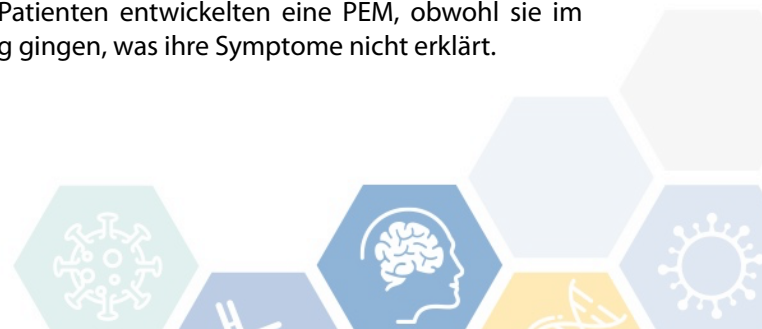


## ÜBERSETZUNG

**Veränderungen der Skelettmuskulatur bei Long-COVID und ME/CFS****– Dr. Rob Wüst****Original: Skeletal muscle alterations in long-COVID and ME/CFS**

Die vorliegende Übersetzung des Vortrags dient nur zu Informationszwecken. Die Originalversion des Vortrags gibt die Ansichten und Aussagen des Referenten wieder. Wir haben uns bemüht, eine möglichst genaue Übersetzung anzufertigen, übernehmen jedoch keine Haftung für die Richtigkeit oder Vollständigkeit der Übersetzung.

- Folie 1** Guten Morgen, allerseits. Ich bedanke mich bei den Organisatoren für die Einladung, auf dieser Konferenz von Fatigatio in Fulda zu sprechen. Ich freue mich, einige unserer Arbeiten zu den Anpassungen der Skelettmuskulatur und dem Postexertional Malaise (PEM) bei Long COVID-Patienten und ME/CFS vorzustellen.
- Folie 2** Zu Beginn möchte ich dem Team danken, das hinter der Arbeit steht. Das Projekt begann mit einem Anruf von Michele van Vugt, einer Klinikerin für Long COVID, die überzeugt war, dass die Belastungsintoleranz und Fatigue ihrer Patienten nicht psychologisch bedingt waren. So starteten wir vor etwa drei Jahren eine Studie, die mittlerweile von vielen weiteren Forschungen begleitet wird. Dank geht an die Kliniker Michele und Brent sowie die Masterstudenten, die seit Langem an COVID und MECFS arbeiten.
- Folie 3** Menschen mit Long COVID leiden an Fatigue, Hirnnebel, Schwindel und besonders an PEM. Dieses Unwohlsein nach Anstrengung unterscheidet sich von der bei gesunden Menschen und liefert uns Hinweise auf die Krankheit. Zu den weiteren Symptomen zählen Atmungsprobleme, Dysautonomie, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Schwäche. Mechanismen wie Immunsystemprobleme, Mikrogerinnsel, Dysautonomie und mitochondriale Dysfunktion spielen eine Rolle. Eine Hypothese besagt, dass Dekonditionierung die Veränderungen erklären könnte – dem widersprechen unsere Untersuchungen.
- Folie 4** PEM ist ein Hauptsymptom bei Long COVID und ME/CFS. Sie ist mehr als nur Fatigue – es handelt sich um eine Verschlimmerung der Symptome nach körperlicher, geistiger oder kognitiver Anstrengung. PEM hat einen patientenspezifischen Schwellenwert, der sich im Laufe der Zeit ändern kann. In schweren Fällen kann sie Tage oder Wochen andauern.
- Folie 5** Da PEM sowohl bei Long COVID als auch ME/CFS auftritt, ist intensive körperliche Betätigung für diese Patienten schädlich. Übermäßiges aerobes Training kann das Wohlbefinden der Patienten verschlechtern. Es ist wichtig zu erkennen, dass Patienten an einem Tag gesund erscheinen, am nächsten aber unter PEM leiden und ans Bett gefesselt sind.
- Folie 6** Um PEM besser zu verstehen, führten wir keinen traditionellen zweitägigen Belastungstest durch, der mehr PEM auslösen könnte, sondern setzten auf Fragebögen und Muskelbiopsien. Patienten führten Belastungstests durch, nach denen wir Muskelproben entnahmen, um Veränderungen im Skelettmuskel zu analysieren.
- Folie 7** Unsere Studienpopulation bestand aus Patienten ohne Komorbiditäten, die mindestens drei Monate lang Symptome hatten. 21 Kontrollpersonen und 25 Patienten wurden eingeschlossen. Ein wichtiger Punkt: Alle Patienten entwickelten eine PEM, obwohl sie im Durchschnitt 7.000 bis 8.000 Schritte pro Tag gingen, was ihre Symptome nicht erklärt.



