



COVID-19 FORSCHUNGSNETZWERK NIEDERSACHSEN

Pressegespräch

5. Oktober 2023

Forschungsprojekte im COVID-19 Forschungsnetzwerk Niedersachsen (Auswahl)

1. Long/Post COVID-Patient*innenstudien: Diagnostik (Prof. Welte, Prof. Falk).....	2
2. Long/Post COVID Patient*innenstudie: Therapie (Immunadsorption) (Dr. Gödecke).....	3
3. Long/Post COVID Patient*innenstudie: Diagnostik mit künstlicher Intelligenz (Dr. Pink, Prof. Rosenhahn).....	4
4. Long/Post COVID: Versorgungsstudie (Prof. Schneider).....	4
5. Studie zur betrieblichen Gesundheitspolitik (Prof. Vogel, Dr. Kuhlmann)	5
6. Studien zu den Langzeitfolgen für Kinder und Jugendliche (Prof. Hoffmann & Prof. Poustka; Prof. Schröder & Prof. Equit).....	5
7. Detektion von SARS-CoV-2 Infektion und Long/Post COVID mit Spürhunden (Prof. Volk).....	7
8. Grundlagenstudie zur Untersuchung der Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Lunge (Prof. Baumgärtner; Dr. Ohlmer).....	8
9. Laborstudie zu Mutationen des SARS-CoV-2-Virus.....	9
Über COFONI	10
Über das COFONI-Netzwerktreffen am 05.10.2023	11

COFONI-Koordinierungsstelle

Dr. Katja Lidschreiber

Tel. +49 (0) 551 / 39-65878 | cofoni@med.uni-goettingen.de

Universitätsmedizin Göttingen | Institut für Immunologie

Humboldtallee 34 | 37073 Göttingen

<https://www.umg.eu/cofoni/>

Seite 1 von 11

Das COVID-19 Forschungsnetzwerk Niedersachsen (COFONI) fördert 38 interdisziplinäre niedersächsische Forschungsprojekte in acht Forschungsbereichen, die maßgeblich dafür sind, die vielfältigen Langzeitfolgen und Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie entschieden und zukunftsweisend anzugehen.

Weitere Informationen siehe [Über COFONI](#) und <https://www.umg.eu/cofoni/>.

Forschungsprojekte im COVID-19 Forschungsnetzwerk Niedersachsen (Auswahl)

1. Long/Post COVID-Patient*innenstudien: Diagnostik (Prof. Welte, Prof. Falk)

„Antikörperdynamik bei Long COVID-Patient*innen der IRMI-19-Kohorte und onkologischen Patient*innen der der ONCOVID-VAC-Kohorte“

Forschungsbereich: Pathophysiologie, Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID
Prof. Dr. Christine S. Falk (MHH), Prof. Dr. Marius Hoepfer (MHH), Dr. Tobias R. Overbeck (UMG), Dr. Isabell Pink (MHH), Prof. Dr. Georg Behrens (MHH), Prof. Dr. Thomas Pietschmann (TWINCORE)

Förderzeitraum: 01.09.21 – 28.02.2023.

Projektbeschreibung:

Die Ziele dieses interdisziplinären Antrages sind zum einen die Bestimmung der immunologischen Antwort, z.B. IgG-Antikörper und ggf. T-Zellen, nach Impfung mit den Spike-spezifischen Impfstoffen, mRNA oder vektorbasiert, bei verschiedenen immunsupprimierten Patient*innenkohorten, sowie Long COVID-Patient*innen nach COVID-19-Erkrankung. Dazu werden in Zusammenarbeit mit der UMG, Dr. Overbeck, onkologische Patient*innen rekrutiert, ab einem Monat nach der 2. COVID-Impfung. Als Vergleichskollektive werden Organtransplantierte, vor allem Herz- und Lungentransplantierte Patient*innen und Long COVID-Patient*innen der MHH herangezogen. Als Normalspenderkollektiv wurden bereits gesunde Personen zwischen 20 und 80 Jahren rekrutiert, nach Impfung mit Spike-spezifischen mRNA- oder Vektor-Impfstoffen. Aus diesen Analysen erwarten wir eindeutige Zusammenhänge zwischen immunsuppressiven bzw. immunaktivierenden Therapien bei diesen Patient*innengruppen und dem Grad der Immunreaktion auf Antikörper und ggf. T-Zellebene nach Impfung. Außerdem erwarten wir Unterschiede in den Long COVID Patient*innengruppen je nach Grad der akuten Infektionsphase, d.h. ehemals mild, hospitalisiert bzw. intensivpflichtig.

„LOCO-PIN: Long COVID pneumologische, immunologische und neurologische Untersuchungen zu neuen Behandlungsmöglichkeiten“

Forschungsbereich: Pathophysiologie, Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID
Prof. Dr. med. Tobias Welte (MHH), Prof. Dr. med. Sabine Blaschke (UMG), Prof. Dr. Christine Falk (MHH), Prof. Dr. med. Günter Höglinger (MHH), Prof. Dr. med. Tobias Overbeck (UMG), Prof. Dr. med. Antje Prasse (MHH)

Förderzeitraum: 01.03.2022-29.02.2024.

