

Konzept für eine Förderrichtlinie zur gezielten biomedizinischen Erforschung von ME/CFS und dem Post-COVID-Syndrom

Einrichtung einer Förderrichtlinie zur gezielten
biomedizinischen Grundlagen- und Diagnostikforschung
von Myalgischer Enzephalomyelitis /
Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und dem
Post-COVID-Syndrom gemäß den Empfehlungen des
Expert*innenrates der Deutschen Bundesregierung

Stand August 2022

1. Hintergrund

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und das Post-COVID-Syndrom sind Erkrankungen, bei denen neurologische, kardiovaskuläre und immunologische Symptome nach akuten Infektionen fortbestehen oder neu auftreten. Diese Erkrankungen sind sowohl international als auch in Deutschland unzureichend erforscht. Erste Studien deuten darauf hin, dass mindestens zehn bis 20 Prozent der Post-COVID-Erkrankten nach sechs Monaten die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen könnten (1–3). Bereits vor COVID-19 gab es rund 250.000 ME/CFS-Erkrankte in Deutschland (4). Aktuell wird mit einer Verdopplung dieser Zahl infolge der fortlaufenden Pandemie gerechnet (5). Weder ME/CFS noch das Post-COVID-Syndrom in seinen unterschiedlichen Ausprägungen sind bisher ursächlich behandelbar. Aus medizinischer und gesellschaftlicher Sicht stellen diese beiden Krankheitsbilder derzeit die größte Herausforderung bei der Bewältigung der Langzeitfolgen von COVID-19 dar.

Milde bis schwere Verläufe von Post-COVID- und ME/CFS-Erkrankungen resultieren in einem hohen Grad an körperlicher Behinderung. Erkrankte sind vor allem auch junge und zuvor gesunde Menschen sowie Kinder und Jugendliche. Bisherige Studienergebnisse legen nahe, dass bei rund 80 Prozent der Post-COVID-Erkrankten Symptome über mehr als 12 Monate fortbestehen und es sich somit in den meisten Fällen um einen chronischen Krankheitszustand handelt (6). Nachbeobachtungen von MERS- und SARS-Erkrankten zeigten, dass in einem Zeitraum von bis zu fünf Jahren in der Regel keine Spontanheilungen des postinfektiösen Krankheitszustandes eingetreten sind und rund 30 Prozent der Erkrankten ME/CFS entwickelten (7,8). Bei ME/CFS im Erwachsenenalter handelt es sich in 95 Prozent der Fälle um einen jahrzehnte- bis lebenslangen Krankheitszustand mit vergleichsweise niedriger Lebensqualität (9,10). Die Prognose bei Kindern und Jugendlichen gilt als etwas besser (11).

Die ME/CFS und dem Post-COVID-Syndrom zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen sind bisher nicht ausreichend verstanden. Eine Vielzahl an Studien und kohortenbasierten Untersuchungen liefern bei Subgruppen der ME/CFS- und Post-COVID-Syndrom-Erkrankten jedoch Hinweise auf eine Reihe potenzieller und oftmals wechselwirksam agierender Pathomechanismen (siehe „2. Grundlagenforschung“).

Aufgrund mangelnder Forschung und fehlender Biomarker können beide Krankheitsbilder bisher nur anhand klinischer Kriterien diagnostiziert werden. Mangelndes Wissen über die fachgerechte Diagnose führt, gekoppelt mit der stetig wachsenden Krankheitslast von Post-COVID-Syndrom und ME/CFS in der Bevölkerung, zu einer zunehmenden sektorenübergreifenden Mehrbelastung in der Versorgungslandschaft. Fehlende flächendeckende Aufklärung über den aktuellen Wissensstand führt außerdem dazu, dass Erkrankte nicht oder in nur unangemessenem Maß Leistungen zur medizinischen und sozialen Versorgung gewährt bekommen. Das Post-COVID-Syndrom und ME/CFS sind folglich mit einem erhöhten Armutsrisiko verbunden. Neben einem notwendigen Erkenntnisgewinn über die potenziellen Ursachen und Faktoren, welche die Herausbildung der Erkrankungen begünstigen, ist daher eine die Grundlagenforschung begleitende, umfassende Forschung zu Biomarkern für eine bessere und schnellere Diagnostik von essenzieller Bedeutung.

