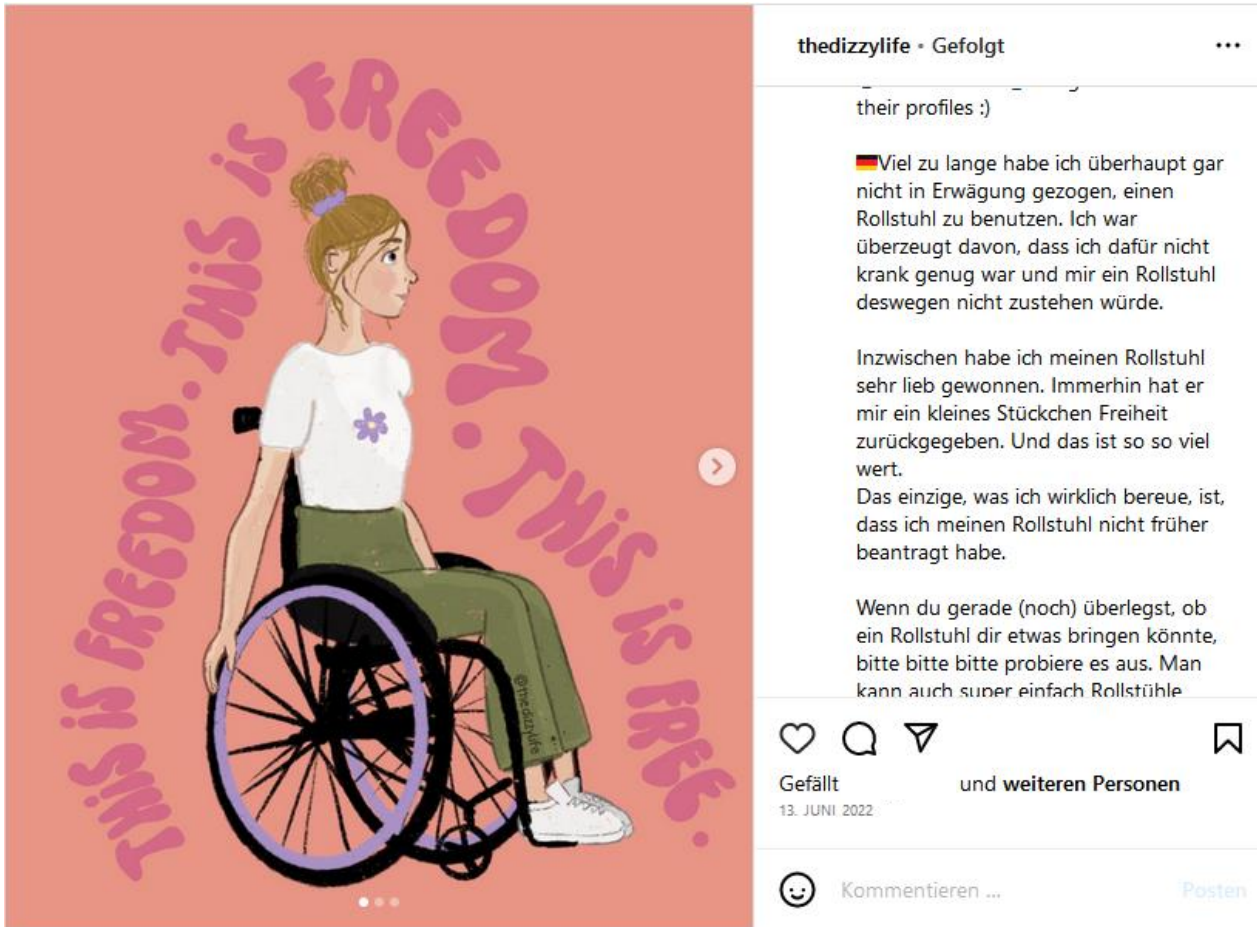


Long COVID bei Kindern und Jugendlichen: Was tun, wenn man nichts tun kann?

Diego Schmidt, Berlin

2. Long COVID Kongress Jena 2023

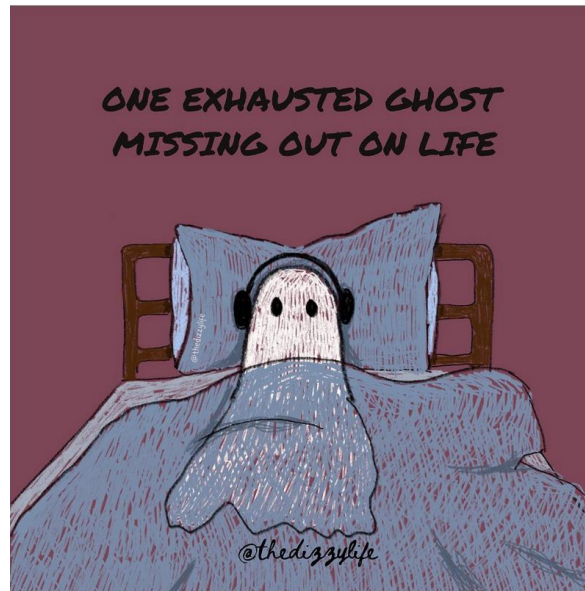
Für diesen Vortrag liegen keine Interessenkonflikte vor.



@thedizzylife

Themen, über die wir sprechen werden:

- Gedanken zum Long COVID / Post COVID-19 Syndrom
- Systematisches Vorgehen zur Diagnosesicherung
- Versuch eines systemorientierten Therapieansatzes



©thedizzylife

Gedanken zum Long COVID / Post COVID-19 Syndrom

Long COVID ist ein Symptommuster

- Das Post COVID-19-Syndrom (Long COVID) ist das Symptommuster einer komplexen Multisystemerkrankung, die aus einer individuellen Geschichte heraus entstanden ist.
- Das Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatiguesyndrom (ME/CFS) ist Teil des Spektrums des Post-COVID-19-Syndroms.
- Hauptsymptom des ME/CFS ist eine ausgeprägte Intoleranz gegenüber körperlicher, kognitiver und psychischer Belastung, die häufig von einer verzögerten und langanhaltenden Verschlechterung aller Symptome begleitet wird („PEM: Postexertionale Malaise“). Typische weitere Symptome sind Fatigue / Erschöpfung, Schmerzen, neurokognitive Beeinträchtigungen, Schlaf- und Kreislaufstörungen sowie gastrointestinale Beschwerden.
- Infektionen wie infektiöse Mononukleose (EBV), Influenza oder die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) sind Auslöser von ME/CFS.
- Die genauen Zusammenhänge, die zu diesem Symptommuster führen, haben wir noch nicht verstanden.
- Es gibt derzeit keine kausale - generell wirksame - Therapie.

