

**Algemene gegevens / General Information**

Programma / Programme : **COVID-19 Programma**  
 Subsidieronde / Subsidy round : **COVID-19 lijn 2: Herstel en Nazorg (PI)**  
 Projecttitel / Project title : **VeCosCO:Neurobiologische basis van aanhoudende cognitieve klachten en vermoeidheid na COVID-19**  
 Projecttaal / Project language : **Nederlands / Dutch**  
 Geplande startdatum / Planned start date : **06-09-2021**  
 Geplande duur / Planned duration : **15 maanden / months**  
 Datum indienen / Date of application : **02-05-2021**  
 Projecttype / Project type : **Toegepast onderzoek**  
 Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project ZonMw : **Nee / No**

**Projectleden / Project members**

5.1.2e

T: (, 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie VUmc  
 Radiologie en Nucleaire Geneeskunde  
 Postbus 7057  
 1007 MB AMSTERDAM

5.1.2e

T: (, 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @umcutrecht.nl

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
 Divisie Beeld  
 Heidelberglaan 100  
 3584 CX UTRECHT

5.1.2e

5.1.2e | lokatie VUmc | Opleiding / Education:

**Studierichting / Subject:**

T: (, 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie VUmc  
 Raad van Bestuur  
 Postbus 7057  
 1007 MB AMSTERDAM

5.1.2e

T: (, 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie VUmc  
 Radiologie en Nucleaire Geneeskunde  
 Postbus 7057  
 1007 MB AMSTERDAM

5.1.2e

T: (, 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @amsterdamumc.nl

**COVID19\_Herstel- en Nazorg / COVID19\_Herstel- en Nazorg**

Dossier nummer / Dossier number: 5.1.1c

Amsterdam UMC - locatie AMC  
Intensive Care Volwassenen  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

5.1.2e

T: | F: | E: @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - location VUmc  
Anatomy and Neurosciences  
De Boelelaan 1108  
1081 HZ AMSTERDAM

5.1.2e

T: | F: | E: @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC  
Medische Psychologie  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

5.1.2e

T: | F: | E: @umcutrecht.nl

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Divisie Hersenen  
Neurologie  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT

5.1.2e

T: | F: | E: @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie VUmc  
Radiologie en Nucleaire Geneeskunde  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM

5.1.2e

T: | F: | E: @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC  
Medische Psychologie  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

**Projectgegevens / Project information****Samenvatting / Summary****RATIONALE:**

Er zijn sterke aanwijzingen dat neuro-inflammatie een belangrijke rol speelt bij de langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten na een doorgemaakte COVID-19 infectie. Neuro-inflammatie kan in vivo gemeten worden met TSPO PET, waardoor we kunnen onderzoeken wat het verband is tussen neuro-inflammatie en (het beloop van) langdurige klachten. Daarnaast kan TSPO-PET inzicht geven in potentiële aangrijpingspunten voor therapie.

**BELANGRIJKSTE STUDIE PARAMETERS****Workpackage 1: Uitgebreide fenotypering**

Bestuderen van de aard en omvang van klachten, identificeren van subtypen/ risicofactoren van aanhoudende klachten door middel van genotypering, uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, vragenlijsten mbt vermoeidheid en algemeen functioneren

**COVID19\_Herstel- en Nazorg / COVID19\_Herstel- en Nazorg**

Dossier nummer / Dossier number: 5.1.1c

en klinische follow-up (FU). In kaart brengen van de ontvangen nazorg (gedragsinterventies, revalidatie)/ eigen initiatieven. Workpackage 2 Pathofysiologie (sub studie van WP-1)

Bestuderen van de onderliggende pathofysiologie, als een mogelijk aanknopingspunt voor behandeling door middel van TSPO PET en structurele en functionele MRI. Onderzoeken van de relatie tussen neuro-inflammatie en cognitief functioneren, vermoeidheid, mate van herstel tijdens FU, veranderingen op de MRI en respons op een gedragsinterventie.

**STUDIE OPZET EN POPULATIE:**

Prospectieve longitudinale case-control studie

WP-1 N=200 totaal (50% post-COVID-19 patiënten (>3 maanden na diagnose) met langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten, 50% post-COVID-19 zonder klachten).

WP-2: Subgroep van bovenstaande WP, N=40 post-COVID-19 patiënten (>3 maanden na diagnose) en N=15 post-COVID-19 patiënten zonder klachten).

Deelnemers met langdurige klachten zullen via bestaande cohorten worden geïncludeerd: de door ZonMw gefinancierde ReCOVer studie voor gedragstherapie bij vermoeidheid (N=114), de NeNeSCo studie naar neuropsychologische gevolgen van COVID-19 (N=200). Deelnemers zonder klachten zullen worden geïncludeerd via de bedrijfsartsen en de post COVID-polis's.