Projektbeschreibung:

Nach einer COVID-19-Erkrankung leiden etwa 10-15% der genesenen Patient*innen noch mehr als sechs Monate nach der akuten Infektion an anhaltenden Symptomen (Lungenfunktionsstörungen, Müdigkeit, neurokognitive Beeinträchtigungen, orthostatische Intoleranz, Belastungsintoleranz, etc.), die als Long COVID bezeichnet werden. Aufgrund unterschiedlichster und unspezifischer Symptomatik gibt es bisher keine etablierte Diagnostik oder spezifische Behandlungskonzepte.

Im Rahmen des gemeinsamen Projektes LOCO-PIN mit Beteiligung eines interdisziplinären Teams von Expert*innen aus den Bereichen Pneumologie, Innere Medizin und Intensivmedizin, Neurologie und

Immunologie werden bei den Long COVID-Patient*innen der MHH- und der UMG-Kohorten pneumologische, immunologische und neurologische Untersuchungen durchgeführt, um eine verbesserte Diagnostik, eine umfassende klinische, molekulare und immunologische Phänotypisierung zu etablieren und die Guidelines als Grundlage für klinische Studien für schwere Long COVID-Verläufe zu entwickeln.

Das Hauptziel des Kooperationsprojektes ist die Verbesserung der Diagnose und Versorgung von Patient*innen mit komplexem und schwerem Long COVID. Im Einzelnen sollen folgende Ziele erreicht werden: (1) Etablierung eines klinischen Long COVID-Klassifikationssystems, um individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln, (2) Bestimmung des immunologischen Profils der Patient*innen, u.a. SARS-CoV-2-spezifische T- und B-Zell-Immunantwort, Autoantikörper gegen subzellulären Strukturen (ANA, ANCA) und die Auswirkung der COVID-19-Impfung, 3) Definition der langfristigen Folgen nach einer SARS-CoV-2-Infektion in Bezug auf Immunkompetenz und neurokognitive Funktionen und (4) Bestimmung der Wirksamkeit der COVID-19-Impfung bei Long COVID-Patient*innen mit unterschiedlich schweren Verläufen einer COVID-Erkrankung im Vergleich zu immungeschwächten Patient*innen (insbesondere organtransplantierte- und Krebspatient*innen) und gesunden Kontrollpersonen.

2. Long/Post COVID Patient*innenstudie: Therapie (Immunadsorption) (Dr. Gödecke)

“Immunadsorption bei Post COVID-Syndrom – EXTINCT Post COVID Studie”

Forschungsbereich: Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID.

Dr. Vega Gödecke (MHH), Prof. Dr. Kai Schmidt-Ott (MHH), Prof. Dr. Roland Schmitt (MHH), Prof. Dr. Bernhard Schmidt (MHH), Prof. Dr. Karin Weissenborn (MHH), Dr. Meike Dirks (MHH), Prof. Dr. Martina de Zwaan (MHH), Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding (MHH), Prof. Dr. Tobias Welte (MHH), Dr. Isabell Pink (MHH), Prof. Dr. Uwe Tegtbur (MHH), Dr. Katerina Hufendiek (MHH), Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek (MHH), Priv.-Doz. Dr. Nicole de Buhr (TiHo).

Förderzeitraum: 01.07.2023-30.06.2025.

Projektbeschreibung:

Die komplexen klinischen Symptome des Post COVID-Syndroms, insbesondere die chronische Fatigue, stellen für die Patient*innen und das Gesundheitssystem eine große Herausforderung dar. Es gibt Hinweise darauf, dass eine dysregulierte postvirale Immunantwort an der Entstehung der Symptomatik beteiligt sein könnte. In unkontrollierten Fallstudien wurde bei Post COVID-Patient*innen über eine Verbesserung der Fatigue Symptomatik nach Entfernung von Autoantikörpern berichtet. Es mangelt jedoch an prospektiven, randomisierten, Sham-kontrollierten Studien. Wir haben daher eine interventionelle scheinbehandlungskontrollierte Studie, die EXTINCT Post COVID-Studie initiiert, welche die therapeutische Wirksamkeit eines extrakorporalen Aphereseverfahrens (Immunadsorption) bei der Behandlung einer gut charakterisierten Post COVID-Kohorte wissenschaftlich untersucht und gleichzeitig grundlegende Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Pathogenese des Post COVID-Syndroms ermöglicht. Durch den Aufbau eines multidisziplinären translationalen Konsortiums wird basierend auf dieser Studie eine umfassende Phänotypisierung der Post COVID-Patient*innen vor und nach der Immunadsorptionstherapie (oder Scheinbehandlung) durchgeführt. Hierbei liegt der Fokus auf der Untersuchung von Immunmediator- und Antikörperprofilen, neurokognitiven und neuroradiologischen Parametern sowie der Analyse der Veränderung der Mikrozirkulation und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Mithilfe der Korrelation dieser Ergebnisse zu „patient-reported outcomes“ werden wir entscheidende pathophysiologische und therapeutische Erkenntnisse zum Post COVID-Syndrom gewinnen.

3. Long/Post COVID Patient*innenstudie: Diagnostik mit künstlicher Intelligenz (Dr. Pink, Prof. Rosenhahn)

„Nicht-Invasive Diagnostik von Post COVID-Patient*innen mit fortbestehender Dyspnoe mit Unterstützung der Künstlichen Intelligenz – NICK“

Forschungsbereich: Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID.