A. Iwasaki: “Long COVID ... is a heterogeneous disease that is likely caused by several possible root causes that are not mutually exclusive.”

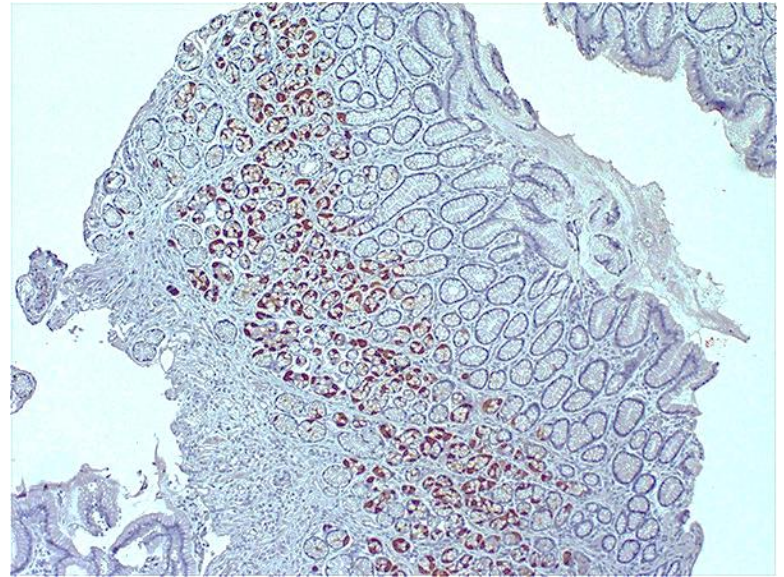
- We can think of these possible root causes being triggered at the same time in a person or triggered sequentially. Some long COVID patients may suffer from one of these root causes, while others might have two or three or all. In order to provide effective treatment, we need to understand these underlying causes and test targeted therapies in randomized placebo-controlled clinical trials.
- We propose and investigate 4 root causes of long COVID : Persistent viral infection by SARS-CoV-2, Autoimmunity, Latent virus reactivation, Chronic tissue dysfunction.
- In addition to these root causes, there are many downstream physiological changes that happen, including micro clot formation, platelet activation, reduction in tissue utilization of oxygen, mitochondrial dysfunction, and lower levels of cortisol.
- COVID is not alone in causing chronic diseases after the acute phase. There are many other viral and non-viral pathogens that can also lead to post-acute infection syndrome (PAIS).

Folgende physiologische Systeme sind betroffen:

- Immunsystem: Schwächung, reaktivierte Infektionen mit Viren, Bakterien u.a., Autoimmunität, MCAS/Allergien
- Magen-Darm-Trakt: Dysbiose, SARS-CoV-2-Viruspersistenz
- Nervensystem: Neuroinflammation, autonome Dysfunktion, Small Fiber Neuropathie, Schlafstörung/-apnoe
- Herz-Kreislaufsystem: Endotheliitis/endotheliale Dysfunktion, Myokarditis, POTS, Gerinnungsstörung ((Mikro-)Thrombosen), u.a. Lungenarterienembolie und Schlaganfall
- Atmung: Gestörter Gasaustausch
- Endokrines System: Nebennierendysfunktion (z.B. niedriges Cortisol), Diabetes mellitus
- Energiegewinnung: Mitochondriopathie
- Nieren: Nierenschäden
- Reproduktionssystem: Veränderter Menstruationszyklus, erektile Dysfunktion, verminderte Spermienzahl

Reactivation of dormant pathogens may drive Long COVID and ME/CFS

- While the SARS-CoV-2 virus may clear from blood and tissue after acute infection, it is possible that the virus, during the acute phase of COVID-19, dysregulates the immune response, allowing previously dormant pathogens to reactivate and drive new chronic symptoms.
- Researchers identified a multitude of viral species in different tissues of healthy individuals, including the Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV-1), and human coronavirus 229-E.
- Studies have demonstrated the reactivation of herpesviruses, such as VZV, HSV-1, HHV-6, HHV-7 and EBV in acute COVID-19 patients.

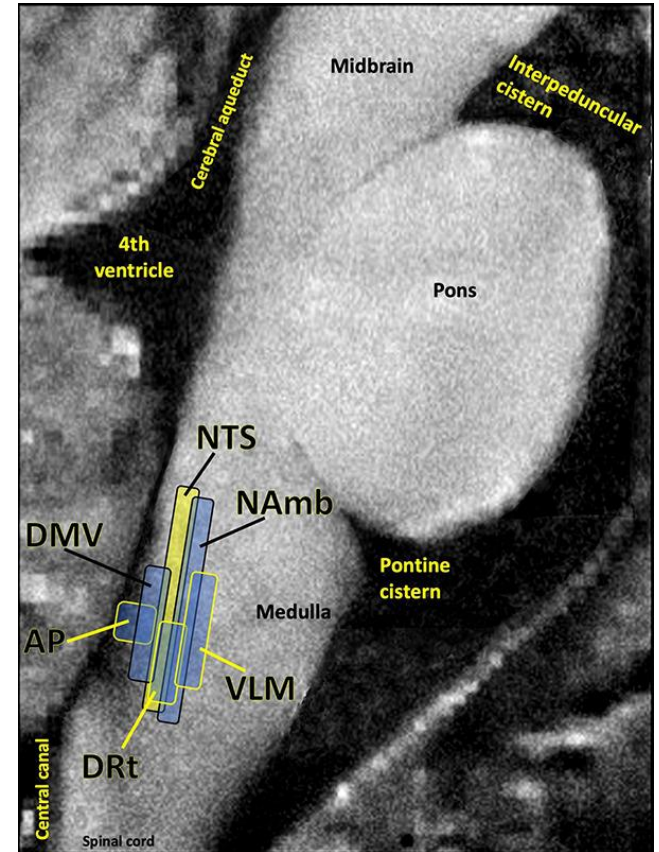


Enteroviral capsid protein in the stomach biopsy of an ME/CFS patient

Proal AD and Van Elzakker MB (2021) Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* 12:698169.

SARS-CoV-2 and/or Related Inflammatory Insults May Disrupt Brainstem Signaling

- Several studies have shown that the dorsal brainstem can be affected or infected by SARS-CoV-2.
- This region is dense with nuclei involved in nausea/vomiting, inflammatory pain, innervation of trunk organs, heart rate control ; NTS, detection of peripheral inflammation, autonomic control of blood pressure and breathing.
- Dysfunctional brainstem signaling may be an important driver of PASC symptoms, like dysautonomia, diffuse pain, sleep problems, flu-like symptoms, trouble concentrating, and nausea.



