

Leitfaden für Vorhaben zur Erforschung und Versorgung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom

Stand Januar 2023



ME/CFS

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR ME/CFS E.V.

LONG COVID

DEUTSCHLAND

**→ Schwerpunkte für Vorhaben
und Fördermaßnahmen zur
biomedizinischen Erforschung,
Versorgung und Aufklärung
von Myalgischer Enzephalomyelitis/
Chronisches Fatigue-Syndrom
(ME/CFS) und Post-COVID-Syndrom**



LONG COVID
DEUTSCHLAND

Verfasst von:

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. ist eine 2016 gegründete Organisation, die für die Rechte und Bedürfnisse von ME/CFS-Kranken eintritt. Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS verbindet die wichtige Expertise von Erkrankten und Angehörigen mit der Expertise eines erfahrenen Ärztlichen Beirats.

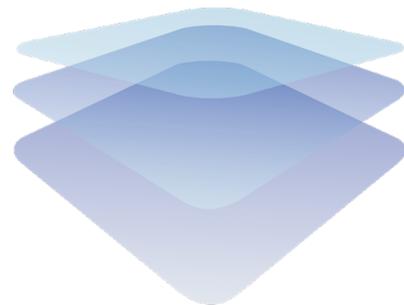
→ info@dg.mecfs.de
→ www.mecfs.de

Long COVID Deutschland

Long COVID Deutschland (LCD) ist ein privater und ehrenamtlicher Zusammenschluss von Long COVID-Erkrankten und deren Angehörigen. Als Initiative setzt sich LCD für die Aufklärung, Versorgung und Erforschung der Langzeitfolgen von COVID-19 ein. Seit Mai 2020 betreibt LCD eine Online-Selbsthilfegruppe.

→ info@longcoviddeutschland.org
→ www.longcoviddeutschland.org

Unterstützt von:



Lost Voices Stiftung
HILFE FÜR MENSCHEN MIT ME | CFS



ME CFS
Research Foundation

Übersicht	06
1. Hintergrund	09
2. Forschung	12
2.1 Grundlagenforschung	
2.2 Therapie- und Diagnostikforschung	
2.3 Rahmenbedingungen der Forschungsförderung	
3. Versorgung	17
3.1 Ambulanzen und Kompetenzzentren	
3.2 Lokale Versorgungsnetzwerke	
4. Aufklärung	22
4.1 Post-Exertionelle Malaise (PEM)	
4.2 Flächendeckende Maßnahmen	
5. Rehabilitation	26
5.1 Bedarfsgerechte Angebote	
5.2 Kontraindizierte Maßnahmen	
Literatur	29

Übersicht

Basierend auf der Expertise der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland sind in dem vorliegenden Leitfaden Schwerpunkte für die Forschung, Versorgung, Aufklärung und Rehabilitation von Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und des Post-COVID-Syndroms in seinen verschiedenen Ausprägungen beschrieben. Diese Schwerpunkte stützen sich auf den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis und medizinischen Leitlinien. Der Leitfaden soll projekt-ausschreibenden, -tragenden und -durchführenden Einrichtungen als Orientierung für die Planung, Gestaltung und Umsetzung gezielter Vorhaben zur Erforschung und Versorgung dienen.

Forschung	Versorgung	Aufklärung	Rehabilitation
Grundlagenforschung	Ambulanzen und Kompetenzzentren	Post-Exertionelle Malaise (PEM)	Bedarfsgerechte Angebote
Therapie- und Diagnostikforschung	Lokale Versorgungsnetzwerke	Flächendeckende Maßnahmen	Kontraindizierte Maßnahmen
Rahmenbedingungen der Forschungsförderung			

Abbildung 1: Inhaltsübersicht des Leitfadens für Vorhaben zur Erforschung und Versorgung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom.

→ Forschung

Um für ME/CFS und die diversen Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms schnellstmöglich ein besseres Verständnis über die Entstehungsmechanismen der Erkrankungen, mögliche Biomarker und Therapieoptionen entwickeln zu können, bedarf es gezielter Fördermaßnahmen. Der Leitfaden beschreibt hierfür mögliche Themenschwerpunkte für den Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung. Für den Bereich der Therapie- und Diagnostikforschung werden bereits etablierte Studienplattformen mit der Möglichkeit zur Anbindung weiterer Vorhaben aufgeführt.

Damit ME/CFS und die unterschiedlichen Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms vor dem Hintergrund der bisher identifizierten Gemeinsamkeiten in der Symptomatik und den potenziellen Krankheitsmechanismen bestmöglich gemeinsam erforscht werden können, führt der vorliegende Leitfaden Rahmenbedingungen der Forschungsförderung auf, die es insbesondere aus Sicht der Patient*innenorganisationen zu berücksichtigen gilt. Zentral ist hierbei die Unterteilung in die unterschiedlichen Subgruppen der Post-COVID-Syndrom- sowie der ME/CFS-Erkrankten.

→ Versorgung

Für den Bereich der medizinischen Versorgung liefert der Leitfaden eine Auflistung von Rahmenbedingungen, die für die erstmalige Einrichtung von spezialisierten Ambulanzen und Kompetenzzentren für ME/CFS und den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms sowie für den Ausbau von bestehenden Versorgungsangeboten herangezogen werden sollten. Beschrieben werden für ME/CFS und Post-COVID-Syndrom spezifische Aspekte der medizinischen Versorgung, welche auf die besonderen Anforderungen dieser Erkrankungen eingehen und an den Bedürfnissen der Patient*innen und Versorgenden ausgerichtet sind.

Darüber hinaus führt der Leitfaden eine Übersicht zentraler Aspekte zur Schaffung lokaler Versorgungsnetzwerke und zur Verbesserung der wohnortnahen und primärärztlichen Versorgung auf.

→ Aufklärung

Über gezielte Aufklärungsmaßnahmen sollte gewährleistet werden, dass sich die medizinische und soziale Versorgung der Krankheitsbilder an dem bisherigen Stand der über Jahrzehnte gesammelte Evidenz zu postinfektiösen Erkrankungen orientiert. Im Fokus der Aufklärung zu den Krankheitsbildern steht die Post-Exertionelle Malaise (PEM), welche das Kardinalsymptom von ME/CFS darstellt und außer bei ME/CFS nach COVID-19 auch bei einem Teil der Post-COVID-Syndrom-Erkrankten auftritt, ohne dass diese bereits das Vollbild von ME/CFS zeigen.

PEM und das im vorliegenden Leitfaden definierte „Pacing“ sind für viele Akteur*innen im Gesundheits- und Sozialwesen derzeit weitgehend unbekannt. Der Leitfaden benennt daher eine Reihe an Sektoren, die es im Rahmen von flächendeckenden, multisektoralen,

multimedialen Aufklärungskampagnen zu ME/CFS (nach allen Infektionen, inklusive SARS-CoV-2) und den unterschiedlichen Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms zu adressieren gilt.

→ Rehabilitation

Anknüpfend an den Bereich der Aufklärung fasst der Leitfaden grundlegende Informationen im Hinblick auf Rehabilitationsmaßnahmen zusammen. Basierend auf dem aktuellen Stand medizinischer Leitlinien werden für die Rehabilitation von betroffenen Subgruppen des Post-COVID-Syndroms und von ME/CFS-Erkrankten die typische Zustandsverschlechterung nach körperlicher oder kognitiver Belastung (PEM) und der richtige Umgang mit den individuellen Belastungsgrenzen („Pacing“) beschrieben.

Körperliche und kognitive Tätigkeiten jenseits der individuellen Belastungsgrenzen erhöhen bei den von PEM betroffenen Patient*innensubgruppen des Post-COVID-Syndroms sowie bei ME/CFS das Risiko für einen schweren chronischen Verlauf. Vor diesem Hintergrund weist der Leitfaden auf die Empfehlung gegen die Verordnung von körperlicher und kognitiver Aktivierungstherapie bei diesen Patient*innen hin.

1. Hintergrund

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und die unterschiedlichen Formen des Post-COVID-Syndroms sind Erkrankungen, bei denen unter anderen neurologische, kardiovaskuläre und immunologische Symptome nach akuten Infektionen fortbestehen oder neu auftreten. Diese Erkrankungen sind sowohl international als auch in Deutschland unzureichend erforscht. Weder ME/CFS noch das Post-COVID-Syndrom in seinen unterschiedlichen Ausprägungen sind bisher ursächlich behandelbar. Aus medizinischer und gesellschaftlicher Sicht stellen diese Krankheitsbilder derzeit die größte Herausforderung bei der Bewältigung der Langzeitfolgen von COVID-19 dar.

→ Verbreitung, Verlauf und Krankheitsschwere

Mindestens zehn Prozent aller SARS-CoV-2-Infizierten entwickeln anhaltende, wiederkehrende oder neu auftretende Symptome, im Sinne von Long COVID beziehungsweise eines Post-COVID-Syndroms, die länger als drei Monate anhalten (1). Erste Beobachtungen haben bisher darauf hingedeutet, dass wiederum mindestens zehn bis 20 Prozent der Post-COVID-Erkrankten nach sechs Monaten die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen könnten (2). Sechs unterschiedliche Studien mit variierenden Studienpopulationen weisen hingegen auf einen potenziell höheren und entlang der Studien ähnlich hohen ME/CFS-Anteil bei allen untersuchten Post-COVID-Syndrom-Erkrankten hin: Nach sechs Monaten hatten je nach Studie 37 bis 49 Prozent der Betroffenen ME/CFS (3–8). Wie häufig ME/CFS nach einer SARS-CoV-2-Infektion insgesamt auftritt, ist noch unklar. Hierzu fehlen bisher bevölkerungsrepräsentative Studien. Bereits vor COVID-19 gab es rund 250.000 ME/CFS-Erkrankte in Deutschland (9). Aktuell wird mit einer Verdopplung dieser Zahl infolge der fortlaufenden Pandemie gerechnet (10).

Zur Häufigkeit anhaltender Post-COVID-Beschwerden bei Kindern und Jugendlichen liegen bisher unterschiedliche Ergebnisse vor (11,12). Eine groß angelegte kontrollgruppenbasierte Analyse von Krankenversicherungsdaten aus Deutschland weist auf eine signifikant erhöhte Beanspruchung von medizinischer Versorgung bei Kindern und Jugendlichen nach einer nachweislich durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion hin (13). Das Auftreten von typischen ME/CFS-Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion

bei Kindern und Jugendlichen könnte einer weiteren Studie aus Deutschland zufolge bei rund einem Prozent liegen (14).

Milde bis schwere Verläufe von Post-COVID- und ME/CFS-Erkrankungen resultieren in einem hohen Grad an körperlicher Behinderung. Erkrankte sind vor allem auch junge und zuvor gesunde Menschen sowie Kinder und Jugendliche. Bisherige Studienergebnisse legen nahe, dass bei bis zu 80 Prozent der Post-COVID-Syndrom-Erkrankten Symptome über mehr als zwölf Monate fortbestehen und es sich somit in den meisten Fällen um einen chronischen Krankheitszustand handelt (15). Eine großangelegte Studie legt zudem nahe, dass jede weitere durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion mit einem sukzessiv erhöhten kumulativen Risiko für die Herausbildung anhaltender Beschwerden und Folgeerkrankungen einhergeht (16). Nachbeobachtungen von MERS- und SARS-Erkrankten zeigten, dass in einem Zeitraum von bis zu fünf Jahren in der Regel keine Spontanheilungen des postinfektiösen Krankheitszustandes eingetreten sind und rund 30 Prozent der Erkrankten ME/CFS entwickelten (17,18). Bei ME/CFS im Erwachsenenalter handelt es sich in 95 Prozent der Fälle um einen jahrzehnte- bis lebenslangen Krankheitszustand mit vergleichsweise niedriger Lebensqualität (19,20). Die Prognose bei Kindern und Jugendlichen gilt als etwas besser (21).

