

# GPCR-Autoantikörper und chronische Störungen des Immunmetabolismus als Ursachen für ME-CFS und Post-Covid

Dr. Leo Habets

Metares e.V Aachen

## Einleitung

Das sog. Post-Covid Syndrom (PCS) zeigt massive Überschneidungen mit dem in der BRD nach wie vor umstrittenen ME-CFS. Bis dato gab es nur an der Charité in Berlin eine spezialisierte Abteilung, die auch wissenschaftlich aktiv war. In der BRD überwiegt die Ansicht dass es bei ME-CFS doch eher um ein psychosomatisches Krankheitsbild handelte. Durch den unzweideutigen Zusammenhang mit der COVID-Infektion und die Forschungsaktivitäten von Berlin Cures und Erlangen sieht man jetzt eine langsame Kenterung.

Neben den GPCR-Autoantikörper (GPCR-AAk) zeigen sich neue tiefgehende immunmetabolische Erkenntnisse, die neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

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

Folgende aktuelle neue Erkenntnisse führen zu einem besseren Verständnis dieser Störungen. (s. Abb.1)

### 1. Gestörte Immunmetabolik (Interferon alfa/Itaconat shunt Hypothese )

- 1a) Störungen im Zitratzyklus und verminderte ATP Produktion (Itaconat shunt)
- 1b) anhaltend erhöhte Interferon alfa Produktion

### 2. Gestörter Tryptophanstoffwechsel

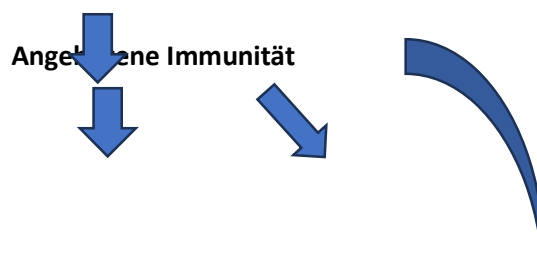
Als Folgen dieser Basisstörungen:

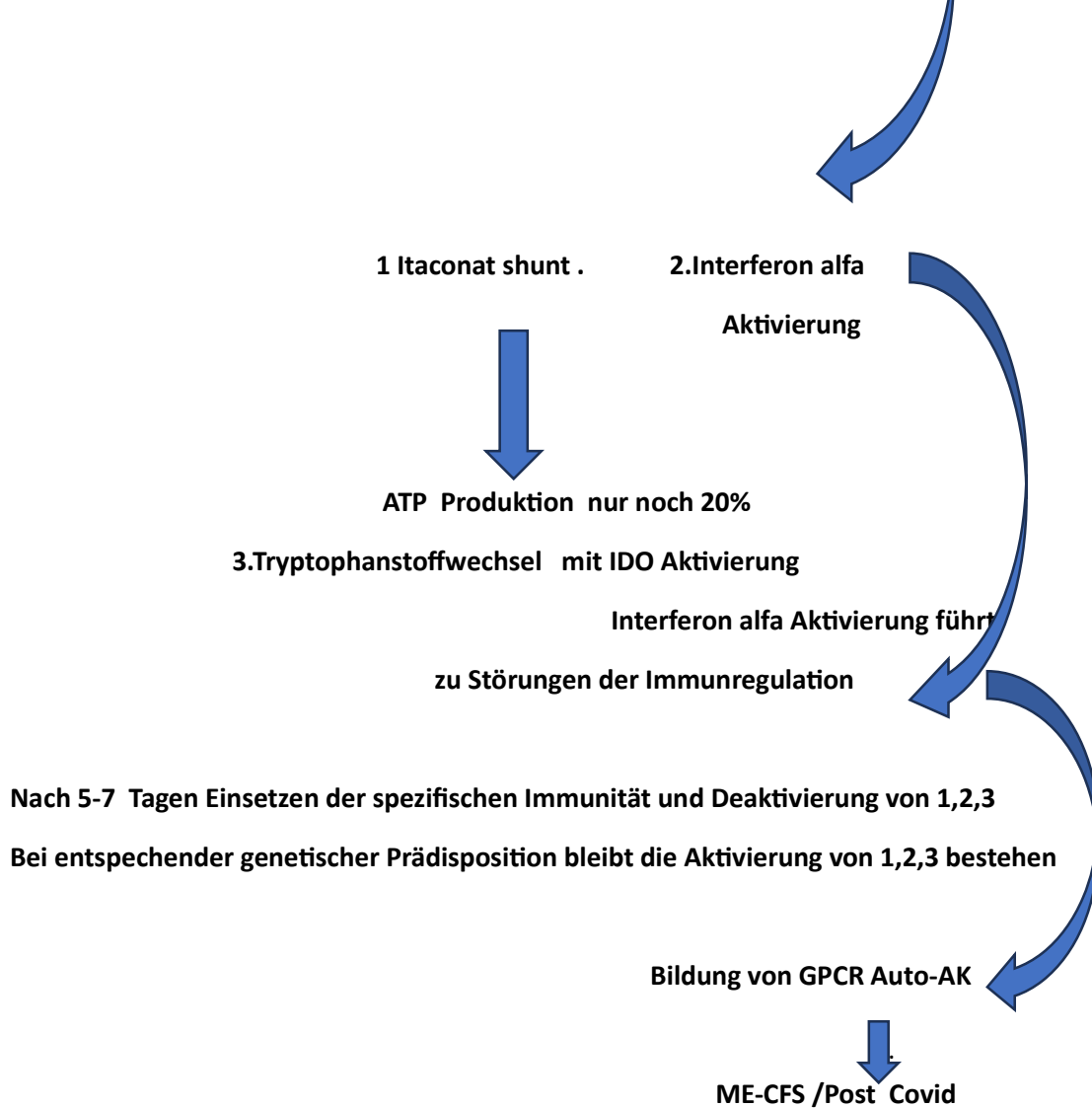
- 3) Autoimmunität in Form von GPCR-Auto-Ak
- 4) Verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten (Red cell deformability)
- 5) Gerinnungsstörungen mit sog „microclots“

