

Hypothetische Modelle zur Pathologie des SARS-COV2 Spike Proteines

Dr. Andreas Bermpohl, Kontakt: ABermpohl@t-online.de

Einleitung:

Die Analyse von Plasmaproben von Long-Covid Erkrankten konnte bis zu 12 Monate nach der akuten Erkrankung Spike-Protein (Antigen) von SARS-COV-2 nachweisen **(1)**. Auch bei Patienten mit Post-Vaccine Syndrom, insbesondere bei der impfstoffassoziierten Myokarditis wurden freie Spike Proteine im Plasma gefunden **(2) (4)**.

Die folgenden Ausführungen stellen das Spike-Antigen sowohl für Long-Covid, als auch für das Post Vaccine Syndrom in einen möglichen ursächlichen Zusammenhang. Der Schwerpunkt liegt hierbei vorwiegend auf dem Post-Vaccine Syndrom.

Spike Antigen kann nach Vaccination in die Blutbahn gelangen.

Drei Gründe sind hierfür zu benennen:

1) Die geringe Transfektionsrate bei Muskelapplikation wird einen Teil der Impfstoffmoleküle durch lymphatischen Transfer in das venöse System einschwemmen. Endothelzellen verschiedener Organe könnten hiernach ebenfalls transfiziert werden und das Spike Protein exprimieren.

2) Die Bindung des Antigens durch Ankerproteine am Zielort (Muskel) ist nicht sicher. Freies Spike-Protein wird aus dem Zielort frei gesetzt **(3)**.

3) Die intramuskuläre Applikation führt in der Regel durch Gefäßläsionen auch zum direkten Blutkontakt. Das Einbringen von Impfstoffmolekülen direkt in die Blutbahn ist anzunehmen und die Transfektion von Endothelzellen in allen Organen mit Spike-Antigen Bildung wäre so möglich.

Als Konsequenz ist eine direkte Blut Diagnostik auf das Spike-Antigen bei betroffenen Menschen nicht zuletzt aufgrund einer Therapieerfolgskontrolle einzufordern!

Methoden zur Differenzierung von impfstoffassoziiertem Spike Protein und Spike Protein aus viralen Infektionsvorgängen sollten etabliert werden.

Sowohl bei Applikation von mRNA Impfstoffen als auch bei Vektorimpfstoffen erfolgt die Synthese des Spike Proteines als antigene Komponente (Exosom, freies Spike Protein, Ankerprotein, S1 Anteil, Peptid Fragment) **(3)**. Im Folgenden wird daher von Spike-Antigen gesprochen.

Das über diese neuen Methoden in die Blutbahn eingebrachte Spike-Antigen dient der aktiven Immunisierung. Das Antigen führt zur Stimulation der humoralen und cellulären Immunabwehr und der Generierung von „Gedächtniszellen“, die bei nachfolgender Infektion dann schnell und effektiv über Antikörper und cytotoxische T-Zellen den viralen Erreger bekämpfen.

Das hier dargestellte hypothetische Modell ist sehr einfach:

1. Das bei allen Impfstoffen in die Blutbahn freigesetzte Antigen (Spike-Protein) wird an den ACE2 Rezeptoren von Endothelien andocken. Ob eine Invaginierung vergleichbar mit kompletten Coronaviren erfolgt ist unklar.

2. Nach Transfektion von Endothelzellen wird das Spike Antigen in diesen produziert, präsentiert oder freigesetzt (siehe Punkt 1)

Das membranständige Antigen wird durch Rezeptorbindung oder nach Expression auf der Endotheloberfläche präsentiert, als Fremdprotein erkannt und insbesondere nach Erstvaccinierung von cytotoxischen T8-Zellen und der humoralen Immunantwort bekämpft. (Autoimmunreaktion??)

Die Endothelzelle des betroffenen Organes wird zerstört und in der Folge die intra-und extravaskuläre Blutgerinnung eingeleitet. Thrombosen/Embolien sind die Folge.

Bei diesem Modell wird also nicht die Aktivierung von ACE-2 und nachfolgender Modulationsreaktion mit oxidativem Zellstress und mitochondrialer Dysfunktion in den Vordergrund gestellt. Dieser Aspekt unter Beachtung der Angiotensin Reaktionskaskade ist aber ebenfalls relevant und wird durch obiges Modell ergänzt.

Die oben benannte Theorie wird im Folgenden durch einfache Schemazeichnungen komplettiert, bzw. durch weitere theoretisch denkbare Mechanismen ergänzt. Außerdem werden Fragen in den Vordergrund gestellt, die bisher nicht beantwortet sind und Forschungsanregungen darstellen sollten.