Dr. Isabell Pink (MHH), Dr. Jannik Ruwisch (MHH), Dr. Dominik Berliner (MHH), Prof. Dr.-Ing. Bodo Rosenhahn (LUH), Priv.-Doz. Dr. Jens Spiesshoefer (Uniklinik RWTH Aachen).

Förderzeitraum: 01.07.2023-31.12.2025.

Projektbeschreibung:

Dyspnoe wird häufig von Post COVID-Patient*innen (pCp) beklagt, unabhängig vom anfänglichen Schweregrad der Erkrankung. Wie bei anderen Symptomen ist der Pathomechanismus noch unklar und die Ergebnisse der Standard-Lungenfunktionsprüfung meist nicht pathologisch. Erste Arbeiten zeigten eine beeinträchtigte Atemmuskulatur mit invasiven Methoden bei hospitalisierten Patient*innen. Nicht-invasive Techniken zeigten dies auch bei nicht hospitalisierten pCp, auch wenn diese von der Patient*innenmitarbeit-Methode abhängig ist. Durch die Nutzung zweier nicht-invasiver Verfahren zur Diagnostik des Zwerchfells und Impulsoszillometrie (IOS) soll Dyspnoe als Folge einer milden COVID-19-Erkrankung quantifiziert werden. IOS bietet Einblicke in die mechanischen Eigenschaften des Atmungssystems und somit in eine Komponente der Pathophysiologie von Dyspnoe. Die Rekrutierung erfolgt über die seit 2021 etablierte Post COVID-Ambulanz (n=100). Die Datenanalyse erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Informationsverarbeitung. Mittels Machine Learning werden Korrelationen zwischen den Messwerten der Standarddiagnostik und der Studiendiagnostik evaluiert. Schwerpunkte bei den genutzten KI-Methoden liegen auf Interpretierbarkeit, Sparseness (Dünnbesetztheit) und einer Merkmalsrelevanzschätzung. Um Scheinkorrelationen zu verhindern, werden abgeleitete Zusammenhänge an die Kliniker*innen zurückgeführt und weitergehend analysiert. Dies bietet die Möglichkeit einer flächendeckenden Untersuchung von pCp mit Dyspnoe durch niedergelassene Pneumolog*innen und weitere Therapieansätze über eine Expert*innen-KI-Rückkopplungsschleife.

4. Long/Post COVID: Versorgungsstudie (Prof. Schneider)

„Patient*innen mit Post-COVID: Wie sieht die Versorgungsrealität aus und welche Bedarfe bestehen?“

Forschungsbereich: Versorgungsforschung in Hinblick auf die Langzeitfolgen der Pandemie.

Prof. Dr. Nils Schneider (MHH), Prof. Dr. Christian Krauth (MHH), Prof. Dr. Martina de Zwaan (MHH), Dr. PH Jona Theodor Stahmeyer (AOK), Prof. Dr. Eva Hummers (UMG), Priv.-Doz. Dr. Frank Müller (UMG), Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen (UMG), Prof. Dr. Annika Herr (LUH).

Förderzeitraum: 01.07.2023-31.12.2025.

Projektbeschreibung:

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion leidet ein Teil der Patient*innen unter anhaltender Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Erschöpfung, die das Alltags- und Sozialleben erheblich einschränken können. Hausärzt*innen sind für die meisten Betroffenen die ersten Ansprechpartner*innen im Gesundheitssystem. In der hausärztlichen Praxis besteht eine große Herausforderung darin, die oft unspezifischen Beschwerden der Patient*innen korrekt einzuordnen. Vorerkrankungen, die soziale Situation und der Umgang der Patient*innen mit den Beschwerden spielen eine wesentliche Rolle für die Diagnostik und Behandlung. Ziel des Projekts ist es, zu untersuchen, wie diese Patient*innen mit ihren Beschwerden im Alltag umgehen, welche Versorgungsangebote sie innerhalb und außerhalb des

Gesundheitssystem wahrnehmen und welche Bedarfe sie in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung haben. Das Projekt wird Antworten auf die Frage geben, wie die gesundheitliche Versorgung für diese Patient*innengruppe gestaltet werden sollte. Dabei geht das Projekt methodisch innovativ vor und kombiniert unterschiedliche quantitative und qualitative Ansätze der Versorgungsforschung: Unter anderem werden Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (AOK Niedersachsen) analysiert und mit klinisch-praktischen Befragungsdaten (medizinisch und psychosozial) verknüpft. Zusätzlich werden die Perspektiven von Angehörigen und Hausärzt*innen erhoben, so dass ein multidimensionales Bild der Versorgungssituation und Veränderungsbedarfe entsteht. Gesundheitsökonomische Analysen zeigen die Kosten insgesamt und differenziert für das Gesundheitssystem und die Patient*innen.

5. Studie zur betrieblichen Gesundheitspolitik (Prof. Vogel, Dr. Kuhlmann)

„Betriebliche Gesundheitspolitik zur Pandemiebewältigung – Perspektiven des Zusammenwirkens betrieblicher und externer Akteure“

Forschungsbereich: Interdisziplinäre Erforschung der pandemischen Langzeitfolgen auf die Lebens- und Arbeitswelt.

Dr. Martin Kuhlmann (SOFI), Dr. Barbara Splett (SOFI), Dr. Felix Behling (DRV), Dr. Svenja Reiber (DRV), Dr. Sveja Eberhard (AOK), Dr. Jona T. Stahmeyer (AOK), Stefan Pemp (Nds. MS).

