

MDR Aktuell – Kekulé's Gesundheits-Kompass

Donnerstag, 29. Februar 2024

#41

Jan Kröger, Moderator

MDR Aktuell – Das Nachrichtenradio

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander S. Kekulé, Experte

Professor für Medizinische Mikrobiologie und Virologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie Direktor des Instituts für Biologische Sicherheitsforschung in Halle

Links zur Sendung:

Studie aus Cardiff zur Störung des Komplementsystems bei Long Covid (14.02.2024)

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.011>

Studie aus Dublin:

Störung der Blut-Hirn-Schranke als Auslöser für Brain Fog (22.02.2024)

<https://www.nature.com/articles/s41593-024-01576-9>

Studie aus Cambridge: Bluttest misst Freisetzung von Interferon-gamma bei Long Covid (24.02.2024)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38381822>

Donnerstag, 29. Februar 2024

Jan Kröger

Wir begeben uns heute noch einmal auf die Spur von Long-Covid. Genauer gesagt geht es um die Frage, was passiert genau im Körper bei denjenigen, bei denen die Symptome der Corona-Krankheit auch nach Monaten nicht abklingen? Wir sprechen über mehrere neue Studien. Sie liefern zumindest weitere Puzzle-teile, die es nun zusammensetzen gilt. Damit herzlich willkommen zu Kekulé's Gesundheits-Kompass, wie immer werbefrei in der App der ARD Audiothek und überall dort, wo es sonst noch Podcasts gibt.

Ich bin Jan Kröger, Reporter und Moderator bei „MDR aktuell“. Alle 14 Tage, immer donnerstags sprechen wir mit dem Arzt und Wissenschaftler Professor Alexander Kekulé. Wir lie-

fern Schwerpunkte zu aktuellen Gesundheitsfragen und gehen auf ihre Themenwünsche ein. Hallo, Herr Kekulé.

Alexander Kekulé

Guten Tag, Herr Kröger.

Jan Kröger

Herr Kekulé, wir haben nun auch heute ein Thema, da knüpfen wir so ein bisschen an unsere Folge vor vier Wochen an, die vorletzte Folge von Kekulé's Gesundheits-Kompass.

Ja, da müssen wir vielleicht sogar mal ein bisschen anfangen mit dem, wie es in Serien immer so beginnt, mit: Was bisher geschah ...

Wir haben vor vier Wochen über die Rolle des Komplementsystems gesprochen, also eine Reihe von Proteinen, die zu unserem Immunsystem gehören, und die offenbar bei mehreren Leuten oder bei vielen Leuten die Long-Covid hatten, in einer Studie viel länger aktiv waren, als es eigentlich sein soll. Das war eine Studie aus Zürich, die wir da besprochen haben. Habe ich das jetzt in aller Kürze einigermaßen richtig wiedergegeben?

Alexander Kekulé

Hundert Prozent richtig. Das reicht als Rückblende.

Jan Kröger

Okay. Und genau an der Stelle setzt heute auch eine der Studien ein, die wir besprechen wollen. Die sind alle in den letzten Wochen erschienen. Und deswegen haben wir uns dazu entschieden, dieses Thema heute noch einmal aufzugreifen und genau an dieser Stelle weiterzumachen.

Die erste Studie, die kommt nicht aus der Schweiz dieses Mal, sondern kommt aus Cardiff, aus der Hauptstadt von Wales. Und auch dort geht es noch einmal um dieses Komplementsystem. Inwiefern, ergänzt oder erweitert es denn das, was wir am 1. Februar in jener Folge besprochen haben?

02:10

Alexander Kekulé

Das Wichtigste ist, dass es noch mal bestätigt wird. Man muss sich das so vorstellen. Ich glaube, ich habe das auch beim letzten Mal gesagt, wenn jemand so eine Korrelation feststellt zwischen irgendwelchen Blutfaktoren auf der einen Seite und Symptomen auf der anderen Seite, dann ist man als Laborarzt immer vorsichtig, weil man weiß, dass die Normalbevölkerung einfach eine extreme Schwankung bei solchen Blutwerten hat. Das ist gar nicht so einfach rauszukriegen, was eigentlich Normalwert ist. Vielleicht kennt der eine oder andere von seinen Laborbefunden, wenn man diese vom Arzt kriegt, da gibt es dann so Normalbereich. Und dann ist er manchmal ein kleines Plus daneben, wenn irgendeinen Wert zu hoch ist oder ein Minus, wenn er zu niedrig ist. Das basiert letztlich, kann man sagen, auf Standards, die in sehr, sehr großen Zahlen in der Bevölkerung gewonnen werden. Und dann weiß man halt, dass das Natrium normalerweise die und die Konzentration hat oder die roten Blutkörperchen die und die Konzentration haben und Ähnliches.

Aber hier sind wir ja komplett im Neuland. Und was jetzt sozusagen normal ist bei Patienten, die SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht haben, also COVID hatten im weitesten Sinne um. Wenn man sich Monate später bestimmte Blutgerinnungsfaktoren anschaut, also dieses sogenannte Komplementsystem, was sowohl mit der Blutgerinnung als auch mit der Immunabwehr was zu tun hat, dann ist gibt es eben keine Normalwerte dafür, keine standardisierten Werte. Das sind quasi Forschungsstudien oder Forschungsuntersuchungen. Deshalb musste man bei der ersten Studie, die wir besprochen haben, immer die Einschränkungen machen: Mal sehen, was andere so rauskriegen. Ob sich das überhaupt bestätigt, weil es manchmal solche Sachen dann zu schön, um wahr zu sein sind. Und das haben wir hier. Jetzt ist es das wichtigste Ergebnis eigentlich aus der Studie der aus Cardiff. Das haben wir jetzt vor uns. Es ist tatsächlich so, dass eine andere Arbeitsgruppe völlig unabhängig davon

auch zeigen kann, dass verschiedene Bereiche dieses Gerinnungssystems, also dieses Komplementsystems, aktiviert sind, überaktiviert sind bei Long-Covid-Patienten im Vergleich zu Kontrollen, die also entweder Corona durchgemacht haben und wieder komplett gesund sind oder die eben ganz normal sind, also keine Infektion hatten. Die letzte Gruppe findet man kaum noch heutzutage.

Zur Erinnerung. Da gibt es drei verschiedene Arten oder drei verschiedene Faktorengruppen, kann man sagen, die man da so messen kann. Das eine ist die sogenannte klassische Aktivierung des Komplementsystems. Das passiert zum Beispiel, wenn ein Antikörper ein Virus wegfängt, dieser Komplex zwischen Virus und Antikörper, der wird dann von diesem klassischen System erkannt. Und dann wird dieses Virus, was da irgendwo rumschwimmt und quasi die Fußfessel des Antikörpers am Bein hat, natürlich loswerden will - wenn ich mal so sagen darf -, dann kommen also die gemeinen Komplementfaktoren und kleben das Ganze ein. Also so eine Art Gerinnungsprozess, der also den Krankheitserreger dann verklebt. Und dann wird der hinterher gefressen von irgendwelchen Fresszellen. Das ist der klassische Weg.

Dann gibt es einen alternativen Weg, der ein bisschen indirekter, sage ich mal. Vor allem dadurch, dass Blutgefäße verletzt sind oder Ähnliches, also, von Gewebsverletzungen, aber auch von Störungen des Gewebes, die dann dadurch kommen, dass vielleicht eine Zelle mal von dem Virus infiziert wurde und deshalb nicht mehr so tut, wie sie sollte. Das kann auch eine Komplementaktivierung machen, eben alternativ. Ich sage mal zum Beispiel, wenn an der Gefäßinnenwand Entzündungsprozesse sind, die länger anhalten, dann können diese entzündeten Gefäßwände auch das Komplementsystem aktivieren, wichtige Sache, zum Beispiel bei Thrombosen kann so etwas eine Rolle spielen.

Und der dritte Faktor, den man messen kann, ist sozusagen das Produkt dieser Komplimenten-

taktivierung, das heißt an terminaler Komplementkomplex. Das ist das, was ganz am Schluss dabei rauskommt, dass es ein sehr aktives Protein, was alle möglichen Dinge Prozesse im Körper bewegt. Und das Interessante ist, dass dieses Duktus Kompliment der Komplimentaktivierung, dass das seinerseits wiederum Entzündungen fördert. Also es ist so eine Art Teufelskreis, der da entsteht. Das Komplementsystem wird durch Entzündungen aktiviert, aber das Produkt, also das aktivierte Komplementsystem, wenn es zu lange aktiv bleibt, regt Entzündungen an.

Und alle drei Stufen werden wurden eben nachgewiesen als aktiviert, sage ich mal, oder als übermäßig aktiv, bei Patienten, die Long-Covid haben im Vergleich zu solchen, die eine SARS-CoV-2-Infektion gut überstanden haben. Und das jetzt schon zum zweiten Mal.