2. RNA-Impfstoffe

Bei RNA-Impfstoffen erfolgt die Aufnahme in die Zellen durch **unspezifische** Transfektion, bei der Lipidvesikel mit der Zielmembran verschmelzen. Es liegen keine Informationen zur Transfektionsfrequenz vor.

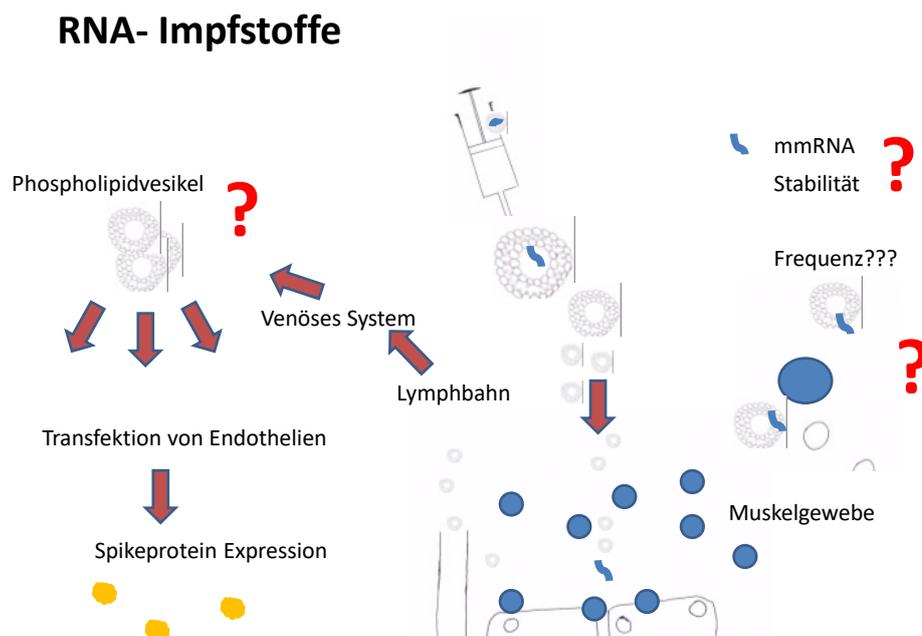


Abb.1 Wirkprinzip von mmRNA Impfstoffen

Sowohl die Transfektionsfrequenzen, als auch die Stabilität der eingesetzten (und modifizierten messenger RNA = mmRNA) sind derzeit nicht bekannt.

Transfektionen sind eher seltene Vorgänge, daher ist davon auszugehen, dass ein Großteil der eingesetzten Phospholipidvesikel nicht von den Zielzellen aufgenommen wird.

Der größte Teil der Phospholipidvesikel wird also über die Lymphbahn gesammelt und über den *Ductus thoracicus* ins venöse Blut geführt. Von einer Verminderung der Anzahl der Lipidvesikel, die schließlich ins venöse Blut eingebracht werden ist über eine Reduktion in den Lymphknoten auszugehen. (Lymphknotenspezifische Immunstimulation).

Die schließlich in der Blutbahn eingebrachten Impf- Vesikel haben die Möglichkeit unspezifisch mit der Zellmembran von Endothelzellen des Herz-Kreislaufsystems (Endocard, Intima von Venen und Arterien, Kapillarendothel) zu verschmelzen (Transfektion von Endothelzellen). Als Folge hiervon wird in diesen Zellen das Spike Protein (Antigen) exprimiert! Damit sind wie bei Post-Vac zu beobachten alle Organe betroffen.

3.Vektorimpfstoffe

Bei Vektorimpfstoffen wird Spike-Protein codierende DNA in virale Hüllen verpackt und hierdurch erfolgt bei aktiver Immunisierung eine **spezifische** Aufnahme in die Zielzellen, die einen CAR-Rezeptorkomplex (*Coxsackie und Adenovirus Rezeptor*) in der Zellmembran enthalten. Die Antigen Adsorptionsstruktur der Adenovirushülle (Vektor) erkennt nur den CAR-Rezeptor der Zielzelle (Muskelzelle).

