

# Gestörte Immunmetabolik und GPCR Auto-AK als Ursachen für ME-CFS und Post-COVID

**Dr. med. Leonard Habets**  
**Dr. med. Charlotte**  
**Holmgren Haas**

## Einleitung

Die Pandemie hat neben den akuten Folgen ein scheinbar neues Krankheitsbild geboren: Post-COVID.

Es zeigten sich markante Überschneidungen mit dem in der BRD nachwievor umstrittenen ME-CFS. Bis dahin gab es nur an der Charité in Berlin eine spezialisierte Abteilung die auch wissenschaftlich aktiv war, immer noch galt dass es sich doch eher um ein psychosomatisches Krankheitsbild handelte.

Durch den unzweideutigen Zusammenhang mit der COVID-Infektion und die Forschungsaktivitäten von Berlin cures sieht man jetzt eine Kenterung. Neben den GPCR-Auto-Antikörper zeigen sich neue tiefgehende immunmetabolische Erkenntnisse die neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

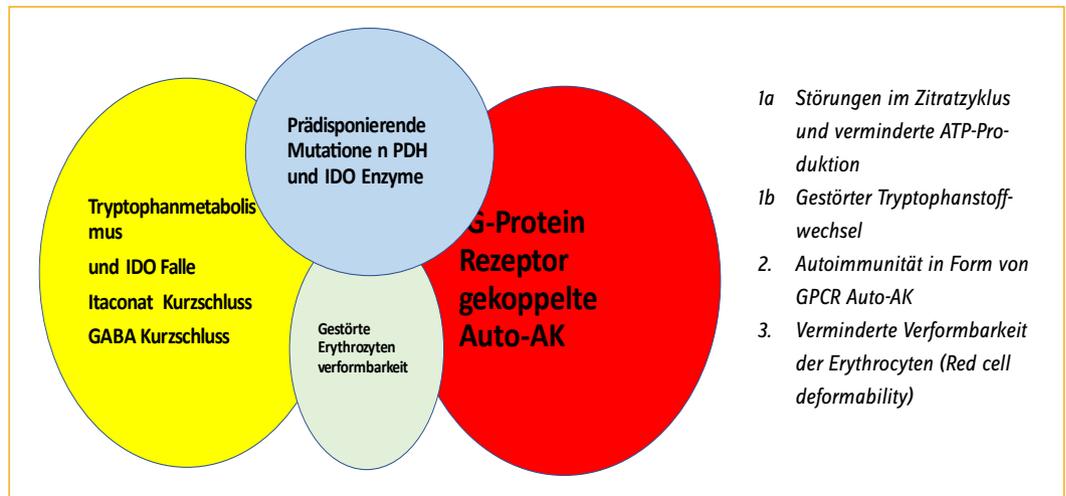
## ME-CFS und Post-COVID als Folgen einer Viralen Infektion

In nahezu allen Publikationen bzgl ME-CFS und Post-COVID wird immer erwähnt das Ursachen und Biologie weiterhin unklar sind [1]. Bereits 1995 hatte Majid Ali in seinem Buch „The Canary and chronic Fatigue“ [2] auf die gestörte Energieproduktion in den Mitochondrien und eine gestörte Autoimmunität hingewiesen. Fast 20 Jahre später (2016 und 2017) erschienen zwei Publikationen, die seine Hypothesen bestätigten und

auf eine chronische Störung der Energieversorgung hinwiesen [3, 4]. Noch verstärkt wurden diese Erkenntnisse durch die Forschungsaktivitäten der OMF (Open Medicine Foundation). OMF ist ein Verbund von internationalen Forschern, geleitet von dem renommierten Genetiker Ron Davis der Stanford University (Human Genome Projekt), dessen Sohn schwer an CFS erkrankt ist [Home - Open Medicine Foundation – omf.ngo]. Robert Phair wies zunächst auf die zentrale Bedeutung des Tryptophanstoffwechsels und eine bei ME-CFS verminderte Produktion von ATP durch die sog. IDO-Falle (Abb. 2). Das kurzfristige Hochfahren dieses Stoffwechselwegs erlaubt den Immunzellen zusätzliche Energie und stellt den Organismus ruhig durch eine verminderte Serotoninproduktion. Dieser Weg kann aber aktiviert bleiben und führt dann zu einer „stillen Entzündung“ [4].

