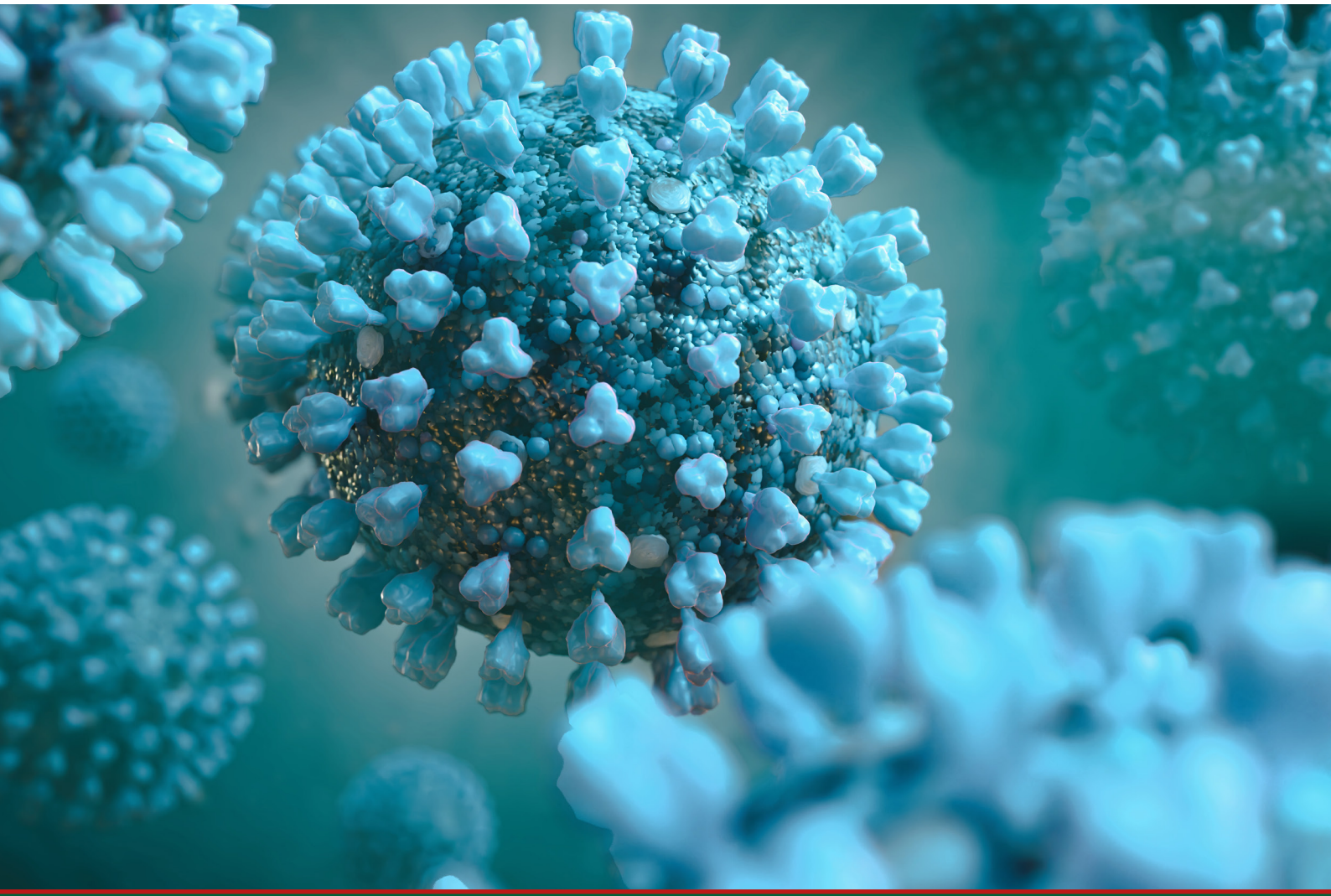
bio|vis' DIAGNOSTIK

SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 1

Diagnostische Ansätze bei Biovis



Prof. Dr. med. Burkhard Schütz

SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 1

Diagnostische Ansätze bei Biovis

Die durch das neue Coronavirus **(SARS-CoV-2)** hervorgerufene Atemwegserkrankung **COVID-19** stellt nach **MERS** und **SARS** die dritte durch **Coronaviren (CoV)** ausgelöste Epidemie im 21. Jahrhundert dar.

Hintergrund

Die Inkubationszeit einer SARS-CoV-2-Infektion beträgt bis zu 14 Tage. In dieser Phase sind infizierte Personen ansteckend, auch wenn sie keine Symptome zeigen. Eine rasche Ausbreitung wird dadurch stark begünstigt. Symptome können Fieber, trockener Husten und Muskelschmerzen, z. T. auch allgemeine Müdigkeit oder Durchfall sein. In schweren Fällen kann sich eine Lungenentzündung entwickeln, die eine intensive medizinische Betreuung erforderlich macht.

Infektionen mit SARS-CoV-2 verbreiten sich über eine Tröpfcheninfektion. Das Virus wurde in Sekreten von Nase und Rachen, aber auch im Speichel, in Tränenflüssigkeit und im Stuhl nachgewiesen.

Da die Krankheitsverläufe sehr unterschiedlich sind und das Virus sehr infektiös ist, reicht es nicht aus, nur klinisch auffällige Personen für Quarantänemaßnahmen zu isolieren. Menschen, die sich mit dem neuen Coronavirus infiziert haben könnten, müssen ebenfalls getestet und isoliert werden. Für diese Testungen eignen sich, wie bei anderen Infektionskrankheiten, qPCR-basierte oder serologische Testverfahren. Beides bietet die Biovis ab sofort an.