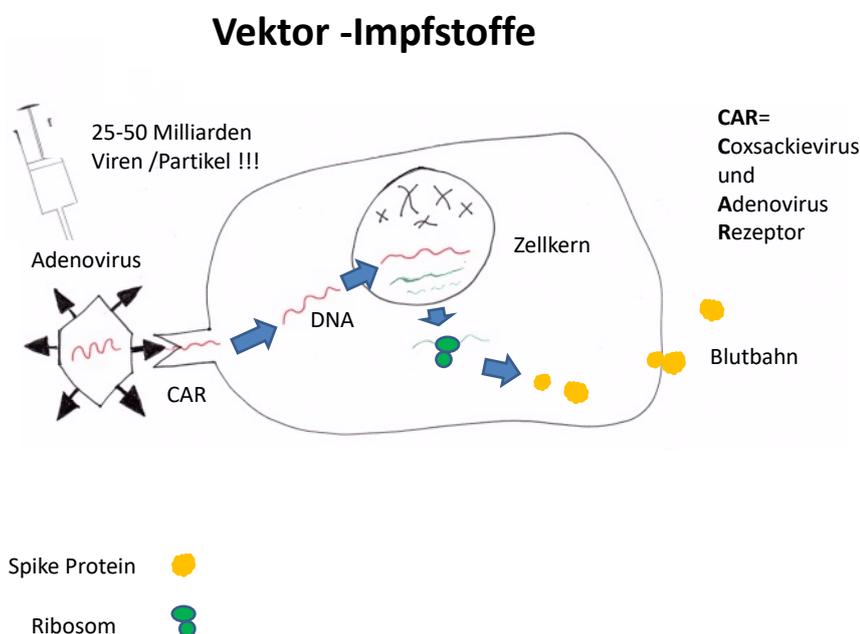


Abb. 2 Wirkprinzip von Vektor Impfstoffen

CAR-Rezeptoren finden sich aber auch im Gefäßsystem anderer Organe (Herz, Pankreas etc.), so dass auch hier von einer Expression des Spike Antigenes ähnlich wie bei mmRNA Impfstoffen auszugehen ist.

4. Wirkung freier Spike-Proteine (Antigen)

Bei beiden beschriebenen Vorgängen (siehe **Abb1. und Abb. 2**) erfolgt die Applikation von Vaccine intramuskulär. Beide Typen der Impfstoffprodukte (**3**) verbleiben, wie dargestellt, nicht am Zielort, sondern gelangen in die Blutbahn.

Die Auskleidung des kardiovaskulären Systemes mit Endothelzellen, die aufgrund ihrer Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen durch das fließende Blut extrem fragil sind, spielt im weiteren Verlauf des beschriebenen hypothetischen Pathogenese-Modelles eine wichtige Rolle.

Zusammenfassend lassen sich die Vorgänge wie folgt beschreiben:

Gelangen Vektor.- oder RNA Impfstoffe in die Blutbahn, können Endothelzellen unspezifisch durch Transfektion oder spezifisch durch CAR/Adenovirus Adsorptionskomplexe infiziert werden. Die Folge ist wie im Muskel die Expression des Spike Proteins (Antigen) in diesem Fall an einem nicht gewollten Ort. Das Immunsystem erkennt insbesondere bei Membranbindung (entweder direkt bei Sekretion oder bei Bindung an ACE2- Rezeptoren) das Fremdprotein und leitet die Zerstörung der betroffenen Endothelzellen ein.

Werden Endothelzellen zerstört erfolgt die Einleitung der primären und sekundären Hämostase.

Abbildung 3 zeigt exemplarisch die Transfektion von Endothelien, wobei das gleiche Ergebnis auch bei Vektorimpfstoffen begrenzt auf Zellen mit CA-Rezeptor erwartet werden kann.

Möglichkeit der Thromboseentstehung ??

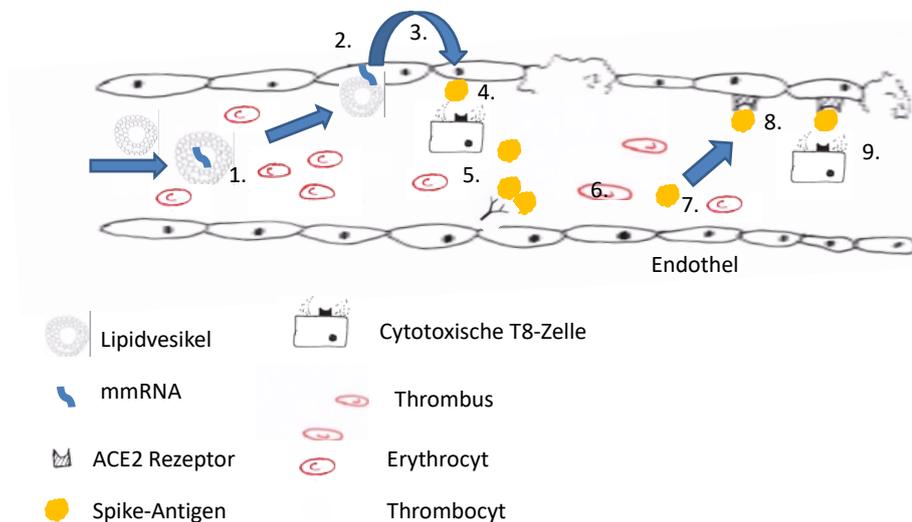


Abb. 3 Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen in Gegenwart des Spike Proteins (Antigens)

