**Suspekte Ursachen für das spezifische Unverträglichkeitsprofil von Spike-basierten Covid-19-Impfstoffen**

**Übersetzung von**

Lehmann, KJ., 2024. Suspected Causes of the Specific Intolerance Profile of Spike-Based Covid-19 Vaccines (Review/Analysis). Medical Research Archives, [online] 12(9). https://doi.org/10.18103/mra.v12i9.5704

**ABSTRACT**

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, Erklärungen für viele der gemeldeten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Covid-19-Impfung auf Spike-Basis zu liefern und entsprechende Schlussfolgerungen zu ziehen.

Eine überwältigende Vielzahl wissenschaftlicher Erkenntnisse belegt, daß die Hauptwirkungsweise der spike-basierten Covid-19-Impfstoffe, nämlich die Downregulation des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) durch Spikes als verursachend für das vergleichsweise unverhältnismäßig umfangreiche Spektrum ihrer unerwünschten Wirkungen zu betrachten ist. Dieses Enzym ist ein wichtiger schützender Gegenregulator im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist nicht nur für die kardiovaskuläre Homöostase verantwortlich, sondern über seinen wichtigsten vasokonstriktorischen Effektor, Angiotensin II, auch an entzündungsfördernden, gerinnungsfördernden, fibrotischen und immunologischen Wirkungen beteiligt. Dies könnte das Ausmaß und die Vielfalt des Spektrums an Nebenwirkungen erklären.

Andere Spike-Effekte (Zellfusion, Bindung an Heparansulfat, Aktivierung des Toll-like-Rezeptors 4), Synergismen (Anstieg von des-Arg9-Bradykinin, Katecholaminen) und eine Beeinträchtigung der intestinalen Aminosäureaufnahme ergänzen und vervielfachen die bereits nachteiligen Auswirkungen der spike-bedingten Herunterregulierung von ACE2 auf die Verträglichkeit.

Spike-basierte Covid-19-Impfstoffe zeichnen sich durch ein klassenspezifisches Profil unerwünschter Reaktionen aus. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einem aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und vasokonstriktiven und ischämischen Folgeerscheinungen kann als erwiesen gelten. Daher sollte die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie auch die gleichzeitige Einnahme von vasokonstriktiven, katecholaminergen oder TLR4- und DABK-aktivierenden und Heparansulfat-hemmenden Medikamenten für die Dauer der Spike-Wirksamkeit vermieden werden.

Es hat sich gezeigt, dass sich Impfstoffspikes systemisch verteilen und länger im Körper nachweisbar sind als bisher angenommen. Nach heutigem Kenntnisstand kann das Zeitfenster für die Beurteilung eines Kausalzusammenhangs zwischen Impfung und unerwünschten Reaktionen auf bis zu sechs Monate ausgedehnt werden.

Die Variabilität der unerwünschten Wirkungen dürfte insbesondere bei spikeinduzierenden Impfstoffen vergleichsweise hoch sein, da das Auftreten und die Schwere unerwünschter Reaktionen durch zahlreiche individuelle Faktoren und gegenregulatorische Mechanismen beeinflusst werden können. Hierzu liegen keine Erkenntnisse vor.

Die außergewöhnlich große Bandbreite, Häufigkeit und Schwere der gemeldeten unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit der spike-basierten Covid-19-Impfung übersteigt das bekannte Niveau herkömmlicher Impfungen und gibt Anlass zu großer Sorge. Aus pharmakologischer Sicht sind Spikes hochwirksame Substanzen, aber keine harmlosen Antigene. Daher scheinen sie für eine vorbeugende Immunisierung gegen vergleichsweise harmlose Infektionen nicht geeignet zu sein.

**Schlüsselwörter:** Spike-basierte Covid-19-Impfung, Spike-induzierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wirkungsweise von Spikes

**Einleitung**

Der Nutzen von Impfungen zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten ist unbestritten. Die Sicherheitsanforderungen an Impfstoffe sind jedoch besonders hoch, da sie gesunden Menschen verabreicht werden, deren Gesundheitszustand nicht beeinträchtigt werden sollte.

Das Sicherheitsprofil von Covid-19-Impfstoffen sollte besonders günstig sein, da die Covid-19-Erkrankung in den allermeisten Fällen nicht lebensbedrohlich ist, sondern in der Regel leicht bis mittelschwer verläuft. Die Infektionssterblichkeitsrate (IFR) wurde mit 0,27–0,36 % als recht niedrig berechnet 1, 2. Eine repräsentative mathematische Analyse kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die mittlere Sterblichkeitsrate lag im April 2020 bei 0,466 % und sank innerhalb von 8 Monaten um etwa 33 % auf 0,314 % (1. Januar 2021), bevor die Impfkampagnen begannen, wobei die Ergebnisse je nach Alter und Land stark variierten 3.

Die Erwartungen an die neuartigen Spike-Impfstoffe, die ursprünglich nur bedingt zugelassen und in kürzester Zeit entwickelt wurden, wurden jedoch enttäuscht. In Deutschland beispielsweise stieg die Zahl der PCR-bestätigten Infektionen im Jahr 2021 im Vergleich zum Vorjahr ohne Impfung überraschend an. Der erwartete Rückgang der Covid-19-bedingten Todesfälle trat nicht ein 4; in einigen Ländern zeigte sich ein überraschender Zusammenhang zwischen den Impfraten und der Zahl der überhöhten Todesfälle 5.

Darüber hinaus haben seit Beginn der Covid-19-Impfkampagne die Spontanmeldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und damit verbundene Todesfälle ungewöhnlich stark zugenommen. Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen ist im Vergleich zu herkömmlichen Impfstoffen außergewöhnlich breit und ähnelt stark den mit Covid-19 verbundenen Organdysfunktionen 6.

Die Ähnlichkeit der systemischen Symptome der Covid-19-Erkrankung in nicht-respiratorischen Organen mit dem Spektrum der Nebenwirkungen der Impfung deutet auf eine gemeinsame Ursache hin.

Der verdächtigste Faktor scheint die Wirksamkeit der Spikes und ihre Wechselwirkungen zu sein, die sowohl für die Organdysfunktionen von Covid-19 als auch für das klassenspezifische Nebenwirkungsspektrum von spike-basierten Impfstoffen (mRNA-, Adenovirus-Vektor-, Protein-basierte Impfstoffe) ursächlich sein könnten. Das Wissen über diese offensichtlichen, aber bisher ignorierten Hintergründe könnte dazu beitragen, die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern.

Die vorliegende Analyse befasst sich mit der Verursachung ausgewählter wichtiger Nebenwirkungen der spike-basierten Impfung und ihren Folgen.

**Methodik**

Die analysierten Daten stammen aus den öffentlich zugänglichen EudraVigilance-Webberichten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Es wurde auf bereits veröffentlichte Daten verwiesen 6,7,8.

Bis zum 1. März 2024 wurde das Nebenwirkungsspektrum durch zahlreiche Fälle von Donnerschlagkopfschmerz, reversiblem zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) und reversibler Enzephalopathie (PRES) im Zusammenhang mit ComirnatyR ergänzt 9.

Die wissenschaftliche Literatur wurde auf einen möglichen Zusammenhang mit den unerwünschten Wirkungen der Spike-basierten Covid-19-Impfstoffe überprüft.

**Analyse und Diskussion**

ALLGEMEINE EIGENSCHAFTEN VON SPIKE-INDUZIERENDEN UND SPIKE-BASIERENDEN IMPFSTOFFEN

Spike-induzierende Impfstoffe (Boten-Ribonukleinsäure-mRNA- und Adenovirus-Vektor-Impfstoffe) weisen im Vergleich zu herkömmlichen Impfstoffen (lebend-abgeschwächte/inaktivierte) und proteinbasierten Covid-19-Impfstoffen einzigartige Eigenschaften auf.

Bei spike-induzierenden Covid-19-Impfstoffen wird nicht das Impfantigen in einer definierten, immunologisch wirksamen Menge verabreicht, sondern nur der genetische Code zur Induktion der intrazellulären Produktion des Antigens. Das aus mehreren möglichen Kandidaten als Antigen ausgewählte Spike-Glykoprotein muss vom Organismus des Empfängers selbst produziert werden. In dieser Hinsicht könnten spike-induzierende Impfstoffe auch als Präkursoren (Vorläufer)impfstoffe klassifiziert werden.

Grundsätzlich ist die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) der S1-Untereinheit der Spikes für die gewünschte Immunantwort verantwortlich. Spikes, die nicht vom Immunsystem neutralisiert werden, stehen für Interaktionen der RBD der S1-Untereinheit insbesondere mit ihrem Rezeptor Angiotensin-Converting-Enzym ACE2 zur Verfügung; die beiden Reaktionen können nicht voneinander getrennt werden.

ModernaR, BioNTechR und NovavaxR führten einige Prolinmutationen in das Spike-Protein ein, mit dem Ziel, das produzierte Spike-Protein länger in seiner Präfusionskonformation zu halten10. Weder eine nachhaltigere Antikörperproduktion noch eine verringerte Nebenwirkungsrate sind nachgewiesen. Es ist eher wahrscheinlich, dass die Folgen einer unerwünscht verlängerten funktionellen ACE2-Beeinträchtigung zunehmen werden. Entsprechende Ergebnisse liegen nicht vor.

Bisher gibt es keine Erkenntnisse über die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Dosis des Wirkstoffs und der Produktion oder Konzentration des Spike-Antigens, einschließlich der Produktionsdauer. Es gibt keine verlässlichen Erkenntnisse, z. B. über die Halbwertszeit der kodierenden mRNA, den Einfluss der Aktivität des endoplasmatischen Retikulums (ER) und/oder anderer wichtiger Faktoren, über den intrazellulären Antigentransport, über die Ablösung des Spike-Antigens von der äußeren Zellmembran und über den Anteil nicht neutralisierter Spikes.