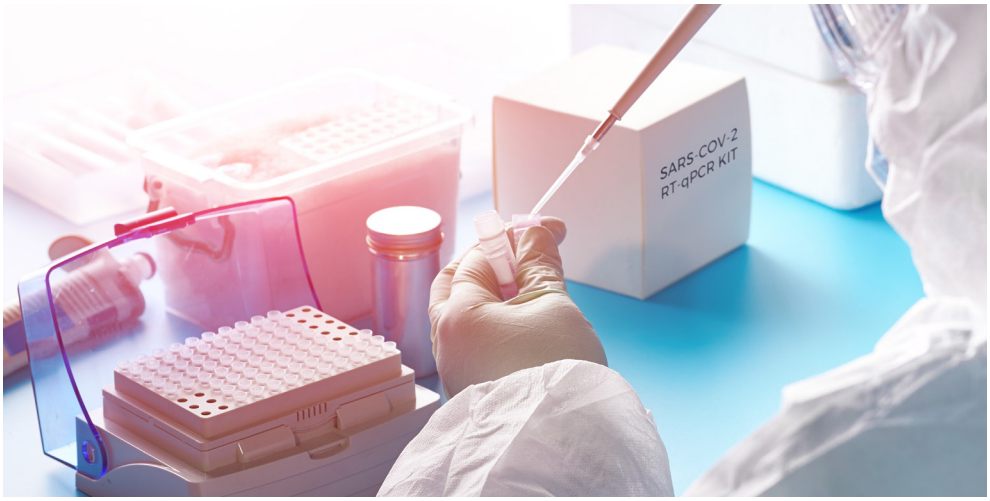
SARS-CoV-2-qPCR Direktnachweis

Die **PCR-Technologie** spielt insbesondere in der **frühen Phase** einer Virusinfektion eine wichtige Rolle. In dieser Phase vermehren sich Viren stark. Patienten mit COVID-19-Infektionen beispielsweise sind infektiös 1-2 Tage vor Ausbruch der Symptome. Positive Direktnachweise von SARS-CoV-2 aus Nasen- oder Rachenabstrichen sind bereits in den ersten 5 Krankheitstagen möglich. Infizierte sind dadurch früh zu erkennen und Infektionsketten können unterbrochen werden. Ein Nachweis von IgM-Antikörpern erfolgt meist erst nach 5-6 Tagen nach Einsetzen der Beschwerden.

Nachweistest von IgM- oder IgG-Antikörpern gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2)

Mit serologischen Tests hingegen werden Antikörper im Blut bestimmt. Sie kommen zum Einsatz, wenn bereits eine Immunreaktion auf den Erreger erfolgt ist. Untersucht werden IgM- und IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2.

Antikörpertests eignen sich nicht, um frische Infektionen zu erkennen, sie ermöglichen aber die Aussage, ob Menschen eine Infektion durchgemacht haben oder nicht. Antikörpernachweise sprechen für eine vorhandene Immunität und damit ein geringes Risiko für eine erneute Infektion. Für viele Bereiche unseres Berufslebens ist das in Zukunft wichtig, nicht zuletzt für Mitarbeiter in Krankenhäusern, Praxen oder Pflegeeinrichtungen.



Material: Die **ELISAs** sind spezifisch für humane **IgM**- bzw. **IgG-Antikörper**, die gegen SARS-CoV-2-Antigene gerichtet sind. Für den Test werden **Serum-** oder **Kapillarblutproben** benötigt.

IgM-Antikörper sind die erste Immunantwort des Körpers und werden als Antwort auf das Virus-Antigen produziert. IgM-Antikörper sind primär während des frühen Krankheitsverlaufs vorhanden und dienen als Nachweis einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 bzw. einer COVID-19-Erkrankung. Mit einem positiven IgM-Antikörper-Nachweis ist im Mittel etwa 5-6 Tage nach Eintreten der Beschwerden zu rechnen.

Auch **IgG-Antikörper** werden als Reaktion auf das Virusantigen gebildet und dienen als Langzeitnachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2. Nachweisbar sind sie im Mittel 14 Tage nach einsetzen der Symptome. Ein IgG-AK-Nachweis spricht für eine zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion und geht nach heutigem Verständnis mit einer mehrjährigen Immunität einher.

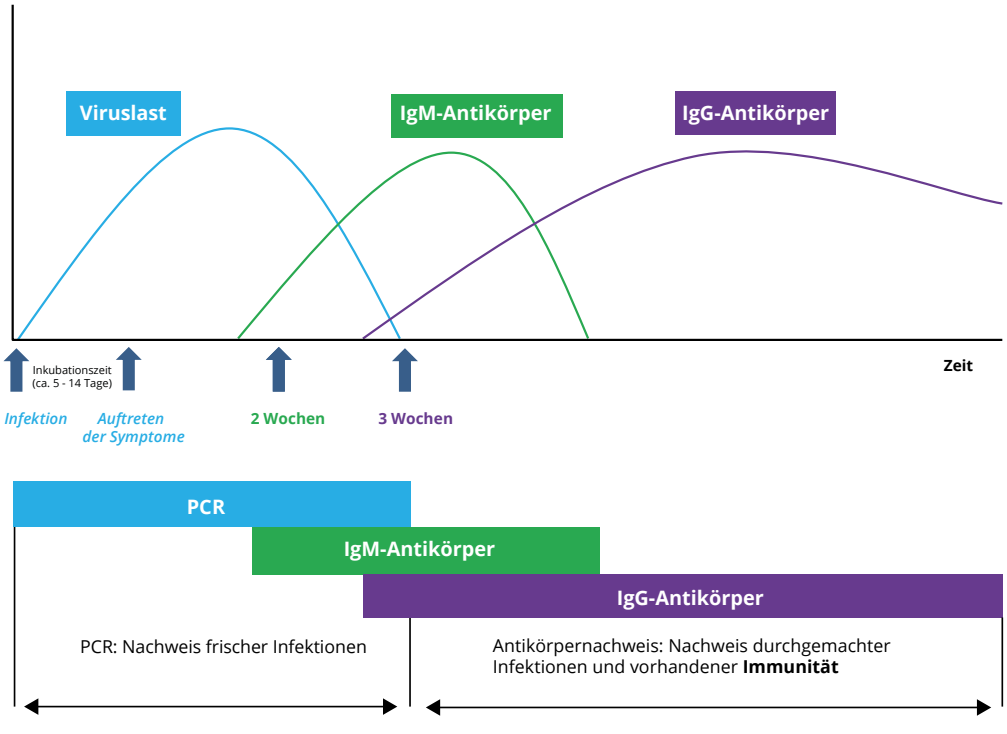


Abb. 1
Zeitlicher Verlauf der COVID-19 spezifischen Antikörper und der Viruslast

Präventive Diagnostik

EliSpot Virenabwehr (D890)

Bei der Virenabwehr ist das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort von großer Bedeutung. NK-Zellen stellen eine erste wichtige Verteidigungslinie dar. Können die Viren allerdings durch die angeborene Immunabwehr nicht unter Kontrolle gebracht werden, wird eine adaptive Immunreaktion ausgelöst. Hierbei spielen neben der Bildung von Antikörpern durch B-Lymphozyten, v. a. auch zytotoxische T-Zellen eine entscheidende Rolle. Die besondere Bedeutung von zytotoxischen T-Lymphozyten bei der Abwehr respiratorischer Virusinfektionen wird in zahlreichen Studien unterstrichen [1].

