# Endothelveränderungen durch Spike-Proteine durch Covid-Erkrankung oder -Impfung?

Autoren: Henning Steen, Dirk Wiechert

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Das Spike-Protein des SARS-CoV-2 ist über den ACE2-Rezeptor der Schlüssel des Virus zum Eintritt in die Zelle. Im Rahmen der Vektorund mRNA-Impfung wird das Spike-Protein auf der Oberfläche der Zelle exprimiert, die die Impfinformation abliest. Der Impfstoff ist so konstruiert, dass er grundsätzlich jede Zelle befallen kann und keineswegs nur an der Injektionsstelle verbleibt. Somit können auch Zellen der Blutgefäße betroffen sein und hier speziell die Endothelzellen. Der Beitrag zeigt erste Ergebnisse aus der Praxis und gibt Anweisungen zur Dokumentation und zur Therapie des Beschwerdeverlaufs bei Patienten.

#### Schlüsselwörter

Endothel, Spike-Protein, COVID-19, SARS-CoV-2, Impfung

### **ABSTRACT**

The spike protein of SARS-CoV-2 is – via the ACE2 receptor – the key for the virus to enter the cell. In the context of the vector and mRNA vaccination, the spike protein is expressed on the surface of the cell which reads the vaccination information. The vaccine is designed in such a way that it can basically affect any cell and by no means remains only at the injection site. Thus, the cells of the blood vessels can also be affected and here especially the endothelial cells. The article shows first results from practice and gives instructions for the documentation and therapy of the course of complaints in patients.

### Keywords

Endothelium, spike protein, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination



► Abb. 1 © gopixa/stock.adobe.com

An den Endothelzellen wird das Spike-Protein (S-Protein) in die Blutbahn hinein exprimiert und der ACE-Rezeptor der Thrombozyten dockt an und aggregiert. Über Appositionsthromben kommt es ggf. zu Totalverschlüssen. Je kleiner hierbei das Gefäßlumen, umso schneller der Verschluss. Darüber hinaus ist das SARS-CoV-2-S-Protein enorm fusionsaktiv: "Selbst geringste, kaum mehr nachweisbare Mengen des Spikeproteins auf der Zelloberfläche reichen aus, um die Zellfusion und somit den Zelltod einzuleiten. Doch das Spikeprotein kann noch mehr: Es reicht sogar

nur der Kontakt von Viruspartikeln, welche das SARS-CoV-2-Spikeprotein auf ihrer Oberfläche tragen, mit menschlichen Zellen aus, dass diese miteinander fusionieren. Für die betroffenen Zellen kann die Fusion das Absterben bedeuten. Dieser als "fusion-from-without" bezeichnete Prozess unterstreicht die enorme Membranfusionsaktivität des Spikeproteins" [1]. (s. auch: Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102170)

# Folgen der Spike-Protein-Exprimierung

Eine gute T-Zell-Aktivität erkennt Zellen, in denen sich Viren vermehren, und führt diese dem Zelltod zu. Gerade bei der Auffrischungsimpfung besteht ein erhöhtes Risiko, dass die spezifischen CD-8-T-Zellen hier sehr schnell und sehr aktiv "ihren Job" machen. Das begrenzt im Erkrankungsfall die Vermehrung der Viren und im Impffall den Impfeffekt, da die Zellen sterben, bevor Antikörper gebildet werden müssen. Dennoch sterben die Zellen, und wenn das am Endothel passiert, dann führt das zu einer Endothelverletzung, Endotheliitis und ggf. zu einem thrombotischen Gefäßverschluss.

In der Praxis kann sich das als ein sehr akutes Ereignis zeigen und sich innerhalb gewisser Grenzen auch selbst limitieren. Patienten, die mir im Rahmen der allgemeinen Anamnese ihrer Beschwerdekomplexe auch von ihren Impferfahrungen berichten, tragen häufig vor, dass ihnen der Hausarzt zur Einnahme von Ibuprofen riet, damit die Schmerzen und das Fieber sinken sollten, was meistens auch eintrat.