06:48

Jan Kröger

Nun haben wir ja in der Züricher Studie, da hatten sie ja detailreich aufgeschlüsselt, um welche Proteine es da genau geht. Vielleicht müssen wir das hier gar nicht so machen, sondern können vielleicht den Vergleich machen, was haben die Forscher da in Wales gemacht? Und inwiefern unterscheidet sich das aber vielleicht auch noch von dem, was in der Schweiz herausgefunden wurde?

07:07

Alexander Kekulé

Na, so ganz praktisch haben die schon was gemacht, was ganz sinnvoll ist. Ich habe jetzt mal gesagt, es gibt drei verschiedene Aktivierungswege. Die hatten eine ganze Reihe von Patienten, die hatten 166 Patienten mit Long-Covid. Das ist also gar nicht schlecht, muss man sagen. Und 80 Kontrollen ungefähr. Dadurch ist es schon für so ein Labortest, eine ganz gute Probe, die man da hat, also statistisch auf jeden Fall signifikant, was man da gezeigt hat.

Und die haben versucht es ein bisschen, sage ich mal mehr richtig, um Praktikabilität zu drehen. Sie haben zuerst geguckt, insgesamt, diese ganzen Marker, die es da gibt. Ich weiß nicht, wie viel sie da untersucht haben, aber mehrere ich sage mal zig Marker erstmal und haben insgesamt gesagt, ja, man kann, wenn man das alles kombiniert, eine gewisse Korrelation zu Long-Covid-Patienten feststellen. Also die Erhöhung dieser Werte korreliert mit Long-Covid. Aber wenn man das optimiert – das haben Sie dann mit Computern, wie man das heutzutage macht, analysiert, was da die beste Kombination ist –, dann gab es ein Modell mit acht Markern, acht von diesen vielen. Wenn man die nur die genommen hat, dann hatte man eine relativ hohe Korrelation, und zwar 0,825 habe ich mir aufgeschrieben. Was heißt das?

Das heißt letztlich, dass in 82,5 Prozent – also so genau kann man es nicht nehmen, aber die Zahl steht halt so da, also sagen wir mal ungefähr 80 Prozent der Fälle –, würde eine Erhöhung dieser Werte korrelieren, mit Patienten, die Symptome von Long-Covid haben. Das heißt, oder andersherum gesagt, wenn der Wert nicht erhöht, kann man zu 80 Prozent Long-Covid ausschließen. Das ist schon mal eine ganz gute Methode. Aber man sieht daran 80 Prozent ist nicht 100 Prozent. Und wenn man zum Arzt geht und Diagnose will, dann will man natürlich nicht, dass der einem sagt, zu 80 Prozent haben Sie das und das. Und zu 20 Prozent haben Sie was anderes oder so.

Das heißt also, man ist auf dem richtigen Weg, aber noch nicht perfekt. Und was die dann auch gemacht haben, ist sie sind noch einen Schritt weiter gegangen, weil diese acht Marker, acht Blutwerte letztlich, die haben den Nachteil, dass sie zum Teil relativ schwierig zu bestimmen sind. Da brauchen Sie wirklich, wirklich hochspezialisierte Labore. Und darum haben sie vier Marker genommen, die viele Labore, also viele große Labore, zumindest an Universitäten und so, feststellen können. Die heißen, kann ich ja mal sagen für Ärzte, die da

bei sind, also: BA, iC3b, C5a und TCC, also dieser aktivierte Komplexe am Schluss, diese vier Marker sind das. Wenn man die nur die nimmt, dann haben sie immerhin eine Korrelation noch von 78 Prozent. Das heißt, es korreliert dann ziemlich gut damit, dass Patienten symptomatisch Long-Covid haben. Und das ist natürlich super. Weil wir bis jetzt völlig im Dunkeln tappen und zum Teil wird den Leuten ja auch angedichtet oder gar vorgeworfen, sie während zu sensibel oder sie würden das zu ernst nehmen oder hätten da psychologische Überlagerungen bei dem ganzen Problem. Und da muss man sagen, zumindest ein Teil dieser Long-Covid-Patienten hat eine knallharte labormedizinisch, messbare Veränderung.

Das ist auf jeden Fall der Anfang zu einer ersten zarten Diagnostik bei diesem Teil der Patienten. Es wird immer einige geben, wo man, wo man nicht richtig schlau wird.

Und das ist zum anderen natürlich irgendwie ganz entfernt, vielleicht eine Tür, irgendwann mal Therapien zu machen.

Jan Kröger

Das sprechen ja auch die Wissenschaftler in Cardiff an. Aber sie sagen schon, irgendwann öffnet sich da die Tür. Wie bedeutsam ist denn dieses eine Puzzleteil, was wir da bekommen?

Alexander Kekulé

Für Therapien, meines Erachtens, nicht. Also, ich habe mich ein bisschen geärgert über die Überschrift. Die heißt eben sinngemäß übersetzt, dass diese Veränderungen des Komplementsystems, die man da fest feststellen kann, zur Diagnostik geeignet sind von Long Covid. Da sage ich ja. Das würde ich inzwischen unterschreiben: noch keine zuverlässige Diagnostik, aber ein Marker, den man verwenden kann. Und dann schreiben, sie, sei zusätzlich auch eine therapeutisch zugängliche Eigenschaft von Long-Covid. Das sehe ich nicht.

Die Frage ist ja letztlich diese Komplimentaktivierung, die wir sehen, sozusagen die Henne oder das Ei ist, wenn ich mal so sagen darf. Ist es Ursache oder ist es Wirkung? Oder ist es beides von den Symptomen?

Auf jeden Fall ist es ein Symptom selber, also eine Wirkung. Es korreliert mit der klinischen Symptomatik, und dafür ist es deshalb ist es diagnostisch geeignet. Aber die Frage ist jetzt ist es so, dass die Komplimentaktivierung auch ursächlich etwas mit der Symptomatik zu tun hat. Dafür gibt es hier in dieser Studie definitiv überhaupt keine Daten. Und sonst auch würde ich mal sagen eher null. Das ist eher spekulativ. Außer dass ich, wie es eingangs gesagt habe, das Endprodukt, dieser Komplimentaktivierung eben selber wieder entzündungsfördernd ist. Das wären dann aber nicht alle vier oder acht Marker, die man da verwenden könnte, sondern wahrscheinlich dann nur dieses Endprodukt, was aber als solcher ganz alleine sehen nicht besonders gut mit der Long-Covid-Symptomatik korreliert, also nicht so gut wie die anderen Kombinationen. Und deshalb sage ich mal einen Hinweis darauf, dass die Komplimentaktivierung ursächlich für die Long-Covid-Symptomatik ist, haben sie hier nicht gezeigt. Und nur dann wäre es ja so, dass man therapeutisch was machen könnte. Weil, wenn sie sozusagen jetzt ein Medikament haben, was diese Komplimentaktivierung bremst – es gibt Medikamente, die in dieser Richtung wirken –, dann würden Sie natürlich am Ende des Tages damit auch eine Therapie haben, weil sie die Symptome abschwächen. Aber ich finde, da gehen die Autoren wesentlich zu weit. Und wenn ich jetzt Gutachter gewesen wäre – jeder von uns dafür gelegentlich mal was begutachten, was die Kollegen so schreiben –, dann hätte ich ihnen das aus der Überschrift rausgestrichen und gesagt: Nee, also, dafür habt ihr zu wenig Daten.

13:02

Jan Kröger

Schauen wir mal auf das nächste Puzzleteil, das ziehe ich jetzt mal raus. Wir kommen zur nächsten Studie.

Es geht um eine Studie aus Dublin, und es geht um ein ganz bestimmtes Symptom, das auch schon relativ lange in Verbindung mit Long-Covid und anhaltenden Folgen einer COVID-19-Erkrankung beschrieben wird, nämlich dieser

sogenannte „Brain Fog“, etwas unglücklich, manchmal auch mit „Gehirnnebel“ übersetzt, das ist etwas was – auch für Leute, die es nicht haben –, ziemlich schwer nachzuvollziehen ist. Wie würden Sie dieses Krankheitsbild beschreiben erst einmal?

Alexander Kekulé

Ah, das ist schwierig, also Konzentrationsstörung, Schwierigkeiten, neue Sachen zu lernen. Alles was so, wenn man das Gefühl hat: Mensch, ich werde immer vergesslicher. Ich kann mich nicht mehr lange konzentrieren. Meine mentale Leistungsfähigkeit hat nachgelassen. Zum Beispiel, früher habe ich, um einen Artikel für die Zeitung zu schreiben, vier Stunden gebraucht, jetzt brauche ich acht Stunden oder Ähnliches.

Solche Beobachtungen haben diese Leute, die die, die unter „Brain Fog“ leiden, typischerweise auch episodisch. Das heißt, es wird manchmal schlimmer. Manchmal denken so, jetzt wird es besser. Und dann hat man einen Monat später wieder ein Rückfall.