Die Unbekanntheit dieser Faktoren hat Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Präkursoren-(Vorläufer)impfstoffe, da sie die Variabilität der Reaktionen erhöhen und sie weniger vorhersehbar machen.

Da die systemische Verteilung von Spikes die Voraussetzung für direkte Spike-Effekte und Interaktionen mit Rezeptoren oder Ko-Rezeptoren in verschiedenen Organen ist, ist ihr Nachweis für Spike-basierte Impfstoffe (mRNA-, Vektor- und Protein-basierte Impfstoffe) von herausragender Bedeutung. Eine anhaltende oder verlängerte Bioverfügbarkeit des Spike-Proteins kann kausal an der Entwicklung von subakuten bis chronischen Organfunktionsstörungen beteiligt sein.

Kürzlich haben einige Ergebnisse eine signifikante systemische und länger als erwartete Verteilung von Spikes gezeigt. Die Produktion von S1-Antigenen war bereits am ersten Tag nach der ersten Impfung nachweisbar und erstreckte sich über die Injektionsstelle und die zugehörigen regionalen Lymphknoten hinaus11-13. Spezifische Impfstoff-Spike-Proteine konnten bis zu 187 Tage nach der mRNA-Impfung nachgewiesen werden 14. Dies steht im Einklang mit objektiv nachweisbaren Impfeffekten bei asymptomatischen geimpften Personen bis zu 180 Tage nach der zweiten Dosis (18F-FDG-Aufnahme)15. Das Spike-Protein wurde im Plasma von 96 % der Personen kurz nach der Impfung nachgewiesen, bei 63 % der Geimpften eine Woche nach der ersten Dosis, und das Spike-Antigen und die Impfstoff-mRNA waren bis zu 8 Wochen nach der Impfung in den Keimzentren der Lymphknoten vorhanden 16. Im Plasma einiger Patienten konnten bis zu 28 Tage nach der Impfung teilweise oder vollständige Sequenzen der Impfstoff-mRNA nachgewiesen werden 17. Bei einer sehr kleinen Untergruppe von Patienten (n=3), die innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung verstarben, wurde der mRNA-Impfstoff in den axillären Lymphknoten und im Myokardgewebe nachgewiesen; abgesehen von subtilen mikroskopischen Läsionen zeigte das Myokard keine Anzeichen einer Myokarditis18.

Bei den mit dem Impfstoff Ad26.COV2.S geimpften Personen (die zu Beginn seronegativ waren) erreichten die Spike-Protein-Spiegel nach 3 Tagen ihren Höhepunkt und sanken 28 Tage nach der Verabreichung auf nahezu Hintergrundwerte 19.

Unter Verwendung von fluoreszenzmarkiertem Spike-S1-Protein wurde bei intakten Mäusen eine Verteilung auf mehrere Organe festgestellt, einschließlich einer Verteilung im präfrontalen Cortex. Spike-S1 reicherte sich stark in der Nähe von Blutgefäßen an 20. Sehr interessant ist, dass Personen, die nach der Impfung eine Myokarditis entwickelten, einzigartig erhöhte Werte an freiem zirkulierendem Spike-Protein aufweisen, das nicht durch Anti-Spike-Antikörper gebunden ist21.

Zusammenfassend widerlegt der systemische Nachweis von Spikes und/oder kodierender mRNA nach der Impfung somit die behauptete regionale und zeitlich begrenzte Wirksamkeit. Das Zeitfenster für die Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen vermuteten Nebenwirkungen und einer Impfung auf Spike-Basis muss verlängert werden.

DIE SCHLÜSSELFUNKTION DES SPIKE-REZEPTOR-ENZYMS ACE2

Das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) besitzt eine wichtige physiologische Funktion im lokalen und systemischen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), dessen Hauptfunktion darin besteht, die kardiovaskuläre Homöostase zu regulieren.

ACE2 liegt in membrangebundener und löslicher zirkulierender Form vor und ist im gesamten Körper weit verbreitet. Das Enzym wird in unterschiedlichen Mengen im Endothel der Herzkranzgefäße, in Kardiomyozyten, Fibroblasten, epikardialen Adipozyten, vaskulären Endothel- und glatten Zellen, Darm-/Enterozyten, Gehirn-, Augen-, Tracheal- und Bronchialepithelzellen, Typ-2-Pneumozyten, Makrophagen, Nieren, Hoden, plazentaren Trophoblasten und Gallenblase exprimiert 22-24. Die Expression von ACE2 ist für den SARS-CoV-2-Tropismus von entscheidender Bedeutung und hilft, das ACE2-abhängige extrapulmonale Nebenwirkungsspektrum der Spike-basierten Impfung zu verstehen.



**Abbildung 1**: Funktionsweise und Beeinträchtigungsmodi von ACE2.

1. ACE2 bewirkt die Umwandlung von Angiotensin I (Ang I) in Angiotensin 1-9 (Ang 1-9) und von Angiotensin II (Ang II) in Angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Ang II wirkt über den Angiotensin-1-Rezeptor (AT1R) und den Angiotensin-2-Rezeptor (AT2R) (physiologische Aktivitäten in Rot);
2. B) Spikes und Antikörper hemmen ACE2, was zu einer Erhöhung der Ang-II-Konzentrationen, einer Verringerung der Ang-1-7-Konz ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; NEP: neutrale Endopeptidase; ADAM17: Disintegrin und Metalloproteinase-Domäne-enthaltendes Protein 17; TMPRSS2: Transmembranprotease Serin-Subtyp 2

Die wichtigste Wirkung von ACE2 besteht darin, den Einfluss des pathophysiologisch potenziell schädlichen Vasokonstriktors, des Octapeptids Angiotensin II, zu verringern oder zu eliminieren. Ang II wird in das vasodilatatorische und antiproliferative Ang 1-7 gespalten, das Herz- und Gewebeschutz bietet (Abbildung 1).

Eine Beeinträchtigung seiner physiologischen Wirksamkeit führt zu einer Dysregulation des RAAS, hauptsächlich durch eine erhöhte Angiotensin-II-Aktivität, und zu einer Beeinträchtigung der antipathogenen ACE2/Ang1-7/MAS-Achse. Der Verlust der Schutzfunktion dieses Enzyms öffnet die Tür für eine Störung der homöostatischen Regulationssysteme sowie für Abwehr- und Reparaturmechanismen und kann Hyperinflammation, Remodellierung, thromboembolische oder immunologische Dysfunktion auslösen 25,26.

Pathogene SARS-CoV-Viren nutzen dieses Enzym als Zielrezeptor in Konkurrenz zu den natürlichen Liganden Angiotensin I/II. Die Spike-Bindung (Untereinheit S1 mit Rezeptorbindungsdomäne-RBD) löst eine Funktionsstörung von ACE2 mit den bereits erwähnten pathophysiologisch relevanten Folgen aus.

In einer gut recherchierten und umfassenden Übersicht stellte Gupta 23 bereits im Juli 2020 die Hypothese auf, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Beeinträchtigung von ACE2 aufgrund von Virusspikes und extrapulmonalen Manifestationen von Covid-19 gibt. Osman27 wies eine geringere ACE2-mRNA-Expression in zirkulierenden Blutzellen von Covid-19-Patienten und eine signifikant geringere ACE2-Genexpression in Monozyten von Patienten mit anhaltender Virusausscheidung (PCR ≥10 Tage) nach, die mit antiviralen Medikamenten behandelt wurden. Die Plasmakonzentration von löslichem ACE2 war auch bei den Patienten mit längerer Virusausscheidung signifikant niedriger. Die Plasmakonzentrationen von Angiotensin-Metaboliten waren betroffen: In Übereinstimmung mit dem Nachweis einer geringeren ACE2-Expression zeigten Covid-19-Patienten signifikant höhere Ang I- und Ang II-Konzentrationen; Ang II war bei zwei Patienten mit längerer Virusausscheidung extrem hoch. Die Ang 1-7-Konzentrationen blieben jedoch überraschenderweise unverändert. Dieses Phänomen sollte weiter untersucht werden.

Nachdem nun eine systemische und anhaltende Verteilung des Spike-Proteins nachgewiesen wurde, stellt sich die Frage, ob Impfstoff-Spike-Antigene oder das Spike-Protein allein ACE2 auf die gleiche Weise beeinflussen können wie das gesamte SARS-CoV-2-Virus.

Seit 2006 ist bekannt, dass das SARS-CoV-Spike-Protein in der Lage ist, ACE2 in vitro und in vivo ohne Beteiligung anderer viraler Komponenten herunter zu regulieren, was zu Zuständen führt, die denen von ACE2-Knockout-Mäusen ähneln. Die Wirksamkeit der Ang-II-Erhöhung bei mit Spikes behandelten Mäusen wurde durch eine AT1R-Blockade abgeschwächt 28,29. Im Jahr 2020 wurde nachgewiesen30, dass die Expression des Spike-Proteins (S1-Region) in menschlichen Lungenepithelzellen die ACE2-Expression wirksam hemmte, erhöhte Ang-II-Spiegel induzierte und die nach einer signifikant erhöhten AT1R-Expression vermittelte Signalkaskade auslöste, einschließlich der Induktion von ADAM17 und von Entzündungsmarkern (IL-6 und andere Zytokine). Lei31 beschrieb später in Tierversuchen eine Schädigung der vaskulären Endothelzellen durch ACE2-Herunterregulierung, eine beeinträchtigte NO-Bioverfügbarkeit und eine Hemmung der Mitochondrienfunktionen als Reaktion auf Spike-Proteine – Voraussetzungen für die Entwicklung einer Endothelitis. Das Spike-Protein kann über erhöhten Redoxstress und Deaktivierung von AMP-Kinasen zu einer Destabilisierung von ACE2 führen.

