Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Post COVID Syndrom – Klinik und Pathophysiologie

Prof. Dr. Berthold Hocher

IMD Berlin

Department of Medicine (Nephrology/Endocrinology/Rheumatology), University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg

Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China

IMD Labor Berlin

Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- **Post COVID-19 - Pathophysiologie**
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

IMD Labor Berlin

Klinische Verlauf von COVID-19

- Die meisten Menschen mit COVID-19 haben leichte Symptome oder eine mittelschwere Erkrankung
- Etwa 10–15 % der Fälle entwickeln sich zu einer schweren Erkrankung und etwa 5 % werden kritisch krank
- Typischerweise erholen sich Menschen nach 2 bis 6 Wochen von COVID-19

Aber, viele Patienten haben langfristig Beschwerden

IMD Labor Berlin

COVID-19 Nomenklatur

- Cave: viele Definitionen

akute COVID-19
Symptome für bis zu 4 Wochen

fortwährend symptomatische COVID-19
Symptome bestehen 4 bis 12Wochen

post-COVID-19-Syndrom
Symptome bestehen länger als 12 Wch. (nicht erklärbar durch andere Diagnosen)

SARS-CoV-2-Infektion | 4 Wochen | 8 Wochen | 12 Wochen

long-COVID
neue Symptome kommen hinzu oder bestehen länger als 4 Wochen

IMD Labor Berlin

Post COVID-19 / Long-COVID-19 /

Symptome

Es gibt kein einzelnes Symptom oder Kombinationen von Symptomen, die ein Post Covid-Syndrom beweisen

AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. Stand 17.08.2022

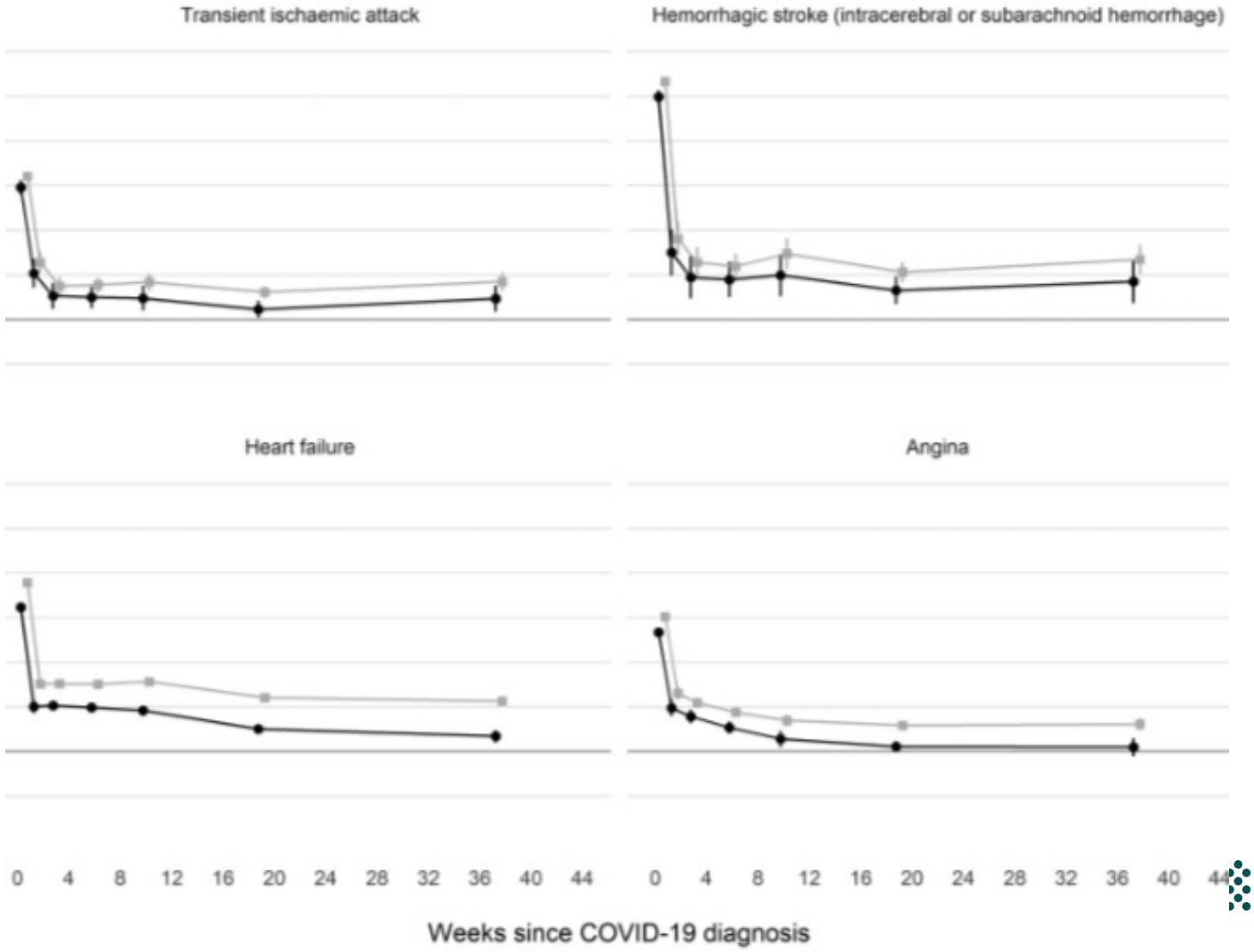
IMD Labor Berlin

Circulation
Volume 146, Issue 12, 20 September 2022; Pages 892-906
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales

HR (95%CI)

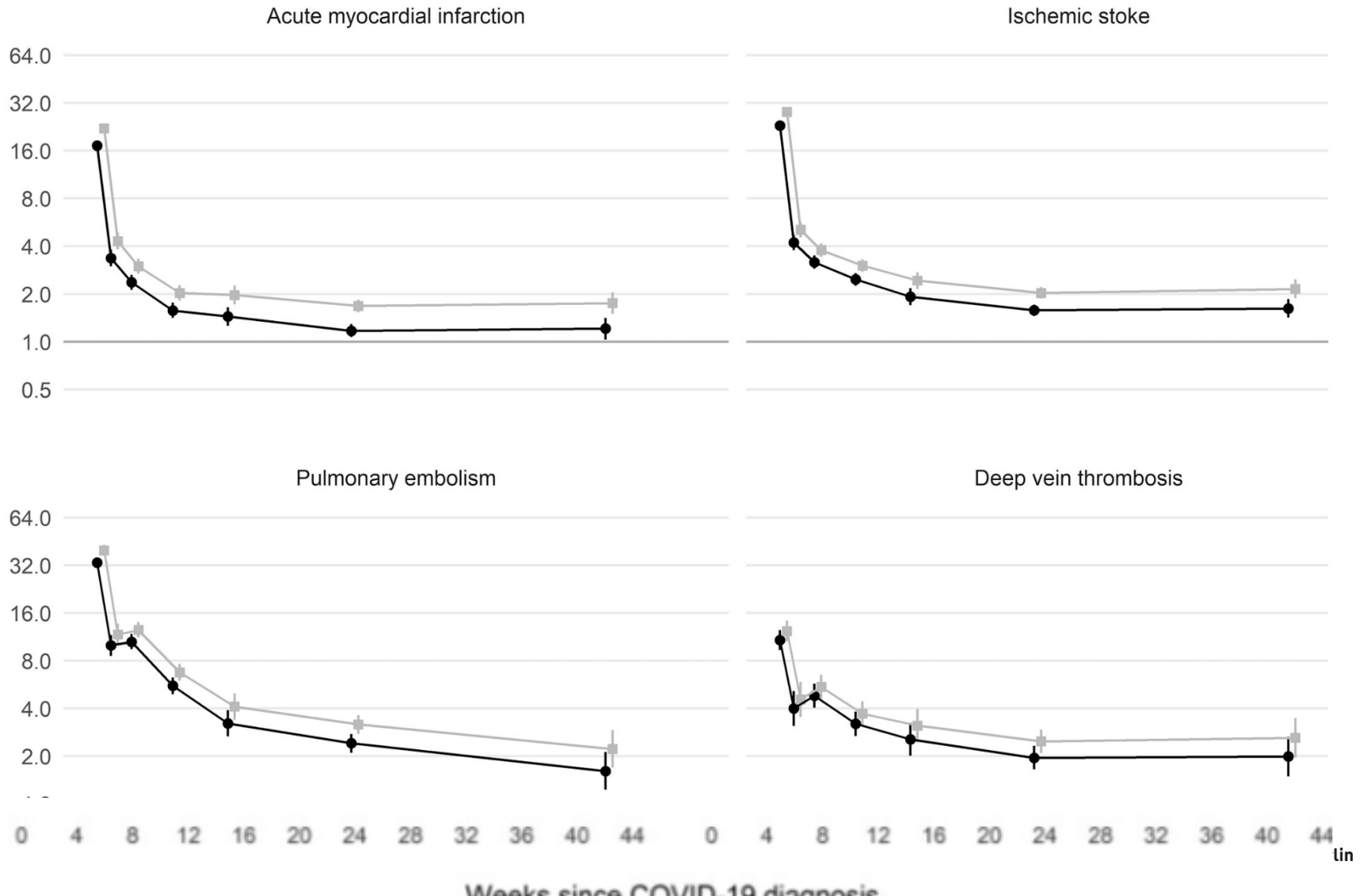


IMD Labor Berlin

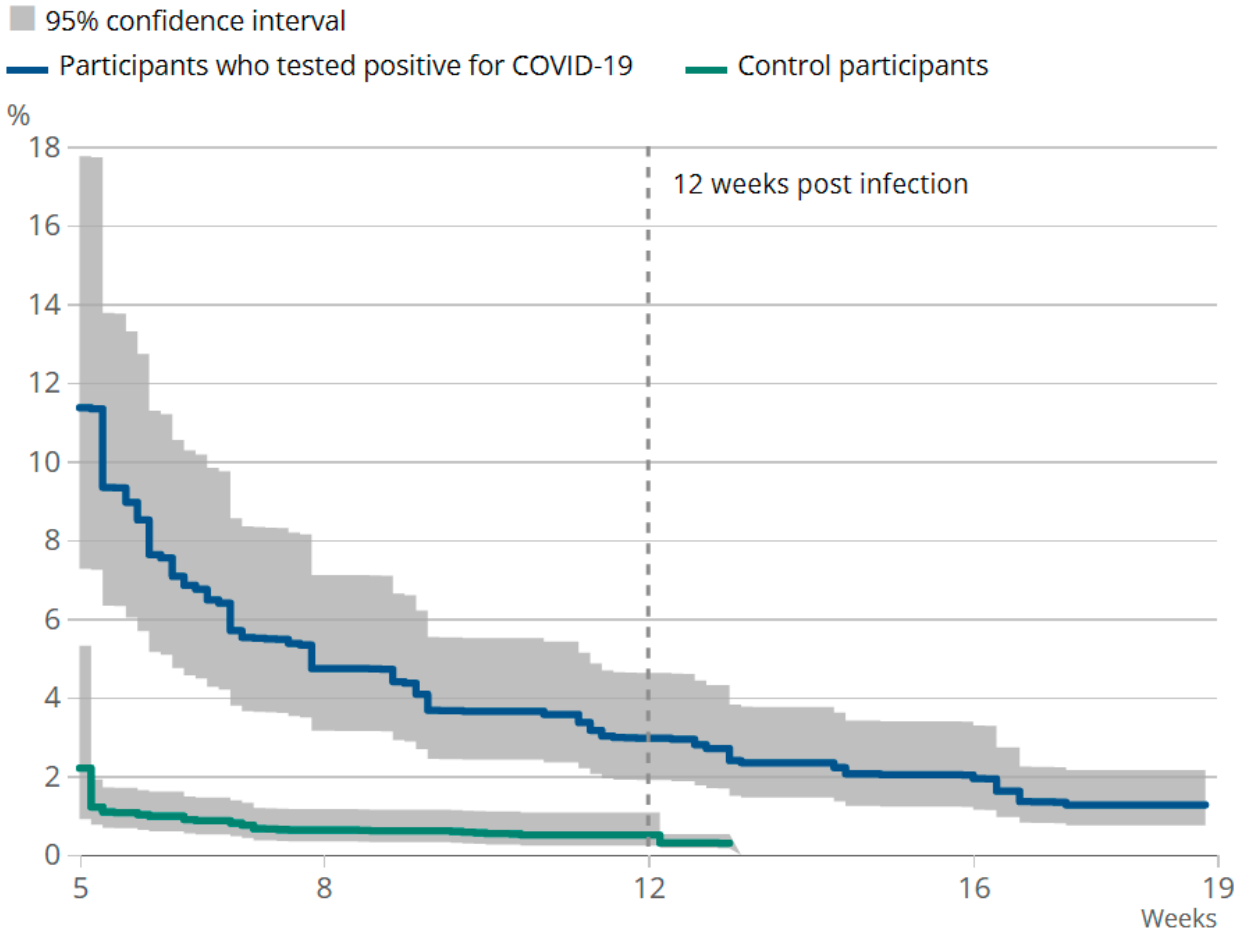
Circulation
Volume 146, Issue 12, 20 September 2022; Pages 892-906
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales



UK Coronavirus Infection Survey - April 2020 –August 2021

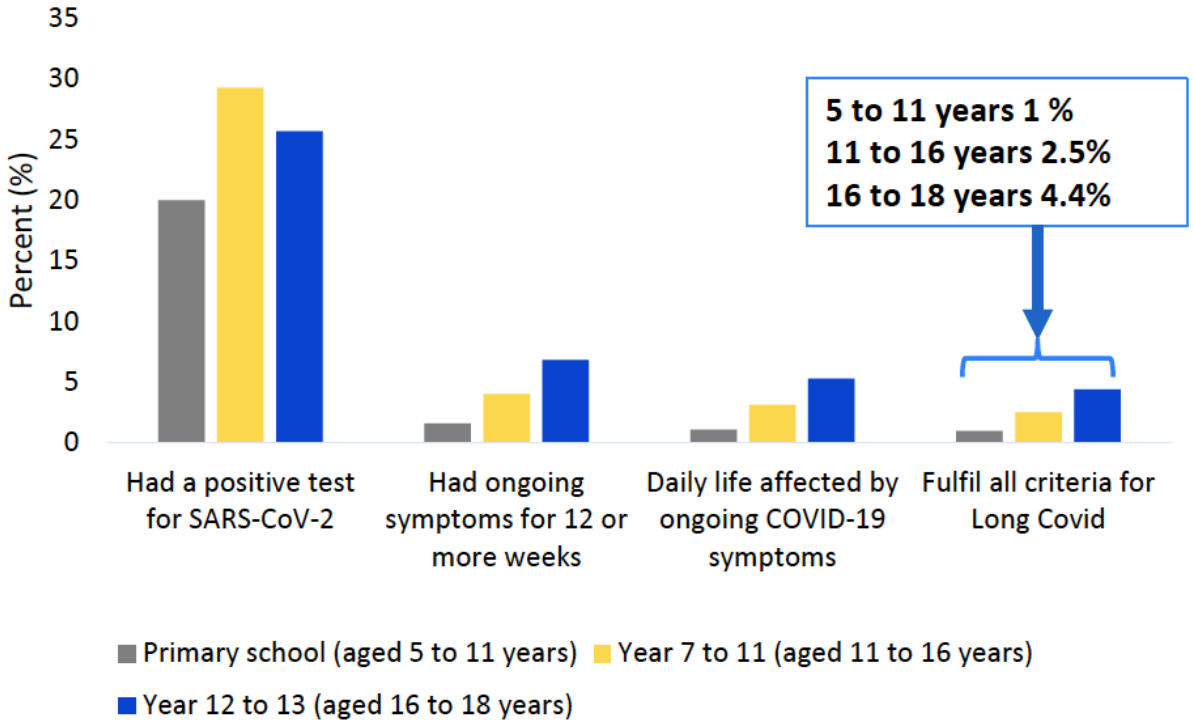


Source: Office for National Statistics - Coronavirus Infection Survey

IMD Labor Berlin

Non-hospitalized children also experience post-COVID conditions

- Survey of school age children and parents in the UK (n = 4,530)
  - Weighted to ages 5 - 18 years, UK population
- Occurrence higher among adolescents 16-18 years



COVID-19 Schools Infection Survey, England - Office for National Statistics, accessed March 2022

IMD Labor Berlin

Wer bekommt ein Post COVID Syndrom?