In Anlehnung an den Maßnahmenkatalog aus der 9. Stellungnahme des Expert*innenrates der Bundesregierung zu COVID-19 zur „Erforschung von Long/Post-COVID und klinische Versorgung Betroffener verbunden mit der notwendigen Aufklärung und Kommunikation.“ vom 15. Mai 2022, haben die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Long COVID Deutschland das vorliegende Konzept für eine neue und zeitnah durch die Deutsche Bundesregierung auszurufende Förderrichtlinie zur gezielten biomedizinischen Grundlagen- und Diagnostikforschung für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom erstellt (12).

2. Grundlagenforschung

Im Zuge der Corona-Pandemie ergibt sich ein bisher einzigartiges Zeitfenster zur gezielten Erforschung der pathogenen Mechanismen von ME/CFS und anderen postinfektiösen Syndromen. COVID-19 bietet die Möglichkeit, relativ einheitliche Kohorten von Erkrankten mit postinfektiösem Syndrom zu untersuchen, deren Krankheit durch dieselbe Virusart ausgelöst wurde, die noch nicht jahrelang krank sind, in Teilen die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen, und mit Kohorten von ME/CFS-Erkrankten nach anderen viralen Infekten und Triggern verglichen werden sollten, wie ME/CFS-Erkrankte durch Epstein-Barr- oder Influenza-Viren, die z. T. schon länger erkrankt sind (13).

Zur parallelen Erforschung von postinfektiösen Krankheitsbildern im Rahmen einer neu einzurichtenden Förderrichtlinie sind, basierend auf bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere folgende Forschungsansätze von Relevanz:

- **Autoimmunität:** Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), welche u. a. eine wichtige Rolle bei der Gefäßweitenregulation spielen (14–23); Autoantikörper gegen Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2) (24–26) u. a.
- **Immunsregulation, Inflammation:** Anhaltende Aktivierung des Immunsystems, erhöhte Zytokinwerte, überaktivierte Astrozyten und Mikroglia (27–32); anhaltende Entzündungsprozesse (33–38); Neuroinflammation (39–43).
- **Endotheliitis, vaskuläre/endotheliale Dysfunktion:** Entzündungen der Gefäßinnenwände und daraus folgende Gefäßfunktionsstörungen (44–48); eingeschränkte Mikrozirkulation des Blutes, kleinste Blutgerinnsel (49–52); eingeschränkte Verformbarkeit roter Blutkörperchen (53–56); eingeschränkte Sauerstoffversorgung, Störung der Hämoglobinbindungskapazität und -freisetzung, Minderdurchblutung des Gehirns (57–59); anhaltende pulmonale Funktionseinschränkungen und Anomalien (60–66).
- **Autonome Dysfunktion/Dysautonomie:** Orthostatische Intoleranz/Hypotonie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) (57,59,67–78), periphere Neuropathie und Small-Fiber-Neuropathie (SFN) (58,79,80).
- **Virale Persistenz, Reaktivierung latenter Viren:** Persistenz von SARS-CoV-2 viralem Antigen und RNA (35, 81–85); Veränderungen des Mikrobioms (86–93); Reaktivierung von latenten Viren, Epstein-Barr Virus (EBV) und anderen Herpesviren (94–100); mitochondriale Dysfunktion (101–108).
- **Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS):** Fehlanpassungen des Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 (ACE2) (16,17,24,109–115).