Weiterhin konnte bestätigt werden, dass die S1-Untereinheit des Spike-Glykoproteins in der Lage ist, systemische Mikroendothelzellschäden zu verursachen 32. Bereits vor der Zulassung der ersten mRNA-Impfstoffe war bekannt, dass SARS-CoV-2 und sein Spike-Protein durch Interaktion mit ACE2 die Thrombozytenaggregation und damit auch die Thrombusbildung direkt verstärkt 33.

Das RAAS ist bekanntermaßen eng mit dem Bradykinin-System verbunden. Bradykinin, das im Prinzip ein Vasodilatator mit einer extrem kurzfristigen und lokalen Wirkung ist, wird durch Kinase II = Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) abgebaut und sein bioaktiver proinflammatorischer Metabolit des-Arg9-Bradykinin (DABK) durch ACE234. Eine durch Spikes ausgelöste Funktionsstörung oder ein Mangel an ACE2 begünstigt nicht nur die lokale Akkumulation von Ang II, sondern könnte auch eine Dysregulation des eng verknüpften Bradykinin-Systems auslösen, was zu einem Anstieg von des-Arg9-Bradykinin (DABK, Abbildung 2) führt.



**Abbildung 2:** Grundlegender Mechanismus der Spike-Wirkung26

Als Antigen löst die Spike-RBD der S1-Untereinheit die zelluläre angeborene und adaptive Immunantwort aus, einschließlich der Produktion neutralisierender Antikörper (nABs) und der Aktivierung des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4).

Die Bindung der S1-Spike-Untereinheit über ihre RBD (nicht neutralisiert) an das Rezeptorenzym ACE2 führt zu dessen Herunterregulierung und Beeinträchtigung seiner wichtigsten physiologischen Funktion: Abbau des pathophysiologisch schädlichen Angiotensin II (Ang II) zu dem hauptsächlich schützenden Angiotensin 1-7 (Ang 1-7).

Zusätzlich wird der Abbau von des-arg9-Bradykinin (DABK) gehemmt. Ang II, DABK und TLR4 wirken synergistisch, um Entzündungen zu stimulieren.

Die Bindung von S1 an den Ko-Rezeptor Heparansulfat (HS) stabilisiert die Interaktion mit ACE2. HS interagiert außerdem mit dem Immunsystem und wirkt entzündungsfördernd.

Spikes beeinträchtigen die Zusammenarbeit von ACE2 mit dem Aminosäuretransporter B°AT1 in Bezug auf die Aminosäureaufnahme im Darm.

Darüber hinaus können Spike-Proteine Zellen, die mit dem ACE2-Rezeptor ausgestattet sind, zu Synzytien verschmelzen lassen. Die Zellfusion trägt zur Entzündung des Gewebes bei.

Durch Spike-verursachte Funktionsstörungen oder ein Mangel an ACE2 begünstigen nicht nur die lokale Anhäufung von Ang II, sondern könnten auch eine Fehlregulation des eng verbundenen Bradykinin-Systems auslösen, was zu einem Anstieg von des-arg9-Bradykinin (DABK, Abbildung 2) führt. Der daraus resultierende Synergismus zwischen Ang II und DABK, der eine Hyperaktivierung des Immunsystems auslösen kann, liefert eine plausible Erklärung für eine Vielzahl von unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Spike ausgelösten Reaktionen, insbesondere für die Gefährlichkeit des Zytokinsturms, der in seltenen Fällen von Covid-19 beobachtet wurde 35. Bei einer repräsentativen Anzahl von Covid-19-Patienten konnte gezeigt werden, dass die DABK-Produktion erhöht war, insbesondere bei übergewichtigen Menschen; die Werte von Ang 1-7 waren dagegen erwartungsgemäß niedrig36.

Die kausale Rolle, die DABK bei der Auslösung von Nebenwirkungen der Spike-basierten Impfung, wie Husten und Angioödem, spielen könnte, wurde bisher ignoriert.

Eine wichtige schädliche Eigenschaft der SARS-CoV-2-Spike-Proteine ist ihre Fähigkeit, Zellen, die den ACE2-Rezeptor tragen, zu fusionieren und Synzytien zu bilden 37, 38. Kürzlich wurde das SARS-CoV-2-Spike-Protein als „enorm fusionsaktiv“ beschrieben. Minimale Mengen an Spike-Protein auf der Zelloberfläche oder mit Spike-Protein versehene Viruspartikel reichen aus, um die Fusion einzuleiten, selbst wenn ACE2 nicht überexprimiert wird. 39, 40. Im Jahr 2021 wurde die Zellfusion als Auslöser der Blutgerinnungskaskade erkannt. Virale Fusogene sind in der Lage, große Synzytien zu bilden, die zum Absterben neigen, die thrombogene Basalmembran freilegen, wenn sie sich ablösen, und auf diese Weise die thrombozytenabhängige Gerinnung unterstützen. Die Fusion von Neuronen kann zu neurologischen Symptomen wie kognitiven Störungen führen. Aufgrund von Chromosomenaberrationen scheint auch eine Tumorprogression möglich zu sein. Darüber hinaus kann die Zellfusion zu einer übermäßigen Entzündungsreaktion, Gewebeschäden oder der Produktion von Zytokinen gegen SARS-CoV-2 oder ihren Komponenten beitragen.⁴¹

Personen mit anfänglich niedrigen ACE2-Konzentrationen sind besonders gefährdet, wenn zusätzliche hemmende Einflüsse hinzukommen. So scheint es möglich, dass neben Spike-neutralisierenden immunologischen Reaktionen auch Antikörper, Autoantikörper, Anti-Idiotyp-Reaktionen und/oder genetische Bedingungen die Wirksamkeit des schützenden Enzyms ACE242 beeinträchtigen können. Hochinteressant sind die neuesten Erkenntnisse nach Impfung mit ComirnatyR (Spike-induzierender mRNA-Impfstoff) und SinovacR (inaktiviertes Virus). Bei beiden Impfstoffen wurde am Tag 56 nach der Impfung bei 9,5–12,6 % bzw. 3,3–14,3 % der Personen ein signifikanter Anstieg der ACE2-Autoantikörper-IgG-Werte festgestellt. Die Werte sanken innerhalb von 12 Monaten nur langsam ab. Aufgrund der geringen Fallzahl und des Fehlens einer entsprechenden Datenerhebung konnte jedoch kein Zusammenhang mit unerwünschten Impfereignissen hergestellt werden; eine Beteiligung von ACE2-IgG-Antikörpern an Myo-/Perikarditis in Zusammenhang mit ComirnatyR (n=43) konnte jedoch ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass spezifische Antikörper gegen S1-RBD mit ACE2 kreuzreagieren, was wahrscheinlich auf strukturelle Ähnlichkeit zurückzuführen ist.⁴⁴

Kürzlich wurde bei verschiedenen Tumorarten eine positive Korrelation zwischen der ACE2-Expression und Anti-Tumor-Signaturen festgestellt. Eine unbeeinträchtigte Funktion von ACE2 kann möglicherweise vor einem Krebsfortschreiten schützen, indem die Tumorangiogenese gehemmt wird45. Tumorspezifische Studien an geimpften Patienten sind erforderlich.

Das wichtigste Ergebnis der ACE2-Aktivität (Abb. 1) ist die Regulierung der Konzentration des vielseitigen, multipotenten Octapeptids Angiotensin II (Ang II), dem Haupteffektor des RAAS.

Im Prinzip werden die Ang II-Konzentrationen durch das Gleichgewicht zwischen ACE- und ACE2-Aktivität gesteuert, alternativ zu ACE in Herz-, Gefäß- und Nierengewebe durch Chymase, die von Mastzellen produziert wird46. Diagnostisch/therapeutisch muss das Vorhandensein von Chymase anstelle von ACE im Herzgewebe älterer Menschen berücksichtigt werden. Bei diesen Patienten sprechen signifikant erhöhte Ang-II-Konzentrationen nicht angemessen auf eine ACE-Hemmung an47. Im Gegensatz dazu wurde in experimentellen Studien nachgewiesen, dass Chymasehemmer eine schützende Wirkung auf das Herzgewebe haben.

Die Wirkungen von Angiotensin II werden sowohl durch AT1- als auch durch AT2-Rezeptoren vermittelt, wobei AT1R an klassisch physiologischen, aber auch pathophysiologisch schädlichen Prozessen beteiligt ist und AT2R an der Vermittlung von Vasodilatation und weiteren protektiven Wirkungen48-50. Eine hohe AT1R-Expression ist besonders in der glatten Gefäßmuskulatur vorhanden. Wichtig ist das Vorhandensein von AT1R in Makrophagen, Bronchialepithel, Zona glomerulosa der Nebennieren, Endometrium und dopaminergen Hirnregionen.