Es wurde allerdings in keinem Fall eine Kontrolle von Diff-BB, CRP, D-Dimere, hs-Troponin, CKnac, CKMB, HBDH, GPT, Crea, eGFR durchgeführt, um mit einer Blutentnahme und einer möglichen Zeitverzögerung von Minuten (hs-Troponin, D-Dimere, CRP) bis wenigen Stunden (Diff-BB, CKnac, CKMB, HBDH, GPT, Crea, eGFR) zu erfassen und zu dokumentieren, dass hier eine erhöhte Gerinnungsaktivierung, z. T. mit Herz-, Leber- und Nierenbeteiligung, und eine deutliche Verschiebung der Zellen des angeborenen Immunsystems mit nahezu totalem Verlust der Absolutzahlen der Lymphozyten und deutlicher Einschränkung der Absolutzahlen der neutrophilen Granulozyten bei prozentual erheblichem Anstieg selbiger sowie ggf. auch ein Abfall der Thrombozytenzahlen vorliegt.

Der Anstieg der Monozyten zieht den Anstieg der Makrophagen nach sich, und diese sind am Anfang als M1-Makrophagen stark proentzündlich (Hyperinflammation und Zytokinsturm). Zu diesem Zeitpunkt sieht man häufig eine Eosinopenie, die mit dem Wechsel der M1-Dominanz zur M2-Makrophagen-Balance oder -Dominanz für die Ausheilung der Entzündung mit antiinflammatorischen Zytokinen und der Bildung der Resolvine wieder verschwindet und als die Morgenröte der Heilung sogar einen zwischenzeitigen Peak erfährt, sodass man an eine Allergie denken könnte.

Im Vergleich zum Vorwert wäre das hier die notwendige Hilfestellung für den sich vertrauensvoll an den Arzt wendenden Patienten gewesen, um hier auch eine Beweissicherung seiner im zeitlichen Zusammenhang zur Erkrankung oder Impfung auftretenden Beschwerden zu erbringen.

Ein EKG hätte ggf. ein neues Blockbild gezeigt, und in der 3D-Vektor-EKG-Messung wären ggf. deutliche Abweichungen der QRS- und T-Achse bzw. deren Winkel zueinander und deren Superposition auffällig, wie man es in der klassi-

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ZU DEN QUELLEN 4-9

AA Arachidonsäure

AT-RvD1-AT-RvD6 durch Aspirin ausgelöste epimere Formen der

RvS

Cox2/Aspirin durch Aspirin acetylierte Cyclooxygenase-2

Cyp P450 Cytochrome P450

DCM dilatative Kardiomyopathie
DHA Docosahexaensäure
DPA Docosapentaensäure
EP2-, EP4-Rezeptor Subklassen des PGE2
EPA Eicosapentaensäure

GPCRs G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HDHA Hydroxydocosahexaensäure
HEPE Hydroxyeicosapentaensäure
HETE Hydroxyeicosatetraensäure

LXA4 Lipoxygenase LXA4 Lipoxin A4

LXA5 Lipoxin A5 (5-LOX-Produktion)

MaR Maresine

ME/CFS 0 myalgische Enzephalitis, chronisches

Fatigue-Syndrom

miRNA Mikroribonukleinsäure

NPD1 Neuroprotectin

PBMC Peripheral Blood Mononuclear Cell, z. B.