Manche beschreiben auch, dass es dann bei trivialen Infekten wieder schlechter wird. Also zum Beispiel, wenn sie einen einfachen Atemwegsinfekt haben, im Herbst eine Erkältung, die gar kein COVID sein muss, dann wird es manchmal wieder schlechter. Also das ist so ein sehr changierendes Krankheitsbild. Ich persönlich finde, so „Gehirnnebel“ ist jetzt als Überschrift gar nicht so schlecht, wenn man sich ein bisschen was drunter vorstellen kann, wenn man nicht ganz bei sich ist, sozusagen, so ein bisschen die Orientierung verliert.

Und bei diesem Long-Covid, da gibt es ja viele Symptome. Das ist, glaube ich, das müssen wir hier nicht normal ausrollen. Es gibt Leute, die haben es an der Lunge, die kommen nicht mehr die Treppe rauf, und manche haben Herz-Kreislauf-Probleme und Ähnliches. Manche haben diese Chronic-Fatigue, wie es dann heißt. Also, dass sie wirklich dauernd diese Müdigkeit haben und vor allem nach irgendwelchen Anstrengungen ganz schnell erschöpft

sind, also frühe Erschöpfung nach geistigen und körperlichen Anstrengungen.

Das überlagert sich ein bisschen mit dem Brain Fog. Aber ich bin der Meinung, dass wir in einer Phase sind – und das zeigen auch diese Studien –, wo wir das langsam anfangen zu differenzieren. Und da sind wir jetzt sozusagen bei dem Brain Fog. Da ist eben auch die große Frage: Ist das Virus neurotrop, wie wir sagen? Das war am Anfang eine Theorie, die viele in den Raum gestellt haben, infiziert das quasi das Gehirn. Und man hat dadurch diese Langzeiteffekte. Ich sag mal gleich vorneweg, das ist fast vom Tisch. Also das gibt keine harten Daten dafür, dass SARS-CoV-2 ein neurotropes Virus ist, in dem Sinn, zumindest nicht bei der akuten Infektion.

Oder sind es Effekte, die so sekundär sind das die, dass das Spike-Protein oder ein anderes Protein, das Virus im Gehirn irgendetwas macht?

Oder ist es ein ganz indirekter Effekt, dass außerhalb des Gehirns und Entzündungsprozess ist und das Gehirn nur mitleidet, zum Beispiel durch Interleukine oder irgendwelche anderen Überträgersubstanzen, also so immunologische Mediatoren, die quasi dem Gehirn ständig mitteilen, dass hier eine Entzündung im Körper vorhanden ist? Also das wissen wir noch nicht genau. Aber in diese Richtung geht jetzt die aktuelle Arbeit da aus Dublin.

16:29

Jan Kröger

Da stellt sich der Autor Matthew Campbell vom Trinity College in Dublin dann hin und erklärt also per Pressemitteilung:

„Zum ersten Mal konnten wir zeigen, dass undichte Blutgefäße im Gehirn zusammen mit einem hyperaktiven Immunsystem die Hauptursache für Brain Fog im Zusammenhang mit Long-Covid sein können.“

Schauen wir auf die Studie wie genau sind sie zu diesem Ergebnis gekommen in Dublin?

16:52

Alexander Kekulé

Die Pressemitteilung kannte ich jetzt gar nicht. Ich sage mal so spontan, „klappern“ gehört zum Geschäft, auch in der Wissenschaft.

Ich habe früher manchmal sogar gemein gesagt, there is no Business but Show-Business, das würde auch für die Forschung gelten. Ich weiß, viele meiner Kollegen würden das weit von sich weisen. Aber ich meine, es ist schon ein bisschen was dabei. Der versucht das natürlich jetzt gut zu verkaufen. Es ist ein interessantes Ergebnis. Ich würde jetzt nicht so weit gehen.

Er sagt, das haben Sie gerade richtig zusammengefasst, er sagt letztlich, es wurde gezeigt, dass bei Long-Covid ein Problem dadurch entsteht, dass die Blut-Hirn-Schranke gestört ist. Was ist die Blut-Hirn-Schranke? Das Gehirn und manch andere Organe des Körpers, dazu gehören zum Beispiel auch die Keimzellen und die Samenzellen im Körper, sind auf besondere Weise vom Rest geschützt. Bei den Zellen, die was zu tun haben mit der Vermehrung ist es ganz klar. Wenn da irgendwelche Störfaktoren reinkämen, irgendwelche Viren, die Mutationen produzieren, dann hätte das natürlich negative Folgen für den Nachwuchs. Und darum hat die Evolution hervorgebracht, dass diese Bereiche, die mit der Vererbung zu tun haben, besonders geschützt sind. Da kommt das normale Blut, wenn ich mal so sagen darf, gar nicht so hin. Und das Gleiche gilt für das Gehirn. Und drum ist zwischen dem Zentralnervensystem, also dem Gehirn einschließlich dem Rückenmark, da ist außenherum quasi, wenn man so will, so eine spezielle Haut, die, dass die das Gehirn isoliert von dem sonstigen Körper und insbesondere von dem sonstigen Blutkreislauf. Wenn sie normale Antikörper haben, die können nicht einfach ins Gehirn rein diffundieren, sondern das wird quasi gesteuert, welche Antikörper da reindürfen oder nicht und gilt eigentlich für alle Proteine. Ab einer gewissen Größe von Molekülen, ist es so, dass alle Moleküle nur mit einem ganz genau kontrollierten Mechanismus – da gibt es spezielle

Schleusen, Proteine, die entscheiden, was darf da rein und was nicht dann ins Gehirn übertreten oder in diesen Gehirn Raum übertreten können –, und diese Schranke, die dazwischen ist, die heißt eben Blut-Hirn-Schranke, traditionell. Man müsste man sagen Hirn-Körper-Schranke, weil auch der restliche Körper quasi gegen das Gehirn abisoliert ist.

Man weiß, dass es etwas, was die Autoren, so in dem Zitat, was Sie gebracht haben, vielleicht ein bisschen übertrieben haben. Man weiß, dass diese Blut-Hirn-Schranke bei vielen Virusinfektion gestört ist. Das ist also ein Klassiker. Natürlich, bei den neuroinvasiven Erkrankungen also, bei denen Viren die wirklich oftmals Gehirn befallen, da gehören Herpesviren dazu oder FSME, wenn man das kennt, diese Frühsummer-Meningo-Enzephalitis und noch eine ganze Latte weiterer Viren, die die können typischerweise das Gehirn auch mit befallen, mehr oder minder schlimm. Und da hat man dann immer an Hirn-Schranken-Störungen.

Und wir wissen auch, dass Patienten die zum Beispiel schwerste Influenza haben und dann richtig schwer krank sind, zumindest die, die im Krankenhaus waren, vielleicht auf der Intensivstation: Das sind dann auch Marker, messbar, die darauf hinweisen, dass die Blut-Hirn-Schranke gestört ist. Also das ist nicht so ungewöhnlich.

Und es ist auch klar, dass es Störungen der Hirschränke gibt in extremen Ausnahmefällen bei schwersten COVID-Verläufen. Das waren aber immer Patienten, denen richtig dreckig ging. Und meistens ist es erst nach dem Tod festgestellt worden, dass Hinweise auf Störungen der Blut-Hirn-Schranke da waren, manchmal sogar das Virus im Gehirn nachweisbar.

Und da wusste man eben nie, hat es zu Lebzeiten überhaupt eine Rolle gespielt? Ist das typisch für das Virus? Ja oder? Nein. Und die Antwort war eigentlich immer: Nein. Also dieses des SARS-CoV-2-Virus ist kein neurotropes Virus, nach aktuellem Stand, befällt nicht selber das Gehirn.

Und jetzt sagen die Autoren wir können dann gleich ein bisschen über die Befunde sprechen, haben so ein bisschen eine steile These, sag ich mal. Sie sagen, es gibt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, die aber eigentlich bei der akuten SARS-CoV-2-Infektion keine so große Rolle spielt, außer wenn die Menschen wirklich einen starken Brain Fog haben. Dann sagen sie, gibt es eben diese in diesem besonderen „Kollektiv“, wenn ich mal so sagen darf, gibt es dann tatsächlich eine Hirn Schrankenstörung. Und weil das nur bei diesem kleinen Teil der Patienten so ist, hat man es bisher nicht festgestellt. Und bei denen, wenn der Brain Fog dann nicht weggeht – häufig hat man das ja während der Infektion weiß keiner genau, warum vielleicht vom vielen im Bett liegen, von den vielen Medikamenten im Krankenhaus hat wahrscheinlich jeder bisschen Brain Fog, wenn er dann eine Weile rumliegt –, aber wenn es nicht weggeht nach Monaten, dann sagen sie dann ist das ein typisches Symptom für Long-Covid oder für dieses Brain Fog bei Long-Covid. Und das sei eben assoziiert, vielleicht sogar dann ursächlich darauf zurückzuführen auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke.

21:39

Jan Kröger

Da sind Sie schon gewissermaßen eingestiegen, darin, die Befunde sich anzuschauen. Schauen wir noch mal ein bisschen tiefer hin. Was sieht man noch?