Es ist zu beachten, dass AT1R einem genetischen Polymorphismus unterliegt, der mit einer erhöhten Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden ist, wie z. B. einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber den vasokonstriktorischen Wirkungen von Ang II. Die genetische Variation A1166C wurde bei Bluthochdruck, Myokardinfarkt/koronarer Herzkrankheit, Hyperlipidämie oder Aortenerkrankungen beobachtet.51

Der physiologische Ligand von ACE2, Ang II, beeinflusst die Funktion fast aller Organe, einschließlich Herz, Niere, Gefäßsystem und Gehirn51. Es ist allgemein anerkannt, dass Ang II an der Vasokonstriktion, dem Anstieg des Blutdrucks, an Hypertonie und damit verbundenen Endorganschäden, der Freisetzung von Vasopressin, dem Anstieg von Noradrenalin (erhöhte Freisetzung, Wiederaufnahmehemmung), der Störung der elektrischen Leitfähigkeit des Herzens, der Auslösung von Tachykardie und/oder Arrhythmie, an erhöhtem oxidativem Stress, der Verursachung einer mangelhaften NO-Bioverfügbarkeit, der durch Aldosteron verursachten Erhöhung der Natrium- und Wasserrückresorption, an der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion, an einer ADAM-17-Erhöhung, Förderung von (pro-)inflammatorischen (NF-kB) und prokoagulatorischen Prozessen, an Mikrothrombus-Induktion, an proarteriosklerotischen, profibrotischen Effekten, an der Förderung von hypertrophen und proliferativen Reaktionen, an der kardialen Remodellierung, an Proteolyse der Skelettmuskulatur, Beeinflussung des Glukose-/Zellstoffwechsels, an schweren Covid-19-Verläufen, der Beta-Amyloid-Erhöhung oder Herunterregulierung von Überlebensgenen beteiligt ist.

Erhöhte Ang-II-Spiegel stehen in signifikantem Zusammenhang mit Depressionen, Angstzuständen, Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), Neuroinflammation, erhöhten Plasmazytokinspiegeln und nitrooxidativem Stress. AT1-Rezeptorblocker haben sich als den neuroprotektiven Eigenschaften von ACE-Hemmern überlegen erwiesen. Die angstlösende/antidepressive Wirkung von RAAS-Blockern kann durch ihre entzündungshemmende und/oder antioxidative Wirkung vermittelt werden.⁵²

Eine große Anzahl von Erkenntnissen deutet darauf hin, dass das RAAS/ACE2/Ang II-System grundlegend an entzündlichen Prozessen und an Störungen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems beteiligt ist.53 Die RAAS-Signalkaskade interagiert auf mehreren Ebenen mit dem Immunsystem, sowohl systemisch als auch gewebespezifisch.

Angiotensin II löste eine Entzündungsreaktion aus, indem es die Expression proinflammatorischer Zytokine/Chemokine förderte, die für die Ansammlung immunkompetenter Zellen im Gewebe verantwortlich sind. Die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des Adhäsionsfaktors war erhöht. Die Aktivierung von Cox-2 wurde mit der Vermittlung der endothelialen Dysfunktion und der Aktivierung von dendritischen Zellen bei entzündungsfördernden Aktivitäten in Verbindung gebracht. Die TLR4-Expression wird durch die Aktivierung von AT1R vermittelt. Im Gegensatz dazu reduzierte eine AT1R-Blockade oder ACE-Hemmung die Entzündungsprozesse und schützte das Gewebe vor oxidativen Läsionen, unabhängig von einer Blutdrucksenkung.⁴⁶,⁵⁴ Die lokale Ang-II-Bildung kann Entzündungsreaktionen durch Veränderung des Blutflusses, der Gefäßpermeabilität und granulomatöser Reaktionen modulieren55.

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass Immunzellen (z. B. Makrophagen in Granulomen oder zirkulierende Leukozyten) Ang-II erzeugen und freisetzen können 55, 56, dass AT1-Rezeptoren in T-Zellen, Makrophagen und in lymphoiden Organen vorhanden sind und dass Ang-II daher direkt auf Immunzellen einwirken und eine proliferative Wirkung haben kann57.

Covid-19-Patienten, die unter Stress leiden, und solche, die mit Spike-basierten Impfstoffen geimpft wurden, sind einer doppelten RAAS-Aktivierung ausgesetzt, nämlich einer stressinduzierten durch erhöhten Sympathikotonus/Ang-II-Konzentrationen und einer Spike-induzierten Aktivierung des RAAS mit steigenden Ang-II-Konzentrationen, die nicht nur akute hämodynamische Folgen haben, sondern darüber hinaus zu einem Entzündungsprozess oder thromboembolischen Folgen führen können. Post-mortem-Berichte von Covid-19-Patienten zeigten in der Tat schwere Gefäßschäden und alveoläre Mikrothromben; mikrozirkulatorische Läsionen mit prokoagulatorischen Folgen sind von erheblicher klinischer Relevanz.⁴⁷

Im Gegensatz dazu verbessert eine intakte ACE2-Funktion, vermutlich durch die Förderung des Ang-II-Abbaus und die Erhöhung der Ang-1-7-Konzentration, entzündliche Läsionen in der Niere und im Gefäßsystem und begrenzt die Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF-alpha, IL-6) durch Makrophagen. Eine interessante Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass der AT1-Rezeptor in Zellen des Immunsystems bei Erwachsenen stärker exprimiert wird als der AT2R. Es wird angenommen, dass die AT1-Rezeptoren des Immunsystems pathogene renale und vaskuläre AT1R-Effekte modulieren, um Gewebeschäden bei Bluthochdruck zu begrenzen. Unabhängig davon wird davon ausgegangen, dass der AT2-Rezeptor den AT1R-Effekten entgegenwirkt und somit ein breites Spektrum an entzündungshemmenden Eigenschaften besitzt. Der Entwicklung von Ang 1-7-Analoga und spezifischen AT2R-Agonisten wird therapeutisches Potenzial zugeschrieben54.

Die Hemmung von AT1R mit entzündungshemmenden und immunsuppressiven Folgen, z. B. bei immunologisch bedingter Myokarditis, zur Unterdrückung pathogener Ang-II-Effekte, wurde bereits damals als therapeutisch sinnvoll erachtet. Den günstigen Auswirkungen auf die Gefäßmuskulatur und der Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren wurde eine bedeutende Rolle zugeschrieben.57

RAAS- und AT1R-Aktivitäten werden zusätzlich durch die Komponenten der oben erwähnten antipathogenen, entzündungshemmenden ACE2/Ang 1-7/MAS-Achse und durch die AT2R-Aktivität ausgeglichen. Es gilt als unumstritten, dass die vasokonstriktorischen Ang II/AT1R-Effekte antagonisiert werden und die AT2R-vermittelte Vasodilatation in Widerstands- und Kapazitätsgefäßen bzw. die dadurch ausgelöste Hypotonie überwiegt, was nicht nur akut nachweisbar ist, sondern auch länger anhält; eine Desensibilisierung ist nicht bekannt.⁴⁶ Insbesondere bei einer Überstimulation von AT1R/RAAS (z. B. bei Salzrestriktion oder Ang-II-Infusion) kommt die schützende vasodilatatorische Wirkung von AT2R zum Tragen; zwischen AT1R und AT2R besteht eine inverse Beziehung.48,58 Unabhängig von der Agonistenaktivierung kann AT2R direkt eine Hemmung von AT1R auslösen.51

Die Aktivierung des AT2-Rezeptors reduziert die Bildung von ROS und die Aktivität von inflammatorischen Zytokinen, erhöht die Bildung von NO, moduliert NF-ĸB, erhöht die Apoptose und die Mechanismen der Gewebereparatur (einschließlich neuronaler), hemmt die Reninbildung, das Zellwachstum und die Zellproliferation, beeinflusst die Zelldifferenzierung, reduziert die sympathische Aktivität, induziert Natriurese und ist an der Blutdruckregulation beteiligt, kann die kontraktile Funktion nach Myokardinfarkt verbessern und wirkt somit der Entwicklung einer Herzhypertrophie entgegen. Darüber hinaus ist ein gewisser Schutz vor Alterungsprozessen und damit verbundenen chronischen Krankheiten denkbar.

Unter pathologischen Bedingungen, wie z. B. bei Gewebe- und Gefäßschäden, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder Hirnischämie/peripherer Nervenschädigung, wurde eine Aktivierung der AT2R-Expression beschrieben. Im Jahr 2017 wurde erstmals festgestellt, dass AT2R im entzündeten Synovialgewebe und in Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems von Patienten mit rheumatoider Arthritis deutlich exprimiert wird.59

Angiotensin 1-7 soll über vasodilatatorische und antithrombotische Wirkungen (durch NO-Aktivierung) sowie antifibrotische und entzündungshemmende Wirkungen verfügen47. Seine Wirkungen werden über den MAS-Rezeptor vermittelt, der wie der AT2R gewebeschützende und regenerative Effekte auslöst60. Er schwächt Fibrose-, Proliferations- und Umbauprozesse ab; entzündungsfördernde Effekte werden teilweise verhindert53. ACE2 und MAS ergänzen sich in ihrer Schutzwirkung gegen Ang-II-vermittelte Folgen61.

SPIKEFOLGEN IM MAGEN-DARM-TRAKT

Zusätzlich zu den bekannten Folgen der durch SARS-CoV-2-Spikes ausgelösten ACE2-Herunterregulierung (Anstieg von Ang II und AT1R-Aktivierung, was beispielsweise zum Leaky-Gut-Syndrom führen kann) spielt dieses Enzym eine wichtige physiologische Rolle im Magen-Darm-Trakt, die unabhängig von den Folgen des RAAS ist. ACE2 ist an der Regulierung der Aminosäuren-Homöostase, entzündlicher Prozesse im Darm, der Darmmikrobiota-Zusammensetzung, der angeborenen Immunität und der Glukoseabsorption beteiligt, die alle von der Spike-Wirksamkeit betroffen sind 62-64.