Vesikel mit mRNA (1) in der Blutbahn verschmelzen (2) mit einer beliebigen Endothelzelle. Die freigesetzte Nukleinsäure wird exprimiert (3). Spike Proteine (4) erscheinen auf der Oberfläche der Endothelzelle (mit Ankerproteinanteil) oder werden in den Blutstrom freigesetzt. Antikörper (IgG) (5) und alternativ cytotoxische T8 Zellen erkennen die betroffene Endothelzelle und binden an das membranständige Spikeprotein (Antigen). Hierdurch erfolgt unter Beteiligung des Komplement-Systemes ein cytotoxischer Angriff auf die körpereigene Zelle, die als „fremd“ erkannt wurde. Zerstörung der endothelialen Membran löst umgehend die intra.- und extravaskuläre Blutgerinnung aus. Ein Thrombus (6) ist die Folge. Übersteigt die Menge der gebildeten Immunkomplexe die Aufnahmefähigkeit der Phagozyten, können zirkulierende Immunkomplexe im Plasma entstehen (Hämodynamikstörung). Diese Immunkomplexe können eine Aktivierung des Komplementsystems und die damit einhergehende Einleitung einer Entzündungsreaktion mit nachfolgender Thrombose bewirken.

Freies Spike Protein (7) bindet in Organen mit ACE2 Rezeptor an diesen (8). Betroffene Zellen werden wiederum von der Immunabwehr als „fremd“ erkannt. Zerstörung der Endothelzelle durch z.B. Perforine von cytotoxischen T8-Zellen löst die Blutgerinnung aus. Diese Prozesse mit nachfolgender Hypoxidose erklären auftretende Krankheitssymptome wie Myokarditis, Sinusvenenthrombose, Organinfarkte, Thrombembolien etc. inklusive angenommener Autoimmunprozesse.

5. Einfluss von SARS-COV-2 und freiem Spike Protein auf das *Renin-Angiotensin-Aldosteron System*

Neben der unter **Abb. 3** beschriebenen primär zu erwartenden Reaktion, ist freies Spike Protein in der Lage eine physiologische Komplikation über die Bindung an ACE-2 zu generieren.

Einfluss von Spike-Antigen auf das RAAS

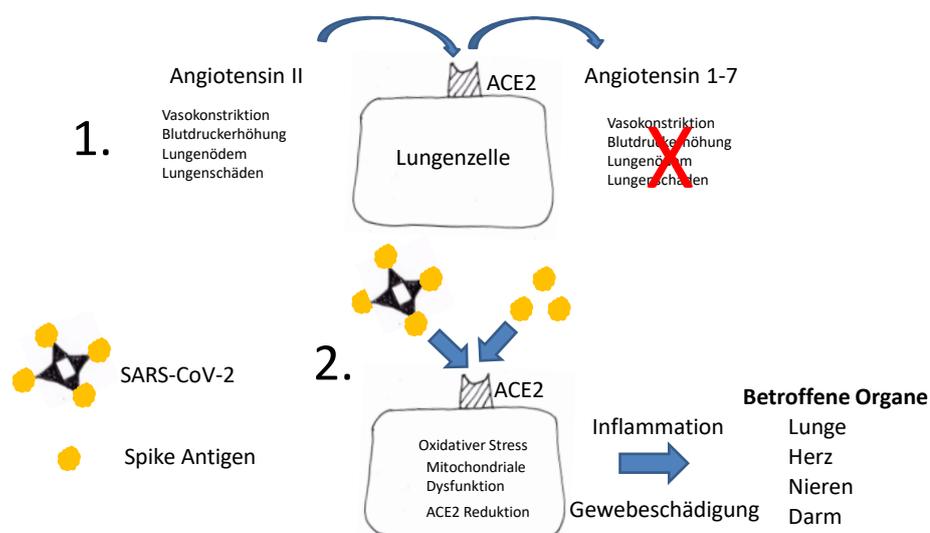


Abb.4 Einfluss von SARS-COV-2 und freiem Spike Protein auf das RAA-System
Renin-Angiotensin-Aldosteron System

ACE-2 (ACE: *Angiotensin Converting Enzyme*) sorgt in verschiedenen Organen im Endothel der Gefäße für eine Adaptation des Blutdruckes an das jeweilige Organ. Das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (**ACE2**) wird hauptsächlich von Zellen der Lunge produziert. Seine physiologische Funktion besteht im Abbau des blutdrucksteigernden Hormons Angiotensin II.