Alexander Kekulé

Naja, die haben letztlich zwei Sachen gemacht, was ganz interessant ist. Noch mal so zur Einordnung. Ich schaue bei solchen Arbeiten immer wieviel Patienten hatten die überhaupt? Weil das ganz wichtig ist, wenn sie so wissen wollen, ob sie so einen typischen Effekt sehen oder etwas, was vielleicht zufällig ist, dann brauchen sie ein größeres Patientenkollektiv. Und die hatten immerhin 76 Patienten, die im Krankenhaus waren, wegen COVID. Allerdings muss man dazusagen hier das waren ganz am Anfang der Pandemie, das war im März, April 2020. Aus der Zeit stammen die Patienten. Und

dann haben sie sich noch 25 Kontrollen dazu geholt, die aus der Zeit vor Corona stammten. Das ist deshalb wichtig, weil diese massiven Effekte, die hier auch beschrieben werden, die hat man natürlich am Anfang bei den ersten Varianten gesehen. Die sind jetzt bei Omikron wahrscheinlich nur noch sehr selten. Also wir reden im Grunde genommen über das klassische Bild von COVID-19, und nicht über diese eigentlich abgemilderte Krankheitsformen, Verlaufsformen, die wir heutzutage bei den Omikron-Infektionen sehen.

Und da haben sie eben festgestellt es gibt verschiedene Parameter im Blut, die, wo wir einfach wissen, von den anderen Erkrankungen, dass das die assoziiert sind mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Zum Beispiel ist es so, dass das Interferon-gamma typischerweise längere Zeit erhöht sein kann bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke, dass das Interleukin-6 erhöht sein kann, das ist so ein Immunmediator, beides sind so Faktoren, die bei Entzündungen, chronischen Entzündungen eine Rolle spielen. Und die sieht man häufig mal erhöht bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Und da haben sie eine ganze Reihe von Analyten genommen, insgesamt über 50 getestet und haben festgestellt, dass von diesen klassischen Parametern, die man da so in der Labormedizin hat, dass bei den schweren COVID-Verläufen eine ganze Reihe von Parametern, die auf Störung der Blut-Hirn-Schranke hindeuten, erhöht sind. Also dass das auch korreliert ist, bei leichten Verläufen nicht so sehr. Bei schweren Verläufen ist der Effekt deutlicher, zumindest bei dem Patientenkollektiv, was sie hier hatten. Das waren ja alles Patienten, die im Krankenhaus waren. Also nicht irgendjemand, der irgendwo zu Hause bisher ein bisschen Schnupfen hatte.

Und dann haben sie im festgestellt, dass diese Änderung dieser Blutwerte, die auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke hindeuten, dass die besonders deutlich ist, also signifikant höher ist, bei denen, die Brain Fog hatten, schon bei der akuten Infektion. Es ist bei der akuten, COVID-Infektion, sodass eine ganze Reihe von

Patienten des schon erleben mit dem Brain Fog. Und da sind diese Parameter, die zeigen, dass die Blut-Hirn-Schranke gestört ist. Diese Blutwerte, die sind signifikant erhöht bei denen.

Es gibt so einen Parameter, der so ein Klassiker ist. Den würde man sogar direkt als Blut-Hirn-Schranke-Defektmarker bezeichnen können, der heißt S-100beta, das ist so ein Ding, was die Neurologen immer gerne mal anfordern. Und der ist ganz stark korreliert gewesen mit der Schwere des Brain Fogs bei der akuten Infektion. Und da sagen sie, das ist in der Tat so, dass hat man bisher noch nicht so gesehen, dass es hierzu bei diesen Patienten relativ deutlich und wir wissen, dass zum Beispiel dieses S-100beta, das ist so ein Faktor, der auch erhöht ist, wenn Patienten wirklich eine chronische Epilepsie haben, also wenn die immer wieder epileptische Anfälle haben, wo ja auch beim Gehirn etwas kaputtgeht, nach und nach. Das ist zum Beispiel auch erhöht nach einem Schädel-Hirn-Trauma, also, wenn jemand richtig auf den Kopf gefallen ist Verkehrsunfall oder Ähnliches, wo klar ist, dass die Blut-Hirn-Schranke möglicherweise einen kleinen Schaden gekriegt hat, interessanterweise übrigens auch bei Schizophrenie. Schizophrenien, diese endogenen Schizophrenien sind richtig körperliche Erkrankungen. Das hat nichts mit einer „Neuröschen“ zu tun, sondern das eine richtig schwere körperliche Erkrankung, wo sich biochemisch was verändert. Und einer der Faktoren, die da verändert sind, ist eben dieses S-100beta als Marker für eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Und den das sehen die hier eben auch. Das sind die bei der akuten Infektion.

Und die Hypothese diese haben ist, dass sie sagen, wenn jetzt die Krankheit chronisch wird, also wenn es zu Long-Covid kommt und der Brain Fog bleibt, dass dann eben diese Störung der Blut-Hirn-Schranke leider nicht behoben wird, sondern aufrechterhalten bleibt. Da muss man dazusagen sehen Sie interessanterweise nicht genau die gleichen Touren, sondern ein anderes Set von Faktoren, die dann wiederum

verändert sind. Also das ist so ein bisschen komisch.

Wenn ich also ein Marker habe, an dem ich erkenne, dass das da was kaputt gegangen ist, wenn es akut ist. Aber wenn ich die Patienten mit Long-Covid anschau mit anderen Markern, die jetzt plötzlich auffällig werden, dann sage ich, ich mache persönlich ein Fragezeichen dahinter. Darum sage ich, das ist eine interessante Studie, aber wir sind nicht ganz sicher, ob diese Störung der Blut-Hirn-Schranke, die hier wohl nachgewiesen ist für die akuten Fälle –da würde ich es unterschreiben –, ob die auch wirklich korreliert mit diesem Brain Fog bei Long-Covid, weil da verschiebt es sich ein bisschen.

26:57

Jan Kröger

Nun sind wir ja auf der Suche nach vielversprechenden Puzzleteilen zur Erforschung von Long-Covid insgesamt. Mit dem Brain Fog hatten wir jetzt ein wichtiges Symptom. In dieser Studie haben sie auch unterschiedliche Kurorten gebildet, einmal unterschieden in Long-Covid-Patienten und Long-Covid-Patienten mit Brain Fog. Helfen diese Ergebnisse dann auch sozusagen, diese anderen Kohorte Long-Covid ohne Brain Fog.

Alexander Kekulé

Nein, das ging jetzt sehr speziell über diese neurologische, nur um diese neurologische Symptomatik. Man kann fast sagen, dass diese Studie ein weiterer Hinweis darauf ist, dass es eine gute Idee ist, dieses neurologische Krankheitsbild von Long-Covid komplett auszukoppeln. Da wird es wahrscheinlich in naher Zukunft auch einen eigenen Namen dafür geben. Sie haben am Anfang natürlich recht gehabt, bisschen unglücklich zu sagen, Long-Covid mit Brain Fog. Eigentlich bräuchte man für dieses neurologische Post-Covid-Syndrom einen eigenen Namen, könnte man sagen: ein neurologisches Post-Covid-Syndrom oder zentralnervöses Post-Covid-Syndrom.

Was schon interessant ist, ist das, was sie noch gemacht haben, vielleicht ist ... Wir hatten jetzt

über diese Blutparameter gesprochen, und wir hatten über Kernspindbilder gesprochen. Und sie haben natürlich – da wird sich der eine oder andere Hörer auch fragen, klar haben wir das gemacht ... Die haben geschaut, korreliert das denn? Und das ist tatsächlich der Fall. Das heißt, wenn jemand im Blut diese Hinweise auf Brain Fog hat, sage ich mal, dann ist es so, dass auch das Krankheitsbild im Kernspin sich typischerweise zeigt. Also man hat eine Korrelation erstens der Symptomatik mit, zweitens den Blutwerten, die auf eine Blut-Hirn-Schrankenstörung hindeuten. Und drittens dann den Anzeichen im Kernspin. Und dieses Gesamtpaket deutet schon darauf hin, dass diese Schrankenstörung, die da vorhanden ist, eine Rolle spielt.

Frage ist natürlich auch da wieder, warum und weshalb. Was ist jetzt sozusagen die Ursache? Ist die Schrankenstörung nur ein Symptom für irgendetwas? Ist es vielleicht so, dass eine Entzündung im Körper stattfindet, dadurch die Blut-Hirn-Schranke gestört wird und dann Entzündungsfaktoren wie diese Interleukine oder anderes ins Gehirn rein diffundieren und dadurch die neurologischen Störungen machen? Das wäre eine Sache, die man therapeutisch vielleicht ganz gut dann angehen könnte.

In diese Richtung deutet auch, dass man weiß, dass Patienten, die in der akuten Phase von der COVID-Infektion starke neurologische Symptomatik hatten, dass die dann er auch bei Long-Covid so ein Brain Fog später entwickeln.

