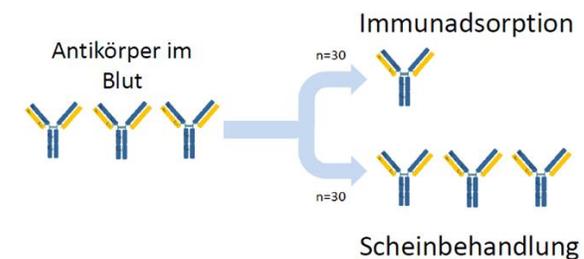
Randomisierung

Behandlung Tag 1-12 (+/- 2 Tage)

Nachbeobachtung



Nephrology
Neurology
Psychosomatic Medicine
Neuroradiology
Respiratory Medicine
Sports Medicine
Ophthalmology
Infection biochemistry
Research biobank
Research database



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur



HANNOVER
UNIFIED
BIOBANK

Ginkgo biloba-Extrakt EGb 761® bei kognitiver Beeinträchtigung bei Post-COVID-19-Syndrom (PCS): Prüfplan für eine klinische Studie



- ✓ Erwachsene ambulante Patienten
- ✓ Diagnose eines PCS
- ✓ persistierende kognitive Probleme
- ✓ Objektive kognitive Einschränkung
- ✓ Leichte bis mittelschwere Angst- oder Depressionssymptome

Kognitive Testung
California Verbal Learning Test
Digit Span Forward and Backward
Trail Making Test A+B
Verbal Fluency Test
d2-R
Arztbewertung
post COVID functional status scale
Clinical Global Impression-Severity
Clinical Global Impression-Improvement
Adverse events
Selbstbeurteilung
post COVID functional status scale
Modified Fatigue Impact Scale
Symptom Burden Questionnaire for long COVID
Modified Postexertional Malaise Subscale
questions from DePaul Symptom Questionnaire
Generalized Anxiety Disorder-7
Patient Health Questionnaire-9
11-Point Box Scales for Vertigo und Tinnitus



K Arelin, CS Matias-Guiu Antem, PJ Serrano, A Wacker, M Burkart, U Zifko. EU Clinical Trial Number: 2024-517199-39-00

Frage 1: Wie kann die Verabreichung von Therapien bei Schwerstkranken durchgeführt werden, ohne PEM durch Nebenwirkungen zu triggern? Welche Präparate sollten hier zuerst probiert werden?

Frage 2: Mit Blick auf den weiterhin hohen Forschungsbedarf und vor dem Hintergrund zuletzt auch negativ ausgefallener Studienergebnisse - wie kann gewährleistet werden, dass die Therapieforschung in Deutschland langfristig und angemessen finanziert wird? Welche Rolle spielen dabei z. B. medizinische Verbände oder Fachgesellschaften?

Frage 3: Wie können pharmazeutische Unternehmen dazu bewegt werden, sich intensiver mit der Therapieforschung zu befassen? Welche Hebel gibt es, um eine Beteiligung der Industrie bei der Medikamentenentwicklung für Unternehmen attraktiver zu machen?

LC Kongress 25.11.24

Therapie – Was muss/darf man geben? Was kommt demnächst?

Zusammenfassung

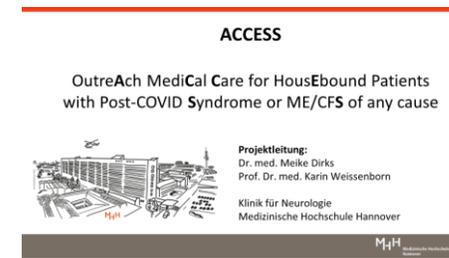
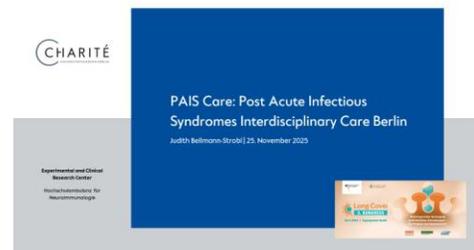
- **geschätzt 3% = 2,5 Mill in D leiden an Post Covid, davon viele > 2 Jahre**
- **ca 500.000 ME/CFS Erkrankte nach COVID und anderen Infektionen**
- **bislang keine ausreichende Versorgung**
- **Therapie meist nur Symptom-orientiert, teilweise off-label**
- **Entwicklung von gezielten Therapien in Therapiestudien**