Förderzeitraum: 01.07.2023-31.12.2025.

Projektbeschreibung:

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat gesundheitliche Problemlagen auch in den Betrieben verstärkt und stellt damit die betriebliche Gesundheitspolitik vor neue Herausforderungen. Wissenschaftliche Erkenntnisse hierzu, besonders bezogen auf mittel- und langfristige Pandemiefolgen, fehlen allerdings noch. Auf Basis einer qualitativen Erhebung mit Expert*inneninterviews und Fallstudien untersucht dieses Forschungsprojekt, wie betriebliche und externe gesundheitsbezogene Akteure mit den pandemiebedingten Herausforderungen umgehen. Es wird analysiert, ob und wie sich durch die Pandemie die Bedingungen für betriebliche Gesundheitspolitik sowie deren Handlungsansätze und Kooperationsformen verändert haben und welche Lehren aus der Pandemie im Hinblick auf eine verbesserte arbeitsbezogene Gesundheitsförderung gezogen werden können. Im Fokus stehen dabei die Kooperationsbeziehungen zwischen den verschiedenen betrieblichen und externen Akteuren, die auf arbeitsbezogene Gesundheitspolitik Einfluss nehmen – wie Krankenkassen, Rentenversicherung, Arbeitsschutz, Berufsgenossenschaften und Betriebsärzt*innen. Über Praxisworkshops werden die Akteure eng in die Diskussion der Forschungsergebnisse eingebunden und gemeinsam Handlungsstrategien für ein stärker vernetztes Zusammenwirken entwickelt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf den Möglichkeiten einer erweiterten und integrierteren Nutzung von bei den verschiedenen Organisationen vorhandenen Daten liegen.

6. Studien zu den Langzeitfolgen für Kinder und Jugendliche (Prof. Hoffmann & Prof. Poustka; Prof. Schröder & Prof. Equit)

„CoMpsyKids: Auswirkungen der COVID-19 bedingten Maßnahmen auf die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Niedersachsen“

Forschungsbereich: Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen & ihren Familien.

Prof. Dr. Falk Hoffmann (UOL), Dr. Michael Dörks (UOL), Dr. Kathrin Jobski (UOL), Prof. Dr. Luise Poustka (UMG), Dr. Jona T. Stahmeyer (AOK).

Förderzeitraum: 01.10.2023-31.12.2025.

Projektbeschreibung:

Nach wie vor besteht großer Forschungsbedarf, wie sich die COVID-19-bedingten Maßnahmen auf die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen auswirkten. Ziele dieses Vorhabens sind, die Entwicklung psychischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Niedersachsen sowie deren Behandlung während des Pandemieverlaufs zu untersuchen, diese Ergebnisse in einen internationalen Kontext zu setzen und Empfehlungen zu entwickeln, die die psychische Gesundheit dieser Gruppe fördern. Auf Basis von Routinedaten der AOK Niedersachsen aus 2018-2022 sollen für 0-17jährige Trends in der Prävalenz von depressiven Störungen, der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung, von Anorexie und Angststörungen, aber auch von Psychopharmakaverordnungen wie Antidepressiva analysiert werden. Der Einfluss sozioökonomischer Unterschiede wird mit Hilfe des Deprivationsindex untersucht. Weiterhin wird die Literatur zu Auswirkungen der COVID-19-bedingten Maßnahmen auf die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen anhand systematischer Reviews aufgearbeitet, um die Ergebnisse der Routinedatenanalyse in den nationalen und internationalen Kontext einzuordnen. Hierauf aufbauend werden Empfehlungen entwickelt, um besonders gefährdete Gruppen zu identifizieren und die Übertragbarkeit internationaler Instrumente, z.B. zum Abbau potentieller Barrieren auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, untersucht. Die innovative und interdisziplinäre Kooperation der beiden Standorte bringt die für dieses Forschungsvorhaben erforderliche methodische und klinische Expertise zusammen.

„JuPaCo – Psychosoziale Langzeitfolgen für junge Menschen durch die SARS-CoV-2-Pandemie“

Forschungsbereich: Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen & ihren Familien.

Prof. Dr. Wolfgang Schröer (UHI), Dr. Severine Thomas (UHI), Prof. Dr. Claudia Equit (Leuphana).

Förderzeitraum: 01.10.2023-31.12.2025.

Projektbeschreibung:

Das Projekt JuPaCo zielt darauf ab, die Langzeitfolgen der Pandemie in Bezug auf das psychosoziale Wohlbefinden und die selbst wahrgenommene Gesundheit von jungen Menschen im Alter von 15 bis 30 Jahren zu untersuchen. Mit der Auswertung vorhandener Daten soll dabei die Bedeutung von Bewältigungsstrategien sowie sozialer Unterstützungsbeziehungen und -ressourcen junger Menschen herausgearbeitet und um weitere Erhebungen zur aktuellen post-pandemischen psycho-sozialen Situation junger Menschen ergänzt werden. Ein Fokus liegt in dem Projekt JuPaCo auf jungen Menschen mit erschöpfter oder prekärer elterlicher Unterstützung, wie etwa junge Menschen, die in Wohngruppen oder Pflegefamilien aufwachsen.