Abb. 1

## Pathophysiologie ME-CFS / Post Covid Hypothese

Virusinfekt/bakterieller Infekt





## Störungen der Immunmetabolik

In nahezu allen Publikationen zu ME-CFS und Post COVID wird erwähnt, dass Ursache und Biologie weiterhin unklar sind (1). Doch 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, In 2016 und 2017 erschienen zwei Publikationen die Alis 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). Die OMF ist ein Verbund von internationalen Forschern, geleitet von dem renommierten Genetiker Ron Davis der Stanford University (Human Genome Project), dessen Sohn schwer an CFS erkrankt ist ( [Home - Open Medicine Foundation \(omf.ngo\) .](http://Home - Open Medicine Foundation (omf.ngo) .) )

### Chronische Störung Interferon alfa /Itaconat shunt Hypothese (Robert Phair,OMF)(5)

Der Itaconat Shunt (s Abbildung 1) ist eine Stoffwechselweg , der immunstrategisch kurzfristig aktiviert wird im Rahmen einer sofortigen Reaktion gegen Viren ,intrazelluläre Bakterien und Parasiten. Diese Abwehrreaktion der sog . angeborene Immunität, ("innate immunity") ist eine erste unspezifische Reaktion durch natürliche Killerzellen(NK Zellen) Monozyten/ Makrophagen und dendritische Zellen . Dieser Kurzschluss im Citratzyklus (s.Abb1) wird heruntergeschaltet, sobald die spezifische Immunität nach 5-7 Tagen einsetzt. Man nimmt an das es aber bei 6-10% der Individuen zu einer anhaltenden Aktivierung kommt wegen genetischer Prädisposition bei den IDO und PDH Enzymen.

( 3 ) ( 6 ) Als Folge dieses Kurzschlusses zeigt sich nur 20% der normalen ATP Produktion. Ausserdem kommt es zu einer chronischen Aktivierung von Interferon alfa ( s Abb2 ) mit allen negativen Folgen und möglich auch die Ursache für die Induktion von Autoimmunität.