Zusammenfassung des Themenraums: Versorgungsforschung

Dipl.-Psych. Bettina Grande, Dr. Judith Bellmann-Strobl



Themenraum Versorgungsforschung



Netzwerkbildung:

- Formalisieren, z.B. TMF Koordinationsprojekt
- Über die Schnittmengen
- Synergismen nutzen, Alleinstellungsmerkmale

Synergien zwischen Projekten

- Versorgungskonzepte entwickeln
- Fort- und Weiterbildung
- Mapping der Forschungsprojekte



Themenraum Versorgungsforschung

Dringende offene Forschungsfragen

- (Fall-)Definitionen aufgreifen
- Standards /Best Practice definieren (Schweregrad der Erkrankung, PEM)

Wer/ Welche Struktur könnte sie bearbeiten?

- Übergeordnete Koordinationsprojekte zur Unterstützung der Projektarbeit

Nicht in Forschungsprojekten thematisierte Probleme

- Psychosoziale/sozialrechtliche Probleme
- Interprofessionelle Versorgung mit Heil-/Hilfsmittel
- Teilhabeforschung
- Pflegewissenschaftliche Aspekte

Richtung zukünftiger Förderung?

- Falldefinitionen – klinisch/ biomarkerbasiert

Zusammenfassung des Themenraums: Postexertional malaise – derzeitige Empfehlung, aktuelle Forschungsprojekte

Prof. Dr. Christian Puta, Dr. Claudia Ellert

Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID



The most recent estimate of people living with post-COVID-19 condition (also known as long COVID) globally has surpassed 65 million¹ and, without clear diagnostic or treatment options available, this number

extracellular antigen profiling revealed no significant differences from people without long COVID.⁴ However, autoantibodies to intracellular antigens⁵ or autoreactive T cells might have a role in long COVID.

Lancet Infect Dis 2023

Published Online

February 14, 2023

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00053-1)

S1473-3099(23)00053-1

„Main Disease hypotheses for the root causes of long COVID include

- viral persistence (infectious virus, viral RNA, or viral proteins),
- autoimmunity triggered by the infection,
- reactivation of latent viruses,
- and inflammation-triggered chronic changes leading to tissue dysfunction and damage.“

„Beyond these potential root causes, many secondary pathological changes have been observed in people with long COVID, including

- the formation of microclots and platelet activation,
- reduced cortisol, and mitochondrial dysfunction.“

„Despite the multifactorial pathogenesis, available data show that long COVID is an organic post-acute infection syndrome (PAIS) with clear physiological dysfunction that is often not consistently apparent using standard medical diagnostic tests.“

Post-viral fatigue

- long-term fatigue with varying degrees of severity has been linked to infections (e.g. viral: Sars, Ebola, Epstein-Barr virus, influenza, Sars-CoV-2; bacteria: Borrelia burgdorferi - Lyme disease)

Exercise intolerance

- acute exercise intolerance refers to the inability to uphold acute exercise due to lack of energy, or rapid development of palpitations, tachycardia, or breathlessness.

Post-exertional malaise or PEM

- short-term (hours-days-few weeks) severe and complex phenomenon (PEM describes an inadequate delayed regulatory response that elicits the aggravation of symptoms such as fatigue, pain or cognitive impairment and a decrease in the physical capacity level)
- Importantly, PEM is clinically often accompanied by fatigue and profound exercise intolerance.

Ein neuartiger medikamentöser Ansatz für ME/CFS auf Basis eines PEM-orientierten Krankheitskonzeptes

Klaus Wirth, Mitodicure GmbH, Kriftel – Long-COVID-Kongress, Berlin 2024

- Ein valides Konzept für eine Therapie muss erklären können:
 - PEM und Belastungsintoleranz als Kardinalsymptome, eine belastungsabhängige Muskel- und Mitochondrien-Schädigung, die Abhängigkeit der Symptome von einer PEM-Schwelle sowie verschiedenste Trigger und Risikofaktoren für ME/CFS.
- Erkenntnisse zu Durchblutungsstörungen und mitochondrialer Dysfunktion der Skelettmuskulatur begründen die Tragfähigkeit des präklinischen Ansatzes von Mitodicure.
- Das Konzept basiert auf einer mitochondrialen Schädigung durch Calcium-Überladung .
 - Entwicklungskandidat MDC002 verhindert Calcium-Überladung durch Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase und des mitochondrialen Natrium-Calcium-Austauschers (NCLX) und verbessert Durchblutung von Muskulatur und Gehirn.
- Mitodicure bearbeitet als einziges ME/CFS-Startup weltweit einen PEM-basierten medikamentösen Ansatz mit kurativem Potential, der eine Sprunginnovation werden könnte.
- MDC002 sollte durch Parallelisierung schnellstmöglich entwickelt werden, was eine ausreichend hohe finanzielle Unterstützung und Risikobereitschaft voraussetzt (Vorbild: Paxlovid®).