→ Keine Therapiemöglichkeiten und unzureichende Versorgung

Die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen von ME/CFS und des Post-COVID-Syndroms in seinen diversen Formen sind bisher nicht ausreichend verstanden. Eine Vielzahl an Studien und kohortenbasierten Untersuchungen liefern bei ME/CFS- und den Subgruppen der Post-COVID-Syndrom-Erkrankten Hinweise auf eine Reihe potenzieller und oftmals wechselwirksam agierender Pathomechanismen wie zum Beispiel Autoimmunität, eine Störung des autonomen Nervensystems und eine dysfunktionale Gefäßfunktion (siehe 2.1 Grundlagenforschung). Aufgrund mangelnder Forschung und fehlender Biomarker können die Krankheitsbilder bisher nur anhand klinischer Kriterien diagnostiziert werden.

Neben einem notwendigen Erkenntnisgewinn über die potenziellen Ursachen und Faktoren, welche die Herausbildung der Erkrankungen begünstigen, sowie der Entwicklung von kausalen Therapieoptionen, sind eine umfassende Forschung zu Biomarkern für eine bessere und schnellere Diagnostik sowie die Förderung und der Aufbau von gezielten medizinischen Versorgungsangeboten von essenzieller Bedeutung. Da es sich um komplexe Krankheitsbilder handelt, die oft multiple Organsysteme simultan betreffen können, müssen hierfür eine Reihe von krankheitsspezifischen Aspekten berücksichtigt werden.

Mangelndes Wissen über die fachgerechte Diagnose und fehlende Ressourcen führen, angesichts derzeit fehlender kausaler Therapieoptionen gekoppelt mit der stetig wachsenden Krankheitslast von ME/CFS und Post-COVID-Erkrankungen in der Bevölkerung, zu einer sektorenübergreifenden zunehmenden Mehrbelastung in der Versorgungslandschaft. Darüber hinaus gibt es bisher keine angemessenen Fallpauschalen für die oft umfangreiche und zeitaufwändige Diagnose der Erkrankungen.

→ Fehlende Aufklärung begünstigt chronische Krankheitsverläufe

Fehlende flächendeckende Aufklärung über den aktuellen Wissensstand führt im Medizin- und Gutachtenwesen dazu, dass Erkrankte nicht oder nur in unangemessenem Maß Leistungen zur medizinischen und sozialen Versorgung erhalten. Für die Subgruppen der moderat bis schwer betroffenen Post-COVID-Syndrom- sowie für die ME/CFS-Erkrankten gibt es darüber hinaus bisher keine etablierten Konzepte zur Verbesserung oder Ermöglichung einer beruflichen oder schulischen Teilhabe. Die Patient*innenorganisationen stellen in diesem Zusammenhang fest, dass ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom in seinen unterschiedlichen Ausprägungen in der Folge mit einem erhöhten Armutsrisiko verbunden sind.

Fehlende Maßnahmen zur Aufklärung und die falsche fachliche Einordnung der Beschwerdebilder führen im Bereich der Rehabilitation dazu, dass ein Teil der Post-COVID-Erkrankten und insbesondere ME/CFS-Erkrankte kontraindizierten Rehabilitationsmaßnahmen (z.B. körperliche oder kognitive Aktivierungstherapie) zugeführt werden. Bei Patient*innen mit einer sog. Post-Exertionellen Malaise (PEM), einer Zustandsverschlechterung nach körperlicher und kognitiver Anstrengung, welche das Kardinalsymptom von ME/CFS und eines signifikanten Anteils der Post-COVID-Syndrom-Erkrankten darstellt, führt dies oftmals zu einer mitunter langfristigen Zustandsverschlechterung und erhöht vor allem in der Frühphase der Erkrankungen das Risiko für einen schweren chronischen Verlauf.

→ Leitfaden für Erforschung und Versorgung

Basierend auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu den Krankheitsbildern haben die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland den vorliegenden Leitfaden erstellt. Dieser umfasst Schwerpunkte für Vorhaben zur Grundlagen-, Therapie- und Diagnostikforschung sowie für die medizinische Versorgung, Rehabilitation und Aufklärung zu den Erkrankungen. Der Leitfaden soll als inhaltliche Orientierung bei der Einrichtung und Umsetzung von gezielten Fördermaßnahmen, z.B. auf Ebene von Landesregierungen und innerhalb laufender Forschungs- und Versorgungsvorhaben dienen.

Der Leitfaden wird unterstützt von Fatigatio e.V. – Bundesverband ME/CFS, der Lost Voices Stiftung und POTS und andere Dysautonomien e.V. Die ME/CFS Research Foundation unterstützt die vorliegende Beschreibung der aktuellen Herausforderungen bei der Bewältigung von ME/CFS und den weiteren Subgruppen des Post-COVID-Syndroms sowie die in diesem Leitfaden aufgeführten Schwerpunkte und Kriterien für einen effektiven Ausbau der biomedizinischen Forschung.

2. Forschung

Förderrichtlinien und Vorhaben zur gezielten biomedizinischen Erforschung von ME/CFS und den Formen des Post-COVID-Syndroms im Bereich der Grundlagen-, Diagnostik- und Therapieforschung sollten eine Reihe von inhaltlichen Schwerpunkten berücksichtigen. Um verfügbare Ressourcen möglichst effizient einzusetzen und Synergieeffekte nutzen zu können, gilt es, wissenschaftliche Fortschritte der letzten Jahre und Jahrzehnte zum Krankheitsbild ME/CFS sowie den unterschiedlichen Manifestationen von anhaltenden gesundheitlichen Beschwerden nach COVID-19 dringend zu berücksichtigen. Im Folgenden sind daher bisher für die Grundlagenforschung identifizierte relevante Forschungsbereiche, Anknüpfungspunkte für die Therapieforschung und Prioritäten für die Diagnostikforschung beschrieben. Daran anschließend liefert der Leitfaden allgemein für Fördermaßnahmen zu berücksichtigende Rahmenbedingungen.

2.1 Grundlagenforschung

Im Zuge der Corona-Pandemie ergibt sich ein bisher einzigartiges Zeitfenster zur gezielten Erforschung der pathogenen Mechanismen von ME/CFS und anderer postinfektöser Syndrome. COVID-19 bietet die Möglichkeit, relativ einheitliche Kohorten von Erkrankten mit postinfektösem Syndrom zu untersuchen, deren Krankheit durch dieselbe Virusart ausgelöst wurde, die in Teilen die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen und die mit Kohorten von ME/CFS-Erkrankten nach anderen viralen Infekten und Auslösern verglichen werden sollten (wie z.B. Epstein-Barr- oder Influenza-Viren), die zum Teil schon länger erkrankt sind (22).

Zur parallelen Erforschung von postinfektösen Krankheitsbildern im Rahmen neu einzurichtender biomedizinischer Förderrichtlinien sind, basierend auf bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere folgende Forschungsansätze von Relevanz:

→ Autoimmunität: Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), welche u.a. eine wichtige Rolle bei der Gefäßweitenregulierung spielen (23–32);

- Autoantikörper gegen Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2) (33–35) u.a.
- Immundysregulation, Inflammation: Anhaltende Aktivierung des Immunsystems, erhöhte Zytokinwerte, überaktivierte Astrozyten und Mikroglia (36–42); anhaltende Entzündungsprozesse (43–48); Neuroinflammation (49–54).
 - Endotheliitis, vaskuläre/endotheliale Dysfunktion: Entzündungen der Gefäßinnenwände und daraus folgende Gefäßfunktionsstörungen (55–59); eingeschränkte Mikrozirkulation, kleinste Blutgerinnsel (62–64); eingeschränkte Verformbarkeit roter Blutkörperchen (65–68); eingeschränkte Sauerstoffversorgung, Störung der Hämoglobinbindungskapazität und -freisetzung, Minderdurchblutung des Gehirns (69–72); anhaltende pulmonale Funktionseinschränkungen und Anomalien (73–79).
 - Autonome Dysfunktion/Dysautonomie: Orthostatische Intoleranz/Hypotonie, Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) (69,71,80–91), periphere Neuropathie und Small-Fiber-Neuropathie (SFN) (70,92,93).
 - Virale Persistenz, Reaktivierung latenter Viren: Persistenz von SARS-CoV-2 viralem Antigen und RNA (45,94–98); Veränderungen des Mikrobioms (99–106); Reaktivierung von latenten Viren, Epstein-Barr Virus (EBV) und anderen Herpesviren (107–113); mitochondriale Dysfunktion (114–121).
 - Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS): Fehlanpassungen des Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 (ACE2) (25,26,33,122–128).

2.2 Therapie- und Diagnostikforschung

Durch einen Entscheid des Deutschen Bundestages vom 12. Mai 2022 wird in Höhe von bisher insgesamt 10 Millionen Euro seit Oktober 2022 die Nationale Klinische Studiengruppe ME/CFS und Post-COVID-Syndrom (NKSG CFS/PCS) als kollaboratives Netzwerk für klinische Translation unter der Leitung von Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen (Charité – Universitätsmedizin Berlin) gefördert und aufgebaut (129). Ziel der Studiengruppe ist die zeitnahe Umsetzung von klinischen Therapiestudien. Integrativer Bestandteil der NKSG CFS/PCS sind eine Biomarker- und eine Diagnostikplattform. Über eine enge Anbindung zum Nationalen Pandemie Kohorten Netz (NAPKON), ein Teilvorhaben des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Netzwerks Universitätsmedizin (NUM), soll mit weiteren Forschungseinrichtungen im Sinne einer „Cross-Fertilisation“ die Umsetzung von multizentrischen Studien zu vielversprechenden Therapieansätzen ermöglicht werden. Die NKSG CFS/PCS soll hierbei als eine übergreifende Plattform dienen.

Auf Grundlage der bisherigen Erkenntnisse über die potenziell zugrunde liegenden Pathomechanismen sind Medikamente und Medizinprodukte, welche die zuvor genannten Krankheitsprozesse beeinflussen (siehe 2.1 Grundlagenforschung), vielversprechende therapeutische Angriffspunkte. Aus dem Kontext anderer Erkrankungen sind Kandidatenpräparate bereits zugelassen, die zeitnah an charakterisierten Patient*innenkohorten auf ihre Wirksamkeit bei ME/CFS und den unterschiedlichen Formen des Post-COVID-Syndroms getestet werden sollten. Hierdurch sollte dazu beigetragen werden, die komplexen Krankheitsmechanismen weiter aufzuklären und gezielte Behandlungsoptionen für die verschiedenen Patient*innengruppen schnellstmöglich etablieren zu können. Für eine trenngenaue Betrachtung von ME/CFS und den Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms im Rahmen von klinischen Studien und für eine Standardisierung von Therapieverfahren zur Übernahme in die Regelversorgung ist hierbei eine genaue

Diagnostik zur adäquaten Erfassung von Subgruppen dringend erforderlich (siehe 2.3 Rahmenbedingungen der Forschungsförderung).

Vor dem Hintergrund eines bisher unzureichenden Finanzierungsumfangs von Vorhaben zur gezielten Therapieentwicklung sollten, neben den derzeit u.a. im Rahmen der NKSG CFS/PCS bereits laufenden und geplanten Studien, zukünftige Fördermaßnahmen insbesondere die Umsetzung weiterer Therapiestudien zur Evidenzgenerierung ermöglichen. Klinische Studien sollten mit enger wissenschaftlicher Anbindung an die NKSG CFS/PCS und an die von der Studiengruppe bisher etablierten Studienprotokolle, diagnostischen Prozedere und Biomarker- und Diagnostikplattformen sowie, wenn möglich, multizentrisch (an mehreren Kliniken) umgesetzt werden.