Mit dem EliSpot (D890) lässt sich die Funktionsfähigkeit des adaptiven Immunsystems zur Virenabwehr beurteilen. Hierfür werden Immunzellen mit Antigenen von Viren (Recall Antigene) stimuliert und anschließend die Reaktion der zytotoxischen T-Lymphozyten anhand der IFN-gamma Sekretion beurteilt. Bei beobachteten Defiziten lässt sich präventiv das adaptive Immunsystem durch gezielte Maßnahmen stärken.

Orthomolekulare Schutzmaßnahmen

- **Melatonin**

Melatonin ist imstande die pro-inflammatorischen Zytokinstürme (s. S.12 „Wissenswertes zu SARS-CoV-2 und COVID-19“), die durch die Aktivierung der NLRP3-Inflammasome (s. S.12) hervorgerufen werden, zu INHIBIEREN.

In Tiermodellen für akute Lungenschädigungen (ALI) führte Melatonin zu einer deutlich abnehmenden Infiltration von Makrophagen und Neutrophilen in die Lunge. Es schützte vor akuten Lungenschädigungen, indem es die Aktivierung der NLRP3-Inflammasome hemmte [2]. Eine andere Studie zeigte, dass niedrige Dosen von Melatonin über eine längere Zeit Entzündungen, oxidativem Stress und einer Beeinträchtigung der Mitochondrien entgegenwirken können [3, 4].

- **Vitamin C (Ascorbinsäure)**

Ascorbinsäure kann auf mehreren Ebenen wirken, indem sie den oxidativen Stress reduziert, das mitochondriale Membranpotenzial, die Furinexpression und die Immunabwehr reguliert, um das Fortschreiten von Zytokinstürmen einzudämmen [5]. Ascorbinsäure kann dosisabhängig NLRP3-Inflammasome hemmen und die IL-1β-Sekretion vermindern, ohne zytotoxische Effekte oder einen Zelltod auszulösen [5].

Daher kann sich die kombinierte Anwendung von Melatonin und Ascorbinsäure bei der Behandlung von COVID-19-Patienten als wirksam erweisen. Das gilt insbesondere für Patienten mit kardiovaskulären und Hypertonie-Begleiterkrankungen, da Ascorbinsäure auch zu einer vermehrten Stickstoffmonoxid-Bildung führt [6].

Dosierungen

● Melatonin

Die Einnahme von Melatonin während der COVID-19-Pandemie wird empfohlen, weil die normale endogene Produktion bei Erwachsenen meist nicht ausreichend für den Schutz vor COVID-19 ist. Kinder sind vor COVID-19 geschützt, da sie bis zu 10-fach höhere Spiegel aufweisen als Erwachsene. Durch die Lichtverschmutzung in der Nacht verringern sich die ohnehin schon niedrigen Melatoninspiegel bei Erwachsenen noch weiter. Eine präventive Substitution von Melatonin in niedrigen, physiologischen Dosen während einer COVID-19-Pandemie ist sinnvoll und kann einen zusätzlichen Schutz vor Infektionen bieten.

Bei Erwachsenen ohne größere gesundheitliche Probleme sind tägliche Dosen von 0,2 mg bis 0,5 mg ausreichend *. Melatonin sollte nachts eingenommen werden, etwa eine Stunden vor dem Schlafengehen.

Tipp: Die Umgebungsbeleuchtung sollte nachts reduziert werden, da bereits geringste Lichtmengen die Melatoninproduktion stören. Melatonin wird nicht nur in der Zirbeldrüse gebildet, sondern in allen Zellen, auch in Mitochondrien [7].

● Vitamin C (Ascorbinsäure)

Auch hier spielt das Alter eine Rolle. Ältere Patienten oder solche die anfälliger für COVID-19 sind, sollten als Erhaltungsdosis 1 g pro Stunde nehmen, bis zu insgesamt 10-12 g pro Tag, je nach Toleranzgrenze *. Bei Erreichen der Toleranzschwelle kann es zu Darmproblemen kommen, begleitet von einem lockeren Stuhlgang.

Bei Infektionsverdacht können höhere Dosierungen an Melatonin und Vitamin C erforderlich sein.

***Achtung:** Bei den Dosierungsangaben handelt es sich um Empfehlungen, die ausschließlich an die medizinische Fachperson (Arzt oder Therapeut) gerichtet sind.

Die Verantwortung für die letztendliche Maßnahme / Auswahl / Dosierung liegt im Einzelfall bei dem jeweiligen verantwortlichen Arzt oder Therapeuten.

Zum Erreichen eines besonderen medizinischen Zweckes können bei einzelnen Substanzen die Dosierungsempfehlungen über denen der EU-Verordnung 2016/128 liegen.

Weitere orthomolekulare Schutzmaßnahmen

Zink

Eine Erhöhung der intrazellulären Zn-Konzentration kann die Replikation zahlreicher RNA-Viren wirksam hemmen. So zeigte z. B. eine Studie aus 2010 [8], dass die Gabe von Zink in niedrigen Konzentrationen auch die Replikation des SARS-Coronavirus (SARS-CoV) hemmt. Übliche Zink-Dosierungen liegen präventiv im Bereich von 30-45 mg pro Tag *. Bei Auftreten von Symptomen bei 60-100 mg/Tag *.

Selen

Einige Studien sprechen Selen eine gewisse Wirksamkeit gegen Ebola, HIV oder Influenza-A-Viren zu [9, 10]. Auch in der Prävention von Corona-Infektionen sollte daher auf eine ausreichende Versorgung mit Selen geachtet werden, zumal es sich bei Selen auch um einen starken Radikalfänger handelt. Vollblutspiegel von 140- 160 µg/l sind anzustreben *, da bei diesen Konzentrationen selenabhängige Enzyme eine maximale Aktivität aufweisen.

Achtung: Selen kann jedoch auch eine Hemmung des Angiotensin-Converting Enzyms (ACE) hervorrufen [11, 12], was zu einer vermehrten Expression von ACE2-Rezeptoren führt [13]. Die Gabe von Selen in hohen Dosen bei COVID-19-Infektionen kann daher auch problematisch sein, vor allem bei Patienten mit Bluthochdruck und einer Therapie mit ACE-Hemmern, die ebenfalls die Expression von ACE2-Rezeptoren ansteigen lassen. Da SARS-CoV-2 die Wirtszellen durch Bindung an ACE2-Rezeptoren infiziert, ist eine Verstärkung von COVID-19-Infektionen durch Selen und ACE-Hemmer möglich. Vor allem bei Kombinationen aus ACE-Hemmern und Selengabe ist also Vorsicht geboten.