Hauptprogramm im Plenum: Postexertional malaise – derzeitige Empfehlung, aktuelle Forschungsprojekte

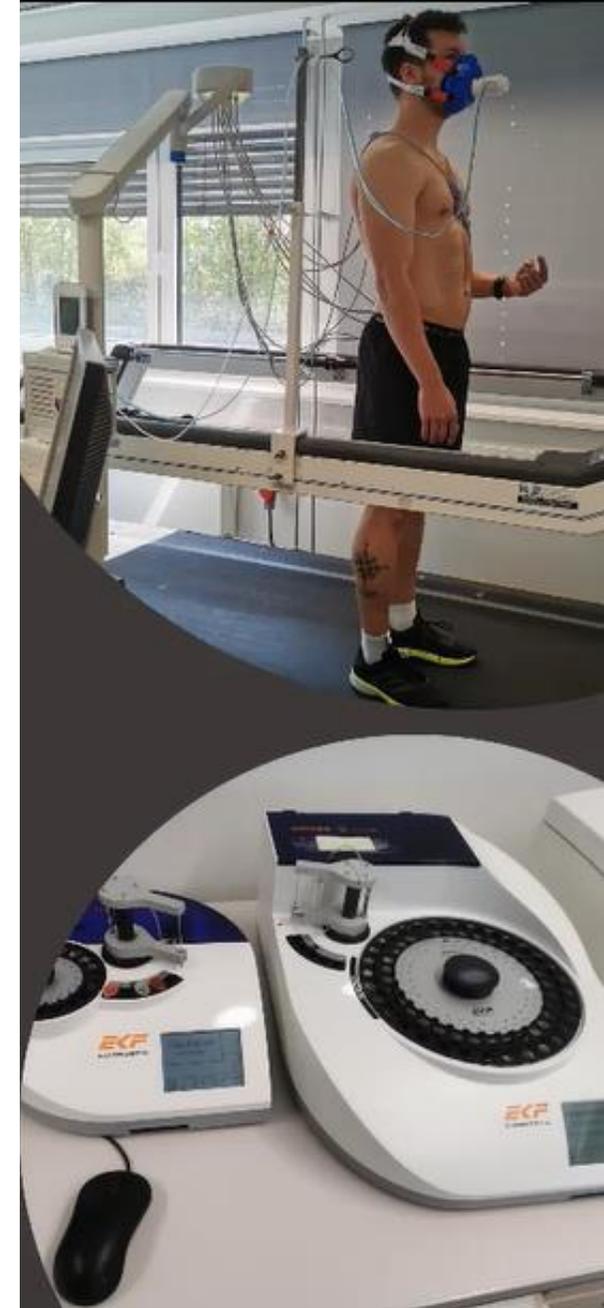
Ergebnisse der Spiroergometrie zur Beurteilung der Alltags-, Rehabilitations- und Berufsfähigkeit bei Patient:innen mit Post-COVID-Syndrom