Biovis hat hier aktuell neue Möglichkeiten für die Überprüfung der Störungen des Tryptophanmetabolismus entwickelt [6]. Robert Phair hat die Erkenntnisse bzgl. sog. „Energieversorgungsfallen“ (metabolic traps) ergänzt durch Erkenntnisse über den sog. „Itaconate“ und „GABA“ Kurzschluss [5].

Der Itaconate shunt ist eine Stoffwechselweg, den die Zellen kurzfristig aktivieren im Rahmen einer Immunreaktion gegen Viren und Bakterien durch die sog. angeborene Immunität, die unspezifische immunologische Erstreaktion durch natürliche Killerzellen und Monozyten/Makrophagen, dieser Stoffwechselweg



**Abb. 1** Neue Erkenntnisse bei ME-CFS und Post-COVID

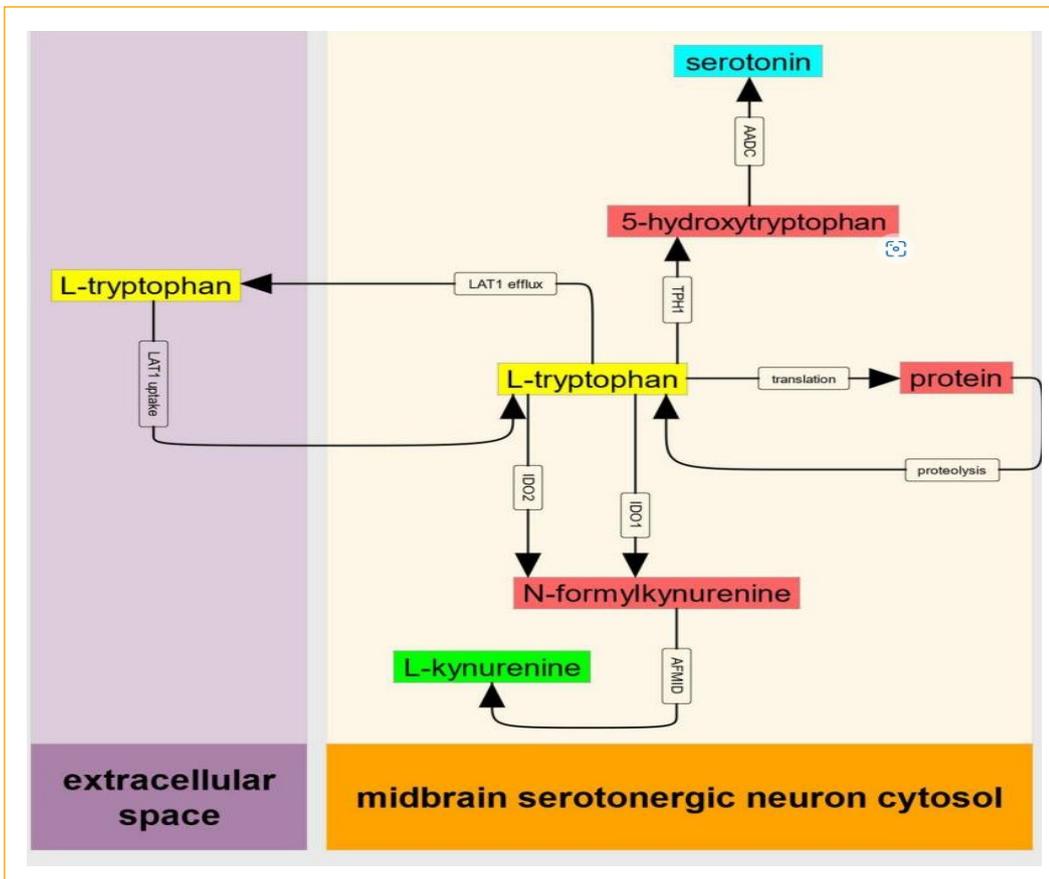


Abb. 2 Tryptophanstoffwechsel

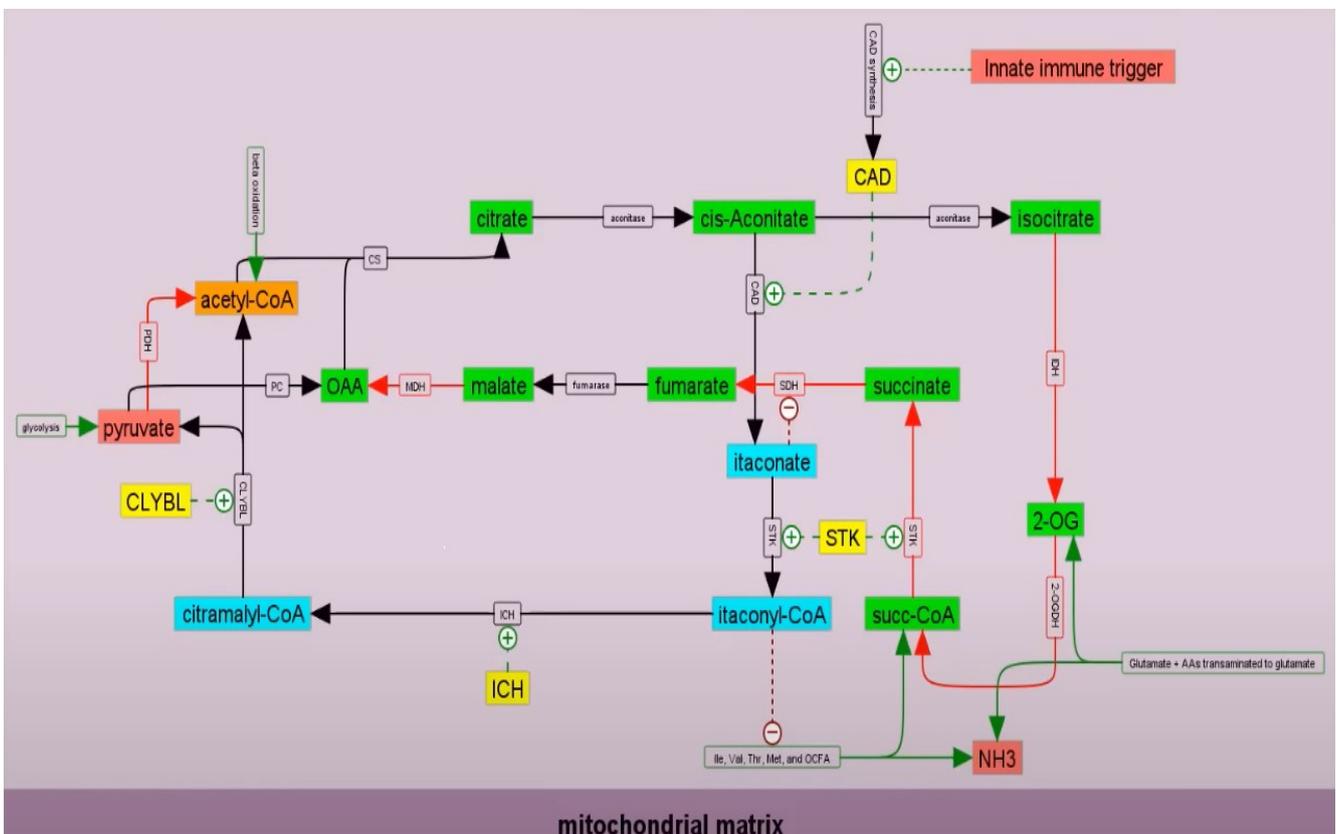


Abb. 3 Itaconate und GABA shunt

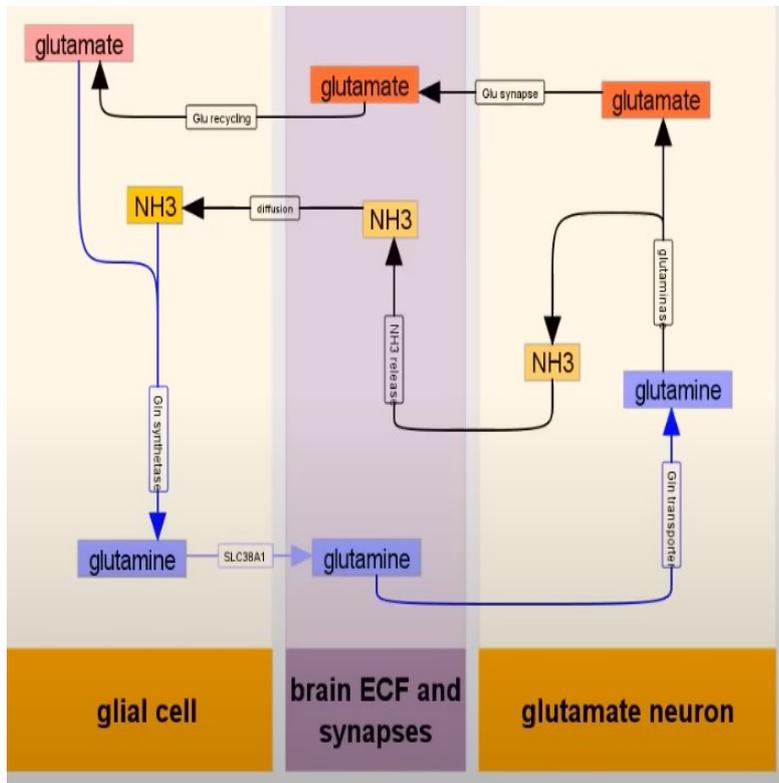


Abb. 4 Auswirkung GABA Shunt im Neuronenspalt (Robert Phair s. Interview)

wird aber heruntergeschaltet, sobald die spezifische Immunität nach 4–6 Tagen einsetzt. Als einen Grund für die chronische Aktivierung vermutet man genetische Prädispositionen. Als Folge dieses Kurzschlusses zeigt sich nur 20 % der normalen ATP-Produktion, ATP steht somit auch den Viren nicht zur Verfügung und behindert sie in ihrer Vermehrung.