Abb.4 I. wodurch eine Schutzfunktion resultiert (5)

Corona-Viren nutzen diesen Rezeptor für den Infektionsvorgang in dem ihr oberflächenständiges Spike-Protein an diesen Rezeptor bindet und so den Zugang in die Zielzelle ermöglicht (Initialer Adsorptionskomplex). Aber auch freies Spike Protein (etwa wie oben beschrieben nach Impfung) wird sich an diesen Rezeptor binden **Abb.4 , 2.** Neben der bereits beschriebenen Möglichkeit eines immunogenen Angriffs auf den Bindungskomplex muss die bereits wissenschaftlich diskutierte physiologische Rückkoppelung diskutiert werden: SARS-COV-2 schädigt durch Infektion ACE2 präsentierender Zellen das jeweilige Organ **Abb.4.2.** mit nachfolgender „Downregulation“ des Rezeptors (6)

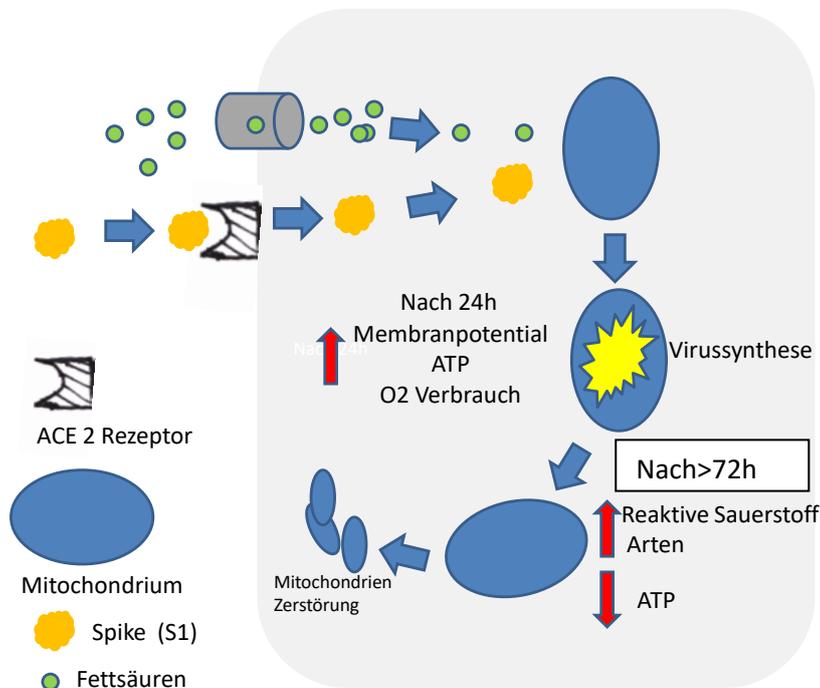
Genau diesen Effekt könnte auch freies Spike Protein auslösen, wie in einer ersten Publikation (2) in Bezug auf eine Myocarditis belegt wurde.

Nebenfrage: Hat es differenzierte Betrachtungen (im Sinne einer Gefährdungsbeurteilung) bei Menschen mit Bluthochdruck vor Immunisierung gegeben? Medikamentöse Einstellung mit Sartanen???

6) Einfluss von Spike Protein (S1) auf die ATP Synthese

(Effekte an Herzmuskelzellkulturen nachgewiesen (7))

Abb.5 Beeinflussung von Mitochondrien durch SARS-COV2 Spike Protein (S1)



Bei fast allen Verdachtsfällen einer Impfschädigung treten Ermüdungserscheinungen bis hin zum *Chronic fatigue Syndrom* (CFS) auf. In nachfolgenden Blutanalysen ist oft der ATP Spiegel erniedrigt. Eine Erklärung hierfür könnten Untersuchungen an Herzmuskelzellkulturen liefern. Freies Spike Protein (S1 Anteil) bindet an den ACE2 Rezeptor, wird in die Zelle aufgenommen und triggert die Aufnahme von Fettsäuremolekülen. Hierdurch werden die Mitochondrien innerhalb der ersten 24h „hochgefahren“ (gelber Stern): der ATP Spiegel steigt (biologisch sinnvoll, weil bei natürlicher Infektion Energie für die Synthese neuer Virenpartikel benötigt wird) Der Sauerstoffverbrauch erhöht sich, was im Blut über eine Hypoxämie manifestiert wird. Die Folge des „Motors unter Vollgas“ nach >72h, toxische Endprodukte der Atmungskette (O₂ Radikale häufen sich an) Mitochondrien werden fragmentiert/zerstört, der ATP Spiegel reduziert sich, betroffene Zellen können absterben (Herzinfarktgefahr).