D. T. Ochmann, V. Weber, A. Tomaskovic, M. Machwirth und P. Simon

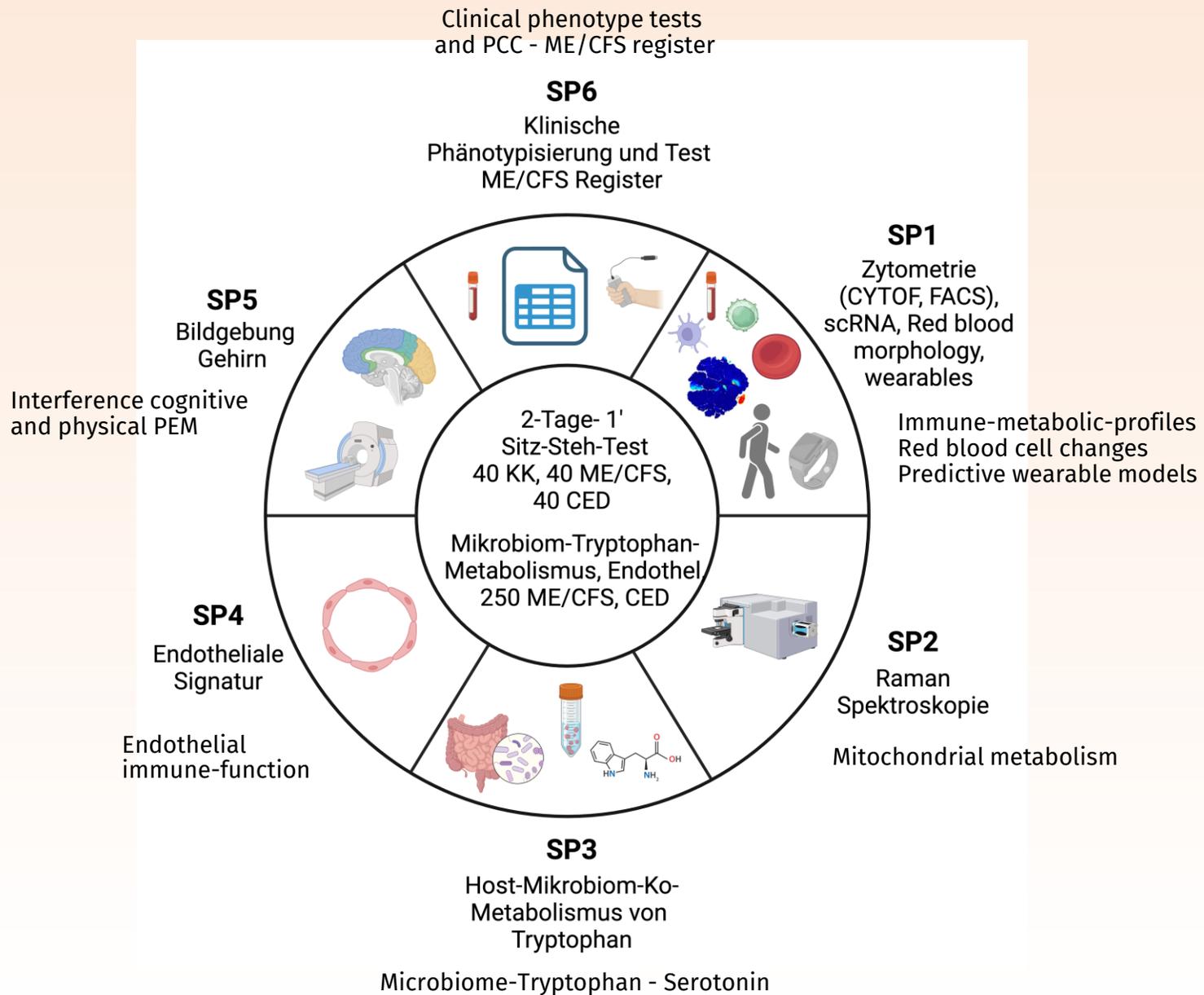
Institut für Sportwissenschaft, Abteilung Sportmedizin, Prävention und Rehabilitation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kurzzusammenfassung

- Spiroergometrie kann objektive Parameter zur Beurteilung der Berufs- und Rehabilitationsfähigkeit liefern.
- Spiroergometrie sollte deutschlandweit für PCS-Patienten zur Verfügung stehen.
 - Kosten sollten von den Krankenkassen übernommen werden.
- Interdisziplinäre Gutachten auf Basis von Ruhe- und Belastungsuntersuchungen müssen erfolgen.
- Postexertional malaise (PEM) ist das Resultat einer funktionellen Überlast.



BioSig-PEM: Understanding the Bio-pathobiology-based Signatures of Post Exertional Malaise in ME/CFS



Universitätsklinikum Jena
(Prof. C. Puta, Prof. A. Stallmach, PD. Dr. Reuken, Prof. D. Dudziak, Prof. M. Walter)

Charité Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin
(Prof. C. Scheibenbogen, Prof. M. Seifert, Prof. C. Finke)

Technische Universität München
(Prof. U. Behrends)

Universitätsklinikum Schleswig- Holstein
(Prof. K. Aden, Prof. S. Schreiber)

Universität Kiel
(Prof. S. Waschina)

Leibniz-Institut für Photonische Technologien
(Prof. PD A. Ramoji, Prof. J. Popp)

Koordination: Prof. Puta,
*Klinik für Innere Medizin IV (Prof. A. Stallmach),
Interdisziplinäres Zentrum für Post-infektiöse Langzeitfolgen
Universitätsklinikum Jena*