Die natriumabhängige Aufnahme neutraler Aminosäuren erfordert die Anwesenheit des Aminosäuretransporters BoAT1 (Abbildung 2), dessen Expression auf der luminalen Oberfläche von Darmepithelzellen durch ACE2 stimuliert wird. Die Strukturanalyse ergab, dass die S1-RBD-Komponenten von zwei Spike-Protein-Trimeren mit einem Komplex aus ACE2 und BoAT1 interagieren 65. Bei fehlender Expression des intestinalen BoAT1-Proteins aufgrund eines Mangels oder einer Funktionsstörung des ACE2-Enzyms waren die Serumspiegel der neutralen Aminosäuren Valin, Threonin und Tyrosin sowie der essentiellen Aminosäure Tryptophan signifikant reduziert; die mTOR-Aktivität, die an der Zellproliferation und Proteinsynthese beteiligt ist und durch diätetisches Tryptophan aktiviert wird, ist ebenfalls reduziert 64, 66, 67.

Tryptophan als Vorstufe von Serotonin ist von großer Bedeutung für zentrale Nervenübertragungsprozesse, die beispielsweise bei Depressionen gestört sind. Zwischen Ang II und Serotonin besteht eine Wechselwirkung; Ang II reguliert stressbedingte Effekte durch Modulation der Serotoninsynthese und -freisetzung52. Eine Beteiligung niedriger zirkulierender Serotoninspiegel an Long-COVID wird diskutiert 68 und könnte auch eine Ursache für das Post-VAC-Syndrom sein.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das Darmmikrobiom die Immunogenität widerspiegelt und es wurde mit impfstoffbedingten unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht. Geimpfte Personen mit einem höheren Gehalt an nützlichen Bakterien könnten eine optimalere Immunantwort und einen stärkeren Schutz aufweisen. Ein höherer Gehalt an *P. copri* und *Megamonas*-Arten wurde mit weniger unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht. Bei Personen, die mit dem Impfstoff BNT162b2 geimpft wurden und über unerwünschte Reaktionen berichteten, wurde eine signifikante Abnahme der beobachteten Bakterienvielfalt festgestellt69. Zur Verifizierung dieser ersten Ergebnisse sind weitere Untersuchungen erforderlich.

UNTERSTÜTZUNG VON SPIKEEFFEKTEN

Das Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2, das als Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) fungiert, kann den Toll-Like-Rezeptor 4 (TLR4) direkt und mit hoher Affinität binden und aktivieren, unabhängig von ACE2 70, 71, was zur Aktivierung von NF-kB und zur Induktion der Expression proinflammatorischer Zytokine führt (MyD88-abhängiger Signalweg). Dies ist Entzündungsreaktionen sehr ähnlich, die durch ein aktiviertes RAAS mit erhöhten Ang-II-Konzentrationen verursacht werden.

Es konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Expression von ACE2, assoziiert mit pathologischen Lungenschäden und entzündlichen Veränderungen, zu einer abnormen Aktivierung von TLR4 in einem experimentellen Modell für eine akute Lungenschädigung führte72. Ein TLR4-Mangel verhinderte die Ang II-induzierte Gefäßremodellierung, ohne den Blutdruck zu beeinflussen, hob die Ang II-induzierte vaskuläre ROS auf, hemmte die Ang II-induzierte NADPH-Oxidase-Aktivität und verstärkte die Hochregulierung der antioxidativen ecSOD73. Die kardiomyozytenspezifische TLR4-Deletion schwächt die Angiotensin II-induzierte Hypertonie ab, reduziert die kardiale Hypertrophie, Fibrose und Dysfunktion sowie die kardiale Entzündung. Umgekehrt erhöhte Ang II die TLR4-Genexpression bei hypertensiven Mäusen signifikant74.

In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass Entzündungsprozesse, an denen das angeborene Immunsystem und das RAAS beteiligt sind, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung verschiedener chronischer Krankheiten wie Bluthochdruck74, 75, diabetischer Nephropathie76, Gefäßumbau und Herz-Kreislauf-Erkrankungen73 spielen. Darüber hinaus wurde eine Fehlregulation der TLR4-Signalübertragung mit der Entwicklung und/oder dem Fortschreiten von Atherosklerose, Myokarditis, Krebs, neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht77.

Die Spike-S1-Untereinheit könnte neuroinflammatorische Effekte im ZNS und ein verändertes Verhalten bei Ratten auslösen (reduziertes Erkundungs- und Sozialverhalten – „Verhaltenskrankheitsreaktion“). S1 aktivierte auch die TLR2- und TLR4-Rezeptorsignale in vitro78. Darüber hinaus wurde TLR4 als Schlüsselmediator bei langfristiger, spezifischer und reversibler kognitiver Dysfunktion, Mikrogliose und Synapsenverlust nach einer einzigen experimentellen Hirninfusion mit Spikes identifiziert 79.

Die Beteiligung derselben Effektormoleküle an der Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungen, Proliferation und Fibrose unterstützt den Synergismus zwischen TLR4-Aktivierung und erhöhter Ang II/AT1R-Aktivität. Bei überstimuliertem TLR4, potenziert durch ein dysreguliertes RAAS, kann sich dieser Synergismus zu schwerwiegenden entzündlichen Folgen (z. B. Zytokinsturm) verstärken oder sogar zu einem tödlichen Ausgang beitragen.

SPIKE-INTERAKTION MIT DEM CO-REZEPTOR HEPARANSULFAT (HS)

Die Folgen von Spike-Protein-Interaktionen mit Zellen, die keine nachweisbare oder nur eine geringe ACE2-Aktivität aufweisen, deuten auf das Vorhandensein zusätzlicher Rezeptoren hin. Im Gegensatz zu der beeindruckenden Beweislage für die kausale Rolle der Spike/ACE2-Interaktion bei der Auslösung von Organsymptomen, die durch eine SARS-CoV-2-Infektion oder -Impfung verursacht werden, gibt es viel weniger Beweise für die Beteiligung von Spike-Protein-Co-Rezeptoren.

Bekannt sind jedoch relevante Wechselwirkungen mit Heparansulfat (Abbildung 2). Heparansulfat (HS) ist auf der Oberfläche fast aller Säugetierzellen, in der extrazellulären Matrix und in der Basalmembran allgegenwärtig. HS spielt mehrere wichtige Rollen im Immunsystem; es reguliert die Zelladhäsion, die Entwicklung von Leukozyten und deren Migration, aktiviert das Immunsystem und Entzündungsprozesse. HS interagiert mit TLR4 und anderen TLRs. HS scheint ein wichtiger Modulator des Komplementsystems zu sein80,81. HS wird von vielen Viren als Ko-Faktor für die Anheftung an Wirtszellen verwendet 82. Für SARS-CoV-2-Infektionen wurde beispielsweise gezeigt, dass die S1-Untereinheit der Spikes mit ihrer RBD an Heparansulfat (HS) auf der Zelloberfläche im Sinne einer Co-Rezeptorfunktion binden kann, wodurch die Interaktion mit ACE2 stabilisiert oder verstärkt wird 83.

Als Bestandteil der endothelialen Glykokalyx ist Heparansulfat auch an der Regulierung der Blutgerinnung beteiligt; es erhöht die Aktivität von Antikoagulationsfaktoren wie Anti-Thrombin (AT) und Heparin-Cofaktor II (HCII). Nach der Bindung von HS durch das Spike-Protein konnte HS jedoch nicht mehr mit AT/HC II interagieren, was zu einer schnellen Gerinnungsreaktion führte und auf eine direkte Wirkung des Spike-Proteins auf die Entwicklung von Thrombosen hindeutet. Heparin verlor seine Fähigkeit zur Regulierung der Antikoagulation in Abhängigkeit von der Spike-Protein-Konzentration.84

Somit kann von einem Synergismus zwischen prokoagulatorischen Ang-II-Effekten und direkten Spike-induzierten thrombotischen Effekten mit dramatischen Folgen für die Blutgerinnung ausgegangen werden.

Allerdings wurde bisher weder die Beteiligung des Ko-Rezeptors HS an den Blutgerinnungsstörungen nach einer Impfung mit spike-basierten Impfstoffen noch der offensichtliche Synergismus zwischen der Bindung von Spikes an HS und der Spike-induzierten Herunterregulierung von ACE2 oder der Erhöhung von Ang II untersucht, obwohl die Häufigkeit der entsprechenden relevanten Nebenwirkungen besorgniserregend ist.

**Verträglichkeit der Spike-basierten Covid-19-Impfung anhand ausgewählter unerwünschter Reaktionen**

Das Wissen über die Wechselwirkungen der Spikes mit ihrem Rezeptorenzym ACE2, direkte Spike-Effekte, Synergismen, die Beteiligung von Ko-Rezeptoren und RAAS-unabhängige Reaktionen ist der Schlüssel zum Verständnis des ungewöhnlich breiten Spektrums unerwünschter Reaktionen im Zusammenhang mit der Spike-basierten Covid-19-Impfung. Generell spiegeln die Analysen der gemeldeten vermuteten unerwünschten Reaktionen (UAW) diese ursächliche Spike-Wirksamkeit wider.

Im Jahr 2022 lieferte eine umfassende Analyse8 erste Erkenntnisse über das Spektrum und die Häufigkeit vieler spezifischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Covid-19-Impfung sowie über solche, die bisher wenig Beachtung fanden und oft unerklärt blieben, aber dennoch einen sehr negativen Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand hatten.

