

SARS-CoV-2-Spike-Interaktionen mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

-Konsequenzen für Nebenwirkungen der Impfung-

Abstract:

Das protektive Angiotensin-Konversions-Enzym 2 (ACE2) – essentieller Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) - ist Zielrezeptor sowohl für seine physiologischen Liganden Angiotensin I und II (Ang I/II), wie auch für SARS-CoViren und -Spikes. Es vermittelt den Abbau von Ang II und ist Voraussetzung für den SARS-CoVirus-Zelleintritt, für spike-ausgelöste Nebenwirkungen und die zytotoxische Zellfusion. Bei einer spike-bedingten ACE2-Funktionsbeeinträchtigung/Downregulation wird der Abbau von Ang II reduziert mit der Folge steigender Ang II-Konzentrationen; die gegenregulatorisch wirksame, protektive Ang 1-7/AT₂R/MAS-Achse wird eingeschränkt.

Die vorliegende Analyse liefert eine Reihe von Beweisen für die kausale Involvierung von Ang II bzw. eines aktivierten RAAS in die Auslösung unerwünschter Reaktionen nach spike-induzierender mRNA-Applikation. Beispielhaft werden einige gravierende Organschädigungen bzw. Nebenwirkungen, bei denen der Zusammenhang mit einem aktivierten RAAS offenkundig ist (Herz-Kreislauf-Schädigungen, Blutgerinnungsstörungen, Störungen des Nerven- und muskulären Systems, Entzündungsreaktionen, auto-immunologische, vaskuläre, renale und metabolische Störungen), vorgestellt und diskutiert.

Nur eine konsequente Unterlassung jeglicher ungünstiger Einflußnahme auf das hochkomplexe RAAS ermöglicht eine Schadensvermeidung. Zur Begrenzung oder Behebung bereits eingetretener Schäden eignen sich bei spike-bedingter Symptomatik RAAS-Hemmer oder rekombinantes ACE2 bzw. ACE2-Aktivatoren. Die Präferenz liegt nach individueller Einschätzung zur Zeit bei ARBs. Ein individualisiertes Vorgehen in Abhängigkeit von Symptomatik, individuellen Gegebenheiten und differenzierter Diagnostik ist unumgänglich. Klinische Studienergebnisse zur Bestätigung und zum Nachweis von Evidenz sind dringend erforderlich.

SARS-CoV-2 spike interactions with the renin-angiotensin-aldosterone system

-Consequences of adverse reactions of vaccination-

Abstract:

The protective angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) – essential part of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) - is the target receptor for its physiological ligands angiotensin I and II (Ang I/II) as well as for SARS-CoViruses and -spikes. It mediates Ang II degradation and is the precondition for SARS-CoVirus cell entry, spike-induced adverse reactions, and cytotoxic cell fusion. In spike-induced ACE2 downregulation, Ang II degradation is reduced with the consequence of increasing Ang II concentrations; the counter-regulatory protective Ang 1-7/AT₂R/MAS axis is impaired.

The presented analysis provides a substantial body of evidence for the causal involvement of Ang II/activated RAAS in eliciting adverse reactions after application of spike-inducing mRNA. As an example, some serious organ disturbances or adverse reactions, in which the connection with an activated RAAS is obvious (cardiovascular and blood coagulation disorders, disorders of the nervous and muscular system, inflammatory reactions, auto-immunological, vascular, renal and metabolic disorders), are presented and discussed.

Only a consistent refraining from any unfavorable influence on the highly complex RAAS enables harm avoidance. To limit or repair harm that has already occurred, RAAS inhibitors or recombinant ACE2 or ACE2 activators are suitable for spike-related symptoms. Based on individual assessment, the preference is currently for ARBs. An individualized approach depending on symptoms, individual conditions and differentiated diagnostics is essential. Clinical study results to confirm and prove evidence are urgently needed.

SARS-CoV-2-Spike-Interaktionen mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

-Konsequenzen für Nebenwirkungen der Impfung-

von

Karla Lehmann

Bereits die frühe Beobachtung der mit einer SARS-CoV-2-Atemwegs-Infektion assoziierten zahlreichen und ungewöhnlichen Organschädigungen warf die Frage nach deren spezifischer Verursachung auf. Die Virus-Spike/ACE2/RAAS-Interaktion und die daraus ableitbare Beeinträchtigung homöostatischer Regelsysteme sowie von Abwehr- und Reparationsmechanismen des Organismus lieferte eine plausible Erklärung. Seit der Verimpfung spike-basierter Wirk-/Impfstoffe häufen sich in ungewohntem Ausmaß unerwünschte organbezogene Nebenwirkungsberichte, die ein Covid-19 analoges Spektrum an Organschäden aufweisen. Zu Unrecht blieben hierfür jedoch die Folgen der erwiesenen Interaktion zwischen Virus-/Impfstoff-Spikes und ihres Rezeptor Enzyms, des Angiotensin-Conversions-Enzym 2 (ACE2 - Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)) bezüglich der Auslösung von Nebenwirkungen im Großen und Ganzen unberücksichtigt, obwohl sie einen kausalen Zusammenhang signalisieren. Im Folgenden wird ein Blick auf die wesentlichsten Faktoren dieser Spike/RAAS-Interaktionen - ACE2, Angiotensin II/AT₁R, AT₂R, Ang 1-7, Mas-Rezeptor - geworfen und mögliche Konsequenzen daraus abgeleitet. Lokale Reaktionen, die irreführend mit der Bezeichnung „reactogenicity“ positiv belegt werden, allergische Reaktionen und Reaktionen auf weitere Bestandteile des Fertig-Impfstoffes sind nicht Gegenstand der vorliegenden Übersicht.

1. Die Schlüsselfunktion des Angiotensin-Conversions-Enzym 2 (ACE2)

Für das Verständnis der Organbeteiligungen einer Covid-19-Erkrankung und der systemischen spike-basierten Impfstoffkomplikationen spielt das Enzym ACE2 eine Schlüsselfunktion. Seine physiologische Rolle ist die eines Gegenspielers in einem aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) mit prinzipiell kardio- und gewebe- protektiven Wirkungen. ACE2 gilt darüber hinaus als unverzichtbarer Vermittler der spike- ausgelösten Zellfusion. Pathogene SARS-CoViren und nicht-neutralisierte Impfstoff-Spikes nutzen dieses Enzym als Zielrezeptor gleichermaßen in Konkurrenz mit den natürlichen Liganden Angiotensin I/II, wodurch die protektive Funktion dieses Enzyms verloren geht und sich das Einfallstor für Störungen homöostatischer Regelsysteme und von Abwehr- und Reparationsmechanismen, wie Hyperinflammation, Remodeling, thrombo-embolische oder immunologische Störungen, öffnet.

Was ist ACE2?

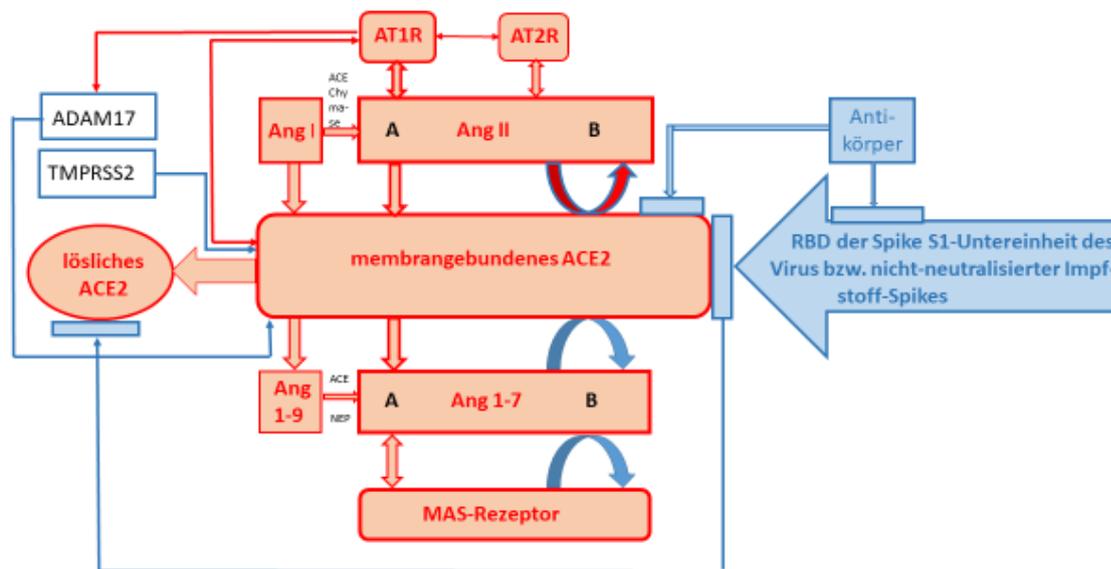
Das Angiotensin-Conversions-Enzym 2 (ACE2)-Protein ist ein Transmembran-Protein mit einer extrazellulären, katalytischen, substratbindenden Domäne, einer transmembranösen Region und einem intrazellulären Rest (Jiang, 2014). Eine zweite Form ist die in Körperflüssigkeiten zirkulierende lösliche. Seine natürlichen Substrate bzw. Liganden - Angiotensin I (Ang I) und das wesentlich bedeutsamere, pathophysiologisch potentiell schädliche Angiotensin II (Ang II) - werden zu Angiotensin 1-9 (Ang 1-9) bzw. dem protektiven Heptapeptid Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) hydrolysiert. Eine hauptsächlich von ACE2 abhängige Bildung von Ang1-7 fand man in der Niere; Ang 1-7 kann darüber hinaus auch direkt durch eine Propylcarboxypeptidase (PRCP), durch die Prolyloligopeptidase (POP, Angeli 2022) oder durch eine neutrale Endopeptidase (NEP) aus Ang II erzeugt werden, Ang 1-9 außerdem unter dem Einfluß neutraler Peptidasen oder ACE weiter zu Ang 1-7 gespalten werden. Diese Angiotensinasen sind gewebespezifisch aktiv (POP im Blutkreislauf und der Lunge; PRCP ubiquitär, beeinflusst Zellproliferation, Autophagie, oxydativen Stress, Entzündungsreaktionen, Gefäßhomöostase/endotheliale Dysfunktion; Angeli, 2022) und in der Lage, die schädlichen Folgen einer ACE2-Funktionseinbuse abzumildern. Gesteigerte POP/PRCP-Aktivitäten fanden sich im höheren Lebensalter und bei Komorbidität (Überge-

wicht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Arteriosklerose/instabile Plaques, Nierenleiden, Entzündungen, Diabetes), aber nicht bei Jüngeren. Möglicherweise sind deshalb Ang II-verursachte Impf-Nebenwirkungen bei jüngeren Menschen oder Gesunden häufiger (Angeli, 2022). Hinzu kommt, daß bei Kindern die ACE2-Expression verringert ist und dadurch die Folgen einer Anhäufung von Ang II steigen (Angeli, 2022). Andererseits liefert dieser Befund eine Erklärungsmöglichkeit für die geringere Erkrankungshäufigkeit bei Kindern mangels ausreichender Andockmöglichkeiten (Hallaj, 2020).

Die Affinität von ACE2 zu Ang II liegt deutlich über der zu Ang I; die katalytische Effizienz für Ang II beträgt das ca. 300 fache der für Ang I (Jiang, 2014).

Auto-AK gegen ACE2 beeinträchtigen die Funktionstüchtigkeit dieses protektiven Enzyms zusätzlich. Bei Covid-19-Erkrankten stiegen Auto-Antikörper gegen ACE2 an und zwischen ihnen sowie den AK gegen S1-RBD konnte eine positive Korrelation gefunden werden; mit deutlich niedrigerer Bindungsaffinität zu ACE2 reagierten AK sowohl mit S1-RBD wie auch mit ACE2 möglicherweise auf der Grundlage der Ähnlichkeit der Antigene. Die AK-Reaktion kann somit eine duale Rolle ausüben – Protektion und Immunpathogenese (Lai, 2022). Diskutiert wird, ob die unter bestimmten Umständen zunehmende lösliche Plasma-ACE2 als Antigen Auto-immun-Prozesse gegen die membranständige ACE2 auslösen könnte (van Eijk, 2021).

Abb. 1: ACE2-Funktion und Beeinträchtigungsmodi



Erläuterung zu Abb.1: **A)** ACE2 bewirkt die Umwandlung von Ang I in Ang 1-9 und von Ang II in Ang 1-7. Ang II wirkt über AT₁R und AT₂R (physiologische Vorgänge in Rot); **B)** Spikes und Antikörper hemmen ACE2 mit der Folge ansteigender Ang II-Konzentrationen, sinkender Ang 1-7-Konzentrationen und sinkender Stimulierung des MAS-Rezeptors (pathophysiologische Vorgänge in Blau). Weiteres im Text.

Bedeutung von ACE2 für die Spike-Wirksamkeit

Wissenschaftlich gut fundiert ist die hochaffine Interaktion zwischen SARS-CoV-Spikes (Struktur-Protein-Untereinheit S1 mit offener Rezeptor-Bindungs-Domäne-RBD) und der Ektodomäne des Rezeptorenzyms ACE2; sie ist von grundlegender Bedeutung für die Viruseinschleußung in die Wirtszellen und für die Wirkungsvermittlung nicht-neutralisierter Impfstoff-Spikes (s. Abb.1). Die in nur ca. 20% vorliegende offene Form der S1-RBD erhöht die Wahrscheinlichkeit des Erkennens durch Wirtsantikörper (Lai, 2022). Die Spike-RBD übt eine Doppelfunktion aus: sie ist mit ihren drei nicht-überlappenden Antigenorten das primäre

Ziel konkurrierender Antikörper (AK) (Jackson, 2022). Gleichzeitig löst die Bindung eine ACE2-Funktionsbeeinträchtigung mit pathophysiologisch relevanten Konsequenzen aus.

Wie erfolgt die Interaktion zwischen dem SARS-Co-Virus/Spikes und ACE2 ?

Nach heutigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, daß alle SARS-CoV-2 Varianten und „Escape Mutanten“ mit der S1-Subeinheit des S-Proteins an ihr Rezeptorenzym ACE2 binden (MonteilBrett, 2022).

Die Virus-Zellmembran-Fusion wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst (bspw. vom pH-Wert, Spaltung des S-Proteins, Aktivierung der Fusionsproteine, Temperatur). Eindeutig ist, daß fehlende ACE2-Rezeptoren die Fusionierung mit dem S-Protein verhindern (Eifart, 2007). Der erste Schritt auf dem Weg der Virus-Fusion mit den Wirtszellen ist die Furin abhängige Spaltung des SARS-CoV-Spike-Glykoproteins in zwei Subeinheiten - S1 (enthält die Rezeptor-Bindungs-Domäne RBD) und S2/S2` (Membran-Fusions-Effektor). Die nachfolgend mögliche komplette Fusion der Virus-Hüll-Proteine mit denen der Wirtszellmembran kann erst nach einer weiteren Spaltung (S2`) erfolgen. Dazu wird eine Sheddase, die pH-unabhängige Zelloberflächen-Transmembran-Serin-Protease2 (TMPRSS2) benötigt (schneller Eintrittsweg), die die zytoplasmatische Domäne von ACE2 beeinflusst. Eine gesteigerte TMPRSS2-Aktivität in Zusammenhang mit dem Virus-Eintritt löst eine reduzierte membranständige ACE2-Aktivität aus mit der Konsequenz eines Ang II Anstiegs sowie einer AT₁Rezeptor (AT₁R)-Aktivitätszunahme bei reduzierter Umwandlung in das protektive Ang 1-7 und reduzierter MAS-Rezeptor-Aktivität (s. Abb. 1 u. 2). Eine SARS-CoV-2-Infektion kann darüber hinaus die katalytische Aktivität von löslichem ACE2 blockieren und damit zusätzlich eine Metabolisierung von Ang II in Ang 1-7 im Plasma verhindern.

Die Ang II/AT₁R-Aktivitätszunahme bewirkt gleichzeitig eine erhöhte ADAM17 Aktivität. ADAM17 ist eine weitere Sheddase, die auf membrangebundenes ACE2 einwirkt und seine Umwandlung in eine lösliche, biologisch noch aktive Form veranlaßt. Nachgewiesen wurde, daß Ang II die Überführung membrangebundener ACE2 in die lösliche, im Plasma vorliegende ACE2-Form (ACE2 shedding mit Hilfe TNF alpha-converting enzyme TACE=ADAM17) stimulierte und demzufolge die membranständige Form reduziert wurde. Dieser Vorgang konnte durch Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARBs) verhindert werden (Patel, 2014).

Der Verlust myokardialer ACE2 und der Anstieg löslicher ACE2 ähnelt dem bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachteten Aktivitäts-Anstieg löslicher ACE2 im Plasma. Bei fortgeschrittener, erheblicher kardialer Dysfunktion korreliert der ACE2-Plasma-Anstieg mit dem Grad der Verschlechterung der Herzfunktion. Die Aktivierung pro-inflammatorischer Substanzen durch Ang II kann in Zusammenhang mit dem ACE2-Shedding kardiovaskuläre Komplikationen bei entzündlichen Erkrankungen auslösen (Patel, 2014).

Bei TMPRSS2-Fehlen oder unzureichendem Vorhandensein in den Zielzellen, können die Viren jedoch auch durch Endozytose in Endolysome gelangen, von wo aus sie pH-abhängig aktiviert werden, um zu einem späteren Zeitpunkt das Zytosol zu erreichen (Benton, 2020; Koch, 2021; Jackson, 2022). Der endolysosomale Eintrittsmechanismus ist für SARS-CoV2 offensichtlich weniger effizient, womit sich die geringe infektionshemmende Wirksamkeit von Hydroxychloroquin erklären ließe (Jackson, 2022).