Proal AD and Van Elzakker MB (2021) Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* 12:698169.

A lesion to the pharyngeal branches of the glossopharyngeal (IX) or vagus nerve (X) can lead to dysphagia

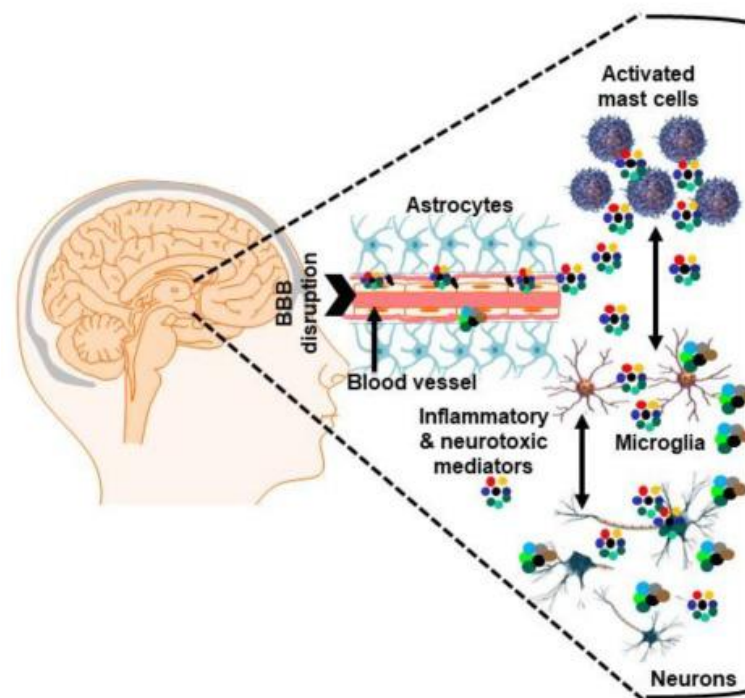
- A common test to determine IX and X function is to ask a subject to open his or her mouth and say “ahh.” The position of the soft palate and uvula at rest and with phonation is noted.
- Normally, the uvula and palate rise in the midline with phonation. Paralysis of cranial nerves IX or X on one side of the brain will cause the palate and uvula to deviate to the un-paralyzed side during phonation.



<https://iastate.pressbooks.pub/curehumanphysiology/chapter/clinical-techniques-the-neurological-assessment/>

SARS-CoV-2 spike protein can cause blood-brain barrier dysfunction and damage neurons either directly, or via activation of brain mast cells and microglia and the release of various neuroinflammatory molecules.

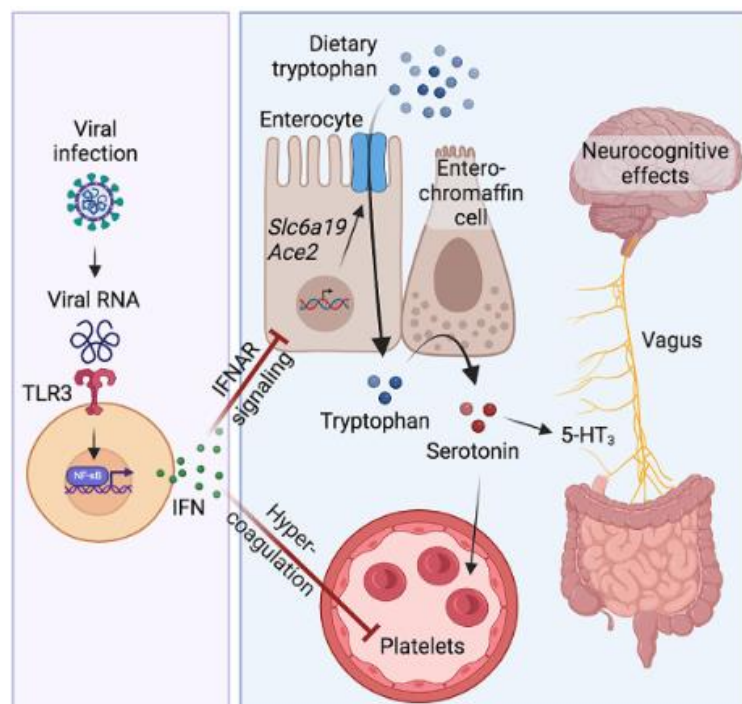
- SARS-CoV-2 can reach the hypothalamus, mostly through the nose and olfactory nerve tract. There, they can disrupt the BBB via activation of perivascular mast cells, which then further increase BBB permeability and activate microglia.
- Proinflammatory molecules released from microglia can damage neurons, disrupt homeostasis, and contribute to the pathogenesis of neuro-COVID.



Theoharides T, Kempuraj D: Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID. *Cells*. 2023 Mar; 12(5): 688.

Post-viral syndromes are associated with serotonin reduction, which may contribute to the neurological and cognitive symptoms seen in individuals with Long COVID.

- Long COVID is associated with reduced circulating serotonin levels
- Serotonin depletion is driven by viral RNA-induced type I interferons (IFNs)
- IFNs reduce serotonin through diminished tryptophan uptake (in the gut) and hypercoagulability
- Peripheral serotonin deficiency impairs cognition via reduced vagal signaling



Wong A: Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral Infection. Cell 186, 4851–4867, October 26, 2023

Systematisches Vorgehen zur Diagnosesicherung

Einheitliche Basisversorgung Kinder und Jugendlichen mit Long COVID

Konsensuspapiere

Monatsschr Kinderheilkd 2022; 170:539–547
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01408-1>
Angenommen: 20. Dezember 2021
Online publiziert: 25. Mai 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Redaktion
Arndt Borkhardt, Düsseldorf
Stefan Wirth, Wuppertal



Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID

Stellungnahme einer multidisziplinären Arbeitsgruppe der DGKJ-Konvent-Gesellschaften (Stand: Februar 2022)

Nicole Töpfner für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) · Martin Alberer¹ · Tobias Ankeremann für Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) · Stephan Bender für Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) · Reinhard Berner für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) · Jan de Laffolie für Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE) · Jens Dingemann für Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH) · Dirk Heinicke für Bündnis Kinder- und Jugendreha e.V. (BKJR) · Johannes Peter Haas für Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) · Markus Hufnagel für Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) · Thomas Hummel für Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) · Hans-Iko Huppertz für Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) · Markus Knuf für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) · Robin Kobbe für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) · Thomas Lücke für Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) · Joachim Riedel für Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) · Josef Roseacker für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation und Prävention e.V. (DGpRP) · Joachim Wölfe für Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) · Barbara Schneider für Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM) · Dominik Schneider für Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) · Valentin Schriever für Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) · Anne Schroeder für Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) · Silvia Stojanov für Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) · Tobias Tenenbaum für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) · Stefan Trapp für Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ) · Daniel Vilser für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK) · Folke Brinkmann² für Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) · Uta Behrends für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München und München Klinik gGmbH, München, Deutschland; ² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Katholisches Klinikum Bochum gGmbH, Standort St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland

Töpfner N et al.: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID. Monatsschr Kinderheilkd 2022, 170:539–547

Visitenschema bei V.a. Long COVID

1

Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID – Bogen 1



Visitenschema und Liste von *Patient Reported Outcome Measures* (PROM)

Visitenschema:

Wann?