### Abb2. Itaconat Shunt

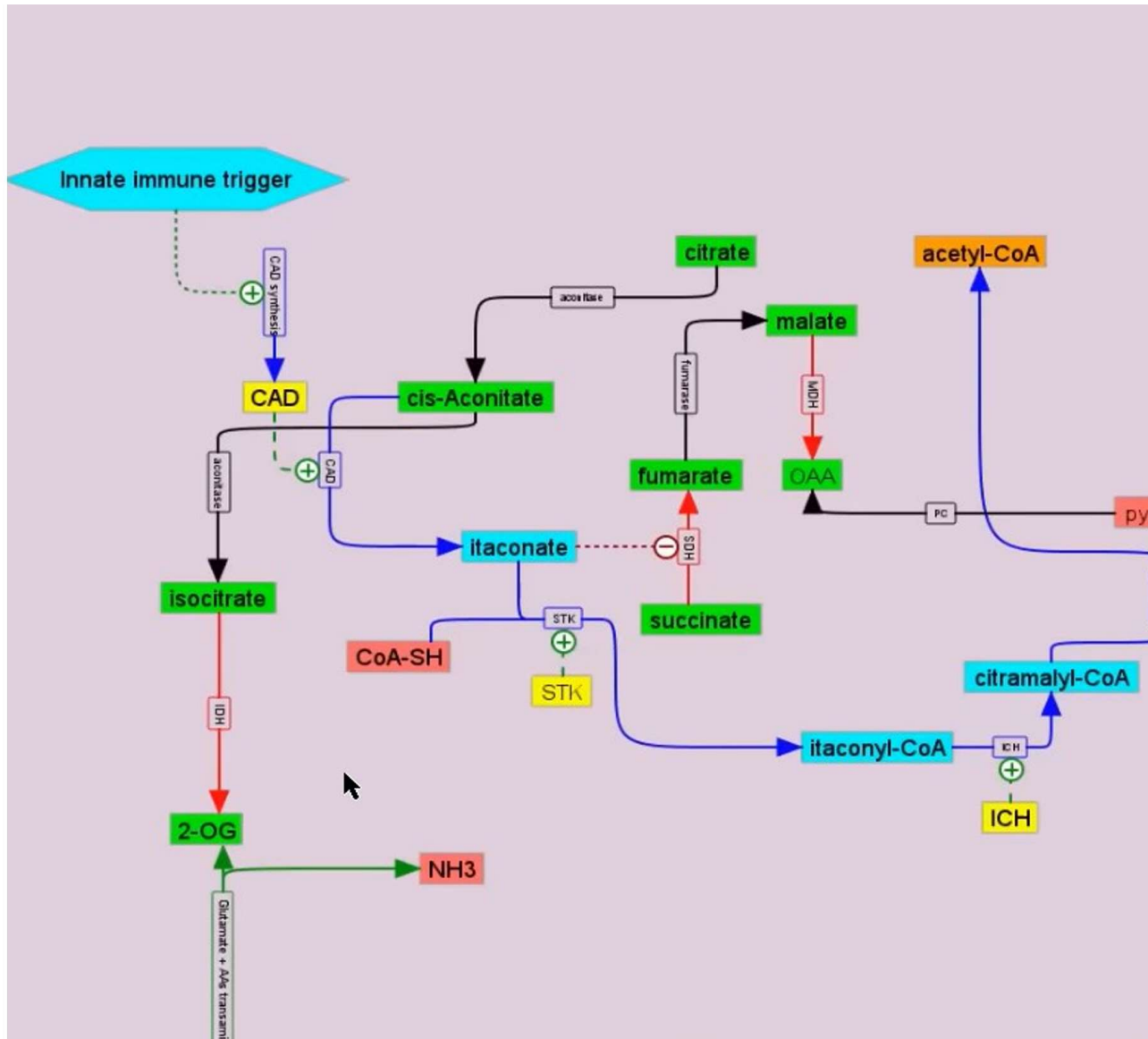
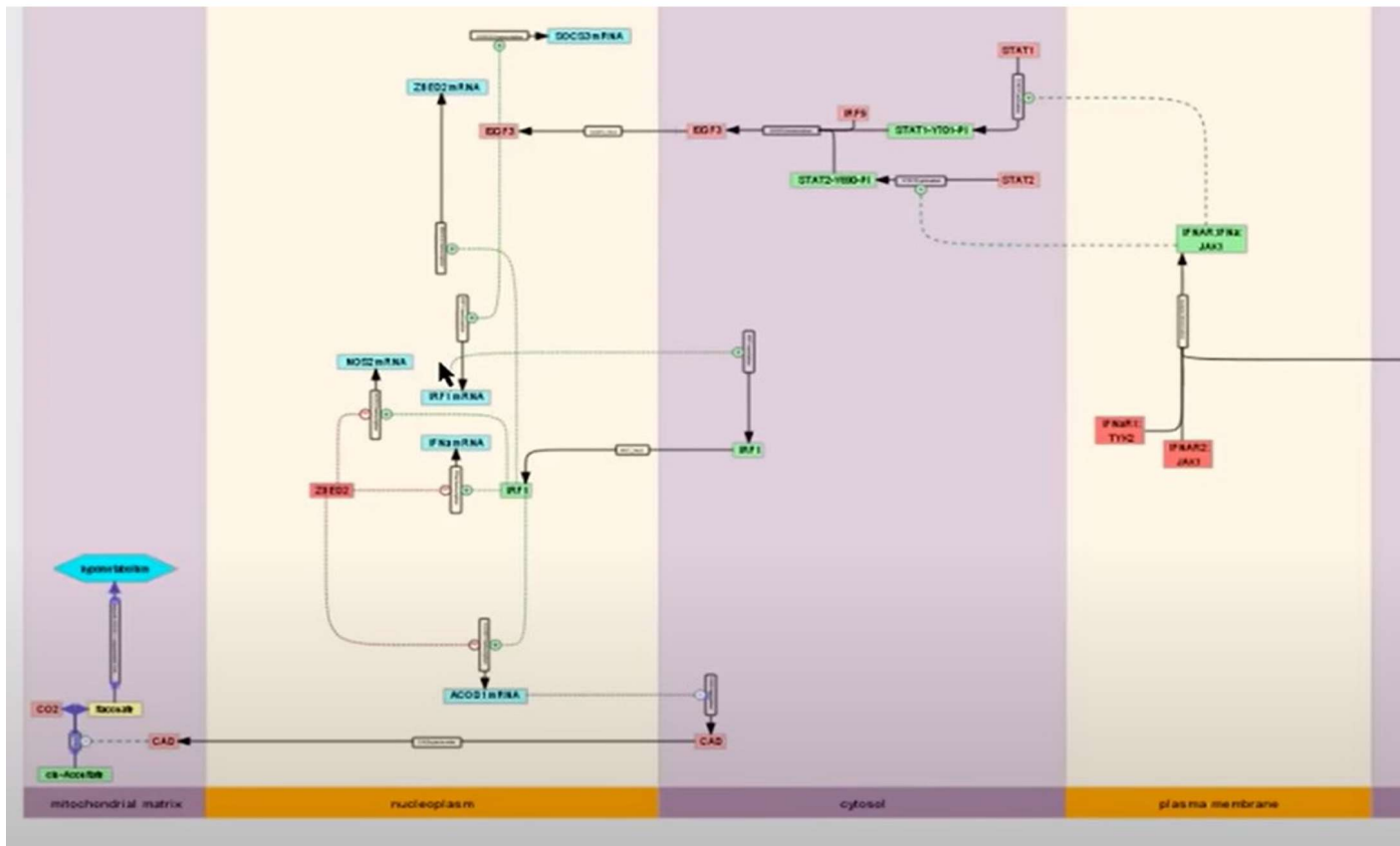