Unter den nicht-infektiösen, extrapulmonalen organbezogenen UAW, die innerhalb von etwas mehr als einem Jahr nach Beginn der Impfkampagne spontan gemeldet wurden, waren die das Nervensystem betreffenden UAW am häufigsten (16,2–20,2%), gefolgt in absteigender Reihenfolge von jenen, die das muskuloskelettale System betrafen (11,7–14,5 %), das gastrointestinale System (7,5 – 9,3 %), die Haut (3,0–5,1 %), das Fortpflanzungssystem (1,5–4,2 %), Herz (1,8–3,4 %), Gefäße (2,2–2,9 %) und das Blut/Lymphsystem (0,97–2,8 %) gemäß der EudraVigilance-WebReport-Reaktionsgruppen. Die durchschnittliche Letalität unerwünschter Ereignisse lag zwischen 1,81 (VaxzevriaR), 2,34 (ComirnatyR), 4,75 (SpikeVaxR) und 4,9 % (Janssen-Impfstoff). Überraschenderweise endeten fast gleich viele unerwünschte Ereignisse in den Reaktionsgruppen Herz (8,4–14,5 %) und Nervensystem (9,4–14,7 %) tödlich, was auf eine ähnliche Schwere der Ereignisse hindeutet.8

Die häufigsten neurologischen unerwünschten Ereignisse, über die bis Anfang Februar 2022 berichtet wurde, waren Kopfschmerzen (21,6–37,9 % der Fälle) und Schwindel (6,35–8,3 %). Ungewöhnlich für Impfstoffe, aber relativ häufig waren Gleichgewichtsstörungen (0,38–0,41 % der Einzelfälle). Schwindel kann auch sekundär zu orthostatischer Hypotonie, Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen/Tachykardie auftreten und könnte daher mit sensomotorischen/vegetativen Neuropathien in Verbindung gebracht werden.

Obwohl Kopfschmerzen/Migräne in der Regel ein alltägliches Phänomen sind, das als Reaktion auf verschiedene systemische, regionale oder lokale Ereignisse auftritt, scheint die Art der berichteten Kopfschmerzen – manchmal stechend, blitzartig – typisch für die Covid-19-Impfung zu sein. Das relativ häufige reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) 85 führt zu sehr ähnlichen Symptomen – einem Anfall von Donnerschlagkopfschmerz mit einem unterschwellig anhaltendem dumpfem Kopfschmerz. Auslöser sind vasoaktive Substanzen wie Katecholamine und Angiotensin II. RCVS wurde wiederholt als Komplikation von SARS-CoV-2-Infektionen berichtet.86. In jüngster Zeit wurden einige Fälle von RCVS und PRES (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) nach SARS-CoV-2-Impfungen gemeldet87-90. Es wird angenommen, dass die Impf- oder viralen Spikes direkt mit dem im Gehirngewebe vorhandenen ACE2-Rezeptor interagieren. Die Entwicklung spezifischer Symptome kann schnell erfolgen, aber auch Tage dauern, wie die folgenden Fälle zeigen. Eine von RCVS betroffene Frau litt erst 18 Tage nach der zweiten Verabreichung des ModernaR-Impfstoffs an Skotomen und Donnerschlagkopfschmerzen. Das MRT zeigte eine akute kortikale ischämische Läsion; eine zerebrale Vaskulitis wurde ausgeschlossen. Nimodipin war therapeutisch wirksam. Bei einer anderen Frau entwickelten sich die neurologischen Symptome sehr schnell innerhalb von 24 Stunden nach der dritten Auffrischungsimpfung mit ModernaR.

Bis zum 1. März 2024 wurden im Pharmakovigilanz-System EudraVigilance 35 Fälle von RCVS, 59 Fälle von Donnerschlagkopfschmerz und 19 Fälle von PRES allein für ComirnatyR gemeldet9. Eine durch Impfstoffe ausgelöste vasokonstriktive Reaktion mit anschließender Gewebsischämie ist sehr wahrscheinlich der Auslöser dieser Phänomene und kann durch immunologisch-entzündliche und hyperkoagulatorische Folgeerscheinungen ergänzt werden, wie sie von SARS-CoV-2-Infektionen bekannt sind. 86

Es ist auch bekannt, dass Ischämie und Hypoxie zu Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems beitragen, wie Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, vorübergehender Gedächtnisverlust oder -beeinträchtigung (etwa 0,13 % bis 0,25 % der Geimpften mit UAW), Aufmerksamkeits- oder Bewusstseinsstörungen (0,04 % bis 0,46 %), „Gehirnnebel“ (5,9 %) oder Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke. In jedem Fall sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel auch sekundär zu orthostatischer Hypotonie, Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen/Tachykardie auftreten kann und daher mit Herz-Kreislauf-Funktionsstörungen oder sensomotorischen/vegetativen Neuropathien in Verbindung gebracht werden könnte.

Weitere ursächliche Faktoren können sein: Spike-induzierte Neuroinflammation, Mikrogliose, Verlust von Synapsen und/oder neuronale Fusion. Es ist bekannt, dass erhöhte Ang-II-Konzentrationen signifikant mit zentraler Dysfunktion und Neuroinflammation in Verbindung stehen. Ang II moduliert die Serotoninsynthese und -ausschüttung. RAAS-Blocker haben therapeutisch relevante Wirkungen52. Die Beeinträchtigung der Aminosäureabsorption im Darm, insbesondere von Tryptophan, kann zu einem Mangel an Transmittern im ZNS führen und somit die Entwicklung von Stimmungsstörungen einleiten oder zu lang anhaltenden Verhaltensänderungen beitragen.

Veränderungen des Geschmacks- und Geruchssinns sowie Fazialisparese sind häufige Folgeerscheinungen einer COVID-19-Infektion23, aber wie man jetzt weiß, auch Folgeerscheinungen einer COVID-19-Impfung. Die bemerkenswerte Häufigkeit von Fazialisparese (0,2–0,4%) bei geimpften Personen mit UAW deutet auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung mit Spike-basierten Vakzinen und Fazialisparese hin. Patone91 berichtete, dass Fazialisparese gleichzeitig mit GBS nach Vaxzevria® auftrat. Autoimmunprozesse, wie eine mononeuritische Variante von GBS, wurden als ursächliche Faktoren für die Fazialisparese in Betracht gezogen. Der exakte Mechanismus, der der Funktionsstörung von N. facialis und N. glossopharyngeus zugrunde liegt, ist jedoch unbekannt. Vorübergehende mikrovaskuläre Durchblutungsstörungen nach Vasokonstriktion, ähnlich wie sie im peripheren Nervensystem beschrieben werden, sollten in die Diskussion über die Ursache einbezogen werden.

Parästhesien und Sensibilitätsstörungen waren relativ häufig (2,63–3,42 %), diagnostizierte Polyneuropathien (PNP) wurden selten erkannt (0,03–0,07 %). Symptome wie stechende Schmerzen, Brennen, gestörte Schmerz- und Temperaturempfindung (Hyperästhesie) sind charakteristisch für eine Beeinträchtigung der markarmen und marklosen Fasern des peripheren Nervensystems. Wenn die Blutzufuhr über die Vasa nervorum zu diesen Fasern unterbrochen oder gestört ist, beispielsweise nach einer Vaskulopathie, einer Vasokonstriktion oder einer Vaskulitis, kann es zu einer peripheren symptomatischen Nervenfunktionsstörung kommen. Leider wurden die mikrovaskuläre Versorgung und die Marker eines aktivierten RAAS in diesem Zusammenhang nicht systematisch untersucht. In einigen Fällen von Neuropathie (n=5) wurden jedoch Autoantikörper gegen AT1R/ACE2 gefunden8. Zusammen mit den Befunden von Antikörpern gegen den MAS-Rezeptor (n=6) gibt es überzeugende Hinweise auf die kausale Beteiligung einer gestörten ACE2/MasR-Achse bei der Auslösung neuropathischer Symptome.

Demyelinisierung oder Schädigung der Myelinscheide und/oder Axonopathie sind charakteristisch für das Guillain-Barré-Syndrom, das die häufigste erworbene entzündliche Neuropathie sein kann, Folge einer gesteigerten Autoimmunreaktion mit Antikörperbildung gegen Glykolipide der Myelinscheiden oder T-Zell-Aktivierung. Das GBS wurde in europäischen Ländern relativ häufig und unabhängig von der Art des Covid-19-Impfstoffs (mRNA, Vektor) beobachtet (n=3373; 0,15 bis 0,87 % aller Einzelfälle8). Im Abschlussbericht 92 der deutschen Behörde PEI zum Sicherheitsprofil von Covid-19-Impfstoffen wurden bis zum 31. März 2023 deutlich weniger GBS-Fälle ausgewiesen, nämlich insgesamt nur 214 (0,063 %); diese wurden ausschließlich und ohne plausible Begründung als charakteristisch für Vektorimpfstoffe deklariert.

Impfungen verschiedener Art oder Infektionen sind bekannte Auslöser für GBS. Autoimmunreaktionen des Spike-Glykoproteins gegen Gangliosid-Komponenten peripherer Nerven werden ebenfalls als mögliche Auslöser des Syndroms diskutiert, vermutlich aufgrund struktureller Ähnlichkeiten93. Bei einem Patienten mit Tetraparese wurden Autoantikörper gegen Ganglioside nachgewiesen, was diese Hypothese bestätigt.

Es besteht kein Zweifel an einem rationalen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit von Spikes und der kardiovaskulären Gesundheitsbelastung 6,7.

Eine aktuelle Analyse6 von kardiovaskulären Reaktionen nach Impfungen mit Tozinameran (von europäischen Behörden an EudraVigilance der EMA gemeldet) im Jahr 2023 zeigte die folgenden Häufigkeiten unerwarteter und unerwünschter kardiovaskulärer Reaktionen in absteigender Reihenfolge

– 56611 Fälle von Tachykardie, Arrhythmie, Vorhofflimmern/-flattern, Bradyarrhythmie

– 32358 Fälle von Brustschmerzen

– 27123 Fälle von Herzklopfen

– 25907 Berichte über Blutdruckanstieg/Hypertonie

– 23775 Fälle von Myo-/Perikarditis

– 9912 Fälle von Koronarischämie und Myokardinfarkt

- 8799 Fälle von Hypotonie

- 6496 Fälle von Herzinsuffizienz, verminderte Kontraktilität

- 5424-mal Herzstillstand, plötzlicher Herztod und Tod

- 3094 Fälle mit Extrasystolen

- 1986-mal Kreislaufkollaps, Schock

- 1753 Fälle von Herz-/Kammerflimmern/Herzstillstand

- 1119 Fälle von Kardiomyopathie

- 827-mal gestörte Reizbildung und –leitung

- 325-mal Multiorgan-Dysfunktion/-Versagen.