7) Zu beobachtende histologische Effekte

Unspezifische intravaskuläre Ablagerungen

1. Bei Menschen mit Hypercholesterinämie, ist prinzipiell die Media von Venen und Arterien durch atheromatöse Veränderungen geschwächt (Plauebildung). Die endotheliale Deckschicht verhindert soweit möglich eine Fissur mit Austritt des fettig, öligen Inhaltes in die Blutbahn. Die Zerstörung der Endothelschicht bei betroffenen Menschen durch die **oben beschriebenen Mechanismen**, sollte also bei pathologischen Untersuchungen „post mortem“ zum Nachweis intravaskulärer cholesterinhaltiger Ablagerungen führen.

2. Neben obigen Gefäßablagerungen sind nach Impfung massive Ablagerungen in Gefäßen beobachtet worden, deren Zusammensetzung post operativ/post mortem zu klären ist. Abbildung vier zeigt den Fall einer operativen Entfernung eines „Fremdkörpers“ aus der Arteria carotis interna bei einem 50 jährigen Patienten bei dem spontan symptomatisch Artikulationsstörungen auftraten, wodurch eine sofortige ambulante Aufnahme mit direkter OP erfolgte.



Abb. 6 a Arteria carotis interna Entnahmeort

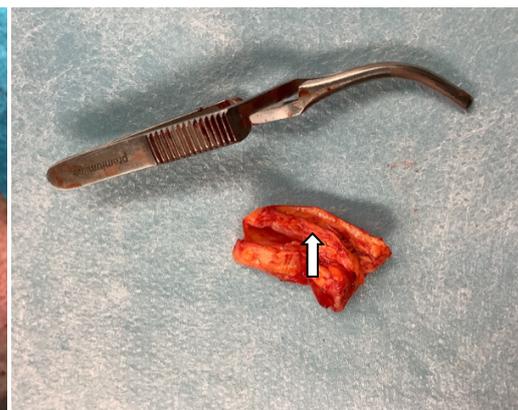


Abb.6 b Gefäßablagerung
unbekannter Art

Abbildung 6 b zeigt den operativen Befund: eine Gefäßablagerung ungeklärter Histologie

Bei derartig massiven Ablagerungen in Gefäßen (Stenosen/Komplettverschlüssen) ist pathologisch die Zusammensetzung abzuklären, um das Geschehen in einen Zusammenhang zu bringen: Denkbar wären neben elektronenmikroskopischen Untersuchungen ebenfalls MALDI-TOF Analysen nach enzymatischer Teilfragmentierung.

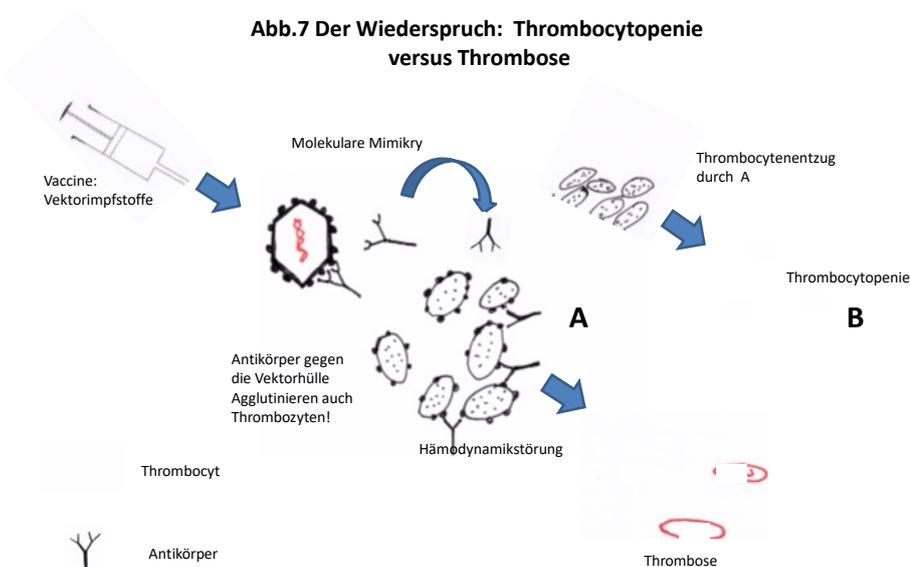
(Vermutung: derartig massive Ablagerungen sind Fibrin assoziiert)

8) Thrombocytose / Thrombocytopenie

VITT: Vaccine Induzierte Thrombotische Thrombozytopenie

(bei Vektorimpfstoffen beobachtet)

Bei einer VITT bilden sich aus bislang ungeklärten Gründen Antikörper vom Typ IgG gegen Plättchenfaktor 4, der an Blutplättchen (Thrombozyten) gebunden ist. Eine Hypothese hierzu ist, dass Vektorantigene die Bildung von Antikörpern induzieren, die wiederum als Epitop den Plättchenfaktor IV erkennen (*molekulare Mimikry*). Diese Antikörper induzieren über den sogenannten Fcγ-IIa-Rezeptor eine extrem starke Thrombozytenaktivierung. In der Folge klumpen die Blutplättchen zusammen **A.**, wodurch sie einerseits Blutgefäße verstopfen (Thromboseneigung) und andererseits verringert sich die Zahl freier Blutplättchen im Blut (Thrombopenie, **B.**), weshalb Blutungen länger dauern und gleichzeitig mit den Blutgerinnseln auch (selten) innere Blutungen auftreten können.