Daten der bundesweiten quantitativen Studien JuCo I-IV zu Belastungen und Sorgen junger Menschen während der Corona-Pandemie (u. a. Universität Hildesheim) sowie Daten aus dem qualitativen Projekt JuPa-Quali Soziale Teilhabe von Jugendlichen in stationären Hilfen zur Erziehung in Zeiten von Pandemien ermöglichen (Leuphana Universität Lüneburg) werden dafür vertiefend ausgewertet. Zwei zentrale Forschungslücken sollen geschlossen werden: Es werden erstens interdisziplinär aus Perspektive der Sozialpädagogik sowie der Kinder- und Jugendpsychiatrie psychosoziale Folgen der Pandemie für ältere Jugendliche und junge Erwachsene analysiert, über die bisher nur unzureichende Forschungsbefunde vorliegen. Zweitens werden anhand qualitativer Daten Unterstützungsstrukturen sowie Bewältigungsstrategien im zeitlichen Vergleich anhand eines Längsschnitts ins Verhältnis gesetzt.

Pressemitteilung zum Projektstart:

<https://www.leuphana.de/universitaet/pressemitteilungen/pressemitteilungen-ansicht/2023/07/03/forschungsprojekt-zu-langzeitfolgen-der-corona-pandemie-fuer-junge-menschen.html>

7. Detektion von SARS-CoV-2 Infektion und Long/Post COVID mit Spürhunden (Prof. Volk)

Zusammenfassung der Projekte „Spürhunde als Screening-Methode für SARS-CoV-2-Infektionen“ (Projekt 1) und „Detektion und Entschlüsselung von Post COVID mit Hunden, Metabolomik und Machine Learning (COVID Dogolomics)“ (Projekt 2)

Zahlreiche Studien haben bereits bewiesen, dass Hunde dank ihres außergewöhnlichen Geruchsinns SARS-CoV-2-Infizierte sicher identifizieren können. Mit stetig wachsendem Wissen über das Virus, der Vielfalt und Chronizität der Krankheitsausprägung und der steigenden Zahl an geimpften Personen blieben jedoch einige Fragen unbeantwortet. Im Rahmen des Fast Track Projekts „Detection Dogs as first line screening method for SARS-CoV-2-infections“, wurde eine Reihe von Hypothesen getestet, um die Eignung von Spürhunden als Screening-Methode für SARS-CoV-2-Infektionen weitergehend zu untersuchen.

So konnte gezeigt werden, dass ausgebildete Hunde SARS-CoV-2 mit hoher Spezifität von 15 anderen viralen Atemwegserregern unterscheiden können. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die flüchtigen Verbindungen, die die Tiere bei COVID-19-Infizierten riechen, spezifisch für SARS-CoV-2 sind.

Hohe diagnostische Sensitivitäten in der COVID-19-Erkennung konnten ebenfalls erzielt werden, wenn den trainierten Hunden Proben von Personen, die gegen SARS-CoV-2 geimpft worden waren, als Negativproben präsentiert wurden. Sowohl die Art des Impfstoffs als auch der Zeitpunkt der Probenentnahme nach erfolgter Impfung hatten keinen Einfluss auf die Detektionsfähigkeit der Corona-Spürhunde.

Nachdem im weiteren Verlauf der Pandemie sich die Problematik von Post-COVID in der Gesellschaft stetig verfestigte, wurde auch dieser pathologische Prozess im Feld der kaninen Detektion untersucht. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass ausgebildete Corona-Spürhunde nicht nur eine akute COVID-Infektion erkennen können, sondern in der Lage sind, Proben von Post-COVID-Betroffenen von denen gesunder Menschen zu unterscheiden. Diese interessanten Ergebnisse gehen aus einer Pilotstudie mit kleiner Probenanzahl hervor. Deren Konsolidierung und Weiterentwicklung wird nun im Rahmen eines COFONI Langzeitfolgen-Projekts angestrebt.

Die Ursachen für das Post-COVID-Syndrom sind bisher nicht geklärt und die Diagnose stellt sich als extrem schwierig dar. Mehr als 200 Symptome, die mehrere Organsysteme betreffen, wurden bei Post-COVID bereits identifiziert. Dazu gehören beispielsweise Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Verwirrung, „Hirnebel“ oder Depression.

Das Team aus Forschenden der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der TU Braunschweig möchte aufbauend auf den vielversprechenden Ergebnissen des oben genannten Fast Track Projekts den Ursachen von Post-COVID auf die Spur kommen, indem sie die flüchtigen organischen Verbindungen (Volatile Organic Compounds, VOCs) untersuchen, die von Post-COVID-Betroffenen freigesetzt werden und potentiell von trainierten Hunden erkannt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt geht man davon aus, dass die Hunde vermutlich eben nicht die Viren selbst, sondern jene VOCs detektieren, die durch die möglicherweise langwierigen Veränderungen von Stoffwechselfvorgängen während einer Virusinfektion entstehen.

Das Ziel des Projekts mit dem Titel „Detektion und Entschlüsselung von Post COVID mit Hunden, Metabolomik und Machine Learning (COVID Dogolomics)“ ist es, dem komplexen Erkrankungsbild Post-COVID in einem einzigartigen Ansatz näher zu kommen.