Lymphozyten

PD1, PDX Protectine
PGE2 Prostaglandin E2

POTS posturales orthostatisches

Tachykardiesyndrom

PRM Proresolving-Mediatoren

PUFA mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Rvs Resolvine
RvD1-RvD6 Rvs der D-Serie
RvE1-RvE3 Rvs der E-Serie
RvT1-RvT4 Rvs der 13er-Reihe

SIgA sekretorisches Immunglobulin A

SPMs spezialisierte Proresolving-Lipidmediatoren

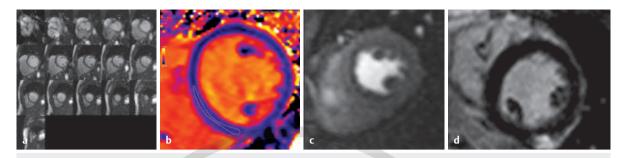
TAO Thrombangiitis obliterans

schen 2D-Messung nicht sehen würde. Bei der Ermittlung des Lagetyps des Herzens kann es zu deutlichen Differenzen hinsichtlich des Ergebnisses der 3D-Messung kommen.

# Dokumentation mittels Herz-MRT

Im akuten Erkrankungsfall wären dann ggf. auch andere durchblutungsfördernde therapeutische Maßnahmen oder engmaschige Überwachungen in der Klinik angemessen gewesen. Die Herz-MRT-Untersuchung ist hier das genaueste Untersuchungsverfahren.

Das Herz-MRT, als zunehmend neu angewendetes kardiologisches Bildgebungsverfahren, kann mithilfe verschiedener Techniken komplexe unterschiedliche kardiale Pathologien innerhalb einer einzigen Untersuchung darstellen



▶ **Abb. 2** a Exzellenter Gewebekontrast im Herz-MRT. **b** T2-Mapping. **c** Die verzögerte Kontrastmittelpassage macht die Folgen einer Endotheliitis deutlich. **d** Late Enhancement. Quelle: Henning Steen

(One Stop Shop). Aufgrund der guten Verträglichkeit und Möglichkeit der seriellen Applikation kann diese Technik auch im longitudinalen Verlauf bei der Patientenbetreuung sicher angewendet werden. Rein morphologisch können bei exzellentem Gewebekontrast subtile Wandbewegungsstörungen, myokardiale Adhäsionen sowie Perikardverdickungen und -ergüsse visualisiert werden (▶ Abb. 2a). Funktionell kann aus den MRT-Cine-Bildern der myokardiale Strain abgeleitet werden, dessen Reduktion ein guter Marker für die beginnende kardiale Dysfunktion im Rahmen vieler inflammatorischer myokardialer Prozesse darstellt. Mithilfe der rechts- und linksventrikulären Volumetrie können zusätzlich leichtgradige Funktionsverluste beider Herzkammern sicher und hoch reproduzierbar gemessen werden. Ferner kann durch das sog. T1- und T2-Mapping (► Abb. 2b) kontrastmittelfrei sowohl kardiale Fibrose (Langzeitfolgen) als auch akutes Myokardödem detektiert werden. Im Rahmen eines Adenosin-/Regadenoson-Stress-MRTs können zusätzlich die Folgen einer Endotheliitis (die sog. subendokardial betonte zirkuläre Hypoperfusion) durch verzögerte Kontrastmittelpassage sichtbar gemacht werden (▶ Abb. 2c), die sehr gut mit der teilweise pektanginösen Symptomatik vieler junger Patienten korreliert. Nach Gabe von Kontrastmittel kann ferner die prognoserelevante myokardiale und perikardiale Inflammation, das soq. "late enhancement", visualisiert und quantifiziert werden (► Abb. 2d).

Die OCT-Angiografie kann am Augenhintergrund die Einschränkungen der Mikrodurchblutung zeigen, wenn es um deren Nachweis geht. Hier gibt es also eine weitere Möglichkeit in Ergänzung zur Herz- und Labordiagnostik zur Objektivierung der vorgetragenen Symptome.

Erfreulicherweise beruhigen sich diese Werte in den meisten Fällen binnen einer Woche wieder, und die Auflistung dieser möglichen Diagnostiken sollte jenseits der Blutuntersuchung und des EKGs den Fällen vorbehalten sein, die in diesen Untersuchungen auch auffällig sind.