Vitamine

Vitamin A, Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und **Vitamin D** tragen wissenschaftlich belegt zu einer normalen Funktion des Immunsystems bei. Auch wenn es bislang nur wenige Studien in Verbindung mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2 vorliegen, wissen wir doch aus langjähriger eigener Erfahrung, wie wichtig eine ausreichende Versorgung dieser Vitamine für ein intaktes Immunsystem ist. Vor allem präventiv sollte darauf geachtet werden, dass gemessene Werte im eher oberen Normbereich liegen. Orthomolekular erfahrene Therapeuten sprechen auch von einem „präventivmedizinischen Optimalbereich“, da bei diesen Konzentrationen abhängige Enzyme eine maximale Aktivität aufweisen.

Vor allem für **Vitamin D** liegt Meta-Analysen vor, die die Rolle einer Vitamin-D-Supplementierung bei der Prävention von Atemwegsinfektionen untersucht. Nach dieser Meta-Analyse reduziert Vitamin D die mit Atemwegsinfektionen verbundenen Ereignisse signifikant. Für die Schutzwirkung von Vitamin D bei der

Prävention von Atemwegsinfektionen werden verschiedene Gründe angeführt. Es wird angenommen, dass Vitamin D die Produktion natürlicher Antikörper erhöht [14, 15]. Vitamin D ist auch dafür bekannt, die Immunität zu stärken, indem es die Differenzierung von Monozyten induziert und die Lymphozytenproliferation hemmt [16, 17]. Schließlich wird auch angenommen, dass Vitamin D die phagozytische Aktivität der Makrophagen steigert [14, 15]. Will man diese Effekte erreichen, sind 25OH-Vitamin D3-Spiegel erforderlich, die idealerweise in einem Bereich von 75-200 nmol/l liegen *.

Darmimmunität

Die Rolle des Darmes

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der COVID-19-Pandemie legen nahe, dass SARS-CoV-2 auch an im Darm befindliche ACE2-Rezeptoren bindet und dort Zellen infizieren könnte. Retrospektive Untersuchungen beschreiben diesen Mechanismus bei dem ursprünglichen Virus, das für die erste SARS-Pandemie 2002/2003 verantwortlich war [18].

Die fäkal-orale Infektion durch SARS-CoV-2 ist bisher nicht eindeutig bewiesen, aber das neue Coronavirus ist im Stuhl von COVID-19-Patienten nachweisbar und Stuhlproben können lange positiv sein, auch wenn das Virus im Respirationstrakt nicht mehr nachweisbar ist [19]. Die Epithelzellen in Dünn- und Dickdarm exprimieren große Mengen ACE2-Rezeptor mRNA und stellen damit potenziell eine Infektionsroute für das neue Coronavirus dar [20, 21]. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Beobachtung, dass ein Teil der COVID-19-Patienten gastrointestinale Symptome zeigt (z. B. Diarrhoe), die möglicherweise durch eine vermehrte Flüssigkeitsabgabe des Darmes nach Bindung des Virus an ACE2-Rezeptoren entstehen [22].

In einer frühen chinesischen Studie wurde zunächst bei nur 3,8 % der COVID-19-Patienten Diarrhoe als Symptom beschrieben [23], in einer späteren Studie waren es bereits 17 % [24]. In einer neuen multizentrischen Studie, erschienen im American Journal of Gastroenterology, trat eine Diarrhoe schließlich sogar bei 29 % der

Patienten auf. Die Unterschiede in diesen Beobachtungen sind sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die gastrointestinalen Symptome multifaktoriell sind und ihnen zunächst wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Die Autoren der neusten Publikation mahnen jedoch an, dass Patienten mit gastrointestinalen Symptomen später die Kliniken aufsuchten, weil diese in manchen Fällen bereits vor Atemwegs-Symptomen auftraten [25].

Diese gesammelten Daten sind vorläufig, legen aber eine Beteiligung des Darmes an der Pathogenität von SARS-CoV-2 nahe. Deshalb erscheint es uns sinnvoll präventive Maßnahmen einzuleiten, die zu einer Stärkung von Darmimmunität und Schleimhautbarriere führen. Die wichtigsten Faktoren sind im Folgenden beschrieben:

Sekretorisches IgA

Auf den Schleimhäuten des Menschen ist sekretorisches IgA das hauptsächlich vorkommende Immunglobulin und dort in der Lage, einen der ersten Schritte von Infektionsprozessen zu stören, indem es die Adhäsion oder Penetration von Antigenen, Toxinen, fremden Proteinen und Mikroorganismen an der Mukosa blockiert. Der mehrstufige Prozess wurde besonders gut an bakteriellen Pathogenen erforscht, konnte jedoch auch in der Abwehr von einzelnen Viren gezeigt werden [26, 27, 28]. Unabhängig von obligat pathogenen Mikroorganismen, ist intestinales sIgA auch für die Regulation des gesamten kommensalen Mikrobiomes unerlässlich und eine Abwesenheit führt dazu, dass es zur Translokation von Bakterien und folgend zu einer lokalen und systemischen Aktivierung des Immunsystems kommen kann [29, 30].

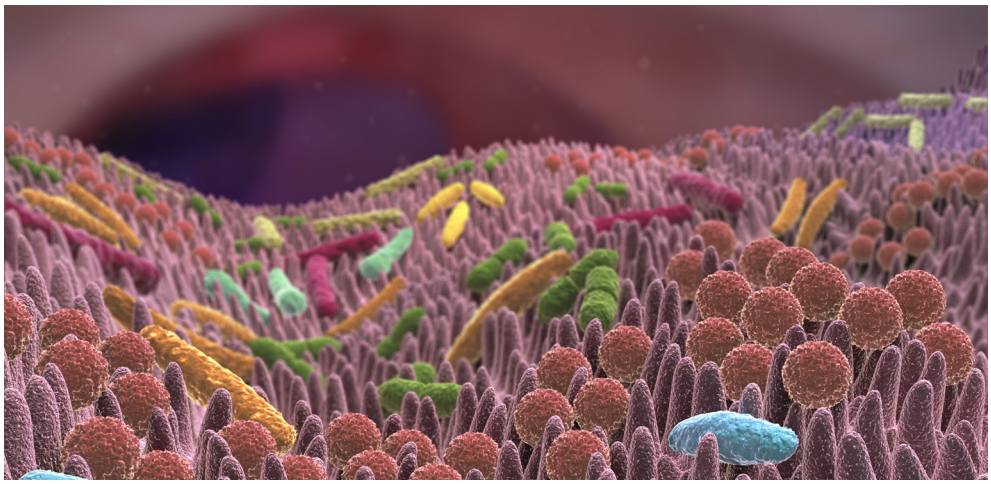
Zahlreiche bekannte enteropathogene Viren, die Diarrhoe und Erbrechen verursachen, induzieren einen starken Anstieg von sIgA innerhalb der ersten Woche nach Virusexposition [28]. Ob sIgA bei dem postulierten gastrointestinalen Infektionsweg von SARS-CoV-2 eine schützende Funktion einnimmt, wurde bisher nicht erforscht, eine Relevanz erscheint uns aber durchaus wahrscheinlich. Deshalb sollte sIgA in Stuhlproben untersucht und bei einem Mangel präventiv die Bildung und Sekretion durch Probiotika angeregt werden.