Somit bestehen zwei Stoffwechselwege die kurzfristig aktiviert werden können, in der akuten Infektsituation sich aber bei chronischer Aktivierung negativ auswirken.

Sie führen zu einer Situation, bei denen die normale Energiebereitstellung (ATP-Produktion) aus immunstrategischen Gründen gebremst wird. Ein Weg diesen dramatischen Verlust zu kompensieren, kommt von sog. „GABA shunt“ mit an zentraler Stelle Glutamin (Abb. 3).

Als Nachteil des GABA shunts kommt es aber zur Behinderung von Neurotransmittersignale durch Anhäufung von Glutamin im Neuronenspalt (Abb. 4).

Dies alles sind neue und neueste, noch nicht publizierte Erkenntnisse, die uns zum Kern des gestörten Immunmetabolismus bei ME-CFS und Post-COVID bringen.

**Neue Entwicklung Autoimmunität GPCR (G-Protein receptor coupled) Auto-AK**

Ein zweiter wichtiger Grund für die klinischen Phänomene bei ME-CFS- und Post-COVID-Autoimmunstö-

rungen. Immer wieder gab es Hinweise auf immunologische Störungen und Autoimmunphänomene, diese blieben aber unspezifisch und nicht definierbar. Die Charité-Gruppe um Frau Professor Scheibenbogen fand bei ca. 30 % von ME-CFS-Patienten GPCR-Auto-Antikörper [7]. Dabei handelt es sich um sog. funktionelle Auto-AK, die sowohl agonistisch als auch antagonistisch auf viele zelluläre Funktionen einwirken. Entdeckt wurden diese ursprünglich im Rahmen von Herzkreislaferkrankungen durch die Arbeitsgruppe um Wallukat an der Charité, aber sie spielen auch bei anderen chronischen Störungen eine große Rolle. Durch neue innovative Testmöglichkeiten (funktionelle Messung an schlagenden Herzmuskelzellen) wurde die Empfindlichkeit nochmals massiv gesteigert.

Bei Post-COVID werden Auto-AK gegen folgende GPCR getestet:  $\alpha 1-\beta 1-\beta 2-AT1-M2-ET-ACE2$ . In einer ersten Studie konnten bei nahezu allen Post-COVID-Patienten mit dieser neuen Technik GPCR-Auto-Antikörper festgestellt werden [8]. Ophthalmologen der UK Erlangen stellten bei Patienten mit Post-COVID im Rahmen der Sehstörungen die verminderten Fleißeigenschaften der Erys am Augenhintergrund fest. In Kooperation mit berlin cures konnten bei diesen Patienten auch GPCR-Auto-Antikörper nachgewiesen werden [9].