Abb.3 Itaconat shunt und IFN alfa Aktivierung

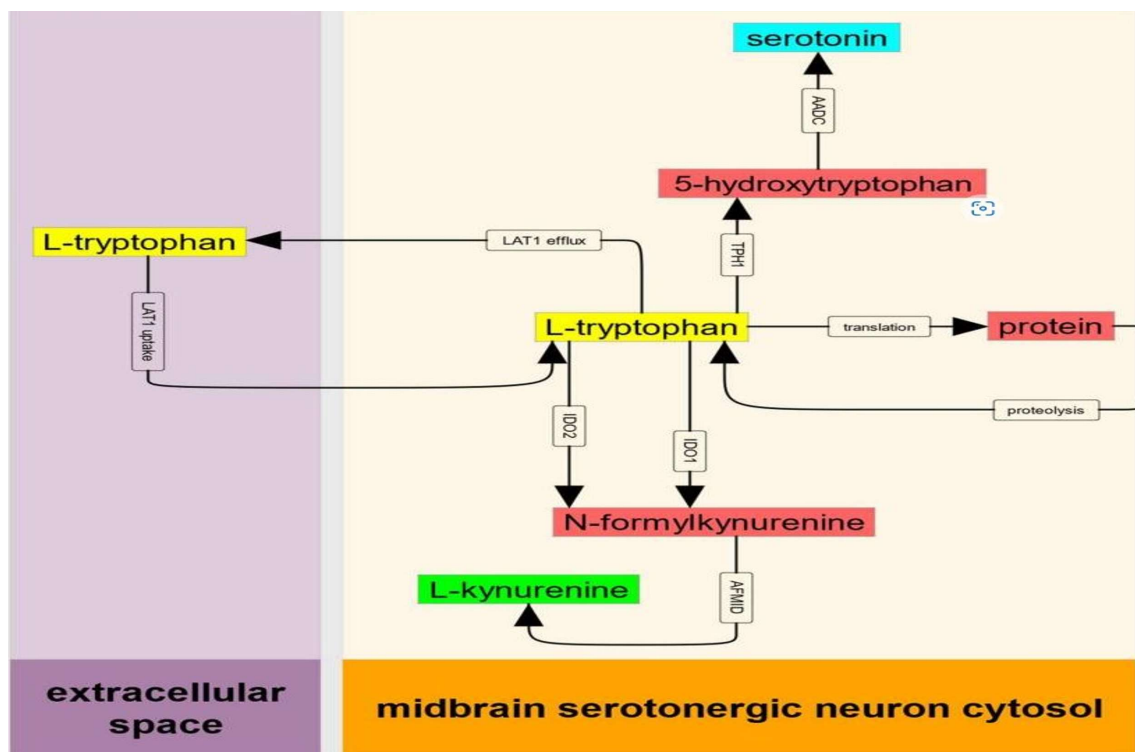


### Tryptophanstoffwechsel

Eine zweite Störung ist die sog IDO (6), diese betrifft vor allen den Zellen des Immunsystems selber, der Itaconat shunt betrifft aber alle Zellen in der Nähe des Infektionsgeschehens. Es kommt zu einer chronischen Aktivierung des IDO Enzyms mit als Folgen Serotoninmangel und Erschöpfung aber auch erhöhter Energiestoffwechsel in den Immunzellen.

**Abb.4. Tryptophanstoffwechsel**

Beide Störungen führen dazu das weniger Energie für Viren und intrazelluläre Bakterien zur Verfügung steht und diese damit in ihrer Vermehrung behindert werden (s Abb3) . Somit bestehen zwei



Stoffwechselwege die sofort aktiviert werden können in der akuten Infektsituation. Bleibt diese Situation bestehen kommt es aber zu ME-CFS bzw. Post Covid.

Der Kohlenhydratstoffwechsel versucht diese verminderte ATP Produktion zu beheben durch den „GABA-Shunt“, mit an zentraler Stelle Neuronenspalt mit Behinderung der Signalübertragung. s Abb.4. Glutamin, als Nachteil des GABA-Shunts kommt es zur Behinderung von Neurotransmittersignale durch Anhäufung von Glutamin im

### Abb.5 GABA Shunt

Zu 3. Als Folge dieses Hängenbleibens in den gezeigten immunmetabolischen Störungen kommt es wohl zur Bildung von Autoantikörpern, wobei die GPCR Autoantikörper die wichtigsten sind (s Grafik 1)

#### Autoimmunität durch sg. GPCR (G-Protein Coupled Receptor) Auto-AK

Es gab schon lange Hinweise auf immunologische Störungen und Autoimmunphänomene. Diese blieben aber bislang unspezifisch und nicht definierbar. Die Charité Gruppe um Professor Scheibenbogen fand bei ca. 30% der ME-CFS Patienten GPCR Auto-Antikörper, gemessen mit dem konventionellen Elisaverfahren (7) Dabei handelt es sich um sog. funktionelle Auto-Antikörper, die sowohl agonistisch als auch antagonistisch auf viele zelluläre Funktionen einwirken können. Entdeckt wurden diese Auto-Ak ursprünglich im Rahmen von Herz-Kreislaufkrankungen durch die Arbeitsgruppe um Wallukat an der Charité ab 1988 (8). Diese Auto-Ak spielen aber auch bei anderen chronischen Störungen eine große Rolle. Durch die neue innovative Testmöglichkeiten (funktionelle Messung an schlagenden Herzmuskelzellen) konnte die Empfindlichkeit dieser Methoden noch gesteigert werden.

Bei Patienten mit Post-COVID werden Auto-AK gegen folgende GPCR getestet:  **$\alpha 1$ ,  $\beta 2$ , AT1/ACE, M2, ET und gegen Nociceptoren** Wir mussten ab Februar 2022 ein anderes Labor in Anspruch nehmen, dieses testet zusätzlich MAS1 und verzichtet auf Nociceptoren. (E.R.D.E Labor)

In der Erlanger Studie konnten bei nahezu allen Post-COVID Patienten mit dieser neuen Technik GPCR AAK festgestellt werden (9) Ophthalmologen der UK Erlangen stellten zudem bei Patienten mit Post COVID in diesem Rahmen auch Sehstörungen und verminderte Fließeigenschaften der Erythrozyten am Augenhintergrund fest. Es folgte ein individueller Heilversuch mit dem von Berlin Cures entwickelten Aptamer BC007. Bei Aptamere handelt es sich um genetische Konstrukte, die hochspezifisch die Bindungsstellen von AAK abdecken können. (s