**Samenwerking / Collaboration****Samenwerking tussen onderzoek en praktijk / Cooperation between research and practice:**

Nee / No

**Financiële gegevens / Financial data****Budget**

|  |  |                  |
|--|--|------------------|
| Gevraagd budget / Contribution requested |  |                  |
| Eigen bijdrage / Own contribution        |  | 5.1.1c           |
| Co-financiering / Cofinancing            |  |                  |
| <b>Totaal budget / Total budget</b>      |  | <b>€ 940.000</b> |

**Budget commentaar / Comments on budget**

De begroting voorziet in het aanstellen van een postdoctoraal onderzoeker (5.1.1c /jaar) en NWP-AC (5.1.1c /jaar) op WP1 voor de periode van 15 maanden. In WP2 wordt een arts-onderzoeker (5.1.1c /jaar) en een NWP-AC (5.1.1c /jaar) aangesteld, ook voor de periode van 15 maanden. Qua materiaal worden 200 NPO (5.1.1c/stuk) onderzoeken, 60 TSPO PET scans (5.1.1c /stuk, waarvan 5 al beschikbaar) en 60 MRI scans gemaakt (5.1.1c /stuk, waarvan 5 al beschikbaar). Tenslotte wordt 10% van het totale budget gereserveerd voor andere kosten ( benchfee, recruitment + participant fee, dissemination and implemetation, publication costs en data management).

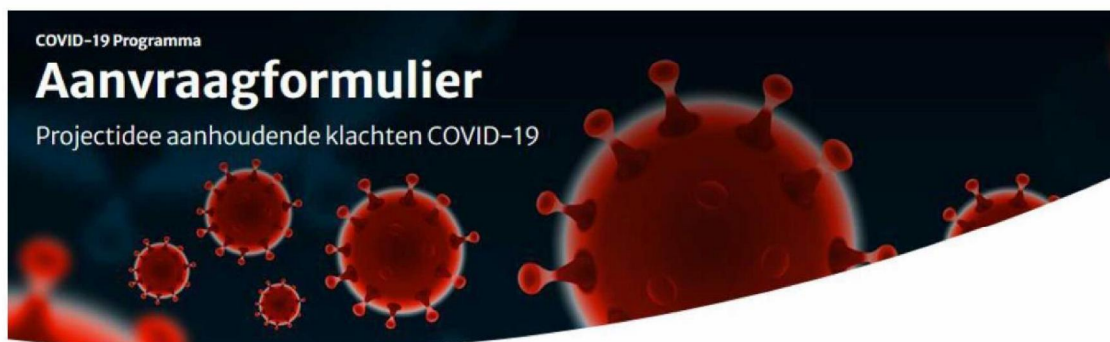
**Bijzondere gegevens / Additional information****Vergunningen / Permits**

|      | Verklaring nodig / Statement required? |          | Status verklaring / Statement status |                       |  |
|------|--|----------|--------------------------------------|-----------------------|--|
|      | Ja / Yes                               | Nee / No | Verkregen / Acquired                 | Aangevraagd / Applied | Nog niet aangevraagd / Not applied yet |
| METC | X                                      |          |                                      | X                     |  |
| DEC  |  | X        |                                      |                       |  |
| WBO  |  | X        |                                      |                       |  |

**Onderschrijvingen / Assents**

|   | Ja / Yes | Nee / No | N.v.t. / N.A. |
|---|----------|----------|---------------|
| Code biosecurity / Code Biosecurity                             |          |          | X             |
| Code openheid dierproeven / Code Transparency of Animal Testing |          |          | X             |

**Andere vergunningen / Other permits**



**Deadline voor indiening: maandag 3 mei voor 14.00 uur**

[Lees de bijbehorende toelichting a.u.b. eerst zorgvuldig door!](#)

**Wanneer u het formulier heeft ingevuld dient u:**

1. Het formulier om te zetten in een pdf en deze goed te controleren
2. De pdf te uploaden als bijlage bij uw indiening in [ProjectNet](#)
3. Alle bijlagen (zie checklist) te uploaden in [ProjectNet](#)

#### Algemene gegevens (titelpagina)

##### Naam hoofdaanvrager

5.1.2e

##### Organisatie

Amsterdam UMC, locatie VUmc

##### Projecttitel

**VeCosCO: De neurobiologische basis van aanhoudende Vermoeidheid en Cognitieve klachten na COVID-19**

##### Nederlandse samenvatting

**RATIONALE:** Er zijn sterke aanwijzingen dat neuro-inflammatie een belangrijke rol speelt bij de langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten na een doorgemaakte COVID-19 infectie. Neuro-inflammatie kan *in vivo* gemeten worden met TSPO PET, waardoor we kunnen onderzoeken wat het verband is tussen neuro-inflammatie en (het beloop van) langdurige klachten. Daarnaast kan TSPO-PET inzicht geven in potentiële aangrijpingspunten voor therapie.