Erhöhte TMPRSS2-Spiegel wurden bei Älteren und Afro-Amerikanern gefunden, welches ein möglicher Erklärungsfaktor für die erhöhte Schwere der Covid-19-Erkrankung in diesen Populationen sein könnte (Xavier, 2021).

Bereits seit 2005/2006 (Imai, 2008; Kuba, 2006) ist bekannt, daß das SARS-CoV-Spike-Protein bei Abwesenheit anderer Virus-Komponenten in der Lage ist, ACE2 in vitro und in vivo herunter zu regulieren und zu Zuständen führt, die denen von ace2-knock-out Mäusen gleichen. Der Ang II Anstieg spike-behandelter Mäuse wurde durch AT₁R-Behandlung eingedämmt. 2020 konnte nachgewiesen werden (Patra), daß eine alleinige Spike-Protein (S1-Region)-Expression in menschlichen Lungenepithelzellen bewirkte, die ACE2-Expression zu hemmen,

erhöhte Ang II Werte auszulösen und die nach signifikant erhöhter AT₁R-Expression vermittelte Signalkaskade einschließlich einer ADAM17-Induktion und von Inflammationsmarkern (IL-6 u. anderen Zytokinen) zu initiieren. Lei (2021) beschrieb etwas später eine Zerstörung vaskulärer Endothelzellen im Tierexperiment durch ACE2 Downregulation, eine beeinträchtigte NO-Bioverfügbarkeit und Hemmung mitochondrialer Funktionen in Reaktion auf Spike-Proteine, woraus sich eine Endotheliitis entwickeln kann. Dabei zeigte sich, daß Endothelzellen mit reduzierter ACE2-Stabilität mehr fragmentierte Mitochondrien mit reduzierter basaler Atmung, reduzierter ATP-Produktion und maximaler Atmung aufwiesen als ACE2-überexprimierte Endothelzellen, jedoch über gesteigerte basale Säuerungsrate, Glukose-induzierter Glykolyse, maximal glykolytischer Kapazität und glykolytischer Reserve verfügten. S1-Protein behandelte Endothelzellen wiesen eine verminderte mitochondriale Funktion auf, jedoch eine gesteigerte Glykolyse. Das S-Protein kann über gesteigerten Redox-Stress und eine Deaktivierung von AMP-Kinasen zur ACE2-Destabilisierung führen. Das Risiko einer durch S1 hervorgerufenen Schädigung des Endothels und anderer spike-assoziiierter Störungen ist gegenüber dem möglichen Vorteil einer durch ACE2-Downregulation verringerten Virusinfektiosität abzuwägen.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal von SARS-CoV-2 Spike-Proteinen ist ihre Fähigkeit, Zellen zu fusionieren (Lazebnik, 2021; Braga 2021). Bei an Covid-19 Verstorbenen wurden neben alveolärer Zerstörung, Thrombose und fibrotischen Veränderungen in ca. 90% der Fälle abnorme, synzytial veränderte Pneumozyten mit mehreren Kernen (2 bis >20) gefunden (Braga, 2021). Experimentell konnte bereits vor geraumer Zeit mittels eines Zell-Zell-Fusions-Testes nachgewiesen werden, daß Zellen, die auf ihrer Oberfläche SARS CoV-S-Proteine exprimieren, mit Nachbarzellen fusionieren und Synzytien ausbilden können, wenn diese Nachbarzellen mit dem Rezeptor ACE2 ausgestattet sind (Kuba, 2006; Kursawe, 2008). Die pathologische Zellverschmelzung setzt also die Existenz von ACE2 voraus und dürfte sich auf dessen Funktion auswirken. Neuerlich wurde das SARS-CoV2-Spike-Protein als „enorm fusionsaktiv“ beschrieben (PEI, 03/2021). Geringste Mengen an Spike-Protein auf der Zelloberfläche bzw. von Viruspartikeln mit Spikes reichen aus, um eine Fusion einzuleiten, auch wenn ACE2 nicht überexprimiert vorliegt. Interessanterweise verhinderten neutralisierende Antikörper die Membranfusion von Viruspartikeln mit Zellen hocheffizient, jedoch die Fusion von spike-tragenden Zellen untereinander weitaus weniger (Theuerkauf, 2021), so daß ein differierender Modus der Fusion zwischen virus-infizierten Zellen mit Nachbarzellen und der Zell-Zell-Verschmelzung mittels externer Partikel („Fusion von außen“) angenommen wird. Veränderung der Spike-Struktur kann die Fusionsaktivitäten wesentlich steigern bzw. verändern, ohne auf die Virus/Zell-Fusion großen Einfluß auszuüben (Lazebnik, 2021). Auf Grund dieser Befunde ist anzunehmen, daß die nach Impfung gebildeten Spikes zu einer pathogenen Zellfusion führen und ähnliche unerwünschte Effekte erzeugen können, wie bei Covid-19 (Lazebnik, 2021). Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Zell-Fusion zu hemmen bzw. Schutz vor virusausgelösten zytopathischen Effekten zu bieten, ermittelte Braga (2021) unter 3825 gescreenten Arzneimitteln mehrere potentielle Kandidaten (bspw. Niclosamid), deren Gemeinsamkeit in der Hemmung der von SARS-CoV-2 spike-ausgelösten Veränderungen der intrazellulären Calcium-Oszillationen unter Beteiligung der Scramblase TMEM16F bestand. Die Herunterregulierung von TMEM16F verringerte die Synzytien-Bildung in Spike-exprimierenden Zellen, ähnlich wie eine Anti-ACE2 siRNA; eine Überexpression von TMEM16F stimulierte signifikant SARS-CoV-2 spike-induzierte Synzytien. Demzufolge wird eine Aktivitätssteigerung von TMEM16F als gemeinsamer Mechanismus der spike-abhängigen Zell-Zell-Fusion angenommen; darüber hinaus wird eine Beteiligung von TMEM16F an inflammatorischen und thrombotischen Vorgängen sowie an der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion, von alveolärem Ödem und Diarrhoe diskutiert.

Die Zell-Zell-Fusion wurde auch als Teil der effizienten Zell-Zell-Transmission bzw. -Infektion, ausgelöst durch das SARS-CoV-2-Spike-Protein, erkannt (Zeng, 2021). Das könnte die für konventionelle Impfstoffe bisher ungewöhnliche Häufung pathologischer Lungen-Symptomatik nach mRNA Wirk-/Impfstoffapplikation erklären.

Die völlige Neuartigkeit der spike-basierten mRNA-,Impfstoffe“ besteht darin, daß im Gegensatz zu konventionellen Impfstoffen nicht ein wohldosiertes und hinreichend ausgetestetes Antigen appliziert wird, sondern lediglich die mRNA mit dem Bauplan für eines von mehreren Antigenen des SARS-CoV-2-Virus. Moderna, Biontech und Novavax führten in diesen Bauplan einige Prolin-Mutationen ein, mit dem Ziel, das produzierte Spike-Protein dadurch länger in seiner Präfusions-Konformation zu halten (Lowe, 2021). Weder eine länger anhaltende AK-Produktion noch eine geringere Nebenwirkungsrate sind nachgewiesen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Folgen einer unerwünscht verlängerten Funktionseinschränkung von ACE2 zunehmen werden. Entsprechende Ergebnisse liegen nicht vor. Anderweitig mutierte Spike-Proteine könnten allerdings ihre Bindungsfähigkeit an ACE2 verlieren und somit die Ang II-Akkumulation reduzieren (Angeli 2022).

Sobald die mRNA mit dem genetischen Code für die Antigen-Produktion im Zytosol des Empfängers angelangt ist, beginnt die ribosomale Translation; das spezifische Spike-Glyko-Protein (Untereinheit S1 mit Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD)) wird erzeugt. Dieses intrazellulär konstruierte Antigen wird nach Fertigstellung auf der Zelloberfläche präsentiert und steht der gewünschten Antikörperproduktion und der Auslösung weiterer Reaktionen (Zellfusion, ACE2-Interaktion) zur Verfügung. Im Gegensatz zum bekannten Spike-Besatz von SARS-CoV-Viren (65-67; Eifart, 2007) sind Menge, Dauer der Bildung, deren Beeinflussbarkeit und das systemische Vorhandensein von Spikes nach Applikation spike-basierter mRNA-Impfstoffe bislang nicht systematisch untersucht worden, obwohl ihre Kenntnis zur Abschätzung von Impferfolg und Verträglichkeit äußerst wichtig wäre. Erstmals wurde vor kurzem mittels zweier verschiedener Methoden herausgefunden, daß ca. 1 pmol Spike-Protein pro 6 pmol mRNA-Impfstoff gebildet werden (Sutton, 8. Mai 2023). Weitere Details und Vergleiche fehlen. Die Untersuchungen zur Verteilung von Lipidnanopartikel-umhüllter Luziferase-mRNA sind nur indirekt dazu geeignet, um die Spike-Produktion und – Verteilung zu charakterisieren. Sie belegen lediglich, daß bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt, 15 Minuten nach Applikation (im Fall radioaktiv markierte LNP Luziferase mRNA) oder 6 Stunden nach Applikation (Lipidnanopartikel-umhüllter Luziferase-mRNA), nachweisbare bzw. höchste Konzentrationen vorhanden waren (Comirnaty, 2021). Mit einem Wirkungseintritt ist deshalb nicht vor Erreichen dieser Wirk-/Impfstoff-Konzentrationen zu rechnen. Zweifel an der systemischen Verteilung des Wirk-/Impfstoffes und der damit einhergehenden Spike-Präsenz wurden dadurch widerlegt und die Möglichkeit eines schnellen Wirksamwerdens fernab vom Injektionsort bekräftigt. Spikes sind systemisch und länger als erwartet im menschlichen Organismus vorhanden mit entsprechenden Konsequenzen - schnelle, hämodynamisch wirksame sowie über Tage bis Wochen verzögerte Reaktionen. Eine Separation der Immunreaktion von den unerwünschten und schädlichen Folgen einer ACE2-Downregulation bzw. RAAS-Aktivierung erscheint unmöglich, weil für beide die gleiche Rezeptorbindungsdomäne (RBD) der Spike S1-Untereinheit in Anspruch genommen wird (Lehmann, 24.3.2021).

Spikes und ACE2 sind darüber hinaus unverzichtbare Akteure der zytotoxischen Zellfusion. Im Gegensatz zu konventionellen Impfstoffen werden die neuartigen, spike-basierten Wirk-/Impfstoffe durch ihr vergleichsweise ungewöhnlich umfangreiches, klassenspezifisches Nebenwirkungsspektrum geprägt (Lehmann KJ, 2021/2022).

Konsequenzen der ACE2-Einbeziehung

Ausprägung und Schwere der Covid-19 Erkrankung erhalten durch Einbeziehung des SARS-CoV-Rezeptors ACE2 eine gänzlich neue Dimension unter den viralen Atemwegserkrankungen, die in gleicher Weise auf die von vornherein absehbaren Folgen einer Interaktion zwischen nicht-neutralisierten Impfstoff-Spikes und ACE2 zutrifft.

Grundlegend dafür ist, daß ACE2 in nahezu allen lebenswichtigen Organen und Organsystemen, jedoch organspezifisch in unterschiedlichem Ausmaß, exprimiert wird und damit den über die Atemwege weit hinausreichenden Organotropismus von SARS-CoV-2 und die daraus resultierenden Organschädigungen begründet. Besonders hoch exprimiert ist ACE2 außer in alveolären Epithelzellen in Perizyten, die im Herzmuskelgewebe hochkonzentriert vorkommen; auch im Darm, den Testes, der Niere und Schilddrüse liegt ACE2 hochexprimiert vor (Robinson, 2020; Huber, 2021; Ekholm 2021, Jackson 2022). ACE2 schützt durch negative Regulation von Ang II die Lunge vor schweren akuten Schädigungen durch SARS, wie experimentell bereits vor geraumer Zeit bewiesen werden konnte (Kuba, 2006).

Für die SARS-CoV-2- und spike-basierten-Wirk-/Impfstoff-bedingten Organschädigungen ist von herausragender Bedeutung, daß ACE2 integraler Bestandteil des äußerst wichtigen und hochkomplexen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regulationssystems (RAAS) ist. ACE2 ist verantwortlich für den Ang I/II-Abbau und somit ein wichtiges Stellglied für die Begrenzung schädlicher Konsequenzen der Ang II-Wirksamkeit. Experimentelle Detailkenntnisse zur Wirkungsvermittlung und gegenregulatorischen Beeinflussung verschiedener Komponenten des RAAS, insbesondere der gewebeständigen und intrazellulären, aber auch klinische Befunde explodierten in den letzten Jahren regelrecht (Übersicht bei Forrester, 2018) und ermöglichen z. T. neue Blickweisen auf Physiologie und Pathophysiologie dieses Regulationssystems.

Überzeugend dafür, welche besondere Rolle ACE2 spielt, ist der bei Funktionseinbuße/Downregulation von ACE2 (z. Bsp. durch virale Okkupation, Rezeptorbesetzung mit nicht-neutralisierten Impfstoff-Spikes, bei Diabetes, Hypertonie, Stress, H1N1- und H5N1-Infektion, im höheren Lebensalter, bei Ovarrektomie oder in Zusammenhang mit Östrogenrezeptorblockern, bei Personen mit Blutgruppe A etc.) oder/und genetisch bedingten niedrigen Spiegel zu beobachtende Verlust der Dämpfung des RAAS. Das daraus resultierende, aktivierte RAAS triggert, ausgehend von einer Imbalance zwischen steigenden Angiotensin II-Konzentrationen und reduziertem Ang 1-7-Einfluß (s. Abb. 1 u. 2), eine Kaskade systemischer Folgen bis hin zum sogen. „Ang II storm or intoxication“ mit hyperinflammatorischen Zuständen.

Personen mit niedrigen ACE2-Ausgangswerten sind bei hinzukommender Downregulation durch Virus- oder Impfstoff-Spikes bezüglich unerwünschter Begleitreaktionen logischerweise besonders gefährdet (Angeli, 2022/2023). Es existieren begründete Bestrebungen und erste Erfolge, das Spektrum der protektiven ACE2-Effekte durch die Entwicklung eines rekombinanten menschlichen ACE2 (MonteilBrett, 2022) therapeutisch zu nutzen.

Die prinzipiell protektive und anti-pathogene ACE2/Ang 1-7/MAS-Axis sowie AT₂Rezeptor-Effekte werden bei ACE2-Funktionseinbuße zunehmend eingeschränkt; vasodilatatorische, antihypertensive, antiproliferative, myokard-schützende, antiarrhythmische, positiv inotrope und anti-inflammatorische sowie die Insulin-Resistenz reduzierende Ang 1-7-Effekte gehen verloren (Jiang, 2014). Bei kombiniertem Ausfall von ACE2 und MAS-Aktivität erhöhte sich die Schwere der Folgeschäden signifikant (Ni, 2020).

Weiterer Klärung bzw. Interpretation bedarf die beobachtete Steigerung myokardialer ACE2-Konzentration und Aktivität bei Behandlung von Herzinsuffizienten mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEI) und ARBs (Patel, 2014). Tierexperimentell ließ sich nach ARB-Behandlung überwiegend eine ACE2-Expression nachweisen; die Befunde nach ACEI-Behandlung waren nicht konsistent. Bei Hypertensiven und bei Patienten mit diabetischer Nephropathie wurde eine verstärkte renale ACE2-Ausscheidung nach chronischer ARB-Behandlung diagnostiziert, über deren Relevanz diskutiert wird (Kreutz, 2020).

Inflammatorische Zytokine (IL-1beta, Typ 1 und III Interferone) erhöhten bei schwerkranken Covid-19 Patienten die ACE2-Expression (Jackson, 2022). Eine Hochregulierung von ACE2 wurde bei Aortenstenose im höheren Lebensalter (lösliches ACE2; Fagyas, 2021), bei Rauchern und bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung beobachtet (Hallaj, 2020), jedoch kontrovers diskutiert (Jackson, 2022). Diese Befunde dürften durch Etablierung einer positiven Feedback-Schleife viraler Replikation mit einem erhöhten Infektionsrisiko verknüpft sein.

Zusammengefaßt

ACE2 übt multiple Funktionen aus - Gegenspieler im RAAS, SARS-CoV-2-Virus-Rezeptor, Spike-Rezeptor und Zell-Fusions-Vermittler. Seine physiologische RAAS-Gegenspieler-Funktion besteht darin, vorrangig Angiotensin II abzubauen und in das gegenregulatorisch wirksame, protektive Ang 1-7 zu überführen. Konkurrierend beeinflussen SARS-CoViren durch Bindung der RBD ihrer S1-Untereinheit die hydrolytische ACE2-Wirksamkeit. Dem gleichen Prinzip folgend, können isolierte Spikes bzw. nicht-neutralisierte Impfstoff-Spikes über eine Funktionsbeeinträchtigung von ACE2 und dadurch ausgelöster RAAS-Aktivierung zu spike-bedingten Störungen bzw. Impfstoff-Nebenwirkungen führen. Die Bildung pathologischer Syncytien nach Zell-Fusion kann nur unter Beteiligung von Zellen erfolgen, die den Rezeptor ACE2 tragen.