Eine Hirnvenenthrombose, eine Myo-, Endo- oder Perikarditis oder Mikrothromben der Vasa privata der Blutgefäße oder der Vasa nervorum sind durchaus mit Langzeitfolgen vergesellschaftet [2]. Ob diese Thematik für die Langzeitfolgen wie Long-Covid oder das Postvac-Syndrom von Bedeutung ist, sollte sich mit der Viscelastographie oder Thrombelastographie erfassen lassen. So kann man mit dieser Untersuchung weichenstellend erfassen, ob eine Anbindung an eine hämatologische Fachambulanz sinnvoll oder eher zu verwerfen ist [3].

Der Nachweis der agonistischen Auto-AK gegen die G-proteingekoppelten Rezeptoren scheint bei postviralen Symptomen gehäuft vorzukommen, und dieser Autoimmunprozess scheint durch Hyperinflammationssyndrome stimuliert zu werden. Docken diese Autoantikörper an ihre Rezeptoren an, so lassen sie nicht vor Ablauf von 21 Tagen wieder los und bewirken derweil eine Überstimulation mit Veränderungen der intrazellulären Kalziumhomöostase, die dann weitere Prozesse der Phosphorylierung beeinflusst und letztendlich die ATP-Bildung hemmt. Da man nicht weiß, in welchem Bereich diese Autoantikörper in welcher Menge andocken, steht der Nachweis der Antikörper nicht immer in direktem Zusammenhang mit einem Symptom. PD Dr. Hohberger konnte aber beim Long-Covid-Syndrom die Gefäßverengung bei einem Nachweis dieser agonistischen Autoantikörper gegen die G-proteingekoppelten Rezeptoren mit der OCT-Angiografie zeigen und unter Einsatz des Wirkstoffs BC007 die Gefäßerweiterung und Symptomverbesserung, also wiederkehrende ATP-Produktion (sprich: Leistungsfähigkeit), demonstrieren.

# **Apheresen**

Therapeutisch kann man diese Auto-AK auch mit IgG-Immunadsorptionsapheresen entfernen. Dafür sind mindestens 5 eng aufeinanderfolgende Apheresen notwendig. Da dabei auch die nützlichen Antikörper entfernt werden, muss der Patient danach für 4 Wochen in Quarantäne. Wenn vorher mittels Serumelektrophorese die Gamma-Bande bestimmt wurden und nach der Apherese erneut, so sieht man den quantitativen Unterschied. Lässt man diese Gamma-Bande wöchentlich bestimmen, kann man die Quarantäne bei frühzeitigem quten Wiederanstieg auch früher lockern.

Dennoch sollte man sich vor so einer Apherese sicher sein, dass man keinen Mangel an mitochondrialen Mikronährstoffen hat, denn diese sind notwendig, um die Prozedur gut zu vertragen. Außerdem können sich die Mitochondrien der Lymphozyten bei einem Mangel an mitochondrialen Mikronährstoffen nicht adäquat erholen.

Zu solchen Substanzen zählen B-Vitamine, Vitamine A, C, D, K (K1, MK4, MK7), E (Tocotrienole mehr als alpha-Tocopherol), die Elektrolyte Na, Cl, K, Mg, Ca, P, Zn, Se, Cu, B, Mn, Cr, Mb, alpha-Liponsäure, die Aminosäuren nebst ADMA, die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die Proresolving-Mediatoren, Co Q10, Carnitin sowie antioxidative Enzymsysteme, die ebenfalls auf diese Kofaktoren zurückgreifen. Proresolving-Mediatoren [9] haben eine besondere Bedeutung bei der Entzündung cardiovaskulärer Erkrankungen [4], bei therapeutischem Ansatz an den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren "GPCR" [5][8] und bei generellen metabolischen proentzündlichen Stoffwechselveränderungen [6], wie der Intimaverdickung, der Arteriosklerose und bei Infarkten [7].