Am häufigsten treten Thrombosen in den Hirnvenen, gefolgt von Thrombosen in den Venen der Oberbauchorgane (Splanchnikus-Gebiet): Pfortader und Milzvene, Lebervenen und Mesenterialvenen, sowie den Venen der Nebennieren. Seltener beobachtet Lungenembolie. tiefe Venenthrombosen in den Beinen, die ansonsten sehr häufig sind, sind bei einer VITT selten. Es wurden auch arterielle Thrombosen beschrieben, vor allem Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, Gefäßverschlüsse der Arme und Beine, und Herzinfarkte durch Thrombosen in den Herzkranzgefäßen. Die Thrombosen können auch an mehreren Stellen gleichzeitig auftreten.

9) Forderungen

1. Es sind umgehend ausreichend sensitive, analytische Methoden zur Bestimmung des Spike Proteins (Antigens) im Blut/Plasma einzuführen. (Kommerziell erhältliche ELISA-Teste ??, ausreichende Sensitivität?? Methoden mit erhöhter Sensitivität sind zu validieren. Histologische Methoden zum Gewebenachweis sind bereits angewendet worden und sollten validiert werden!

Eine 08.2023 erschienene Studie (8) nutzt die gentechnische Veränderung der Impf-Vaccine bei der zwei Aminosäuren (Lysin und Valin) gegen zwei Prolinbausteine ausgetauscht wurden, um eindeutig das Impf-Spike im Körper vom nativen Virus Spike zu unterscheiden (Abb.8).

Virusprotein versus Impfprotein

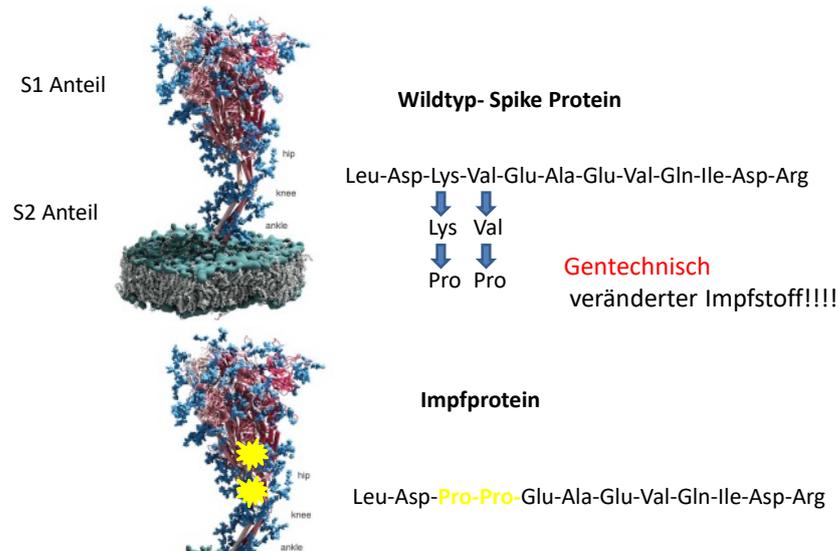


Abb. 8 Molekularer Unterschied zwischen Virus-Spike und Impf -Spike Protein

Durch die Einführung dieser strukturellen Veränderung fehlt dem Impfprotein eine Trypsin Spaltstelle (8), so dass nach Trypsin-Spaltung und nachfolgender HPLC-MS ein dominanter Peptid-Peak das Impfprotein eindeutig identifiziert (Abb.9)

Der eindeutige Nachweis: Spike aus der Impfung

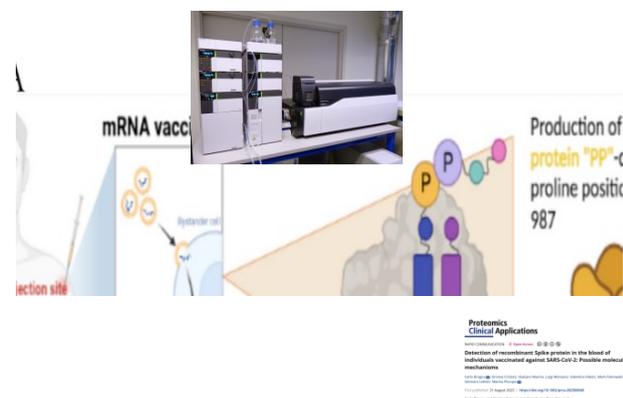


Abb.9 Vereinfachte Methodendarstellung zum Nachweis von Impf-Spike Protein im Blut

Die beschriebene Methodik sollte dringend validiert und eingeführt werden: Hiermit könnte ein wichtiges Glied in der Diagnostik zwischen POST-VAC und Long-Covid zu differenzieren, geschlossen werden.