Es könnte aber auch sein, dass es eine chronische Produktion von Virus oder eben – und da sind wir wieder bei einer anderen Studie dran – oder Bestandteilen des Virus in den Gefäßen des Gehirns ist. Also nicht im Gehirn selber, sondern auf der Blutseite drüben, wo die Gefäße sind, die feinen Adern, die das Gehirn mit Blut versorgen. Die sind außerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Und man weiß, wenn jetzt da so eine Dauerentzündung zum Beispiel stattfindet durch eine Produktion von Spike-Proteinen, von SARS-CoV-2, dass die Blut-Hirn-Schranke eben schwächen kann oder durcheinanderbringen kann. und dann eben dazu kommt, dass irgendwelche Faktoren ins Gehirn

diffundieren, die, die diese Symptomatik machen.

Ich finde, in diese Richtung geht es ein bisschen. Alles, was in den letzten Monaten so zusammengekommen ist an neuen Studien, muss man sagen, wahrscheinlich sind es virale Proteine, die gar nicht unbedingt noch vom Virus selber stammen müssen. Also dass S-Protein, vielleicht auch andere Proteine des Virus, die da in der in den Gefäßwänden im Gehirn produziert werden, die zu so einer Art lokalen Entzündungen führen. Dann kommt es eben zu einer Schwächung der Blut-Hirn-Schranke und der ganzen neurologischen Symptomatik und das ganze mag dann einfach nicht aufhören aus irgendwelchen Gründen. Wahrscheinlich, weil dieses S-Protein oder ein anderes virales Protein einfach über längere Zeit fabriziert wird. Die Autoren selber sagen tatsächlich ich lese es das mal ab, steht hier auf Englisch, aber ich übersetze das mal direkt.

Die schreiben: Der der lang dauernde Einfluss des S-Proteins auf die auf die Gehirngefäßfunktion ist nicht bekannt und sollte untersucht werden, insbesondere weil diese Zellen besonders lange leben. Also diese zählen die die Gefäße austapezieren im Gehirn, das sind besondere Zellen, die eben mit der Blut-Hirn-Schranke zu tun haben. Die haben auch eine besonders lange Lebensdauer. Und wenn man sich vorstellt, dass die in großem Stil irgendwie S-Protein fabrizieren und die Immunzellen ständig dabei sind, sich daran abzarbeiten, dann wäre das nachteilig und wäre natürlich das, was man auch therapeutisch eventuell angehen könnte. Darum sage ich mal, dort scheint ein möglicher Schlüssel für diesen Brain Fog und für diese Long-Covid-Symptomatik zu liegen.

32:08

Jan Kröger

Dann bringe ich jetzt mal die dritte Studie ins Spiel, über die wir heute noch sprechen wollen. Wir waren in Wales, wir waren in Irland, jetzt geht es nach England. Das ist ein bisschen wie so ein Rugby-Turnier hier, in Cambridge, um genauer zu sein. Da spielt ein Begriff eine

Rolle, den haben Sie vorhin schon genannt Interferon-gamma. Erst einmal eine kurze Erklärung, was hat es damit noch einmal genau auf sich?

Alexander Kekulé

Interferone sind diese Signalstoffe, die ursprünglich mal entdeckt wurden. Darum hat man die so genannt, weil die freigesetzt werden, von Zellen, wenn es eine Virusinfektion gibt. Jetzt kann man sich so vorstellen eine Zelle ist vom Virus befallen, dann sondert die die Interferone ab, also diese Signalstoffe, die diffundieren dann nach draußen und warnen insbesondere die in unmittelbarer Nachbarschaft liegenden Zellen: Achtung, da ist ein Virus, das hat mich gerade angegriffen. Das gehört alles zur angeborenen Immunantwort. Das ist auch jetzt nicht dieses komplizierte, mit den Antikörpern und den T-Zellen, sondern das ist eine relativ simple Antwort, die es auch bei Nicht-Wirbeltieren schon gibt. Das eben solche Signalstoffe abgesondert werden. Warum ist das wichtig? Weil, eine Zelle kann durchaus so ein paar Schalter umlegen, die es grundsätzlich einem Virus schwerer machen, in die Zelle einzudringen oder sich in der Zelle zu vermehren. Wenn die ständig umgelegt werden, dann wäre der die die. Die werden die biochemischen Prozesse in der Zelle stark verlangsamt, sodass man sich das sozusagen nicht leisten kann, dauernd in diesen eingegipelten Zustand zu gehen.

Aber vorübergehend bei einer Virusinfektion können viele Zellen das machen, dass sie in einen, wie wir das nennen, antiviralen Zustand übergehen. Der ist für die Zelle stoffwechselfähig nicht so günstig, aber hat den Vorteil, dass die wir nicht so gut reinkommen. Und der wird aktiviert durch dieses Interferon.

Das Interferon-gamma, warum ist es für diese Studie wichtig, das Interferon-gamma ist hat eine gewisse Sonderstellung. Das wird nämlich typischerweise auch freigesetzt von T-Zellen, also von diesen Lymphozyten des Immunsystems, die eigentlich immunsteuernde oder immunaktivierende Funktion haben, und hat dann verschiedene Effekte, unter anderem

eben, dass es diesen antiviralen Zustand herstellen kann. Das hat man zum Beispiel auch in einer Therapie zeitweise versucht. Bei Hepatitis hat man Interferon-gamma gegeben. Es hat nie so richtig funktioniert oder nicht. Gut funktioniert gibt es zwischen besserer Therapie aber eine Zeit lang hat man versucht, mit Interferon-gamma Virusinfektionen auch zu therapieren. Und diese Arbeit aus Cambridge, die die funktioniert, basiert letztlich auf so einem ganz simplen Test, den wir seit vielen Jahren in den Laboren haben. Der heißt Interferon-gamma-Freisetzungs-Assay, Interferon-Gamma-Release-Assay. Da macht man Folgendes. Man nimmt weiße Blutzellen von den Patienten ab, also man nimmt Blut ab und zentrifugiert da die weißen Blutzellen raus. Und dann stimuliert man die weißen Blutzellen im Reagenzglas mit irgendeinem Krankheitserreger, typischerweise. So der Klassiker ist Tuberkulose. Ja, da gibt man dann Bestandteile von Tuberkulose-Erregern da drauf. Und da gibt es dann einen Teil dieser weißen Blutzellen. Bestimmte T-Zellen machen das, typischerweise, die dann plötzlich alarmiert werden, weil sie diese Tuberkulosebestandteile, diese Proteine von Tuberkuloseerreger wittern oder feststellen. Und darauf reagieren sie dann mit einer irrsinnig hohen Freisetzung von Interferon-gamma. Die schütten dann massenweise Interferon-gamma aus.

Und diesen Assay haben die verwendet und haben jetzt aber etwas ganz Ungewöhnliches gemacht. Die haben nämlich gemessen wie ist denn eigentlich die Basisproduktion von diesem Interferon-gamma, also ohne Stimulation. Da würde ich als Laborarzt sagen ja, ungefähr null. Sonst würden die anderen Assays nicht funktionieren, wenn da schon vorher was da wäre. Und da haben Sie eben festgestellt: Nein, mal so ganz kurz gesagt, können wir noch ins Detail gehen, bei den Patienten, die Long-Covid entwickeln, die haben eine unerklärliche Basisstimulation von Interferon-gamma. Da ist dieses Alarmmolekül ständig aktiviert bei diesen Lymphozyten, ohne dass man die Ursache kennt. Und wir brauchen nichts dazugeben. Also nicht irgendwie ein bisschen SARS-CoV-2

Virus oder ein paar Proteine, S-Protein von SARS-CoV-2? Nein, ganz von sich aus produzieren die große Mengen von Interferon-gamma.

36:49

Jan Kröger

Nun haben sie schon das Wort „unerklärlich“ verwendet. Wir kommen vielleicht noch zu möglichen Erklärungen, gleich. Schauen wir aber vielleicht erst mal auf das, was sie festgestellt haben. Für Long-Covid-Betroffene ist vor allem die interessante Frage: Wie lange hält dieser Zustand an?

Alexander Kekulé

Ja, das ist eben spannend. Also wir wissen nicht, warum es so ist. Aber diese merkwürdige Basisaktivierung der T-Zellen, die da Interferon-gamma herstellen, die sieht man während der SARS-CoV-2-Infektion, also im Akutstadium. Sie hatten da relativ viele Patienten. Das kann ich an der Stelle vielleicht noch mal sagen. Ungefähr 87 Patienten mit Long-Covid, 111 Patienten mit COVID-Infektion, ohne dass das chronisch geworden ist oder Long-Covid wurde. Und 54 Kontrollen, also auch wieder ziemlich viel.

Und da haben Sie mit diesen Patienten haben Sie zum Beispiel geschaut, wie ist es nach vier Wochen: also 28 Tage nach der nach Beginn der Symptome. und da haben fast alle erhöhtes Interferon-gamma.

Das ist ja klar, wenn sie so ein Virus, wenn sie so ein Virusinfekt abwehren, dann sind natürlich die Immunzellen irgendwie aktiviert von dem Virus selber, von kaputtgegangenen eigenen Zellen.