3. Diagnostikforschung

Um die Diagnose beider Krankheitsbilder und somit auch die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen über klinische Kriterien hinausgehend zu ermöglichen, sollte, in direkter Anknüpfung an mögliche Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, die Erforschung von Biomarkern für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom, auch mit dem Ziel mögliche Subgruppen an Erkrankten besser identifizieren zu können, gezielt gefördert werden. Die daraus folgende Entwicklung eines diagnostischen Algorithmus sollte schlussendlich auf etablierten symptom-basierten Diagnosekriterien (116–118); der Objektivierung einzelner

Symptome (118–120); und im Rahmen der Forschung zu ermittelnden, potenziellen Biomarkern basieren (15,47,53,121).

4. Rahmenbedingungen der Förderung

Bei der Prüfung zur Vergabe der Fördermittel sollte ein für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom geeignetes fachspezifisches Gremium herangezogen werden. Mitglieder des Gremiums können nicht zugleich Antragsstellende sein. Bereits beim Prozess der Vergabeprüfung sollten etablierte Patient*innenorganisationen beteiligt werden (Patient-Led-Research).

In der Gesamtheit der auszuwählenden Vorhaben sollten ME/CFS nach anderen Infektionen (EBV, Influenza, u. w.) und das Post-COVID-Syndrom je in mindestens 50 Prozent der Projekte adäquat vertreten sein. Im Einzelnen können sich Projekte sowohl ausschließlich auf ME/CFS oder das Post-COVID-Syndrom fokussieren als auch beide Krankheitsbilder simultan behandeln.

Die Auswahl von zu fördernden Forschungsvorhaben sollte insbesondere auf folgenden Kriterien basieren:

- Bestehende biomedizinische Forschung zu ME/CFS und/oder Post-COVID-Syndrom
- Lokaler/regionaler Zugriff auf bestehende ME/CFS- und/oder Post-COVID-Patient*innenkohorten
- Gesicherter Zugang zu Post-COVID-Biodaten z. B. über das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Nationale Pandemie Kohorten Netz (NAPKON) und/oder die vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte ME/CFS-Biodatenbank

Für die Mittelvergabe unter der Förderrichtlinie für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom sollten nationale und internationale Standards und Maßnahmen zur Qualitätssicherung der geplanten Forschungsvorhaben angesetzt werden. Darüber hinaus sollten folgende krankheitsspezifische Kriterien berücksichtigt werden:

- Genaue klinische Phänotypisierung der ME/CFS- und Post-COVID-Subgruppen im Zusammenhang mit zu verwendenden Biodaten anhand internationaler Diagnosestandards:
 - ME/CFS (118,119)
 - Post-COVID-Syndrom mit/ohne nachweisliche Organschäden
 - Post-COVID-Syndrom mit/ohne post-exertionelle Malaise (PEM) (122)
 - Orthostatische Intoleranz/Hypotonie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) und andere Formen der Dysautonomie
- Berücksichtigung gender- und altersspezifischer Aspekte vor dem Hintergrund bisheriger Erkenntnisse zum Vorkommen beider Erkrankungsbilder
- Transparenz durch Vorveröffentlichung der Forschungsprotokolle (Hypothesen, Studiendesigns, Zielmessungen)
- Fokus auf Effektgröße und einhergehende Unsicherheit, neben statistischer Signifikanz
- Zeitnahe Veröffentlichung der Forschungsdaten möglichst als Open Access Preprint unabhängig der Ergebnisse
- Langfristige Sicherung und Zurverfügungstellung der gewonnenen Forschungsdaten

Zuwendungen im Rahmen der Förderung sollten der Verausgabung für folgende Posten dienen:

- Personal (inkl. Ersatzpersonal)
- Sachmittel, Reisemittel
- Publikationsgebühren
- Open Data Bereitstellung projektbezogener Forschungsdaten während der Projektlaufzeit (inkl. Infrastruktur- und Personalkosten für Datenherausgabe und -überführung)
- Mittel zur Patient*innenbeteiligung entlang der gesamten Projektlaufzeit

Ferner sollten gezielte und für einzelne Vorhaben notwendige Untersuchungen durch Drittparteien (externe Labore u. a.) als sonstige vorhabenbezogene Mittel abgerechnet werden können. In begründeten Ausnahmefällen sollten zudem projektbezogene Investitionen abgerechnet werden können, die nicht der Grundausstattung der Antragstellenden zuzurechnen sind.