„Post-COVID-Syndrom“ kann auftreten bei

Patienten mit einer

- **schweren**
- **leichten**
- **oder asymptomatischen**

akuten SARS CoV-2 Infektion.

Patienten auch ohne initialen PCR SARS CoV-2 Nachweis
-> hier insbesonders zelluläre Immun-Antwort prüfen

IMD Labor Berlin

Wer bekommt ein Post COVID Syndrom?

Risikofaktoren:

- Alter
- Übergewicht/Obesity
- weibliches Geschlecht
- Asthma
- Patienten mit schwerem initialen Verlauf
- Vorbestehende neuro-psychatrische Erkrankungen

JAMA Netw. Open 4, e2128568–e2128568 (2021)
Sci. Rep. 11, 13153 (2021).).

IMD Labor Berlin

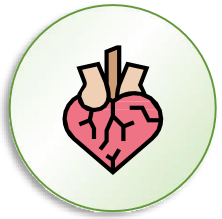
Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- ***Post COVID-19 - Pathophysiologie***
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

IMD Labor Berlin

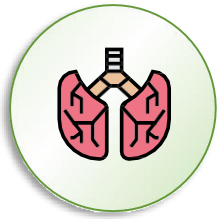
Akute COVID-19 Erkrankung und Langzeit-Schäden

Langzeit-/Spätfolgen von akuten Organ-Maifestationen einer akuten SARS CoV-2 Infektion



CARDIOVASCULAR

COVID-Myokarditis



RESPIRATORY

Lungen-Fibrose

DERMATOLOGIC

Hautausschlag

NEUROLOGIC

Geschmacks- und Geruchsverlust

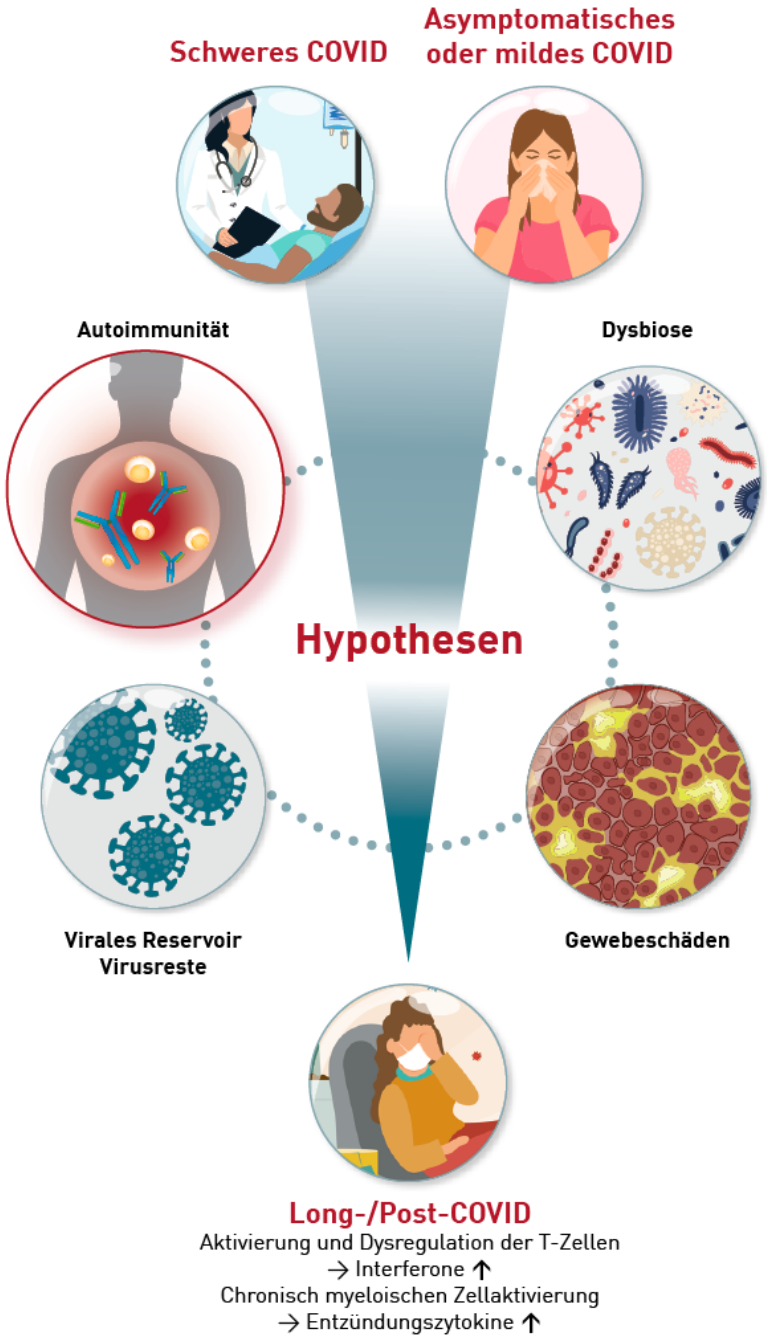
PSYCHIATRIC

Depression, Angst, und Stimmungs-Störungen

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html
https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932656-8

IMD Labor Berlin

Pathophysiologie von post COVID-19



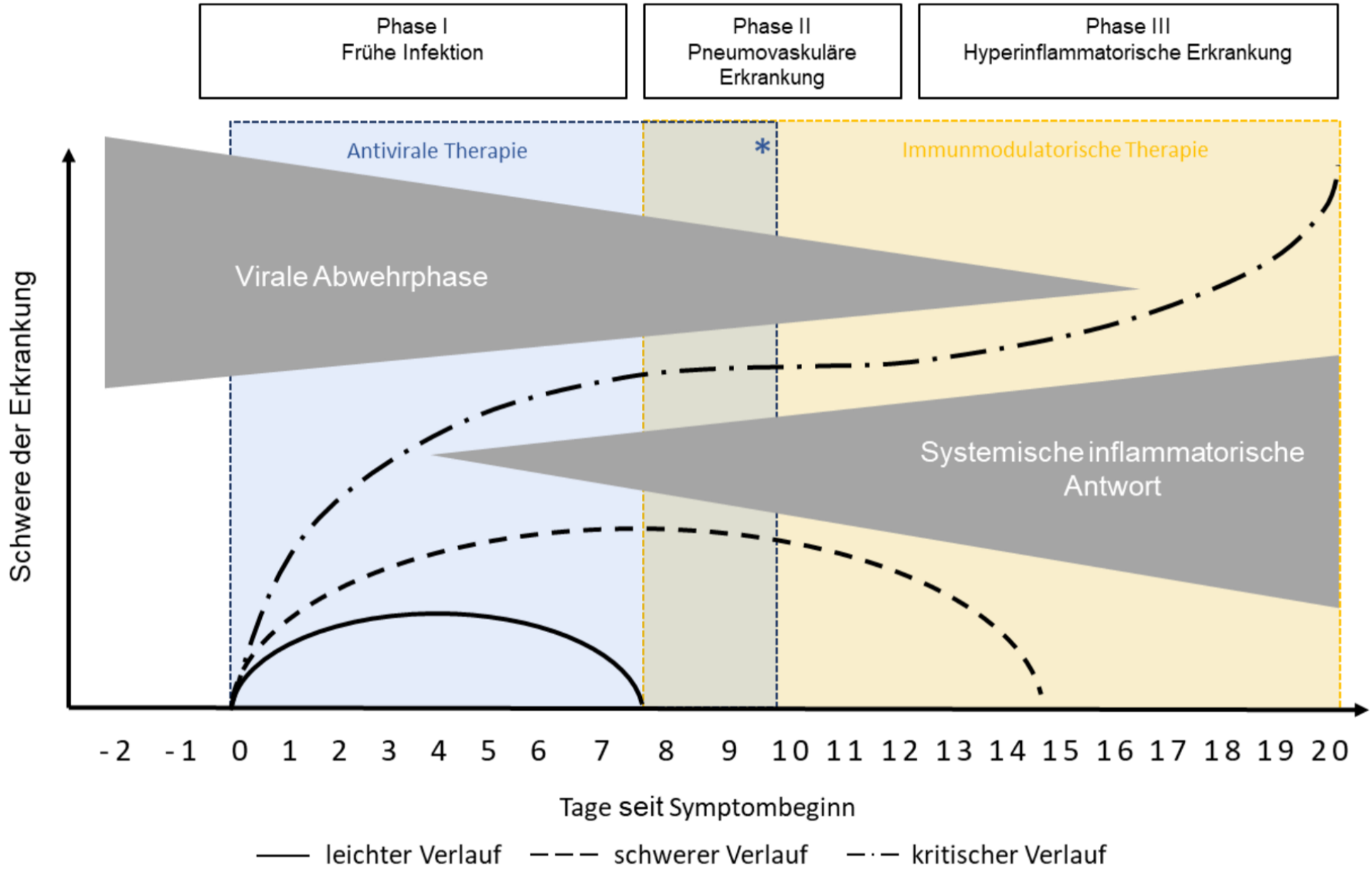
a. Die Auslösung von Autoimmunität nach einer akuten Virusinfektion.

b. persistierende SARS-CoV-2-Viren oder virale Antigene und RNA in Geweben, die eine chronische Entzündung auslösen

c. eine Dysbiose des Mikrobioms oder Viroms

d. Micro/Macro-Thrombosen -> nicht reparierte Gewebeschäden/

Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. ***Science***. 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108

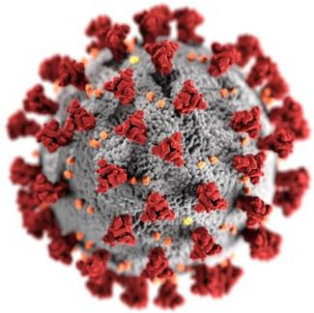


Quelle: RKI, Berlin, 2022

IMD Labor Berlin

COVID-19 proentzündliches Milieu beeinflusst die Zellkommunikation

COVID-19 assoziierte akute Hyperinflammation



TNF-α
IL-1
INF-g
IL-6

Präsentation von Antigenen; MHC

Gewebsschäden / Zelltod

Ko-stimulatorische Faktoren

Immunzellaktivierung

IMD Labor Berlin

nature biotechnology

ARTICLES

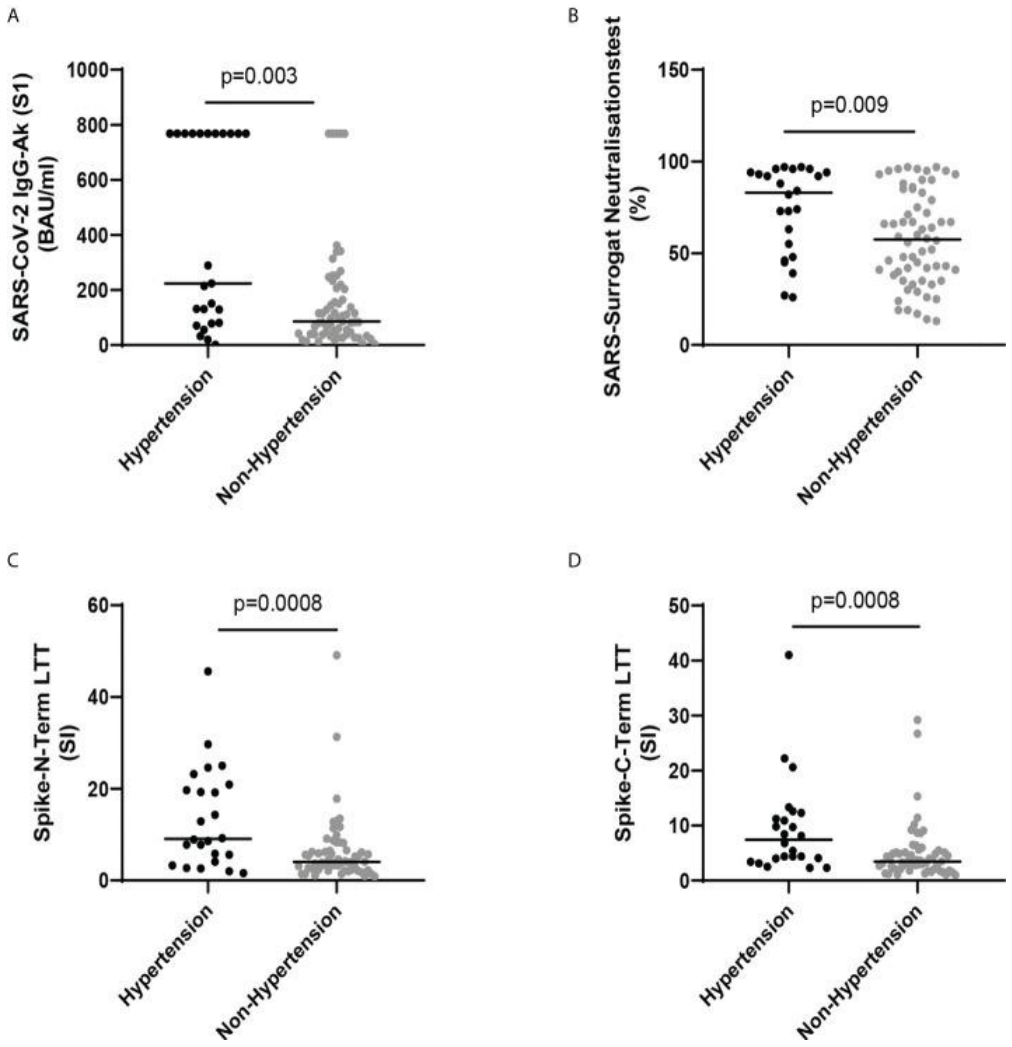
https://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1

Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19

Saskia Trump[1,17], Soeren Lukassen[2,17], Markus S. Anker[3,4,5,6,17], Robert Lorenz Chua[2,17], Johannes Liebig[2,17], Loreen Thürmann[1,17], Victor Max Corman[7,17], Marco Binder[8,17], Jennifer Loske[1], Christina Klasa[9], Teresa Krieger[2], Bianca P. Hennig[2], Marey Messingschlager[1], Fabian Pott[7,10], Julia Kazmierski[7,10], Sven Twardziok[2], Jan Philipp Albrecht[2], Jürgen Eils[2], Sara Hadzibegovic[3,4,5,6], Alessia Lena[3,4,5,6], Bettina Heidecker[3], Thore Bürgel[2], Jakob Steinfeldt[3], Christine Goffinet[7,10], Florian Kurth[11,12], Martin Witzenrath[11], Maria Theresa Völker[13], Sarah Dorothea Müller[13], Uwe Gerd Liebert[14], Naveed Ishaque[2], Lars Kaderali[9], Leif-Erik Sander[11], Christian Drosten[7], Sven Laudi[13,18] ✉, Roland Eils[2,15,16,18] ✉, Christian Conrad[2,18] ✉, Ulf Landmesser[3,18] ✉ and Irina Lehmann[1,15,18] ✉

In coronavirus disease 2019 (COVID-19), hypertension and cardiovascular diseases are major risk factors for critical disease progression. However, the underlying causes and the effects of the main anti-hypertensive therapies—angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs)—remain unclear. Combining clinical data ($n = 144$) and single-cell sequencing data of airway samples ($n = 48$) with in vitro experiments, we observed a distinct inflammatory predisposition of immune cells in patients with hypertension that correlated with critical COVID-19 progression. ACEI treatment was associated with dampened COVID-19-related hyperinflammation and with increased cell intrinsic antiviral responses, whereas ARB treatment related to enhanced epithelial–immune cell interactions. Macrophages and neutrophils of patients with hypertension, in particular under ARB treatment, exhibited higher expression of the pro-inflammatory cytokines *CCL3* and *CCL4* and the chemokine receptor *CCR1*. Although the limited size of our cohort does not allow us to establish clinical efficacy, our data suggest that the clinical benefits of ACEI treatment in patients with COVID-19 who have hypertension warrant further investigation.

Chu C, Schönbrunn A, Klemm K, von Baehr V, Krämer BK, Elitok S, Hocher B. Impact of hypertension on long-term humoral and cellular response to SARS-CoV-2 infection. Front Immunol. 2022 Sep 2;13:915001. doi: 10.3389/fimmu.2022.915001



Verstärkte humorale und zelluläre Immunantwort in Hypertonikern

IMD Labor Berlin

Ein perfektes Immunsystem beherrscht:

Angriff

d.h. die Fähigkeit pathogene Erreger oder Tumorzellen **effektiv und schnell zu eliminieren.**

und

Toleranz

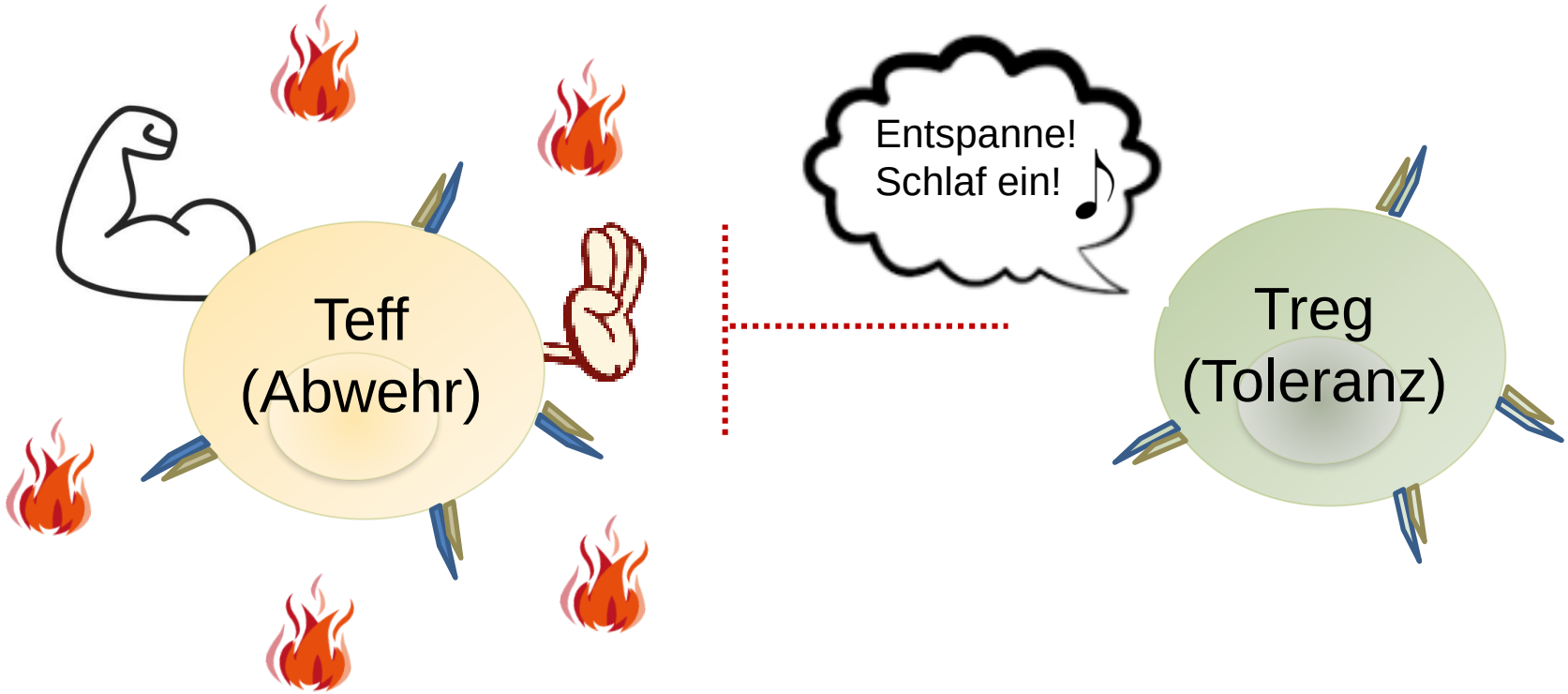
d.h. die Fähigkeit körpereigene Zellen, belanglose Allergene aber auch kommensale Erreger zu **tolerieren und nicht anzugreifen.**

Ein zu schwaches Immunsystem kann zu gestörter Immuntoleranz und zu Autoimmunphänomenen führen

IMD Labor Berlin

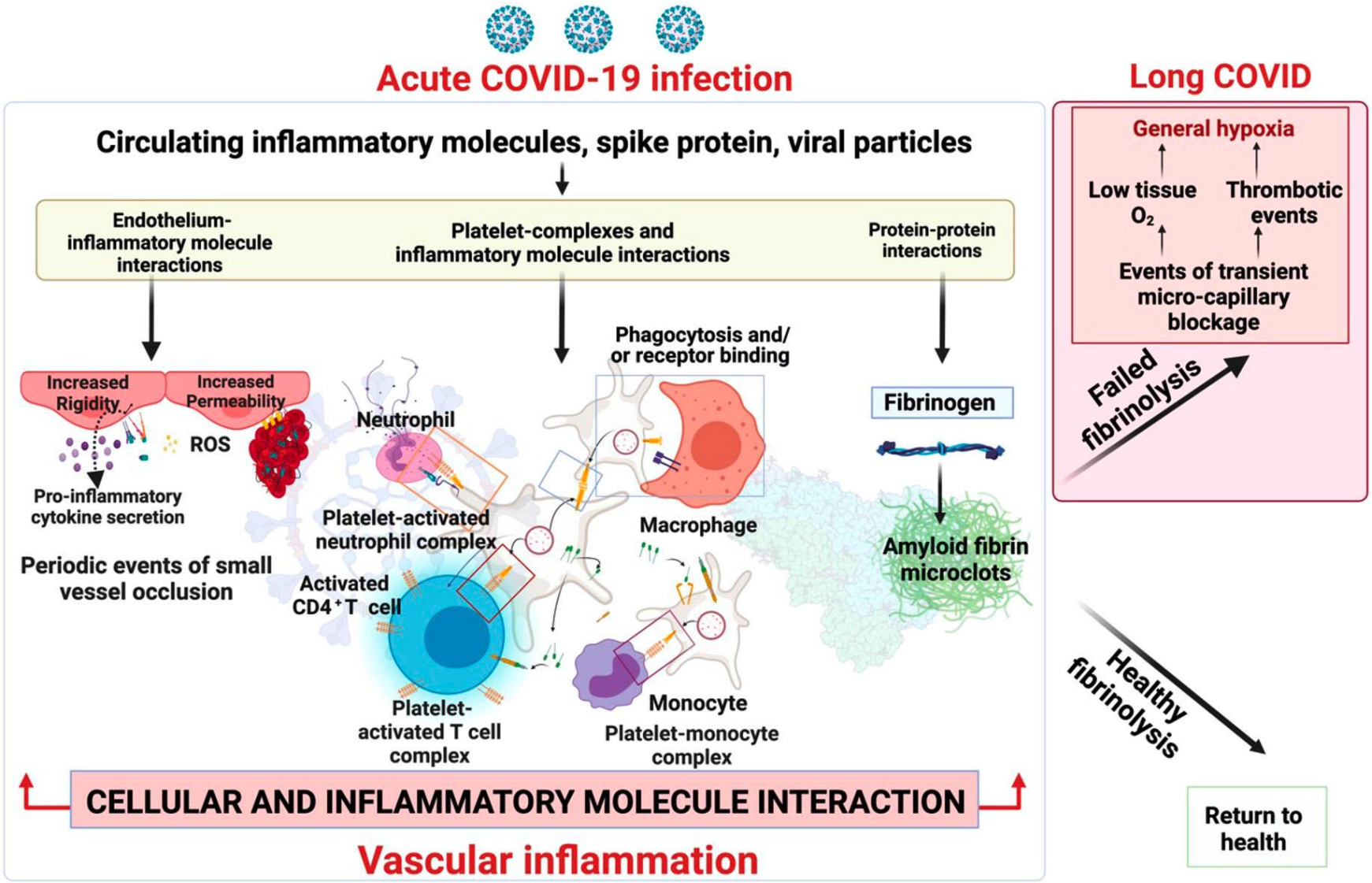
Proentzündliches Milieu beeinflusst die T-Zellantwort

Entzündung reduziert die T-zelluläre Toleranz (T_{reg})



IMD Labor Berlin

Clotting pathologies in post COVID



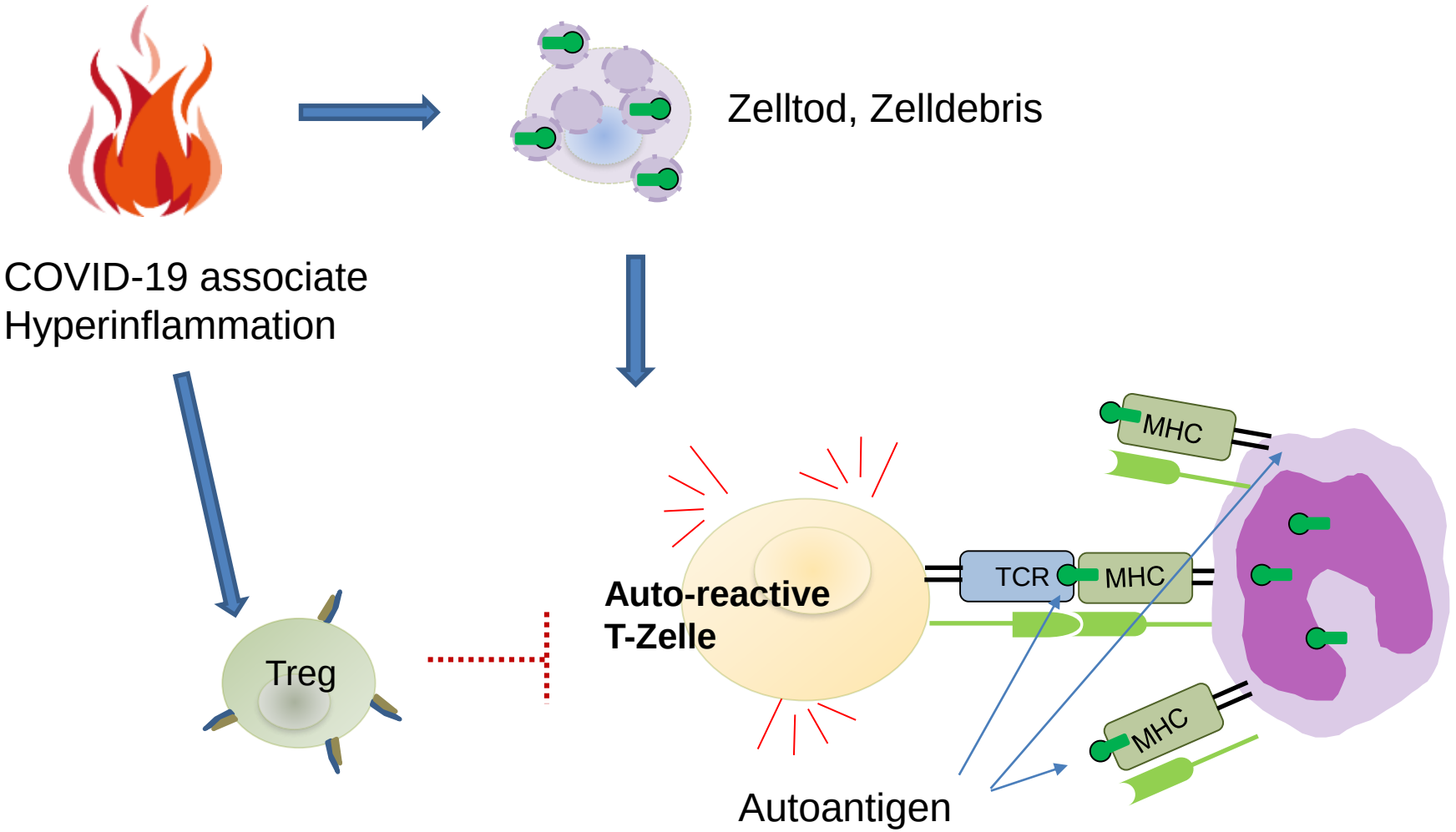
Labor Berlin

Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- Post COVID-19 - Pathophysiologie
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