Obwohl diagnostische Details fehlen, entspricht dieses Muster kardiovaskulärer Nebenwirkungen den Folgen der Wirkungsweise der Spikes – der Herunterregulierung des kardioprotektiven, antipathogenen Enzyms ACE2 und der anschließenden Dysregulation/Aktivierung des RAAS mit steigenden Ang-II-Konzentrationen.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse – Brustschmerzen, Herzklopfen/Extrasystolen – sind subjektiv auffällig, können harmlos sein, aber auch pathognomonisch und erfordern daher eine diagnostische Abklärung. Allein die hohe Zahl der Berichte deutet auf eine klinische Relevanz hin.

Die wichtigste Wirkung von Ang II ist zweifellos die Vasokonstriktion, die sich akut als Blutdruckanstieg, hypertensive Krise, Tachykardie/Arrhythmie, akute Linksherzinsuffizienz, ischämiebedingte Herz- oder ZNS-Symptome, Myokardinfarkt, plötzlicher (Herz-)Tod oder Schlaganfall äußern kann. Zentrale und periphere katecholaminerge Aktivitäten können die Wirkungen von Ang II verstärken. Experimentell erwies sich der Einfluss der AT1R-Aktivierung auf die elektrische Leitfähigkeit von Myozyten als relevant für die Auslösung ventrikulärer Arrhythmien.⁴⁸

Zusätzlich zur peripheren Abhängigkeit der Blutdruckregulation vom RAAS kann ein erhöhter Blutdruck auch durch eine zentrale Regulationsstörung in den dafür verantwortlichen Hirnregionen, wie dem Hirnstamm oder dem Hypothalamus, in einem komplexen Interaktionssystem mit mehreren lokalen und systemischen Komponenten verursacht werden 95. Der MAS-Rezeptor, der im Gehirn stark exprimiert wird, kann als eines der regulierenden Bindeglieder angesehen werden. ACE2 scheint für die normale Gehirnfunktion wichtiger zu sein als ACE und wirkt als kompensatorischer Begrenzungsmechanismus einer RAAS-Hyperaktivität. Das Fehlen oder die Fehlfunktion von ACE2 führt zu einem erhöhten Sympathikotonus und einem verringerten Parasympathikotonus, was sich in der Peripherie beispielsweise durch Tachykardie und erhöhten Blutdruck äußern kann. Erste experimentelle Versuche, ACE2 selektiv zu stimulieren und dadurch seine RAAS-dämpfende Wirkung zu verstärken, führten erwartungsgemäß zu einer Senkung des Blutdrucks und einer Verbesserung der Herzfunktion. Die Verfügbarkeit von Spikes im ZNS deutet darauf hin, dass Spike-basierte Impfstoffe auch kausal an der Blutdruckregulation beteiligt sein könnten, indem sie die ACE2-Funktion im ZNS beeinflussen.

Berichte über Hypotonie sind überraschend. Hypotonie kann jedoch im Zusammenhang mit neuropathischen Symptomkomplexen mit neurovegetativen Komponenten auftreten, aber auch bei schwersten Krankheitsverläufen, wie z. B. Multiorganversagen/-dysfunktion, bei denen die Reaktion auf Ang II nachlässt. Ein sofortiges Auftreten von Symptomen innerhalb weniger Minuten nach der Impfung deutet jedoch auf eine allergische Genese hin.

Ischämische Herzerkrankungen und Myokardinfarkte wurden häufig gemeldet. Die verstärkte vasokonstriktorische und Thrombozyten aktivierende und/oder tachyarrhythmische Wirkung von Ang II kann zu koronaren und mikrovaskulären Durchblutungsstörungen mit Thrombusbildung und ischämischen Folgeerscheinungen führen. Komorbiditäten und stressbedingte katecholaminerge Verstärkung können den Zustand verschlimmern.

Im Hinblick auf die Verursachung von langfristigen Organstörungen ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Ang II das Zellwachstum (Hypertrophie, Proliferation), die Adhäsion, die Migration und die intrazelluläre Matrixablagerung steuert und somit chronische Anpassungsprozesse in Blutgefäßen und Herzmuskel beeinflusst, wie z. B. Remodellierung, Gewebereparatur und die Entwicklung von Atherosklerose. Darüber hinaus sind das adaptive Immunsystem und Entzündungsreaktionen zusammen mit dem lokalen Renin-Angiotensin-System an Ang-II-induzierten Organschäden beteiligt, die durch Spikes verursacht werden94.

Multiorgan-Dysfunktion/-Versagen, verbunden mit einer hohen Letalität (61,85 %), wurde im Vergleich zu anderen Spike-induzierten unerwünschten Ereignissen selten gemeldet. Es ist wahrscheinlicher, dass es mit einer schweren Covid-19-Erkrankung in Verbindung steht, die trotz Impfung auftreten kann.

Die hohe Zahl von Herzstillständen, plötzlichen Herztodesfällen und Todesfällen im Zusammenhang mit Tozinameran (n=5424) ist charakteristisch und alarmierend hinsichtlich der Schwere der kardiovaskulären Belastung durch Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Herz-Kreislauf-Kollaps und Kammerflimmern oder -flattern. Die dadurch verursachten Todesfälle machten mindestens ein Drittel (35 %) aller Todesfälle im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen von Tozinameran aus. Die kardialen unerwünschten Ereignisse mit den meisten tödlichen Folgen waren Herzstillstand (86 %), Multiorganversagen (ca. 62 %), Myokardinfarkt (21,4 %), Herzinsuffizienz (14,6 %) und Kreislaufkollaps (10,44 %). Eine durch akute/subakute spike-induzierte ACE2-Herunterregulierung mit anschließender Aktivierung des RAAS und pathogenetisch schädlichen Erhöhungen der Ang-II-Spiegel und einer möglichen katecholaminergen Verstärkung sollte bis zum Beweis des Gegenteils als Ursache für plötzliche und unerwartete Todesfälle angesehen werden.

Bisher wurden nur Myo-/Perikarditis aus diesem Spektrum (23775 Berichte; 5. Rang in Bezug auf die Häufigkeit und 13. in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko) und thromboembolische UAW von der EMA einem Covid-19-Impfstoff-Signaleffekt zugeschrieben.

Die Konzentration auf Myo-/Perikarditis hat sicherlich dazu beigetragen, dass die Zahl der Meldungen in europäischen Ländern innerhalb von etwa zwei Jahren um mehr als das Achtfache gestiegen ist. Obwohl der Verlauf einer Myokarditis in der Regel als mild charakterisiert wird, wurden auch schwere Verläufe und Todesfälle gemeldet. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass eine Myokarditis nach Impfung mit einer normalen adaptiven und T-Zell-Immunität einhergeht, aber mit einer leichten Entzündungsaktivierung und erhöhten Zytokinspiegeln, einer Zunahme neutrophiler Granulozyten und einer verringerten Thrombozytenzahl. Darüber hinaus wiesen Personen, die eine Myokarditis entwickelten, deutlich höhere Spiegel an freiem Spike-Protein im Blutkreislauf auf, das nicht durch Anti-Spike-Antikörper gebunden war, als Kontrollpersonen.21 Wenn keine Antigenneutralisierung stattfindet, können zytotoxische und durch ACE2-Herunterregulierung vermittelte Spike-Effekte nicht verhindert werden und somit zur Entwicklung einer Myokarditis beitragen. Es ist daher äußerst wichtig, die Pathogenese und die Folgen hoher Konzentrationen nicht neutralisierter Spikes im Plasma geimpfter Patienten mit Myokarditis zu klären. Weder die besondere Verteilung von ACE2 in den Perizyten der Kapillaren und kleinen Blutgefäße des Herzmuskelgewebes, in Kardiomyozyten und Endothelzellen noch ein möglicher vorbestehender niedriger ACE2-Spiegel in Verbindung mit hohen Ang-II-Konzentrationen, wie im mehrfach gestressten höheren Lebensalter (erhöhte Chymase- und TMPRSS2-Aktivität), wurden hinsichtlich der Pathogenese der global deklarierten „Myokarditis“ diskutiert 96. Auch ein direktes Spike-Schädigungspotenzial31, eine genetisch fixierte niedrige ACE2-Aktivität oder eine durch Stress zusätzlich verschlimmerte Situation wurden nicht berücksichtigt. Spezifische Untersuchungen blieben aus25. Selbst ein alarmierendes Signal – der plötzliche Herztod zweier Jugendlicher – wurde nicht zur Klärung weiterer „Myokarditis“-Fälle genutzt, obwohl die Autoren nachdrücklich auf die vermutete zugrunde liegende Stress-Kardiomyopathie durch Katecholamine (man könnte auch sagen: toxischer Ang II/Noradrenalin-Sturm) hinwiesen97.

Schon bald nach Beginn der Covid-19-Impfkampagne wurde deutlich, dass im Zusammenhang mit diesen Impfungen häufig thromboembolische Komplikationen in der Peripherie und im ZNS gemeldet wurden; sie sind ein charakteristischer Marker für das kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil von Spike-basierten Impfstoffen.