Bei Erschöpfungssyndromen suche ich außerdem nach persistierenden Infekten (wie EBV, hHSV6, CMV, neurotrope Erreger) und schaue auch nach dem Zytokinstatus, bei dem TH1- und TH2-Zytokine miteinander verglichen werden. Es lohnt auch immer ein Blick in die Stuhlanalyse hinsichtlich der Darmfloradysbiose und der Verdauungsrückstände unter der Fragestellung der verminderten unlöslichen Faserstoffe oder der ggf. gestörten exokrinen Pankreasfunktion; Calprotectin für die Entzündung,  $\alpha$ -1-Antitrypsin und Zonulin im Hinblick auf ein Leaky-Gut-

Syndrom und den Übertritt LPS in den Lymph- und Blutkreislauf, wodurch DAMPs und PAMPs als Verursacher einer Silent Inflammation entstehen, sIgA für die Schleimhautimmunität, die kurz- und geradkettigen Fettsäuren, Helicobacter-AG, Gliadin- und Transglutaminase-AK.

Schaut man sich die mitochondriale Funktion (BHI = Bioenergetic Health Index; Bioenergetischer Gesundheitsindex) der PBMC und der Thrombozyten an, so sind diese in solchen Fällen stark eingeschränkt, insbesondere hinsichtlich des maximal möglichen Sauerstoffverbrauchs pro Minute in pmol. Der Körper reagiert dann ggf. mit der Vermehrung der Mitochondrienanzahl, was aber nur bis zu einer bestimmten Anzahl, so um die 600/Zelle, noch eine gewisse Effektivität zeigt. Diese Vermehrung ist in den in die Blutbahn entlassenen Thrombozyten mangels Zellkern gar nicht mehr möglich. So dekompensiert der Körper eben in Erschöpfung, er schaltet alle Nebenverbrauchsaggregate ab, bis die Erholung ein Mindestniveau erreicht hat.

Schaut man sich das Brennstoffprofil an, bei dem jeweils durch die Blockade zweier von drei Brennstoffen (Glukose, Fettsäuren, Glutamin), die ATP-Bildung gemessen wird, so kann die Basisleistung mit nur einem Brennstoff in Ruhe oftmals nicht erbracht werden.

Wirft man einen Blick auf die oxidative Stressresilienz der PBMC in einer Wasserstoffperoxidtitrationsreihe, so soll-

Haug

te die ATP-Ruheleistung in der niedrigsten oxidativen Belastungsstufe ansteigen können, was aber in solchen Fällen im Allgemeinen sofort einen Leistungseinbruch zeigt und damit die Bedeutung der antioxidativen Kapazität im Therapiekonzept betont.

Die psychologische Komponente gewinnt im Verlauf der Erkrankung zunehmend an Bedeutung, denn die klassischen Untersuchungsergebnisse werden mit größerem Abstand zum Ereignis immer unauffälliger, und die vorgebrachten Beschwerden werden dem Bereich der Psychosomatik zugeordnet. Messungen, wie ich sie aufgezählt habe, werden hier nicht durchgeführt. Der Patient fühlt sich also zunehmend weniger verstanden und ernst genommen.

# Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich also erkennen, dass ein Trigger, nämlich die Präsentation des Spike-Proteins am Endothel, vielfältige Folgen erzeugen kann. Grenzwertige Mängel (Schulnote 4) an Mikronährstoffen, die ein vormals so gerade noch unauffällig funktionierendes System dekompensieren lassen, sind dann nicht monokausal und bedürfen eines breit angelegten ursachenorientierten diagnostischen und therapeutischen Konzepts, das sich an den Grundlagen der Zellphysiologie orientiert.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Autoren



# Dr. med. Dirk Wiechert

ist seit 1998 Facharzt für Allgemeinmedizin. Er studierte Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover und war bis 2002 Truppenarzt und bis 2013 Vertragsarzt der Bundeswehr. Tätigkeit im privatärztlichen Notdienst in Bremen und Umzu, mehrere

Jahre Unterstützung der Rechtsmedizin in Bremen im Bereich der medizinischen Beweissicherung. 2012 Gründung der Zweigpraxis in Bremen. Als Prüfarzt begleitete er Studien zum Thema Borreliose und Colitis ulcerosa. Seit 2014 ist er 1. Vorsitzender der Internationalen Gesellschaft für Oxyvenierungstherapie e. V.