##### **BELANGRIJKSTE STUDIE PARAMETERS**

##### **Workpackage 1: Uitgebreide fenotypering**

Bestuderen van de aard en omvang van klachten, identificeren van subtypen/ risicofactoren van aanhoudende klachten door middel van genotypering, uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, vragenlijsten mbt vermoeidheid en algemeen functioneren en klinische follow-up (FU). In kaart brengen van de ontvangen nazorg (gedragsinterventies, revalidatie)/ eigen initiatieven.

##### **Workpackage 2 Pathofysiologie (sub studie van WP-1)**

Bestuderen van de onderliggende pathofysiologie, als een mogelijk aanknopingspunt voor behandeling door middel van TSPO PET en structurele en functionele MRI. Onderzoeken van de relatie tussen neuro-inflammatie en cognitief functioneren, vermoeidheid, mate van herstel tijdens FU, veranderingen op de MRI en respons op een gedragsinterventie.

##### **STUDIE OPZET EN POPULATIE:**

Prospectieve longitudinale case-control studie

WP-1 N=200 totaal (50% post-COVID-19 patiënten (>3 maanden na diagnose) met langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten, 50% post-COVID-19 zonder klachten).

WP-2: Subgroep van bovenstaande WP, N=40 post-COVID-19 patiënten (>3 maanden na diagnose) en N=15 post-COVID-19 patiënten zonder klachten).

Deelnemers met langdurige klachten zullen via bestaande cohorten worden geïnccludeerd: de door ZonMw gefinancierde ReCOVeR studie voor gedragstherapie bij vermoeidheid (N=114), de NeNeSCo studie naar neuropsychologische gevolgen van COVID-19 (N=200). Deelnemers zonder klachten zullen worden geïnccludeerd via de bedrijfsartsen en de post COVID-poli's.

Onderzoeksvoorstel, maximaal 4 pagina's A4  
 (exclusief titelpagina en literatuurreferenties)  
 (lettertype Arial 10 punt)

## 1. Doelstelling en vraag- of taakstelling

### PROBLEEMSTELLING

Langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten na een doorgemaakte COVID-19 worden steeds meer herkend<sup>1-4</sup>. Naar schatting zijn er alleen al in Nederland 45.000-150.000 mensen met een 'Long-COVID' beeld (ca 10-35% van mensen met doorgemaakte COVID-19) die niet (volledig) kunnen deelnemen aan het arbeidsproces<sup>5</sup>. Het is onbekend welke risicofactoren en pathofysiologie ten grondslag liggen aan deze langdurige gevolgen met nog onduidelijke lange termijn effecten.

Post-mortem onderzoek in patiënten die aan COVID-19 zijn overleden toont aan dat er bij veel patiënten forse neuro-inflammatie aanwezig is, met name bestaande uit geactiveerde microglia<sup>6-8</sup>. Recente studies in minder ernstig aangedane patiënten met COVID-19 met aanhoudende klachten tonen een verlaagd glucose metabolisme in de hersenen<sup>9-11</sup>. Dit laat zien dat ook de hersenen betrokken zijn in de gegeneraliseerde ontstekingsreactie na SARS-COV2 infectie.

Neuro-inflammatie kan *in-vivo* worden onderzocht met [<sup>18</sup>F] DPA-714 positron emissie tomografie (PET)<sup>12</sup>. [<sup>18</sup>F] DPA-714 bindt met hoge affiniteit aan het 18-kDa translocator-eiwit (TSPO), welke voornamelijk tot expressie wordt gebracht op geactiveerde macrofagen, astrocyten en microglia<sup>13</sup>. TSPO PET is reeds met succes onderzocht in meerdere neurodegeneratieve en neuro-inflammatoire aandoeningen<sup>14-16</sup> en bij chronische vermoeidheid<sup>17</sup>. Onze hypothese is dat neuro-inflammatie zoals gemeten met de TSPO PET aanwezig is bij patiënten die ≥3 maanden post-COVID-19 nog last hebben van vermoeidheids- en/of cognitieve klachten. We gaan dit combineren met MRI omdat onderzoek bij andere groepen met aanhoudende vermoeidheid en cognitieve klachten, zoals CVS/ME en Multiple Sclerose, al heeft aangetoond dat deze klachten gepaard gaat met grijze stof afwijkingen<sup>18,19</sup>, verminderde functionele connectiviteit<sup>20-22</sup> en veranderende neuronale activiteit tijdens cognitieve taken<sup>23</sup>. Zo kunnen we onderzoeken of neuro-inflammatie hier aan ten grondslag ligt.