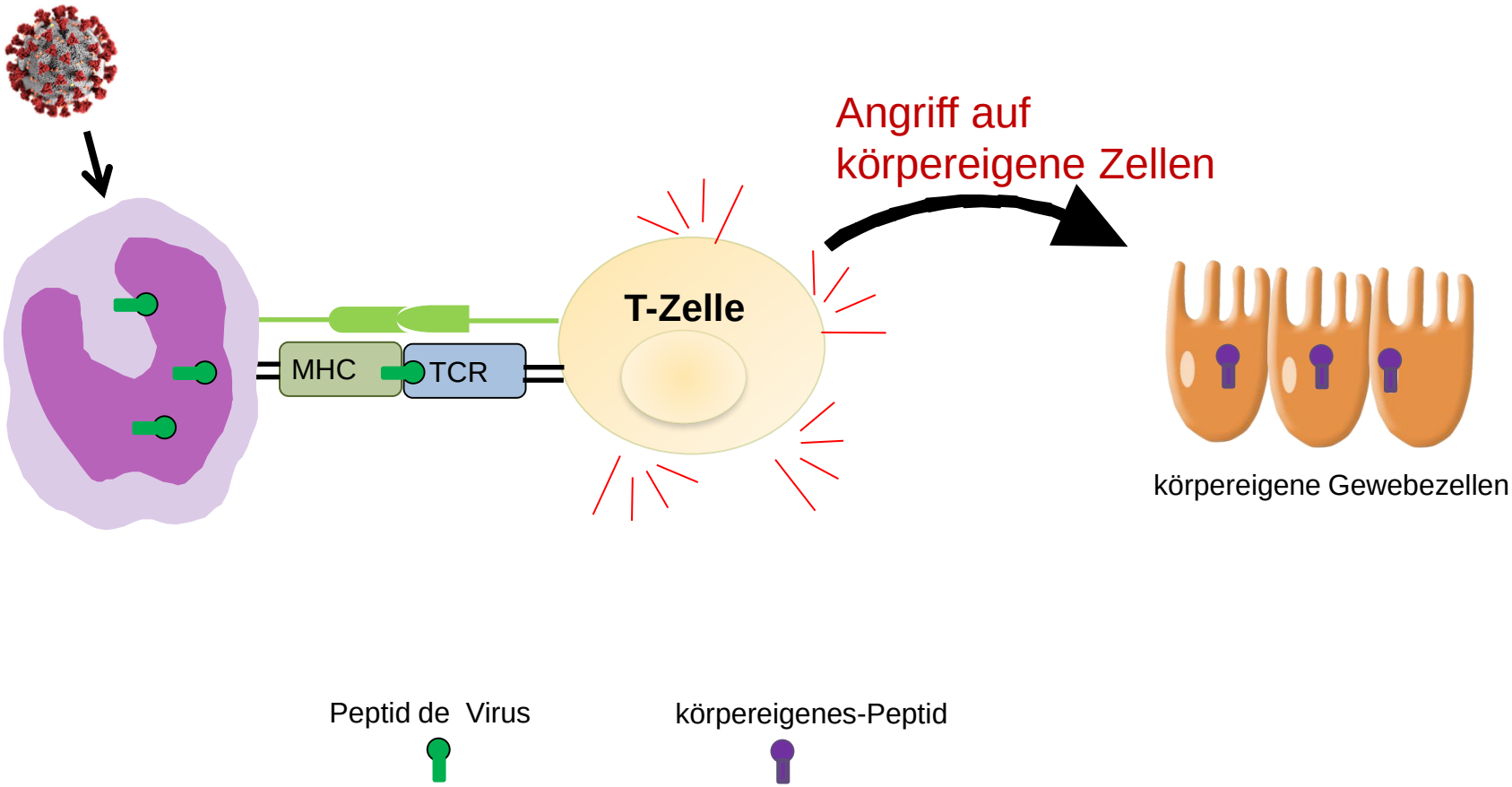
IMD Labor Berlin

Hyperinflammation und Gewebezerstörung fördern Autoimmunität



IMD Labor Berlin

Infektionen → Molekulares Mimikry → Autoimmunität



SARS Cov-2 Antigene (z.B. S1 Protein) kreuz-reagieren oder mimen Autoantigene

Alte Bekannte - Infektionen und Autoimmunität

Molekulares Mimikry – Bsp. Rheumatisches Fieber

Symptome: Fieber, Gelenkschmerzen, angegriffenes Herz

Pathologie:

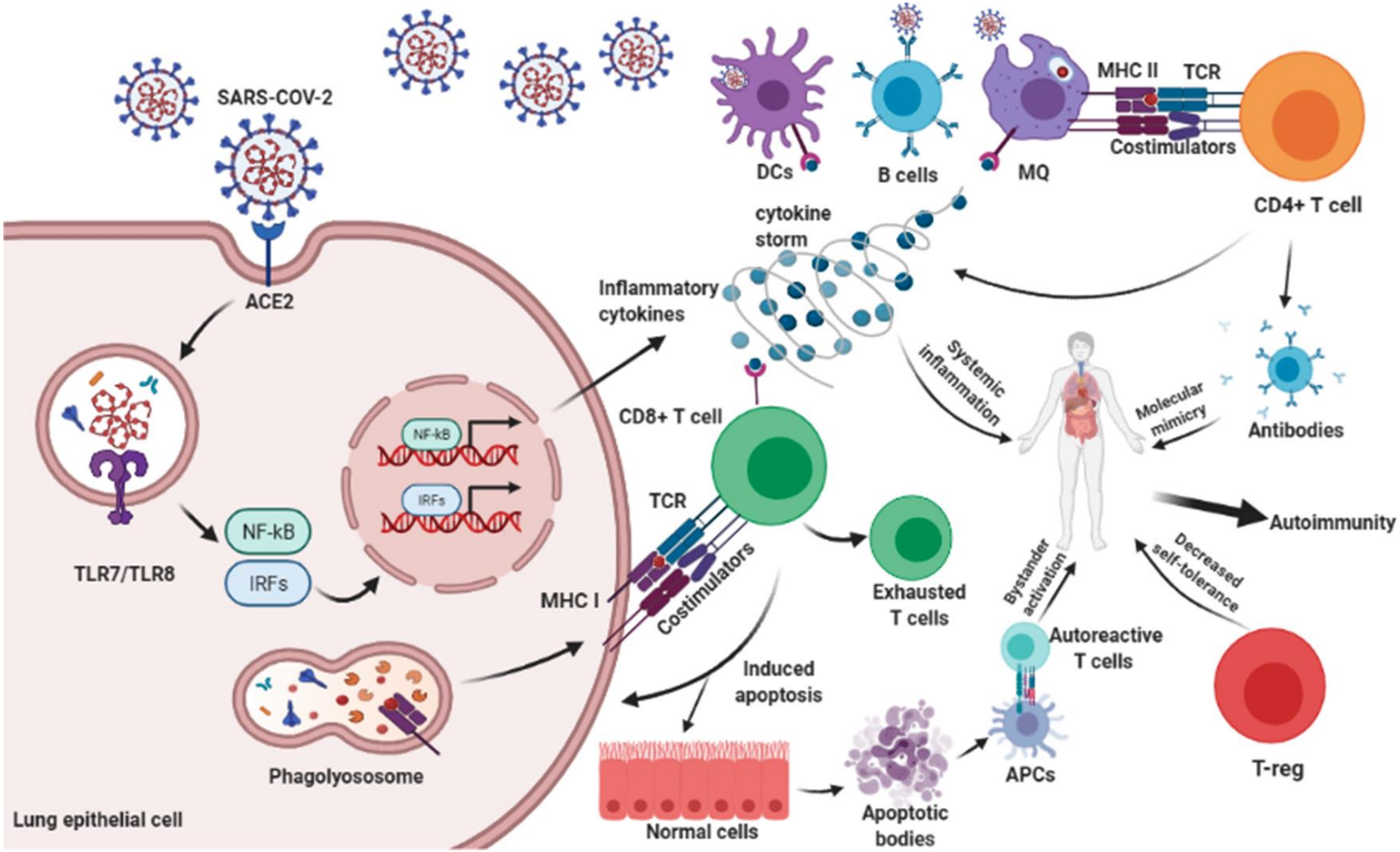
- häufig Infekte mit A-Streptokokken (grampositive, unbewegliche Kettenkokken)
- produzieren „M-Protein“
- AK gegen M-Protein kreuzreagieren mit Molekülen der Herzzellen (Troponin, Myosin…)

-> Endokarditis

S. pyogenes

IMD Labor Berlin

SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases



IMD Labor Berlin

ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2020) **00**, 1–10
doi:10.1093/eurheartj/ehaa697

CLINICAL RESEARCH
Prevention and epidemiology

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation

Lars Wallentin [1,2]*, Johan Lindbäck [2], Niclas Eriksson [2], Ziad Hijazi[1,2], John W. Eikelboom[3], Michael D. Ezekowitz [4], Christopher B. Granger[5], Renato D. Lopes[5], Salim Yusuf[3], Jonas Oldgren [1,2], and Agneta Siegbahn[2,6]

[1]Department of Medical Sciences, Cardiology, Uppsala University, Uppsala, Sweden; [2]Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Uppsala, Sweden; [3]Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Canada; [4]Thomas Jefferson Medical College and the Heart Center, Wynnewood, PA, USA; [5]Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Duke Health, Durham, NC, USA; [6]Department of Medical Sciences, Clinical Chemistry, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Received 7 May 2020; revised 25 June 2020; editorial decision 4 August 2020; accepted 12 August 2020

IMD Labor Berlin

Journal of Autoimmunity 122 (2021) 102683

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19

Ana I. Rodriguez-Perez [a,b,1], Carmen M. Labandeira [a,c,1], Maria A. Pedrosa [a,b], Rita Valenzuela [a,b], Juan A. Suarez-Quintanilla [d], María Cortes-Ayaso [e], Placido Mayán-Conesa [e], Jose L. Labandeira-Garcia [a,b,*]

[a] Research Center for Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[b] Networking Research Center on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Spain
[c] Hospital Alvaro Cunqueiro, University Hospital Complex, Vigo, Spain
[d] Primary Health-Care Unit Fontiñas, IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[e] Emergency Department, University Clinical Hospital of Santiago, Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Autoantibody
Autoimmunity
LIGHT
Outcome prediction
Renin-angiotensin system
SARS-CoV-2

ABSTRACT

The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in COVID-19. Severity of several inflammation-related diseases has been associated with autoantibodies against RAS, particularly agonistic autoantibodies for angiotensin type-1 receptors (AA-AT1) and autoantibodies against ACE2 (AA-ACE2). Disease severity of COVID-19 patients was defined as mild, moderate or severe following the WHO Clinical Progression Scale and determined at medical discharge. Serum AA-AT1 and AA-ACE2 were measured in COVID-19 patients (n = 119) and non-infected controls (n = 23) using specific solid-phase, sandwich enzyme-linked immunosorbent assays. Serum LIGHT (TNFSF14; tumor necrosis factor ligand superfamily member 14) levels were measured with the corresponding assay kit. At diagnosis, AA-AT1 and AA-ACE2 levels were significantly higher in the COVID-19 group relative to controls, and we observed significant association between disease outcome and serum AA-AT1 and AA-ACE2 levels. Mild disease patients had significantly lower levels of AA-AT1 ($p < 0.01$) and AA-ACE2 ($p < 0.001$) than moderate and severe patients. No significant differences were detected between males and females. The increase in autoantibodies was not related to comorbidities potentially affecting COVID-19 severity. There was significant positive correlation between serum levels of AA-AT1 and LIGHT (TNFSF14; $r_{Pearson} = 0.70$, $p < 0.001$). Both AA-AT1 (by agonistic stimulation of AT1 receptors) and AA-ACE2 (by reducing conversion of Angiotensin II into Angiotensin 1-7) may lead to increase in AT1 receptor activity, enhance proinflammatory responses and severity of COVID-19 outcome. Patients with high levels of autoantibodies require more cautious control after diagnosis. Additionally, the results encourage further studies on the possible protective treatment with AT1 receptor blockers in COVID-19.

Cell

CellPress
OPEN ACCESS

Article

Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae

Yapeng Su,[1,2,3,28,*] Dan Yuan,[1,4,28] Daniel G. Chen,[1,5,28] Rachel H. Ng,[1,4] Kai Wang,[1] Jongchan Choi,[1] Sarah Li,[1] Sunga Hong,[1] Rongyu Zhang,[1,4] Jingyi Xie,[1,6] Sergey A. Kornilov,[1] Kelsey Scherler,[1] Ana Jimena Pavlovitch-Bedzyk,[7] Shen Dong,[8] Christopher Lausted,[1] Inyoul Lee,[1] Shannon Fallen,[1] Chengzhen L. Dai,[1] Priyanka Baloni,[1] Brett Smith,[1] Venkata R. Duvvuri,[1] Kristin G. Anderson,[3,9] Jing Li,[7] Fan Yang,[10] Caroline J. Duncombe,[11] Denise J. McCulloch,[12] Clifford Rostomily,[1] Pamela Troisch,[1] Jing Zhou,[13] Sean Mackay,[13] Quinn DeGottardi,[14] Damon H. May,[14] Ruth Taniguchi,[14] Rachel M. Gittelman,[14] Mark Klinger,[14] Thomas M. Snyder,[14] Ryan Roper,[1] Gladys Wojciechowska,[1,15]

(Author list continued on next page)

ANAs und dsDNA AKs sind prädiktiv für Post COVID-19

IMD Labor Berlin

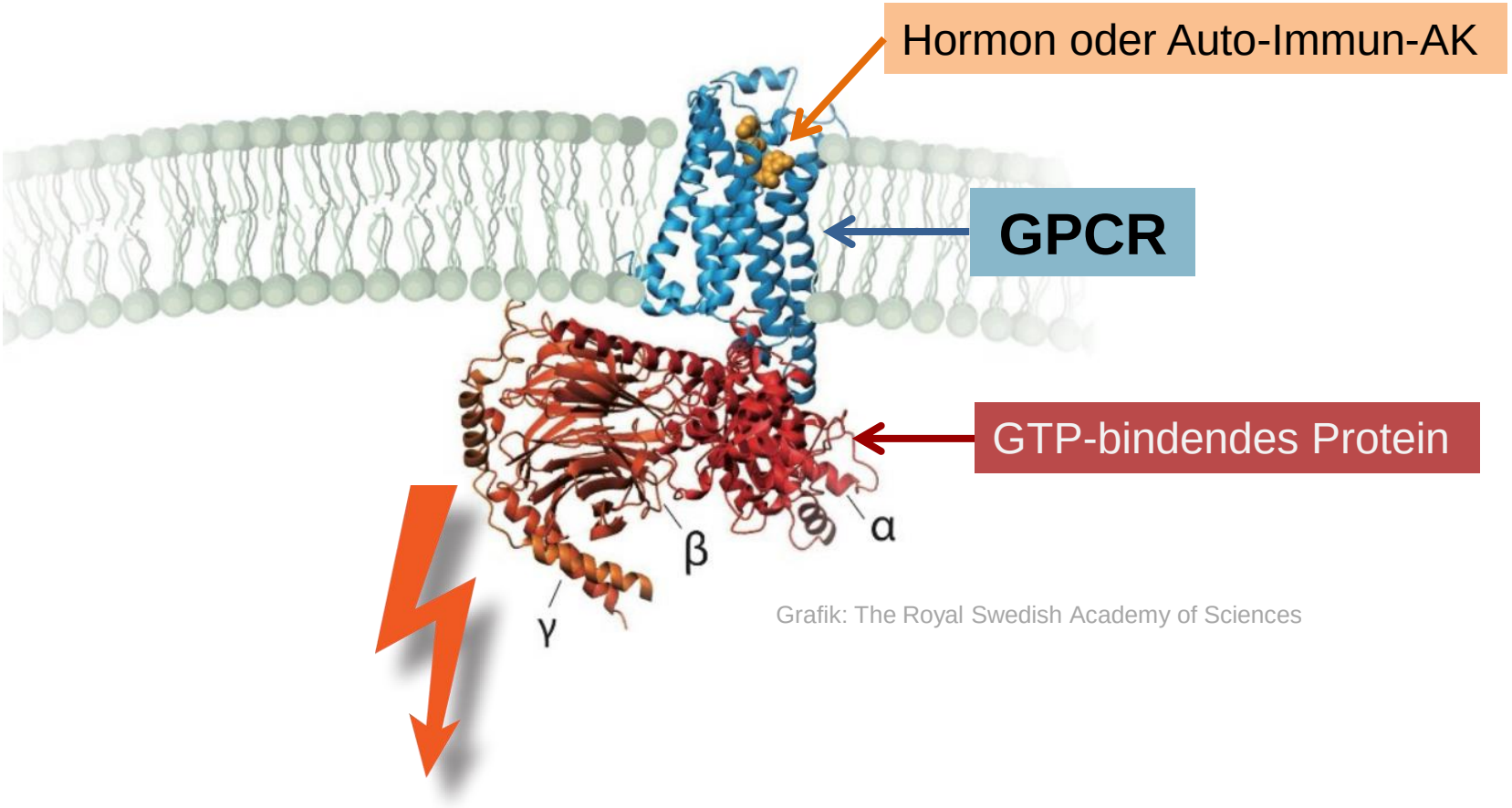
Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- Post COVID-19 - Pathophysiologie
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