- Folie 8** Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen durch VO<sub>2</sub>max, war bei Long COVID-Patienten reduziert. Wir fanden auch eine höhere Anzahl von Typ-2-Muskelfasern, die schneller ermüden, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Muskelgröße unterschied sich nicht, aber die Leistungsabgabe war geringer. Zudem war der Zusammenhang zwischen Mitochondriendichte und VO<sub>2</sub>max bei den Patienten verschwunden, was auf eine mitochondriale Dysfunktion hinweist.
- Folie 9** Funktionelle Tests an den Mitochondrien zeigten, dass sie weniger Energie produzierten. Nach einem Belastungstag verschlechterte sich die mitochondriale Dysfunktion bei Long COVID-Patienten. Bestimmte Metaboliten, die für die ATP-Produktion wichtig sind, waren bei den Patienten reduziert, was auf eine gestörte Energiebereitstellung hindeutet.
- Folie 10** In Zusammenarbeit mit Resia Pretorius untersuchten wir, ob Mikrobloodgerinnsel im Skelettmuskel die Symptome erklären. Wir fanden Amyloid-Ablagerungen, jedoch außerhalb der Kapillaren, und vermehrt nach Belastung. Wir wissen noch nicht, was diese Ablagerungen bewirken, forschen aber weiter daran.
- Folie 11** Wir beobachteten vermehrt atrophische und nekrotische Muskelfasern bei den Patienten, besonders nach Belastung. Anzeichen von Muskelregeneration waren ebenfalls vorhanden, was auf muskuläre Schäden hinweist.
- Folie 12** Bei den Immunzellen sahen wir, dass die Anzahl der Makrophagen bei Patienten nach Belastung anstieg. T-Zellen verhielten sich bei Kontrollen anders als bei Patienten, wobei B-Zellen nur in geringem Maß gefunden wurden.
- Folie 13** In unseren Muskelproben fanden wir COVID-Nukleokapsidprotein, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Dies deutet auf mögliche Virusreste hin, die jedoch nicht der Hauptfaktor zu sein scheinen.
- Folie 14** Zusammenfassend haben wir zwei Hauptpfade identifiziert: die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und die Entwicklung von PEM. Mitochondriale Dysfunktion, metabolische Veränderungen und erhöhte Immunzellinfiltration tragen dazu bei. Die Rolle der Amyloid-Ablagerungen ist noch unklar, und virale Persistenz scheint keine zentrale Ursache zu sein.
- Folie 15** In unserer Übersichtsarbeit diskutieren wir Beiträge wie mitochondriale Dysfunktion, Calciumüberlastung und Small-Fiber-Neuropathie, die zur Fatigue beitragen. Belastungsinduzierte Muskelschäden und Immunzellinfiltration spielen ebenfalls eine Rolle. Wir untersuchen derzeit, ob Small-Fiber-Neuropathie durch Anstrengung verschlimmert wird.
- Folie 16** Ein Kritikpunkt an unserer Studie betrifft den Unterschied bei den täglichen Schritten zwischen den Gruppen. Einige glauben, dass die Veränderungen durch Dekonditionierung verursacht werden. In einer neuen Studie untersuchen wir spezifisch den Skelettmuskelstoffwechsel nach längerer Bettruhe und vergleichen ihn mit Long COVID und ME/CFS.
- Folie 17** Alle Symptome verschlimmern sich bei körperlicher Anstrengung. Wichtig ist, den Begriff „Fatigue“ nicht zu verwenden, wenn man wirklich PEM meint. Wir müssen die PEM-Schwelle besser verstehen, da sie individuell und zeitabhängig ist.
- Folie 18** Zum Abschluss danke ich dem Team an der Vrije Universität Amsterdam und dem UMC sowie den Patienten, die an der Studie teilnahmen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich stehe für Fragen zur Verfügung.