Gedragsinterventies kunnen de aanhoudende klachten na COVID-19 verminderen bij een deel van de patiënten<sup>24</sup>. Het is onduidelijk *welke* patiënten kunnen profiteren en wat het onderliggende mechanisme is van de afname van klachten volgend op behandeling. Wij willen exploreren of de mate van neuro-inflammatie bij aanvang van de gedragsinterventie, voorspellend is voor het succes ervan, waarbij minder inflammatie geassocieerd zou kunnen zijn met een betere respons.

### DOELSTELLING/ ONDERZOEKSVRAGEN

#### Workpackage 1 (WP-1): Uitgebreide fenotypering en natuurlijk beloop

We zullen bij N=200 post-COVID-19 patiënten (N=100 met klachten en N=100 zonder klachten) door middel van genotypering, neuropsychologisch onderzoek, uitgebreide vragenlijsten en klinische follow up (FU) de aard en omvang van langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten onderzoeken en risicofactoren/subtypen verder in kaart brengen (oa Body Mass Index, ApoE E4 genotype, medische en psychiatrische voorgeschiedenis). Daarnaast zullen we de ontvangen nazorg/ eigen initiatieven in kaart brengen. Deze data zal worden gecombineerd met twee reeds lopende cohorten: ReCOVer (N=114) en NeNeSCo (N=200).

#### Workpackage 2 (WP-2): Pathofysiologie middels Neuro-imaging (PET sub studie van WP-1)

We zullen bij een sub groep van bovenstaande WP (N=40 met klachten en N=15 zonder) bepalen of neuro-inflammatie op TSPO PET aanwezig is in patiënten die ≥3 maanden post-COVID-19 nog klachten ervaren. We zullen doormiddel TSPO PET onderzoek doen naar de onderliggende pathofysiologie van de klachten, als een mogelijk aanknopingspunt voor behandeling. Ook zullen we kijken naar de associatie tussen de neuro-inflammatoire respons gemeten met de TSPO PET en veranderingen op structurele en functionele MRI met het cognitieve functioneren, vermoeidheid, de mate van herstel tijdens FU, respons op een gedragsinterventie en bij een deel van de patiënten beschikbare inflammatie markers in het serum.

### MEERWAARDE

Aanhoudende vermoeidheids- en cognitieve klachten komen niet alleen voor na COVID-19 maar ook na tal van andere infecties<sup>25,26</sup>. Het onderliggende biologische mechanisme van deze klachten is onbekend. Het voorgestelde project zal hier inzicht in geven en doen begrijpen waarom sommige patiënten wél en andere niet positief reageren op een gedragsinterventie.

### AANSLUITING BIJ LOPEND ONDERZOEK

Deelnemers met langdurige klachten zullen geworven worden uit de lopende ReCOVER studie (NL74828.018.20 ReCOVER: Cognitive Behavioural Therapy for post-COVID-19 fatigue) in het AUMC en Radboud UMC. De door ZonMw gefinancierde ReCOVER studie gaat na of gedragstherapie leidt tot afname van vermoeidheids- en cognitieve klachten bij COVID-19 patiënten. Deelnemers worden ook geworven uit het lopende NeNeSCo cohort (Neurologische en Neuropsychologische gevolgen van COVID-19, NCT04745611) in het AUMC/UMCU/MUMC+. Deze studie verzamelt gegevens middels MRI en neuropsychologisch testen met uitgebreide FU. In het Amsterdam UMC is van alle opgenomen COVID-19 patiënten biobank materiaal verzameld. Dit maakt het mogelijk om inflammatoire profielen en biomarkers van hersenschade te bepalen. Deels is dit reeds beschikbaar.

#### POTENTIELE IMPACT EN VERWACHTE RESULTATEN

**WP-1:** Het in kaart brengen van aard, omvang en eventuele, subtypen/ risicofactoren van de langdurige klachten en het effect van het herstel en de nazorg maakt vroege identificatie en nazorg mogelijk. Hierdoor zal hopelijk het percentage patiënten met chronische klachten afnemen. We zullen de belangrijkste risicofactoren exploreren, maar voor een grotere statistische power zullen we de verworven data delen met andere cohorten die hier specifiek op gericht zijn.