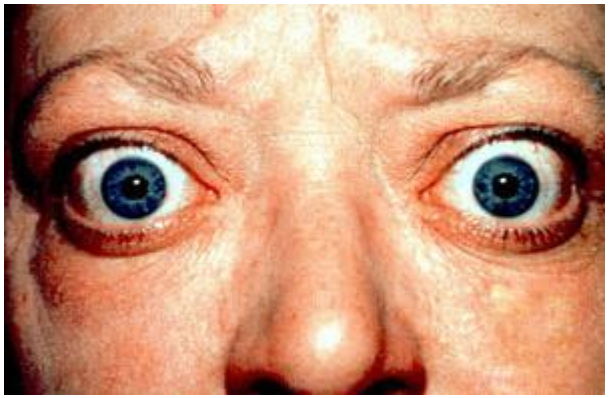
IMD Labor Berlin

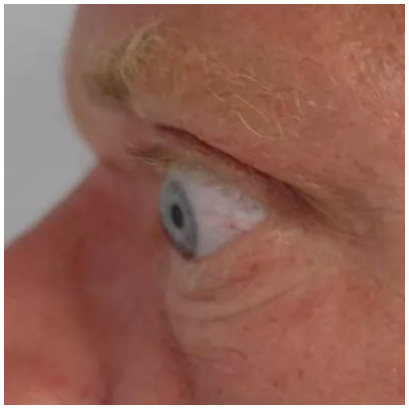
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

- in Zellmembran von Körper- und Immunzellen
- Weiterleitung von Signalen ins Zellinnere
- Beispiele: TSH-Rezeptor, Ang II- Rezeptor, ETA Rezeptor, Acetylcholin-Rezeptor, beta-Rezeptor, Thrombin-Rezeptor, Chemokin-Rezeptoren



Grafik: The Royal Swedish Academy of Sciences





Carl Adolph von Basedow

G-Protein-gekoppelte Rezeptorauto-AK (GPCR-AK) Erkrankungen sind alte Bekannte:

Morbus Basedow: TSH-Rezeptor Autoantikörper stimulieren in der Schilddrüse die Synthese von Schilddrüsenhormonen

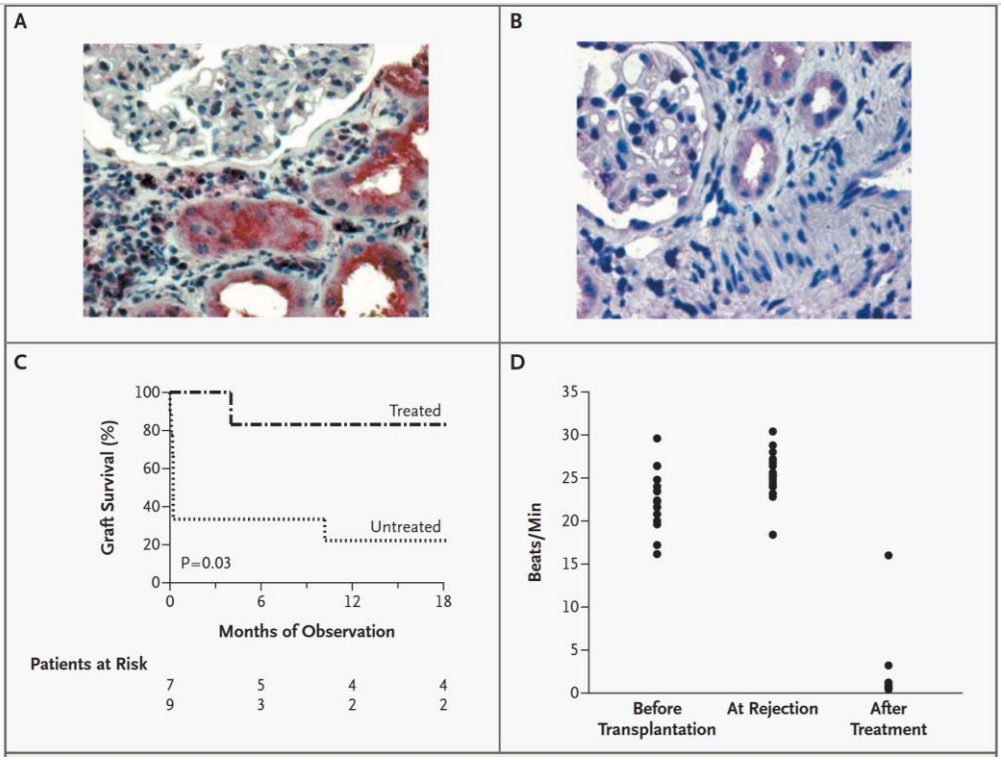
IMD Labor Berlin

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal-Allograft Rejection

Duska Dragun, M.D., Dominik N. Müller, Ph.D., Jan Hinrich Bräsen, M.D., Lutz Fritsche, M.D., Melina Nieminen-Kelhä, B.S., Ralf Dechend, M.D., Ulrich Kintscher, M.D., Birgit Rudolph, M.D., Johan Hoebeke, Ph.D., Diana Eckert, M.D., Istvan Mazak, M.D., Ralph Plehm, Ph.D., Constanze Schönemann, Ph.D., Thomas Unger, M.D., Klemens Budde, M.D., Hans-Hellmut Neumayer, M.D., Friedrich C. Luft, M.D., and Gerd Wallukat, Ph.D.

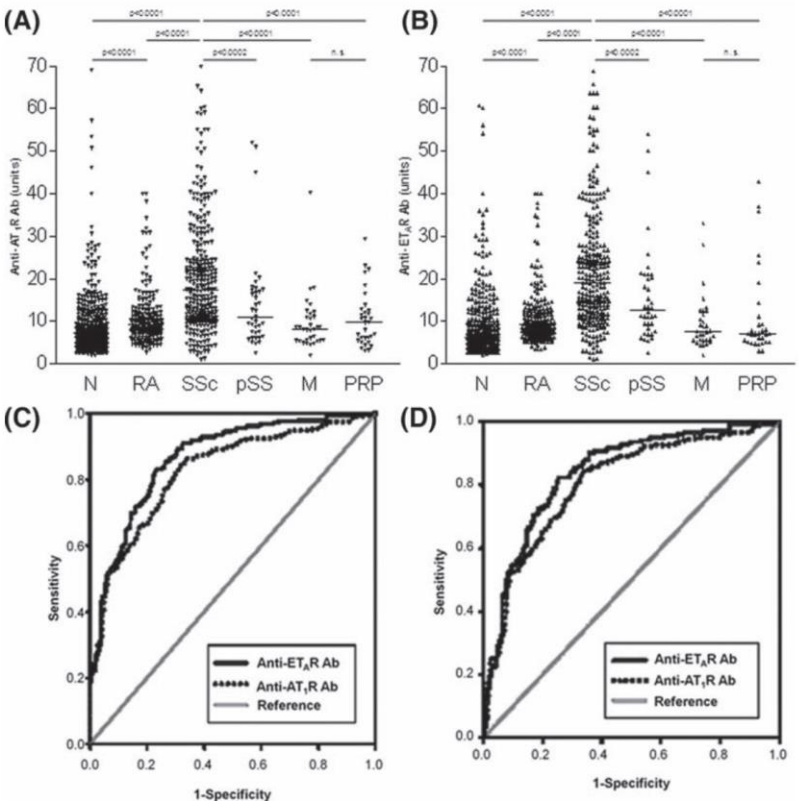


Einfluss der Losartan- und Plasmapherese-Behandlung auf die Expression von Gewebefaktoren, das Überleben von Allotransplantatenund AT1-Rezeptor-Antikörper-Aktivität bei AT1-Rezeptor-Antikörper-positiver Abstoßung.

IMD Labor Berlin

Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis

Gabriela Riemekasten,[1*] Aurélie Philippe,[2,3] Melanie Näther,[2,3] Torsten Slowinski,[4] Dominik N Müller,[5] Harald Heidecke,[6] Marco Matucci-Cerinic,[7*] László Czirják,[8*] Ivo Lukitsch,[2,3] Mike Becker,[1*] Angela Kill,[1*] Jacob M van Laar,[5,9*] Rusan Catar,[2,3] Friedrich C Luft,[5] Gerd R Burmester,[1] Björn Hegner,[2,3] Duska Dragun[2,3]



Diagnostischer Wert von Anti-AT 1 R- und Anti-ET A R-Autoantikörpern bei systemischer Sklerose (SSc). (A) Anti-AT 1 R- und (B) Anti-ET A R-Autoantikörper

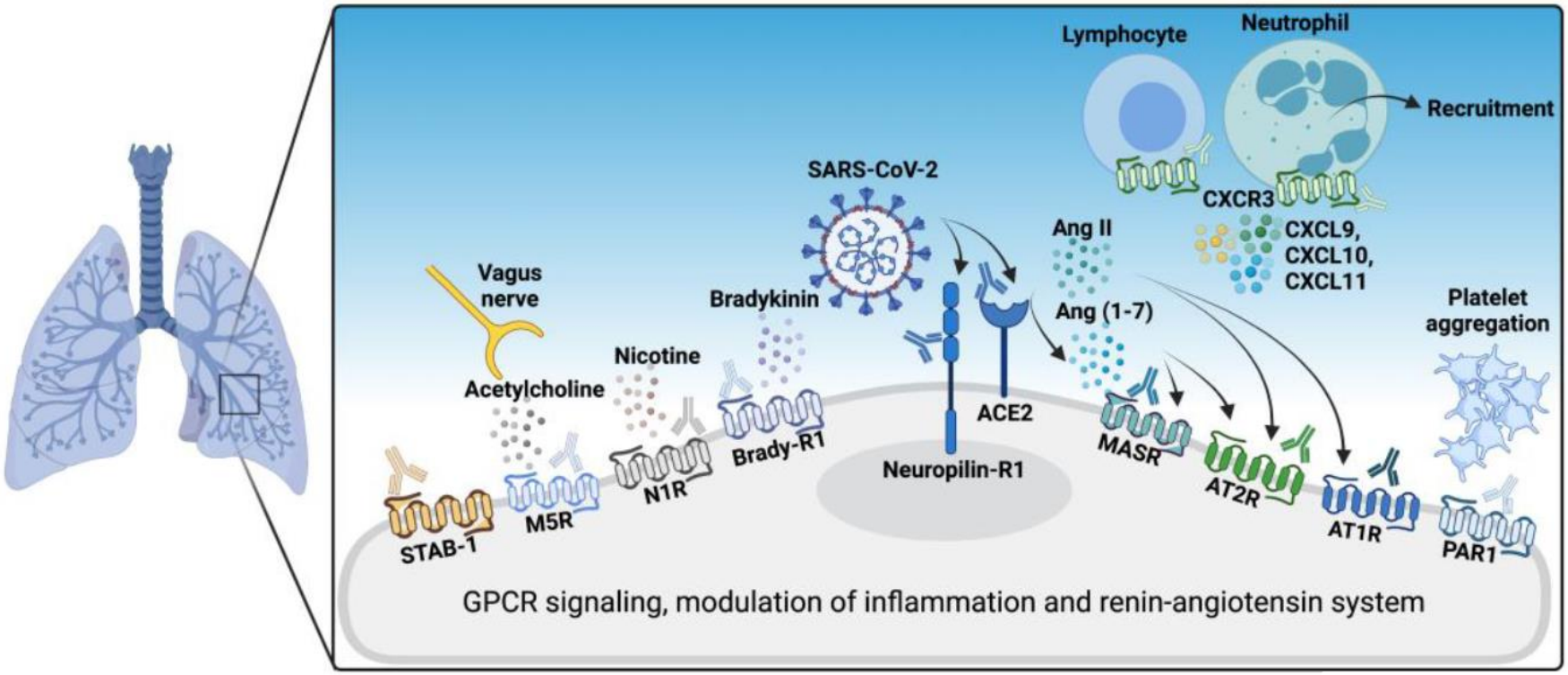
Receiver-Operating-Characteristics-Analysen für Anti-AT 1 R- und Anti-ET A R-Autoantikörper im Vergleich zu gesunden Kontrollen in (C) nicht angepassten und (D) geschlechts- und altersgleichen Kohorten. AT 1 R, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor; ET A R, Endothelin-1-Typ-A-Rezeptor.

IMD Labor Berlin

Im Gegensatz zum Morbus Basedow (TSH-R Auto-AK) treten beim Post COVOD Syndrom multiple GPCR-Antikörper auf:

- β1-adrenerge Rez.-Ak
- β2-adrenerge Rez.-Ak
- M3-mAChR-Ak
- M4-mAChR-Ak
- Endothelin-Rezeptor-Ak (ETA)
- PAR1-Ak (PAR1)
- Angiotensin II-Rez. Typ 1-Ak (AT1)
- CXCR3-Rez.-Ak

Unterschiedliche Kombinationen der Auto-AK könnten mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen von Post COVID assoziiert sein



Wallukat et al. J Transl Autoimmun. 2021;4:100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.