Es gibt auch eine Aktivierung quasi dieses Systems dadurch, dass vielleicht Gefäßzellen, die Innenwand der Gefäße gestört ist, durch die Virusinfektion. Das merkt man auch, wenn man jetzt richtig krank ist und viel hustet, da fliegt, fliegt dicker Schleim zum Teil mit raus. Das sind natürlich abgebaute Zellen, die ersetzt werden in den Atemwegen. Manchmal setzen sich noch bakterielle Infektionen drauf. Also da ist richtig was los, wenn man so will in den Atemwegen. Und klar ist es so, wenn Sie da

aus so einem Patienten dann die T-Zellen raus-holen und messen, ob die Basisherstellung, Basisproduktion von Interferon-gamma erhöht ist, dann finden sie fast immer eine Erhöhung, die auf verschiedenen Parametern beruht, verschiedene Stimuli, die sozusagen die T-Zellen gerade aktiviert haben. Das sind ja auch verschiedene Sorten von T-Zellen, die man da sozusagen in der Summe misst.

Aber dann vom Zeitrahmen kommt der spannende Punkt nach 90 Tagen, also nach drei Monaten. Das ist eigentlich so ein Bereich, wo nach der klassischen Definition schon wieder die Patienten im Long-Covid Bereich wären. Da hätten sie schon Long-Covid.

Man sieht diese Studie hier geht es so ein bisschen bestätigt das, was wir vorhin besprochen haben, weil nämlich man nach drei Monaten keine Korrelation mit denen hat, die später ein echtes Long-Covid entwickeln, auch nicht mit der Symptomatik nach drei Monaten.

Das heißt also die haben dann natürlich so ein Score gemacht. Das übliche, die Patienten also. Hier ging es nicht nur ums neurologische Long-Covid, sondern alle möglichen Symptome, hauptsächlich neurologisch, aber nicht nur. Und dann hat man geguckt, welche Symptome haben die insgesamt? Haben die Long-Covid oder nicht? Sind die schon symptomfrei oder nicht?

Und da gibt es nach 90 Tagen bei diesem Interferon-gamma-Freisetzungs-Assay keine Korrelation. Also, der nützt eine nix. Da würde man bis dahin, würde man sagen schmeißt den Test weg, der ist unbrauchbar, auch wenn einige Patienten zu dem Zeitpunkt noch Symptome haben und andere nicht.

Und jetzt kommt es eben. Es ist das Spannende. Jetzt haben Sie gesagt, Nein, wir geben nicht auf, wir warten noch länger. Und dann haben sie sechs Monate gewartet, auch das wieder so was. Das wäre während der Pandemie unvorstellbar. Da mussten die Daten raus. Nein, das haben Sie mal sechs Monate gewartet, ein halbes Jahr. Und dann kommt *simslabim* plötzlich der Unterschied, da trennt sich

die Spreu vom Weizen. Da ist es plötzlich so, dass deutlich signifikant, diejenigen, die nach sechs Monaten Symptome haben – im Sinne von irgendwelchen Long-Covid Symptomen, hauptsächlich Fatigue, also Müdigkeit und Ähnliches – dass die eine ganz signifikant klare, erhöhte Ausschüttung von diesem Basis-Interferon-gamma haben, im Vergleich zu denen, die kein Long-Covid haben. Das heißt die normale Regenerierung dieses Systems, was auch immer man da beobachtet im Einzelnen – irgendwie ist es stimuliert worden –, die dauert ebenso lange. Unser Immunsystem braucht tatsächlich ein halbes Jahr, bis es sich von so einem Infekt erholt hat. Und es waren jetzt nicht nur Leute, denen es wahnsinnig schlecht ging oder sowas. Sondern es waren alle möglichen Patienten mit unterschiedlich schweren Verläufen. Aber das braucht ein halbes Jahr, bis das Immunsystem sozusagen wieder ganz runtergefahren ist. Und man eben bei denen, die wieder komplett gesund sind, die keine Long-Covid-Symptomatik entwickelt haben, sieht man dann wieder diese fast Null-Produktion von Interferon-gamma in diesem Assay. Und bei denen, die Long-Covid haben, sieht man signifikant erhöht eine Erhöhung dieser Basisexpression, Basisproduktion von Interferon-gamma bei den T-Zellen.

Und das ist schon das ist schon spannend, weil man jetzt plötzlich wirklich, so einen so ein Ex oder Hopp. Da hat man einen Test plötzlich in der Hand, vielleicht kombiniert mit ein paar anderen Sachen, mit denen man feststellen kann, ist das jetzt in unserer Definition eine anhaltende Störung der Immunantwort, eine anhaltende, also ein Nichtabschalten der Entzündungsreaktion? Oder ist es so, dass der Patient sich wieder beruhigt hat und alles wieder gut ist?

42:12

Jan Kröger

Sie sprechen es schon anders. Es geht ja auch rein in die Begrifflichkeiten, die Definition von Long-Covid oder Post-Covid-Condition. Ist das jetzt für Sie so einen Punkt, wo Sie sagen, dass

sechs Monate jetzt da ein geeigneter Zeitpunkt ist, auch für eine Definition, eine stichhaltige?

Alexander Kekulé

Da muss ich sagen wir, Wissenschaftler sind alle gleich. Ja, gerade die Virologen haben das gemeinsam. Wir haben so letztlich unsere Theorie im Kopf, wie wir glauben, dass die Welt funktioniert, wie wir glauben, dass es ist. Und dann gehen wir an das Experiment dran oder schauen die Experimente von anderen Kollegen an. Und da ist man ein bisschen selektiv, muss ich zugeben. Ich gehöre zu denen, die, wenn Sie so wollen, zugeben – ich unterstelle, dass es die anderen auch haben, aber nicht zugeben –, dass ich einfach Präferenzen habe für bestimmte Theorien, die ich natürlich schon länger verfolgt habe. Und da ist haben Sie es gerade angesprochen bei mir natürlich so. Ich habe schon immer gesagt, diese zwei Monate sind zu kurz. Das ist ein weiterer Beleg. Da gibt es eine ganze Reihe von anderen Belegen, die in diese Richtung gehen, der sagt man muss einfach wie bei anderen Virusinfektionen auch sagen, ein chronischer Verlauf und Long-Covid ist eigentlich dann chronisches COVID.

Ein chronischer Verlauf ist definitionsgemäß nach sechs Monaten, Punkt. Das hat man so ganz klinisch, empirisch, praktisch rausgekriegt, bei vielen entdeckt, zu Zeiten, wo es diese ganzen molekularbiologischen Technologien noch gar nicht gab. Und hier ist es halt bei SARS-CoV-2, weil wir quasi das ganze Instrumentarium der modernsten Molekularbiologie da drauf loslassen, zum ersten Mal auf so ein neues Virus. Da ist es halt jetzt, wenn Sie so wollen, Schwarz auf Weiß gezeigt, das sechs Monate ein guter Zeitpunkt ist, um von einer chronischen Infektion, also in dem Fall von Long-Covid oder chronischen Erkrankung, muss man sagen in dem Fall, um von Long-Covid zu sprechen oder von Post-Covid-Condition zu sprechen.

Ich glaube, ich würde fast dazu aufrufen, dass man jetzt wirklich die Definition, mal die Klassifikation letztlich überdenkt. Das macht im Grunde genommen die Untersuchungen viel

leichter. Weil, wenn Sie da immer die Überlap-
 pung haben mit den Resten, die noch von der
 akuten Infektion sind, und wenn Sie immer
 auch diesen gewissen subjektiven Faktor ha-
 ben, dass der eine etwas besonders schlimm
 findet, was er, was er seit zwei Monaten hat,
 und es wird einfach nicht besser, der ist dann
 ungeduldig, wollte den Urlaub fahren und hat
 sich nicht fit genug dafür gefühlt oder musste
 eine wichtige Prüfung absagen, weil er immer
 noch nicht gesund war. Es gibt dann so viele in-
 dividuelle Faktoren, die die ersten Monate be-
 einflussen können. Aber wenn Sie sagen nach
 sechs Monaten ist statistisch gesehen wirklich
 zumindest jetzt hier dieses Interferon-gamma-
 Freisetzungs-Assay, der ist da ist wieder nor-
 malisiert. Dann haben sie auch eine gute Basis-
 linie, um zu sagen danach definieren wir mal
 ein echtes oder ein ernstes Long-Covid. Ich
 möchte sie die anderen nicht weniger ernst
 nehmen. Aber das ist dann sozusagen eine ei-
 gene Krankheit, eine eigene Identität.

Das hat natürlich den Nachteil, dass ganz viele
 Papiere Veröffentlichungen, die bis jetzt ge-
 geschrieben wurden, dann noch einmal darau-
 hin durchleuchtet werden müssen, ob die
 überhaupt so viel aussagen für Long-Covid.
 Vielleicht wird dann auch die Zahl der Long-Co-
 vid-Patienten viel kleiner, weil das dann im en-
 geren Sinn Long-Covid ist. Aber ich glaube, wir
 sollten tatsächlich in diese Richtung gehen.