- Einschätzung der Dringlichkeit des Behandlungsbeginns bei V.a. Long COVID (**Bogen 2**)
- Initialvorstellung zur Diagnose/Ausschluss: Long COVID
- Bei Beschwerden mindestens alle **drei** Monate bis zur Beschwerdefreiheit

Wie?

- Spezielle Anamnese bei V.a. Long COVID (**Bogen 3**)
- Allgemeine Anamnese bei V.a. Long COVID (**Bogen 4**)
- Körperlicher Status und PROMs (**Bogen 5**)
- Differenzialdiagnostik und Therapie (**Bogen 6**)

Evaluation patientenberichteter Ergebnisse (PROMs) (cave: Lizenzen)

Bei allen Patient:innen Screening zur Lebensqualität:

- z. B. EQ-5D Y proxy für Eltern von Kindern ≤ 7 Jahren
- z. B. EQ-5D Y für Kinder 7-11 Jahre
- z. B. EQ-5D-5L Kinder ≥ 12 Jahre

Bei H. a. Fatigue:


- z. B. PedsQL -MFS (Multidimensional Fatigue Scale)
- z. B. FSS - Fatigue Severity Scale
- z. B. PROMIS Pediatric – Fatigue


Töpfner N et al.: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID. Monatsschr Kinderheilkd 2022, 170:539–547

Einschätzung der Dringlichkeit des Behandlungsbeginns bei V.a. Long COVID

1 Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID – Bogen 2

Einschätzung der Dringlichkeit des Behandlungsbeginns

 **DGKJ**
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

 **DGPI**
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: __/__/____
Untersucher: _____ Untersuchungsdatum: __/__/____

1) Was sind die 3 führenden klinischen Beschwerden? Welche Beschwerden liegen insgesamt vor?

1. _____, 2. _____, 3. _____,
Weitere Beschwerden: _____

2) Wie lange bestehen die Beschwerden schon?

seit der SARS-CoV-2-Infektion am: __. __. ____ seit ____ Tagen/Wochen/Monaten

3) Besteht eine Symptomverschlechterung nach milden Alltagsbelastungen, die noch am Folgetag anhält? nein ja unbekannt

4) Wie viele Fehltage in einer Betreuungseinrichtung (Kindertagesstätte/Kindergarten/Schule o.a.) sind in den letzten 4 Wochen durch die oben beschriebenen Beschwerden entstanden.

keine ____ Tage es wird keine Einrichtung besucht

5) Wie viele Fehltage am Arbeitsplatz sind den Eltern in den letzten 4 Wochen durch die oben beschriebenen Beschwerden ihres Kindes entstanden.

Töpfer N et al.: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID. Monatsschr Kinderheilkd 2022, 170:539–547

Kriterien für den Verdacht auf Long COVID bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre)

Kriterien^a für den Verdacht^b auf *Long COVID* bei pädiatrischen Patient*innen (< 18 Jahre)

- 1) Nachweis einer vorangegangenen SARS-CoV-2 Infektion^c mittels
 - a) pos. SARS-CoV-2-PCR-Test **und/oder**
 - b) pos. SARS- CoV-2-Antikörper-Nachweis und eindeutigem Kontakt zu einer Person mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion **und**
- 2) Vorliegen von zwei oder mehreren nicht vor akuter SARS-CoV-2-Infektion bestehenden, mit Long-COVID vereinbaren Symptome (z.B. Fatigue, Kopfschmerzen, Husten, Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Exanthem, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, muköse oder seröse Rhinitis, Geruchs- und/oder Schmeckstörungen, Myalgie und/oder Arthralgie, Appetit- und/oder Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Brustschmerzen und/oder Brustenge), die **später als 4 Wochen nach SARS-CoV-2-Infektion persistieren und/oder neu dazukommen** **und**
- 3) zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen. **und**
- 4) kein Anhalt für andere Krankheitsursache (*Abb. 5, Vorschlag für Basislabordiagnostik*)

Basislabordiagnostik bei V.a. auf Long COVID

Blutbild mit Differenzialblutbild

ALAT, ASAT, Bilirubin, Kreatinin, Urinstatus, LDH, TSH,
CrP, Ferritin, ANA, CK, BSG, IgM, IgA, IgG

zusätzlich eventuell hilfreich:

EBV-VCA-IgM/IgG, EBNA-IgG (falls unbekannter Serostatus)

SARS-CoV-2-Anti-Spike(S)-und Nucleocapsid(N)-IgG
(falls kein positiver SARS-CoV-2-PCR-Befund vorliegt)


Weitere Labordiagnostik wird in Abhängigkeit vom
Beschwerdebild und dem Fokus der Symptome empfohlen.

Differentialdiagnostik und Therapie bei V.a. Long COVID


1

Einheitliche pädiatrische Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID – Bogen 6

Differenzialdiagnostik & Therapie



DGKJ
Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.



DGPI
Deutsche Gesellschaft
für Pädiatrische Infektiologie e.V.