2. Angiotensin II

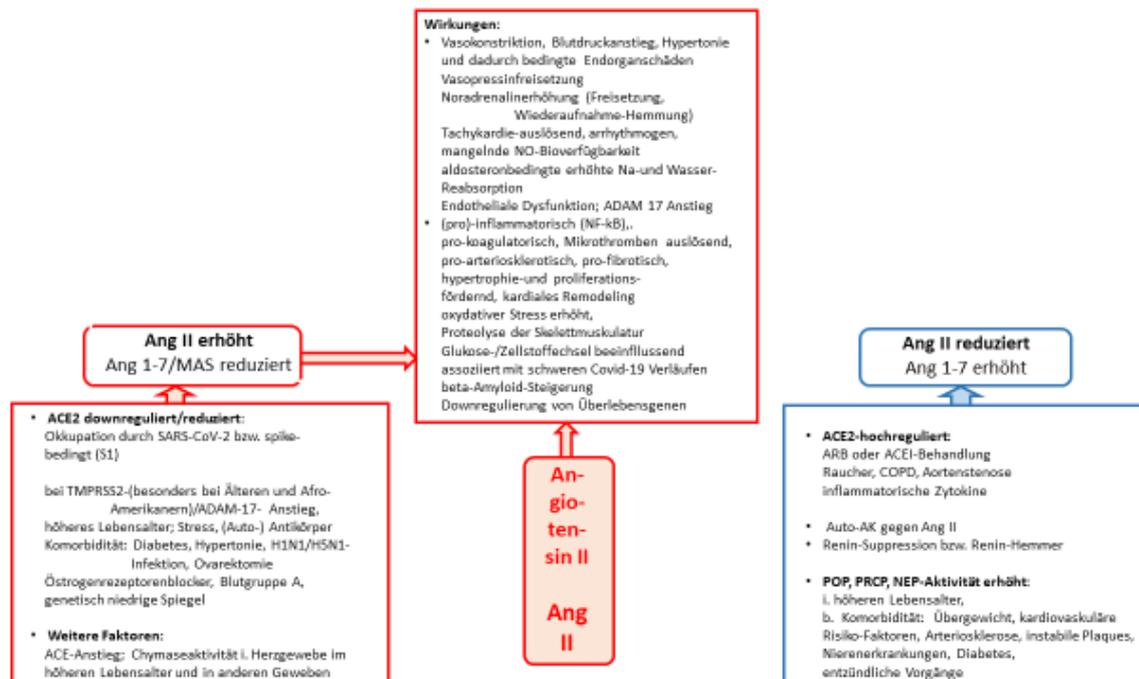
Das facettenreiche, multipotente Octapeptid Angiotensin II (Ang II) ist der unstrittige Haupteffektor im RAAS und in die primäre Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion sowie in die Reaktion auf nicht-neutralisierte Impfstoff-Spikes einbezogen. Ang II beeinflusst die Funktion nahezu aller Organe, einschließlich der des Herzens, der Niere, des Gefäßsystems und des Hirns (Mehta, 2007). Deshalb ist die Kenntnis von Ang II Wirkungen unabdingbare Voraussetzung für das Verständnis unerwünschter Reaktionen in Zusammenhang mit der spike-induzierenden mRNA-Applikation und möglicher Therapie-Ansätze.

Ang II wird vornehmlich im Gefäßendothel gebildet und kann unabhängig von seiner systemischen Verfügbarkeit auch lokal, bspw. im Gehirn, synthetisiert werden (Kaschina, 2003; Benigni 2010). Renin katalysiert die Umwandlung von Angiotensinogen in das biologisch schwach wirkende Ang I, welches durch das Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) in Ang II und nachfolgend in Ang III und IV überführt wird. Hohe Ang II-Konzentrationen werden mittels negativer Rückkoppelung über AT₁R und unter Mitwirkung von AT₂R durch Unterdrückung der Renin-Biosynthese begrenzt (Padia, 2013).

Ang I und II sind, wie bereits erwähnt, die physiologischen Liganden für das Enzym ACE2, welches diese in Ang 1-9 bzw. Ang 1-7 hydrolysiert. Zahlreiche experimentelle und klinische Befunde belegen einen inversen Zusammenhang zwischen ACE2-Aktivität und Ang II-Konzentrationen. Die Ang II-Konzentration wird prinzipiell durch die Balance zwischen ACE- und ACE2-Aktivität kontrolliert, alternativ zum Angiotensin-Conversions-Enzym in Herz-, Gefäß- und Nieren-Gewebe durch die von Mastzellen produzierte Chymase (Benigni, 2010). Fatal ist die Chymase-Wirksamkeit im Herzgewebe des höheren Lebensalters mit deutlich erhöhten Ang II-Konzentrationen, die nicht auf eine ACE-Hemmung reagieren (Ekholm, 2021). Dagegen zeigten Chymase-Hemmer in experimentellen Untersuchungen herzwegewebe-protektive Eigenschaften.

Die Entdeckung der lokalen, parakrin und autokrin arbeitenden, gewebespezifischen RAA-Systeme (bspw. Nierenparenchym, Immunsystem) liefert Erklärungsmöglichkeiten für eine lokale Modulation der Wirksamkeit des zirkulierenden RAAS und unabhängig davon für gewebespezifische Effekte nicht-hämodynamischen Charakters.

Abb. 2: Übersicht über Ang II-Wirkungen und Beeinflussung von Ang II



Vermittlung der Ang II-Wirkungen

Ang II-Wirkungen werden sowohl über AT_1 - als auch über AT_2 -Rezeptoren vermittelt (s. Abb. 1. und 3.), wobei AT_1R in die klassisch physiologischen, aber auch in pathophysiologisch schädliche, und AT_2R in die Vermittlung von Vasodilatation und weitere protektive Effekte einbezogen ist (Kaschina, 2003; Padia, 2013; Satou, 2018).

Eine hohe AT_1R -Expression liegt insbesondere in der glatten Gefäßmuskulatur vor. Von Bedeutung ist das Vorhandensein von AT_1R in Makrophagen, im Bronchialepithel, der Zona glomerulosa der Nebennieren, im Endometrium und in dopaminergen Hirnregionen.

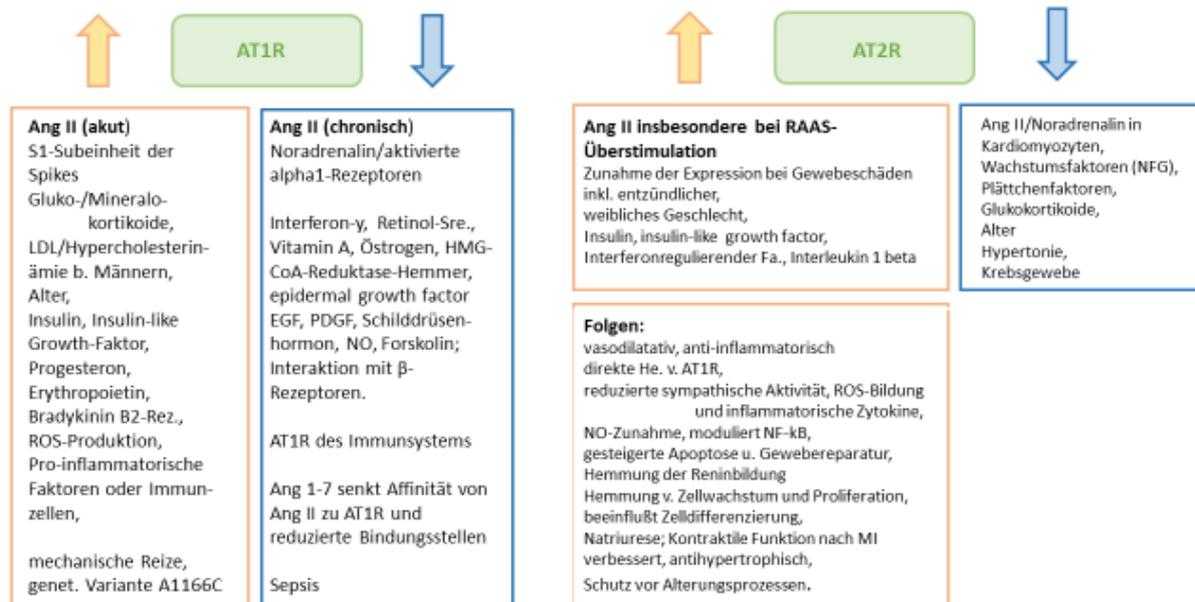
Bei Erwachsenen ist AT_1R in Zellen des Immunsystems (Makrophagen und T-Zellen) stärker exprimiert als AT_2R . In präklinischen Studien wurde bei AT_1R -Aktivierung eine Differenzierungshemmung dieser Zellen und Reduktion proinflammatorischer Folgen beobachtet, die ohne Hemmung hypertensive Nierenschäden forzieren. Man vermutet deshalb eine protektive Einflußnahme der AT_1 -Rezeptoren des Immunsystems auf pathogene renale und vaskuläre AT_1R -Wirkungen bei Hypertonie zur Begrenzung von Gewebeschäden (Crowley, 2017).

AT_1R ist wahrscheinlich auch in die Tumor-Angiogenese einbezogen, denn ein AT_1R -Antagonist konnte Tumorwachstum und Angiogenese verhindern (Pei, 2017).

Akut erhöhte Ang II-Konzentrationen steigern die AT_1R -Aktivierung; chronisch erhöhte Ang II-Konzentrationen regulieren jedoch die Aktivität des Rezeptors AT_1 herab (Mehta, 2007), der mannigfaltigen weiteren Einflüssen unterliegt (stimulatorisch/upregulierend: Gluko-/Mineralokortikoide, LDL, Hypercholesterinämie b. Männern, Insulin, Insulin-like Growth-Faktor, Progesteron, Erythropoietin Bradykinin B_2 -Rezeptor; hemmend/downregulierend: Interferon- γ , Retinol-Sre., Vitamin A, Östrogen, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, epidermal growth factor EGF, PDGF, Schilddrüsenhormon, NO, Forskolin; Interaktion mit β -Rezeptoren; verschiedene pathophysiologische Zustände, wie Sepsis (Mehta, 2007; Kaschina, 2003)). In die gleiche Richtung weist der Befund, daß der renale AT_1R invers mit der Aktivität des RAAS korreliert. Ang 1-7 senkte die Affinität von Ang II zu AT_1R und reduzierte Bindungsstellen

(Kaschina, 2003). Eine systemische AT₁R-Herunterregulierung mit Nicht-Ansprechen auf Ang II bei Sepsis könnte für schwere SARS-CoV2-Infektionen fatale Konsequenzen haben.

Abb. 3: Beeinflussung von AT₁R und AT₂R



Ang II-Signaltransduktion

Die Ang II-Signaltransduktion beginnt prinzipiell mit einer AT₁Rezeptor abhängigen G-Protein-Aktivierung unter Modulation durch Tyrosin-Kinasen und resultiert in intrazellulärer Kalziumfreisetzung bzw. -erhöhung, welche eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur auslöst; die Zunahme reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) durch Induktion der NADPH Oxydasen Nox 2 und 4 hat darüber hinaus entscheidenden Anteil an pathophysiologischen Ang II-Effekten (Santillo, 2015; Rentzsch, 2008). Zahlreiche redoxabhängige Prozesse werden durch Feinregulation von ROS und durch antioxidative Enzyme kontrolliert. Nox_s werden durch Wachstumsfaktoren, wie PDGFR, EGFR und cholinerge Rezeptoren aktiviert, ihre Expression wird durch Ang II gesteigert. Interessanterweise kann Nox-generiertes ROS andere ROS-produzierende Systeme anregen (Santillo, 2015) und somit das Ausmaß des oxidativen Stresses bei damit verbundenen Erkrankungen vervielfachen.

Nox_s sind in Kardiomyozyten und allen Zellen der Gefäßwand (Endothel, glatte Muskelzellen, Fibroblasten der Adventitia) exprimiert. Sie regulieren die Zelldifferenzierung, Proliferation, Migration, Angiogenese und den Gefäßtonus. Vaskuläre Nox_s (Nox 1, 2, 4 und 5) werden durch Ang II bei Verstärkung der adrenergen Vasokonstriktion und direkter Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur blutdrucksteigernd aktiv (Santillo, 2015). Außerdem konnte bereits vor Jahren demonstriert werden, daß Nox-abhängige ROS-Produktion durch einen sich selbstverstärkenden Effekt den AT₁Rezeptor aktiviert und Zellsignale potenziert (zit. b. Santillo, 2015). Mit der Hypertonie korreliert eine Nox2-Erhöhung bzw. eine Nox-Dysfunktion. Der Nox-vermittelte Anstieg der Superoxyd-Konzentration nach Ang II kann durch AT₁R-Antagonisten unterbunden werden, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Santillo, 2015).

Weitere, an Ang II-verursachten Organschäden beteiligte pathophysiologische Faktoren sind Verlust oder Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit, erhöhter oxydativer Stress, mitochondrale Dysfunktion, Stress des endoplasmatischen Retikulums, Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren, Freisetzung inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- α) durch Endothelzellen

und/oder andere Zellen, Expression von Adhäsionsmolekülen, Aktivierung von NF- κ B, Toll like Rezeptor 4 (TLR4) Crosstalk, verstärkte Freisetzung von Mikropartikeln/Exosomen und rezeptorvermittelte Umsetzung mechanischer Reize (Forrester, 2018). Mechanische oder biochemische Reize stehen dabei am Beginn pathophysiologischer Folgeaktionen; sie gelten als Auslöser für die Freisetzung vasodilatatorischer (Stickstoffmonoxid NO, Prostazyklin PGI₂) oder vasokonstriktiver Mediatoren (Endothelin) durch Endothelzellen (Schneider, 2014). Die NF- κ B-Aktivierung nimmt als Bindeglied zwischen erhöhten Ang II-Werten, bspw. bei einer SARS-CoV2 Infektion, und inflammatorischer Zellanlockung, erhöhten Zytokinen/Chemokinen sowie PDGF-B Expression eine Schlüsselfunktion ein (Okamoto, 2020). AT₁R unterliegt einem genetischen Polymorphismus, der mit einer erhöhten Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren, bspw. einer gesteigerten Empfindlichkeit auf vasokonstriktische Ang II-Effekte, in Verbindung gebracht wird. Beobachtet wurde die genetische Variation A1166C bei Hypertonie, Herzinfarkt/koronarer Herzkrankheit, Hyperlipidämie oder aortaler Gefäßerkrankung (Mehta, 2007).

Angiotensin II- vermittelte Vasokonstriktion

Die vasokonstriktive, blutdrucksteigernde Wirksamkeit ist die bekannteste physiologische Wirkung von Ang II mit pathophysiologischen Konsequenzen bei aktiviertem RAAS, Komorbidität und bei anhaltender Wirksamkeit. Die Ang II-Effektivität wird unter Mitwirkung zentraler AT₁-rezeptorreicher/Ang II generierender Regionen und Beeinflussung der zentralen sympathischen, katecholaminergen Aktivität realisiert und dient der Homöostase des Plasmavolumens. Eine rasche Druckantwort erfolgt über die Veränderung des peripheren Gefäßwiderstandes, während eine protrahierte Druck-Reaktion die erhöhte Natriumreabsorption unter Beteiligung von Aldosteron in der Niere und die eines erhöhten Sympathikotonus zur Grundlage hat. Aldosteron ist neben seiner plasmavolumen-expandierenden Effekte auch an Gefäßentzündungen, am oxydativen Stress, fibrotischen Aktivitäten, dem Remodeling und der endothelialen Dysfunktion beteiligt (Ekholm, 2021). In der Peripherie bewirkt Ang II eine verstärkte Noradrenalin-Freisetzung und hemmt gleichzeitig dessen Wiederaufnahme an Nervenendigungen, wodurch die Vasokonstriktion verstärkt wird und Herzfrequenz sowie Herzkraft steigen.

Ang II und Entzündungsprozesse

Eine Vielzahl von Befunden legt nahe, daß das RAAS/ACE2/Ang II-System grundlegend in Entzündungsprozesse und in Störungen des angeborenen wie auch erworbenen Immunsystems einbezogen ist (Hallaj, 2020).

Die RAAS-Signalkaskade interagiert auf mehreren Ebenen mit dem Immunsystem, sowohl systemisch wie auch gewebespezifisch. So besitzt Renin neben katalytischen Eigenschaften auch über seinen Rezeptor vermittelte, pro-inflammatorische Eigenschaften, die zu entzündlichen Reaktionen, bspw. im Gefäßgewebe oder der Mikroglia, führen können. Dagegen verbessert eine unbeeinträchtigte ACE2-Funktion, vermutlich durch Forcierung des Ang II-Abbaus und einer Ang 1-7 Zunahme, entzündliche Schädigungen in Niere und Gefäßsystem und begrenzt die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine (TNF-alpha, IL-6) durch Makrophagen. Ein interessanter Befund der letzten Jahre ist, daß der AT₁Rezeptor bei Erwachsenen in Zellen des Immunsystems stärker exprimiert vorliegt als AT₂R. Man vermutet eine modulatorische Einflußnahme der AT₁-Rezeptoren des Immunsystems auf pathogene renale und vaskuläre AT₁R-Wirkungen zur Begrenzung von Gewebeschäden bei Hypertonie. Unabhängig davon gilt es als erwiesen, daß der AT₂-Rezeptor den AT₁R-Effekten entgegen wirkt und somit über ein breites Spektrum anti-inflammatorischer Eigenschaften verfügt. Der Entwicklung von Ang 1-7 Analoga und spezifischen AT₂R-Agonisten wird ein therapeutisches Potential zugeschrieben (Crowley, 2017).