Neben der NKSG CFS/PCS, setzt aktuell das Universitätsklinikum Erlangen Vorhaben zur Therapie- und Diagnostikforschung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom mit Förderungen des BMBF und der Bayerischen Landesregierung um (130). Zur gezielten Erforschung der Pathomechanismen von ME/CFS, mit potenziellen Implikationen für die Diagnostik- und Therapieentwicklung, fördert das BMBF zudem das Verbundvorhaben IMMME (IMune Mechanisms of ME) (131).

Die eindeutige Diagnose von ME/CFS und den unterschiedlichen Subgruppen des Post-COVID-Syndroms anhand von Biomarkern stellt einen wichtigen Katalysator für den Forschungsfortschritt zu den Krankheitsbildern dar. Dies gilt insbesondere für die Schaffung von Rahmenbedingungen zur effektiven Erforschung von gezielten Therapieoptionen durch die pharmazeutische Industrie. Die Erforschung von Biomarkern für ME/CFS und Post-COVID-Syndrom sollte zudem entsprechend priorisiert und gezielt gefördert werden, um die oft aufwändige Diagnose und somit die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen über die bisher angewandten klinischen Diagnosekriterien und Fragebögen hinaus zu ermöglichen. Die Entwicklung eines diagnostischen Algorithmus sollte schlussendlich auf etablierten symptom-basierten Diagnosekriterien (132–134); der Objektivierung einzelner Symptome (134–136); und im Rahmen der Forschung zu ermittelnden und zu standardisierenden Biomarkern basieren (24,25,56,62,137,138).

2.3 Rahmenbedingungen der Forschungsförderung

Bei allen Förderrichtlinien sollten bei den auszuwählenden Vorhaben Patient*innen mit ME/CFS nach anderen Infektionen (EBV, Influenza u.a.) und Patient*innen mit Post-COVID-Syndrom in den Studien(armen) jeweils zur Hälfte vertreten sein. Bei der Prüfung zur Vergabe von Fördermitteln zur gezielten Erforschung sollten zudem geeignete fachspezifische Gremien herangezogen werden. Mitglieder eines Gremiums können nicht zugleich Antragsstellende sein. Bereits beim Prozess der Vergabepfung sollten etablierte Patient*innenorganisationen beteiligt werden (Patient-Led-Research).

Die Auswahl von zu fördernden Forschungsvorhaben sollte insbesondere auf folgenden Kriterien basieren:

- Bestehende biomedizinische Forschung zu ME/CFS und/oder Post-COVID-Syndrom.
- Lokaler/regionaler Zugriff auf bestehende ME/CFS- und/oder Post-COVID-Patient*innenkohorten.
- Gesicherter Zugang zu Post-COVID-Biodaten, z.B. über NUM/NAPKON und/oder die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte ME/CFS-Biodatenbank (139,140).

Für die Mittelvergabe sollten nationale und internationale Standards und Maßnahmen zur Qualitätssicherung der geplanten Forschungsvorhaben angesetzt werden (WMA Deklaration von Helsinki u.a.). Darüber hinaus sollten folgende krankheitsspezifische Kriterien berücksichtigt werden:

- Genaue klinische Phänotypisierung von ME/CFS- und Post-COVID-Syndrom-Subgruppen im Zusammenhang mit zu verwendenden Biodaten anhand internationaler Diagnosestandards:
 - Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) (133-135).
 - Post-COVID-Syndrom mit/ohne nachweislichen Organschäden, inkl. Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS), ohne Post-Exertionelle Malaise (PEM) (141).
 - Post-COVID-Syndrom mit/ohne nachweislichen Organschäden mit PEM, z.B. mit verlängerter Rekonvaleszenz, die das Vollbild von ME/CFS nicht erfüllen (3,31,141-144).
 - Formen der Dysautonomie (z.B. Posturales Tachykardiesyndrom (POTS)) (69,136).

- Berücksichtigung gender- und altersspezifischer Aspekte basierend auf bisherigen Erkenntnissen zu Vorkommen und Ausprägung der Krankheitsbilder.
- Transparenz durch Vorveröffentlichung der Forschungsprotokolle (Hypothesen, Studiendesigns, Zielmessungen).
- Fokus auf Effektgröße und einhergehende Unsicherheit, neben statistischer Signifikanz.
- Primäre Erfolgskontrollen durch objektive/quantitative Erfolgsmessung, relevante Endpunkte (unter der Berücksichtigung von Patient-Reported-Outcomes).
- Zeitnahe Veröffentlichung der Forschungsdaten möglichst als Open Access Preprint unabhängig der Ergebnisse.
- Langfristige Sicherung und Zurverfügungstellung der gewonnenen Forschungsdaten.

In der klinischen Präsentation von Post-COVID-Erkrankten können sich unterschiedliche Subgruppen zeigen, bei denen z.B. ein Post-COVID-Syndrom mit spezifischem Organschaden und eine Post-Exertionelle Malaise (PEM) im Einzelnen simultan vorliegen. ME/CFS (inkl. ME/CFS infolge von COVID-19), gekennzeichnet durch das Kardinalsymptom PEM, und ein Post-COVID-Syndrom mit PEM (bei dem jedoch die klinischen Diagnosekriterien für das Vollbild von ME/CFS nicht erfüllt werden) müssen zwingend diagnostiziert und bei der Erforschung als gesonderte Phänotypen berücksichtigt werden (3,31). Nur so kann eine hinreichende Aussagekraft von Studienergebnissen gewährleistet und daraus resultierende mögliche

Therapieimplikationen gezielt für diese unterschiedlichen Patient*innensubgruppen, bei denen PEM das Kardinalsymptom darstellt, abgeleitet werden. Die Berücksichtigung der verschiedenen Phänotypen muss hinsichtlich PEM gleichermaßen innerhalb von Versorgungsangeboten umgesetzt werden (siehe 3. Versorgung).

Zuwendungen im Rahmen von Fördermaßnahmen sollten der Verausgabung für folgende Posten dienen können:

- Personal (inkl. Ersatzpersonal).
- Sachmittel, Reisemittel.
- Publikationsgebühren.
- Open-Data-Bereitstellung projektbezogener Forschungsdaten während der Projektlaufzeit (inkl. Infrastruktur- und Personalkosten für Datenherausgabe und -überführung).
- Mittel zur Patient*innenbeteiligung entlang der gesamten Projektlaufzeit.

Ferner sollten gezielte und für einzelne Vorhaben notwendige Untersuchungen durch Drittparteien (externe Labore u.a.) als sonstige vorhabenbezogene Mittel abgerechnet werden können. In begründeten Ausnahmefällen sollten zudem projektbezogene Investitionen abgerechnet werden können, die nicht der Grundausstattung der Antragstellenden zuzurechnen sind.

Im Sinne der Ermöglichung einer landesweiten „Cross-Fertilisation“ laufender und zukünftiger Forschungsvorhaben zu ME/CFS und den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms (siehe 2.2 Therapie- und Diagnostikforschung), sollte die Ausrichtung von Symposien, organisiert durch die jeweiligen Projekttragenden oder im Verbund, in Betracht gezogen werden. Denkbar wäre es zudem, Rahmenbedingungen für eine Einbindung und Vernetzung von relevanten Forschungsvorhaben aus dem europäischen Ausland zu schaffen, um im Rahmen von Fördermaßnahmen mögliche grenzüberschreitende Synergieeffekte ausschöpfen zu können.

Der Förderzeitraum auszuwählender Forschungsprojekte im Rahmen von gezielten Fördermaßnahmen sollte in der Regel eine Laufzeit von bis zu 48 Monaten betragen. Einzelne Vorhaben sollten durchschnittlich mit mindestens 0,5 Mio. Euro pro Jahr ausgestattet werden. Die Dauer der Ausschreibung sollte acht Wochen betragen.

Die hier beschriebenen Rahmenbedingungen der Forschungsförderung sollten nach Möglichkeit gleichermaßen für bereits laufende Projektvorhaben und Studien herangezogen werden.

3. Versorgung

Neben den oben genannten Forschungszielen sollten Strategien dafür entwickelt werden, wie altersübergreifend, zeitnah und flächendeckend eine verbesserte Versorgung im Rahmen der aktuellen medizinischen und psychosozialen gesetzlichen Vorgaben erreicht werden kann und welche zusätzlichen Versorgungsoptionen geschaffen werden müssen. Im Folgenden sind daher von der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland entwickelte Rahmenbedingungen und Schwerpunkte für eine Verbesserung der medizinischen Versorgung aufgeführt. Diese umfassen neben dem Bereich der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung auch lokale Versorgungsnetzwerke.

3.1 Ambulanzen und Kompetenzzentren

Aktuell gibt es etwa 100 Post-COVID-Ambulanzen in Deutschland (145). Die medizinische Versorgung durch diese Ambulanzen ist in vielen Fällen auf einzelne Fachbereiche beschränkt. Ein Großteil der Post-COVID-Ambulanzen ist insbesondere aufgrund mangelnder Finanzierungsmöglichkeiten und fehlenden Personals nicht ausreichend auf die kontinuierlich wachsende Zahl der Patient*innen sowie im Einzelnen auf die Erfassung und Versorgung der diversen Symptome des postinfektiösen Krankheitszustandes eingestellt, die oftmals multiple Organsysteme simultan betreffen. Eine adäquate Versorgung und nachhaltige medizinische Betreuung findet in den meisten Fällen nicht oder nicht ausreichend statt. Für die präpandemisch ca. 250.000 an ME/CFS Erkrankten gibt es deutschlandweit bisher nur zwei ausgewiesene Ambulanzen (Charité Fatigue Centrum in Berlin für Erwachsene und MRI Chronische Fatigue Centrum in München für Kinder und Jugendliche), welche zudem nur Erkrankte aus dem jeweiligen Einzugsgebiet betreuen.

Vor dem Hintergrund der aktuell unzureichenden Versorgungslage bedarf es der gezielten Förderung von Ambulanzen und Kompetenzzentren für die Versorgung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom. Folgende Fachbereiche sollten dabei mindestens leitend zu diagnostischen, therapeutischen und Forschungszwecken in die Arbeit der Ambulanzen und Kompetenzzentren eingebunden werden (Reihenfolge alphabetisch):

- Kardiologie/Angiologie.
- Klinische Immunologie.
- Mikrobiologie/Virologie.
- Neurologie.
- Pädiatrie (mit entsprechenden Subdisziplinen).
- Pneumologie.

Darüber hinaus sollte eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit weiteren Fachbereichen erfolgen, darunter Endokrinologie, Gastroenterologie, Infektiologie, Hämatologie und Rheumatologie u.a. In der Zusammenarbeit einzelner Fachbereiche sollte des Weiteren z.B. die Einbindung der Neuropsychologie zur Diagnostik von kognitiven Leistungseinschränkungen und weiterer Fachbereiche zur Differenzialdiagnostik (z.B. Psychiatrie) sowie zur psychotherapeutischen Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung (Coping-Strategien) umgesetzt werden. Letzteres ist insbesondere im Rahmen der pädiatrischen Versorgung von Relevanz.

Ferner sollten im Rahmen einer partizipativen Forschung und Versorgung Patient*innenorganisationen vertretend für ME/CFS und Post-COVID-Syndrom mit ihrer Expertise bei allen relevanten Arbeitsschritten in der Etablierung von Versorgungsangeboten beteiligt sein. Des Weiteren sollte zwingend ein Beitrag zum Aufbau von themenspezifischen Daten- und Biobanken sowie die enge Zusammenarbeit mit bereits etablierten Forschungseinrichtungen erfolgen. Klinische Daten zu ME/CFS sollten gemäß vorgegebenem Diagnoseprotokoll in der vom BMG geförderten ME/CFS-Biodatenbank erfasst werden (140).