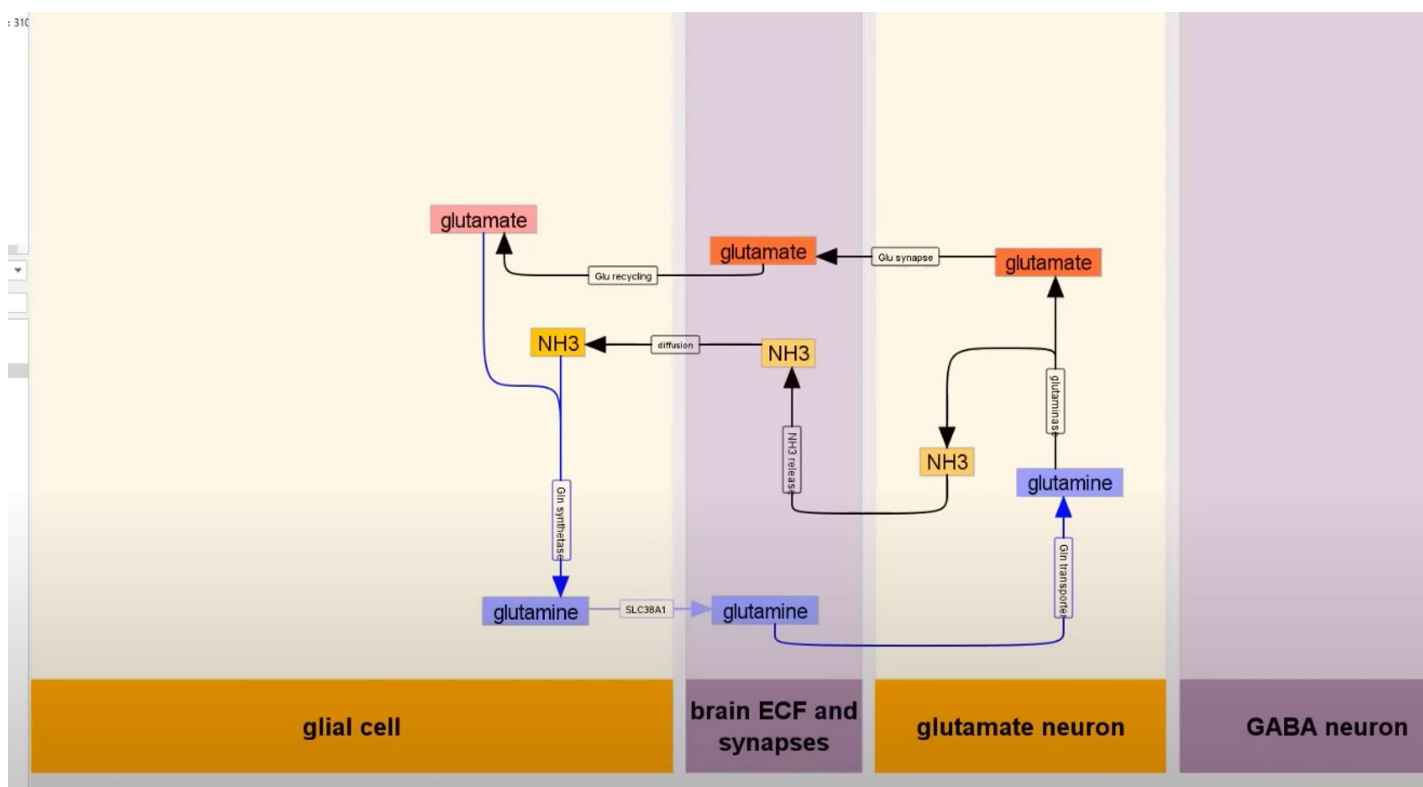
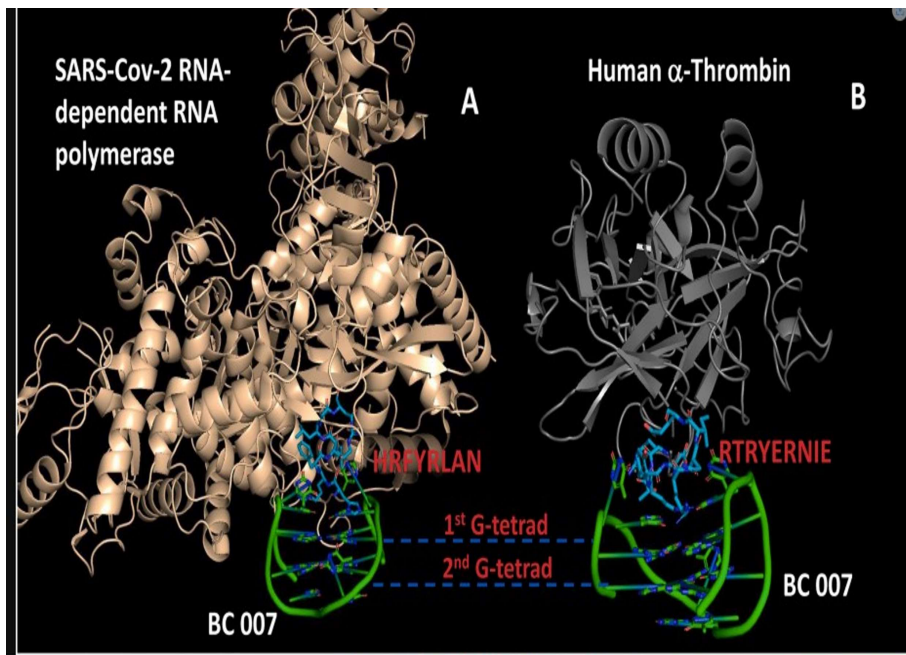


Abb.6)

**Abb.6 Aptamerstruktur von BC007**



Bei den vier damit behandelten Patienten verschwanden die Post-Covid Symptome. (10) Daraufhin hat Berlin Cures eine Überprüfung der Wirksamkeit in einer grösseren klinischen Studie initiiert, die im April dieses Jahres in 3 deutschen und 2 ausländischen Zentren gestartet wurde. Eine Phase I Studie war bereits in 2019 durchgeführt worden. Das Präparat hatte hier nur minimale

Nebenwirkungen gezeigt. (11) Eine Phase II Studie bei Herzerkrankungen wurde abgeschlossen und wird in Kürze publiziert werden.