Es soll geprüft werden, ob Corona-Spürhunde nicht nur in der Lage sind Post-COVID von Proben gesunder Kontrollpersonen, sondern auch von Proben anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie etwa dem Sjögren-Syndrom und dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS), zu unterscheiden. Dass die Symptome aller drei Erkrankungen unspezifisch sind, erschwert die Diagnose und die Unterscheidung der Erkrankungen. Eine eindeutigere diagnostische Methode wäre eine Erleichterung für Betroffene. Das

interdisziplinäre Forschungsteam wird aufgrund bereits laufender Forschungsprojekte auf gut definierte Post-COVID-, Sjögren-Syndrom- und CFS-Patientenkohorten zurückgreifen können.

Chemoanalytische Methoden werden eingesetzt, um die von den Hunden erkannten zentralen Substanzkombinationen, die folglich Post-COVID zugeordnet werden können, zu entschlüsseln. Dafür müssen sämtliche Stoffwechselprodukte isoliert und untersucht werden (Metabolomik). Die Hunde sollen in der Folge einzelne Moleküle oder Molekülkombinationen im Vergleich zu echten biologischen Proben geruchlich untersuchen.

Ist bekannt, welche Moleküle involviert sind, wäre es möglich, umprogrammierte Stoffwechselwege bei Post-COVID-Betroffenen retrograd zu identifizieren. Das könnte den Grundstein für eine verbesserte Diagnostik und Therapie für diese komplexe Erkrankung legen.

Projekt 1 „Spürhunde als Screening-Methode für SARS-CoV-2-Infektionen“

Prof. Dr. Holger A. Volk (TiHo), Dr. Friederike Twele (TiHo), Dr. Claudia Schulz (TiHo), Prof. Dr. Tobias Welte (MHH), Prof. Dr. Thomas Illig (MHH)

Forschungsbereich: Antivirale Strategien

Förderzeitraum: 15.08.21-31.08.22.

Projektbeschreibung: s.o.

Projekt 2: „Detektion und Entschlüsselung von Post COVID mit Hunden, Metabolomik und Machine Learning (COVID Dogolomics)“

Forschungsbereich: Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID.

Prof. Dr. Holger A. Volk (TiHo), Prof. Dr. Georg Behrens (MHH), Prof. Dr. Alexandra Dopfer-Jablonka (MHH), Prof. Dr. Tobias Welte (MHH), Prof. Dr. Thomas Illig (MHH), Prof. Dr. Karsten Hiller (TU BS), Dr. Tushar More (TU BS).

Förderzeitraum: 01.07.2023-30.06.2025.

Projektbeschreibung: s.o.

8. Grundlagenstudie zur Untersuchung der Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Lunge (Prof. Baumgärtner; Dr. Ohlmer)

Grundlagenstudie zur Erforschung der Erkrankungsmechanismen im Tiermodell und im Tierversuchs-Ersatzmodell

Studie im Tiermodell: „Mechanismen der kurz- und langfristigen Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Integrität der Epithelien der Atemwege“

Forschungsbereich: Pathophysiologie.

Prof. Dr. Wolfgang Baumgärtner (TiHo), Dr. Malgorzata Ciurkiewic (TiHo), Prof. Dr. Klaus Schughart (HZI), Dr. Robert Geffers (HZI), Prof. Dr. Maren von Köckritz-Blickwede (TiHo), Prof. Dr. Asisa Volz (TiHo)

Förderzeitraum: 01.04.2022-31.03.2025.

Projektbeschreibung:

Im Laufe der Pandemie hat sich gezeigt, dass nicht nur die akute COVID-19 Erkrankung eine erhebliche Einschränkung der Gesundheit darstellen kann, sondern auch Langzeitfolgen immer mehr Patienten zur Last fallen. Vor allem das Herz- und Kreislaufsystem, der Atemtrakt sowie das Nervensystem sind betroffen, und bedeuten für die Patienten eine teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Es ist daher von hoher Wichtigkeit, die Mechanismen von Long-COVID zu verstehen, um entsprechende prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zu entwickeln. Die Etablierung eines passenden Tiermodells ist in diesem Fall von hoher Bedeutung, da Gewebe zur Untersuchung von organischen Veränderungen von Patienten mit Long-COVID nur selten verfügbar ist. Der syrische Goldhamster hat

sich bereits in vielen Studien als verlässliches SARS-CoV-2 Modell erwiesen. Unser Projekt soll nun das Wissen, das durch zahlreiche, auch eigene, Kurzzeit-Studien gewonnen wurde, auf eine Langzeit-Studie übertragen. Bei dieser Studie wurden männliche, 11 – 12 Monate alte syrische Goldhamster mit der SARS-CoV-2-Delta-Variante infiziert und anschließend in verschiedenen Phasen der Infektion untersucht. Während des Versuchs wurden regelmäßig Lungenfunktionsparameter der Tiere, mit und ohne vorheriger Belastung, aufgezeichnet.