β-Defensin 2

Defensine sind Effektormoleküle des angeborenen Immunsystems, die eine starke antibakterielle, antimykotische und auch antivirale Aktivität zeigen. Sie verfügen über direkte antivirale Mechanismen unterschiedlicher Ausprägung, modulieren aber auch indirekt die Antworten unseres Immunsystems auf virale Infektionen. Im Gegensatz zu β-Defensin 1, wird β-Defensin 2 nicht dauerhaft durch die Epithelzellen des Dünn- und Dickdarmes exprimiert, sondern typischerweise dann, wenn eine Infektion oder Inflammation des Darmes vorliegt [31]. Diese Induktion erfolgt durch proinflammatorische Zytokine oder die Mikroorganismen selbst.

Es konnte gezeigt werden, dass β-Defensin 2 die antivirale Immunreaktion steigert, wenn die Rezeptor-bindende Domäne des MERS-Coronavirus (MERS-CoV) als stimulierendes Antigen eingesetzt wird. In den Monozyten stiegen daraufhin die Expressionslevel von antiviralen Interferonen (IFN-β, IFN-γ, MxA, PKR und RNaseL) und Molekülen, die eine primäre Immunantwort induzieren (NOD2, TNF-α, IL-1β und IL-6) [32].

Bei zahlreichen Krankheitsbildern begünstigt ein Mangel an β-Defensin 2 einen negativen Krankheitsverlauf. Beschrieben ist dies z. B. für Morbus Crohn [33] und Patienten mit COPD, bei denen die niedrige Expression von β-Defensin 2 eine Koinfektion mit Viren und Bakterien fördert [34].



Bakterielle Immunmodulation, Kolonisationsresistenz und Schleimhautbarriere

Das intestinale Mikrobiom beinhaltet zahlreiche bakterielle Arten die einen Einfluss auf lokale und systemische Immunantworten haben. Besonders Bifidobakterien, Laktobazillen und Enterokokken verstärken die Produktion von sIgA und die Aktivierung der TH1-Immunantwort. Neben der Immunmodulation in der Abwehr von Pathogenen, produzieren Bifidobakterien und Laktobazillen auch eigene antimikrobielle Peptide, wie Bacteriocine und Enterocine, deren antivirale Wirkung nachgewiesen wurde, bisher jedoch nur in Teilen verstanden ist [35]. Diese Eigenschaften sind ein zentraler Grund für den Einsatz von Bifidobacterium-, Lactobacillus- und Enterococcus-Spezies in Probiotika. Um die Darmbarriere zu beurteilen, sollten auch die Markerproteine Calprotectin, Zonulin und Alpha-1 Antitrypsin betrachtet werden.

Wissenswertes zu SARS-CoV-2 und COVID-19

Seit Wochen beherrscht die Verbreitung des neuen Coronavirus, SARS-CoV-2, die Medien. Wir hören von steigenden Infektionszahlen auf der ganzen Welt und sehen Bilder von überfüllten Intensivstationen. Was ist das für ein Virus, das seit Wochen die Berichterstattung in den Medien dominiert? Viele Fragen über das Virus selbst und seine Gefährlichkeit sind noch weitgehend ungeklärt. Angaben zur Letalität schwanken erheblich. Grund dafür sind vor allem fehlende oder oft unsachgemäß erhobene statistische Daten. Gerade im Hinblick auf die Letalität regt eine aktuelle Publikation im New England Journal of Medicine die Diskussion neu an, weil dort von einer Todesfallrate von 0,1 % ausgegangen wird [36]. Verlässliche Daten wird man sicher aber erst retrospektiv nach Ende der Pandemie erheben können.

Wir möchten im Folgenden das Virus selbst fokussieren. Hierzu haben wir die Erkenntnisse wissenschaftlicher Arbeiten aus den letzten Monaten für Sie zusammengefasst.

SARS-CoV-2 ist, so wie andere Coronaviren, vor allem für alte Menschen oder Menschen mit relevanten Begleiterkrankungen gefährlich. Trotzdem zeigt es Fähigkeiten, die erhebliche Probleme bereiten können. Diese besonderen Eigenschaften des Virus sollte man kennen und verstehen, weil es nur so möglich ist, sich effektiv vor Infektionen zu schützen und sinnvolle präventive bzw. therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Hier eine kurze Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse zum neuen Coronavirus, SARS-CoV-2:

Die durch das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) hervorgerufene Atemwegserkrankung COVID-19 stellt nach MERS und SARS die dritte durch Coronaviren (CoV) ausgelöste Epidemie im 21. Jahrhundert dar. Das Virus trifft dabei auf eine völlig naive Population, was dazu führen kann, dass mehr Menschen infiziert werden und erkranken, als bei anderen bekannten Coronaviren, bei denen meist schon im Kindesalter eine erworbene Grundimmunität besteht.

Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) COVID-19 zu einer Pandemie, da die bestätigten COVID-19-Fälle außerhalb Chinas um das 13-fache anstiegen und sich die Zahl der betroffenen Länder verdreifachte.

Während bei jungen Menschen Infektionen meist symptomlos oder mild verlaufen, liegt das Risiko von schweren Krankheitsbildern vor allem bei Älteren und Personen mit Komorbiditäten. Die Sterberaten variieren in den einzelnen Ländern sehr stark. Als Gründe dafür werden neben umfangreichen Labortestungen v. a. regionale Unterschiede in Luftverschmutzung oder Häufigkeit von Antibiotika-Resistenzen

angeführt. Auffällig ist aber vor allem, dass in Ländern mit hohen Sterberaten deutlich mehr alte Menschen infiziert wurden, als in Ländern mit geringer Letalität.