Für die fachgerechte klinische Diagnostik der Subgruppen des Post-COVID-Syndroms und insbesondere von ME/CFS (inkl. ME/CFS infolge von COVID-19) sollte die klinische Phänotypisierung der zuvor beschriebenen ME/CFS- und Post-COVID-Subgruppen im Zusammenhang mit zu verwendenden Biodaten anhand internationaler Diagnosestandards erfolgen (siehe 2.3 Rahmenbedingungen der Forschungsförderung). Alle Patient*innengruppen sollten in der Anamnese u.a. mittels DSQ-PEM-Fragebogen der DePaul University und den Klinischen Konsensuskriterien (CCC) für ME/CFS diagnostiziert werden (134,143). Zusätzlich zu den CCC wurden für Kinder altersadaptierte Diagnosekriterien vorgeschlagen (146,147). Nur so kann im Rahmen der anschließenden medizinischen Versorgung gewährleistet werden, dass Patient*innen mit PEM, der Zustandsverschlechterung nach körperlicher und kognitiver Anstrengung, welche das Kardinalsymptom von ME/CFS und eines signifikanten Anteils der Post-COVID-Erkrankten darstellt, frühzeitig erkannt und diese Patient*innensubgruppen keinen kontraindizierten Therapiemaßnahmen (z.B. körperliche Aktivierung) zugeführt werden. Hier müssen stattdessen frühzeitige Maßnahmen zur Psychoedukation und zum Erlernen von PEM-konformen Selbstmanagementstrategien im Einklang mit anerkannten internationalen Leitlinien umgesetzt werden. Zentral ist hierbei die Empfehlung zum Erlernen des sog. „Pacing“ (angepasstes Energie- und Aktivitätsmanagement) als wichtigste Form des effektiven Krankheitsmanagements (siehe 4.1 Post-Exertionelle Malaise (PEM)).

Um eine umfassende Diagnostik und weiterführende medizinische Versorgung der Betroffenen entsprechend der Bedarfe der verschiedenen Patient*innensubgruppen zu ermöglichen, sollten außerdem folgende Aspekte für die Schaffung adäquater Rahmenbedingung der medizinischen Versorgung berücksichtigt werden:

- Ambulante Versorgung gezielt für Post-COVID-Syndrom (gemäß AWMF- und NICE-Leitlinien) und ME/CFS (gemäß EUROMENE- und NICE-Leitlinien), des Weiteren nach Kanadischen Konsenskriterien (CCC) bzw. für Kinder und Jugendliche adaptierten Kriterien (141,146–150).
- Interdisziplinäre, multiprofessionelle Ausrichtung (siehe Fachbereiche oben).
- Pädiatrische Versorgungsangebote (integriert und/oder lokal/regional eng vernetzt).
- Ambulante und/oder stationäre Rehabilitationsangebote (integriert und/oder lokal/regional vernetzt).
- Stationäre Betten für schwer erkrankte Menschen mit ME/CFS (inkl. nach COVID-19) zur stationären Behandlung in reizarmer Umgebung gemäß den Empfehlungen der NICE-Leitlinie für ME/CFS (150):
 - Vorbesprechung mit den Erkrankten und/oder Angehörigen zu den örtlichen Gegebenheiten und Ausstattungen des Krankenhauses.
 - Maßnahmen zur Reduzierung von Symptomschüben und PEM während des bzw. nach dem Transport/s ins Krankenhaus, z.B. indem die Route im Voraus geplant wird, laute Bereiche vermieden werden und die Person bei der Ankunft direkt auf die Station gebracht wird.
 - Besprechung des individuellen Pflege- und Betreuungsplans im Vorfeld mit den Erkrankten und/oder Angehörigen, einschließlich des Erfragens von Informationen über Komorbiditäten, Unverträglichkeiten, Empfindlichkeiten und bekannten Triggern von PEM, um alle erforderlichen angemessenen Anpassungen zu planen.
 - Vorhalten eines Einzelzimmers mit Bad.
 - Beschränkung von Stimuli auf ein Minimum, z.B. durch konsentiertere Dosierung von Untersuchungen/Konsilen, Instruktion aller Konsiliarier, Einzelgespräche, ruhige Bewegungen und Gesten, keine redundanten Beurteilungen, vorsichtigen Umgang mit Berührungsdruk, gedämpftes Licht und Möglichkeiten der Zimmerverdunklung, Reduktion von Geräuschen, Gewährleistung einer stabilen Temperatur, Minimierung von Gerüchen.
- Schaffen von Konzepten zur stationären Schmerztherapie und Rehabilitation für an ME/CFS und Post-COVID-Syndrom erkrankte Menschen (nicht oder wenig mobil) über bestehende Rahmenbedingungen hinaus mit besonderem Augenmerk auf Belastungsintoleranz mit PEM, Anleitung zum „Pacing“ (siehe 4.1 Post-Exertionelle Malaise (PEM)) und Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands mit intensiver Betreuung, bedarfsgerechter Versorgung, und der Initiierung von Hilfsangeboten für das Leben zuhause.
- Zusammenarbeit mit Sozialarbeiter*innen und/oder Sozialpädagog*innen für Unterstützungsangebote, z.B. für das Stellen von Versorgungsanträgen, Anträgen auf Nachteilsausgleich und Hilfen im Alltag für schwer Erkrankte, analog psychosoziale Nachsorgekonzepte für andere schwere und komplexe Erkrankungen.
- Aufsuchende und telemedizinische Konzepte für Schwerstbetroffene, analog der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV).
- Einrichtung von Beratungs- und Koordinationsstellen, um Betroffene und deren Angehörige über die Erkrankung, behandelnde Ärzt*innen und bestehende Unterstützungsangebote zu informieren. Diese können an die Ambulanzen und Kompetenzzentren angegliedert werden. Beratungs- und Koordinationsstellen sollten sowohl medizinische als auch sozial- und arbeitsrechtliche Fragestellungen behandeln.

→ Einrichtung einer telefonischen Beratungsstelle für medizinisches Fachpersonal angegliedert an bereits bestehende Strukturen.

Zur allgemeinen Qualitätssicherung sollte ein zentrales Beschwerdemanagement etabliert werden, welches eine Bewertung der Behandlungsqualität durch Patient*innen ermöglicht und Folgebeschwerden über eine längere Beobachtungszeit erfasst. Dies ist besonders wichtig, da Studien zeigen, dass ME/CFS-Erkrankte im medizinischen Kontext stigmatisierenden Erfahrungen ausgesetzt sind (151). Dies wird ebenfalls für Menschen mit Post-COVID-Syndrom beschrieben. In der NICE-Leitlinie für ME/CFS wird ein expliziter Hinweis aufgeführt, dass Menschen mit ME/CFS „möglicherweise Vorurteile und Unglauben erfahren haben und sich von Menschen (einschließlich Familie, Freunden, Fachleuten aus dem Gesundheits- und Sozialwesen und Lehrer*innen), die ihre Krankheit nicht verstehen, stigmatisiert fühlen könnten“ (150).

Um ein bedarfsorientiertes und nachhaltiges Versorgungsangebot gewährleisten zu können, sollte zudem im Sinne einer partizipativen Versorgung und Forschung die Einbindung von großen sowie von regionalen/lokalen Patient*innenorganisationen beim Aufbau und Betrieb der Ambulanzen und Kompetenzzentren erfolgen.

3.2 Lokale Versorgungsnetzwerke

Neben den Ambulanzen und Kompetenzzentren ist ein Ausbau der Versorgungsangebote und -kapazitäten von Allgemein- und Fachärzt*innen für die Subgruppen des Post-COVID-Syndroms und ME/CFS dringend notwendig. Da es sich bei den Krankheitsbildern um Multisystemerkrankungen mit einem komplexen, chronischen, meist schwer beeinträchtigenden und z.T. immobilisierenden Beschwerdebild handelt, sind für die Krankheitsbilder eine breite Differenzialdiagnostik und zeitintensive multiprofessionelle Betreuung im direkten örtlichen Umfeld der Betroffenen dringend erforderlich.

Gemäß den Erfahrungen in der Versorgungslandschaft sollte sich die flächendeckende Versorgung von ME/CFS und den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms über einzelne Ambulanzen und Kompetenzzentren hinaus an einem interdisziplinären, intersektoralen und interprofessionell gestuften Versorgungskonzept orientieren. Das Ziel sollte die Etablierung regionaler Netzwerke mit Verknüpfung der regionalen ambulanten und aufsuchenden Versorgungsstrukturen sowie dem universitären medizinischen Sektor sein (152). Der primärärztliche Sektor bildet hierbei die erste und dauerhaft vor Ort koordinierende Anlaufstelle ab und sollte für die Erstversorgung von Patient*innen (inkl. Kinder und Jugendliche) entsprechend gestärkt werden.

Post-COVID-Syndrom und ME/CFS können bisher nicht adäquat über existierende Vergütungsmodelle abgedeckt werden. Für den hohen diagnostischen und therapeutischen Aufwand sind in diesem Zusammenhang zusätzliche Vergütungen der medizinischen Leistungen erforderlich:

→ ME/CFS sollte erstmalig und das Post-COVID-Syndrom erneut in den Katalog des § 116b SGB V der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen werden.

- Spezielle Fallpauschalen sollten für auf ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom spezialisierte Hochschulambulanzen, Tageskliniken und Stationen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden.
- Für die Behandlung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom sollten haus- und kinderärztliche Chronikerpauschalen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden.
- Disease-Management-Programme (wie z.B. bereits für Diabetes oder Bluthochdruck etabliert) sollten für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom eingeführt werden bzw. Übergangsregelungen für eine schnellstmöglich einzurichtende adäquate Vergütung geschaffen werden.
- Die telemedizinische Versorgung immobiler Betroffener durch spezialisierte Zentren sollte gesondert vergütet, von der Versorgung vor Ort entkoppelt werden und die Beratung der Betroffenen sowie die der Versorgenden abdecken.
- Analog der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) und der psychosozialen Nachsorge müssen aufsuchende interdisziplinäre, medizinische und psychosoziale Versorgungskonzepte für die Schwerstbetroffenen entwickelt und angemessen vergütet werden.

Zudem sollte insbesondere für den primärärztlichen Sektor die Teilnahme an verbindlichen Fortbildungen (gekoppelt mit Vergütungsanreizen) von ausgewiesenen Expert*innen für kooperierende Fachbereiche zu ME/CFS und den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms, mit Schwerpunkt auf PEM, neuro-kognitiven Funktionsstörungen, Formen der Dysautonomie (inkl. POTS, orthostatische Intoleranz und orthostatische Hypotension), Schmerzmanagement und evidenzgestütztes Krankheitsmanagement gefördert werden.

4. Aufklärung

Im Gesundheits-, Sozial- und Gutachtenwesen fehlt es flächendeckend an evidenzbasiertem Wissen über den fachgerechten Umgang mit Post-COVID-Erkrankten sowie postinfektiösen Krankheitsbildern wie ME/CFS und Formen der Dysautonomie, wie z.B. POTS. Letztere bilden sich bei einem signifikanten Anteil der COVID-19-Erkrankten und nach anderen Infektionserkrankungen in der postakuten Erkrankungsphase heraus. In der Folge kommt es bei den Erkrankten häufig zu Fehldiagnosen. Daraus resultiert oftmals die Zuführung ungenügender und schlimmstenfalls kontraindizierter Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen. Dies führt wiederum häufig zu ungenügendem Krankheitsmanagement, Verschlechterung des Krankheitszustandes, vermeidbarer Chronifizierung, Stigmatisierung, sozialer Isolation und damit verbundenen Sekundärschäden wie Angst, Depression und schlimmstenfalls Suizidalität. Eine ungenügende oder falsche medizinische Behandlung sowie ungenügende psychosoziale Unterstützung der betroffenen Familien haben besonders für erkrankte Kinder und Jugendliche gravierende Auswirkungen auf die Langzeitprognose und die Lebensqualität von Betroffenen und Angehörigen.