45:26

Jan Kröger

Eine Frage war noch offen von der Studie aus
 Cambridge, nämlich die unerklärliche Ursache
 für diese Freisetzung von Interferon-gamma.
 Welche Erklärungsansätze würden den nahe-
 liegen?

Alexander Kekulé

Letztlich gibt es zwei Überlegungen, so ein
 bisschen wie bei den Komplimentfaktoren
 auch. Man muss überlegen ist es jetzt ist das
 Interferon-gamma Ursache? Oder es ist ein
 Symptom? Also ein Symptom, würde ich mal
 sagen es ist ganz klar, weil es korreliert mit der
 Symptomatik. Und dieser Laborwert ist ein
 Symptom dafür. Man kann es also diagnostisch

ganz klar verwenden. Da würde ich sagen. Aber
 ist es vielleicht auch Ursache? Weil wir wissen
 zum Beispiel, ich hatte ja vorhin kurz erwähnt,
 dass man das früher therapeutisch verwendet
 hat. Das Interferon-gamma kenne ich selber
 gut, weil ich früher in Hepatitis-Forschung un-
 terwegs war, auch in der Klinik war. Wo Hepa-
 titis-Patienten noch zu der Zeit behandelt wur-
 den, da hat man das eben auch ausprobiert.
 Die haben zum Beispiel Fieber, die haben Kopf-
 schmerzen, die haben manchmal so ein Kälte-
 gefühl. Die haben manchmal so komische Mus-
 kelschmerzen und fühlen sich schlapp. Die ha-
 ben so etwas wie Fatigue, also Müdigkeit, bis
 hin zu Depressionen. Das sind alles Symptome,
 die bei uns auf der Liste der Long-Covid, neuro-
 logischen Long-Covid oder neuromuskulären
 Long-Covid-Liste stehen. Es geht so ein biss-
 chen Richtung Chronic-Fatigue-Syndrom, wo
 sie, die quasi die gesamte Symptomatik durch
 Interferon-Spritzen auslösen können. Das
 wusste man damals, das hat man dem Patien-
 ten gesagt, dass das kommen kann, dass das
 aber auch wieder weggeht nach dem Ende der
 Therapie und so weiter. Und so weiter.

Das heißt, es könnte schon sein, dass das Inter-
 feron-Gamma selber für einen Teil der, sage
 ich mal, Symptome mitverantwortlich ist. Die
 Autoren dieser Studie spekulieren in diese
 Richtung, dass es sein könnte. Dazu fehlt mir
 ehrlich gesagt bisschen die quantitative Grö-
 ßenordnung, also dieser Assay im Labor, wo
 man diese Stimulation macht mit den isolierten
 weißen Blutzellen. Oder in dem Fall unstimu-
 liert misst, der ist superempfindlich. Also das
 ist jetzt nicht so ein Blutwert, der da richtig,
 wenn man nur Blut messen würde, hoch geht.
 Sondern, das ist ein relativ ausgefuchster As-
 say, wo man schon sehr genau misst, wie hoch
 ist dieses Interferon-gamma unter diesen ganz
 bestimmten Bedingungen. Sodass ich jetzt die
 Frage stellen würde: Reicht es denn aus, um so
 eine richtige Symptomatik zu erklären? Ja, wir
 wissen, dass, wenn wir ganz normal Interferon-
 gamma messen, weil bei Long-Covid Patienten,
 das ist da auch manchmal erhöht ist, so richtig
 einfach nur aus dem Blut gemessen. Das gibt

es auch. Aber da ist die Statistik bis jetzt nicht so eindeutig.

Das heißt, also wenn man fragen würde ist das eine Ursache, würde ich sagen, lieber erst mal ein Fragezeichen dranhängen. Das glaube ich eher nicht oder ist zumindest nicht sehr wahrscheinlich.

Was interessant ist, das haben wir in dieser Studie auch gemessen. Die haben tatsächlich gezeigt, dass das eine sogenannte Klasse-1-restringierte Antwort ist. Das heißt hier kommt es ganz konkret dazu, dass diese Aktivierung des Interferon-gammas ein Zusammenspiel ist von bestimmten T-Zellen. Die präsentieren irgendetwas, was wir nicht kennen an andere T-Zellen. Es gibt die sogenannten CD14-Zellen, die präsentieren das an die CD8-Zellen und diese bestimmte Art von Präsentation irgendeines Antigenes, irgendeines Proteins, irgendeines Fremdeiweißes, was eigentlich typischerweise zum Krankheitserreger gehört, das ist das, was die hier messen. Also da ist irgendwie etwas im Spiel, das ein Virus-Bestandteil oder ein Bestandteil eines anderen Krankheitserregers war, wahrscheinlich eines Virus, hier präsentiert wird und zu dieser Interferon-gamma-Ausschüttung führt.

Und das führt dann dazu, dass man sagen muss okay, eine super naheliegende Idee ist. Und das ist jetzt wieder die gleiche Idee wie in der letzten Studie. Das ist aber jetzt wirklich Zufall, dass die jetzt nacheinander kommen. Es könnte sein, dass kontinuierlich irgendwie das Spike-Protein im Körper ist und eben präsentiert wird und deshalb diese Interferon-gamma-Ausschüttung macht. Das konnten die jetzt noch nicht zeigen. Da gibt es Tests das zu machen. Die konnten es aber jetzt auf die Schnelle – das haben sie jetzt nicht gemacht. Wahrscheinlich auch aus Angst, dass ein Wettbewerber ihnen dann zuvorkommt, wenn sie das Paper jetzt nicht raushauen und den Test auch noch machen. Sodass das ein bisschen offen ist, wer da rumgespuckt hat, welcher Geist des war, der das aktiviert hat.

Aber es könnte sein, dass das Spike-Proteinen einfach ist, was hier präsentiert wurde. Es könnte auch sein, dass es ein anderes Virus ist, was reaktiviert wurde. Wir wissen ja, und das ist eine der Hypothesen auch beim Chronic-Fatigue-Syndrom beziehungsweise bei Long-Covid, dass vielleicht Herpes-Virus, die schon im Körper irgendwo vor sich hingeschlummert haben, durch die Virusinfektion mit SARS-CoV-2 reaktiviert worden. Und dass vielleicht diese reaktivierten Herpesviren oder ganz andere Viren, die wir noch gar nicht auf dem Schirm haben der Grund für die Symptomatik sein könnten. Das könnte auch sein, dass so ein Virus also vielleicht eine Herpes-Virus diese T-Zellen so aktiviert hat, dass die plötzlich gamma-Interferon herstellen oder irgendwas ganz anderes. Es kann auch sein, dass das kaputte Gefäße sind oder so. Das würde ich aber eher nicht sagen, weil, dann wäre es nicht so, dass das nach sechs Monaten normalerweise abflacht und dann wieder kommt.

Wenn jetzt wirklich was kaputt ist im Körper, da würde man eine stärkere Symptomatik auch abgesehen von diesen reinen Long-Covid-Symptomen erwarten, dann wären auch andere Blutparameter gestört. Aber das sind so die drei Möglichkeiten letztlich.

Und die wahrscheinlichste ist eigentlich muss man sagen, dass es das Spike-Protein selber das ist oder ein anderes Protein von SARS-COV-2. Aber der Klassiker ist eigentlich das Spike. Wir wissen ja, dass das Spike alleine schon so eine Art Long-Covid auslösen kann. Also wenn Sie das bei Mäusen ins Gehirn injizieren, kriegen sie Symptomatik, die in diese Richtung geht, kriegen Sie übrigens auch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Sodass man jetzt sagen muss, dass wahrscheinlichste Szenario ist jetzt, dass es hier eine Stimulation gibt, das Interferon-gamma durch Spike-Protein oder irgendetwas anderes im Körper, was dann ein Zeichen von Long-Covid ist, ein Symptom von Long-Covid ist, und dass möglicherweise der gleiche Mechanismus auch ursächlich dafür verantwortlich ist.

51:49

Jan Kröger

Das heißt, wenn wir mal die drei Studien von heute zusammenfassen, und diese Puzzleteile sind nur drei in einem vermutlich mehrere hundert Teile umfassenden Puzzle, muss man wohl sagen, bei Long-Covid. Auf dieser Suche nach einer möglichen organischen Ursache von Long-Covid wie weit sind wir da inzwischen gekommen?

Alexander Kekulé

Also ich schicke voraus, dass das im bei all diesen Studien, sage ich immer, man muss mal warten, wenn so etwas bestätigt wird. Hier die letzte Studie, die mit dem Interferon-gamma, die ist so spektakulär, dass man auch da wieder warten muss: Wird es denn bestätigt von anderen Laboren, dass es diese Korrelation gibt?

So, wie wir ganz am Anfang gesprochen haben über die Komplimentaktivierung, die jetzt einmal in Zürich und einmal im Vereinigten Königreich bestätigt wurde.