Erste Hinweise auf die Beteiligung des RAAS an Entzündungsreaktionen reichen bis in das Jahr 1978 zurück, als entdeckt wurde, daß Ang II über spezifische Bindungsstellen an menschlichen Leukozyten verfügt (Shimada, 1978) und daß das Ang II generierende Enzym ACE in Granulom-Gewebe verstärkt exprimiert vorliegt (Silverstein, 1979). Seit Jahrzehnten weiß man, daß Immunzellen (bspw. Makrophagen in Granulomen oder zirkulierende Leukozyten) Ang II generieren und freisetzen können (Weinstock, 1984a; Gomez 1993), daß AT₁Rezeptoren in T-Zellen, Makrophagen und in lymphatischen Organen vorhanden sind und daß deshalb Ang II direkt auf Immunzellen einwirken und proliferativ wirksam werden kann (Nataraj, 1999).

Als therapeutisch sinnvoll wurde bereits damals eine AT₁R-Hemmung mit anti-inflammatorischer und immunsuppressiver Wirksamkeit, bspw. bei immunologisch ausgelöster Myokarditis, zur Unterdrückung der pathogenen Ang II-Effekte betrachtet. Den günstigen Effekten auf die Gefäßmuskulatur und der Produktionshemmung inflammatorischer Mediatoren wurde eine wesentliche Rolle beigemessen (Nataraj, 1999).

Infiltrierende Leukozyten sind in der Lage, Komponenten des RAAS im Zielgewebe zu erzeugen und damit weitere Schäden zu initiieren. In Niere, Herz und Gefäßen löste Ang II eine Entzündungsreaktion aus, indem es die Expression von entzündungsfördernden Zytokinen/Chemokinen förderte, die für die Ansammlung immunkompetenter Zellen im Gewebe verantwortlich sind. Die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und von Adhäsionsfaktoren wurden erhöht. Cox-2-Aktivierung ist in die Vermittlung der endothelialen Dysfunktion einbezogen, die Aktivierung dendritischer Zellen in pro-inflammatorische Aktivitäten. Über eine Aktivierung von AT₁R wird eine TLR4-Expression vermittelt. Dagegen reduzierte eine AT₁R-Blockade oder ACE-Hemmung unabhängig von der Blutdrucksenkung entzündliche Prozesse und schützte Gewebe vor oxydativen Läsionen (Benigni, 2010, Crowley, 2017).

Die lokale Ang II-Bildung kann Entzündungsreaktionen durch Veränderung des Blutflusses, der Gefäßpermeabilität und von granulomatösen Reaktionen modifizieren (zit. b. Gomez, 1993).

Von erheblicher klinischer Relevanz dürfte sein, daß von aktivierten Endothelzellen freigesetzte Zytokine mikrozirkulatorische Läsionen mit pro-koagulatorischen Konsequenzen zur Folge haben können (Ekholm, 2021).

Die SARS-CoV-2-Infektion verursacht eine Imbalance im RAAS mit dem Resultat steigender Konzentrationen pro-inflammatorischer Moleküle und inflammatorischer Reaktionen bis hin zum Zytokin-Sturm. Das Vorhandensein von SARS-CoV-2-Spike-Protein in Epithelzellen förderte die IL-6-Trans-Signalisierung durch Aktivierung der AT₁-Achse, mit dem Ziel, die Koordination einer hyperinflammatorischen Reaktion einzuleiten (Patra, 2020).

Gestrebte Covid-19-Erkrankte oder mit spike-basierten Wirk-/Impfstoffen Geimpfte sind einer doppelten RAAS-Aktivierung ausgesetzt, nämlich stressbedingt durch erhöhten Sympathikotonus/Ang II-Konzentrationen und durch spike-bedingte Aktivierung des RAAS mit ansteigenden Ang II-Konzentrationen, die nicht nur akute hämodynamische Folgen auslösen, sondern darüber hinaus in einen Entzündungsprozeß bzw. in thrombo-embolische Konsequenzen münden können. Post mortem Berichte von Covid-19 Patienten wiesen tatsächlich schwere Gefäßschäden und alveoläre Mikrothromben nach (Ekholm, 2021).

Weitere Ang II-Effekte

Ang II kontrolliert das zelluläre Wachstum (Hypertrophie und Proliferation), Adhäsion, Migration, die intrazelluläre Matrix-Ablagerung und beeinflusst dadurch chronisch adaptive Vorgänge in Gefäßen und dem Herzmuskel, wie das sogenannte Remodeling, sowie die Gewebe-Reparation und Entwicklung von Arteriosklerose (Kaschina, 2003). Experimentell erwies sich die Beeinflussung der elektrischen Leitfähigkeit der Myozyten durch AT₁R-Aktivierung als relevant bezüglich der Auslösung einer ventrikulären Arrhythmie (Kaschina,

2003). Weitere Wirkungen, wie pro-fibrotische, Glukose-Stoffwechsel und Zellalterung beeinflussende oder die zur Proteolyse der Skelettmuskulatur führenden, ergänzen das pathophysiologische Spektrum erhöhter Ang II-Aktivität.

2017 wurde entdeckt, daß in Blasenkrebsgewebe eine signifikante Expression von AT₁R und MAS vorliegt und konnte somit frühere Befunde bestätigen (Pei, 2017).

ACE2/Ang1-7/MAS-Axis und AT₂R

Protektiv und anti-inflammatorisch wirken die bereits erwähnte anti-pathogene ACE2/Ang 1-7/MAS-Axis und die Aktivierung des AT₂Rezeptors. Die Expression von AT₂R ist bei Erwachsenen begrenzt, doch sie nimmt bei Gewebeschäden zu (Ekholm, 2021) und lag bei weiblichem Geschlecht besonders deutlich exprimiert vor (Padia, 2013). In Zellen des Immunsystems ist AT₂R nicht besonders hoch exprimiert (Crowley, 2017). Die Aktivierung des AT₂R (s. Abb. 3) beginnt mit der Ang II-Bindung (In bestimmten Geweben ist Ang III der bevorzugte Agonist). Als zweifelsfrei erwiesen gilt, daß die vasokonstriktorischen Ang II-/AT₁R-Effekte antagonisiert werden und sich eine AT₂R-vermittelte Vasodilatation in Widerstands- und Kapazitäts-Gefäßen bzw. eine Hypotension durchsetzt, die nicht nur akut nachweisbar ist, sondern auch länger anhält; eine Desensibilisierung ist nicht bekannt (Padia, 2013). Insbesondere kommt bei Überstimulierung von AT₁R/aktiviertem RAAS (z. Bsp. bei Kochsalzrestriktion oder Ang II Infusion) der protektive vasodilatatorische Effekt des AT₂R zur Geltung; zwischen AT₁R und AT₂R existiert eine inverse Beziehung (Kaschina, 2003; Inuzuka 2016; s. Abb.1). Unabhängig von einer Agonisten-Aktivierung kann AT₂R direkt eine Hemmung von AT₁R auslösen (Mehta, 2007).

Eine Aktivierung des AT₂Rezeptors reduziert die ROS-Bildung und die inflammatorische Zytokin-Aktivität, steigert die NO-Bildung, moduliert NF-κB, steigert Apoptose und Gewebereparationsmechanismen (auch neuronale), hemmt die Reninbildung, das Zellwachstum und Proliferation, beeinflusst die Zelldifferenzierung, reduziert die sympathische Aktivität, induziert eine Natriurese und nimmt an der Blutdruckregulierung teil, kann die kontraktile Funktion nach Myokardinfarkt verbessern und wirkt damit der Entwicklung einer kardialen Hypertrophie entgegen. Darüber hinaus ist ein gewisser Schutz vor Alterungsprozessen und damit in Verbindung stehenden chronischen Erkrankungen denkbar.

Unter pathologischen Bedingungen, wie bei Gewebe- und Gefäßschäden, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder Hirn-Ischämie/peripheren Nervenschäden wurde eine Aktivierung der AT₂R-Expression beschrieben. 2017 konnte erstmals festgestellt werden, daß AT₂R im entzündeten Synovialgewebe und in Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems von Patienten mit rheumatoider Arthritis markant exprimiert vorliegt, weniger deutlich bei Osteoarthritis. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang, daß die Überexpression einen anti-inflammatorischen Eindämmungsmechanismus der zellulären Reaktion auf Ang II darstellt (Terenzi, 2017).

Ang II und Noradrenalin bewirkten eine Downregulation von AT₂R in Kardiomyozyten, Wachstumsfaktoren und Glukokortikoide in verschiedenen anderen Zelltypen (Kaschina, 2003). In der glatten Gefäßmuskulatur von Hypertensiven wurde eine markante Senkung der AT₂R-Expression im Vergleich zu Normotensiven festgestellt, weshalb man schlußfolgerte, daß eine Einschränkung des AT₂R-Signaltransduktionsweges zur Hypertonie-Entwicklung beiträgt (Wen, 2019).

Im Blasenkrebsgewebe war AT₂R signifikant herunterreguliert; eine forcierte induzierte Überexpression löste eine Apoptose unter Beteiligung weiterer Faktoren (BCLA1, TNFSF10, DRs) aus und unterdrückte die Krebszellproliferation (Pei, 2017).

Ang 1-7 werden vasodilatatorische und anti-thrombotische Effekte (durch NO-Aktivierung) zugeschrieben, außerdem anti-fibrotische und anti-entzündliche Wirkungen (Ekholm, 2021). Seine Wirkungen werden über den Mas-Rezeptor vermittelt, der ähnlich wie der AT₂R, gewebebeprotective und regenerative Effekte bewirkt (Pei, 2017). Er mildert Fibrose,

Proliferation und Remodeling Prozesse ab; pro-inflammatorische Effekte werden z.T. verhindert (Hallaj, 2020). MAS-Verlust führte zu beeinträchtigter Herzfunktion und gesteigerter Fibrose (Forrester, 2018). ACE2-Verlust war mit kardialer Hypertrophie und Fibrose assoziiert, bei Diabetikern, nach Myokardinfarkt und steigenden Ang II-Spiegeln mit kardialem Remodeling und dessen Folgen bis hin zu lethalem Ausgang.

ACE2 und MAS ergänzen sich in ihrer Schutzwirksamkeit gegenüber Ang II vermittelten Folgen (Ni, 2020).

Neuere Untersuchungen wiesen zwei weitere Angiotensine nach, Ang III und IV. Ang IV/AT₄R scheint proinflammatorische Wirkungen zu verhindern, übt Kardioprotektion und zerebrovaskuläre Schutzwirkungen bei entzündlichen Erkrankungen aus und wirkt anti-apoptotisch (Hallaj, 2020).

3. Ausgewählte Spike-/Angiotensin II - assoziierte Gesundheitsstörungen

Die Folgen einer gesteigerten Ang II-Aktivität bzw. eines dysregulierten RAAS sind umfangreich und fundiert. Ihre Relevanz für die Verursachung zahlreicher extrapulmonaler Organschäden bei der Covid-19-Erkrankung (Gupta, 2020) ist anerkannt. Ang II spielt bei der Entwicklung schwerer Verlaufsformen von Covid-19 eine entscheidende Rolle (Okamoto 2020); zwischen hohen Ang II-Konzentrationen/ACE2-Mangel und Covid-19-Schwere ließ sich eine direkte Beziehung herstellen (Hallaj, 2020; Angeli, 2022). Andererseits wurden bei einem signifikanten Teil hospitalisierter Patienten (63%) Antikörper gegen Ang II festgestellt, die im Verlauf der Untersuchung jedoch nicht konsistent nachweisbar waren (Briquez, 2022). Für die Nebenwirkungen der spike-basierten Wirk-/Impfstoffe wurde diese Kausalität, von wenigen Ausnahmen abgesehen, bisher nicht in Betracht gezogen, obwohl sie mit einigen Abstrichen versehen (bspw. keine Virusreplikation, keine weiteren Viruspartikel außer dem Spike-Protein), auf dem gleichen Wirkmechanismus – spike-ausgelöste Downregulation von ACE2 und Aktivierung des RAAS - beruhen. Beispielfhaft werden nachfolgend einige Gesundheitsstörungen, von denen ein Bezug zur spike-basierten Auslösung mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, angesprochen.

Herz-Kreislauf-Schädigung

Der bedeutendste Effekt von Ang II ist unbestritten der blutdrucksteigernde, der sich akut als Blutdruckkrise, Tachykardie/Arrhythmie, akutes Linksherzversagen, ischämie-bedingte Herz- oder ZNS-Beschwerden, Herzinfarkt, plötzlicher (Herz-)Tod oder Schlaganfall (ischämisch oder haemorrhagisch) äußern kann. Eine Analyse der an die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) berichteten Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen spike-basierter Wirk-/Impfstoffe zeigte bereits innerhalb der ersten 5 Monate seit Beginn der Impfkampagne eine drastische Häufung (3-4 stellige Bereiche) dieser, z.T. lebensbedrohlichen, klassenspezifischen, spike-assoziierten Nebenwirkungen. Blutgerinnungsstörungen, Embolien, Thrombose-Fälle, Myokarditiden und Vaskulitiden ergänzten das Spektrum (Lehmann KJ, 2021). Die Bedeutung der akuten Herz-Kreislauf-Reaktionen wird dadurch unterstrichen, daß die durch sie verursachten Todesfälle mindestens ein Drittel aller mit dieser Impfung assoziierten Todesfälle ausmachten. Trotz hoher Plausibilität der dargelegten kausalen Zusammenhänge zwischen spike-ausgelöstem aktiviertem RAAS und akuten Herz-Kreislauf-Störungen wurde lediglich Myo-/Perikarditiden und Thrombosen unter Bezugnahme auf andere Auslösemechanismen eine impfstoffbezogene Signalwirkung durch die EMA zugesprochen, die kritiklos von allen nachgeordneten Behörden übernommen wurde. Für die Verursachung der global als „Myokarditiden“ deklarierten Herzschädigung wurde weder die spezielle Verteilung von ACE2 in den Perizyten der Kapillaren und kleinen Blutgefäße des Herzmuskelgewebes (Robinson, 2020), in Kardiomyozyten und Endothelien, noch ein präexistierend niedriger ACE2-Spiegel verknüpft mit hohen Ang II-Konzentrationen, wie im mehrfach belasteten höheren Lebensalter (erhöhte

Chymase- und TMPRSS2-Aktivität; s. Abb. 2), das direkte Spike-Schädigungspotential (Lei, 2021), eine genetisch fixierte niedrige ACE2-Aktivität oder eine durch Stress zusätzlich verschärfte Situation in Betracht gezogen. Gezielte Untersuchungen unterblieben. Selbst ein aufrüttelndes Alarmsignal – der plötzliche Herztod zweier Jugendlicher (Gill, 2022) – wurde trotz dezidierter Hinweise der Autoren auf die vermutete, zugrunde liegende, durch Katecholamine verursachte Stress-Kardiomyopathie (man könnte auch sagen: toxischer Ang II/NA-Sturm) nicht zur Klärung weiterer „Myokarditis“-Fälle herangezogen. In Deutschland gingen die offiziell mitgeteilten Verstorbenezahlen seit Beginn der Impfkampagne am 27./28.12.2020 bis zum 18.3.2021 keinesfalls zurück, sondern stiegen auf 44006 Verstorbene innerhalb der ersten 81 Tage gegenüber dem Vorwert von 30126 ohne Impfschutz Verstorbenen (bis zum 28.12.2020) an. Verglichen mit gemeldeten Impftodesfällen vergangener Jahre lagen die nach mRNA-Impfung eklatant darüber (Lehmann K, 24.3.2021).

Die akute, blutdrucksteigernde Wirksamkeit von Ang II besitzt auch einen therapeutischen Nutzen. So konnten 70% der Patienten mit septischem oder anderweitigem Schock davon profitieren. Bei ihnen wurde der Blutdruck erfolgreich angehoben (GIAPREZA von La Jolla Pharm. Comp.; ATHOS-3 Studie), in 8,6% der Fälle begleitet von Tachycardie und in 4,3% der Fälle von Ischämie.

Bei anhaltender Ang II-Wirksamkeit kann sich die Hypertonie manifestieren und zu weiteren Folgeschäden, wie vaskulären Ereignissen, Arteriosklerose oder fortschreitenden Endorgan-schädigungen beitragen. Der Hypertonie-Entwicklung geht in der Regel der Verlust der arteriellen Gefäß-Elastizität voraus (Forrester, 2018). Das adaptive Immunsystem und inflammatorische Reaktionen spielen zusammen mit Ang II und lokalen Renin-Angiotensin-Systemen eine Schlüsselfunktion bei der Entwicklung der Ang II beeinflussten Hypertonie. Ang II ausgelöste Immunprozesse, wie Steigerung der Anzahl inflammatorischer Monozyten, Zytokinproduktion oder die Stimulierung von Adhäsionsmolekülen, die zur lokalen Anreicherung von Immunzellen beitragen, bewirken Entzündungsprogression und forcieren die Hypertonie-Induktion. Andererseits können auch pro-inflammatorische Faktoren oder Immunzellen (T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Makrophagen) RAAS-Komponenten, wie den AT₁Rezeptor, exprimieren und die systemische wie die lokale Ang II-Bildung verstärken und damit die Einbeziehung von Ang II in die Pathogenese der Hypertonie manifestieren. Eine lokale ACE/ACE2-Imbalance kann zur RAAS-assoziierten Gewebeschädigung beitragen (Satou, 2018).