Journal of Autoimmunity 122 (2021) 102683

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19

Ana I. Rodriguez-Perez [a,b,1], Carmen M. Labandeira [a,c,1], Maria A. Pedrosa [a,b], Rita Valenzuela [a,b], Juan A. Suarez-Quintanilla [d], María Cortes-Ayaso [e], Placido Mayán-Conesa [e], Jose L. Labandeira-Garcia [a,b,*]

[a] Research Center for Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[b] Networking Research Center on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Spain
[c] Hospital Alvaro Cunqueiro, University Hospital Complex, Vigo, Spain
[d] Primary Health-Care Unit Fontiñas, IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[e] Emergency Department, University Clinical Hospital of Santiago, Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

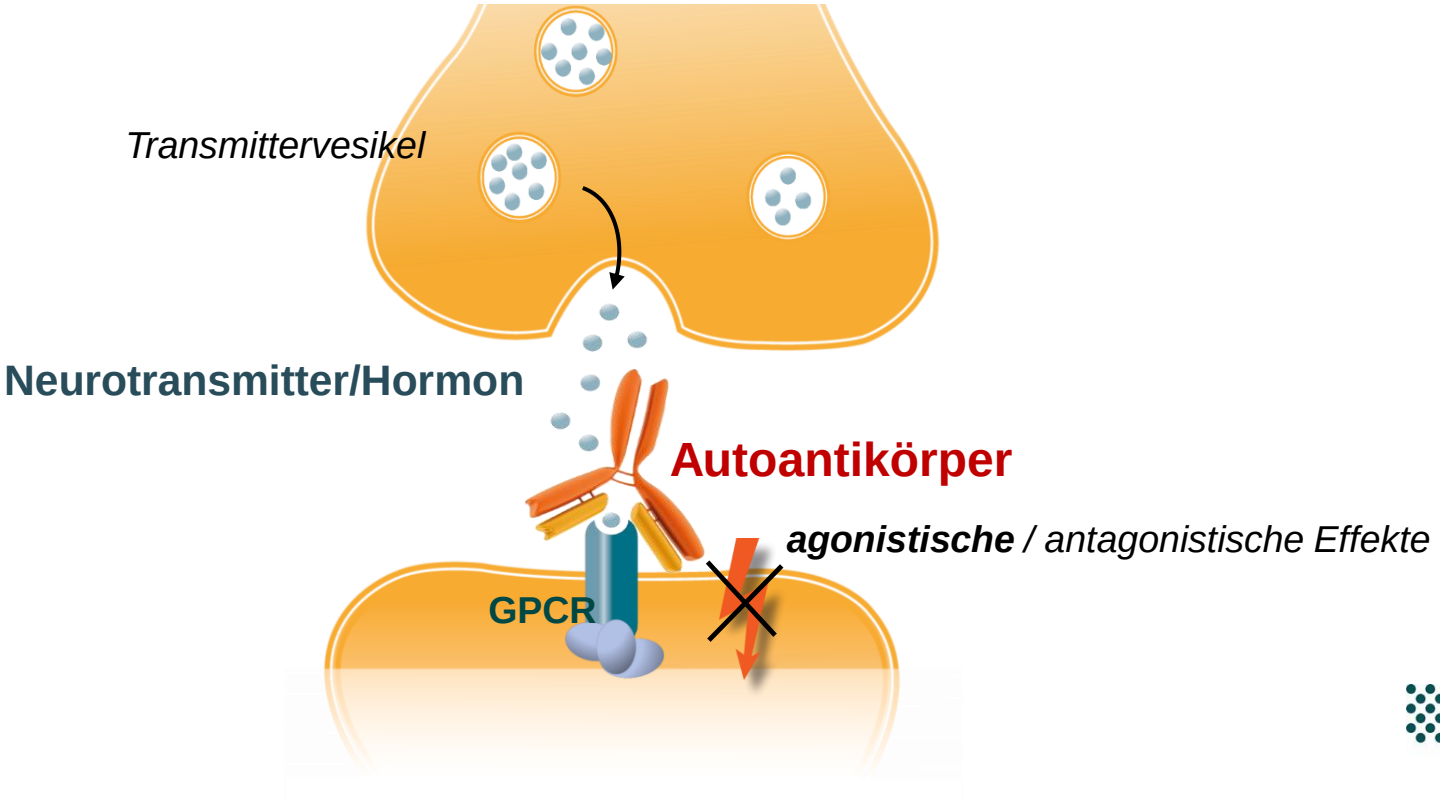
Keywords:
Autoantibody
Autoimmunity
LIGHT
Outcome prediction
Renin-angiotensin system
SARS-CoV-2

ABSTRACT

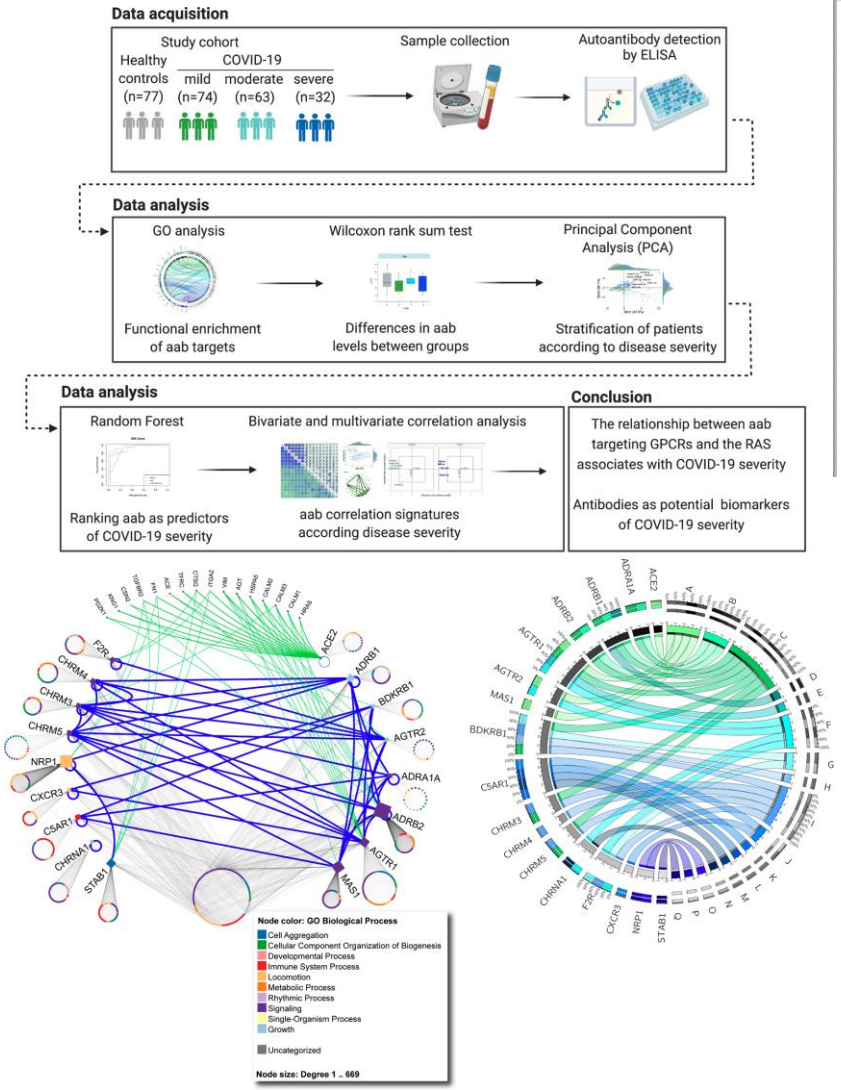
The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in COVID-19. Severity of several inflammation-related diseases has been associated with autoantibodies against RAS, particularly agonistic autoantibodies for angiotensin type-1 receptors (AA-AT1) and autoantibodies against ACE2 (AA-ACE2). Disease severity of COVID-19 patients was defined as mild, moderate or severe following the WHO Clinical Progression Scale and determined at medical discharge. Serum AA-AT1 and AA-ACE2 were measured in COVID-19 patients ($n = 119$) and non-infected controls ($n = 23$) using specific solid-phase, sandwich enzyme-linked immunosorbent assays. Serum LIGHT (TNFSF14; tumor necrosis factor ligand superfamily member 14) levels were measured with the corresponding assay kit. At diagnosis, AA-AT1 and AA-ACE2 levels were significantly higher in the COVID-19 group relative to controls, and we observed significant association between disease outcome and serum AA-AT1 and AA-ACE2 levels. Mild disease patients had significantly lower levels of AA-AT1 ($p < 0.01$) and AA-ACE2 ($p < 0.001$) than moderate and severe patients. No significant differences were detected between males and females. The increase in autoantibodies was not related to comorbidities potentially affecting COVID-19 severity. There was significant positive correlation between serum levels of AA-AT1 and LIGHT (TNFSF14; $r_{Pearson} = 0.70$, $p < 0.001$). Both AA-AT1 (by agonistic stimulation of AT1 receptors) and AA-ACE2 (by reducing conversion of Angiotensin II into Angiotensin 1-7) may lead to increase in AT1 receptor activity, enhance proinflammatory responses and severity of COVID-19 outcome. Patients with high levels of autoantibodies require more cautious control after diagnosis. Additionally, the results encourage further studies on the possible protective treatment with AT1 receptor blockers in COVID-19.

Pathophysiologie der Auto AK bei neuro-psychiatrischen Störungen:

- führen überwiegend zu einer Aktivierung des Rezeptors an den Synapsen
- unphysiologische Daueraktivierung der Signalkaskade an den Synapsen
- in einigen Fällen auch hemmende Wirkung an Synapsen



IMD Labor Berlin



nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-022-28905-5 OPEN

Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity

Otavio Cabral-Marques[1,2,3,25✉], Gilad Halpert[4,5,25], Lena F. Schimke[1,25], Yuri Ostrinski[4,5,6], Aristo Vojdani[7,8], Gabriela Crispim Baiocchi[1], Paula Paccielli Freire[1], Igor Salerno Filgueiras[1], Israel Zyskind[9,10], Miriam T. Lattin[11], Florian Tran[12], Stefan Schreiber[12], Alexandre H. C. Marques[1], Desirée Rodrigues Plaça[2], Dennyson Leandro M. Fonseca[2], Jens Y. Humrich[13], Antje Müller[13], Lasse M. Giil[14], Hanna Graßhoff[13], Anja Schumann[13], Alexander Hackel[13], Juliane Junker[15], Carlotta Meyer[15], Hans D. Ochs[16], Yael Bublil Lavi[17], Carmen Scheibenbogen[18], Ralf Dechend[19], Igor Jurisica[20,21], Kai Schulze-Forster[15], Jonathan I. Silverberg[22], Howard Amital[4,17,23], Jason Zimmerman[10], Harry Heidecke[15], Avi Z. Rosenberg[24], Gabriela Riemekasten[13,25✉] & Yehuda Shoenfeld[4,5,6,25✉]

- **G-Protein gekoppelte Rezeptor Auto AK kommen physiologisch vor und sind Bestandteil physiologischer endokriner Regelkreise**
- **G-Protein gekoppelte Rezeptor Auto AK sind bei Post COVID erhöht**
- **Wichtig ist nicht nur die Höhe der G-Protein gekoppelte Rezeptor Auto AK, sondern krankheitsspezifische Muster der Auto AKs**

IMD Labor Berlin

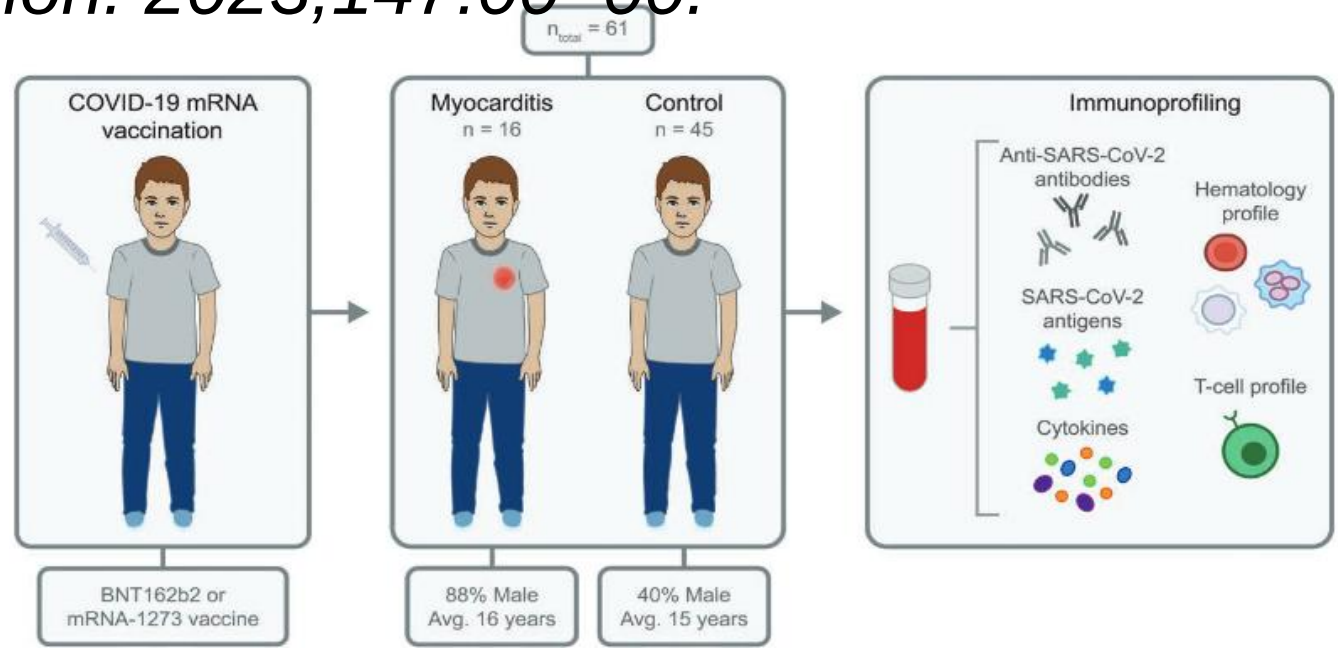
Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- Post COVID-19 - Pathophysiologie
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