— PEM: diagnostic challenge

- PEM Case definition
- Metabolic threshold ~ 4 MET (MET = $VO_2 / \text{Rest } VO_2$): ~ 60-65% HR_{\max} , 40-45% Heart rate reserve
- Metabolic markers: baseline lactate, glucose and succinate?
- Immune biomarker (systemic and deep profile): at baseline and after repeated anaerobic exercise bouts
- Wearable-data driven resting heart rate, activity, sleep, breathing rate e.g.: Stallmach et al WATCH, Brockmann et al. Synosys.PC-Projekt, Opel/Walther et al. FEDORA, Behrends et al. (children)

Questionnaire:

- DSQ-PEM (± 14 h)
- FUNCAP

UND

Repeated measures design (short protocols)

- Hand-grip strength (2x10-times)
- 2x 1' sit-to-stand-test
- 2x CPET (PEM highly likely at 4 MET)
- Lactate, Succinate, EBV-Reactivation?, Bio-Sig PEM Biomarker ?

„Mobile Wohnortnahe Versorgung zur Steuerung der sektorübergreifenden Therapie bei Post-COVID-19 in Thüringen“ (WATCH-Projekt)

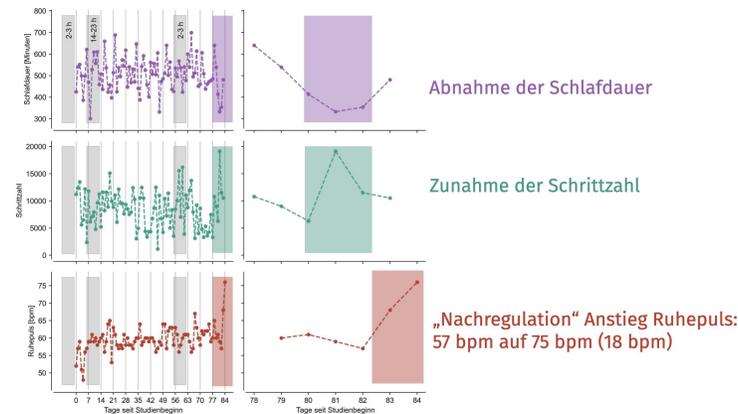
(Leitung: Prof. Dr. A. Stallmach)



NeuroNation MED Gehirntraining
Medizinisches Gehirntraining
Synaptikon GmbH
Gratis

Screenshots iPhone iPad

- Bereit für Ihr Gehirntraining?
- Verfolgen Sie Ihre Leistungen und Erfolge
- Verlieren Sie schnell Ihren Fokus?
- Medizinisches Gehirntraining für Ihren Kopf
 - Geschwindigkeit
 - Aufmerksamkeit
 - Gedächtnis
 - Logisches Denken



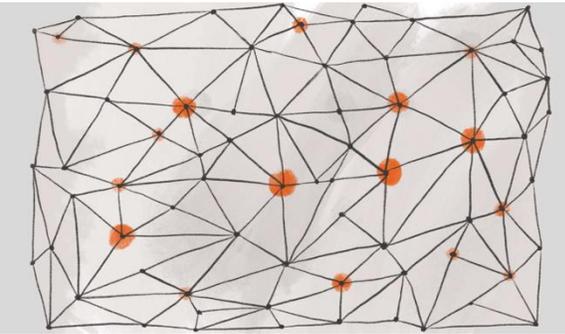
- 1 • *post-COVID-19 - related psychotherapeutic anamnesis*
- 2 • *bio-psycho-social disease model*
- 3 • *crisis and individual resilience factors*
- 4 • *resource activation*
- 5 • *progressive muscle relaxation*
- 6 • *mindfulness*
- 7 • *reflection on resource management and pacing*
- 8 • *acceptance*

Reuken PA, Besteher B, Bleidorn J, Brockmann D, Finke K, Freytag A, Lehmann-Pohl K, Lemhöfer C, Mikolajczyk R, Puta C, Scherag A, Wiedermann M, Zippel-Schultz B, Stallmach A. Web-based telemedicine approach for treatment of post-COVID-19 in Thuringia (WATCH). Digit Health. 2024 Oct 14;10:20552076241291748. PMID: 39493638;



Zusammenfassung des Themenraums: Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung

Prof. Dr. Uta Behrends, Prof. Dr. Thomas Bahmer



Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung **DZL:** Thomas Bahmer, **DZHK:** Alena Haack, **DZD:** Stefan Bornstein, **DZIF:** Clara Lehmann, **DZKJ:** Jürgen Steinacker, **DZNE:** Anna Aschenbrenner, **DZPG:** Martin Walter



Themenraum der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung

Bundesministerium für Gesundheit

Long Covid

Long Covid
3. KONGRESS

25.11.2024 | Tagungswerk Berlin

Bedarfsgerechte Versorgung postinfektiöser Erkrankungen – Ein Problem von Generationen?