Zu den wesentlichsten Folgeschäden ist die unter dem Einfluß von Wachstumsfaktoren stehende, vaskuläre und kardiale Fibrose bzw. Hypertrophie bei Beteiligung angeborener Immunreaktionen und von Entzündungsmediatoren zu zählen. Ang II führt zusätzlich zur rezeptor-vermittelten intrazellulären Ca-Freisetzung und ROS-Bildung zu einer Jak2-Aktivierung, die proliferative und hypertrophische Veränderungen in der glatten Gefäßmuskulatur und kardialen Myozyten auslöst. Jak2 kann die ROS-Bildung verstärken und damit den oxydativen Stress erhöhen (Kirabo, 2010).

Die endotheliale Dysfunktion gilt dabei als unabhängiger, früher Indikator für die Entwicklung kardiovaskulärer Störungen. Kürzlich gelang es erstmals, einen signifikanten Zusammenhang zwischen Verschlechterung der Endothelfunktion (reduzierte Gefäß-Dilatation als meßbarer Parameter für das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion) und steigender Covid-19 Schwere, unabhängig von anderen Faktoren, außer vom Alter, festzustellen (Santoro, 2022). Damit könnte die Messung der endothelialen Dysfunktion zum Surrogat-Marker für anhaltende endotheliale Entzündungsreaktionen avancieren, die mit üblichen Laboruntersuchungen nicht zu diagnostizieren sind.

Fortschreitend kann sich auf der Basis von herzfunktionsschädigendem kardialem Remodeling eine Beeinträchtigung der Herzmuskel-Kontraktilität entwickeln, welche sich klinisch als Herzinsuffizienz, Tachy-/Arrhythmie oder myokardiale Durchblutungsstörung und Herzinfarkt

bemerkbar machen kann. Besonders gefährdet sind Diabetiker, bei denen erhöhte lokale Ang II Konzentrationen im Herz nachgewiesen wurden (Forrester, 2018).

Blutgerinnungsstörungen

Die seit Jahrzehnten bekannte Verknüpfung von Entzündungsprozessen und Hämostase, die beide RAAS-Einflüssen unterliegen, besitzt erhebliche klinische Bedeutung.

Im Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Ang II wird vor dem Risiko arterieller und venöser thrombotisch/thrombo-embolischer Ereignisse (12,9%) gewarnt, welches ungefähr das 2,6 fache des Risikos nach Placebo betrug. Thrombozytopenie wurde bei 9,8% der Patienten beobachtet (ca. 1,4 fache des Placebowertes). Zur Vermeidung bzw. Risikoreduktion wird eine Thrombo-Embolie-Prophylaxe empfohlen. (s. GIAPREZA Product information).

Thrombo-embolische Komplikationen wurden sowohl bei kritisch kranken Covid-19 Patienten, wie auch in Zusammenhang mit Impfungen berichtet. Innerhalb von knapp 5 Monaten (bis 12. Juni 2021) seit Beginn der Impfkampagne wurden nach Verimpfung von Comirnaty/Tozinameran 2778 Thrombosefälle, 1786 Fälle von Embolie/Mikroembolie (darunter 1639 Fälle von Lungenembolie), 90 Fälle mit zentraler Sinusvenenthrombose und 983 mal verstärkte Blutungen (darunter 165 Fälle von Immunthrombozytopenie) an die Europäische Arzneimittelagentur EMA berichtet. Die absoluten Zahlen in Zusammenhang mit Vaxzevria lagen höher (405 Fälle von Sinusvenenthrombose, 2495 Fälle von Lungenembolie und 366 Fälle von Immunthrombozytopenie). Qualitativ stimmten die Spektren jedoch überein, weshalb im Widerspruch zu anderen Erhebungen (Simpson, 2021) für Vaxzevria keine besondere Spezifik angenommen werden kann (Lehmann KJ, 2021); das Nebenwirkungsspektrum spike-basierter Wirk-/Impfstoffe weist Klassenspezifität auf.

Eine Ähnlichkeit mit der auto-immun heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT) wurde postuliert. Für Einzelfälle zutreffend, besitzt diese Hypothese angesichts der Beeinflussung wichtiger Blutgerinnungs-Faktoren durch erhöhte Ang II-Konzentrationen jedoch kein Alleinstellungsmerkmal. Mehrere Befunde wiesen nach, daß Ang II unter Beteiligung von IL-6 die Synthese des Gewebefaktors (Faktor III) stimuliert, der zusammen mit Proconvertin im subendothelialen Raum den extrinsischen Pfad der Blutgerinnung dominiert. Nach Einleitung des Gerinnungsprozesses und Wirksamwerden entzündungsbildender Moleküle bildeten Endothelzellen und Monozyten verstärkt den Gewebefaktor, insbesondere in Zytokin-aktivierten Endothel-Zellen. RAAS-Hemmer (ACEI, ARBs, Renin-Hemmer) hingegen regulierten die Synthese des Gewebefaktors herab bzw. reduzierten dessen Aktivität, prokoagulatorische Effekte eines aktivierten RAAS unterstützend und die Interaktion zwischen Endothelentzündung und Koagulation bestätigend.

Zirkulierendes Ang II steigerte die Thrombin-Bildung, das entscheidende Enzym der plasmatischen Blutgerinnung und bedeutsam für die Thrombozytenaktivierung. Dagegen hemmte eine ACEI-Behandlung die Thrombin-Bildung bei Hypertensiven und diese fand ihre klinische Relevanz in der Reduktion thrombo-embolischer Ereignisse nach ACEI-Behandlung bei Hochrisiko-Patienten unabhängig von der Blutdrucksenkung (Ekholm, 2021).

Über seinen Rezeptor stimulierte Ang II (und Ang IV) die Expression bzw. Produktion des fibrinolyse-hemmenden Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) in Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen, sensibilisierte Thrombozyten, begünstigte die Produktion von Superoxyd-Radikalen und induzierte die Expression von Gewebefaktoren; dagegen verbesserten AT₁R-Blocker (ARBs) fibrinolytische Parameter bei Patienten (Kaschina, 2003) und ACEI die fibrinolytische Balance (Ekholm, 2021).

Kürzlich gelang es nachzuweisen, daß Thrombozyten über ACE2 verfügen, so daß SARS-CoV-2 und Spikes über die Bindung an ihren Rezeptor direkt wirksam werden können und an der Thrombenbildung wie auch an Entzündungsreaktionen durch Freisetzung von Koagulations-

und Entzündungsfaktoren beteiligt sind. Thrombozyten-Aggregation und ATP-Freisetzung werden dosisabhängig gefördert (Zhang, 2020).

Bei Hypercholesterinämie wurde eine Up-Regulation von AT₁R in Thrombozyten beschrieben (Mehta, 2007), die bei Zusammentreffen mit einer SARS-CoV-2-Infektion oder Spike-Produktion nach Impfung klinisch relevant sein könnte.

2021 wurde die Zellfusion als Bindeglied zwischen SARS-CoV-2 spike-protein, Covid-19 Komplikationen oder/und Impfnebenwirkungen erkannt (Lazebnik, 2021), insbesondere als Trigger der Blut-Koagulations-Kaskade. Als Voraussetzungen hierfür werden diskutiert, daß Synzytien den Gewebefaktor TF exprimieren, daß Kontakt mit Blut gegeben ist, was bei Endothelzellen vorliegt und daß die Tenaseaktivität ausreicht, um die Gerinnungskaskade in Gang zu setzen. Virale Fusogene sind in der Lage, große Synzytien zu bilden, die zum Absterben neigen, bei ihrer Ablösung die thrombogene Basalmembran freilegen und auf diesem Weg die plättchenabhängige Blutgerinnung unterstützen. Die Synzytienbildung kann dabei zwischen infizierten, virusreplizierenden Zellen und gesunden Nachbarzellen ablaufen, aber auch durch extrazelluläre spike-tragende Vesikel, die gesunde Zellen brückenartig verbinden („Fusion von außen“). Damit wären Thrombosefälle in nicht-infiziertem Gewebe erklärlich.

Die spike/synzytien-ausgelöste Gerinnungskaskade vermittelt nicht nur die Blutgerinnung, sondern steht auch in Wechselwirkung mit Signalwegen, die Entzündungen, Fibrose und einige andere mit COVID-19 assoziierte Zustände regulieren (Lazebnik, 2021).

Trotz begründeter Hinweise auf ein generell erhöhtes thrombo-embolisches Risikopotential, welches spike-basierten mRNA Wirk-/Impfstoffen innewohnt, fehlt eine entsprechende Warnung bzw. Beschreibung in den Produktinformationen.

Störungen des Nervensystems

Störungen des Nervensystems zählen unter den organbezogenen systemischen mRNA-Impfstoffnebenwirkungen zu den häufigsten (ca. 16-20%) und waren, gemessen am tödlichen Ausgang, mindestens genauso gefährlich wie Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen (Lehmann KJ, 2022). Kopfschmerz dominierte (bis 6 stelliger Bereich), gefolgt in weitem Abstand von Schwindel (bis 5 stelliger Bereich), Paraesthesien/Sensibilitätsstörungen (bis 5 stelliger Bereich), Aufmerksamkeits- und Gleichgewichtsstörungen (bis 4 stelliger Bereich), Fazialisparese (bis 4 stelliger Bereich) und anderen Störungen. Vasospasmen, ausgelöst durch vasoaktive Substanzen wie Katecholamine oder Ang II, kommen als Verursacher stechender, blitzartiger Kopf-Schmerzen (analog zum reversiblen zerebralen Vasokonstriktions-Syndrom-RCVS) in Frage. In Zusammenhang mit SARS-CoV-2 Infektionen sowie spike-basierten Impfungen liegen erste Berichte vor, die eine vasokonstriktive Genese, ggf. mit ischämischen Folgereaktionen, unterstützen (Arandela, 2021; Finsterer, 2021). Die Auslösung von Schwindel/Gleichgewichtsstörungen kann ebenfalls auf einer Beeinträchtigung der Blutzufuhr zum empfindlichen Gleichgewichtsorgan beruhen, jedoch auch indirekte Folge von Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen sein. Eine verminderte Blut- und Sauerstoffzufuhr, wie auch eine direkte neuronale Störung durch S1-Spike-Proteine kann zu zentralen Leistungseinbußen führen, die weiterer Abklärung bedürfen. Für lästige und beeinträchtigende Mißempfindungen ist als Ursache eine durch ACE2-Downregulation provozierte, unzureichende Blutzufuhr (Vasokonstriktion, Vaskulitis) über kleinste nervenversorgende Blutgefäße gleichermaßen diskutabel. Auto-immunologische Prozesse (s. weiter hinten) kommen pathogenetisch ebenfalls in Betracht. Längerfristige Dysregulationen zentraler Leistungen sind auf Grund der geschilderten experimentellen Befunde naheliegend. Neben der Beteiligung einer Vasokonstriktion wird bezüglich der Auslösung neurologischer Symptome die Fusionierung von Neuronen bzw. die Fusionierung zw. Neuronen und Glia-Zellen diskutiert (Lazebnik, 2021). Damit ließen sich monatelang anhaltende, neuropathische Schmerzen erklären. Die Voraussetzung für zentralnervöse kognitive Störungen ist, daß Spikes im Hirn nachgewiesen wurden, was der Fall ist.

Das Gehirn verfügt über ein eigenes unabhängiges lokales RAAS. Es ist durch Einflußnahme auf den Flüssigkeitshaushalt und die Sympathikus-Aktivität maßgeblich an der Blutdruckregulation beteiligt; die Wasser-Retention wird durch die Freisetzung von Vasopressin nach Ang II-Stimulation verstärkt.

Die Gefäßverteilung im Hirnparenchym und den Hirnhäuten unterliegt anatomischen Besonderheiten, ebenso wie die Kontraktionsregulation der glatten Muskulatur der parenchymalen Arteriolen im Vergleich zu den Gefäßen der Hirnhäute. Tierexperimentell konnte ermittelt werden, daß die initiale Reaktion auf Druckerhöhung in parenchymalen Arteriolen agonist-unabhängig (ACE-Aktivität), aber AT₁R vermittelt war und erhalten blieb, auch wenn AT₁R blockiert wurde. Die Expression von AT₁R in parenchymalen Arteriolen erwies sich als wesentlich geringer als in Gefäßen der Hirnhäute; ihre Ang II-Empfindlichkeit bezüglich Vasokonstriktion war deutlich geringer. Es wurde vermutet, daß deshalb die Wahrscheinlichkeit einer fokalen Ischämie im Zusammenhang mit einem Stress-verbundenen Ang II-Anstieg reduziert ist (Yamasaki, 2020).

Beschrieben wurde u.a. eine neuronale, AT₁R vermittelte ACE2-Downregulation bei gleichzeitiger ADAM17-Upregulation (Forrester, 2018), die eine überaus bedeutsame Erklärung für die Auslösung von Herz-Kreislauf-Reaktionen durch die Covid-19 Erkrankung, wie auch für unerwünschte Nebenwirkungen spike-basierter Impfstoffe liefern könnte, sofern sich diese Befunde klinisch erhärten lassen.

In diesem Zusammenhang ist auch die Rolle, die das zentralen RAAS bei der Entwicklung kognitiver Dysfunktionen, von Demenz und Alzheimer spielt, mit Aufmerksamkeit zur Kenntnis zu nehmen. So fand man eine erhöhte neuronale und perivaskuläre Aktivität von ACE und Ang II in Gefäßen des parietalen und frontalen Kortex von Alzheimer-Patienten (Benigni, 2010); chronische Ang II-Aktivität senkte kognitive Funktionen, reduzierte die synaptische Plastizität und förderte Neuro-Inflammation im Tierexperiment. Von Ang II(3-8; Fragment von Ang II) wurde bekannt, daß über seinen AT₄-Rezeptor kognitive, motorische und sensorische Funktionen beeinflussbar sind (de Gasparo, 2000). Der Befund einer AT₁R ausgelösten Nox2-abhängigen ROS-Produktion in perivaskulären Makrophagen, die zu kognitiver Dysfunktion führte, erscheint erwähnenswert (Forrester, 2018).

Die Ansammlung von β -Amyloid ließ sich durch Ang II steigern, die Plaque-Bildung durch AT₁R-Entfernung im Tierexperiment unterbinden (Forrester, 2018). Somit kann, unabhängig von einer Blutdruckbeeinflussung, von einer neuroprotektiven Wirksamkeit gehemmter AT₁-Rezeptoren ausgegangen werden. Bluthirnschrankengängige ACE-Hemmer waren in der Lage, kognitive Defizite bei Älteren zu bessern und zwar ebenfalls unabhängig von der Blutdrucksenkung, möglicherweise wegen ihrer anti-inflammatorischen Effekte. Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARBs) scheinen in frühen Alzheimer-Stadien therapeutisch wirksam zu sein. Sie verfügen offensichtlich über präventive anti-neuroinflammatorische Effekte und schützen vor ischämie-induzierten Folgen, wie einem ischämischen Schlaganfall. Darüber hinaus existieren Hinweise auf neuroprotektive Effekte bei Parkinson (Benigni, 2010; Forrester, 2018). Ang 1-7 hat sich ebenfalls als neuroprotektiv erwiesen (verbesserte endothelabhängige Relaxation, Reduktion der Infarktgröße und der neurologischen Ausfälle, anti-entzündlich; Jiang, 2014).

Muskuläre Störungen

Die quergestreifte Muskulatur verfügt über das Spike-Rezeptorenzym ACE2 (Han, 2020) zusätzlich zum endothelialen Gefäß-ACE2, so daß eine direkte Beeinflussung durch Spikes nicht überrascht. Muskuläre Störungen gehören deshalb zu den häufigen Folgeschäden einer Covid-19 Erkrankung wie auch zum Nebenwirkungsspektrum einer spike-basierten Impfung (Häufigkeit von Myalgie im 6 stelligen Bereich, Lehmann KJ, 2022).

Ang II/AT₁R ist außerdem der wesentlichste Akteur in der Signalkette, die die Entwicklung von Muskelatrophie vermittelt. Ang II induziert einen intrazellulären Proteinabbau und

selektiven Myosin-Verlust durch gesteigerte Expression der Proteasom-Proteolyse. Es wird vermutet, daß sich die katabolen Ang II-Effekte während kachektischer Zustände und durch Mangelerkrankung verstärken (Sanders, 2005). Ang II kann auf diese Weise zur Proteolyse der Skelettmuskulatur führen und die Proliferation der für Muskelzellreparatur wichtigen Satellitenzellen hemmen. Diese Befunde liefern eine hinreichende Begründung für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Muskelatrophie und Rhabdomyolyse nach spike-basierter mRNA-Impfung (Häufigkeit jeweils im 2-3 stelligen Bereich; Lehmann KJ, 2022). Auto-Immunprozesse sind als Verursachung ebenfalls in Betracht zu ziehen (s. nächster Abschnitt). Gegenteilige, muskelregenerierende Effekte besitzt eine AT₂R-Stimulation.