Um einen zeitnahen und fortlaufenden Austausch über die gesamte Projektlaufzeit der geförderten Vorhaben untereinander im Sinne einer „Cross-Fertilisation“ zu ermöglichen, sollte die Ausrichtung eines jährlichen Symposiums unter Teilnahme der Patient*innenorganisationen, ausgerichtet durch den Projektträger, in Betracht gezogen werden. Denkbar wäre es zudem Rahmenbedingungen für eine optionale Einbindung und Vernetzung von laufenden sowie sich in Planung befindlichen relevanten Forschungsvorhaben zu ME/CFS und dem Post-COVID-Syndrom aus dem europäischen Ausland zu schaffen, um im Rahmen der Förderrichtlinie mögliche grenzüberschreitende Synergieeffekte ausschöpfen zu können.

Der Förderzeitraum auszuwählender Forschungsprojekte im Rahmen dieser Förderrichtlinie sollte in der Regel eine Laufzeit von bis zu 48 Monaten betragen. Für maximal zehn zu fördernde Projekte sollte die Förderrichtlinie über insgesamt 20 Millionen Euro verfügen. Bei maximal fünf zu fördernden Projekten sollte sich die Fördersumme auf insgesamt 10 Millionen Euro belaufen. Einzelne Fördervorhaben sollten somit durchschnittlich mit mindestens 0,5 Millionen Euro pro Jahr ausgestattet werden. Die Dauer der Ausschreibung sollte acht Wochen betragen.

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS
info@dg.mecfs.de
www.mecfs.de

Long COVID Deutschland
info@longcoviddeutschland.org
www.longcoviddeutschland.org

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Fachgespräch. Long COVID und ME/CFS (Charité, Carmen Scheibenbogen). 2021 August 23. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Corona_virus/Fachgespraeche/Scheibenbogen_Long-COVID_und_MECFS.pdf.
2. Jason LA, Islam MF. A Classification System for Post-Acute Sequelae of SARS CoV-2 Infection. *Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics*. 2022; 3(1): 38–51. doi: 10.47316/cajmhe.2022.3.1.04.
3. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, Sakurada Y, Matsuda Y, Yamamoto K et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina*. 2022; 58(7): 850. doi: 10.3390/medicina58070850.
4. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Daten & Fakten zu ME/CFS. Available from: <https://www.mecfs.de/daten-fakten> [Accessed 12 August 2022].
5. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Frontiers in Medicine*. 2021; 7: 606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824.
6. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; ciab611. doi: 10.1093/cid/ciab611.
7. O’Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clinical Medicine*. 2021; 21(1): e68–e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
8. Lam MH, Wing Y, Yu MW, Leung C, Ma RCW, Kong APS et al. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(22): 2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384.
9. Hvidberg MF, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0132421. doi: 10.1371/journal.pone.0132421.
10. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome, *Occupational Medicine*. 2005; 55(1): 20–31. doi: 10.1093/occmed/kqi013.
11. Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7. doi: 10.3389/fped.2019.00021.
12. Corona ExpertInnenrat der Bundesregierung. 9. Stellungnahme des ExpertInnenrates der Bundesregierung zu COVID-19. Erforschung von Long/Post-COVID und klinische Versorgung Betroffener verbunden mit der notwendigen Aufklärung und Kommunikation. 2022 May 05. Available from: <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975196/2040048/feffdcc21a9892def37df142e4feb9b6/9-stellungnahme-long-covid-data.pdf>.
13. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Neues Interesse für ME/CFS durch Long COVID: Auf was wir für beide Krankheitsbilder aufbauen können. 2021 December 11. Available from: <https://www.mecfs.de/neues-interesse> [Accessed 12 August 2022].
14. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19(6): 102527. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102527.
15. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A et al. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(16): 3675. doi: 10.3390/jcm1016367.

16. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T et al. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(13): 7209. doi: 10.3390/ijms23137209.
17. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Crispim Baiocchi G et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nature Communications*. 2022; 13(1220). doi: 10.1038/s41467-022-28905-5.
18. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms, *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021; 4: 100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
19. Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L et al. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.754667.
20. Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Szewczykowski C, Hoffmanns J, Raith F et al. Possible Impact of functional active GPCR-autoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022; 63(7): 3315–F0124. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2781044>.
21. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, & Immunity*. 2016; 52: 32–39. doi: 10.1016/j.bbi.2015.09.013.
22. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Mauer SM et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Frontiers in Immunology*. 2022 August 22. doi: 10.3389/fimmu.2022.981532.
23. Bynke A, Julin P, Gottfries CG, Heidecke H, Scheibenbogen C, Bergquist J. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients - A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020; 7: 100107. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100107.
24. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE*. 2021; 16(9): e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016.
25. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022; 7(9): e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362.
26. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*. 2021; 122: 102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683.
27. Renz-Polster H, Tremblay ME, Bienzle D, Fischer JE. The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. *Frontiers in Cellular Neuroscienc*. 2022; 16: 888232. doi: 10.3389/fncel.2022.888232.
28. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Batem L et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sciences Advances*. 2015; 1(1): e1400121. doi: 10.1126/sciadv.1400121.
29. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*. 2022; 23(2): 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
30. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2022; 3(6): 100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.

31. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, Ho H, Lu S et al. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022; 9(5): e200003. doi: 10.1212/NXI.0000000000200003.
32. Jeong GU, Lyu J, Kim K, Chung YC, Yoon GY, Lee S et al. SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death. 2022; 10(3): e01091–22. doi: 10.1128/spectrum.01091-22.
33. Kiatkittikul P, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Siripongsatian D, Siripongboonsitti T, Ruckpanich P et al. Abnormality Pattern of F-18 FDG PET Whole Body with Functional MRI Brain in Post-Acute COVID-19. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022; 56: 29–41. doi: 10.1007/s13139-021-00730-6.
34. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez-Santana C et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 225(12): 2155–2162. doi: 10.1093/infdis/jiac017.
35. Song W, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. 2021; 9(5): 533–544. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.
36. Frere JJ, Serafini RA, Pryce KD, Zazhytska M, Oishi K, Golyner I et al. SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations post recovery. *Science Translational Medicine*. 2022 June 7. doi: 10.1126/scitranslmed.abq3059.
37. Jonsjö MA, Olsson GL, Wicksell RK, Alving K, Holmström L, Andreasson A. The role of low-grade inflammation in ME/CFS (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) - associations with symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 113: 104578. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104578.
38. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L-A, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F et al. Post COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity results from a prospective observational study. *Nature Communications*. 2022. 13(5104). doi: 10.1038/s41467-022-32507-6.
39. Paul BD, Lemle MD, Komaroff AL, Snyder SH. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PNAS*. 2022; 118(34): e2024358118. doi: 10.1073/pnas.2024358118.
40. Zhou Y, Xu J, Hou Y, Leverenz JB, Kallianpur A, Mehra R et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimer Research & Therapy*. 2021; 13(110). doi: 10.1186/s13195-021-00850-3.
41. Tate W, Walker M, Sweetman E, Helliwell A, Peppercorn K, Edgar C et al. Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in ME/CFS and Long COVID to Sustain Disease and Promote Relapses. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13(877772). doi: 10.3389/fneur.2022.877772.
42. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014; 55(6): 945–50. doi: 10.2967/jnumed.113.131045.
43. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging and Behavior*. 2020; 14(2): 562–572. doi: 10.1007/s11682-018-0029-4.
44. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020; 7(3): 1064–1071. doi:10.1002/ehf2.12633.