Es folgte ein individueller Heilversuch mit dem von berlin cures entwickelten Aptamer BC 007. Bei Aptamere handelt es sich um genetische Konstrukte, die hochspezifisch die Bindungsstellen von Auto-Antikörpern abdecken.

Bei den behandelten 4 Patienten verschwanden die Post-COVID-Symptome [10]. Daraufhin hat berlin cures eine Überprüfung der Wirksamkeit in einer klinischen Studie initiiert, die aktuell gestartet wird.

Eine Phase-I-Studie war bereits in 2019 durchgeführt worden. Diese hatte nur minimale Nebenwirkungen gezeigt [11]. Eine Phase-II-Studie bei Herzerkrankungen wurde abgeschlossen und wird publiziert.

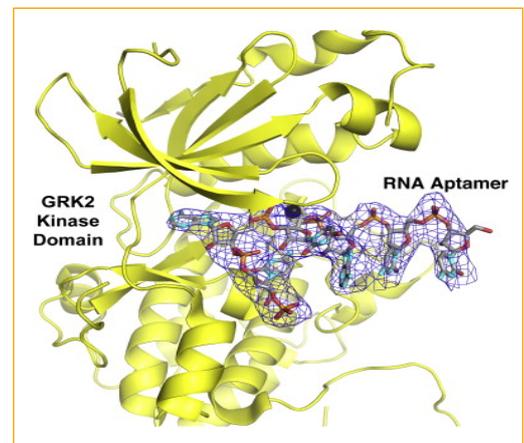
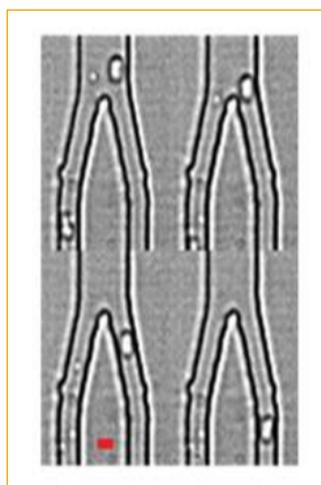
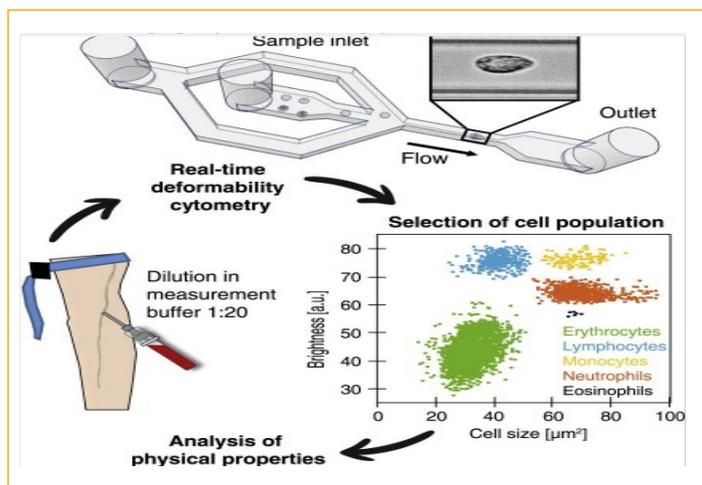


Abb. 5 Beispiel Modell Aptamer



**Abb. 6** nur verformte RBC können in die Kapillaren (Saha, OMF)



**Abb. 7** Nur Population der verformbaren Erys kann in die Kapillaren [Hohberger, Erlangen]

Das Vorhandensein dieser Auto-Antikörper erklärt natürlich viele Phänomene, die man in den letzten Jahren bei ME-CFS gesehen hat, zum Beispiel, dass bei einigen Patienten Immunglobuline durchaus wirksam sind, weil sie diese Auto-Antikörper neutralisieren oder die Wirksamkeit von Rituximab durch die norwegischen Arbeitsgruppe [10] und Einzelfälle von auch langjährigen Patienten, die durch einen massiven Reset des Immunsystems (z. B. akute Hepatitis B) geheilt wurden.

Das Vorhandensein von GPCR-Auto-Antikörper erklärt auch das Persistieren von Post-COVID, denn so lange diese Auto-Antikörper vorhanden sind, können die Symptome nicht verschwinden.