Im Vordergrund steht nun die Untersuchung von orchestrierten und fehlregulierten Regenerationsmechanismen nach einer SARS-CoV-2 Infektion, vor allem im Zusammenhang mit den erhobenen Lungenfunktionsparametern. Erste Ergebnisse dieser Langzeitstudie deuten darauf hin, dass sowohl die akute als auch die chronische Phase bis zu 8 Wochen nach der Infektion mit einer Einschränkung der Lungenfunktion einhergeht. Zudem zeigen erste morphologische Auswertungen, dass die Lungen in einer variablen Anzahl von Tieren, bis zu 16 Wochen nach der Infektion, Läsionen aufweisen. In Zukunft sollen diese Befunde mit einer Untersuchung der Genexpression in Verbindung gebracht werden, um zusätzlich Aufschlüsse über die molekularen Mechanismen als Ansatzpunkt für therapeutische Massnahmen zu liefern.

Studie im Tierversuchs-Ersatzmodell: „Air Liquid Interface-Kulturen von menschlichem primärem distalem Atemwegsepithel für die *in vitro*-Modellierung von SARS-CoV-2-Infektionen“

Forschungsbereich: Pathophysiologie

Dr. Ruth Olmer (MHH), Prof. Dr. Ulrich Martin (MHH), Prof. Dr. Gisa Gerold (TiHo)

Förderzeitraum: 01.08.21-31.07.22.

Projektbeschreibung:

Eine Infektion mit SARS-CoV2 erfolgt nicht nur im oberen Rachen- und Nasentrakt, in der Luftröhre und den Bronchien, sondern auch im Alveolarepithel. Daher werden dringend *in vitro* Modelle benötigt, die das distale Lungenkompartiment widerspiegeln. Kürzlich wurden Organoide aus Alveolarepithelzellen (AT1 und AT2 Zellen) beschrieben, die Expansion und Reifung isolierter distaler Epithelzellen *in vitro* erlauben. Diese Organoide wurden bereits eingesetzt, um eine SARS-CoV2-Infektion zu modellieren. Obwohl diese Kulturen die *in vitro* Kultur von AT1 und AT2 Zellen ermöglichen, glauben wir, dass Air-Liquid-Interface (ALI) Kulturen ein physiologischeres System mit Luftexposition der Epithelzellen darstellen würden. Im Weiteren könnten durch Ko-Kultur mit z.B. Endothelzellen und Makrophagen auch komplexere *in vitro* Modelle des alveolären Lungenkompartiments erzeugt werden. Unser Ziel ist es daher, die Isolierung, 2D-Expansion und Kryokonservierung von primären humanen AT2-Zellen sowie die weitere Reifung und Differenzierung in AT1-Zellen in einem ALI-Kultursystem zur *in vitro* Modellierung von SARS-CoV-2-Infektionen zu etablieren.

9. Laborstudie zu Mutationen des SARS-CoV-2-Virus

„Vorhersage von Immunevasions-Mutanten (PREMUS)“.

Forschungsbereich: Antivirale Strategien.

Prof. Dr. Stefan Dübel (TU Braunschweig), Prof. Dr. Michael Hust (TU Braunschweig), Prof. Dr. Luka Čičin-Šain (HZI), Prof. Dr. Stefan Pöhlmann (DPZ)

Förderzeitraum: 01.04.2022-31.12.2023.

Projektbeschreibung:

Das Projekt erforscht, wie die Auswirkungen möglicher zukünftiger Mutationen im Spike-Protein des Coronavirus SARS-CoV-2 auf die Wirksamkeit neutralisierender therapeutischer Antikörper kartiert werden können. Zahlreiche solcher Antikörper sind bereits zur Behandlung von akut an COVID-19 erkrankter Patient*innen für die klinische Verwendung zugelassen, viele davon aber durch Mutationen

im Spike Protein des Virus auch schon wieder unwirksam geworden. Wünschenswert wäre es, für zukünftige Antikörperentwicklungen mögliche Mutationen, welche diese Medikamente in Zukunft unwirksam machen könnten, möglichst schon vorher zu identifizieren. Im Projekt PREMUS wird Phagendisplay genutzt, eine Methode, die Millionen von mutierten Varianten des Spike Proteins des Virus gleichzeitig untersuchen kann, ohne dass dafür mutierte Coronaviren hergestellt werden müssen. Beim Phagendisplay werden biologische Nanopartikel (Phagen) genutzt, auf deren Oberfläche zufällig hergestellte Varianten des Rezeptor-bindenden Teils des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 verankert sind. Damit wird ein Gemisch von Millionen unterschiedlicher Varianten (eine „Genbibliothek“) hergestellt, in der jeder Nanopartikel eine andere mutierte Varianten des Spike Proteins enthält. Dieses Gemisch wird dann zum einen auf die Bindung jedes einzelnen Nanopartikels an den zellulären Rezeptor (ACE2) untersucht, welcher das Eindringen in die Wirtszelle und damit die Infektion notwendig ist. Ebenso wird getestet, ob die Mutanten, die noch infektiös sein können, auch vom Antikörper noch erkannt werden. Dadurch kann man mögliche Escape-Mutanten vorhersagen, auch wenn diese in der Natur noch nicht aufgetreten sind. Die bisherigen Ergebnisse bestätigen das Potenzial des Phagendisplay zur Identifizierung von solchen Mutationen im SARS-CoV-2-Spike-Protein, welche die Bindung an Zielzellen über ACE2 nicht beeinträchtigen, aber von einem neutralisierenden Antikörper nicht mehr erkannt werden.

Über COFONI

Das COVID-19 Forschungsnetzwerk Niedersachsen (COFONI) wurde im Oktober 2020 auf Initiative von Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Medizinischer Hochschule Hannover und Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover gegründet. Außerdem gehören dem Netzwerk das TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung und das Deutsche Primatenzentrum – Leibniz-Institut für Primatenforschung an.