Das Vorhandensein dieser Auto-AK erklärt 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 AAK wohl neutralisieren, oder die Wirksamkeit von Rituximab, durch die norwegische Arbeitsgruppe, weil dadurch die Produktion von AK wie bei anderen Autoimmunerkrankungen gebremst wird. (12). Darüberhinaus gibt es mir bekannte Einzelfälle von auch langjährigen Patienten, die durch einen massiven Reset des Immunsystems (z.B. akute Hepatitis B) geheilt wurden.

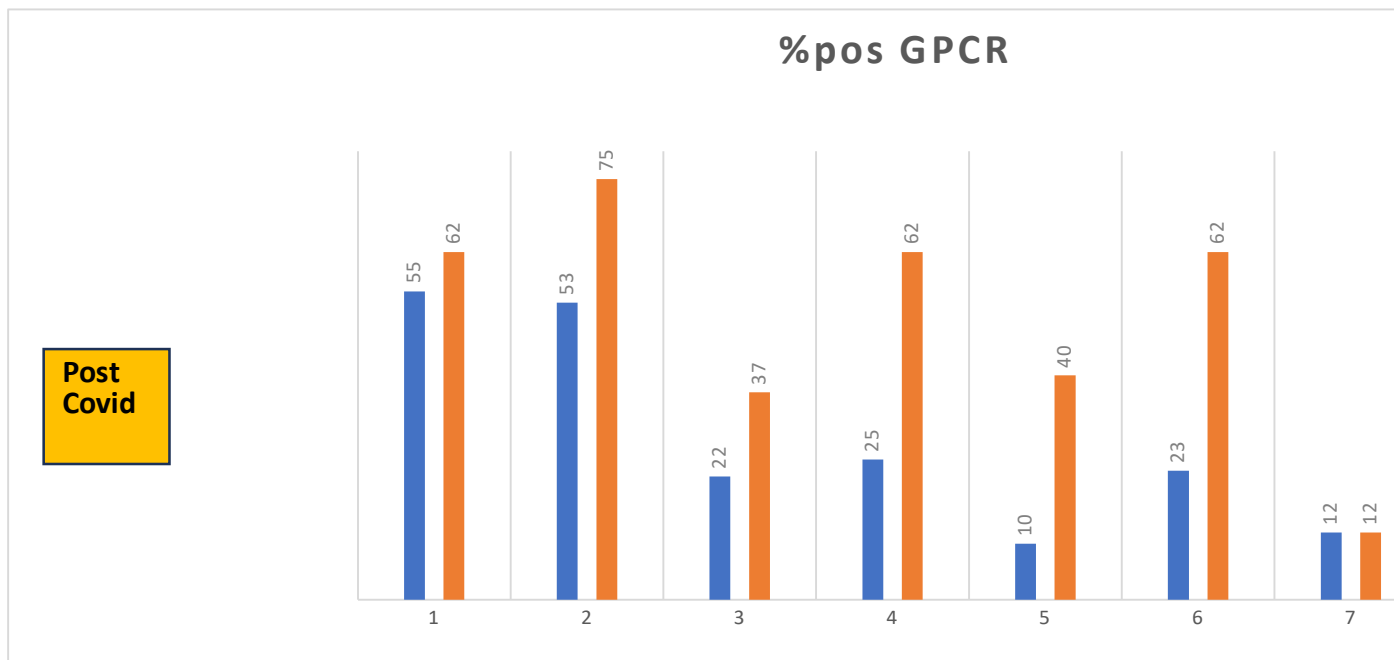
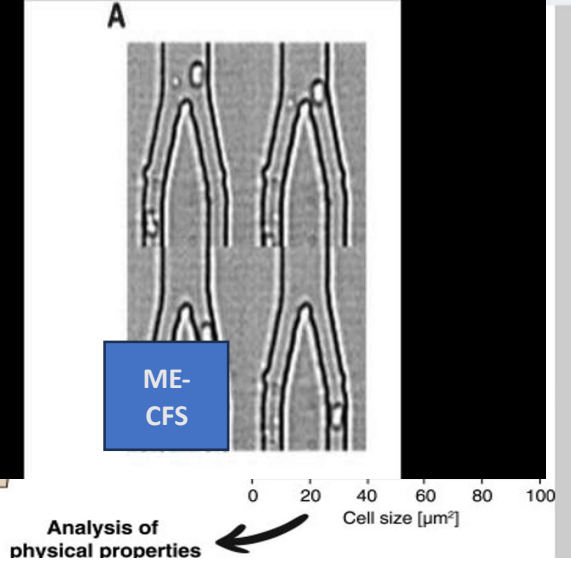
Das Vorhandensein von GPRC-AAK erklärt auch das Persistieren von Post Covid, denn so lange diese vorhanden sind, können die Symptome nicht verschwinden. Im Gegensatz zu den klassischen AAK verursachen GPRC-AAK keine Entzündungen mit den bekannten darauffolgenden Organ- oder Gewebsschäden sondern behindern oder stimulieren multiple Zellprozesse, wie Metabolismus, Schmerzkontrolle oder Gefäßreaktionen.

Wir konnten in einer eigenen Pilot-Untersuchung den Nachweis dieser Auto-AK bei nahezu allen Patienten mit Long COVID bestätigen. S Tabelle und Grafik

**Abb.6 Positivität Auto-AK bei ME-CFS und Post-Covid**

		Beta2	Musc	alpha1	AT1	ET	
beta1	Noci	MAS					
ME-CFS							
n=60		55	53	22	25	10	23
Post Covid							
N=40		62	75	37	62	40	62

Abb.7



Auch bei ME-CFS fanden wir diese Auto-AK bei 2/3 Patienten also deutlich mehr in Vergleich zu dem mit Elisa Test untersuchten ME-CFS Kollektiv in Berlin(7)

Bereits diese kleine Untersuchung zeigte schon deutliche Unterschiede bei der Auto AAK Verteilung zwischen Post-Covid und ME-CFS: bei post Covid fanden sich alle Patienten positiv mit mehr und im Elisa höhere Mengen der AutoAAk.