Diese sog. funktionellen Auto-Antikörper verursachen nicht wie die klassischen Auto-Antikörper Entzündungen mit Organ- oder Gewebsschäden, sondern behindern oder stimulieren multiple Zellprozesse wie Metabolismus, Schmerz oder Gefäßreaktionen.

Wir konnten in einer eigenen Pilotuntersuchung den Nachweis dieser Auto-Antikörper bei 95 % der Patienten mit Long COVID bestätigen. Wobei wir sowohl mit dem Berlin cures Labor als auch mit dem E.R.D.E Labor in Berlin kooperiert haben. Auch bei Patienten mit ME-CFS konnten wir in 70% der Fälle solche GPCR-Auto-Antikörper finden.

### Verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten

Dass es sich bei ME-CFS und Post-COVID um die gleiche Störung handelt, ist einerseits an den klinischen Symptomen erkennbar, aber viel mehr noch an einem zentralen Punkt der Pathophysiologie, nämlich die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten.

Dieses Phänomen wurde sowohl bei ME-CFS als auch Post-COVID festgestellt. Auch hier spielt die verminderte Energiebereitstellung durch die chronisch metabolischen Störungen, die wir geschildert haben,

in den kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten eine zentrale Rolle.

Diese gestörte Energiebereitstellung führt zu einer Verminderung an 2,3-DPG dem Energieakku der kernlosen Erythrozyten. Diese Erys starten dann schon mit viel weniger 2,3-DPG.

Sobald der Speicher vermindert, geht auch das CD47 als Apoptoseschutz auf der Zelloberfläche zurück und können diese Erythrozyten von den Milzmakrophagen entsorgt werden [13].

Die OMF-Gruppe hatte bereits die verminderte „red cell deformability“ 2019 nachgewiesen [14] (Abb. 6). Auch die Erlanger Gruppe hat diese verminderte Verformbarkeit festgestellt [9] (Abb. 7). Diese verminderte Verformbarkeit bedeutet, dass funktionell im Moment einer akuten Leistungsanforderung eine bestimmte Menge an Erythrozyten nicht für die Sauerstoffversorgung zur Verfügung stehen, weil sie nicht in die kleinsten Kapillaren können. Dies führt dann zum typischen Phänomen der akut einsetzenden Dyspnoe (z.B. beim Treppensteigen). Dazu kommt es durch die schlechtere Sauerstoffversorgung zur Laktatbildung und entsprechende Folgeschäden; das Auftreten des bekannten Phänomens der sog. Post-Exertional-Malaise (PEM).

Wir planen ab Herbst diese Jahres entsprechend Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang zwischen der Menge an CD47 auf der Erythrozytenoberfläche bei ME-CFS-/Post-COVID-Patienten.

Ein weitere neue potentielle Testmöglichkeit besteht im Nachweis von sog. mutierter mitochondrialer RNA mtRNA [15]. Möglicherweise besteht hier ebenfalls eine Korrelation zwischen der Menge des mutierten RNA und des Fatigue-Ausmaßes.

Somit bestehen zur Zeit viele neue biologische als auch diagnostische Befunde und damit auch neue therapeutische Möglichkeiten.

**Ausblick**

Zur Zeit werden Methoden in nicht kontrollierten Untersuchungen eingesetzt, z.B. hyperbarer Sauerstoff- oder Plasmaaustausch, insbesondere bei Post-COVID, aber ohne wissenschaftliche Begleitung.

Die Erkenntnisse über den gestörten Immunmetabolismus im Citratzyklus und im Tryptophanstoffwechsel weisen auf Möglichkeiten der Manipulation durch Aminosäuren hin.

Ein Ansatz in dieser Richtung wurde von der Firma Axcella in den Vereinigten Staaten entwickelt. Ein Gemisch aus verschiedenen Aminosäuren wurde hier zunächst für die Behandlung von Fettleber und Leberzirrhose entwickelt. Ergebnisse entsprechender Studien liegen bereits vor [16]. Es handelt sich um eine einfache, gut verträgliche und vor allem preiswerte Möglichkeit, Patienten zu behandeln.