Ziel des Verbundforschungsvorhabens COFONI ist eine koordinierte Zusammenarbeit von Grundlagen-, klinischer und Versorgungsforschung sowie der Sozial- und Gesellschaftswissenschaften, um

- grundlegende und wichtige Fragen zum Virus,
- zu molekularen Grundlagen für die Wirk- und Impfstoffentwicklung,
- zur Vorhersage und Beeinflussung des Pandemiegeschehens sowie
- zur Bewältigung der Langzeitfolgen auf medizinischer, gesellschaftlich-sozialer und psychischer Ebene zu erforschen.

Die neuen Erkenntnisse sollen helfen, neue Therapieformen zu entwickeln und dem Land Niedersachsen weitere Instrumente an die Hand zu geben, um die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie zu bewältigen.

Zunächst förderte das Land Niedersachsen im Jahr 2021 den Aufbau von COFONI als zentral koordinierte und leistungsstarke, biomedizinische Forschungsallianz mit 8,4 Millionen Euro, um dem **akuten Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie** in vier Forschungsschlüsselbereichen entgegenzuwirken: Epidemiologische Modellierung, Antivirale Strategien, Digitale Infektionsmedizin und Pathophysiologie.

Der folgerichtig nächste Schritt war 2022 die inhaltliche wie strukturelle Erweiterung von COFONI um klinische, versorgungsrelevante und sozial-/gesellschaftswissenschaftliche Expertisen mit dem Ziel, den

vielfältigen Langzeitfolgen und Auswirkungen der Pandemie begegnen zu können. Der notwendige Forschungsbedarf umfasst Studien zur umfangreichen Generierung von Daten über das Krankheitsbild Long/Post COVID sowie die interdisziplinäre Auseinandersetzung mit den Auswirkungen der Pandemie auf die Gesellschaft, den das Land mit weiteren 10 Mio. Euro fördert. Das Förderprogramm „**Interdisziplinäre Erforschung der Langzeitfolgen der SARS-CoV-2-Pandemie**“ gliedert sich in vier Forschungsfelder:

1. Grundlagen- und translationale Forschung zu Post COVID
2. Versorgungsforschung in Hinblick auf die Langzeitfolgen der Pandemie
3. Interdisziplinäre Erforschung der pandemischen Langzeitfolgen auf die Lebens- und Arbeitswelt
4. Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen & ihren Familien

Link zum COFONI-Forschungsnetzwerk: <https://www.umg.eu/cofoni/>

Presseinformationen zur „Interdisziplinäre Erforschung der Langzeitfolgen der SARS-CoV-2-Pandemie“: <https://www.umg.eu/news-detail/news-detail/detail/news/niedersachsen-forscht-an-pandemie-langzeitfolgen-14-projekte-gehen-an-den-start/>

Über das COFONI-Netzwerktreffen am 05.10.2023

Das COFONI-Netzwerktreffen bringt **erstmalig** niedersächsische Expert*innen aus der biomedizinischen Grundlagenforschung, Klinik, Versorgungsforschung sowie den Sozial- und Gesellschaftswissenschaften zusammen, um disziplinenübergreifend aktuelle Forschungsergebnisse zu diskutieren.

Es wird zwei Impulsvorträge geben, zum einen von Prof. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie und Infektiologie der MHH, zum Thema „Überblick über die Long COVID-Forschung national und international“ und zum anderen von Prof. Berthold Vogel, geschäftsführender Direktor des Soziologischen Forschungsinstituts Göttingen (SOFI), zu den „Langzeitfolgen der Pandemie für die Gesellschaft“. Zudem sind Präsentationen der Forschungsergebnisse aus der laufenden Förderperiode vorgesehen sowie die Vorstellung der neuen Projektvorhaben der Langzeitfolgen-Förderung, als auch eine abschließende Panel-Diskussion zum Thema „Was brauchen wir für den Umgang mit den Pandemie-Langzeitfolgen“ mit Teilnehmer*innen aus Wissenschaft, Versorgung und Politik.

Im Zentrum des Netzwerktreffens steht die Vernetzung der interdisziplinären und komplementären Expertisen in COFONI, um die von COFONI angestrebte koordinierte Bündelung der niedersächsischen Kompetenzen in der Pandemie-Forschung zu fördern:

Die interdisziplinäre Vernetzung der biomedizinischen Grundlagenforschung, klinischen Forschung und Versorgungsforschung bis hin zu den Sozial- und Gesellschaftswissenschaften ist ein absolutes Novum und stellt bundesweit ein **Alleinstellungsmerkmal** dar, wie Wissenschaft den vielfältigen Auswirkungen der Pandemie begegnen kann. Die gewünschte Vernetzung muss aber systematisch angegangen werden, d.h. es bedarf gezielter Austauschformate, da die angestrebten Kooperationen kaum auf etablierte Strukturen vergangener Zusammenarbeit zurückgreifen können. Hier setzt das COFONI-Netzwerktreffen. Gleichzeitig soll das COFONI-Netzwerktreffen ein starkes Signal senden, dass das Land Niedersachsen mit COFONI die vielfältigen Langzeitfolgen und Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie entschieden und zukunftsweisend angeht.