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: __/__/____ Datum: der Untersuchung: __/__/____

Untersucher: _____

Ist Diagnostik zu den Long COVID-Symptomen erfolgt? Nein Ja:

<input type="checkbox"/> Labor _____	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> EKG	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Herzultraschall	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> 10-Minuten-Stehetest	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Röntgen-Thorax<	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> CT-Thorax	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Lungenfunktionsuntersuchung	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> EEG	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> cMRT	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Blutuntersuchung	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Neurokonsil	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Psychologische Diagnostik	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> Psychiatrisches Konsil	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig: _____

Sind therapeutische Massnahmen für die Long COVID-Symptome erfolgt ? Nein Ja:

<input type="checkbox"/> Schlafhygiene	<input type="checkbox"/> positive Wirkung <input type="checkbox"/> negative Wirkung <input type="checkbox"/> keine Wirkung
<input type="checkbox"/> Entspannungsübungen	<input type="checkbox"/> positive Wirkung <input type="checkbox"/> negative Wirkung <input type="checkbox"/> keine Wirkung

Töpfner Net al.: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID. Monatsschr Kinderheilkd 2022, 170:539–547

MBSQ –bei Verdacht auf ME/CFS



Klinikum rechts der Isar Technische Universität München



Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ) – Ärztlicher Anamnesebogen für Kinder und Jugendliche bei Verdacht auf Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

Name:	Vorname:	Name (Arzt*in):
Geburtsdatum:		Datum (Arzt*in):
Ausfülldatum:	Ausfülldauer: min	Einrichtung:

Dieser Bogen stellt die Grundlage für ein **ärztliches Gespräch** dar. **Offene Punkte** oder **Verständnisprobleme** müssen im ärztlichen Gespräch geklärt werden. ME/CFS ist eine Ausschlussdiagnose. Aus dem alleinigen Ausfüllen dieses Fragebogens kann **keine Diagnose** abgeleitet werden. Die **ärztliche Beurteilung** muss zusammen mit dem Auswertungsbogen erfolgen. Bitte fülle den Fragebogen, soweit möglich, alleine aus und lasse Dir, falls nötig, von Deinen Eltern helfen.

	Während der letzten 3 Monate			Ärztlicher Vermerk
	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	
I Fatigue				
1 Fatigue (Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Schläppheit, Schwäche, Mangel an Energie)	0	1 2 3 4	1 2 3 4	
2 Einschränkungen im Alltag – Schule / Ausbildung	0	1 2 3 4	1 2 3 4	
3 Einschränkungen im Alltag – Sozial (Freunde, Familie)	0	1 2 3 4	1 2 3 4	
4 Einschränkungen im Alltag – Persönlich (Selbst)	0	1 2 3 4	1 2 3 4	
Falls Fatigue vorliegt:				
5 Die Fatigue hat neu oder zu einem definierbaren Zeitpunkt begonnen.			<input type="radio"/> Trifft zu. <input type="radio"/> Trifft nicht zu.	
6 Die Fatigue ist nicht Folge von anhaltender oder ungewöhnlicher exzessiver Belastung.			<input type="radio"/> Trifft zu. <input type="radio"/> Trifft nicht zu.	
7 Die Fatigue bessert sich deutlich durch Ausruhen.			<input type="radio"/> Trifft zu. <input type="radio"/> Trifft nicht zu.	
II Belastungstoleranz / belastungsinduzierte Symptomverschlechterung*				
8 Vermindertes geistiges oder körperliches Durchhaltevermögen	0	1 2 3 4	1 2 3 4	
9 Vermehrte Beschwerden nach alltäglichen Aktivitäten (körperlicher, geistiger oder emotionaler Art)	0	1 2 3 4	1 2 3 4	

Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ) – Ärztlicher Anamnesebogen für Kinder und Jugendliche bei Verdacht auf Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

MBSQ Auswertung – bei Verdacht auf ME/CFS



Munich Berlin Symptom Questionnaire – Auswertungsbogen für Kinder und Jugendliche (12-17 Jahre) bei Verdacht auf ME/CFS

Name: _____ Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____
 Ausfülldatum: _____

Name (Arzt*in): _____
 Datum (Arzt*in): _____
 Einrichtung: _____

Nur wenn Häufigkeit und Schweregrad mit ≥ 2 angegeben werden, geht der jeweilige Punkt positiv in die Auswertung ein.
 ME/CFS ist eine Ausschlussdiagnose, die im Falle neuer klinischer Aspekte reevaluiert werden muss.

Kanadische Konsensus-Kriterien (CCC) ³	Kriterien des Institute of Medicine (IOM) ⁴
<p><input type="checkbox"/> Krankheitsdauer Die Symptomatik besteht seit mindestens 3 Monaten.</p>	<p><input type="checkbox"/> Krankheitsdauer Die Symptomatik besteht seit mindestens 3 Monaten.*</p>
<p><input type="checkbox"/> Anamnese, körperliche Untersuchung und Differentialdiagnostik</p> <p><input type="checkbox"/> ergaben keinen Anhalt für eine andere Ursache der Beschwerden (insbes. kein Anhalt für M. Addison, M. Cushing, Hypo-/ Hyperthyreose, Anämie, Hämochromatose, Diabetes mellitus, hämatoonkologische, rheumatologische und behandelbare Schlafkrankungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Die Symptome bestehen erst seit Erkrankungsbeginn oder haben in Häufigkeit und Schwere zugenommen.</p>	<p><input type="checkbox"/> Anamnese, körperliche Untersuchung und Differentialdiagnostik</p> <p><input type="checkbox"/> ergaben keinen Anhalt für eine andere Ursache der Beschwerden.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Symptome bestehen erst seit Erkrankungsbeginn oder haben in Häufigkeit und Schwere zugenommen.</p>
<p><input type="checkbox"/> Fatigue alle nachfolgenden Punkte müssen erfüllt sein:</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue: I.1 ≥ 2</p> <p><input type="checkbox"/> Einschränkungen: mind. 1 von 3 Punkten I.2-4 ≥ 2</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue neu begonnen: I.5 Trifft zu.</p>	<p><input type="checkbox"/> Fatigue alle nachfolgenden Punkte müssen erfüllt sein:</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue: I.1 ≥ 2</p> <p><input type="checkbox"/> Einschränkungen: mind. 1 von 3 Punkten I.2-4 ≥ 2</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue neu begonnen: I.5 Trifft zu.</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue ist nicht Folge von anhaltender, exzessiver Belastung: I.6 Trifft zu.</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue deutlich gebessert durch Ausruhen: I.7 Trifft nicht zu.</p>
<p><input type="checkbox"/> Belastungsintoleranz alle nachfolgenden Punkte müssen erfüllt sein:</p> <p><input type="checkbox"/> Beschwerdezunahme nach Aktivitäten; vermind. Durchhalteverm.: alle 2 Punkte II.8-9 ≥ 2</p> <p><input type="checkbox"/> Zustandsverschlechterung: II.10 14-23 Std.** oder >24 Std.</p>	<p><input type="checkbox"/> Belastungsintoleranz alle 2 nachfolgenden Punkte müssen erfüllt sein: II.8-9 ≥ 2</p>

Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ), Version 4.0 vom 27.10.2022, erstellt von K. Wiehler, J. Paulick, R. Pricoco, A. Leone, C. Scheibenbogen, U. Behrends ©



Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ) – Ärztlicher Anamnesebogen für Kinder und Jugendliche bei Verdacht auf Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

Versuch eines systemorientierten Therapieansatzes

**„Bei Post-COVID müssen wir
anerkennen, dass uns die
nötige Evidenz für Therapien
bisher fehlt, die Patienten
aber eine Behandlung
brauchen – und zwar jetzt.“**



@riffreporter

These: Long COVID ist das Symptommuster einer komplexen Multisystemerkrankung, die aus einer individuellen Geschichte heraus entstanden ist.