**WP-2:** Inzicht in de pathofysiologie zal leiden tot een mogelijk aangrijpingspunt voor behandeling. Op basis van het post-mortem onderzoek is de verwachting dat de mate van neuro-inflammatie geassocieerd is met de mate van klachten en met (verandering) in hersenschade en functionele connectiviteit. Daarnaast is het een mogelijke predictor van de behandelrespons van een gedragsinterventie. Hierdoor kunnen wij aan het eind van het onderzoek (Q2-22) patiënten tijdig en gericht de juiste behandeling bieden.

#### FINANCIERING

Het onderzoek zal deels mede gefinancierd worden door de stichting NKCv (Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid). Echter, dit is onvoldoende om de beeldvorming en personele kosten te dekken. Er is geen commerciële interesse in dit project. Eveneens is het niet haalbaar om via crowdfunding, academische fondsen of zorgverzekeraars de onderzoekskosten te financieren. Dit onderzoek heeft een potentieel groot (inter)nationaal belang. Daarom is ons inziens financiering via publieke financiering de gepaste route.

## 2. Plan van aanpak

### STUDIE OPZET

Prospectieve longitudinale case-control studie.

**-WP-1: Uitgebreide fenotypering en natuurlijk beloop.** Inclusie N=200 totaal, hiervan N=100 post-COVID-19 patiënten met langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten en N=100 leeftijd / geslacht/ ziekte ernst (% ziekenhuisopnames)-gematchte patiënten zonder klachten.

**-WP-2: Pathofysiologie middels neuro-inflammatie.**

Betreft een subgroep van bovenstaande WP-1 (N=40 met klachten, leeftijd > 40 jaar) en N=15 leeftijd / geslacht/ baseline ziekte ernst (% ziekenhuisopnames)-gematchte COVID-19 zonder langdurige klachten. TSPO PET en MRI scans van N=5 gezonde controles (zonder doorgemaakte COVID-19) zijn al beschikbaar als aanvullende vergelijking.

Deelnemers met langdurige klachten zullen via bestaande ReCOVER en NeNeSCo cohorten worden geïncludeerd. Deelnemers zonder klachten zullen worden geïncludeerd via de bedrijfsartsen en de post COVID-poli's. Deze studie sluit aan op een andere ZonMw specifiek anosmie gerelateerde aanvraag "Sniffing out COVID" die recent is ingediend.

#### Belangrijkste Inclusie criteria

-Minimaal 3 maanden na diagnose COVID-19 (thuis of ziekenhuis).

-Alleen WP-2 TSPO PET: Leeftijd > 40 jaar en genotypering met rs6971. TSPO binding wordt beïnvloed door genotype<sup>27</sup>.

#### Voor post COVID-19 deelnemers met langdurige klachten

-Ernstige vermoeidheid ontstaan na het doormaken van COVID-19 (>40 op de vermoeidheidsschaal totaal score van de Checklist Individuele Spankracht (CIS)<sup>28</sup>) en/of

-Klachten van cognitieve aard naar voren komen in een score van  $\geq 15$  op de subschaal concentratie van de CIS na doormaken COVID-19

#### Voor post COVID-19 controlegroep

-Geen vermoeidheid ontstaan na het doormaken van COVID-19 ( $\leq 34$  op de vermoeidheidsschaal) én geen cognitieve klachten  $\leq 15$  op de subschaal concentratie van de CIS na doormaken COVID-19

#### Belangrijkste Exclusie criteria (alle groepen)

- Bekende psychiatrische of somatische aandoening die de klachten verklaart
- Pre-existente vermoeidheids- of cognitieve klachten voorafgaand aan doormaken COVID-19

### STUDIE HANDELINGEN

#### Zowel WP-1 als WP-2

*Meetinstrumenten:* CIS-, BDI-, GAD7- PTSS vragenlijsten om chronische vermoeidheid, depressieve symptomen en angstsymptomen te meten. Uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (NPO) (conform de lopende NeNeSCo/ReCOVer studie).

*Vragenlijsten:* met betrekking tot de ontvangen nazorg/ eigen initiatieven.

*ApoE genotypering:* als mogelijke risicofactor voor cognitieve beperkingen zal een ApoE genotypering gedaan worden gezien een potentiële associatie tussen COVID-19 met ApoE E4 homozygotie<sup>29,30</sup>.

*Klinische follow-up:*

Frequente klinische FU volgens studie protocol (ReCOVer 4, 10 en 16 maand post diagnose of NeNeSCo 9-12 en 15-18 maanden). Zowel op baseline, als tijdens de FU zullen de 'Core Outcome Measures voor COVID-19' afgenomen worden voor cognitie, kwaliteit van leven, kracht, functie en uithoudingsvermogen.