DZG

LONG COVID DEUTSCHLAND

DIESE WOCHE LONG COVID



DZD

Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

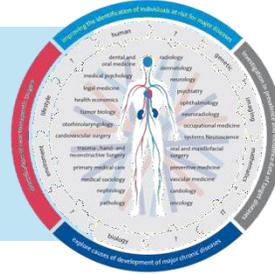
Prof. Dr. Stefan Bornstein
UK Carl Gustav Carus Dresden

Ressourcen



✓ Datengrundlage ist die HCHS

- Bevölkerungskohorte seit 2016
- Über 9.000 Variablen pro Teilnehmer:in



✓ Querschnittsbefragung zu COVID-19 und Long COVID - Symptomatik und -Versorgung

- Stichprobengröße: >12.000 Teilnehmer:in
- Befragungszeitraum: Dezember 2023 – Februar 2024



✓ Längsschnittuntersuchung von Teilnehmer:innen mit und ohne Long COVID – Symptomatik

- Stichprobengröße: 550 TN
- Untersuchungszeitraum: März 2024 – Juni 2024

Fragestellungen

✓ Identifizierung von Risikopatient:innen

- Schwerer akuter COVID-19 Verlauf
- Vorerkrankung
- Niedrige Bildung
- Ungeimpft
- Frauen
- Lebensstil



✓ Long COVID – Prävalenz

- 18% mit >12 Wochen anhaltendem Hauptsymptom



✓ Abschätzung des Versorgungsbedarfs

- 30% Inanspruchnahme med. Versorgung
- Anlaufstelle: Hausärzt:innen
- Mittlere Zufriedenheit



✓ Identifizierung von Organschäden und Funktionsveränderungen

- Deep Phenotyping
- Inkl. bildgebender Verfahren



Etablierte longitudinale DZL-Kohorten



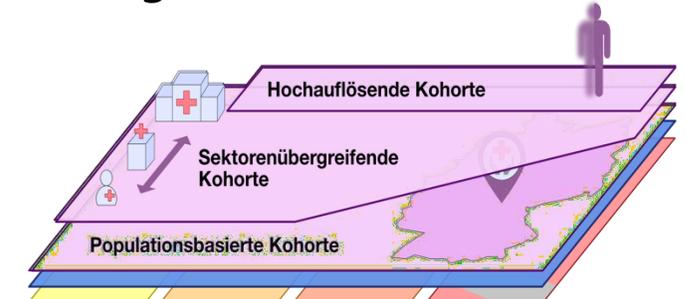
- Virusinduzierte Symptome als eigener Phänotyp („viral-trigger wheeze“)
- Virale Atemwegsinfekte als Trigger für Erkrankungsmanifestation und –persistenz
- **Viral induzierte Exazerbationen**



COSYCONET

- Early-COPD/ Pre-COPD: (virale) Infekte im Kindes- und Kleinkind-alter für COPD bei Nichtrauchern
- Komorbiditäten mit erhöhtem COVID-19/ PCS Risiko
- **Viral induzierte Exazerbationen**

Vernetzung mit neuen NUM-Kohorten



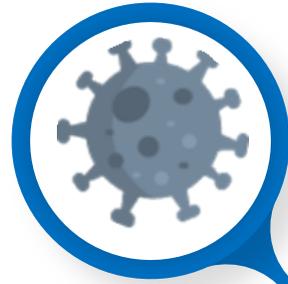
- **Populationsbasierte Zufallsstichprobe der SARS-CoV-2-infizierten Bevölkerung** aus drei Regionen in Deutschland
- **Longitudinales FU:** Fragebögen, Organfunktion (Lunge, Herz, Neurologie, HNO), Bioproben

Translationaler Ansatz: virale (Atemweg-) Infekte als Erkrankungstreiber für PCS & chronische (Atemwegs-) Erkrankungen

- Krankheitsmechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene → Definition von **Endotypen**
- Definition von **behandelbaren Phänotypen**
- **Hypothesengenerierung -> Klinische Studien -> Patientenversorgung**