In knapp fünf Monaten (bis zum 12. Juni 2021)7 seit Beginn der Impfkampagne wurden

- 2778 Fälle von Thrombose, 1786 Fälle von Embolie/Mikroembolie (darunter 1639 Fälle von Lungenembolie), 90 Fälle von zentraler Sinusvenenthrombose (CVST /CVT) und 983 Fälle von verstärkter Blutung (darunter 165 Fälle von Immunthrombozytopenie) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) nach der Impfung mit ComirnatyR/Tozinameran gemeldet.

- Die absoluten Zahlen im Zusammenhang mit VaxzevriaR waren höher (5312 Fälle von Thrombose, 2882 Fälle von Embolie/Mikroembolie, darunter 2495 Fälle von Lungenembolie, 405 Fälle von zentraler Sinusvenenthrombose und 2861 Fälle von verstärkter Blutung, darunter 366 Fälle von Immunthrombozytopenie).

Embolien betrafen hauptsächlich die Lunge (87–92 % aller embolischen Fälle) und verliefen in 7–9 % der Fälle tödlich. Es traten Verschlüsse der Mesenterialarterien auf, weshalb periphere Gefäßverschlüsse in Betracht gezogen werden sollten, wenn ein Ileus im Zusammenhang mit einer Impfung auftritt.

Phänomenologisch wurden Fälle von Thrombosen in Verbindung mit Thrombozytopenie als Impfstoff-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) oder Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) bezeichnet. In einigen Fällen wurden Antikörper (IgG) gegen den Thrombozytenfaktor 4 (PF4) nachgewiesen; auch ein Anstieg des D-Dimers wurde beschrieben92. Zahlreiche Fälle von Immunthrombozytopenie (ITP) wurden gemeldet, die häufiger mit VaxzevriaR (0,13 % = 130/100.000 geimpfte Personen) als mit ComirnatyR (0,074 % = 74/100.000) in Verbindung gebracht wurden. Der Prozentsatz der erhöhten Blutgerinnung betrug 16,8 % nach ComirnatyR im Vergleich zu 12,8 % nach VaxzevriaR.

Im Vergleich zur ITP-Prävalenz in Deutschland (9-26/100 000 99) ist der Anteil der Betroffenen unter den Geimpften hoch und deutet auf einen möglichen zusätzlichen auslösenden Faktor durch spike-basierte Impfstoffe hin.

Besondere Aufmerksamkeit erregten die sehr seltenen, aber umso schwerwiegenderen Fälle von CVT/CVST. Innerhalb eines Monats nach Beginn der Impfkampagne meldete AstraZeneca 4 Fälle von CVST und 2 Fälle von Hirnthrombose an die EMA100. Am 11. März 2021 setzten Dänemark und Norwegen diese Impfung aus. Es folgten schockierende Fallberichte 101, 102.

Es wurden zahlreiche lebensbedrohliche Schlaganfälle (848 Fälle nach VaxzevriaR mit 7,9 % tödlichem Ausgang; 1003 Fälle nach ComirnatyR mit 12,4 % tödlichem Ausgang) und intrazerebrale Hirnblutungen (429 Fälle mit 30,3 % tödlichem Ausgang nach VaxzevriaR; 328 Fälle mit 42,4 % tödlichem Ausgang nach ComirnatyR) beobachtet.

Trotz einiger numerischer Unterschiede waren die Spektren jedoch qualitativ konsistent, weshalb im Gegensatz zu anderen Studien98 keine besondere Spezifität für VaxzevriaR angenommen werden kann; das Nebenwirkungsspektrum von Impfstoffen, die den Spike-Antigen-Komplex induzieren, weist Klassenspezifität auf7.

Unverständlicherweise wurden die Konsequenzen der Wirksamkeit des Spike-Glykoproteins und von Ang II in der klinischen pathophysiologischen Forschung ignoriert. Es gibt jedoch dezidierte Hinweise darauf, dass die Bildung von Mikrothromben/Thromben durch Ang II-induzierte prokoagulatorische Effekte beeinflußt wird, durch erhöhte Thrombinbildung, verstärkte Produktion des fibrinolysehemmenden Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 (PAI-1) in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen, durch sensibilisierte Blutplättchen, verstärkte Superoxid-Radikalproduktion und induzierte Gewebefaktor-Expression25, durch Verlust der vasodilatatorischen, antithrombotischen Ang 1-7-Effekte sowie durch Spike-induzierte direkte Verstärkung der Blutplättchenaggregation, Zellfusion und Schädigung der Mikroendothelzellen. Die Hemmung des Antikoagulans Heparansulfat (HS) durch Spikes hat besonders dramatische Folgen und kann zur Potenzierung der genannten Faktoren beitragen26.

Die Beteiligung der durch Spikes verursachten schädlichen Ang-II-Aktivität ist auch plausibel für die Auslösung immunologischer/entzündlicher Erkrankungen, Muskelerkrankungen, Nieren- und gastrointestinaler Symptome.

Makro- und mikrovaskuläre Veränderungen in den Blutgefäßen und die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion können zur Entwicklung von Organfunktionsstörungen beitragen.

Die steigende Gesamtzahl der Einzelfälle, die an unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit spike-basierten COVID-19-Impfstoffen leidet (n=2 256 506 Fälle in europäischen Ländern bis zum 31. Juli 2023) und häufig tödlich enden (n=51 740), ist mehr als alarmierend. Mit durchschnittlich 2338 Betroffenen pro Tag in europäischen Ländern, von denen bis zum 31. Juli 2023 durchschnittlich 54 pro Tag an den Nebenwirkungen verstarben (2,3 % der geimpften Personen mit Nebenwirkungen), wurden die jahrzehntelangen Erfahrungen mit herkömmlichen Impfstoffen bei Weitem überschritten⁶, ebenso wie die Covid-19-Todesrate¹⁻³.

**Schlussfolgerungen**

Die Voraussetzungen für die Spike-Wirksamkeit - ihre systemische Verteilung sowie ihr verlängerter Nachweis nach der Impfung - sind gegeben, was der behaupteten, nur regionalen und zeitlich begrenzten Wirksamkeit widerspricht. Das Zeitfenster für die Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen vermuteten Nebenwirkungen und Spike-Impfungen muss daher auf die maximale Dauer des Spike-Nachweises ausgedehnt werden.

Das Spektrum der mit der spike-basierten Impfung verbundenen Nebenwirkungen ist unangemessen breit und betrifft nahezu alle Vitalfunktionen des menschlichen Organismus. Der Schweregrad der Nebenwirkungen ist alarmierend. Das einzigartige klassenspezifische UAW-Profil der spike-basierten Covid-19-Impfstoffe spiegelt ihre Wirkungsweise wider – Herunterregulierung des kardioprotektiven Enzyms ACE2 mit anschließender Dysregulation und Aktivierung des RAAS, Zunahme der Ang-II-Einflüsse, Einschränkung der antipathogenen ACE 2/Ang1-7/MAS/AT2R-Achse, direkte Spike-Effekte und Zellfusion, RAAS-unabhängige Reaktionen, Synergismen mit Katecholaminen, DABK und/oder TLR4, Wechselwirkungen mit dem Co-Rezeptor Heparansulfat. Galenische Details der fertigen Impfstoffe können diesen grundlegend schädlichen Wirkmechanismus modulieren. Auftreten und Schweregrad einer unerwünschten Reaktion werden von zahlreichen individuellen Faktoren wie Gesundheitszustand, Stresssituation, Komorbidität, genetischen Merkmalen, Geschlecht, Alter, Vorhandensein von Anti-/Autoantikörpern usw. beeinflusst.

Kenntnis und Bewertung des Einflusses dieser relevanten Faktoren sind die Grundlage für eine erfolgreiche therapeutische Intervention. Ein individueller Ansatz in Abhängigkeit von den Symptomen und eine differenzierte Diagnose sind unerlässlich.

Jede Stimulation des RAAS sowie die Komedikation mit vasokonstriktiven, katecholaminergen oder TLR4- und DABK-aktivierenden und Heparansulfat-hemmenden Medikamenten sollte für die Dauer der Spike-Wirksamkeit vermieden werden.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften spike-induzierender Covid-19-Impfstoffe und der vermutlich zahlreichen Einflussfaktoren, denen die Spike-Produktion im Organismus des Impflings unterliegt, ist sowohl die Vorhersagbarkeit der Wirksamkeit als auch die der UAW erheblich eingeschränkt; die Variabilität der spike-induzierten Reaktionen vervielfacht sich.

In jedem Fall ist zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft der von etablierten Pharmakovigilanzsystemen dokumentierten Nebenwirkungszahlen durch eine Unterberichterstattung aufgrund mangelnder Kenntnis des Wirkmechanismus oder Unkenntnis möglicher Zusammenhänge, mangelnder Melde- und Informationsbereitschaft der Leistungserbringer oder einer Fokussierung auf andere Notwendigkeiten erheblich beeinträchtigt wird. Um Fehlentscheidungen zu vermeiden, werden die Behörden dringend aufgefordert, nicht nur einige verdächtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. nur 1,59 % aller gemeldeten Fälle92), sondern das gesamte Spektrum detailliert zu analysieren.

Aus pharmakologischer Sicht sind Spikes hochaktive Substanzen, aber keine tolerierbaren einfachen Antigene. Aufgrund ihres einzigartig breiten, nicht tolerierbaren Spektrums an Nebenwirkungen sind Impfstoffe auf Spike-Basis daher nicht für die Immunisierung zur Vermeidung vergleichsweise harmloser Infektionen geeignet. Die Verhinderung schädlicher Einflüsse auf die Gesundheit jedes Menschen sollte oberste Priorität haben.