Schwere Verläufe von COVID-19 zeigen Symptome einer bilateralen interstitiellen Lungenentzündung, die eine Intubation zur Unterstützung der Atmung erfordern. Nach Berichten aus China ist die Sterblichkeit schwerkranker Patienten mit SARS-CoV-2-Pneumonie hoch. In einer Studie überlebten nur 14 % der Patienten, trotz invasiver mechanischer Beatmung [37].

Alter	Sterberate
80 +	14,8 %
70 – 79	8,0 %
60 – 69	3,6 %
50 – 59	1,3 %
40 – 49	0,4 %
30 – 39	0,2 %
20 – 29	0,2 %
10 – 19	0,2 %
0 – 9	Keine Todesfälle

Abb. 2 Sterberate nach Altersgruppen
Quelle: Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths [38]

Altersgruppe (Jahre)	Deutschland	Korea	Spanien	Italien
Sterberate	0,5 %	1,4 %	4,3 %	8,7 %
80 +	3 %	4 %	16 %	18 %
60 - 79	16 %	19 %	32 %	38 %
0 - 59	80 %	76 %	52 %	44 %

*Die Sterberate beschreibt das Verhältnis der Verstorbenen zu den bekannten Fällen.
Die tatsächliche Letalität könnte aufgrund der Dunkelziffer unerkannter Fälle niedriger sein.

Abb. 3 Corona-Infizierte nach Ländern und Altersgruppen
Quelle: Robert-Koch-Institut, KCDC, Gesundheitsministerium von Spanien und Italien [39]

COVID-19 Infektiosität und Inzidenz von Pneumonien

Coronaviren sind dafür bekannt, dass sie Atemwegserkrankungen verursachen [40]. Die SARS-CoV-Epidemie (SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome) von 2003 infizierte weltweit über 8000 Menschen mit einer Sterblichkeitsrate von 10 % [41]. Wie bei SARS starben auch bei der eng verwandten MERS-CoV von 2012 Menschen v. a. an den Folgen einer akuten Lungenentzündung [42]. Auch das aktuelle SARS-CoV-2 löst bei erwachsenen Patienten eine Lungenentzündung unterschiedlichen Schweregrades aus. Im Gegensatz zu SARS-CoV, das weltweit nur 8.000 Menschen in 8 Monaten infiziert hatte, ist das aktuelle SARS-CoV-2 schätzungsweise bis zu 1000-mal infektiöser, als SARS-CoV oder andere Coronaviren [43].

Die Viruslast der oberen Atemwege ist bei COVID-19 1000-mal höher, als bei SARS-CoV (2003)

Eine im März 2020 veröffentlichte Studie zeigte, dass das aktuelle Coronavirus (SARS-CoV-2) nicht nur die unteren Atemwege infiziert. Bei der Entnahme von Rachenabstrichen in einer frühen Krankheitsphase wurde eine hohe Viruslast nachgewiesen, was für eine aktive Virusreplikation im Rachenraum während der ersten 5 Tage nach Symptombeginn sprach [44].

Die positiven frühen Rachenabstriche unterscheiden sich deutlich von SARS, wo nur 39 % der Nasen- oder Nasen-Rachenabstrichproben bei infizierten Patienten positiv getestet worden [45]. Auch die Unterschiede in der Viruslast sind deutlich. Bei SARS-CoV-2 sind die pro Rachenabstrich erhaltenen Viruskopien 1000-mal höher, als die von SARS-CoV im Jahr 2003! [45, 46, 47]

SARS-CoV-2 – Übertragung und Nachweis

Infektionen mit SARS-CoV-2 verbreiten sich über eine Tröpfcheninfektion. Das Virus wurde in Sekreten von Nase und Rachen, aber auch im Speichel, in Tränenflüssigkeit und im Stuhl nachgewiesen.

Nach einer Studie finden sich die höchsten Viruslasten in Proben aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (93 %), gefolgt von Sputum (72 %), in Nasen- (63 %) und Rachenabstrichen (32 %) und Blut (1 %). Interessanterweise wurden keine Urinproben positiv auf das Coronavirus getestet [48]. Auch in Stuhlproben lassen sich Coronviren nachweisen (29 %). Ob diese jedoch noch infektiös sind, wird von einigen Autoren in Frage gestellt.

ARDS/ALI, Zytokinstürme und NLRP3-Entzündungen

Kritisch kranke COVID-19-Patienten entwickeln häufig ein akutes Atemnotsyndrom und eine akute Lungenschädigung (ARDS/ALI). Eine unkontrolliert fortschreitende Entzündung in der Lunge verursacht akute diffuse Schäden der Alveolen [49], die eine Intubation und invasive mechanische Beatmung erforderlich machen, um die Atmung zu erleichtern [37, 50].

ARDS/ALI sind häufig durch eine Ansammlung von Neutrophilen in der Lunge und eine überschießende Produktion von inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Proteasen und Oxidantien gekennzeichnet. Die Entwicklung von ARDS/ALI ist von der Aktivierung von Inflammasomen abhängig.

Inflammasome sind Bestandteil unseres angeborenen Immunsystems. Sie nehmen Krankheitserreger wahr und ihre Aktivierung setzt die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1β und IL-18 frei. V. a. das NLRP3-Inflammasom scheint als Schlüssel für die Induktion von ARDS/ALI von Bedeutung zu sein [51]. Es setzt Interleukin 1 beta (IL-1β) frei, ein starkes proinflammatorisches Zytokin, das in die Pathogenese des akuten Atemnotsyndroms involviert ist [52, 53].

Eine starke Aktivierung der NLRP3-Inflammasome kann Zytokinstürme induzieren und so zu Multiorgan-Schädigungen führen [54].

Wie sind NLRP3-Inflammasome mit dem SARS-CoV-2-Coronavirus verbunden?

Alle Viren kodieren Proteine, die das angeborene Immunsystem stören können. Diese Interferenzen können die Immunreaktionen des Wirts entweder hemmen oder verstärken. SARS-CoV-2 bewirkt über eine Aktivierung der NLRP3-Intflammasome eine unkontrollierte Verstärkung, einen Zytokinsturm [55, 56, 57].

SARS-CoV-2 verwendet Viroporine zur STIMULATION von Immunantworten

Viroporine sind Ionenkanalproteine, die von Viren kodiert werden. Die Viroporine ORF3a und das E-Protein spielen eine entscheidende Rolle bei der Virusreplikation und Pathogenese. Ein Virus, dem sowohl E- als auch ORF3a-Proteine fehlen, wäre nicht lebensfähig. Die hohe Replikation und Virulenz des SARS-CoV-2 Coronavirus ist die direkte Folge der Viroporin-Proteine E und ORF3a [58]. Das bedeutet, dass die Geschwindigkeit der Replikation, die Infektiosität und die Schäden, die ein Virus wie SARS-CoV-2 verursachen kann, völlig von der Funktionalität dieser Viroporine abhängt.