Das andere ist, wenn das jetzt sich bestätigt. Welches Bild zeichnet sich dann ab? Da zeichnet sich eigentlich ziemlich deutlich das Bild ab, dass es bei den Long-Covid-Patienten eine anhaltende Produktion eines viralen Proteins wahrscheinlich gibt. Das ist die mit Abstand wahrscheinlichste These. Und da wiederum der typische Kandidat wäre das Spike-Protein.

Und dass dieses Spike-Protein wahrscheinlich an verschiedenen Stellen des Körpers möglicherweise relevant hier das Immunsystem über einen langen Zeitraum produziert wird. Und dadurch eine chronische Entzündungsreaktion aufrechterhält, die zum Beispiel dieses Gamma-Interferon-Freisetzungs-Assay beeinflusst, die aber natürlich auch die Komplimentaktivierung erklären würde, die natürlich auch die Störung der Blut-Hirn-Schranke erklären würde. Sodass man sozusagen dieses ganze Paket von Symptomen durch diese chronische Entzündung als Folge einer anhaltenden Reaktion auf, zum Beispiel des Spike-Protein, sich

erklären könnte. So in diese Richtung geht es. Das würde passen.

Es ist bekannt, dass man das Spike-Protein nach SARS-CoV-2-Infektionen – ich glaube 15 Monate ist der längste Zeitraum, wo das, wo das nachgewiesen wurde in Immunzellen, dass es immer noch aktiv ist –, es gibt ja auch diese Hypothese, dass es dann so eine Art Erschöpfung des Immunsystems gibt. Dass also das Immunsystem dann quasi anfängt, Dinge, nicht Schalter umzulegen, die verhindern sollen, dass die diese Infektion, diese Entzündungsreaktion weiterläuft. Man muss ja immer unterscheiden, Infektion, Entzündungsreaktionen.

Infektion ist, wenn quasi das Virus ein befällt. Und Entzündungsreaktionen ist das, was dann das Immunsystem hinterher macht. Das ist ja so, dass das irgendwann abgeschaltet werden muss, wenn das immer weitergeht. Und bei manchen Patienten passiert es eben besser, bei manchen nicht so gut. Und bei den Long-Covid möglicherweise nicht so gut.

Für die Molekularbiologen nochmal. Das Interferon-gamma hat noch einen speziellen Aspekt davon. Ich hatte vorhin so gesagt, das ist ein Warnmolekül. Das hat aber auch noch die Eigenschaft, dass es beteiligt ist an der an dem Abschalten der T-Zell-Immunantwort. Also es gibt so einen, das nennt man dann auf Englisch einfach T-Cell-Shutdown, also die T-Zellen werden abgeschaltet, bei einer anhaltenden chronischen Überstimulation. Das ist dieser Prozess, wurde das IgG auch zum IgG4 quasi wird und dann so eine Art Dämpfer, plötzlich wird das Immunsystem aus einem Antikörper, der plötzlich Eigenschaften kriegt, um das Immunsystem zu hemmen, weil man eben eine Über... Oder nicht das gesamte Immunsystem, sondern diese eine Immunreaktion zu hemmen. Weil man, weil das Immunsystem verhindern will, dass es sich da völlig erschöpft. Da gibt es dann verschiedene Marker bei den T-Zellen. Einer, dem wir mal besprochen haben, heißt PD-1, der dann plötzlich auftaucht. Und wenn dieser PD-1-Marker auftaucht bei den T-Zellen, dann ist es typischerweise so, dass man eben

auch eine erhöhte Interferon-gamma-Produktion hat. Also es könnte sogar sein, dass das, was man da jetzt sieht, in dieser Studie tatsächlich schon das Hinweis darauf ist, dass der Körper versucht, diese chronische Entzündungsreaktion selber einzubremsen. Das wissen wir nicht. Es könnte sein, dass es noch eine sozusagen blind laufende Immunantwort ist.

Oder es könnte sein, dass das eigentlich schon einen Mechanismus der Gegensteuerung ist.

Die gute Nachricht ist, das wird uns in diesem Podcast bald wieder beschäftigen, weil das ich bin absolut sicher, dass die, dass die jetzt dort in Cambridge sitzen. Ich möchte fast zum Fenster von hier aus reinschauen. Und wie die wenige gefuchsten versuchen rauszukriegen, was jetzt diese CD8-Zellen, also diese T-Zell Stimulation gemacht hat. Da gibt es Methoden.

Ich hatte die Methode schon mal erwähnt, die eine heißt Einzelzell-RNA-Sequenzierung. Vielleicht sage ich, dass zum Schluss noch mal, ein bisschen Science-Fiction. Das gibt es wirklich. Man kann in einer einzelnen Zelle, das muss man sich mal vorstellen, die einzelnen messenger-RNA-Moleküle einzeln detektieren, also durch Sequenzierung, durch Feststellung der Gensequenz dieser messenger-RNA und auf die Weise feststellen, was diese Zellen gerade für Proteine produzieren. Das ist eine relativ neue Methode. Die ist spektakulär schwierig, aber spektakulär toll von den Ergebnissen. Und wenn Sie so eine Einzelzellsequenzierung machen, dann kriegen Sie eben raus, wer sind die Zellen, die das wirklich produzieren? Und dann können Sie auch rauskriegen, was die stimuliert hat.

Und ich würde mal sagen 80:20, wenn meine Privatwette, dass es das S-Protein von SARS-CoV-2 ist. Es könnte aber auch ein ganz anderer – der Mörder war wieder der Gärtner, das könnte auch sein.

57:15

Jan Kröger

Damit sind wir am Ende dieser Ausgabe von Kekulés Gesundheits-Kompass. Die nächste Folge gibt es in zwei Wochen zu hören. Und

wenn Sie Lust haben auf weitere Podcasts, dann empfehle ich Ihnen diesen hier.

Tschüss Kohle, hallo Zukunft! Der Podcast von MDR Aktuell zur Energiewende.

Britta Veltzke

Hallo, ich bin Britta Veltzke.

Ralf Geißler

Und ich bin Ralf Geißler.

Britta Veltzke

Und wir waren für MDR aktuell wieder mit dem Mikrofon unterwegs, im mitteldeutschen Braunkohlerevier.

Ralf Geißler

Das dritte Jahr in Folge lassen wir die Menschen dort erzählen, was der Kohleausstieg für sie bedeutet. Was verschwindet, was kommt?

Britta Veltzke

Ich bin wieder nach Pödelwitz gefahren in das Dorf, das vom Kohleunternehmen Mi-brag eigentlich weggebaggert werden sollte, dank Kohleausstieg jetzt aber bleiben darf. Der Verein Pödelwitzer Zukunft hat konkrete Ideen für das Dorf. Es ist eben nur die Frage, ob er die auch umsetzen kann.

Ralf Geißler

Und ich war in Bad Lauchstädt. Dort entsteht ein großer Energiepark, mit dem eine engagierte Projektleiterin zeigen will, wie die Energiewende funktionieren kann: mit Windstrom, einem Elektrolyseur und gigantischen Wasserstoffspeichern.

Britta Veltzke

Und natürlich waren wir auch wieder in Hohenmölsen, einer Stadt mitten im Revier, zwischen Kohlekraftwerk und aktivem Tagebau.

Ja, was wird aus den Leuten, die in der Kohle arbeiten? Darum geht es diesmal.

Ralf Geißler

Das und mehr gibt es in Staffel 3 von Tschüss Kohle, hallo Zukunft!

Britta Veltzke

Ab 4. März findet ihr neue Folgen Woche für Woche in der ARD Audiothek und überall da, wo es Podcasts gibt.

Ralf Geißler

Viel Spaß beim Hören.

Britta Veltzke

Und kommt mit Energie durch den Tag.

Tschüss Kohle, hallo Zukunft! Der Podcast von MDR Aktuell zur Energiewende.

Jan Kröger

Und Kekulé's Gesundheits-Kompass dann also wieder in zwei Wochen mit meiner Kollegin Susanne Böttcher. Für heute, vielen Dank, Herr Kekulé, bis zur nächsten Mal. Tschüss.

Alexander Kekulé

Gerne, Herr Kröger, ich danke Ihnen, tschau.

Jan Kröger

Wenn Sie ein Thema haben, über das Sie mehr erfahren möchten oder eine Frage, dann schreiben Sie uns eine Mail an gesundheitskompass@mdraktuell.de

Kekulé's Gesundheits-Kompass gibt es als ausführlichen Podcast in der App der ARD-Audiothek und überall sonst, wo es Podcasts gibt.

Und wer das eine oder andere Thema noch einmal vertiefen möchte, alle wichtigen Links zur Sendung und die heutige Folge zum Nachlesen finden Sie unter Audio und Radio auf MDR.DE

Diese Transkription ist ein Service der MDR Redaktion Barrierefreiheit. Mehr barrierefreie Angebote finden Sie hier:

<https://www.mdr.de/barrierefreiheit/index.html>