Darüber hinaus bestehen aufgrund von mangelndem oder falschem Wissen erhebliche Barrieren hinsichtlich der Anerkennung von Sozial- und Pflegeleistungen. Dies betrifft insbesondere die Anerkennung von Anträgen auf Erwerbsminderungsrenten und einen Grad der Schwerbehinderung. Das Post-COVID-Syndrom im Allgemeinen und ME/CFS im Speziellen stellen vor diesem Hintergrund aufgrund fehlender oder falscher medizinischer Behandlung nicht nur eine langfristige gesundheitliche

Belastung dar, sondern entwickeln sich vor allem auch für jüngere und zuvor erwerbstätige Menschen zu einem wachsenden Armutsrisiko.

4.1 Post-Exertionelle Malaise (PEM)

Vor dem Hintergrund der aktuell unzureichenden Informationslage zu postinfektiösen Erkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung sowie in den für die Versorgung der Erkrankten relevanten Sektoren sollten flächendeckende, multisektorale, multimediale Aufklärungskampagnen zu ME/CFS (nach allen Infektionen, inkl. SARS-CoV-2) und den möglichen weiteren Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms initiiert werden. Schwerpunkt dieser Kampagnen sollte u.a. die Aufklärung zum Symptom der Post-Exertionellen Malaise (PEM) sein, welche das Kardinalsymptom von ME/CFS darstellt und außer bei ME/CFS nach COVID-19 auch bei einem Teil der Post-COVID-Erkrankten auftritt, ohne dass diese bereits das Vollbild von ME/CFS zeigen (142,144). Hierbei ist besonders die mit PEM typischerweise einhergehende Verschlechterung der Gesamtsymptomatik bei körperlicher und mentaler Anstrengung sowie nach Ausdauer- und Muskelaufbautraining zu thematisieren (142).

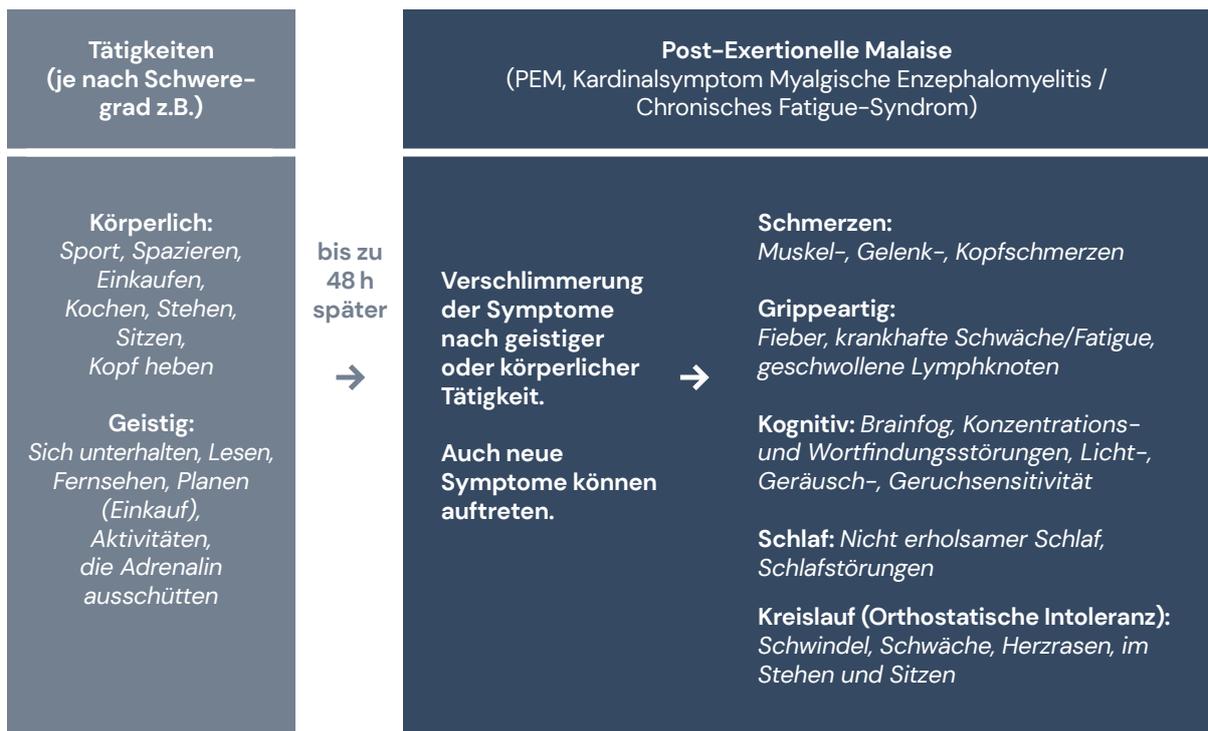


Abbildung 2: Post-Exertionelle Malaise (PEM) (Kardinalsymptom Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom).
Quelle: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS (153)

PEM und das in den 1980er Jahren von ME/CFS-Forschenden entwickelte „Pacing“, das Erkennen und unbedingte Einhalten von individuellen Belastungsgrenzen zur Vermeidung der PEM, müssen integrale Bestandteile der Aufklärung sein (154).

„Aus der Charakteristik der Post-Exertionellen Malaise (PEM) bei ME/CFS leitet sich ab, dass ein schonender Umgang mit den eigenen Energieressourcen notwendig und Überlastung strikt zu vermeiden ist. Es gilt die Häufigkeit und Schwere der sog. ‚Crashes‘ (Zustandsverschlechterung) zu reduzieren. Dieses Aktivitäts- und Energiemanagement ist international unter dem englischen Begriff ‚Pacing‘ bekannt (zu übersetzen etwa mit: ‚sich selbst das richtige Tempo vorgeben‘).“
Quelle: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS (154).

PEM und das wie hier definierte „Pacing“ sind für viele Akteur*innen im Gesundheits- und Sozialwesen kontraintuitiv und derzeit weitgehend unbekannt. Insbesondere für den Bereich der primärärztlichen Versorgung, aber auch im stationären Bereich (z.B. Rehabilitationskliniken) ist es in diesem Zusammenhang von elementarer Bedeutung zu schulen, wie eine PEM (und somit postvirale Krankheiten wie ME/CFS und Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms als somatische Erkrankungen) mittels etablierter klinischer Diagnosekriterien so früh wie möglich festgestellt werden kann und somit z.B. von möglichen psychiatrischen Diagnosen abzugrenzen ist.

Beispielhaft für digitale Möglichkeiten zur gezielten Aufklärung über PEM und „Pacing“ haben die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland mit fachlicher Unterstützung Videoformate produziert, die zur Weiterverwendung durch Dritte online zur Verfügung stehen (155,156).

4.2 Flächendeckende Maßnahmen

Die inhaltliche Ausgestaltung von Aufklärungskampagnen sollte sich an den national und international anerkannten medizinischen Leitlinien zu ME/CFS und den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms orientieren (141,148–150,157). Die Erarbeitung von gezielten Maßnahmen zur Aufklärung sollte zudem in enger Kooperation mit nationalen Akteur*innen aus dem Bereich der praxisnahen Forschung und Versorgung der Krankheitsbilder sowie etablierten Patient*innenorganisationen erfolgen.

Im Rahmen von flächendeckenden Aufklärungskampagnen (inkl. über Social-Media-Kanäle) sollten mindestens folgende Bereiche adressiert bzw. Maßnahmen zur gezielten Aufklärung in Kooperation mit diesen Bereichen umgesetzt werden:

- Gesundheitswesen und Medizin.
 - Gesundheitsämter.
 - Kassenärztliche Vereinigungen.
 - Medizinische Fachgesellschaften.
 - Landesärztekammern.
 - Pharmazeutische Industrie.
 - Stationäre Rehabilitationskliniken.
 - Anbietende ambulanter Rehabilitationsangebote.
 - Rehabilitationssport.

- Physiotherapie im Allgemeinen.
 - Ergotherapie und Logopädie.
 - Psychologie und Neuropsychologie.
 - Sportverbände, Sportmedizin und Fitnessstudios.
- Kostenträgende (inkl. deren begutachtende Stellen).
- Gesetzliche und private Krankenversicherungsträger.
 - Gesetzliche und private Unfallversicherungsträger.
 - Rentenversicherungsträger.
 - Berufsständige Versorgungswerke.
 - Bundesagentur für Arbeit.
- Weitere Berufsgruppen.
- Schulämter, Lehrer*innenverbände.
 - Sozial- und Jugendämter, Sozialarbeitendenverbände.
 - Erwachsenenbildung.
 - Gutachtenwesen und Sozialgerichte.
- Arbeitgebenden- und Arbeitnehmendenverbände.

Die aufgeführten Bereiche umfassen eine Vielzahl an Berufsgruppen und Akteur*innen im Gesundheitswesen, aber auch in der allgemeinen Öffentlichkeit, die eine zielgruppenorientierte Aufklärung erfordern. Gleichzeitig fehlt es den meisten Akteur*innen an grundsätzlichem Wissen, sodass eine zielgruppenorientierte Aufklärung mit einer breiten und effizienten Vermittlung des Wissens erforderlich ist.

Alle genannten Akteur*innen können über digitale Informationsangebote erreicht werden. Hier gilt es, den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu ME/CFS (nach allen Infektionen, inkl. SARS-CoV-2) und den weiteren möglichen Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms darzustellen. Onlineangebote haben eine große Reichweite, erlauben einen einfachen Zugang und können gleichzeitig fortlaufend erweitert und aktualisiert werden. Weitere etablierte Formate sind Poster oder Flyer für niedergelassene Praxen und weitere Anlaufstellen. Diese Poster oder Flyer können dabei einen ersten Einstieg in das Themengebiet liefern, wie z.B. die Aufklärung über Symptome und können zudem auf weitere Informationen in Online-Angeboten verweisen. Darüber hinaus können Postwurfsendungen gezielt das Informationsangebot verstärken.

Aufgrund des erheblichen Informationsbedarfs in der Bevölkerung, verbunden mit dem Risikopotenzial eines schweren chronischen Krankheitsverlaufs für Betroffene angesichts zu später oder falscher Behandlung, sind großflächige Plakatkampagnen ebenso angezeigt. Eingebettet werden können die Inhalte der Aufklärung darüber hinaus in weitere multimediale Bereiche wie TV, Radio und Printmedien.

5. Rehabilitation

Unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion bilden Maßnahmen zur stationären und ambulanten Rehabilitation einen wichtigen Baustein in der medizinischen Betreuung von Post-COVID-Erkrankten. Insbesondere für ME/CFS müssen Rehabilitationsangebote jedoch individuell angepasst werden, um eine Zustandsverschlechterung zu vermeiden. Vor dem Hintergrund der in diesem Leitfaden dargestellten unterschiedlichen, oft überlappenden Phänotypen von Post-COVID-Syndrom- und ME/CFS-Erkrankten gilt es analog zu den Bereichen Forschung, Versorgung und Aufklärung ebenso für den Bereich der Rehabilitation Patient*innensubgruppen zu unterscheiden und entsprechend individuelle Bedürfnisse und Maßnahmen bei der Rehabilitation zu berücksichtigen.

5.1 Bedarfsgerechte Angebote

Das Post-COVID-Syndrom wird als Erkrankung beschrieben, die oftmals mit einer „Episodic Disability“, das heißt einer im Zeitverlauf schwankenden und sich verändernden körperlichen Beeinträchtigung einhergeht (158). Hierbei werden sowohl graduelle Verbesserungen als auch graduelle Verschlechterungen im längeren Zeitverlauf der oft chronischen Erkrankung sowie z.B. über mehrere Monate andauernde Phasen der Verbesserung mit erneuter, plötzlicher Verschlechterung (insbesondere im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Reinfektionen) beschrieben. Ambulante Rehabilitationsangebote sollten daher für die im Vergleich zu anderen Erkrankungen vergleichsweise oft schwerwiegenden funktionellen Einschränkungen bei den diversen Formen des Post-COVID-Syndroms auf langfristige zeitliche Dauer angeboten und wahrgenommen werden, um einen möglichst nachhaltigen Effekt erreichen zu können (157). Angebote zur Rehabilitation des multiorganischen Post-COVID-Syndroms sollten prinzipiell interdisziplinär ausgerichtet sein und wohnortnah, sowohl stationär als auch ambulant durch multiprofessionelle Teams umgesetzt werden.