Auto-Immunologische Störungen

Eine lange Zeit wenig berücksichtigte Wirksamkeit betrifft die Beteiligung des RAAS, exakter von Ang II und ACE2, an der Auslösung auto-/immunologischer Reaktionen. ACE2 bewirkt, daß sowohl Spikes als auch SARS-CoViren diese Reaktionen gleichermaßen beeinflussen können. Bereits 2009 zeigte sich, daß eine Ang II-Aktivitäts-Hemmung (ACEI, ARBs, Renin-Hemmer) zur signifikanten Besserung bzw. Verhinderung einer experimentell ausgelösten Autoimmun-Enzephalomyelitis (MOG-EAE) führte (Stegbauer, 2009). Über die Modulation von T-Zell-Funktionen (Th1/Th17, CD4-T) ist Ang II/AT₁R an Auto-Immun-Prozessen, wie Multipler Sklerose, Autoimmun-Uveitis oder -Enzephalomyelitis und -Myokarditis, beteiligt. Neben Mikroglia-Aktivierung und zytotoxischer T-Zellinfiltration, wurde eine überstimulierte Immun-Reaktion und extensive Neuroinflammation im Autopsiegewebe von neurologisch Covid-19 Erkrankten gefunden (van Eijk, 2021). ACEI/ARBs hingegen hemmten die antigenspezifische T-Zell-Aktivierung, unterdrückten die Zytokin-Freisetzung durch Th1 und Th17 und induzierten regulatorische T-Zellen (Treg; Benigni 2010).

Seit 2021 beobachtete man wiederholt das Auftreten entzündlicher rheumatischer Erkrankungen (z. Bsp. rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica PMR, Riesenzell-Arteriitis, reaktive Arthritis, Lupus, Sjögren Syndrom) im Gefolge einer Covid-19-Erkrankung. Für diese wurde eine auto-immunologische Pathogenese angenommen (Pond 2021; Hsu, 2021; Metyas, 2022). Obwohl zwischen Covid-19 assoziierter endothelialer Entzündungsreaktion und einer systemischen Vaskulitis oder PMR (Monti, 2021) Ähnlichkeiten bestehen, wurde die an Entzündungsreaktionen ursächlich beteiligte Dysregulation des RAAS bisher ignoriert.

Das Gleiche gilt für die nach Impfung beobachteten rheumatischen Beschwerden, über die mehrfach berichtet wurde. Innerhalb weniger Tage bis zu 14 Tagen nach Impfung wurden typische Polymyalgia rheumatica-Fälle (neu aufgetreten oder wieder aufgetreten) beschrieben (Manzo, 2021; Ahmad, 2022; Ottaviani, 2022; Trotto, 2022; Yokote, 2022), ohne die Involvement einer gestörten RAAS/Ang II-Homöostase in Betracht zu ziehen.

Sehr früh nach Beginn der Covid-19-Impfkampagne (Dezember 2020 bis Februar 2021) fiel bereits auf, daß immunvermittelte Erkrankungen (IMD), insbesondere auto-immun-rheumatischer Art (21 von 27 Fällen) in Zusammenhang mit der 1. oder 2. Impfstoff-Dosis (Beginn nach ca. 4 Tagen im Median) auftraten (Watad, 2021). 6 Betroffene litten entweder an Myasthenia gravis (n=2), MS (n=1), Neurosarkoidose (n=1) oder an Perikarditis (n=2). Bei einigen Fällen ließ sich ein Zusammenhang mit der Impfung nicht von der Hand weisen. Für die meisten der beobachteten entzündlichen Reaktionen, wurde vermutet, daß unspezifische Effekte der Impfstoffadjuvantien ursächlich beteiligt waren. Bei einigen, mit Hauterscheinungen assoziierten, vaskulitischen Beschwerden wurde eine TLR-7/9 ausgelöste Hochregulierung von Interferon-stimulierten Genen (ISGs) diskutiert.

Unter 27 hospitalisierten Patienten, die innerhalb von 3 Wochen, meist bereits nach der ersten Covid-19-Impfstoff-Dosis an einer IMD erkrankten, befanden sich Fälle von PMR und Riesenzellarteriitis (n=16), nekrotisierender Myositis, akuter Rhabdomyolyse, systemischer Vaskulitis, immunthrombozytopenischer Purpura, rheumatoider Arthritis, Anti-Synthetase-Syndrom oder Stills-Erkrankung. IMDs traten prinzipiell unabhängig vom Impfstoff-Typ auf,

doch wurde vermutet, daß die Adjuvans-Eigenschaften von mRNA-Impfstoffen häufiger zu Th17-Entzündungsreaktionen und Auswirkungen auf das Immunsystem führen könnten. Auch eine genetische Prädisposition wurde als Risikofaktor für das Auftreten einer IMD angeführt. Auf Grund fehlender oder nur geringer Reaktionen auf eine erneute Impfung (n=11), z. T. während Behandlung der IMD, und trotz auffälliger Häufung seltener und schwerer Erkrankungen, wie Riesenzell-Arteriitis oder Rhabdomyolyse, lehnten die Untersucher eine ursächliche Beziehung zwischen Impfung und IMD ab, empfahlen jedoch eine Anpassung der Impfpolitik bei sich abschwächender Covid-19-Erkrankung (Liozon, 2022).

Ein breitgefächertes Spektrum auto-immunologisch verursachter, neurologischer Erkrankungen (neu-aufgetretene Fälle: VITT mit CVST n=3; ZNS-demyelinisierende Erkrankungen n= 12; entzündliche periphere Neuropathien n= 4; Myositis n=2; Enzephalitis n=1; Riesenzell-Arteriitis n=1; neuer Schub einer bereits vorhandenen Erkrankung: MS n=2; Myositis n=1; Myasthenie n=1), das 1-4 Wochen nach Covid-19 Impfungen zu beobachten war, machte eine stationär Behandlung der Betroffenen notwendig (Kaulen, 2022). Die Symptomatik war zum Teil bereits als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion aufgefallen und bekannt. Die Ursache für das gleichzeitige Vorliegen schmerzhafter Gelenke und Hauteffloreszenzen nach Covid-19-Impfung erwies sich, bioptisch gesichert, als Vaskulitis kleiner Kapillaren mit IgA-Ablagerungen (Badier, 2021). Die Autoren empfahlen, spike-basierte Covid-19-Impfungen in die Verursacherliste einer IgAV aufzunehmen. Kommentatoren (Hocevar, 2022) bekräftigten dieses Vorgehen und wiesen auf weitere systemische Vaskulitisfälle in Zusammenhang mit der Covid-19 Impfung hin, die auch größere Gefäße betrafen. Zusätzlich wurde über eine beachtliche Anzahl von auto-immun/-inflammatorischen Fällen (n=19) berichtet, unter denen sich mehrere Polymyalgia rheumatica Fälle (n=5) befanden. Der pathogenetische Mechanismus, der zur Vaskulitis und anderen systemischen Auto-immun-Phänomenen führt, bedarf, gemäß Autoren, weiterer Abklärung.

Regulatorische T-Zellen (Tregs) verhindern die Aktivierung des Immunsystems und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, im Fall einer RAAS-Aktivierung die Ang II-induzierte Hypertonie, endotheliale Dysfunktion, Vaskulitis und ROS-Produktion.

Die naheliegende Spike (S1)-/ACE2-Interaktion wurden bezüglich der Verursachung weder angesprochen, noch abgeklärt.

Vaskuläre Störungen

Das gemeinsame Charakteristikum zahlreicher spike-ausgelöster Symptome sind zweifellos makro-und mikrovaskuläre Störungen mit entsprechenden Folgen. Am Beginn steht die Spike/ACE2-Interaktion im Gefäßsystem mit nachfolgender Dysregulation des RAAS, die zu Vasokonstriktion (s. auch unter 2.: Ang II vermittelte Vasokonstriktion) und/oder Vaskulitis bzw. Vaskulopathie führen kann.

Wie bereits mehrfach angeführt, begünstigt endogenes Ang II pro-inflammatorische Reaktionen in seinen Zielorganen (s. auch unter 2.: Ang II und Entzündungsprozesse), insbesondere in der Gefäßwand. Ang II ist maßgeblich am Prozeß der Entwicklung einer schweren Vaskulopathie beteiligt (Muller, 2000). Diskutiert wird ein selbst-erhaltender positiver Feed-back-Mechanismus zwischen Upregulation des Ang II-Blutgefäßtonus und Vaskulitis (Brasier, 2002). Dabei spielen mononukleare Zellen, wie T-Zellen, Monozyten und Makrophagen, eine wichtige Rolle. Dendritische Zellen des Immunsystems wurden durch Ang II aktiviert, T-Zellen proliferierten in Reaktion auf Ang II.

Immunzellen und pro-inflammatorische Zytokine sind als Bestandteil der Ang II-Signaltransduktionsmechanismen an der Ausprägung von Vasokonstriktion und ROS-Produktion, endothelialer Dysfunktion, Hypertonie, arterieller Wandsteifigkeit/Arteriosklerose, Aneurismenentwicklung, Alterungsprozessen, kardialer Hypertrophie und Fibrose sowie renaler Fibrose und an der Funktion des Mikrobioms beteiligt. Die Aktivierung des ein Netzwerk von Chemokinen kontrollierenden zytoplasmatischen Transkriptionsfaktors NF- κ B vervielfacht die Effekte von Ang II; die Hemmung von NF- κ B blockierte einen Teil davon (IL-

6, Adhäsionsmoleküle, Chemokine), beugt inflammatorischen Veränderungen vor und bessert Herz- und Nierenschäden in einem Modell mit hohen Ang II-Werten (Muller, 2000). NF-κB ist durch Lipidoxidation, IL-1, TNF und Infektionsverursacher induzierbar. Seine Rolle bei der Auslösung der inflammatorischen vaskulären Zytokin-Kaskade hin zur atherosklerotischen Progression manifestiert sich damit (Brasier, 2002).

Seit geraumer Zeit wird eine Vaskulitis als unabhängiger Risiko-Faktor für die Entwicklung von Arteriosklerose betrachtet. Die bekannten pro-inflammatorischen und pro-atherogenen Ang II-Wirkungen wirken unter Einbeziehung der Produktion von ROS mit nachfolgender NO-Inaktivierung, der Produktion von Zytokinen (IL-6) und von Adhäsions-Molekülen, modulierend und verstärkend. Zwischen Hyperlipidämie und Ang II ergab sich ein Synergismus. Auf die Bedeutung des zytoplasmatischen Transkriptionsfaktors NF-κB wurde bereits im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Vaskulitis hingewiesen.

Dagegen konnten vasoprotektive, anti-atherogene Wirkungen experimentell, z.T. auch klinisch, von ACE-Hemmern wie auch von AT₁R-Blockern nachgewiesen werden (Brasier, 2002).

Renale Störungen

Ang II beeinflusst bekanntermaßen die über ein komplettes lokales RAAS verfügenden Nieren in fundamentaler Art und Weise; es übt pro-inflammatorische Effekte nach Chemokin-Expression durch einen NF-κB-abhängigen Mechanismus aus (Wolf, 2006), reduziert den renalen Blutfluß, stimuliert die Wasser- und Salz-Reabsorption und die Aldosteron-Sekretion und trägt maßgeblich zur Progression der diabetischen Nephropathie bei. Ang II induzierte renale Entzündung und Fibrose führen in signifikanter Art und Weise zu chronischem Nierenversagen (Forrester, 2018). Eine dysregulierte Immunreaktion ist an pathologischen tubulären, glomerulären und vaskulären Störungen beteiligt; ACE2 liegt besonders im proximalen Tubulus und glomerulären Endothelzellen exprimiert vor (van Eijk, 2021).

Gegenläufige Effekte bewirken der AT₂Rezeptor und die ACE2/Ang(1-7)/MAS-Achse (Padia, 2013; Bader, 2020). Der AT₂Rezeptor, der in vaskulären und tubulären Elementen exprimiert ist, vermittelt eine Natriurese, die durch Dopamin-like-Rezeptoren unterstützt wird. Er schützt vor ischämisch-inflammatorischer Gewebeerstörung (Padia, 2013).

Die erhöhte AT₁R-Expression auf Immunzellen scheint direkten pathogenen renalen AT₁R-Wirkungen entgegen zu wirken (Crowley, 2017).

Weitere Konsequenzen einer anhaltend hohen RAAS-Aktivität

Weißes und braunes Fettgewebe, welches für die Entwicklung von Hypertonie und Übergewicht sowie für die Energie-Homöostase wie auch für metabolische Störungen Bedeutung besitzt, exprimiert ebenfalls die wesentlichsten RAAS-Komponenten. Ang II moduliert die Wirkung von Insulin und den Glukosemetabolismus, beeinflusst die Hypertrophie der Adipozyten und die Adipogenese und bewirkt eine inflammatorische Reaktion im Fettgewebe. Adipozyten steigern die Fettmasse und regulieren systemisch zirkulierende Angiotensin-Konzentrationen (Brasier, 2002).

Die Gegenspieler - ACE2 und Ang 1-7 - üben günstige Effekte bei Diabetes und diabetischer Nephropathie aus: Ang 1-7 löste hypoglykämische Effekte aus, steigerte die Insulinsensitivität und Glukoseaufnahme, reduzierte das Risiko von renaler Fibrose, oxydativen Stresses und von Entzündung. Eine gesteigerte ACE2-Funktion verbesserte Albuminurie, verhinderte glomeruläre Proliferation und, ebenso wie Ang 1-7, Fibrose und oxydativen Stress. Dagegen verschärfte ein ACE2-Mangel die beeinträchtigte Glukosetoleranz und die Insulin-Sensitivität sowie diabetische Nierenstörungen; eine ACE2-Hemmung verschlechterte glomeruläre Störungen im Tierexperiment (Jiang, 2014).

Seit mehr als 10 Jahren ist ein inverser Zusammenhang zwischen Erreichen hohen Lebensalters und der Aktivität des RAAS bekannt (Forrester, 2018). Experimentell konnte belegt werden,

daß die Zellalterung nach Ang II Exposition schneller fortschritt (Yi, 2022). Eine erhöhte Ang II-/AT₁R-Aktivität stimuliert, unter Einbeziehung von Nox-Induktion/ROS-Produktion, inflammatorischer Aktivitätszunahme, mitochondrialer Dysfunktion und anderen Faktoren frühzeitiges Altern von glatter Gefäßmuskulatur, verursacht DNA-Zerstörungen und beeinflusst die Telomere in ungünstiger Art und Weise. Der ROS-Produktion mit oxydativen Folgeschäden, wie an den Gefäßen, wird eine zentrale Bedeutung für Alterungsprozesse zugeschrieben. Dagegen schwächten RAAS blockierende Arzneimittel oder Antioxydantien die Ang II ausgelösten Organschäden und die zelluläre Alterung ab (Yi, 2022). Überlebensgene (Npmpt, Sirt3) wurden durch Ang II downreguliert; Candesartan beugte diesem Effekt vor. ACE-Hemmer und ARBs milderten altersassoziierte Veränderungen im Tierexperiment oder machten sie rückgängig vermutlich durch Abschwächung oxydativen Stresses oder/und durch Verhinderung des Abfalls der mitochondrialen Energie-Produktion (Benigni, 2010). Während die Aktivierung von AT₁R Alterungsvorgänge unterstützt, beugt die Stimulation von AT₂R der Ang II-induzierten Alterung vor (Yi, 2022).

Für einige chronisch sich entwickelnde Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen, manifeste Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myokardischämie, Arteriosklerose, Typ 2 Diabetes, diabetische Nephropathie, Störungen/Erkrankungen der Reproduktionsorgane, Auto-Immunerkrankungen oder degenerative Hirn-Veränderungen (Alzheimer, Parkinson), deren Ausprägung erst nach Ablauf mehrerer Jahre deutlich erkennbar sein wird, existieren Hinweise auf gesteigerte Ang II- bzw. RAAS-Aktivitäten. Bei ersten Anzeichen sollten Ang II-/RAAS-steigernde Einflüsse reduziert, am besten unterlassen werden.

4. Konsequenzen

Die Funktionsbeeinträchtigung des protektiven ACE2-Enzyms, eines wichtigen, counter-regulatorisch wirkenden Stellgliedes des für die Volumen-Homöostase und Herz-Kreislauf-Regulation des Organismus bedeutsamen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), hat sich als essentieller Wirkaspekt von SARS-CoViren/Impfstoff-Spikes erwiesen. Die erdrückende Fülle an Erkenntnissen über die Konsequenzen eines aktivierten RAAS mit erhöhten, in der Regel pathophysiologisch schädlichen Angiotensin II-Konzentrationen -Folge der ACE2-Downregulation- kann deshalb für die Betrachtung spike-assoziiertes Nebenwirkungen nicht ausgeblendet werden.

Die RAAS-Aktivierung beschränkt sich nicht nur auf akute und Langzeit-Schäden am Herz-Kreislauf-System (Herz und Gefäße), sondern bezieht weitere lebenswichtige Organe ein, wie die Nieren, das Nervensystem, das gastrointestinale oder das muskulo-skeletale System und ist beteiligt an der Auslösung von Blutgerinnungsstörungen, an inflammatorischen sowie auto-/immunologischen Reaktionen, an Gewebe-Fibrose und -Proliferation, an metabolischen Störungen oder der Entwicklung von Arteriosklerose. Der von einem aktivierten RAAS ausgelöste Schaden äußert sich häufig zunächst an den Blutgefäßen (Gefäßkonstriktion, Vaskulitis, endotheliale Dysfunktion, Vaskulopathie, Gerinnungsstörungen, Arteriosklerose); ihr Versorgungsgebiet wird in Mitleidenschaft gezogen.

Ohne Zweifel ist eine pathologische Hyperaktivität des reaktionsbereiten RAAS unerwünscht und eine Schadensvermeidung kann nur durch konsequente Unterlassung jeglicher ungünstiger Einflußnahme gelingen. Spike-basierte Wirk-/Impfstoffe unterstützen jedoch wegen ihres Wirkmechanismus die RAAS-Aktivierung, weshalb sie als invasive Präventiv-Maßnahme für bislang Gesunde ungeeignet sind. Die Mißachtung dieses Prinzips und die Unterlassung adäquater Aufklärung löste ein für Impfstoffe bisher nie dagewesenes Emporschnellen ungewohnter, z.T. lebensbedrohlicher Nebenwirkungen aus.