#### PD Dr. med. Henning Steen

ist Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie. Seit 2021 ist er Oberarzt am Universitätsklinikum Heidelberg im Bereich Kardio MRT/CT, seit 2019 Leiter der Herzbildgebung bei Medneo sowie privatärzlicher Kardiologe in Hamburg. Sein Medizinstudium

absolvierte er in Hannover, Basel und Johannesburg. Von 2002 bis 2004 war er Post-Doc Research Fellow am Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, Abteilungen Kardiologie: Non-Invasive Imaging. 2004–2011 war er Wissenschaftlicher Leiter der Kardio MRT der Universität Heidelberg, durchlief dort die klinisch-internistische Ausbildung und übernahm 2010–2013 die Leitung des Kardio MRT Heidelberg. 2013–2014 war er Leitender Arzt am Herz-Neuro-Zentrum Bodensee, 2015–2019 Leitender Arzt der Kardiovaskulären MRT am Marienkrankenhaus Hamburg.

# Korrespondenzadresse

# Dr. med. Dirk Wiechert

Facharzt für Allgemeinmedizin Parkallee 301 28213 Bremen Deutschland E-Mail: info@dr-wiechert.com

### Literatur

- [1] Paul-Ehrlich-Institut. Messen, was verbindet Gewebeschäden durch Zellfusion in COVID-19 und die Rolle des Spikeproteins. Im Internet: https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/03-gewebeschaeden-zellfusion-covid-19-rolle-spikeprotein.html; Stand: 07.07.2022
- [2] Pelzl, L, Funk, J, Häberle H A et. al. Gerinnungsstörung bei Covid19. Hämotherapie 2020; 35
- [3] Walsh, M, Moore EE, Moore H et. al. Use of Viscoelastography in Malignancy-Associated Coagulopathy and Thrombosis: A Review. Semin Thromb Hemost 2019; 45(4): 354–372. DOI: 10.1055/s-0039-1688497
- [4] Pirault, J, Bäck, M. Lipoxin and Resolvin Receptors Transducing the Resolution of Inflammation in Cardiovascular Disease; Front Pharmacol 2018; 9: 1273. DOI: 10.3389/ fphar.2018.01273
- [5] Park, J, Langmead CJ, Riddy, DM. New Advances in Targeting the Resolution of Inflammation: Implications for Specialized Pro-Resolving Mediator GPCR Drug Discovery; ACS Pharmacol Transl Sci 2020; 3(1): 88-106. DOI: 10.1021/acsptsci.9b00075
- [6] Han, YH, Lee, K, Saha, A et. al. Specialized Proresolving Mediators for Therapeutic Interventions Targeting Metabolic and Inflammatory Disorders. Biomol Ther (Seoul) 2021; 29(5): 455-464. doi: 10.4062/biomolther.2021.094
- [7] Pirault J, Bäck M. Lipoxin and Resolvin Receptors Transducing the Resolution of Inflammation in Cardiovascular Disease. Front Pharmacol 2018; 9: 1273. doi: 10.3389/ fphar.2018.01273
- [8] Li C, Wu X, Liu S et al. Role of Resolvins in the Inflammatory Resolution of Neurological Diseases. Front Pharmacol 2020; 11: 612. doi: 10.3389/fphar.2020.00612
- [9] Han Y-H, Lee K, Saha A et al. Specialized Proresolving Mediators for Therapeutic Interventions Targeting Metabolic and Inflammatory Disorders. Biomolecules & Therapeutics 2021; 29 (5): 455–464. doi: 10.4062/biomolther.2021.094

### Bibliografie

EHK 2022; 71: 224–228 DOI 10.1055/a-1831-4368 ISSN 0014-0082

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart Germany