Weiterhin bestehen Hinweise auf einen erhöhten Vitamin-D- und Melatoninbedarf, den man nach Spiegelbestimmung bereits korrigieren könnte.

Es gilt jetzt systematisch die verschiedenen Ansätze zu testen, um möglichst zur einer wirklichen kausal orientierten Therapie von Long COVID- und ME-CFS-Patienten zu kommen.

Dr. med. Leonard Habets  
Dr. med. Charlotte Holmgren Haas  
Friedrich-Ebert-Allee 100  
52066 Aachen  
info@habets-aachen.de  
http://habets-aachen.de

**Literatur**

- [1] Welte T. Post-COVID Syndrome- More Questions Than Answers. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Mar 11;119(10):165–166.
- [2] Majid Ali : *The Canary and Chronic Fatigue.* Herausgeber, *Inst. of Preventive Medicine; 2nd edition (Feb. 1 1994)ISBN-10 : 1879131048/ISBN-13 : 978–1879131040*
- [3] Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, Baxter A, Nathan N, Anderson W, Gordon E. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Sep 13;113(37):E5472–80. doi: 10.1073/pnas.1607571113. Epub 2016 Aug 29. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 May 2;114(18)
- [4] Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Røslund GV, Fosså A, Ktoridou-Valen I, Lunde S, Sørland K, Lien K, Herder I, Thürmer H, Gotaas ME, Baranowska KA, Bohnen LM, Schäfer C, McCann A, Sommerfelt K, Helgeland L, Ueland PM, Dahl O, Tronstad KJ. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight.* 2016 Dec 22;1(21):e89376.
- [4] Kashi AA, Davis RW, Phair RD. The IDO Metabolic Trap Hypothesis for the Etiology of ME/CFS. *Diagnostics (Basel).* 2019 Jul 26;9(3):82.
- [5] Rob Phair, PhD, Presents on the Itaconate Shunt Hypothesis for ME/CFS - YouTube.
- [6] BIOVIS. Tryptophanmetabolismus. *Experteninformation* 6/2018
- [7] Kedor C, Grabowski P, Lange T, Riemekasten G, Heidecke H, Scheibenbogen C. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Aug 19;10(16):3675.
- [8] Wallukat G, 5. Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, Hönicke AS, Müller J. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:1000.
- [9] Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T, Raith F, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Beitlich L, Schottenhamml J, Herrmann M, Harrer T, Ganslmayer M, Kruse FE, Kräter M, Guck J, Lämmer R, Zenkel M, Gießl A, Hohberger B. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *Int J Mol Sci.* 2
- [10] Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Szewczykowski C, Schottenhamml J, Kräter M, Bergua A, Zenkel M, Gießl A, Schlötzer-Schrehardt U, Lämmer R, Herrmann M, Haberland A, Göttel P, Müller J, Wallukat G. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 18;8:754667022 Jun 29;23(13):7209.
- [11] Becker NP, Haberland A, Wenzel K, Göttel P, Wallukat G, Davideit H, Schulze-Rothe S, Hönicke AS, Schimke I, Bartel S, Grossmann M, Sinn A, Iavarone L, Boergemann JH, Prilliman K, Golor G, Müller J, Becker S. A Three-Part, Randomised Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Mode of Action of BC 007, Neutraliser of Pathogenic Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors in Healthy, Young and Elderly Subjects. *Clin Drug Investig.* 2020 May;40(5):433–447.
- [12] Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0129898
- [13] Eldesouky NA, Abo El Fetouh RM, Hafez AA, Gad A, Kamal MM. The expression of CD47 and its association with 2,3-DPG levels in stored leuco-reduced blood units. *Transfus Clin Biol.* 2019 Nov;26(4):279–283.

- [14] Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Abugherir A, Do JK, Nemat-Gorgani M, Davis RW, Ramasubramanian AK. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(1):113–116.
- [15] Ye M, Hu B, Shi W, Guo F, Xu C, Li S. Mitochondrial DNA 4977 bp Deletion in Peripheral Blood Is Associated With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 8;12:6755.
- [16] Harrison SA, Baum SJ, Gunn NT, Younes ZH, Kohli A, Patil R, Koziel MJ, Chera H, Zhao J, Chakravarthy MV. Safety, Tolerability, and Biologic Activity of AXA1125 and AXA1957 in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2021 Dec 1;116(12):2399–2409.