DZIF-Initiativen

Pathomechanismen und Immunsystem: Analyse der Rolle des Immunsystems



Kohorten-Studien-Verbundforschung: Analyse von Patientendaten zur Identifikation von Mustern und Subtypen



Identifizierung von Biomarkern: Untersuchung spezifischer Biomarker zur Diagnose und Behandlung

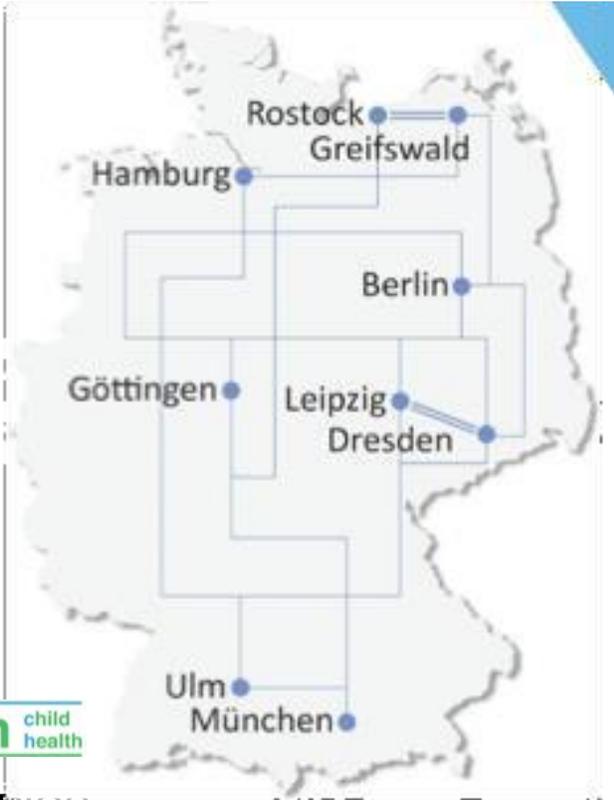


Translation in klinische Studien: Umsetzung der Forschungsergebnisse in neue Therapien



Mechanistische Pathways: Erforschung der biologischen Mechanismen



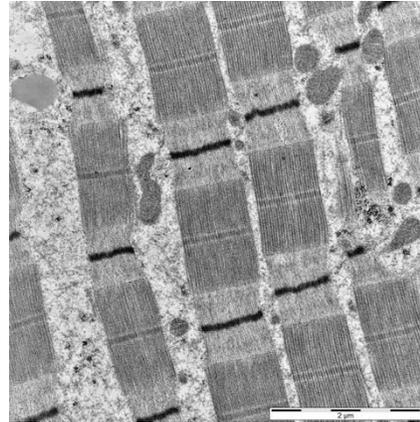


TOPICS

- Seltene genetische Krankheiten
- Immunität, Entzündung, Infektion
- ZNS-Entwicklung
- Stoffwechsel und Adipositas
- Psychosoziale Gesundheit
- Community medicine

Common Mechanism : Mitochondria:

Inflamma
Infectio
metaboli



DAMPs & PAMPs

Mito Dysfunction

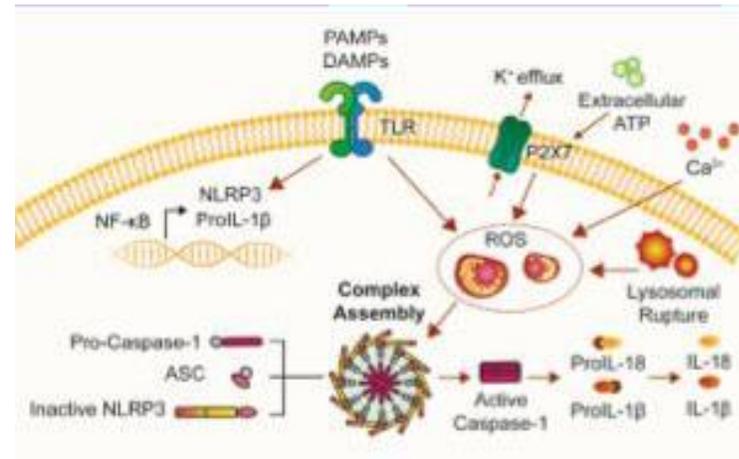
NLRP3 Inlammosome activation

ROS

Autoimmunity

Neuropathy

Organ Dysfunction



Long COVID-19 Forschung am DZNE

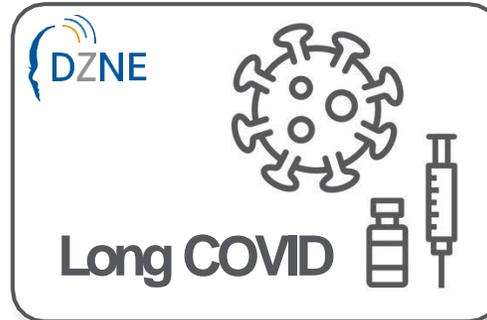
Pathomechanismen von Long COVID-19

mit besonderem Augenmerk auf immunologische und neurologische Symptome



Patientenstratifizierung

- Krankheitsendotypen
- Präzisions-Therapie



Biomarker

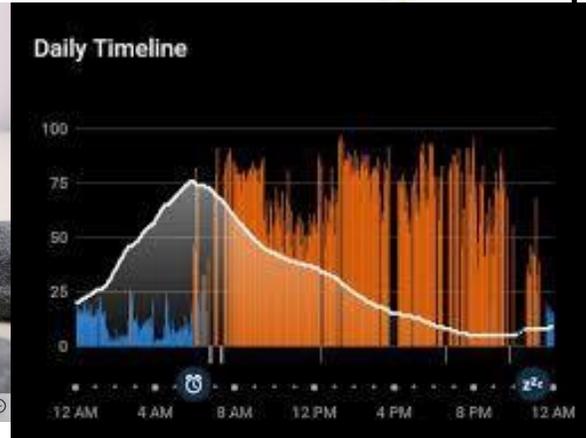
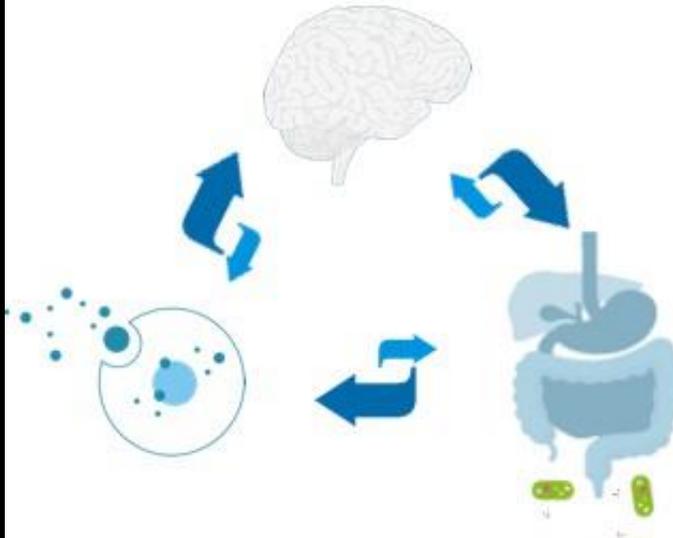
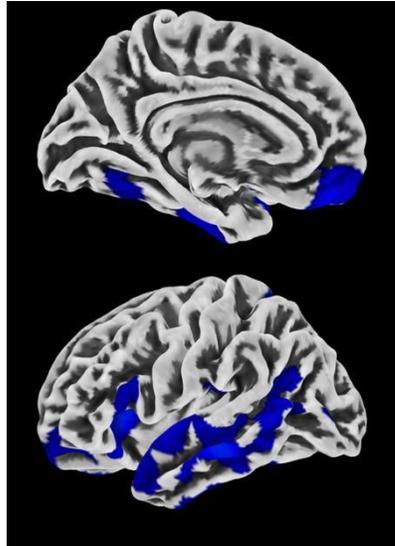
- Unterstützung der Diagnose
- Krankheitsendotypen

Klinische Therapie-Studien

- Teil der Biomarkerplattform der NKSG
- Therapie-Wirksamkeits-Profile verschiedener bereits zugelassener Medikamente



Deutsches Zentrum für
Psychische Gesundheit



Schwerpunkte:

1) Psycho-Somatische Wechselwirkungen:

Mechanismen + Therapie

2) Hirnprozesse:

Bildgebung + Modifikation

3) (soziale) Stressforschung

4) Verhalten:

Beobachtung und Intervention

Wearables + EMA + EMI

5) Forschungsinfrastrukturen für Verbundforschung:

- Imaging
- Kohortenmanagement
- Digital mental Health
- Data & Knowledge management