- Die genauen Zusammenhänge, die im individuellen Fall zu diesem Symptommuster führen haben wir noch nicht verstanden.
- Aber es gilt:
- Gesundheit und Resilienz hängen vom perfekten Zusammenspiel unserer biologischen Systeme entlang unserer Lebenszeit ab. Genetik, Überzeugungen, Umwelt- und Lebensstilfaktoren interagieren und bestimmen, ob wir gesund bleiben oder krank werden.¹

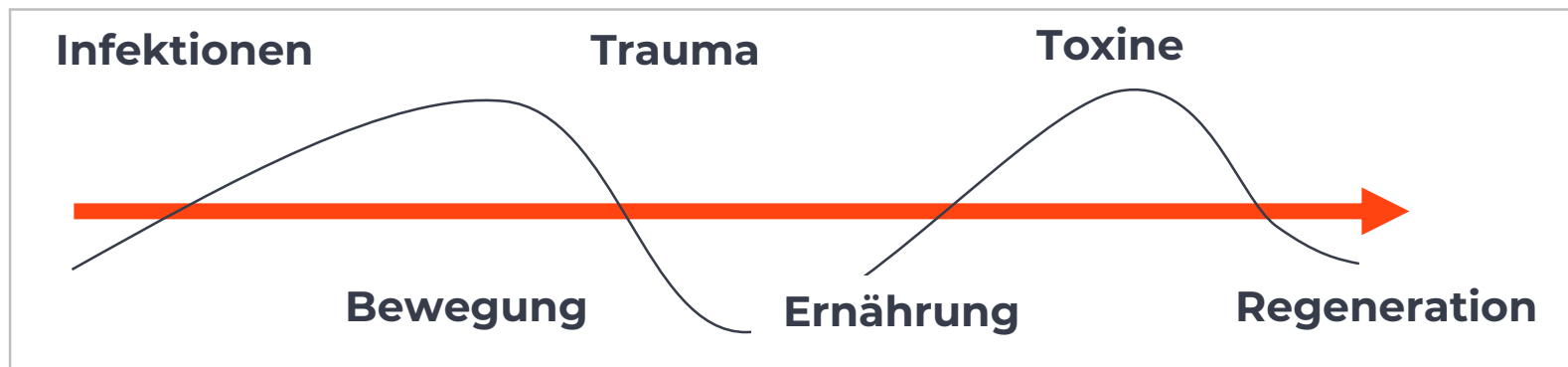


@thedizzylife

¹Bland J: Functional Medicine Past, Present, and Future. Integrative Medicine · Vol. 21, No. 2 · May 2022

Krankheiten entsprechen Symptommustern, die durch Störungen in unseren biologischen Systemen entstehen

- Umweltfaktoren, wie Ernährung, Bewegung und Regeneration sowie Infektionen, Toxine und Traumata beeinflussen unsere Gesundheit und Widerstandsfähigkeit. Sie interagieren mit uns, auf Basis unserer genetischen Voraussetzungen („gene-environment-interaction“).
- Das Gleichgewicht zwischen Gesundheit und Krankheit ist dynamisch entlang eines Kontinuums („s.a. Homöostase“). Ist dieses Gleichgewicht gestört, entstehen Symptommuster („Krankheiten“ „dis-eases“).
- Dieses dynamische Zusammenspiel in unserer individuellen Situation zu verstehen, ist essenziell für die Prävention und Behandlung von Krankheiten – auch für Long COVID.



Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie

- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)

Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie

- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)

Schritt 1: Krankheitsauslöser („root causes“) verstehen.

Name: _____

Geb.-Datum: 2009 _____

Datum: _____

Auslösende Ereignisse / kritische Lebensereignisse



Symptome / Erkrankungen

Schritt 2: Systemdysbalancen verstehen.

Zusammenfassung der Befunde (klinische Matrix)

Name: _____

Geb.-Datum: 2009 _____

Datum: _____

	<p>Abwehr & Reparatur</p> <ul style="list-style-type: none"> 2x COVID, EBV, HHV?, Candida Aphten (Coxsackie?) Neurodermitis als Kleinkind 	<p>Energiegewinnung</p> <ul style="list-style-type: none"> 2PEM!! Bell 10-10 Kognitive Leistungsminderung Geräusch-/Lichtsensitivität 	
	<p>Entgiftung</p>	<p>Herz-Kreislauf</p> <ul style="list-style-type: none"> POTS (Ivabradin 2,5mg) Schwindel / orthostatisch Schmerzen Lunge 	
	<p>Hormone & Neurotransmitter (Kommunikation)</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlafstörung 	<p>Bewegungsapparat</p> <ul style="list-style-type: none"> Muskel-/Sehenschmerzen Gelenkschmerzen (Finger) 	
	<p>Gastrointestinaltrakt</p> <ul style="list-style-type: none"> Bauchschmerzen, Durchfall (Besserung durch Ernährungsumstellung) Z.n. Candidainfektion 		
<p>Genetische Disposition</p> <ul style="list-style-type: none"> Mutter: Psoriasis 		<p>Ernährung</p> <ul style="list-style-type: none"> Eliminationsdiät begonnen 	
<p>Auslöser / Mediatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Virusinfekt, Dysbiose, Nahrungsmittelunverträglichkeiten? Psychischer Stress? HWS-Trauma? 		<p>Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> Derzeit bettlägerig 	
<p>Aktuelle Medikation / NEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ivabradin, Mestion, LDN Vitamin D 		<p>Ruhe</p> <ul style="list-style-type: none"> Einschlafstörung, Schlafdauer 12h 	

Schritt 3: Systemdysbalancen validieren.

Weiterführende Diagnostik

- Abklärung von Infektionen und anderen Entzündungsursachen
- Bestimmung von Nährstoffdefiziten
- Osteopathische/funktionelle Diagnostik (Fokus: HWS)
- Abklärung eines zentralen oder obstruktiven Schlafapnoesyndroms
- ...
- *(die weiterführende Diagnostik gemäß den Empfehlungen zur Einheitlichen Basisversorgung wird vorausgesetzt)*

Schritt 4: Personalisiertes systemorientiertes Therapieprogramm vereinbaren.

Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie

- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)





Grundkonzept der Ernährungstherapie

- Bereitstellung aller relevanten Makro- und Mikronährstoffe, inklusive Ballaststoffe, Phytonährstoffe und Antioxidantien über (histaminarme) frische echte natürliche Lebensmittel.
- Fokus:
 - Unterstützung des Immunsystems und der Regenerationsprozesse
 - Unterstützung des Darms/Mikrobioms
 - Vermeidung von Entzündungsauslösern (Eliminationsdiät)
 - Vermeidung von Toxinen (s.a. Haushalt, Körperpflege, etc.!)
 - Vermeidung von künstlichen Zusatzstoffen, Transfetten und Industriezucker
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (besonders bei POTS)
- Gezielte Ergänzung durch Supplemente, wo erforderlich (z.B. Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Synbiotika, Phosphatidylcholin, Phytonährstoffe wie Curcumin, Ginseng (auch als Nasenspray), Sulphoraphane, Grünteeextrakt u.a.)

The UK Phyto-V Study


- A randomised, Double-Blind, placebo-controlled trial evaluating concentrated phytochemical-rich nutritional capsule in addition to a probiotic capsule on clinical outcomes among Individuals with COVID-19
- Probiotic/prebiotic: inulin, Lactobacillus spec.
- Phytochemicals: citrus sinensis, (bioflavonoids), chamomile, curcuma longa, pomegranate, polygonum cuspidatum (resveratrol).
- In conclusion, intake of this blend of probiotics and prebiotics appears to influence the severity and persistence of symptoms post COVID-19 infection.



Article
A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Concentrated Phytochemical-Rich Nutritional Capsule in Addition to a Probiotic Capsule on Clinical Outcomes among Individuals with COVID-19—The UK Phyto-V Study

Robert Thomas ^{1,2,*}, Madeleine Williams ¹, Jeffrey Aldous ³, Yuuki Yanagisawa ¹, Rajeev Kumar ¹, Rachel Forsyth ⁴ and Angel Chater ³

¹ Bedfordshire Hospitals NHS Trusts, Bedford Hospital, Kempston Road, Bedford MK42 9DJ, UK; madeleine.williams@bedfordhospital.nhs.uk (M.W.); yuuki.yanagisawa@bedfordhospital.nhs.uk (Y.Y.); rajeev.kumar@bedfordhospital.nhs.uk (R.K.)
² Addenbrooke's Cambridge University Hospitals NHS Trusts, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK
³ Institute of Sport and Physical Activity Research (ISPAR), Bedford Campus, University of Bedfordshire, Polhill Avenue, Bedford MK41 9EA, UK; jeffrey.aldous@beds.ac.uk (J.A.); angel.chater@beds.ac.uk (A.C.)
⁴ Department of English, The Old Schools, Trinity Lane, Cambridge University, Cambridge CB2 1TN, UK; r451@cam.ac.uk
* Correspondence: robert.thomas@bedfordhospital.nhs.uk; Tel: +44-(0)1234-795787 or +44-(0)7715-110919

 **check for updates**

Citation: Thomas, R.; Williams, M.; Aldous, J.; Yanagisawa, Y.; Kumar, R.; Forsyth, R.; Chater, A. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Concentrated Phytochemical Rich Nutritional Capsule in Addition to a Probiotic Capsule on Clinical Outcomes among Individuals with COVID-19—The UK Phyto-V Study. *COVID* **2022**, *2*, 433–449. <https://doi.org/10.3390/covid2040031>

Academic Editor: Simone Brogi

Received: 5 February 2022
Accepted: 17 March 2022
Published: 22 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

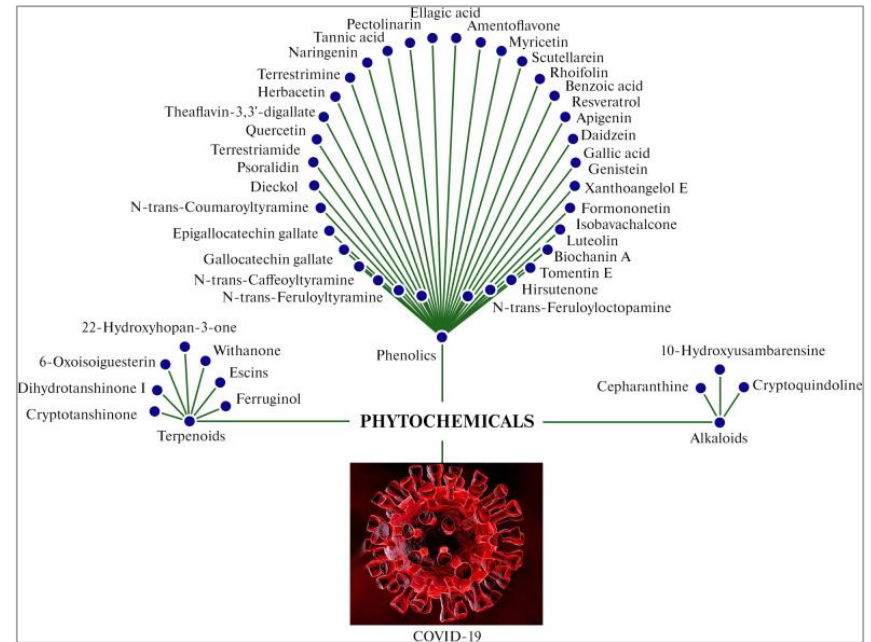
Abstract: Gut microflora dysbiosis affects the majority of individuals after COVID-19, contributing to both gastro-intestinal (GI) and non-GI symptoms. Natural phytochemicals have reported anti-viral properties and favourable effects on inflammatory and oxidative pathways, both important for tissue damage post-viral pneumonia. This study involved 147 participants with symptomatic COVID-19, randomised to receive a placebo (P) or a phytochemical-rich concentrated food capsule (PC) in addition to a pre/probiotic lactobacillus capsule. Participants taking the PC had an almost two-fold reduction in mean fatigue scores compared to P [$p = 0.02$], a three-fold reduction in cough score and more than a double improvement in overall well-being scores [$p = 0.02$]. Two (1.5%) participants reported mild, increased bloating which they felt was attributable to the capsules, although GI symptoms improved in 25 of 31 participants (82%) who reported them at baseline. Sedentary, older, previously hospitalised men with GI symptoms had a statistically significantly improvement among those given the probiotic. Although some participants with early disease would have improved spontaneously, such a rapid improvement observed in the majority of participants, who had been suffering for an average of 108 days, was clinically relevant and welcomed, especially among those more likely to have pre-existing gut dysbiosis. We are now evaluating whether this blend could also enhance antibody titres post-COVID-19 vaccination.