Natürlich ist es keinesfalls so, daß jede spike-basierte Impfung zwangsläufig mit dem Auftreten von Nebenwirkungen verknüpft ist, genauso wenig wie nicht jeder SARS-CoV-2 Kontakt zum Ausbruch von Covid-19 führt.

Zur Schadensbegrenzung oder -behebung der von spike-basierten Nebenwirkungen Betroffenen ist auf Grund der hohen Komplexität des RAAS eine diffizile Diagnostik notwendig. Auszuschließen sind zunächst Reaktionen auf Hilfsstoffe, Stabilisatoren, Lösungsvermittler und/oder andere Beimengungen des Fertigarzneimittels. Bei spike-relevanter Symptomatik sollte eine eingehende Herzkreislauf-Diagnostik einschließlich des Testens auf endotheliale Dysfunktion und auf regionale Konsequenzen einer möglichen Vasokonstriktion, eines ischämischen oder zytotoxischen Gewebes Schadens, einer Untersuchung des Gerinnungsstatus und des Immun-Systems wie auch des regionalen Vorhandenseins von Impfstoff-Spikes und generell von Markern des RAAS (Ang I/II, AT₁R, AT₂R, Adrenalin/Noradrenalin, Ang 1-7, MAS, ACE, ACE2, Chymase, Renin, Aldosteron, Antikörper - systemisch und ggf. lokal, ggf. auf Zellen des Immunsystems und Thrombozyten) erfolgen. Dieses diagnostische Spektrum sollte auch bei der Abklärung von Todesfällen in Zusammenhang mit der Impfung Berücksichtigung finden.

Bei der Abklärung bzw. Interpretation der Ergebnisse können folgende Aspekte hilfreich sein:

- gegenregulatorische oder konkurrierende Mechanismen:
Bindung von Spike S1-Untereinheit in Konkurrenz zu den physiologischen Liganden Ang I/II am ACE2-Enzym;
Ang II aktiviert sowohl AT₁R als auch AT₂R;
AT₁R wirkt AT₂R entgegen; AT₂R kann direkt AT₁R hemmen;
hohe Ang II-Konzentrationen werden durch Renin-Suppression begrenzt; AK gegen Ang II;
ACE2 wirkt gegenregulatorisch auf ein aktiviertes RAAS; Ang 1-7 Effekte sind denen von Ang II entgegen gerichtet, Ang 1-7 senkt Affinität von Ang II zu AT₁R;
ACE2/Ang1-7/AT₂R/MAS-Achse ist Ang II/NA/AT₁R-Achse entgegen gerichtet;;
lokale Modulation systemischer RAAS-Wirkungen;
AT₁R auf Immunzellen verfügt über protektive Eigenschaften bezüglich pathogener renaler AT₁R verursachter Schäden;
downreguliertes ACE2 verringert Virusinfektiosität, erhöht jedoch Nebenwirkungsauslösung;
regulatorische T-Zellen verhindern die Immunsystem-Aktivierung;
- sich verstärkende Mechanismen im RAAS:
Ang II löst NA-Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung aus; Bildung von Ang 1-7 durch ACE2 und durch PRCP, POP, NEP; gleichzeitige Blockade von membranständigem und löslichem ACE2 durch SARS-CoV-2; ACE2 und MAS ergänzen sich in Schutzfunktion gegenüber Ang II; positiver Feedback-Mechanismus zwischen Up-regulation des Ang II Gefäßtonus und Vaskulitis; Nox-generiertes ROS aktiviert AT₁R, regt andere ROS-produzierende Systeme an und vervielfacht oxydativen Stress; pro-inflammatorische Faktoren oder Immunzellen können RAAS-Komponenten oder/und lokale Ang II-Bildung verstärken.
- Berücksichtigung von Mehrfachfunktionen
Spike S1 Untereinheit (RBD) ist Antigen, Wirkstoff und Fusionsvermittler;
ACE2 ist Rezeptor für Ang I und II, für S1-Spikes, Fusionsvermittler und Gegenspieler im RAAS.
- von genetischem Polymorphismus (A1166C des AT₁R) und möglicher Desensibilisierungen (akute Wirkung von Ang II auf AT₁R (Steigerung) unterscheidet sich von chronischer (Dämpfung))
- sowie von individuellen Besonderheiten des Empfängers wie ACE2 Funktionseinbuße/-reduktion:

SARS-CoV-2-Infektion, höheres Lebensalter, Rezeptorbesetzung mit nicht-neutralisierten Impfstoff-Spikes, Auto-AK gegen ACE2,
bei Diabetes, Hypertonie, Stress, bei kardialer Hypertrophie und Fibrose, nach Myokardinfarkt,
bei steigenden Ang II-Spiegeln/AT₁R-Aktivität,
H1N1- und H5N1-Infektion, bei Ovariectomie oder in Zusammenhang mit Östrogenrezeptorenblockern, bei Personen mit Blutgruppe A

Hochregulierung von ACE2: Behandlung mit ACEI oder ARBs; COPD; Aortenstenose im höheren Lebensalter (lösl. ACE2); inflammatorische Zytokine bei schwerem Covid-19; Rauchen

Steigerung myokardialer ACE2-Konzentrationen: Vorbehandlung mit ACEI und ARBs

höheres Lebensalter: erhöhte POP/PCRP-Aktivität, erhöhte TMPRSS2-Aktivität; ACE2 Funktionseinbuße/-reduktion; erhöhte Chymase-Aktivität mit deutlich erhöhten Ang II-Konzentrationen im Herzgewebe und schlechtem Ansprechen auf ACEI; inverse Korrelation zwischen Lebensalter und RAAS-Aktivität

Erwachsene: AT₁R ist im Immunsystems stärker exprimiert als AT₂R;
Kinder: verringerte ACE2-Expression,
RAAS-Aktivierung: durch Hypovolämie, Hypotension, Kochsalzrestriktion, Stress

AT₁R-Stimulation: pro-inflammatorische Faktoren oder Immunzellen, Gluko-/Mineralokortikoide, LDL, Hypercholesterinämie b. Männern, Insulin, Insulin-like Growth-Faktor, Progesteron, Erythropoietin, Bradykinin B2-Rezeptor; Up-Regulation in Thrombozyten bei Hypercholesterinämie

AT₁R-Hemmung: Interferon- γ , Retinol-Sre, Vitamin A, Östrogen, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, epidermal growth factor EGF, PDGF, Schilddrüsenhormon, NO, Forskolin; Interaktion mit β -Rezeptoren; verschiedene pathophysiologische Zustände, wie Sepsis

Aktivierung der AT₂R-Expression: bei Gewebe- und Gefäßschäden, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder Hirn-Ischämie/periphere Nervenschäden; in entzündetem Gewebe, in Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystem bei rheumatoider Arthritis; weibliches Geschlecht.

AT₂R-Downregulation: Ang II, NA, Wachstumsfaktoren, Glukokortikoide, Gefäßmuskulatur von Hypertensiven, Blasenkrebsgewebe

MAS-Verlust: beeinträchtigte Herzfunktion

erhöhte POP/PCRP-Aktivität: Übergewicht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Arteriosklerose/instabile Plaques, Nierenleiden, Entzündungen, Diabetes

Covid-19 Erkrankung: Anstieg von Auto-AK gegen ACE2 oder Ang II; schwer Erkrankte: Korrelation zw. hohen Ang II-Konzentrationen/ACE2-Mangel und Covid-19 Schwere; AT₁R-Herunterregulierung mit Nichtansprechen auf Ang II.

Herzinsuffizienz: Anstieg löslicher ACE2 (inverse Korrelation mit dem Grad der Herzfunktionseinschränkung)

Afro-Amerikaner: erhöhte TMPRSS2-Aktivität.

Bei niedrigen ACE2-Ausgangswerten (höheres Lebensalter, erhöhte TMPRSS2-Aktivität im höheren Alter, Komorbidität, Stress) kann eine jegliche hinzukommende, auch eine iatrogen ausgelöste ACE2-Downregulation, gefährlich ausarten, weshalb eine zügige Intervention erforderlich ist. Ein kombinierter Ausfall von ACE2 und MAS verschärft die Situation. Dagegen kann eine gesteigerte PRCP-, POP- oder/und NEP-Aktivität mit intensiver Umwandlung von Ang II in Ang 1-7, bspw. im höheren Lebensalter, ausgleichend wirken, jedoch nicht bei Jüngeren, denen dieses Potential fehlt.

Effekte können sich bei chronischem Verlauf und anhaltend hoher Wirksamkeit verändern (Ang II), Wirkungen sich in Abhängigkeit von der Gewebespezifität ins Gegenteil verkehren (z. Bsp. Auslösung protektiver Effekte einer AT₁R-Aktivierung). Die zahlreichen gegenregulatorischen oder sich verstärkenden Wirkungen von RAAS-Komponenten und ihre Mehrfachfunktionen sind zu berücksichtigen, ebenso wie Besonderheiten des Zielorgans, die geschlechtstypische Charakteristik der AT₁R-Aktivität, die Altersspezifität, eine bereits erfolgte Vorbehandlung oder ein vorliegender Gewebeschaden.

Im Gegensatz zu unzähligen, klinisch relevanten Publikationen über die SARS-CoV-2-Infektion bzw. Covid-19 Erkrankung und deren Behandlung oder Prävention, existiert eine ziemlich klaffende Leere auf dem Gebiet der systematischen Erfassung und Behandlung von Impfschäden. Über ihre Verursachung wird nicht oder nur in ausgesuchten (Einzel-)Fällen zutreffend, meist aber ohne Bezugnahme auf ein zugrundeliegendes dysreguliertes RAAS kommuniziert. Demzufolge bleibt der mit den ungewohnt umfangreichen und vielfältigen, potentiellen Impffolgen Konfrontierte unaufgeklärt und oftmals ratlos zurück. Die vorliegende Übersicht versucht, diese Lücke zu reduzieren.

Eine Vielzahl hinreichend gut fundierter Befunde verweist darauf, daß sowohl eine Restitution der beeinträchtigten ACE2-Funktion wie auch eine Hemmung des aktivierten, dysregulierten RAAS in der Lage sein müßte, einen Großteil der unerwünschten, darauf zurückzuführenden Störungen abzumildern oder zu beseitigen. Die Wirksamkeit von RAAS-Hemmern wurde bereits wiederholt belegt (Beispiele s. unter 3.). Es kommen in Frage:

- lösliches rekombinantes ACE2: befindet sich in der klinischen Testphase, ersetzt funktionsbeeinträchtigtes ACE2 und stimuliert protektive RAAS-Komponenten.
- ACE-Hemmer (ACEI) mit fundierten Erfahrungen seit den 80-er Jahren des 20. Jahrhunderts; sie reduzieren die Bildung von Ang II, jedoch nicht die durch Chymase ausgelöste (Wirkungseinbuße!) und sie hemmen die Inaktivierung des vasodilatatorischen Gewebehormons Bradykinin
- Renin-Inhibitoren sind seit 2007 zugelassen. Sie verhindern die Entstehung von Ang II, hemmen aber nicht den Abbau von Bradykinin. Eine Vergleichsanalyse zwischen ACEI und Renin-Inhibitoren ergab keine essentiellen Unterschiede bezüglich Mortalität und Nebenwirkungen (Wang, 2020).
- Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARBs) oder Sartane sind seit ca. 1995 verfügbar. Auf Grund ihres Wirkmechanismus - selektive Hemmung der Ang II-Wirkung am AT₁Rezeptor – sind sie bei hoher Ang II- und AT₁R-Aktivität effektiv. Unterstützt wird ihre Wirkung durch die unbeeinträchtigt bleibende Ang II ausgelöste Aktivierung von AT₂R mit Begünstigung gegenregulatorischer Mechanismen (Vasodilatation/Blutdrucksenkung, Gewebeprotektion und Inflammationshemmung, Hemmung der Aldosteron-Synthese, speziell Reduktion einer myokardialen Fibrose nach akutem Herzinfarkt, Unterdrückung pro-inflammatorischer Zytokine, Remodeling-Reduktion, verbesserter Fettstoffwechsel, Upregulation von endothelialer NOS-Produktion, erhöhte Adiponectin-Spiegel, Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, reduzierte Produktion von Adhäsionsmolekülen, Anti-Apoptose; Brasier, 2002; Ekholm 2021). Die ACE2-Expression verschiedener Gewebe wird gesteigert (Igase, 2005; Patel, 2014). Sie beeinflussen vasodilatatorisch wirkende Kinine und den AT₂-Rezeptor nicht.

Die Vorteile von ARBs sind, einschließlich ihrer guten Verträglichkeit, überzeugend. Zu berücksichtigen ist der sich nicht sofort abzeichnende Wirkungseintritt.

Bei dominierend vasokonstriktiver Symptomatik (z. Bsp. bei Blutdruck-Krisen, Ischämie, plötzlich stechenden Kopfschmerzen etc.) ist der Einsatz von Vasodilatoren (z. Bsp. Calciumantagonisten) bzw. anti-katecholaminerg wirkenden Arzneimitteln zusätzlich oder alternativ in Erwägung zu ziehen.

Einer speziellen Diagnostik und Therapie bedürfen immunologisch/auto-immunologische, metabolische, die Reproduktionsorgane betreffende und Blutgerinnungs-Störungen wie auch die Behandlung bösartiger Erkrankungen.

Eine Reihe hypothetisch denkbarer Beeinflussungsmöglichkeiten befinden sich in der Diskussion. Dazu gehören AT₂R-Agonisten und Ang 1-7 Analoga (Crowley, 2017) oder Dapagliflozin mit möglichen ACE2-steigernden Effekten (Panahi, 2023).

Eine direkte Spike-Blockade oder/und die Verhinderung der spike-bedingten Zellfusion oder/und eine Hemmung der Spike/ACE2-Interaktion erscheinen sinnvoll, so lange die Spike-Produktion im Organismus anhält und nachweisbar ist. Beispiele sind:

- Verabreichung spezifischer Antikörper gegen die RBD des SARS-CoV-2 Spike-Proteins (CR3022, LY-CoV1404, Casirivimab, Imdevimab) bzw. von spike-neutralisierenden AK, wie LY-CoV555 (Bamlanivimab; Panahi, 2023),
- Hemmung der zytotoxischen Zellfusion durch Niclosamid, Clofazimin, Salinomycin, auch durch Nitazoxanid, Hexachlorophen, Dichlorophen u.a. (Braga, 2021),
- Binden bzw. Blockieren des Spike-Proteins (Ivermectin, Fisetin, Apigenin, Rutin, Silymarin, Prunella vulgaris; Halma, 2023),
- Blockade des Spike/ACE2-Interface (N-AcetylCystein/NAC; Halma, 2023),
- Beeinflußung bzw. Hemmung der Spike/ACE2-Interaktion (Quercetin, Emodin, Curcumin, Löwenzahnextrakt, Nelken; Halma, 2023),
- Spike-Abbau (Nattokinase; Halma, 2023).

Die Therapie unerwünschter Folgen einer spike-assoziiertes mRNA-Impfung ist und bleibt eine Herausforderung. Kenntnis und Abschätzung der Einflußnahme relevanter Faktoren des komplexen RAAS und der Ang II-spezifischen Wirkungen sind die Basis für eine erfolgreiche therapeutische Intervention. Ein individualisiertes Vorgehen in Abhängigkeit von Symptomatik und differenzierter Diagnostik ist unumgänglich. Klinische Studienergebnisse zum Nachweis von Evidenz sind dringend erforderlich, jedoch müssen Ziele, Ein- und Ausschlusskriterien feinadjustiert werden und dem aktuellen Wissensstand entsprechen.

Die Schadensbegrenzung kann niemals mit dem Primat der Schadensvermeidung konkurrieren.

Dresden, am 22.06.2023

Aktualisiert am 12.7.2023

5. Quellen

Ahmad A, Baker DL: An Unusual Side Effect of the COVID-19 Vaccine: A Possible Trigger of Polymyalgia Rheumatica. *Cureus* (2022, July) 14/7: e26617. doi:10.7759/cureus.26617

Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Zappa M, Spanevello A, Verdecchia P: COVID-19, vaccines and deficiency of ACE₂ and other angiotensinases. Closing the loop on the "Spike effect"; *Eur. J. Int. Med.*, (Sept. 2022) Vol. 103: 23-28 <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.06.015>

Angeli F, Zappa M and Verdecchia P: Rethinking the Role of the Renin-Angiotensin System in the Pandemic Era of SARS-CoV-2: *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* (2023) 10: 14. <https://doi.org/10.3390/jcdd10010014> <https://www.mdpi.com/journal/jcdd>

Arandela K, Samudrala S, Abdelkader M, Anand P, Daneshmand A, Dasenbrock H et al.: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in Patients with Coronavirus Disease: A Multicenter Case Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (2021) 30(12), 106118. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106118>

Bader M.: ACE2-das mißbrauchte Multitalent. *Nephrologie* 6/15 (Juli 2020) 375-380.