#### 4. Verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten

Dass es sich bei ME-CFS und Post COVID um die im Kern gleiche Störung handelt, wenn auch manche klinischen Symptomen anders sind, zeigt aber vor allem an einem der zentralen Punkte der Pathophysiologie, nämlich die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten. Dieses Phänomen wurde sowohl bei MECFS als auch Post-COVID festgestellt. Auch hier spielt die verminderte Energiebereitstellung durch die beschriebenen chronisch metabolischen Störungen in den kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten eine zentrale Rolle.

#### Abb.6a und 6b

**Abb 7b** nur verformte RBC können in die Kapillaren (Saha, OMF)

**Abb /aa** Nur Population der verformbaren Erys kann in die Kapillaren (Hohberger, Erlangen)

Diese gestörte Energiebereitstellung führt zu einer Verminderung an 2,3,DPG, dem Energieakkumulator der kernlosen Erythrozyten. Diese Erythrozyten gehen dann schon mit viel weniger 2,3,DPG ins Blut. Sobald der Energie-Speicher vermindert ist, geht auch das CD47-Merkmal

(als Apoptose Schutz) auf der Zelloberfläche zurück mit als Folge, dass diese Erythrozyten von den Milzmakrophagen entsorgt werden (13)

Die OMF Gruppe hatte dies bereits 2019 als verminderte „red cell deformability“ nachgewiesen (14). (s Abb 6b)

Auch die Erlanger Gruppe hat diese verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten festgestellt. (9) (s Abb 6a) Die verminderte Verformbarkeit bedeutet 1. dass funktionell im Falle einer akuten Leistungsanforderung, bestimmte Mengen an Erythrozyten nicht für die Sauerstoffaufnahme in den Kapillaren zur Verfügung stehen. Dies führt dann wiederum zum typischen Phänomen der akut einsetzenden Dyspnoe (z.B. beim Treppensteigen) und kommt es zweitens, durch die schlechtere Sauerstoffversorgung zur Laktatbildung mit entsprechenden Folgeschäden. So lässt sich auch das Phänomen der sog. Post-Exertional-Malaise (PEMS) erklären.

## 5 „microclots“

Diese wurden sowohl bei Post COVID als auch ME-CFS beschrieben (15) (16) Man stellt sich vor dass diese microclots (s Abb 7) die Kapillaren verstopfen und somit ebenfalls zum Sauerstoffmangel beitragen. Es ist bekannt dass GPRC der Aggregation der Thrombozyten antagonisieren (17) Bei Vorliegen von Auto-AK würde diese GPRC Funktion gestört werden, mit als Folge eine vermehrte Thrombozytenaggregation.

### Abb.8 „ Microclots“

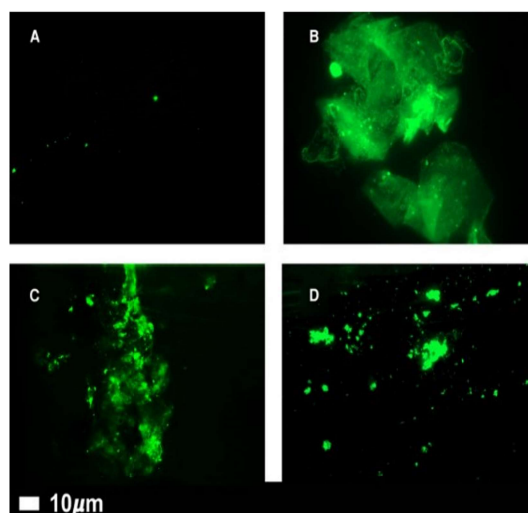
Auto-AK gegen GPRC führen somit zu den geschilderten objektivierbaren Folgen und die Übereinstimmung zwischen Post Covid und CFS ist aus meiner Sicht vor allen Dingen damit zu erklären

### Ausblick

Zur Zeit werden Methoden in nicht kontrollierten Settings eingesetzt, z.B. die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) oder Plasmaaustausch (HELLP Apherese) zur Verminderung der „microclots“. Die Immunopherese als anerkannte Therapie zur Verminderung von Auto-AK, wäre eine kausale Therapie (18), leider zeigen sich nur kurzfristige Wirkungen wie eine aktuelle Studie bei 10 Patienten zeigte. (19)

Somit bleibt zur Zeit als kausal orientierte belegte effektive Maßnahme die Behandlung mit Rituximab, der CD 20 Antikörper bewirkte in der KTS 2 Studie bei 60% der Patienten eine anhaltende Wirkung bei ME-CFS mit nachgewiesenen GPCR Auto-AK (20). Nur wenn es zu einer anhaltenden Verminderung auch der B-Gedächtniszellen kommt tritt eine klinische Besserung ein. Eine einmaliger Immunadsorptionszyklus führt trotz deutlicher Absenkung der Auto-Ak anscheinend nicht zu einer B-Gedächtniszellendepletion. Bezüglich der Wirksamkeit von Rituximab liegen zwei Studien aus Norwegen vor. Die erste aus 2015 war eine Pilot Studie mit circa 30 Patienten es konnte eine Wirksamkeit bei circa zwei Drittel der Patienten festgestellt werden, dabei wurde Rituximab initial in Abstand von 2 Wochen gegeben mit einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup>, eine Erhaltungstherapie in gleicher Dosierung nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. (11) In 2016 veröffentlichte die Charité Gruppe eine retrospektive Analyse bezüglich GPCR Auto-AK in dieser Studie und konnte zeigen, dass nur die Patienten bei denen dauerhaft die GPCR Autoantikörper vermindert wurden ein Ansprechen feststellbar war. (20) Daraufhin hat man eine größere randomisierte Studie aufgelegt mit 151 Patienten die 2019 veröffentlicht wurde (21). Hier zeigten sich die Placebogruppe sogar etwas besser, das weist schon darauf hin dass hier kein

schwere Fälle vorlagen. Weiterhin und das ist sicherlich der kritische Punkt wurde die Erhaltungsdosis auf 500 mg begrenzt. Diese große randomisierte Studie macht daher nur die Aussage das Rituximab in dieser begrenzten Dosierung nicht wirksam ist.