Keywords: probiotic; COVID-19; gut-health; long-COVID-19

Thomas R et al.: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Concentrated Phytochemical-Rich Nutritional Capsule in Addition to a Probiotic Capsule on Clinical Outcomes among Individuals with COVID-19—The UK Phyto-V Study. *COVID* **2022**, *2*(4), 433–449

Curative Potential of High-Value Phytochemicals on COVID-19 Infection

- In conclusion, we suggest that the active plant-derived components could be used alone or in combination as an alternative solution for the management of SARS-CoV-2 infection.
- Moreover, the structure of these natural productomes may lead to the emergence of new prophylactic strategies for SARS-CoV-2-caused infection.



Sruthi D et al.: Curative Potential of High-Value Phytochemicals on COVID-19 Infection. *Biochemistry (Moscow)*, 2023, Vol. 88, No. 1, pp. 64-72

Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie
- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)



©thedizzylife

Grundkonzept der Bewegungstherapie/Pacing

- Grundsätzlich gilt, dass Bewegung nur in dem Ausmaß durchgeführt werden kann, in dem sie keine PEM verstärkt beziehungsweise einen „Crash“ auslöst!
- Pacing (Energiemanagement) ist derzeit das wichtigste Instrument (!) im Management von Long COVID / ME/CFS. (s. u.a. Aufklärungsvideos zu Long COVID und ME/CFS von der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland, 30/30 Pacing Prof. Simon)
- Studien zeigen, dass verschiedene Arten regenerativer körperlicher Aktivität (z.B. Qigong, Tai Chi, Yoga) einen positiven Einfluss auf Long COVID Symptome haben können.
- Werkzeuge zum Monitoring von Herzfrequenz / HRV / Schlaf können hilfreich sein, um den Therapieerfolg zu überprüfen und PEM rechtzeitig zu erkennen.

Ghali A et al.: The relevance of pacing strategies in managing symptoms of post-COVID-19 syndrome. Journal of Translational Medicine (2023) 21:375

Castro P et al.: A Call to Use the Multicomponent Exercise Tai Chi to Improve Recovery From COVID-19 and Long COVID. Front. Public Health 10:827645.

Santos D et al.: Yoga for COVID-19: An ancient practice for a new condition – A literature review. Complementary Therapies in Clinical Practice 50 (2023) 101717

Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie

- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)



@thedizzylife

Grundkonzept der regenerativen Therapie

- Störungen des autonomen Nervensystems sind Bestandteil von Long COVID. Diese betreffen sowohl das parasympathische (Entspannungs-) als auch das sympathische (Stress-) Nervensystem. Die Ursachen sind vielfältig (Neuroinflammation, Autoimmunität, psychischer Stress, u.a.)
- Chronischer Stress und Schlafstörungen können zur Immunsuppression und zu hormonellen Ungleichgewichten führen.
- Atemübungen zeigen positive Effekte im Kontext von COVID-19.
- Die Funktionsstörung des Vagusnervs trägt zur Dysautonomie bei COVID-19 bei. Die Stimulation des Vagusnervs könnte positive Effekte auf die Symptome haben.

Jammoul M et al.: Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Autonomic Neuroscience*, Volume 245, March 2023, 103071.

Al-kuraishy H et al.: Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. *ASN Neuro* Volume 13: 1–10 2021.

Haykin H et al.: The neuroimmune response during stress: a physiological perspective. *Immunity* 54, September 14, 2021

Shafiee A et al.: Sleep disturbance increases the risk of severity and acquisition of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research* (2023) 28:442.

Rain M et al.: Effect of breathing intervention in patients with COVID and healthcare workers. *Front. Public Health* 10:945988.

Natelson B et al.: Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of long COVID fatigue syndrome. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.08.22281807>.

Therapie von Schlafstörungen

- „Tired but wired“! Schlafstörungen sind ein häufiges und großes Problem bei Long COVID Patienten. Die Therapie ist oft schwierig!
- Maßnahmen:
 - Schlafapnoesyndrom abklären!
 - Optimierung der Rahmenbedingungen (Raum kühl und dunkel, Schlafmaske, Gehörschutz / Noise-Cancelling Headphones)
 - Einführung einer Schlafroutine (regelmäßige Schlafzeiten, Vermeiden künstlichen Lichts / stimulierender Medien)
 - Ausreichende Eiweiß- und abendliche Kohlenhydratzufuhr (Tryptophan = Melatoninvorstufe)
 - Förderung des Biorhythmus durch morgendliche Sonnenexposition.
 - Supplemente (GABA, Theanine, 5-HTP/Melatonin, Magnesiumglycinat)
 - Medikamentöse Therapie

Das systemorientierte Vorgehen:

- (1) Verstehen der individuellen Geschichte, Systemdysbalancen und Auslöser
- (2) Ernährungstherapie
- (3) Bewegungstherapie/Pacing
- (4) Regenerative Therapie

- (5) Gezielte medikamentöse Therapie (derzeit weitgehend „off-label“)

Medikamentöse Therapie

- Die medikamentösen Therapieoptionen sind wegen fehlender Datenlage und Zulassung für die Indikation Long COVID („off-label“) noch eingeschränkter als bei Erwachsenen.
- Fatigue / Neuroinflammation: Low Dose Naltrexon, Low Dose Abilify, Pyridostigmin
- Schlafstörung: Antidepressiva, Benzodiazepine, Antihistaminika
- Orthostatische Dysregulation/POTS: Betablocker, Ivabradin, Kompressionstherapie
- MCAS/Allergien: Antihistaminika, Montelukast, Ketotifen, Corticosteroide
- (Mikro-)Thrombosen: Rivaroxaban
- Schmerzen: Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol, Opiode
- Dysbiose: Prä-/Probiotika
- Infektionen: Antibiotika, Virostatika, Antimykotika

Sozialrechtliche Unterstützung

Sozialrechtliche Unterstützung

- Es wichtig, sich rechtzeitig Beratung und Unterstützung zu folgenden Themen zu holen:
- Hilfsmittel (z.B. Rollstuhl, Duschhocker) (soziale Teilhabe! Pacing!)
- Beantragung der Schwerbehinderung
- Beantragung eines Nachteilsausgleiches für die Schule
- Beantragung eines Pflegegrads (Rentenpunkte für pflegende Eltern)



@thedizzylife

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!