IMD Labor Berlin

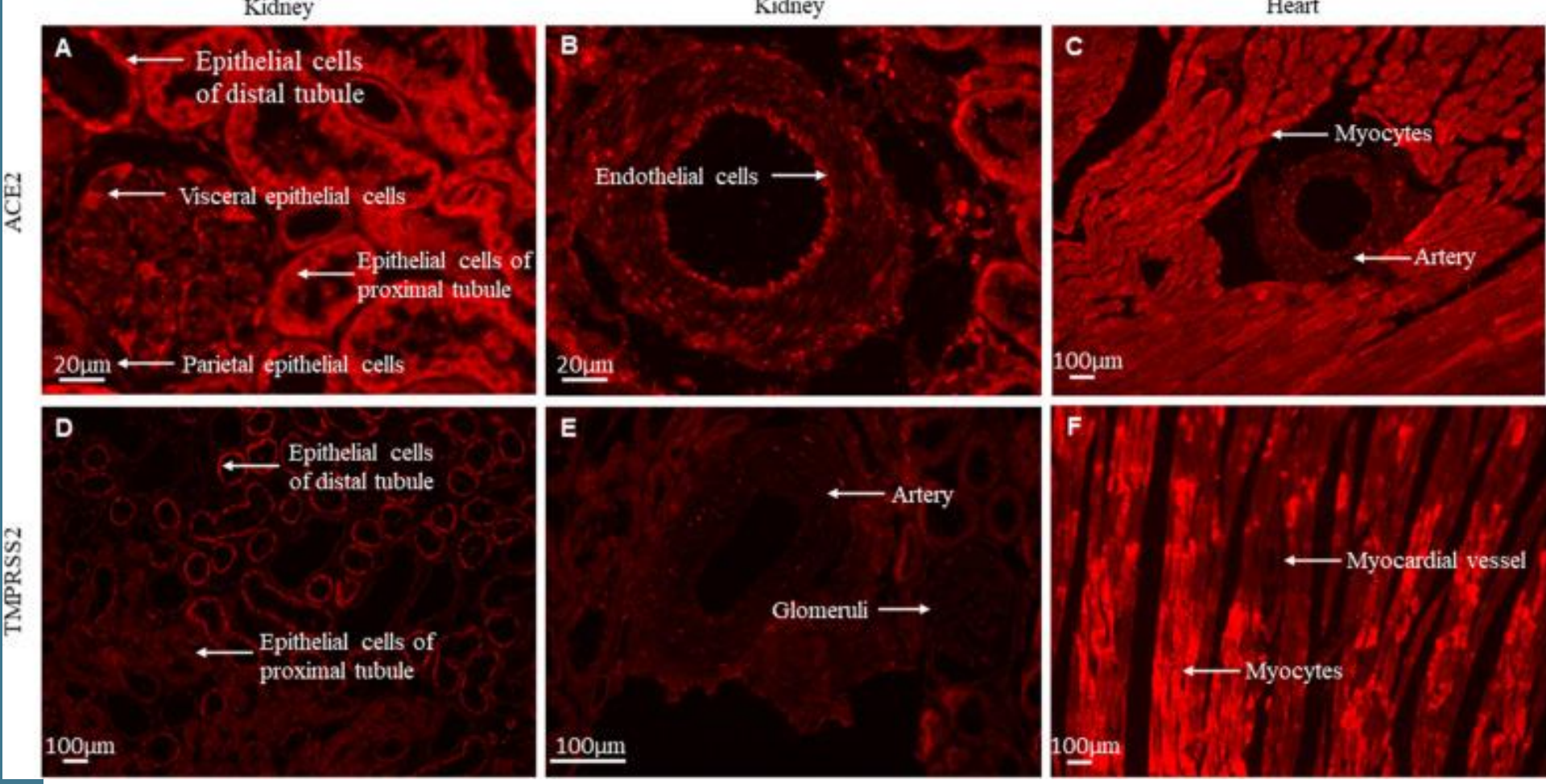
Circulating Spike Protein Detected in Post–COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis

Circulation. 2023;147:00–00.



Das **Immunprofil geimpfter Jugendlicher und junger Erwachsener** zeigte, dass die durch den Impfstoff induzierten **mRNA Immunantworten** zwischen Personen, die eine Myokarditis entwickelten, und Personen, die keine Myokarditis entwickelten, **nicht unterschieden**.

Allerdings wurde freies Spike-Antigen im Blut von Jugendlichen und jungen Erwachsenen nachgewiesen, die nach der mRNA-Impfung eine Myokarditis entwickelten,



Xiong Y, Delic D, Zeng S, Chen X, Chu C, Hasan AA, Krämer BK, Klein T, Yin L, Hocher B. Regulation of SARS CoV-2 host factors in the kidney and heart in rats with 5/6 nephrectomy-effects of salt, ARB, DPP4 inhibitor and SGLT2 blocker. BMC Nephrol. 2022 Mar 24;23(1):117.

Direkte Aktivierung von ACE2 auf Myocyten durch zirkulierende freie Spike Proteine -> Myokarditis

IMD Labor Berlin

Post COVID-19

- Definition und klinische Aspekte
- Post COVID-19 - Pathophysiologie
  - Post COVID-19 - Autoimmunerkrankungen
  - Post COVID-19 - G-Protein-Rezeptor-AK
  - Post COVID-19 – nicht immunologische Gewebeschädigung
  - Post COVID-19 - Mikrobiom

IMD Labor Berlin

frontiers in Microbiology

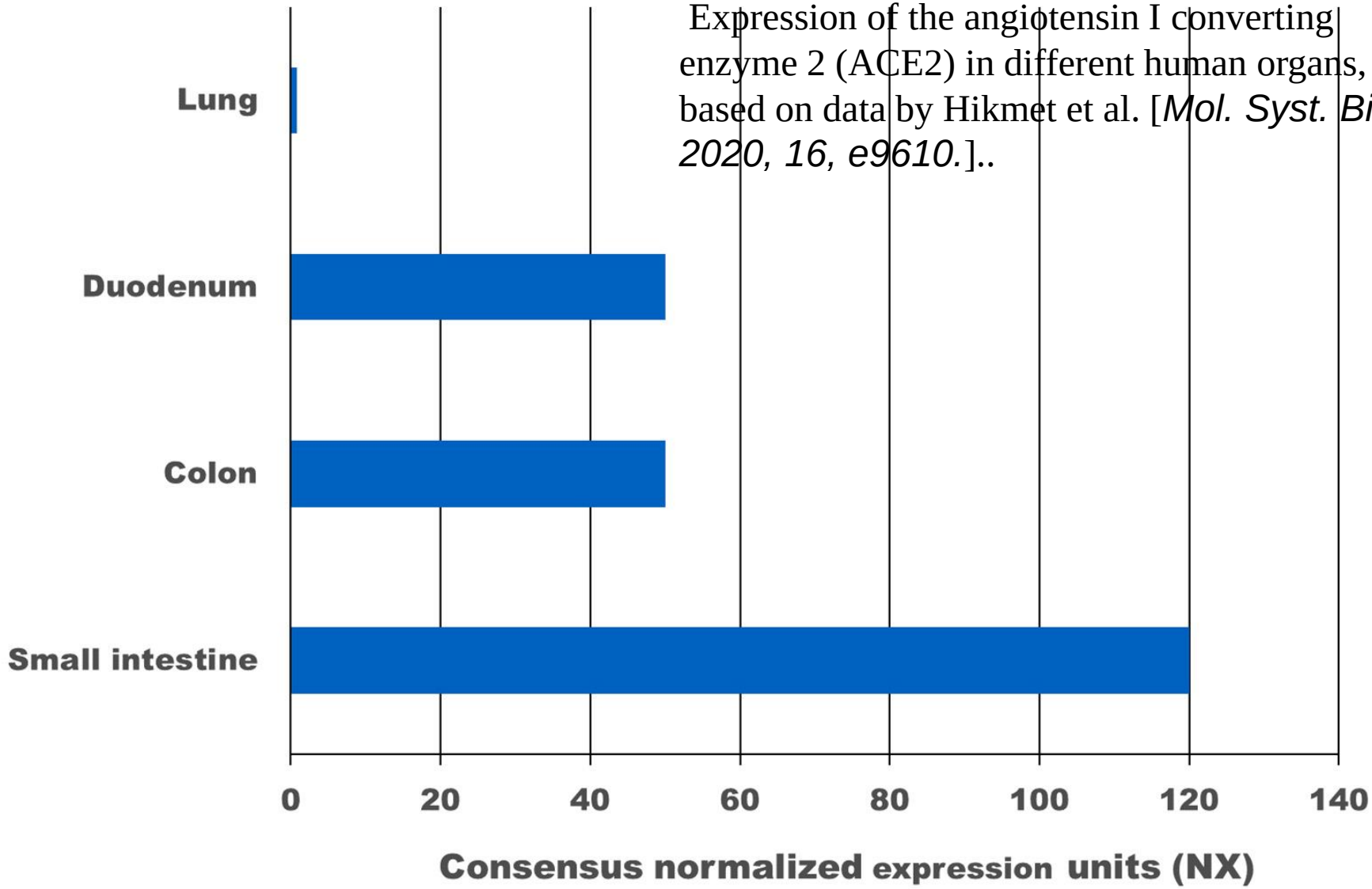
OPINION
published: 17 September 2021
doi: 10.3389/fmicb.2021.732838

Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms?

Kai Hilpert[1] *and Ralf Mikut*[2]*

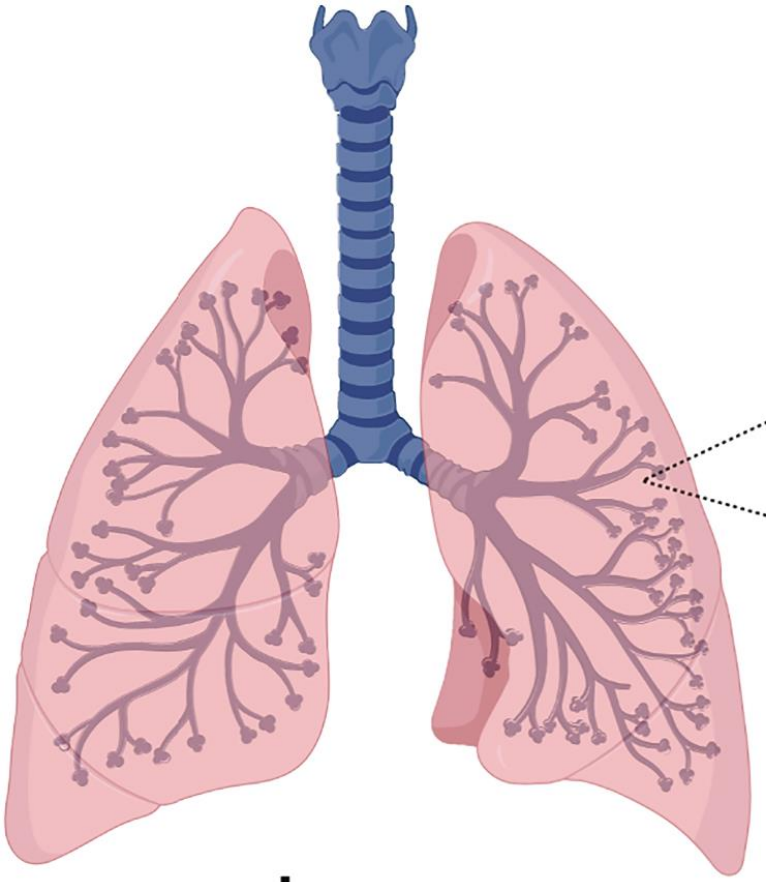
Abgesehen von diesen Einschränkungen durch relativ kleine Beobachtungsstudien, berichteten jedoch alle Studien über eine signifikante Abnahme der Diversität und aber gleichzeitig eine Anreicherung opportunistischer Erreger bei Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom.

IMD Labor Berlin

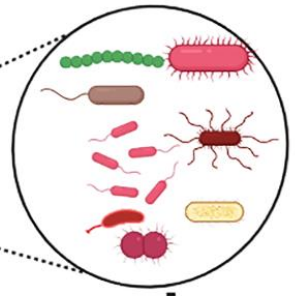


Expression of the angiotensin I converting enzyme 2 (ACE2) in different human organs, based on data by Hikmet et al. [*Mol. Syst. Biol. 2020, 16, e9610.*]..

IMD Labor Berlin



Lungs



Microbiome

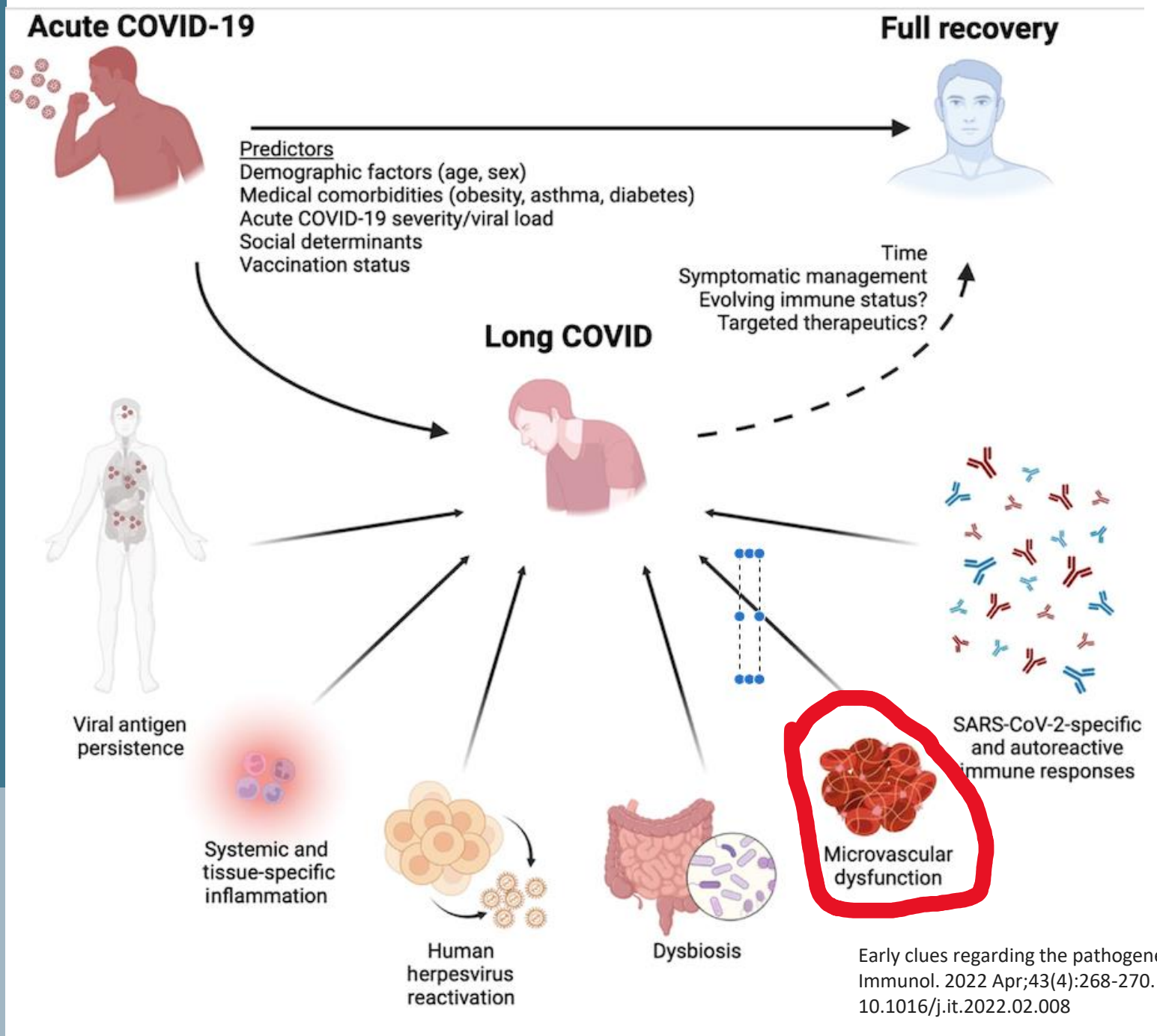
Lung disease
- High microbial density
- Low microbial diversity