#### WP-2: Pathofysiologie middels neuro-inflammatie (PET sub studie)

*rs6971 genotypering:*, alleen mixed en high affinity binders worden geïnccludeerd (circa 90 procent van de algemene populatie)<sup>27</sup>.

*PET:* [<sup>18</sup>F] DPA-714 (±385MBq) 60 minuten PET scan van de hersenen met continue on-line en manuele arteriële bloedafname voor volledige kwantificatie van de TSPO binding. Aanvullend worden standaard whole body opnames gemaakt 60-90 minuten post-injectie.

*MRI:* De patiënten die geïnccludeerd worden in de PET substudie, ondergaan ook een MRI scan. De volgende MRI sequenties zullen worden gebruikt: 3T MRI T1-, en T2 gewogen scans, een FLAIR diffusion tensor imaging, susceptibility-weighted sequentie en resting-state fMRI (statisch en dynamisch). Totale scantijd +/- 60 minuten. MRI data zullen worden vergeleken met eerdere MRI scans beschikbaar uit het NeNeSCo cohort.

### SAMPLE SIZE CALCULATIE

#### WP- 1: Uitgebreide fenotypering en natuurlijk beloop

Percentage langdurige klachten post COVID in de literatuur is circa 10-30%<sup>31</sup>. Op basis van een artikel over COVID-19 versus controles met >3 maanden FU en MOCA testen voor cognitie (IQ range 25-29 versus 27-29) is een sample size >46 voldoende power (0.8) met alpha van 0.01 i.v.m. multiple vergelijkingen voor cross-sectionele en longitudinale vergelijkingen. Omdat NPO en vragenlijsten relatief meer variatie kennen, en wij de belangrijkste risicofactoren willen onderzoeken, gaan we uit van een sample size van N=200 met herhaalde metingen.

#### WP- 2: Pathofysiologie middels neuro-inflammatie

Het aantal patiënten is gebaseerd op een proof of concept PET-studie, bij personen met chronisch vermoeidheidssyndroom in vergelijking met controles<sup>17</sup>. Op basis van PET-binding, was N>7 per groep voldoende is om verschillen tussen groepen met statistische power te detecteren (0,80, alpha 0,05). Gezien gewenste power van 0,9 zullen wij 40 patiënten en 15 controles includeren.

### DATA ANALYSE

TSPO PET: Zowel de tracer productie als de kwantitatieve modellen zijn reeds beschikbaar<sup>32</sup>.

MRI: Bestaande pipelines vanuit het multiple sclerose werk zullen worden ingezet voor de analyse van de MRI-beelden<sup>20</sup>.

Statistiek: WP-1: Linear mixed modellen om effecten van groep op klachten over tijd te onderzoeken, Cox proportional Hazard modellen om risicofactoren te onderzoeken, en principal component analyse om subtypen binnen lange-termijn klachten te identificeren. WP-2: ANOVA analyses op PET data tussen de groepen met en zonder correctie voor leeftijd, geslacht (als mogelijke confounders). Lineaire regressie analyse, gecorrigeerd voor leeftijd en educatie (cognitie uitkomstmaat) tussen PET en MRI data en klachten scores. Verkennende logistische regressieanalyse tussen baseline PET-waarden/ veranderingen op MRI en de respons op behandeling.

### VEILIGHEID

De effectieve dosis van (radioactieve) straling van een TSPO PET is onder 10 mSv. Ter vergelijking, de natuurlijke achtergrondstraling in Nederland is 2 – 2.5 mSv per jaar.