Badier L, Toledano A, Porel T, Dumond S, Jouglen J, Sailler L et al.: IgA vasculitis in adult patient following vaccination by ChadOx1 nCoV-19. *Autoimmun Rev.* (2021 Nov) 20(11): 102951. Published online 2021 Sep 9. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102951

Benigni A, Cassis P and Remuzzi G: Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* (2010) 2:247-257; <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>

Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, Roustan Ch, Martin StR, Rosenthal PB et al.: Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 588 (2020): 327-330; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>

Braga L, Ali H, Secco I, Chiavacci E, Neves G, Goldhill D et al.: Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. *Nature* (2021) 594, p. 88-93

Brasier AR, Recinos III A and Eledrisi MS: Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* (2002); 22:1257–1266. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000021412.56621.A2>

Briquez P, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL et al.: Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with bloodpressure dysregulation and disease severity. *Sciences Advances* (2022 Oct) 8(40): eabn3777. doi: 10.1126/sciadv.abn3777

Comirnaty-epar-public-assessment-report_en 19 02 2021 (p.: 46-47)

Crowley SD and Rudemiller NP: Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol.* (2017 May) 28(5): 1350–1361. Published online 2017 Feb 1. doi: 10.1681/ASN.2016101066

De Gasparo, M, Catt KJ, Inagami T, Wright J and Unger Th: International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. *Pharm Rev* 52: 415-472 (2000)

Eifart P: Visualisierung und Charakterisierung der S-Protein vermittelten Fusion von Coronaviren. *Diss. Math.–Naturwiss. Fakultät I, Humboldt-Universität Berlin* (14.12.2007)

Ekholm M, Kahan T: The Impact of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Inflammation, Coagulation, and Atherothrombotic Complications, and to Aggravated COVID-19. *Front Pharmacol.* (2021) 12: 640185.

Fagyas M, Kertész A, Siket IM, Bánhegyi V, Kracsó B, Szegedi A et al.: Level of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 activity is highly elevated in old-aged patients with aortic stenosis: implications for ACE2 as a biomarker for the severity of COVID-19. *GeroScience* (2021) 43:19–29; <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00300-2>

Finsterer J: First reported Case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome after a SARS-CoV-2 Vaccine. *Cureus*, (2021) 13(11), e19987. <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.19987>

Forrester, St J, Booz GW, Sigmund CD, Coffman ThM, Rizzo V, Scalia R and Eguchi S: Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews* (July 2018); DOI: 10.1152/physrev.00038.2017

GIAPREZA prescribing information (Reference ID: 4199496; 02.06.2023); DrugBank <https://go.drugbank.com/drugs/DB11842> (02.06.2023)

Gill JR, Tashjian R, and Duncanson E. (2022, Feb 14). Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. *Arch Pathol Lab Med.* (2022 Aug 1) 146(8) 925-929; <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0435-sa>

Gomez RA, Norling LL, Wilfong N, Isakson P, Lynch KR, Hock R and Quesenberry P: Leukocytes Synthesize Angiotensinogen. *Hypertension* (1993) 21:470-47

Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* (2020 July) Vol.26, 1017-1032

Hallaj S, Ghorbani A, Mousavi-Aghdas SA, Mirza-Aghazadeh-Attari M., Sevbitov A, Hashemi V et al.: Angiotensin-converting enzyme as a new immunologic target for the new SARS-CoV-2. (2020) <https://doi.org/10.1111/imcb.12396>

Halma MTJ, Plothe Ch, Marik P and Lawrie TA: Strategies for the Management of Spike Protein-Related Pathology. *Microorganisms* 2023, 11, 1308. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051308>

Han T, Kang J, Li G, Ge J, & Gu J: Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann Transl Med* (2020) 8(17), 1077. <https://dx.doi.org/10.21037%2Fatm-20-4281>

Hočevar A and Tomšič M: Immune mediated events timely associated with COVID-19 vaccine. A comment on article by Badier, et al.: “IgA vasculitis in adult patients following vaccination by ChadOx1 nCoV-19” *Autoimmun Rev.* (2022 Feb) 21(2): 102989. Published online 2021 Nov 2. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102989

Hsu TY-T, D'Silva KM, Patel NJ, Fu X , Wallace ZS and Sparks JA: Incident systemic rheumatic disease following COVID-19. *Lancet Rheumatol* (2021, Jun) 3(6):e402-e404; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00106-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00106-5)

Huber C: Heart damage from the COVID vaccines: Is it avoidable? *PDMJ* July 14 (2021) Vol 3

Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM (2005). Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1–7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (2005) 289, H1013–H1019. [10.1152/ajpheart.00068.2005](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00068.2005)

Imai Y, Kuba K and Penninger JM: The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* (2008 May) 93(5): 543–548.

Inuzuka T, Fujioka Y, Tsuda M, Fujioka M, Satoh AO, Horiuchi K: Attenuation of ligand-induced activation of angiotensin II type 1 receptor signaling by the type 2 receptor via protein kinase C. *Scientific Reports*, (2016) 6, Article number: 21613

Jackson, CB, Farzan, M, Chen B and Choe H: Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2022) 23(1): 3–20.

Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang Sh, Zhang Q et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7_ novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cardiology* (2014) 11: 413–426

Kaschina E, Unger Th: Angiotensin AT1/AT2 Receptors: Regulation, Signalling and Function *Blood pressure* (2003); 12: 70-88

Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage Ch, Jordan B, Purrucker J, Haubner C et al.: Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol.* (2022 Feb) 29(2): 555–563. Published online 2021 Oct 31. doi: [10.1111/ene.15147](https://doi.org/10.1111/ene.15147)

Kirabo A, Sayeski PP: Jak2 Tyrosine Kinase: A Potential Therapeutic Target for AT1 Receptor Mediated Cardiovascular Disease. *Pharmaceuticals* (2010) 3: 3478-3493; doi: [10.3390/ph3113478](https://doi.org/10.3390/ph3113478)

Koch J, Uckeley ZM, Doldan P, Stanifer M, Boulant St and Lozach P-I: TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells. *The EMBO Journal* (2021) 40: e107821

Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A et al.: Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19, *Cardiovasc Res.* (2020 Apr 15): cvaa097. Published online 2020 Apr 15. doi: [10.1093/cvr/cvaa097](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097)

Kreutz R, Algharably EAE, Ganten D and Messerli F: Renin-Angiotensin-System (RAS) und COVID-19 – Zur Verordnung von RAS-Blockern. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 May; 145(10): 682–686. Published online 2020 Apr 22. German. doi: [10.1055/a-1152-3469](https://doi.org/10.1055/a-1152-3469)

Kuba K, Imai Y and Penninger JM: Angiotensin-converting enzyme in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* (2006 Jun) 6(3): 271–276.

Kursawe J: Charakterisierung des Spike-Proteins des Schweren Akuten Atemnotsyndrom Coronavirus (SARS-CoV). Diss. Fachbereich Biologie der Philipps Universität Marburg (Aug. 2008)

Lai Y-Ch, Cheng Y-W, Chao Ch-H, Chang Y-Y, Chen Ch-D, Tsai W-J, Wang S et al.: Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 S1-RBD and Its Receptor ACE2. *Front Immunol.* (2022) 13: 868724. doi: 10.3389/fimmu.2022.868724

Lazebnik Y: Cell fusion as a link between the SARS-CoV-2 spike protein, COVID-19 complications, and vaccine side effects. *Oncotarget.* (2021 Dec 7) 12(25): 2476–2488. Published online 2021 Dec 7. doi: 10.18632/oncotarget.28088

Lehmann K (24.3.2021): Der Doppelcharakter Spike-exprimierender Impfstoffe - Eine Analyse der Verträglichkeit. <https://karla-lehmann.de/wp-content/uploads/2021/04/Doppelcharakter240321.pdf>

Lehmann KJ: Suspected cardiovascular side effects of two COVID-19 vaccines. *J BiolToday's World* (2021) 10/5, 001-006. DOI: 10.31219/osf.io/gh9u2

Lehmann KJ: Spike-Induced Disturbances (SPAS*): An Analysis of Common Suspected Adverse Experiences Associated With Covid-19 Vaccines. *I J Infectious Disea* (2022) 3(1): 1-19. DOI: 10.31219/osf.io/q94bn

Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H et al.: SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2. *Circulation Research.* (2021) 128:1323–1326

Liozon E, Filloux M, Parreau S, Gondran G, Bezanahary H, Ly K-M et al.: Immune-Mediated Diseases Following COVID-19 Vaccination: Report of a Teaching Hospital-Based Case-Series. *J. Clin. Med.* (2022) 11,7484. <https://doi.org/10.3390/jcm11247484>

Lowe D: Spike Protein Behavior. Science ASCA Corporation (4 May 2021)

Manzo C, Natale M, and Castagna A: Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: A case report and review of literature. *Aging Medicine* (2021 Sept) 4/3: 234-238

Mehta PK and Griendling KK: Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* (2007) 292: C82–C97; doi:10.1152/ajpcell.00287.2006.

Metyas S, Chen Ch, Aung T, Ballester A, and Cheav S: Rheumatologic Manifestations of Post SARS-CoV-2 Infection: A Case Series. *Curr Rheumatol Rev* (2022) 18(4):346-351.

Monteil Brett V, Eaton EP, Murphy M et al.: Clinical grade ACE2 as a universal agent to block SARS-CoV-2 variants. *EMBO Mol Med* (2022)14:e15230 <https://doi.org/10.15252/emmm.202115230>

Monti S: COVID-19 in systemic vasculitis and polymyalgia rheumatica: who is at risk of poor outcomes? *Lancet Rheumatol.* (2021 Dec) 3(12): e823–e824. Published online 2021 Nov 5. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00357-X

Muller DN, Dechend R, Mervaala EMA, Park JK, Schmidt F, Fiebeler A et al.: NF-κB Inhibition Ameliorates Angiotensin II–Induced Inflammatory Damage in Rats *Hypertension.* (2000) 35 [part 2]:193-201

Nataraj Ch, Oliverio MI, Mannon RB, Mannon PJ, Audoly LP, Amuchastegui CS, Ruiz P et al.: Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *Clin. Invest.* (1999)104:1693–1701

Ni, J, Yang F, Huang XR, Meng J, Chen J, Bader M: Dual deficiency of angiotensin-converting enzyme-2 and Mas receptor enhances angiotensin II-induced hypertension and hypertensive nephropathy. *J. Cell. Mol. Med.* (2020) 24:13093–13103

Ottaviani S, Juge P-A, Forien M, Ebstein E, Palazzo E, and Dieudé Ph: Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: A case-series of ten patients. *Joint Bone Spine.* (2022 Mar) 89(2): 105334. Published online 2021 Dec 22. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105334

Okamoto H and Ichikawa N: The pivotal role of the angiotensin-II–NF-κB axis in the development of COVID-19 pathophysiology. *Hypertension Research* (2021) 44:126–128 <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00560-7>

Padia ShH, and Carey RM: AT₂ RECEPTORS: BENEFICIAL COUNTER-REGULATORY ROLE IN CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTION. *Pfluegers Arch.* (2013 Jan) 465(1): 99–110. Published online 2012 Sep 5. doi: 10.1007/s00424-012-1146-3

Panahi Y, Gorabi AM, Talaei S, Beiraghdar F, Akbarzadeh A, Tarhriz Y et al.: An overview on the treatments and prevention against COVID-19. *Virology Journal* (2023) 20/1: 23. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01973-9>

Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R et al.: Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: A positive feedback mechanism in the RAS. *JMCC* (January 2014) 66:167-176

Patra T, Meyer K, Geerling L, Scott Isabel T, Hoft DF, Brien J et al.: SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog* (7 Dec 2020) 16(12): e1009128. <https://journals.plos.org/plos-pathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009128>

PEI (03/2021): Messen, was verbindet – Gewebeschäden durch Zellfusion in COVID-19 und die Rolle des Spikeproteins <https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/03-gewebeschaeden-zellfusion-covid-19-rolle-spikeprotein.html>

Pei N, Mao Y, Wan P, Chen X, Li A, Chen H et al.: Angiotensin II type 2 receptor promotes apoptosis and inhibits angiogenesis in bladder cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* (2017) 36, Article number: 77

Pond E: COVID-19 and Incident Systemic Rheumatic Disease – Is There a Link? *Gen Rheum* (2021, June) 3 / 4: E402-404

Rentzsch BK: Untersuchungen zur Funktion von ACE2 und Angiotensin-(1-7) in glatten Muskelzellen. Dissertation MDC f. molekulare Medizin, FU Berlin (2008)

Robinson FA, Mihealsick RP, Wagener BM, Hanna P, Poston MD, Efimov IR et al.: Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2020) 319: H1059–H1068; First published October 9, 2020; doi:10.1152/ajpheart.00681.2020.

Sanders PM, Russell ST and Tisdale MJ: Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer* (2005 Aug 22) 93(4): 425-434

Santillo M, Colantuoni A, Mondola P, Guida B and Damiano S: NOX signaling in molecular cardiovascular mechanisms involved in the bloodpressure homeostasis. *Frontiers in Physiology* (2015) 194:1-8

Santoro L, Zaccone V, Falsetti L and Nesci A: Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study *Clin. Med.* (2022) 11, 1774. <https://doi.org/10.3390/jcm11071774>

Satou R, Penrose H and Navar LG: Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* (2018 Oct 5) 20(12): 100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0

Schneider AL: Regulation von Interleukin 6 (IL-6) durch den Angiotensin Typ 1 Rezeptorblocker Valsartan im Rahmen einer chronischen Mikroinflammation bei Patienten mit einer essentiellen arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2. Dissertation Medizin. Fakult. Charite, Universitätsmedizin Berlin (14.2.2014)

Shimada K, Yazaki Y: Binding Sites for Angiotensin II in Human Mononuclear Leucocytes. *The Journal of Biochemistry* (1978 Oct.) 84/4:1013–1015, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a132183>

Silverstein E, Pertschuk LP, and Friedland J: Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.*(1979 Dec) 76(12): 6646–6648. doi: 10.1073/pnas.76.12.6646

Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine* volume (2021) 27; 1290–1297

Stegbauer J, Lee DH, Seubert S, Ellrichmann G, Manzel A, Kvakan H et al.: Role of the renin-angiotensin system in autoimmune inflammation of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2009 Sep 1) 106(35): 14942–14947.

Sutton WJH, Branham PJ, Williamson YA, Cooper HC, Najjar FN, Pierce-Ruiz CL et al.: Quantification of SARS-CoV-2 spike protein expression from mRNA vaccines using isotope dilution mass spectrometry *Vaccine* (2023 May 8) S0264-410X(23)00458-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.044.

Terenzi R, Manetti M, Rosa I, Romano E, Galluccio F, Guiducci S et al.: Angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) as a novel modulator of inflammation in rheumatoid arthritis synovium. *Scientific Reports* (2017) 7, Article number: 13293

Theuerkauf S A, Michels A, Riechert V, Maier TJ, Flory E, Cichutek K et al.: Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. *iScience* 24: 102170.

Trotto N, Hauk S, Fowler S, McGoey B, Ravell J: POLYMYALGIA RHEUMATICA AFTER MRNA COVID-19 VACCINATION. *Ann Aller Asthma Immunol* (2022 Nov) 129/5: Suppl. 102; <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.788>

van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EB et al.: COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol.* (2021 Jul) 254(4): 307–331. Published online 2021 Mar 25. doi: 10.1002/path.5642

Wang GM, Li LJ, Tang WL, Wright JM: Wie Renin-Inhibitoren (RIs) im Vergleich zu Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) bei der Behandlung von Bluthochdruck wirken. *Cochrane Kompakt* (22. Oktober 2020)

Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N et al.: Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines* (Basel) (2021 Apr) 29;9(5):435.

Wen J, Li P, Cheng J, Wang N, Mao L, Tan X et al.: Downregulation of AT₂R decreases the responsiveness of BK_{Ca} channels to angiotensin II in patients with hypertension. *Mol CellCardiol* (2019 Jun); 131:20-28. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.013

Weinstock JV and Blum AM: Granuloma macrophages in murine schistosomiasis mansoni generate components of the angiotensin system. *Cell Immunol* (1984 a) 89(1):39-45. doi: 10.1016/0008-8749(84)90195-3.

Wolf G, Bohlender J, Bondeva T, Roger Th, Thaiss F and Wenzel UO: Angiotensin II Upregulates Toll-Like Receptor 4 on Mesangial Cells. *Am SocNephrol* (2006)17: 1585–1593. doi: 10.1681/ASN.2005070699

Xavier LL, Ribas Neves PF, Paz LV, Neves LT, Bagatini PB, Timmers LFSM et al.: Does Angiotensin II Peak in Response to SARS-CoV-2? *Front. Immunol.* (14 January 2021); <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.577875>

Yamasaki E, Thakore P, Krishnan V and Earley S.: Differential expression of angiotensin II type 1 receptor subtypes within the cerebral microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2020) 318: H461–H469

Yi W, Chen F, Zhang H, Tang P, Yuan M, Wen J et al.: Role of angiotensin II in aging. *Front. Aging Neurosci.* (02 December 2022) Sec. Cellular and Molecular Mechanisms of Brain-aging Volume 14 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1002138>

Yokote A, Fujioka Sh, Takahashi N, Mishima T and Tsuboi Y: Polymyalgia Rheumatica Following COVID-19 Vaccination. *Intern Med.* (2022 Jun 1) 61(11): 1775–1777. Published online 2022 Mar 26. doi: 10.2169/internalmedicine.8934-21

Zeng C, Evans JP, King T and Liu S-L: SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission, PNAS (December 22, 2021) 119 (1) e2111400119; <https://doi.org/10.1073/pnas.2111400119>

Zhang S, Liu Y, Wang, X, Yang L, Li, H, Wang Y et al.: SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol. (2020) 13: 120.