Healthy lung
- Low microbial density
- High microbial diversity

Microbiome roles
- Prevents from infection/inflammation
- Immunity development
- Activates immune cells

Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. Human Microbiome Journal 17 (2020) 100073

IMD Labor Berlin



Proposed contributing mechanisms

Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. Trends Immunol. 2022 Apr;43(4):268-270. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008

IMD Labor Berlin

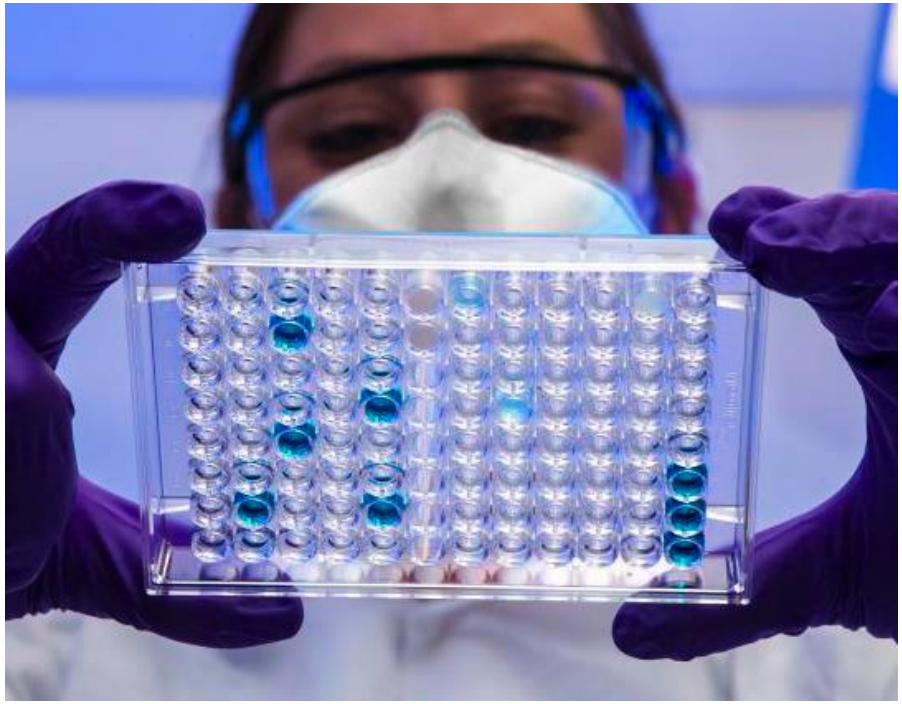
Differential-Diagnose ist eine klinische Herausforderung

Organ-maifestation	Klinisches Erscheinungsbild
Herz	Myokarditis, Herzinsuffizienz, Perikarditis, orthostatische Intoleranz (z. B. posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
Lunge	Interstitielle Lungenerkrankung, reaktive Atemwegserkrankung
Niere	Chronic kidney disease
Haut	Alopecia
Gelenke	Reaktive Arthritis, Fibromyalgie, Bindegewebserkrankung
Hormone	Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose
ZNS	Transitorische ischämische Attacke/Schlaganfall, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, verändert Kognition, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, Schwäche, Neuropathie
Psychiatrie	Depression, Angst, posttraumatische Belastungsstörung (PTSD), Psychose, kognitive Störungen
Gerinnung	Lungenembolie, arterielle Thrombose, venöse Thromboembolie, andere Hyperkoagulabilität
Harnwege	Inkontinenz, sexuelle Dysfunktion
andere	Gewichtsverlust, Dysautonomie, Allergien und Mastzellaktivierungssyndrom, Reaktivierung anderer Viren, Schmerzsyndrome, Hörverlust, Schwindel und Fortschreiten komorbider Zustände

IMD Labor Berlin

- Es gibt **keine** beweisende Labordiagnostik

- Differentialdiagnosen müssen immer berücksichtigt werden.



Covid-Forschung am IMD-Berlin

Received: 15 June 2020 | Revised: 28 October 2020 | Accepted: 10 November 2020
DOI: 10.1111/bcp.14660

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin–angiotensin–aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis

Chang Chu[1,2] | Shufei Zeng[1,2] | Ahmed A. Hasan[1,3,4] | Carl-Friedrich Hocher[1] | Bernhard K. Krämer[1,5] | Berthold Hocher[1,6,7,8]

microorganisms

Brief Report

Outliers matter - Correlation between S1 IgG SARS CoV-2 Antibodies and neutralizing SARS CoV-2 Antibodies

Berthold Hocher (MD, PhD)[1,*], Anne Schönbrunn (PhD)[2], Xin Chen (MD)[2], Bernhard K. Krämer(MD, PhD)[1] and Volker von Baehr (MD)[2]

frontiers | Frontiers in Immunology

Check for updates

OPEN ACCESS

Impact of hypertension on long-term humoral and cellular response to SARS-CoV-2 infection

Chang Chu[1,2], Anne Schönbrunn[3], Kristin Klemm[1,4], Volker von Baehr[3], Bernhard K. Krämer[1,5,6,7], Saban Elitok[1,4*] and Berthold Hocher[1,3,8,9*]

Clinica Chimica Acta

T-cell proliferation assay for the detection of SARS-CoV-2-specific T-cells

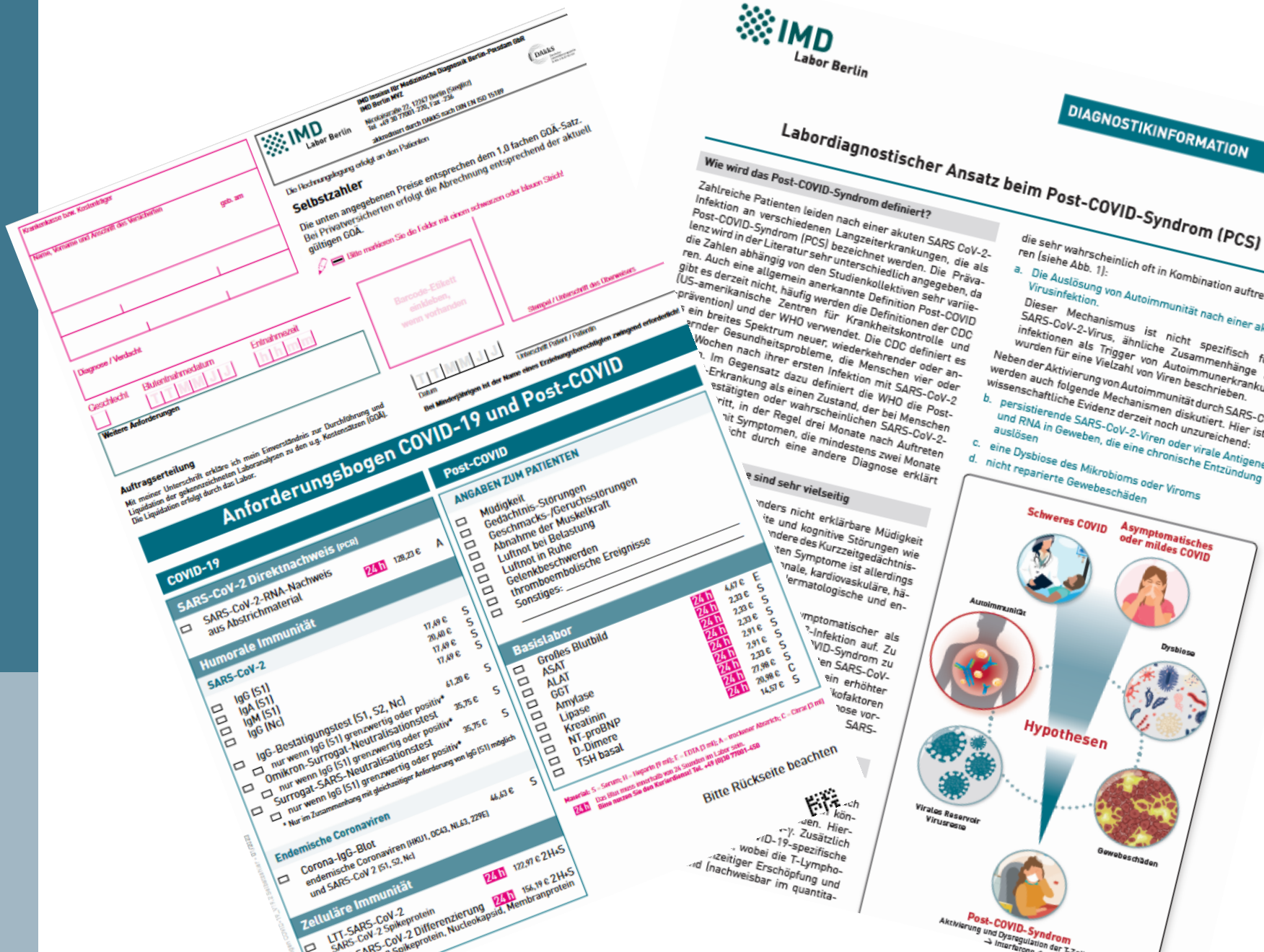
Chang Chu[a,b,1], Anne Schönbrunn[c,1], Saban Elitok[a,d], Florian Kern[e,f], Karsten Schnatbaum[f], Holger Wenschuh[f], Kristin Klemm[a,d], Volker von Baehr[c], Bernhard K. Krämer[a,g,h,i], Berthold Hocher[a,c,j,k,*]

ARTICLE INFO

ABSTRACT

or Berlin

Diagnostikinformation und Covid-Anforderungsschein finden Sie auf unserer Homepage oder am virtuellen IMD-Stand oben im Fragenchat



IMD Labor Berlin

Selbstzahler

Die unten angegebenen Preise entsprechen dem 1,0 fachen GOÄ-Satz. Bei Privatversicherten erfolgt die Abrechnung entsprechend der aktuell gültigen GOÄ.

Anforderungsbogen COVID-19 und Post-COVID

COVID-19

SARS-CoV-2 Direktnachweis (PCR)

SARS-CoV-2-RNA-Nachweis aus Abstrichmaterial 24 h 128,23 € A

Humorale Immunität

SARS-CoV-2

IgG (S1) 17,49 € S
IgA (S1) 20,40 € S
IgM (S1) 17,49 € S
IgG (Nc) 17,49 € S

IgG-Bestätigungstest (S1, S2, Nc) 61,20 € S
nur wenn IgG (S1) grenzwertig oder positiv*
Omikron-Surrogat-Neutralisationstest 35,75 € S
nur wenn IgG (S1) grenzwertig oder positiv*
Surrogat-SARS-Neutralisationstest 35,75 € S
nur wenn IgG (S1) grenzwertig oder positiv*
* Nur im Zusammenhang mit gleichzeitiger Anforderung von IgG (S1) möglich

Endemische Coronaviren

Corona-IgG-Blot 46,63 € S
endemische Coronaviren (HKU1, OC43, NL63, 229E) und SARS-CoV 2 (S1, S2, Nc)

Zelluläre Immunität

LTT-SARS-CoV-2 24 h 172,97 € 2H-S
SARS-CoV-2 Spikeprotein
SARS-CoV-2 Differenzierung 24 h 154,19 € 2H-S
SARS-CoV-2 Spikeprotein, Nucleokapsid, Membranprotein

Post-COVID

ANGABEN ZUM PATIENTEN

- Müdigkeit
- Gedächtnis-Störungen
- Geschmacks-/Geruchsstörungen
- Abnahme der Muskelkraft
- Luftnot bei Belastung
- Luftnot in Ruhe
- Gelenkbeschwerden
- thromboembolische Ereignisse
- Sonstiges:

Basislabor

Großes Blutbild	24 h	4,47 € S
ASAT	24 h	2,33 € S
ALAT	24 h	2,33 € S
GGT	24 h	2,33 € S
Amylase	24 h	2,91 € S
Lipase	24 h	2,91 € S
Kreatinin	24 h	2,33 € S
NT-proBNP	24 h	27,98 € S
D-Dimere	24 h	20,98 € S
TSH basal	24 h	14,57 € S

Material: S - Serum, H - Heparin (P mit), E - EDTA (P mit), A - stickener Abstrich, C - Citrat (P mit)

Bitte Rückseite beachten

DIAGNOSTIKINFORMATION Nr. 357

Labordiagnostischer Ansatz beim Post-COVID-Syndrom (PCS)

Wie wird das Post-COVID-Syndrom definiert?

Zahlreiche Patienten leiden nach einer akuten SARS CoV-2-Infektion an verschiedenen Langzeiterkrankungen, die als Post-COVID-Syndrom (PCS) bezeichnet werden. Die Prävalenz wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, da die Zahlen abhängig von den Studienkollektiven sehr variieren. Auch eine allgemein anerkannte Definition Post-COVID gibt es derzeit nicht, häufig werden die Definitionen der CDC (US-amerikanische Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention) und der WHO verwendet. Die CDC definiert es ein breites Spektrum neuer, wiederkehrender oder anderer Gesundheitsprobleme, die Menschen vier oder Wochen nach ihrer ersten Infektion mit SARS-CoV-2 Im Gegensatz dazu definiert die WHO die Post-Erkrankung als einen Zustand, der bei Menschen bestätigten oder wahrscheinlichen SARS-CoV-2-ritt, in der Regel drei Monate nach Auftreten mit Symptomen, die mindestens zwei Monate cht durch eine andere Diagnose erklärt

e sind sehr vielseitig

nders nicht erklärbare Müdigkeit te und kognitive Störungen wie ndere des Kurzzeitgedächtnis- ten Symptome ist allerdings nale, kardiovaskuläre, hä- ermatologische und en-

mptomatischer als -Infektion auf. Zu VID-Syndrom zu en SARS-CoV- ein erhöhter kofaktoren ose vor- SARS-

die sehr wahrscheinlich oft in Kombination auftreten, gehören (siehe Abb. 1):

a. Die Auslösung von Autoimmunität nach einer akuten Virusinfektion.
   Dieser Mechanismus ist nicht spezifisch für das SARS-CoV-2-Virus, ähnliche Zusammenhänge (Virusinfektionen als Trigger von Autoimmunerkrankungen) wurden für eine Vielzahl von Viren beschrieben.
   Neben der Aktivierung von Autoimmunität durch SARS-CoV-2 werden auch folgende Mechanismen diskutiert. Hier ist die wissenschaftliche Evidenz derzeit noch unzureichend:
b. persistierende SARS-CoV-2-Viren oder virale Antigene und RNA in Geweben, die eine chronische Entzündung auslösen
c. eine Dysbiose des Mikrobioms oder Viroms
d. nicht reparierte Gewebeschäden

Vielen Dank!

Fragen ?

IMD Labor Berlin