Trotzdem wird dadurch jede neue Rituximab Studie blockiert.

Kritisch für die Wirkung von Rituximab ist anscheinend die dauerhafte Aktivitätsverminderung von langlebigen B-Gedächtnis Zellen .

Der große Vorteil in der aktuellen Situation ist dass wir die Menge der GPCR Auto Antikörper messen können und der Verlauf unter Therapie .

Auch aus diesen Gründen ist es sinnvoll eine Behandlung mit Rituximab bei der Patientengruppe mit ME-CFS und Post COVID bei denen GPCR Auto Antikörper festgestellt werden zu wagen. Die Ergebnisse der beiden Studien, deren markante Unterschiede in Ergebnis und Dosierung der Erhaltungstherapie und vor allem die Korrelation zwischen dem Abfall der GPCR und dem Anspreche sind eine rationale Basis für die Therapie mit Rituximab.

Aber als kontrollierte Studie mit regelmässigen Monitoring der GPCR Autoantikörper.

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. (21) Das Präparat wurde im Rahmen einer Studie bei Post-COVID Patienten in Großbritannien untersucht und zeigte dort bei einem Teil der Patienten für eine Verbesserung der Symptomatik(22)

Es handelt sich um eine einfache, gut verträgliche und preiswerte Möglichkeit eine Verbesserung der Symptome zu bewirken.

Eigene erste Beobachtungen zeigen dass diese Therapie bei Patienten mit hohen, GPCR Auto-AK Mengen nicht wirken.

Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination von alfa -Ketoglutarat und 5-HMF als Nahrungsergänzungsmittel (Sanopal forte) das eine Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve bewirkt. Dieses Präparat zeigte bei einem Teil der Patienten eine positive Wirkung vor allem Dingen bzgl. Fatigue , die nach Absetzen aber verschwand.(eigene Beobachtung)

Es gilt daher jetzt koordiniert diese verschiedenen Ansätze zu testen um schnellstmöglichst zu einer wissenschaftlich basierten Überprüfung kausal orientierter Therapien von Long COVID und ME-CFS Patienten zu kommen.

Ein allererster Beitrag dazu läge in der Bezahlung der GPCR Tests durch die Krankenkassen , Weiterhin wäre die Einrichtung einer Taskforce mit Beteiligung von mehreren Fachrichtungen (Immunologie Neurologie, Kardiologie Pneumologie ) ein unerlässlicher Schritt.

Als sehr kritisch sehe ich die ratlose und überforderte BGW ( Berufsgenossenschaft Gesundheits- und Wohlfahrtspflege), mit mehr als 500000 gemeldete Fälle (letzter Stand 6/23), die Patienten werden zwar in Kur geschickt und berentet aber eine Bezahlung und Anerkennung der GPCR Tests als Basisdiagnostik (sowohl Elisa als auch die funktionellen Tests ) wäre für die Betroffenen wichtiger.

Auch ist es mehr als befremdlich dass die Post Covid Ambulanzen an den Unikliniken diese Tests nicht durchführen. Leitlinien wurden schnell entwickelt sind aber aus meiner Sicht weniger relevant als die Überprüfung der GPCR Auto-AK . Weiterhin wäre eine vorläufige Anerkennung als berufsbedingte Erkrankung in der ersten und zweiten Welle sowohl für Pflegende, Ärzte und andere berufsbedingt Exponierte ohne weitere grössere Begutachtung für die Betroffenen hilfreich.

## 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, Røsland 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.
- 5. Rob Phair, PhD,** Presents on the **Itaconate Shunt Hypothesis for ME/CFS** - YouTube, 2022(OMF) and 2023 **Interferon alfa /itaconate shunt hypothesis**
- 6. 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
- 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.
- Wallukat G, Wollenberger A.** Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. *Biomed Biochim Acta*. 1987;46(8-9):S634-9. PMID: 2449194.
- 8. Wallukat G, 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, Giebl 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, Giebl 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, Lavarone L, Boergermann 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.
- 11. 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. Nunes JM, Kruger A, Proal A, Kell DB, Pretorius E.** The Occurrence of Hyperactivated Platelets and Fibrinolytic Microclots in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Jul 27;15(8):93.
- 16. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E.** A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochem J*. 2022 Feb 17;479(4):537-559.
- 17. Thibeault PE, Ramachandran R.** Biased signaling in platelet G-protein coupled receptors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021 Mar;99(3):255-269. doi: 10.1139/cjpp-2020-0149. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32846106.

**18. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov RN, Gainetdinov RR, Tselmin S, Kanczkowski W, Müller GM, Achleitner M, Wang J, Licinio J, Bauer M, Young AH, Thuret S, Bechmann N, Straube R.** Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):34-37.

**19. Ruhe, J; Giszas, B; Schlosser, M; Reuken, P A; Wolf, G; Stallmach, A**

Immune adsorption for the treatment of fatigue-dominant long-/post-COVID syndrome  
*Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 499.

**20. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C.** Antibodies to  $\beta$  adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb;52:32-39.

**21. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, Sørland K, Aßmus J, Ktoridou-Valen I, Herder I, Gotaas ME, Kvammen Ø, Baranowska KA, Bohnen LMLJ, Martinsen SS, Lonar AE, Solvang AH, Gya AES, Bruland O, Risa K, Alme K, Dahl O, Mella O.** B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2019 May 7;170(9):585-593.

**22. 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 AXA1157 in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021 Dec 1;116(12):2399-2409.