Die Viroporin-E-Proteine z. B. bilden Protein-Lipid-Kanäle in den Zellmembranen, die den Durchtritt von Kalzium-Ionen ermöglichen. Diese Ionenkanalbewegungen,

an denen Kalzium beteiligt ist, sind spezifische Auslöser für die Aktivierung von NLRP3-Inflammasomen, was zur Überproduktion von pro-inflammatorischen IL-1β-Zytokinen führt.

Zytokine - Gefährliche zweischneidige Schwerter von Coronaviren

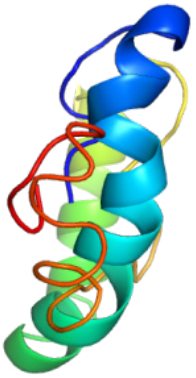
Die im Folgenden beschriebenen Erkenntnisse bei SARS-CoV gelten in gleichem Maße für das neue SARS-CoV-2-Virus, das für die COVID-19-Krankheit verantwortlich ist [59].

ORF3a Viroprotein des SARS-CoV-2 [59]

Proinflammatorische Zytokine verteidigen die Wirtszellen gegen eindringende Krankheitserreger, sind aber auch in der Lage, pathologische Entzündungen zu steuern [60]. Entzündungsreaktionen können einerseits die virale Replikation hemmen und die Infektion senken. Andererseits hat eine Entzündung auch die Fähigkeit, eine große Anzahl von Virionen freizusetzen und die Virusinfektion weiter an Zellen, wie Makrophagen, zu übertragen, die letztendlich das Virus in verschiedene andere Gewebe und Organe des Wirts verbreiten [60].

SARS-Coronaviren kodieren Viroporin-Proteine, um Entzündungsinflammasome zu aktivieren und so die Verbreitung des Virus zu erleichtern. Die jüngste Entdeckung des ORF3a-Viroporins vertieft das Verständnis dafür, warum SARS-CoV bei der Infektion von Wirten so viel Schaden anrichten kann.

Wie die E-Proteine aktiviert auch ORF3a das NLRP3-Inflammasom. ORF3a wird in infizierten Zellen HOCH exprimiert. Dieses Viroporin leitet Kalzium- oder Natriumionen in Membranen, wie auch das E-Protein [61]. Was das Viroporin ORF3a vom E-Protein unterscheidet, ist seine einzigartige Fähigkeit, die Aktivierung von NF-κB und die Produktion von Chemokinen zu induzieren. Die Aktivität der ORF3a-Ionenkanäle ist letztlich verantwortlich für die Einleitung des pro-apoptotischen Zelltodes [62, 63, 64, 65].



E Viroprotein des SARS-CoV-2 [59]

Risiken durch die Einnahme von ACE-Hemmern bei COVID-19

Selen ist ein starker Fänger von freien Radikalen. Es wird angenommen, dass Selen gegen Viren, wie Ebola, HIV und das Influenza-A-Virus, wirksam ist [9, 10]. Selen kann jedoch auch ein wirksamer Inhibitor des Angiotensin-Converting Enzyms (ACE) sein [11, 12]. Patienten, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck oder Diabetes leiden, werden häufig Medikamente verschrieben, die entweder das ACE hemmen oder den Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptor (ARB) blockieren. Beide Arten von Medikamenten erhöhen die Expression von ACE2 [13].

Der Einsatz von Selen bei COVID-19-Infektionen kann daher problematisch sein. ACE-Hemmer erhöhen die Expression von ACE2-Rezeptoren, an denen SARS-CoV-2 bindet, in die Wirtszellen gelangt und diese infiziert [18]. ACE2-Rezeptoren finden sich auf Lungenepithelzellen, im Darm, in der Niere und in den Blutgefäßen. Daher besteht bei der ergänzenden Anwendung von ACE-Hemmern das Risiko, dass die COVID-19-Infektion verstärkt wird und schwere oder sogar tödliche Krankheitskomplikationen auftreten [13].

Die meisten Menschen erholen sich nach einer COVID-19-Infektion. Trotzdem können längerfristige Folgen resultieren, die darauf zurückzuführen sind, dass SARS-CoV-2 an ACE2-Rezeptoren bindet. Die Art und Weise wie SARS-CoV-2 die Wirtszellen infiziert, nämlich durch die Bindung an ACE2-Rezeptoren, macht das Virus besonders gefährlich für Patienten mit vorhandenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erhöht ihr Sterberisiko [66]. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Herz-Kreislauf-System durch COVID-19-Infektionen auch langfristig geschädigt werden kann.

Die Bindung von SARS-CoV-2 an ACE2 setzt Patienten mit CVD einem höheren Risiko für eine Lungenentzündung und einem erhöhten Schweregrad der Symptome aus. Berichte zeigten, dass in China von den COVID-19-Patienten mit schweren Symptomen 58 % an Bluthochdruck, 25 % an einer Herzkrankheit und 44 % an Herzrhythmusstörungen litten [22]. Die vom chinesischen NHC veröffentlichten Daten zur Todesursache zeigten, dass 35 % der Patienten, die an einer SARS-CoV-2-Infektion starben, eine Vorgeschichte mit Bluthochdruck aufwiesen, während 17 % eine Vorgeschichte mit koronarer Herzkrankheit hatten [67].

Literaturverzeichnis

[1] Schmidt, Megan E., und Steven M. Varga. „The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections". Frontiers in Immunology 9 (9. April 2018): 678. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00678.

[2] Zhang, Yong, Xiru Li, Jamison J. Grailer, Na Wang, Mingming Wang, Jianfei Yao, Rui Zhong, u. a. „Melatonin Alleviates Acute Lung Injury through Inhibiting the NLRP3 Inflammasome". Journal of Pineal Research 60, Nr. 4 (Mai 2016): 405–14. https://doi.org/10.1111/jpi.12322.

[3] Acuña-Castroviejo, Darío, Miguel Carretero, Carolina Doerrier, Luis C. López, Laura García-Corzo, Jesús A. Tresguerres, und Germaine Escames. „Melatonin Protects Lung Mitochondria from Aging". AGE 34, Nr. 3 (Juni 2012): 681–92. https://doi.org/10.1007/s11357-011-9267-8.