45. Flaskamp L, Roubal C, Uddin S, Sotzny F, Kedor C, Bauer S et al. Serum of Post-COVID-19 Syndrome Patients with or without ME/CFS Differentially Affects Endothelial Cell Function In Vitro. *Cells*. 2022; 11(15): 2376. doi: 10.3390/cells11152376.
46. Chioh FWJ, Fong SW, Young BE, Wu K, Siau A, Krishnan S et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *eLife*. 2021; 10: e64909. doi: 10.7554/eLife.64909.
47. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(138). doi: org/10.1186/s12967-022-03346-2.
48. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K et al. The SARS-CoV-2 main protease M^{pro} causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nature Neuroscience*. 2021; 24: 1522–1533. doi: 10.1038/s41593-021-00926-1.
49. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 20(172). doi: 10.1186/s12933-021-01359-7.
50. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochemical Journal*. 2022; 479(4): 537–559. doi: 10.1042/BCJ20220016.
51. Fan BE, Wong SW, Sum CLL, Lim GH, Leung BP, Tan CW et al. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(7): 915–923. doi: 10.1002/ajh.26575.
52. Nunes M, Kruger A, Proal A, Kell DB, Pretorius E. The occurrence of hyperactivated platelets and fibrinolytic microclots in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Research Square*. 2022 June 22. doi: 10.21203/rs.3.rs-1727226/v2.
53. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Hermann M, Guck J et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophysical Journal*. 2021; 120(14): 2838–2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
54. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Abugherir A, Do JK et al. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019; 71(1): 113–116. doi: 10.3233/CH-180469.
55. Mukherjee TM, Smith K, Maros K. Abnormal red-blood-cell morphology in myalgic encephalomyelitis. *The Lancet*. 1987; 330(8554): 328–329. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90909-3.
56. Simpson LO, Herbison GP. The Results from Red Cell Shape Analyses of Blood Samples From Members of Myalgic Encephalomyelitis Organisations in Four Countries. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1997; 12(4): 221–226. Available from: https://isom.ca/wp-content/uploads/2020/01/JOM_1997_12_4_05_The_Results_from_Red_Cell_Shape_Analyses_of_Blood-.pdf.
57. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Orthostatic Symptoms and Reductions in Cerebral Blood Flow in Long-Haul COVID-19 Patients: Similarities with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Medicina*. 2022; 58(1): 28. doi: 10.3390/medicina58010028.
58. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, Faria-Urbina M, Felsenstein D, Oaklander AL et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest Journal*. 2021; 160(2): 642–651. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.082.
59. Van Campen CLMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2020; 5: 50–58. doi: 10.1016/j.cnp.2020.01.003.

60. Littlefield KM, Watson RO, Schneider JM, Neff CP, Yamada E, Zhang M et al. SARS-CoV-2-specific T cells associate with inflammation and reduced lung function in pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens*. 2022; 18(5): e1010359. doi: 10.1371/journal.ppat.1010359.
61. Vijayakumar B, Boustani K, Ogger PP, Papadaki A, Tonkin J, Orton CM et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity*. 2022; 55(3): 542–556. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.017.
62. Matheson AM, McIntosh MJ, Kooner HK, Lee J, Desai Goudar V, Bier E. Persistent ¹²⁹Xe MRI Pulmonary and CT Vascular Abnormalities in Symptomatic Individuals with Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Radiology*. 2022 June 28. doi: 10.1148/radiol.220492.
63. Kooner HK, McIntosh MJ, Matheson AM, Venegas C, Radadia N, Ho T et al. ¹²⁹Xe MRI ventilation defects in ever-hospitalised and never-hospitalised people with post-acute COVID-19 syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2022; 9: e001235. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001235.
64. Grist JT, Chen M, Collier GJ, Raman B, Abueid G, McIntyre A et al. Hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Patients 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *Radiology*. 2021; 301(1): 353–360. doi: 10.1148/radiol.2021210033.
65. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, Lee AI, Yu VL, Shallow MK et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021; 6(14): e148476. doi: org/10.1172/jci.insight.148476.
66. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. *Medicina*. 2022; 58(3): 419. doi: 10.3390/medicina58030419.
67. Jamal SM, Landers D, Hollenberg S, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J et al. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79(23): 2325–2330. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.357.
68. Natelson BH, Lin JMS, Blate M, Khan S, Chen Y, Unger ER. Physiological assessment of orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(95). doi: 10.1186/s12967-022-03289-8.
69. Jamal SM, Landers D, Hollenberg S, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J et al. Neurocardiogenic Syncope during Head-up Tilt Table (HUTT) Testing in Patients with Post-Acute Sequela of Covid-19 (PASC): A Prospective Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79(9_Supplement): 2115. doi: 10.1016/S0735-1097%2822%2903106-0.
70. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022; 63: 715–721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.
71. Ormiston CK, Świątkiewicz BSI, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rythm Journal*. 2022 July 15. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.014.
72. Miglis MG, Larsen N, Muppidi S. Inappropriate sinus tachycardia in long-COVID and other updates on recent autonomic research. *Clinical Autonomic Research*. 2022; 32: 91–94. doi: 10.1007/s10286-022-00854-5.
73. Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM, Abdelnaser MG, Ali ST, Makhlof NA. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia inpatients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2022; 9(6): 778–785. doi: 10.1002/acn3.51557.
74. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2022; 22(2): 70–76. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004.

75. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021; 11(14042). doi: 10.1038/s41598-021-93546-5.
76. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Munoz J. Patterns of orthostatic intolerance: the orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *The Journal of Pediatrics*. 1999; 135(2): 218–25. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70025-9.
77. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1999; 75(2–3): 192–201. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00177-5.
78. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Low Sensitivity of Abbreviated Tilt Table Testing for Diagnosing Postural Tachycardia Syndrome in Adults With ME/CFS. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6. doi: 10.3389/fped.2018.00349.
79. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022; 9(3): e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146.
80. Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle & Nerve*. 2022; 65(4): 440–443. doi: 10.1002/mus.27458.
81. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Frontiers in Immunology*. 2022; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021.
82. Tejerina F, Catalan P, Rodriguez-Grande C, Adan J, Rodriguez-Gonzales C, Munoz P et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2022; 22(211). doi: 10.1186/s12879-022-07153-4.
83. Dias de Melo G, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F et al. COVID-19–related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*. 2021; 13(596). doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396.
84. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022; 163(2): 495–506. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.
85. De Michele M, d’Amati G, Leopizzi M, Iacobucci M, Berto I, Lorenzano S et al. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022; 15(108). doi: 10.1186/s13045-022-01329-w.
86. Vestad B, Ueland T, Vigeland Lerum T, Borresdatter Dahl T, Holm K, Barrat-Due A et al. Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations. *Journal of Internal Medicine*. 2022; 291(6): 801–812. doi: 10.1111/joim.13458.
87. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GCY, Ng SSS et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022; 71: 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
88. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2021; 19(5): 679–688. doi: 10.1016/j.gpb.2021.09.004.
89. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Target Therapy*. 2022; 7(143). doi: 10.1038/s41392-022-00986-0.
90. Triana S, Metz-Zumaran C, Ramirez C, Kee C, Doldan P, Shahraz M et al. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. *Molecular Systems Biology*. 2021; 17: e10232. doi: 10.15252/msb.202110232.

91. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi K et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185(5): 881–895. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
92. König RS, Albrich WC, Kahlert CR, Bahr LS, Löber U, Vernazza P et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Frontiers in Immunology*. 2022; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.628741.
93. Newberry F, Hsieh SY, Wileman T, Carding SR. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?. *Clinical Science (London)*. 2018; 132(5): 523–542. doi: 10.1042/CS20171330.
94. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*. 2022; 42: 1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.
95. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021; 10(6): 763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
96. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein–Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Scientific Reports*. 2021; 11: 10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y.
97. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022; 28: 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
98. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK et al. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *ImmunoHorizons*. 2020; 4(4): 201–215. doi: 10.4049/immunohorizons.2000006.
99. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R, Garcia N, Zabaleta A. Epstein-Barr Virus and the Origin of Myalgic Encephalomyelitis or Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.656797.
100. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T et al. European Network on ME/CFS (EUROMENE). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y.
101. Pliss A, Kuzmin AN, Prasad PN, Mahajan SD. Mitochondrial Dysfunction: A Prelude to Neuropathogenesis of SARS-CoV-2. *ASC Chemical Neuroscience*. 2022; 13(3): 308–312. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00675.
102. Díaz-Resendiz KJG, Benitez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, Toledo-Ibarra GA, Ortiz-Lazareno PC. Loss of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in leucocytes as post-COVID-19 sequelae. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022; 112(1): 23–29. doi: 10.1002/JLB.3MA0322-279RRR.
103. Clough E, Inigo J, Chandra D, Chaves L, Reynolds JL, Aalinkeel R et al. Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia: Implications for Neuro-COVID. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2021; 16: 770–784. doi: 10.1007/s11481-021-10015-6.
104. Peluso MJ, Deeks SG, Mustapic M, Kapogiannis D, Henrich TJ, Lu S. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Proteins in Neural-Derived Exosomes of COVID-19. *Annals of Neurology*. 2022; 91(6): 772–781. doi: 10.1002/ana.26350.
105. Jahanbani F, Maynard RD, Sing JC, Jahanbani S, Perrino JJ, Spacek DV et al. Phenotypic characteristics of peripheral immune cells of Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome via transmission electron microscopy: A pilot study. *PLoS ONE*. 2022; 17(8): e0272703. doi: 10.1371/journal.pone.0272703.
106. De Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022; 205(1): 126–129. doi: 10.1164/rccm.202108-1903LE.

107. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016; 1(21): e89376. doi: 10.1172/jci.insight.89376.
108. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19(1): 162. doi: 10.1186/s12967-021-02833-2.
109. Schieffer E, Schieffer B. The Race for ACE: Targeting Angiotensin-Converting Enzymes (ACE) in SARS-CoV-2 Infection. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2022; 2549063. doi: 10.1155/2022/2549063.
110. Malato J, Sotzny F, Bauer S, Freitag H, Fonseca A, Grabowska AD et al. The SARS-CoV-2 receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A meta-analysis of public DNA methylation and gene expression data. *Heliyon*. 2021; 7(8): e07665. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07665.
111. Yu-Si L, Lei L, Wei L, Yan C, Guo-Feng W, Fang C et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Frontiers in Genetics*. 2022; 13. doi: 10.3389/fgene.2022.931562.
112. Patel SK, Juno JA, Lee WS, Wragg KM, Hogarth PM, Kent SJ et al. Plasma ACE2 activity is persistently elevated following SARS-CoV-2 infection: implications for COVID-19 pathogenesis and consequences. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2003730. doi: 10.1183/13993003.03730-2020.
113. Hirunpattarasilp C, James G, Kwanthongdee J, Freitas F, Huo J, Sethi H et al. SARS-CoV-2 triggers pericyte-mediated cerebral capillary constriction. *Brain*. 2022; awac272. doi: 10.1093/brain/awac272.
114. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research*. 2021; 128: 1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
115. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022; 27(9): 2903. doi: 10.3390/molecules27092903.
116. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021 October 6. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
117. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom (EUROMENE). Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina*. 2021; 57(5): 510. doi: 10.3390/medicina57050510.
118. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Kanadische Kriterien für die Diagnose CFS/ME. Available from: https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/Kanadische_Kriterien_Bell.pdf
119. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19(1): 1–2. doi: 10.1186/s12967-021-02774-w.
120. Abed H, Ball PA, Wang LX. Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome: A brief review. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2021; 9(1): 61–67. doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.0006.
121. Hohberger B, Ganslmayer M, Lucio M, Kruse F, Hoffmanns J, Moritz M et al. Retinal Microcirculation as a Correlate of a Systemic Capillary Impairment After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8. doi: 10.3389/fmed.2021.676554.

122. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Belastungsintoleranz (PEM) Kriterien für die Diagnose CFS/ME. Available from:
https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/PEM_DSQ.pdf