Symptomorientierte Maßnahmen zur Rehabilitation aus dem Bereich der Ergotherapie (z.B. neurokognitives Training) oder Physiotherapie (z.B. Atemtherapie) u.a. können angesichts derzeit fehlender kurativer Therapieoptionen bei einem Teil der Post-COVID-Erkrankten, z.B. bei Vorliegen einer nachweisbaren Organbeteiligung oder bei

neuro-kognitiven Funktionsstörungen, zu einer Reduzierung der Schwere einzelner Symptome und einem besseren Krankheitsmanagement beitragen (141,159).

Körperliche sowie kognitive Tätigkeiten im Allgemeinen können sich bei einem signifikanten Teil der Post-COVID-Erkrankten auch negativ auf den allgemeinen Krankheitszustand auswirken (160). Dieses Phänomen trifft insbesondere auf Patient*innen zu, welche unter PEM leiden oder die klinischen Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen. Beschrieben werden bei diesen Patient*innen daher auch Zustandsverschlechterungen, die durch körperliche oder kognitive Aktivierung (z.B. Muskel- oder Ausdauertraining) im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen ausgelöst werden (159).

Das Vorliegen und die individuelle Ausprägung von Post-Exertioneller Malaise (PEM) sowie Formen der Dysautonomie sollten vor dem Antritt von Rehabilitationsmaßnahmen zwingend durch behandelnde Ärzt*innen und Therapeut*innen anhand etablierter Diagnosekriterien festgestellt werden (133–136,141–143). Nur anhand fachgerechter Diagnosen dieser Patient*innensubgruppen können Angebote zur Rehabilitation für die unterschiedlichen Ausprägungen des Post-COVID-Syndroms sowie für ME/CFS an die individuellen Belastungsgrenzen angepasst und sicher gestaltet werden (161).

Bei den Subgruppen der Post-COVID-Erkrankten, bei denen z.B. ein nachweislicher Organschaden mit dem Vorliegen einer PEM überlappt, ohne dass dabei die klinischen Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllt werden, oder bei Post-COVID-Patient*innen, bei denen Organschäden simultan zu einem Vollbild von ME/CFS vorliegen (siehe 2.3 Rahmenbedingungen der Forschungsförderung), müssen Maßnahmen zur Rehabilitation zwingend an die Energiereserven und individuellen Toleranzgrenzen für körperliche und kognitive Belastung angepasst werden (161,162). Entsprechend den nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien sind bei der Gestaltung und Umsetzung von Rehabilitationsmaßnahmen für diese Patient*innen das richtige Erlernen und die kontinuierliche Anwendung des „Pacing“ entlang aller Maßnahmen von zentraler Bedeutung (siehe 4.1 Post-Exertionelle Malaise (PEM) (159,161).

Bei moderaten und schweren Ausprägungen von ME/CFS ist es fraglich, ob für diese Patient*innengruppe aufgrund ihrer schweren körperlichen Einschränkungen grundsätzlich die Möglichkeit bestehen kann, an etablierten Rehabilitationsformaten teilzunehmen. Rund ein Viertel der ME/CFS-Erkrankten kann das Haus nicht verlassen oder ist bettlägerig (163). Aktuell wird von der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein erstes Vorhaben mit finanzieller Förderung des BMG umgesetzt, das u.a. die geeignete Anwendung von ambulanten und stationären Maßnahmen zur Rehabilitation bei ME/CFS ermitteln soll (CFS_CARE) (164).

Die Schaffung von gezielten Rehabilitationskonzepten für ME/CFS sollte sich bis auf Weiteres auf die Rahmenbedingung der allgemeinen stationären Versorgung beziehen, die in den internationalen Leitlinien für ME/CFS beschrieben werden (150). Neben inhaltlichen Schwerpunkten, allen voran der Schulung der Patient*innen in der richtigen und kontinuierlichen Anwendung des „Pacing“, sollte eine Rehabilitation bei ME/CFS prinzipiell auf die individuellen Bedürfnisse der Erkrankten eingestellt sein. Da die Symptomlast bei

ME/CFS im Zeitverlauf deutlichen Schwankungen unterliegen kann, sollten Möglichkeiten für eine Flexibilisierung und eine Reduzierung der angebotenen Maßnahmen gegeben sein. Sensorische Reize (wie z.B. audio-visuelle Stimuli) sollten maximal reduziert werden. Begleitet werden sollten Rehabilitationsangebote von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen zur Symptom- und Schmerzlinderung. Des Weiteren sollte eine Beratung zu Fragen der Sozialversicherung und Hilfsmitteln (Rollstuhl, Gehhilfe, barrierefreie Wohnung) angeboten werden.

5.2 Kontraindizierte Maßnahmen

Fehlende Aufklärung zu den Krankheitsbildern führt im Bereich der Rehabilitation dazu, dass der von PEM dominierte Post-COVID-Symptomkomplex sowie das von PEM dominierte ME/CFS als eigenständige Erkrankung fachlich oftmals falsch eingeordnet werden. Dies führt wiederum dazu, dass die betreffenden Patient*innensubgruppen kontraindizierten Rehabilitationsmaßnahmen zugeführt werden (z.B. körperliche oder kognitive Aktivierung), die in Art und/oder Intensität nicht PEM-konform sind.

Die Verordnung von Maßnahmen zur Rehabilitation, die nicht konform mit Post-Exertioneller Malaise (PEM) sind, erhöht bei den betroffenen Patient*innensubgruppen des Post-COVID-Syndroms sowie bei ME/CFS das Risiko für einen schweren chronischen Verlauf und einer Verschlechterung des Allgemeinzustands bis hin zur Bettlägerigkeit. Maßnahmen zur körperlichen Aktivierung, die auf dem Verständnis einer zugrunde liegenden Dekonditionierung beruhen und einen festgelegten stetigen Anstieg körperlicher Aktivität voraussetzen („Graded Exercise Therapy“ (GET)) oder aktivierende kognitive Verhaltenstherapie („Cognitive Behavioural Therapy“ (CBT)) dürfen daher nicht für die Rehabilitation von ME/CFS herangezogen werden (150).

Eine Rehabilitation dient in der Regel der Wiederherstellung oder Verbesserung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten nach einer Behandlung bzw. schwerer Krankheit sowie der Wiedereingliederung in das Berufsleben (165). Für ME/CFS gibt es jedoch aktuell keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten und übliche Maßnahmen zur Rehabilitation haben das Potential, durch Aktivierung und Überlastung die ME/CFS-Symptomatik und damit die körperlichen und geistigen Fähigkeiten der Erkrankten nachhaltig zu verschlechtern. Beschrieben wird ein oftmals gegenteiliger Effekt der Rehabilitation, bei dem aktivierende Maßnahmen bei ME/CFS-Erkrankten nicht zu einer Wiedereingliederung in das Arbeitsleben führten (166).

Die Patient*innenorganisationen stellen den Bedarf einer wissenschaftlichen Begleitung und Evaluation von Rehabilitationsmaßnahmen fest, die bisher bei den Subgruppen des Post-COVID-Syndroms und bei ME/CFS angewandt werden. Eine Beobachtung der nachhaltigen Wirksamkeit von Maßnahmen zur Rehabilitation sowie eine Meldestelle für Erkrankte sind dabei angezeigt. Hierbei sollte insbesondere ermittelt werden, wie sich eine Rehabilitation auf die mittel- bis langfristige Prognose der von PEM betroffenen Patient*innensubgruppen auswirkt.

Literatur

1. World Health Organization. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID. *Health Systems and Policy Analysis*. Policy Brief 39. 2021; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339629> [Accessed 8 November 2022].
2. Bundesministerium für Gesundheit. Fachgespräch. Long COVID und ME/CFS (Charité, Carmen Scheibenbogen). 2021 August 23. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Fachgespraeche/Scheibenbogen_Long-COVID_und_MECFS.pdf [Accessed 8 November 2022].
3. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L-A, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F et al. Post COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity results from a prospective observational study. *Nature Communications*. 2022; 13(5140). doi: 10.1038/s41467-022-32507-6.
4. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart Failure*. 2021; 9(12): 927–937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002.
5. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(138). doi: org/10.1186/s12967-022-03346-2.
6. Jason LA, Islam MF. A Classification System for Post-Acute Sequelae of SARS CoV-2 Infection. *Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics*. 2022; 3: 38–51. doi: 10.47316/cajmhe.2022.3.104.
7. Bonilla H, Quach T, Tiwari A, Bonilla A, Miglis M, Yang P et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. medRxiv. 2022 August 04. doi: 10.1101/2022.08.03.22278363.
8. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, Sakurada Y, Matsuda Y, Yamamoto K et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina*. 2022; 58(7): 850. doi: 10.3390/medicina58070850.
9. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Daten & Fakten zu ME/CFS. Available from: <https://www.mecfs.de/daten-fakten> [Accessed 22 October 2022].
10. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Frontiers in Medicine*. 2021; 7: 606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824.
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Robledo PA et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Science Reports*. 2022; 12(9950). doi: 10.1038/s41598-022-13495-5.

12. Franco JVA, Garegnani LI, Oltra GV, Metzendorf M-I, Trivisonno LF, Sgarbossa N et al. Short and Long-Term Wellbeing of Children following SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(21): 14392. doi: 10.3390/ijerph192114392.
13. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLOS Medicine*. 2022; 19(11): e1004122. doi: 10.1371/journal.pmed.1004122.
14. Sorg A, Becht S, Jank M, Armann J, von Both U, Hufnagel M et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositivity With Myalgic Encephalomyelitis and/or Chronic Fatigue Syndrome Among Children and Adolescents in Germany. *JAMA Network Open*. 2022; 5(9): e2233454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33454.
15. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; ciab611. doi: 10.1093/cid/ciab611.
16. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nature Medicine*. 2022 November 10. doi: 10.1038/s41591-022-02051-3.
17. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clinical Medicine*. 2021; 21(1): e68–e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
18. Lam MH, Wing Y, Yu MW, Leung C, Ma RCW, Kong APS et al. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(22): 2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384.
19. Hvidberg MF, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0132421. doi: 10.1371/journal.pone.0132421.
20. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome, *Occupational Medicine*. 2005; 55(1): 20–31. doi: 10.1093/occmed/kqi013.
21. Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7. doi: 10.3389/fped.2019.00021.
22. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Neues Interesse für ME/CFS durch Long COVID: Auf was wir für beide Krankheitsbilder aufbauen können. 2021 December 11. Available from: <https://www.mecfs.de/neues-interesse> [Accessed 22 October 2022].
23. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19(6): 102527. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102527.
24. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A et al. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(16): 3675. doi: 10.3390/jcm1016367.

25. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T et al. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(13): 7209. doi: 10.3390/ijms23137209.
26. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Crispim Baiocchi G et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nature Communications*. 2022; 13(1220). doi: 10.1038/s41467-022-28905-5.
27. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms, *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021; 4: 100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
28. Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L et al. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.754667.
29. Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Szewczykowski C, Hoffmanns J, Raith F et al. Possible Impact of functional active GPCR-autoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022; 63(7): 3315–F0124. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2781044>.
30. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, & Immunity*. 2016; 52: 32–39. doi: 10.1016/j.bbi.2015.09.013.
31. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Mauer SM et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Frontiers in Immunology*. 2022 August 22. doi: 10.3389/fimmu.2022.981532.
32. Bynke A, Julin P, Gottfries CG, Heidecke H, Scheibenbogen C, Bergquist J. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients – A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2020; 7: 100107. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100107.
33. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE*. 2021; 16(9): e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016.
34. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022; 7(9): e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362.
35. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*. 2021; 122: 102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683.
36. Renz-Polster H, Tremblay ME, Bienzle D, Fischer JE. The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. *Frontiers in Cellular Neuroscienc*. 2022; 16: 888232. doi: 10.3389/fncel.2022.888232.

37. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Batem L et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sciences Advances*. 2015; 1(1): e1400121. doi: 10.1126/sciadv.1400121.
38. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*. 2022; 23(2): 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
39. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2022; 3(6): 100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
40. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, Ho H, Lu S et al. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022; 9(5): e200003. doi: 10.1212/NXI.000000000000200003.
41. Jeong GU, Lyu J, Kim K, Chung YC, Yoon GY, Lee S et al. SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death. 2022; 10(3): e01091–22. doi: 10.1128/spectrum.01091-22.
42. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022; 185(14): 2452–2468. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008.
43. Kiatkittikul P, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Siripongsatian D, Siripongboonsitti T, Ruckpanich P et al. Abnormality Pattern of F-18 FDG PET Whole Body with Functional MRI Brain in Post-Acute COVID-19. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022; 56: 29–41. doi: 10.1007/s13139-021-00730-6.
44. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez-Santana C et al. Persistent Auto-immune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 225(12): 2155–2162. doi: 10.1093/infdis/jiac017.
45. Song W, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. 2021; 9(5): 533–544. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.
46. Frere JJ, Serafini RA, Pryce KD, Zazhytska M, Oishi K, Golyner I et al. SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations post recovery. *Science Translational Medicine*. 2022 June 7. doi: 10.1126/scitranslmed.abq3059.
47. Jonsjö MA, Olsson GL, Wicksell RK, Alving K, Holmström L, Andreasson A. The role of low-grade inflammation in ME/CFS (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) – associations with symptoms. *Psychoneuro-endocrinology*. 2020; 113: 104578. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104578.
48. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L-A, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F et al. Post COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity results from a prospective observational study. *Nature Communications*. 2022. 13(5104). doi: 10.1038/s41467-022-32507-6.

49. Paul BD, Lemle MD, Komaroff AL, Snyder SH. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PNAS*. 2022; 118(34): e2024358118. doi: 10.1073/pnas.2024358118.
50. Zhou Y, Xu J, Hou Y, Leverenz JB, Kallianpur A, Mehra R et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimer Research & Therapy*. 2021; 13(110). doi: 10.1186/s13195-021-00850-3.
51. Tate W, Walker M, Sweetman E, Helliwell A, Peppercorn K, Edgar C et al. Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in ME/CFS and Long COVID to Sustain Disease and Promote Relapses. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13(877772). doi: 10.3389/fneur.2022.877772.
52. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014; 55(6): 945–50. doi: 10.2967/jnumed.113.131045.
53. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging and Behavior*. 2020; 14(2): 562–572. doi: 10.1007/s11682-018-0029-4.
54. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of Long COVID. *Neuron*. 2022; 110(21). doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.006.
55. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020; 7(3): 1064–1071. doi:10.1002/ehf2.12633.
56. Flaskamp L, Roubal C, Uddin S, Sotzny F, Kedor C, Bauer S et al. Serum of Post-COVID-19 Syndrome Patients with or without ME/CFS Differentially Affects Endothelial Cell Function In Vitro. *Cells*. 2022; 11(15): 2376. doi: 10.3390/cells11152376.
57. Chioh FWJ, Fong SW, Young BE, Wu K, Siau A, Krishnan S et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *eLife*. 2021; 10: e64909. doi: 10.7554/eLife.64909.
58. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(138). doi: org/10.1186/s12967-022-03346-2.
59. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K et al. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nature Neuroscience*. 2021; 24: 1522–1533. doi: 10.1038/s41593-021-00926-1.
60. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 20(172). doi: 10.1186/s12933-021-01359-7.
61. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochemical Journal*. 2022; 479(4): 537–559. doi: 10.1042/BCJ20220016.

62. Fan BE, Wong SW, Sum CLL, Lim GH, Leung BP, Tan CW et al. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(7): 915–923. doi: 10.1002/ajh.26575.
63. Nunes M, Kruger A, Proal A, Kell DB, Pretorius E. The occurrence of hyperactivated platelets and fibrinoid microclots in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Research Square*. 2022 June 22. doi: 10.21203/rs.3.rs-1727226/v2.
64. Kruger A, Vlok M, Turner S, Venter C, Jacobus Laubscher G, Kell DB et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system. *Cardiovascular Diabetology*. 2022; 21(190). doi: 10.1186/s12933-022-01623-4.
65. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Hermann M, Guck J et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophysical Journal*. 2021; 120(14): 2838–2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
66. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Abugherir A, Do JK et al. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019; 71(1): 113–116. doi: 10.3233/CH-180469.
67. Mukherjee TM, Smith K, Maros K. Abnormal red-blood-cell morphology in myalgic encephalomyelitis. *The Lancet*. 1987; 330(8554): 328–329. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90909-3.
68. Simpson LO, Herbison GP. The Results from Red Cell Shape Analyses of Blood Samples From Members of Myalgic Encephalomyelitis Organisations in Four Countries. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1997; 12(4): 221–226. Available from: https://isom.ca/wp-content/uploads/2020/01/JOM_1997_12_4_05_The_Results_from_Red_Cell_Shape_Analyses_of_Blood-.pdf.
69. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Orthostatic Symptoms and Reductions in Cerebral Blood Flow in Long-Haul COVID-19 Patients: Similarities with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Medicina*. 2022; 58(1): 28. doi: 10.3390/medicina58010028.
70. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, Faria-Urbina M, Felsenstein D, Oaklander AL et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest Journal*. 2021; 160(2): 642–651. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.082.
71. Van Campen CLMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2020; 5: 50–58. doi: 10.1016/j.cnp.2020.01.003.
72. Petter E, Scheibenbogen C, Linz P, Stehning C, Wirth K, Kuehne T et al. Muscle sodium content in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(580). doi: 10.1186/s12967-022-03616-z.
73. Littlefield KM, Watson RO, Schneider JM, Neff CP, Yamada E, Zhang M et al. SARS-CoV-2-specific T cells associate with inflammation and reduced lung function in pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens*. 2022; 18(5): e1010359. doi: 10.1371/journal.ppat.1010359.

74. Vijayakumar B, Boustani K, Ogger PP, Papadaki A, Tonkin J, Orton CM et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity*. 2022; 55(3): 542–556. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.017.
75. Matheson AM, McIntosh MJ, Kooner HK, Lee J, Desaigouard V, Bier E. Persistent 129Xe MRI Pulmonary and CT Vascular Abnormalities in Symptomatic Individuals with Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Radiology*. 2022 June 28. doi: 10.1148/radiol.220492.
76. Kooner HK, McIntosh MJ, Matheson AM, Venegas C, Radadia N, Ho T et al. 129Xe MRI ventilation defects in ever-hospitalised and never-hospitalised people with post-acute COVID-19 syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2022; 9: e001235. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001235.
77. Grist JT, Chen M, Collier GJ, Raman B, Abueid G, McIntyre A et al. Hyperpolarized 129Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Patients 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *Radiology*. 2021; 301(1): 353–360. doi: 10.1148/radiol.2021210033.
78. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, Lee AI, Yu VL, Shallow MK et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021; 6(14): e148476. doi: org/10.1172/jci.insight.148476.
79. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. *Medicina*. 2022; 58(3): 419. doi: 10.3390/medicina58030419.
80. Jamal SM, Landers D, Hollenberg S, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J et al. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79(23): 2325–2330. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.357.
81. Natelson BH, Lin JMS, Blate M, Khan S, Chen Y, Unger ER. Physiological assessment of orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(95). doi: 10.1186/s12967-022-03289-8.
82. Jamal SM, Landers D, Hollenberg S, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J et al. Neurocardiogenic Syncope during Head-up Tilt Table (HUTT) Testing in Patients with Post-Acute Sequela of Covid-19 (PASC): A Prospective Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79(9_Supplement): 2115. doi: 10.1016/S0735-1097%2822%2903106-0.
83. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Oskan A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022; 63: 715–721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.
84. Ormiston CK, Świątkiewicz BSI, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rythm Journal*. 2022 July 15. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.014.
85. Miglis MG, Larsen N, Muppidi S. Inappropriate sinus tachycardia in long-COVID and other updates on recent autonomic research. *Clinical Autonomic Research*. 2022; 32: 91–94. doi: 10.1007/s10286-022-00854-5.
86. Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM, Abdelnaser MG, Ali ST, Makhlof NA. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia inpatients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2022; 9(6): 778–785. doi: 10.1002/acn3.51557.

87. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2022; 22(2): 70–76. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004.
88. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021; 11(14042). doi: 10.1038/s41598-021-93546-5.
89. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Munoz J. Patterns of orthostatic intolerance: the orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *The Journal of Pediatrics*. 1999; 135(2): 218–225. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70025-9.
90. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1999; 75(2–3): 192–201. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00177-5.
91. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Low Sensitivity of Abbreviated Tilt Table Testing for Diagnosing Postural Tachycardia Syndrome in Adults With ME/CFS. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6. doi: 10.3389/fped.2018.00349.
92. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022; 9(3): e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146.
93. Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle & Nerve*. 2022; 65(4): 440–443. doi: 10.1002/mus.27458.
94. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Frontiers in Immunology*. 2022; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021.
95. Tejerina F, Catalan P, Rodriguez-Grande C, Adan J, Rodriguez-Gonzales C, Munoz P et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2022; 22(211). doi: 10.1186/s12879-022-07153-4.
96. Dias de Melo G, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*. 2021; 13(596). doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396.
97. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022; 163(2): 495–506. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.
98. De Michele M, d’Amati G, Leopizzi M, Iacobucci M, Berto I, Lorenzano S et al. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022; 15(108). doi: 10.1186/s13045-022-01329-w.
99. Vestad B, Ueland T, Vigeland Lerum T, Borresdatter Dahl T, Holm K, Barrat-Due A et al. Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations. *Journal of Internal Medicine*. 2022; 291(6): 801–812. doi: 10.1111/joim.13458.

100. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GCY, Ng SSS et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022; 71: 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
101. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2021; 19(5): 679–688. doi: 10.1016/j.gpb.2021.09.004.
102. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Target Therapy*. 2022; 7(143). doi: 10.1038/s41392-022-00986-0.
103. Triana S, Metz-Zumaran C, Ramirez C, Kee C, Doldan P, Shahraz M et al. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. *Molecular Systems Biology*. 2021; 17: e10232. doi: 10.15252/msb.202110232.
104. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi K et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185(5): 881–895. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
105. König RS, Albrich WC, Kahlert CR, Bahr LS, Löber U, Vernazza P et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Frontiers in Immunology*. 2022; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.628741.
106. Newberry F, Hsieh SY, Wileman T, Carding SR. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?. *Clinical Science (London)*. 2018; 132(5): 523–542. doi: 10.1042/CS20171330.
107. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*. 2022; 42: 1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.
108. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021; 10(6): 763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
109. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Scientific Reports*. 2021; 11: 10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y.
110. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022; 28: 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
111. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK et al. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *ImmunoHorizons*. 2020; 4(4): 201–215. doi: 10.4049/immunoHorizons.2000006.
112. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R, Garcia N, Zabaleta A. Epstein-Barr Virus and the Origin of Myalgic Encephalomyelitis or Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.656797.

113. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T et al. European Network on ME/CFS (EURO-MENE). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y.
114. Pliss A, Kuzmin AN, Prasad PN, Mahajan SD. Mitochondrial Dysfunction: A Prelude to Neuropathogenesis of SARS-CoV-2. *ASC Chemical Neuroscience*. 2022; 13(3): 308–312. doi: 10.1021/acschemneuro.1c00675.
115. Díaz-Resendiz KJG, Benitez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, Toledo-Ibarra GA, Ortiz-Lazareno PC. Loss of mitochondrial membrane potential in leucocytes as post-COVID-19 sequelae. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022; 112(1): 23–29. doi: 10.1002/JLB.3MAO322-279RRR.
116. Clough E, Inigo J, Chandra D, Chaves L, Reynolds JL, Aalinkeel R et al. Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia: Implications for Neuro-COVID. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2021; 16: 770–784. doi: 10.1007/s11481-021-10015-6.
117. Peluso MJ, Deeks SG, Mustapic M, Kapogiannis D, Henrich TJ, Lu S. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Proteins in Neural-Derived Exosomes of COVID-19. *Annals of Neurology*. 2022; 91(6): 772–781. doi: 10.1002/ana.26350.
118. Jahanbani F, Maynard RD, Sing JC, Jahanbani S, Perrino JJ, Spacek DV et al. Phenotypic characteristics of peripheral immune cells of Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome via transmission electron microscopy: A pilot study. *PLoS ONE*. 2022; 17(8): e0272703. doi: 10.1371/journal.pone.0272703.
119. De Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022; 205(1): 126–129. doi: 10.1164/rccm.202108-1903LE.
120. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016; 1(21): e89376. doi: 10.1172/jci.insight.89376.
121. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19(1): 162. doi: 10.1186/s12967-021-02833-2.
122. Schieffer E, Schieffer B. The Race for ACE: Targeting Angiotensin-Converting Enzymes (ACE) in SARS-CoV-2 Infection. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2022; 2549063. doi: 10.1155/2022/2549063.
123. Malato J, Sotzny F, Bauer S, Freitag H, Fonseca A, Grabowska AD et al. The SARS-CoV-2 receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A meta-analysis of public DNA methylation and gene expression data. *Heliyon*. 2021; 7(8): e07665. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07665.
124. Yu-Si L, Lei L, Wei L, Yan C, Guo-Feng W, Fang C et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Frontiers in Genetics*. 2022; 13. doi: 10.3389/fgene.2022.931562.
125. Patel SK, Juno JA, Lee WS, Wragg KM, Hogarth PM, Kent SJ et al. Plasma ACE2 activity is persistently elevated following SARS-CoV-2 infection: implications for COVID-19 pathogenesis and consequences. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2003730. doi: 10.1183/13993003.03730-2020.

126. Hirunpattarasilp C, James G, Kwanthongdee J, Freitas F, Huo J, Sethi H et al. SARS-CoV-2 triggers pericyte-mediated cerebral capillary constriction. *Brain*. 2022; awac272. doi: 10.1093/brain/awac272.
127. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research*. 2021; 128: 1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
128. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022; 27(9): 2903. doi: 10.3390/molecules27092903.
129. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Charité Fatigue Centrum. NKSJ Post-COVID-Syndrom und ME/CFS. Available from: https://cfc.charite.de/klinische_studien/nksj/ [Accessed 10. Dezember 2022].
130. Uniklinikum Erlangen. Augenklinik. AG Long Covid & ME/CFS. Available from: <https://www.augenklinik.uk-erlangen.de/forschung/ag-long-covid-me/cfs> [Accessed 10 November 2022].
131. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Komplikation nach Infektionskrankheiten: Was steckt hinter ME/CFS? Pressemitteilung. 26.08.2022. Available from: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/komplikation_nach_infektionskrankheiten_was_steckt_hinter_mecfs [Accessed 10 November 2022].
132. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021 October 6. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [Accessed 2 November 2022].
133. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom (EUROMENE). Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina*. 2021; 57(5): 510. doi: 10.3390/medicina57050510.
134. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Kanadische Kriterien für die Diagnose CFS/ME. Available from: https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/Kanadische_Kriterien_mitAuswertung.pdf [Accessed 10 October 2022].
135. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19(1): 1–2. doi: 10.1186/s12967-021-02774-w.
136. Abed H, Ball PA, Wang LX. Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome: A brief review. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2021; 9(1): 61–67. doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.0006.
137. Hohberger B, Ganslmayer M, Lucio M, Kruse F, Hoffmanns J, Moritz M et al. Retinal Microcirculation as a Correlate of a Systemic Capillary Impairment After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.676554.
138. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, Bartsch A, Skornia A, Hoffmanns J et al. Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22): 13683. doi: 10.3390/ijms232213683.
139. Nationales Pandemie Kohorten Netz (NAPKON). Available from: <https://napkon.de> [Accessed 22 October 2022].

140. Bundesgesundheitsministerium. Aufbau eines multizentrischen, altersübergreifenden, klinischen ME/CFS-Registers (MECFS-R) sowie einer multizentrischen, altersübergreifenden ME/CFS-Biobank (MECFS-Bio) mit Auswertung der epidemiologischen, klinischen Versorgungsdaten aus dem MECFS-R. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs.html> [Accessed 22 October 2022].
141. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Böing S, Brinkmann F et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. AWMF. 2022 August 17. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/O20-O27> [Accessed 22 October 2022].
142. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Die Innere Medizin*. 2022; 63: 830–839. doi: 10.1007/s00108-022-01369-x.
143. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Belastungsintoleranz (PEM) Kriterien für die Diagnose CFS/ME. Available from: https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/PEM_DSQ.pdf [Accessed 10 November 2022].
144. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The Prevalence, Severity, and Impact of Post-COVID Persistent Fatigue, Post-Exertional Malaise, and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of General Internal Medicine*. 2022 November 10. doi: 10.1007/s11606-022-07882-x.
145. Long COVID Deutschland. Post-COVID-19-Ambulanzen. Available from: <https://www.longcoviddeutschland.org/ambulanzen> [Accessed 10 November 2022].
146. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 5(121). doi: 10.3389/fped.2017.00121.
147. Jason LA, Porter N, Shelleby E, Bell DS, Lapp CW, Rowe K et al. A Case Definition for Children with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. 2008; 1: 53–57. doi: 10.4137/CMPed.S978.
148. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina*. 2021; 57(5): 510. doi: 10.3390/medicina57050510.
149. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID 19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. 2020 December 18. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Accessed 12 October 2022].
150. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Royal College of General Physicians. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE guideline [NG206]. 2021 October 29. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206> [Accessed 12 October 2022].

151. Froehlich L, Hattesoil DBR, Cotler J, Jason LA, Scheibenbogen C, Behrends U. Causal attributions and perceived stigma for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Health Psychology*. 2021 July 9. doi: 10.1177/135910532110276311.
152. Stengel S, Hoffmann M, Koetsenruijter J, Peters-Klimm F, Wensing M, Merle U et al. Versorgungsbedarfe zu Long-COVID aus Sicht von Betroffenen und Hausärzt*innen – eine Mixed-Methods-Studie aus Baden-Württemberg. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2022 June 15. doi: 10.1016/j.zefq.2022.02.005.
153. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Post-Exertional Malaise. Available from: <https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pem> [Accessed 24 November 2022].
154. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Pacing. Available from: <https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pacing> [Accessed 18 November 2022].
155. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland. ME I CFS und Long COVID erklärt. Was ist Post-Exertionelle Malaise (PEM)? Available from: https://www.youtube.com/watch?v=8v1-4_27V-Q [Accessed 10 December 2022].
156. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland. ME I CFS und Long COVID erklärt. Was ist Pacing? Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=a6LS4afZSg8> [Accessed 10 December 2022].
157. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Living Guideline. 15 September 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2> [Accessed 12 November 2022].
158. Brown DA, O'Brien KK. Conceptualising Long COVID as an episodic health condition. *BMJ Global Health*. 2021; 6: e007004. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007004.
159. Platz T, Abel U, Berghem S, Berlit P, Dewey S, Dohle C et al. SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation ("Living Guideline"). AWMF. 2022 November 1. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/O80-008> [Accessed 23 November 2022].
160. Wright J, Astill SL, Sivan M. The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(9): 5093. doi: 10.3390/ijerph19095093.
161. DeMars J, Brown DA, Angelidis I, Jones F, McGuire F, O'Brien KK et al. What is Safe Long COVID Rehabilitation? *Journal of Occupational Rehabilitation*. 31 October 2022. doi: 10.1007/s10926-022-10075-2.
162. Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed SN, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Physical Therapy*. 2022; 102(4). doi: 10.1093/ptj/pzac005.
163. Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: National Academies Press. 2015; PMID: 25695122.

164. Charité – Universitätsmedizin Berlin. CFS_CARE - Versorgungsmodell für Patientinnen und Patienten mit Chronischem Fatigue Syndrom (ME/CFS). Available from: https://cfc.charite.de/klinische_studien/cfs_care/ [Accessed 18 November 2022].
165. Negrini S, Selb M, Kiekens C, Todhunter-Brown A, Arienti Chiara, Stucki G et al. Rehabilitation Definition for Research Purposes: A Global Stakeholders' Initiative by Cochrane Rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2022; 101(7): 100–107. doi: 10.1097/PHM.0000000000002031.
166. Vink M, Vink-Niese F. Work Rehabilitation and Medical Retirement for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. A Review and Appraisal of Diagnostic Strategies. *Diagnostics*. 2019; 9(4): 124. doi: 10.3390/diagnostics9040124.

Verfasst von:

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

→ info@dg.mecfs.de
→ www.mecfs.de

Long COVID Deutschland

→ info@longcoviddeutschland.org
→ www.longcoviddeutschland.org

Unterstützt von:

Fatigatio e.V. – Bundesverband ME/CFS

Seit 1993 unterstützt der Fatigatio e.V. ehrenamtlich als größte ME/CFS-Patientenorganisation über 2200 Mitglieder im deutschsprachigen Raum. Selbsthilfearbeit, der Einsatz für Versorgung, Forschung und Aufklärung sowie ein starkes internationales Netzwerk bilden die Basis des Bundesverbandes ME/CFS.

→ info@fatigo.de
→ www.fatigatio.de

Lost Voices Stiftung

Die Lost Voices Stiftung vertritt die Interessen von ME/CFS-Betroffenen in Deutschland. Mit einem Stipendienprogramm leistet sie einen wichtigen Beitrag für die andauernde unterfinanzierte Forschung zu ME/CFS in Deutschland.

→ info@lost-voices-stiftung.org
→ www.lost-voices-stiftung.org

POTS und andere Dysautonomien e.V.

POTS und andere Dysautonomien e.V. hat 2017 die Arbeit mit der Unterstützung seines medizinischen Beirats aufgenommen, um über Dysautonomien, insbesondere POTS (Posturales Tachykardiesyndrom), zu informieren und Betroffene, unabhängig von der Ursache, zu begleiten, zu fördern und ihre Situation zu verbessern.

→ hello@pots-dysautonomia.net
→ www.pots-dysautonomia.net

ME/CFS Research Foundation

Die ME/CFS Research Foundation gGmbH wurde 2022 gegründet, um den Auf- und Ausbau von biomedizinischer Diagnostik- und Therapieforschung zu ME/CFS anzustoßen und durch private Fördermittel zu finanzieren. Im Fokus der Stiftung liegt die Förderung von Grundlagen- und Therapie-/Medikamentenforschung.

→ contact@mecfs-research.org
→ www.mecfs-research.org

Impressum

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

Bornstr. 10, 20146 Hamburg
Sitz: Hamburg

Registereintragung:
Amtsgericht Hamburg, VR 22914

info@dg.mecfs.de
www.mecfs.de

Long COVID Deutschland

info@longcoviddeutschland.org
www.longcoviddeutschland.org