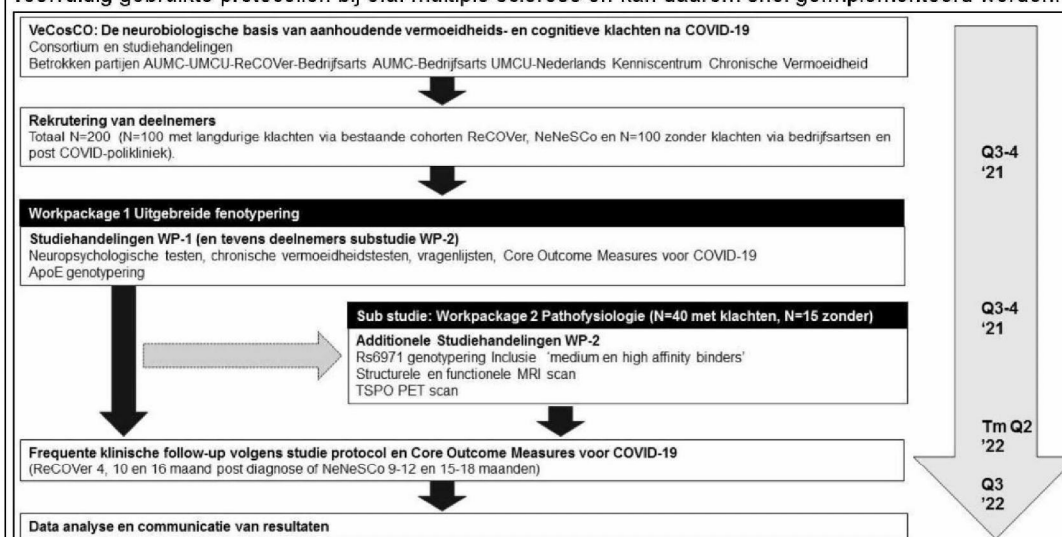
### DIVERSITEIT

Baseline karakteristieken zullen worden vergeleken om een compatibiliteit van de patiënten met de controle data set te borgen. Daarnaast zal worden gestreefd naar een evenwichtige man/vrouw verdeling alsmede

educatie en indien mogelijk etniciteit. Resultaten in WP-1 zullen ook separaat voor geslacht geanalyseerd worden. Indien mogelijk zal er ook subgroep analyse plaatsvinden in WP-2.

### 3. Haalbaarheid

**TIJDSHEMA** Totaal 15 maanden: Studie voorbereiding & ethische goedkeuring 1 mnd (fast-track toetsing COVID); rekrutering, fenotype en genotypering deelnemers (WP-1) doorlopend met start studiehandelingen WP-2: 6 mnd, FU na laatste patiënt max 6 mnd, data-analyse 2 mnd. Het METC-protocol voor het PET gedeelte van deze studie wordt op dit moment als getoetst bij de METC. Het MRI-protocol is vergelijkbaar aan veelvuldig gebruikte protocollen bij o.a. multiple sclerose en kan daarom snel geïmplementeerd worden.



#### HAALBAARHEID

Gezien de beschikbare cohorten kunnen we direct na goedkeuring van de METC beginnen met fenotype- en genotypering. Voor de sub studie (WP-2) kunnen we gemiddeld over een periode van 6 maanden twee patiënten per week scannen.

### 4. Borging en opschaalbaarheid

Kennis vergaart uit de neuro-imaging kan direct worden toegepast op grotere schaal voor een betere diagnose van patiënten met chronische klachten post COVID: TSPO PET en MRI kunnen in alle grote ziekenhuizen verricht worden. Verder kan zowel TSPO PET als fMRI gebruikt worden als surrogaatmarker voor het gebruik van anti-inflammatoire middelen die specifiek aanrijpen op neuro-inflammatie als ook voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met dit specifieke doel. Ten slotte kan de fMRI/ TSPO PET mogelijk gebruikt worden als respons predictie op gedragsinterventie.

### 5. Samenwerking en projectgroep

5.1.2e

Het Longfonds is benaderd en staat positief tegenover het voorstel. Zij zijn bereid in de projectgroep plaats te nemen en te adviseren bij verdere uitwerking van het voorstel.

5.1.2e

zijn verantwoordelijk voor de rekrutering van patiënten. De diversiteit van de disciplines medische psychologie, bedrijfsgeneeskunde en neurologie maakt een goede weerspiegeling van de patiënten populatie mogelijk.

5.1.2e

zijn verantwoordelijk voor de TSPO PET, 5.1.2e voor de kwantitatieve analyse hiervan.

5.1.2e

5.1.2e

zijn verantwoordelijk voor de MRI-acquisitie en analyse. 5.1.2e zijn verantwoordelijk voor de neuropsychologische profilering. Allen hebben meegeschreven aan dit project idee. De stichting NKCV draagt financieel bij aan dit project.