2. Es sind Kohortenstudien zu den jeweiligen Impfstoffen anzustreben, bei denen das Spike-Protein (Antigen) etwa nach obiger Methodik im Plasma analysiert wird:

Probandengruppen:

1. Nicht vacciniert, nicht infiziert
 2. Post Infektion nicht vacciniert, nicht infiziert (*Long Covid versus symptomfrei*)
 3. Post Infektion + vacciniert (nach erster, zweiter, dritter, vierter Impfung)
 4. Vacciniert ohne Infektion (Post-Vaccine nach erster, zweiter, dritter und vierter Impfung)
- etc.

Nur dann, wenn eine anamnetisch erfasste Symptomatik (durch einen Arzt!) mit Blutparametern (hier z. B. naheliegend **Immunologische Parameter**: Spike-Protein Antigen, Antikörper Spike Protein, Antikörper Nucleokapsid, TH1/TH2, Autoantikörper, etc., **Entzündungsparameter**: CRP, Histamin etc., **Gerinnungsparameter** z.B. D-Dimere), **Mitochondriale Aktivität**: ATP (derzeit noch nicht akkreditiert), Ubichinon, etc., korreliert werden kann, ist auch zukünftig eine Therapieauswahl durch therapeutische Verlaufskontrolle möglich!

Obige Vorgehensweise bietet ebenfalls die Grundlage eine Impfnebenwirkung / Impfschaden nach §6, Absatz3 Infektionsschutzgesetz aus der meldepflichtigen Verdachtssituation über einen nicht abstreitbaren Kausalitätsbezug in einen juristisch gesicherten Sachzusammenhang zu bringen.

Es sind dringend Handlungsempfehlungen für Gesundheitsämter, Versorgungsämter, Krankenkassen, aber auch für juristische Prozesse zu etablieren.

Dieses Handlungsdefizit wird deutlich, wenn man sich die kommentierte Fassung zum Infektionsschutzgesetz §6, Absatz 3 (9) anschaut.

Hier heist es zum §6, Absatz 3, **Zitat** „Darüber hinaus ist das Gesundheitsamt durch die Meldung in der Lage, dem Betroffenen Hilfestellung bei einem möglichen Entschädigungsverfahren zu geben.“

Bis zum heutigen Tag ist mir kein Gesundheitsamt in Deutschland bekannt, dass nur annäherungsweise Kenntnis von diesem ursprünglichen Gesetzesgedanken hat, geschweige denn ihn umsetzt!

Für Rückfragen ,Ergänzungen ,Kritiken:

Dr. Andreas Bermpohl

ABermpohl@t-online.de

Tel.01751651248

Bitte beachten Sie, das die angeführten Abbildungen nur nach Rücksprache verwendet und weitergegeben werden dürfen!

Literatur

1. *Clinical Infectious Diseases*, Z. Swank et al. , **02.2023** "Persistent Circulating severe acute respiratory syndrome Coronavirus2 spike is associated with post-acute Corona disease."
2. *Circulation* AHA, L.M. Yonker et. al., **04.2023** "Circulating spike protein detected in post-Covid-19 mRNA vaccine myocarditis".
3. *Trends in Molecular Medicine*, Trougakos, I. P., et al., **07.2022**, Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike Hypothesis
4. *Clinical Infectious Diseases*, A. F. Ogata et al, **02.2022**, "Circulating severe acute respiratory syndrome Coronavirus2 vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients"
5. *Deutsche Apotheker Zeitung*, J. Penninger, **03.2020** „Mit löslichem ACE2 gegen CoVID19“
6. *Circulation Research* , Yuang L., et al, **03.2021**, SARS-CoV-2 Spike Protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2
7. *Cells*, Huynh, T.V. et al. **03.2023**, 12,877, Spike Protein Impairs Mitochondrial Function in Human Cardiomyocytes: Mechanisms Underlying Cardiac Injury in Covid19
8. *Proteomics Clinical Applications*, Carlo Brogna et al., **31.08.2023**, Detection of recombinant Spike protein in the individuals vaccinated against SARS-COV2: Possible molecular mechanisms.
9. *Infektionsschutzgesetz, Kommentar und Vorschriftensammlung* ,S. Bales, H.G. Baumann, Kohlhammer **2001**.