## 6. Literatuur referenties

1. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol*. Published online 2021. doi:10.1002/acn3.51350
2. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. *medRxiv*. Published online 2020:2020.10.20.20215863. doi:10.1101/2020.10.20.20215863
3. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):1-9. doi:10.1093/braincomms/fcaa205
4. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-882. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
5. van Dijk F. Helpt Long COVID chronisch vermoeidheidssyndroom te doorgronden? Of omgekeerd? *Tijdschr voor Bedrijfs- en Verzek*. 2021;29(1-2):26-30. doi:10.1007/s12498-020-1322-x
6. Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(7):e290-e299. doi:10.1016/s2666-5247(20)30144-0
7. Thakur K, Miller EH, Glendinning MD, et al. COVID-19 Neuropathology at Columbia University Irving Medical Center New York Presbyterian Hospital. *medRxiv*. 2021;11(2021). <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2021.03.16.21253167>
8. Lee M-H, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481-483. doi:10.1056/NEJMc2033369
9. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. OUP accepted manuscript. *Brain*. Published online 2021:1-14. doi:10.1093/brain/awab009
10. Blazhenets G, Schröter N, Bormann T, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. Published online 2021:jnumed.121.262128. doi:10.2967/jnumed.121.262128
11. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Imaging*. Published online 2021. doi:10.1007/s00259-021-05215-4
12. Arlicot N, Vercoillie J, Ribeiro M-J, et al. Initial evaluation in healthy humans of [18F]DPA-714, a potential PET biomarker for neuroinflammation. *Nucl Med Biol*. 2012;39(4):570-578. doi:10.1016/j.nucmedbio.2011.10.012
13. Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. The peripheral benzodiazepine receptor (Translocator protein 18 kDa) in microglia: From pathology to imaging. *Prog Neurobiol*. 2006;80(6):308-322. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.10.002
14. Golla SSV V, Boellaard R, Oikonen V, et al. Quantification of [18 F]DPA-714 binding in the human brain: Initial studies in healthy controls and Alzheimer’s disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):766-772. doi:10.1038/jcbfm.2014.261
15. Hagens MHJ, Golla S V., Wijburg MT, et al. In vivo assessment of neuroinflammation in progressive multiple sclerosis: A proof of concept study with [18F]DPA714 PET. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):4-13. doi:10.1186/s12974-018-1352-9
16. Dupont AC, Largeau B, Ribeiro MJS, Guilloteau D, Tronel C, Arlicot N. Translocator protein-18 kDa (TSPO) positron emission tomography (PET) imaging and its clinical impact in neurodegenerative diseases. *Int J Sci*. 2017;18(4):1-37. doi:10.3390/ijms18040785
17. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An11C-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945-950. doi:10.2967/jnumed.113.131045
18. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-871. doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5
19. van der Schaaf ME, De Lange FP, Schmits IC, et al. Prefrontal Structure Varies as a Function of Pain Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *Biol Psychiatry*. 2017;81(4):358-365. doi:10.1016/j.biopsych.2016.07.016
20. Tijhuis FB, Broeders TAA, Santos FAN, et al. Dynamic functional connectivity as a neural correlate of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin*. 2021;29(December 2020):102556. doi:10.1016/j.nicl.2020.102556
21. ARM J, Ribbons K, Lechner-Scott J, Ramadan S. Evaluation of MS related central fatigue using MR neuroimaging methods: Scoping review. *J Neurol Sci*. 2019;400(February):52-71.

- doi:10.1016/j.jns.2019.03.007
22. Kim BH, Namkoong ,  JJ, et al. Altered resting-state functional connectivity in women with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015;234(3):292-297. doi:10.1016/j.pscychresns.2015.10.014
  23. van Geest Q, Douw L, van 't Klooster S, et al. Information processing speed in multiple sclerosis: Relevance of default mode network dynamics. *NeuroImage Clin*. 2018;19(March):507-515. doi:10.1016/j.nicl.2018.05.015
  24. Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE. Cognitive behavioral therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract*. 2011;18(4):311-324. doi:10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x
  25. Katz BZ, Collin SM, Murphy G, et al. The International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). *Fatigue Biomed Heal Behav*. 2018;6(2):106-121. doi:10.1080/21641846.2018.1426086
  26. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006;367(9507):346-355. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68073-2
  27. Mizrahi R, Rusjan PM, Kennedy J, et al. Translocator protein (18 kDa) polymorphism (rs6971) explains in-vivo brain binding affinity of the PET radioligand [ 18F]-FEPPA. *J Cereb Blood Flow Metab*. Published online 2012. doi:10.1038/jcbfm.2012.46
  28. Worm-Smeitink M, Gielissen M, Bloot L, et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *J Psychosom Res*. 2017;98(February):40-46. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.05.007
  29. Kuo C-L, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231-2232. doi:10.1093/gerona/glaa131
  30. Wang C, Zhang M, Garcia GJ, et al. ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. *Cell Stem Cell*. 2021;28(2):331-342.e5. doi:10.1016/j.stem.2020.12.018
  31. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021;31:1-40. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100683
  32. Golla SSV, Boellaard R, Oikonen V, et al. Parametric binding images of the TSPO ligand 18F-DPA-714. *J Nucl Med*. 2016;57(10):1543-1547. doi:10.2967/jnumed.116.173013