[4] Rodríguez, María I., Germaine Escames, Luis C. López, Ana López, José A. García, Francisco Ortiz, und Darío Acuña-Castroviejo. „Chronic Melatonin Treatment Reduces the Age-Dependent Inflammatory Process in Senescence-Accelerated Mice". Journal of Pineal Research 42, Nr. 3 (April 2007): 272–79. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00416.x.

[5] Sang, Xuesong, Hongbin Wang, Yihui Chen, Qiuhong Guo, Ailing Lu, Xiaoli Zhu, und Guangxun Meng. „Vitamin C inhibits the activation of the NLRP3 inflammasome by scavenging mitochondrial ROS". Inflammasome 2, Nr. 1 (18. Januar 2016). https://doi.org/10.1515/infl-2016-0001.

[6] Mohammad, Amani, Noroozzadeh Ali, Badalzadeh Reza, und Khoshbaten Ali. „Effect of Ascorbic Acid Supplementation on Nitric Oxide Metabolites and Systolic Blood Pressure in Rats Exposed to Lead". Indian Journal of Pharmacology 42, Nr. 2 (2010): 77. https://doi.org/10.4103/0253-7613.64501.

[7] Grubisic, Maja, Abraham Haim, Pramod Bhusal, Davide M. Dominoni, Katharina M. A. Gabriel, Andreas Jechow, Franziska Kupprat, u. a. „Light Pollution, Circadian Photoreception, and Melatonin in Vertebrates". Sustainability 11, Nr. 22 (14. November 2019): 6400. https://doi.org/10.3390/su11226400.

[8] Aartjan J. W. te Velthuis, Sjoerd H. E. van den Worm, Amy C. Sims, Ralph S. Baric, Eric J. Snijder, und Martijn J. van Hemert. „Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture". Herausgegeben von Raul Andino. PLoS Pathogens 6, Nr. 11 (4. November 2010): e1001176. https://doi.org/10.1371/journal. ppat.1001176.

[9] Abd-ElMoemen, Nouran, Ahmed Menshawy, Ahmed Negida, Marwa Alaa El-Din, Ahmed Kamel, und Alaa Ehab Farouk. „Ebola Outbreak in West Africa; Is Selenium Involved?" International Journal of Peptide Research and Therapeutics 22, Nr. 1 (März 2016): 135–41. https://doi.org/10.1007/s10989-015-9491-7.

[10] Steinbrenner, Holger, Saleh Al-Quraishy, Mohamed A Dkhil, Frank Wunderlich, und Helmut Sies. „Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections". Advances in Nutrition 6, Nr. 1 (1. Januar 2015): 73–82. https://doi.org/10.3945/an.114.007575.

[11] Seko, Takuya, Shintaro Imamura, Kenji Ishihara, Yumiko Yamashita, und Michiaki Yamashita. „Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme by Selenoneine". Fisheries Science 85, Nr. 4 (Juli 2019): 731–36. https://doi.org/10.1007/s12562-019-01321-3.

[12] Bhuyan, Bhaskar J., und Govindasamy Mugesh. „Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors". Org. Biomol. Chem. 9, Nr. 5 (2011): 1356–65. https://doi.org/10.1039/C0OB00823K.

[13] Fang L et al. (2020) Fang, Lei, George Karakiulakis, und Michael Roth. „Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection?" The Lancet Respiratory Medicine, März 2020, S2213260020301168. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

[14] Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. J Pharmacol Pharmacother. 2012;3(4):300–303. doi:10.4103/0976-500X.103685

[15] Raloff, Janet. „The antibiotic vitamin: deficiency in vitamin D may predispose people to infection." The Free Library 11 November 2006. 06 April 2020 <https://www.thefreelibrary.com/The antibiotic vitamin: deficiency in vitamin D may predispose people...-a0154757122>

[16] Liu PT et al. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311:1770–3. Doi: 10.1126/science.1123933

[17] Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. Epidemiology and Infection. 2007 Oct;135(7):1095-6; author reply 1097-8. DOI: 10.1017/s0950268807008308.

[18] Wan, Yushun, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S. Baric, und Fang Li. „Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus". Herausgegeben von Tom Gallagher. Journal of Virology 94, Nr. 7 (29. Januar 2020): e00127-20, /jvi/94/7/JVI.00127-20.atom. https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20.

[19] Xiao, Fei, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, und Hong Shan. „Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2". Gastroenterology, März 2020, S0016508520302821. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055.

[20] Hamming, I, W Timens, Mlc Bulthuis, At Lely, Gj Navis, und H van Goor. „Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis". The Journal of Pathology 203, Nr. 2 (Juni 2004): 631–37. https://doi.org/10.1002/path.1570.

[21] Gu, Jinyang, Bing Han, und Jian Wang. „COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission". Gastroenterology, März 2020, S001650852030281X. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054.

[22] Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, u. a. „Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China". JAMA 323, Nr. 11 (17. März 2020): 1061. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.

[23] Liang, Weicheng, Zhijie Feng, Shitao Rao, Cuicui Xiao, Zexiao Lin, Qi Zhang, und Wei Qi. „Diarrhea May Be Underestimated: A Missing Link in 2019 Novel Coronavirus". Preprint. Gastroenterology, 11. Februar 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020289.

[24] Young, Barnaby Edward, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow Yen Tan, Jiashen Loh, Oon-Tek Ng, u. a. „Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore". JAMA, 3. März 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204.

[25] Pan, Lei, Mi Mu, Pengcheng Yang, Yu Sun, Junhong Yan, Pibao Li, Baoguang Hu, u. a. „Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study", o. J., 25.

[26] Corthésy, Blaise. „Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces". Frontiers in Immunology 4 (2013). https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00185.

[27] Mantis, N J, N Rol, und B Corthésy. „Secretory IgA's Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut". Mucosal Immunology 4, Nr. 6 (November 2011): 603–11. https://doi.org/10.1038/mi.2011.41.

[28] Suzuki, Keiichiro, Bob Meek, Yasuko Doi, Masamichi Muramatsu, Tsutomu Chiba, Tasuku Honjo, und Sidonia Fagarasan. „Aberrant Expansion of Segmented Filamentous Bacteria in IgA-Deficient Gut". Proceedings of the National Academy of Sciences 101, Nr. 7 (17. Februar 2004): 1981–86. https://doi.org/10.1073/pnas.0307317101.

[29] Peterson, Daniel A., Nathan P. McNulty, Janaki L. Guruge, und Jeffrey I. Gordon. „IgA Response to Symbiotic Bacteria as a Mediator of Gut Homeostasis". Cell Host & Microbe 2, Nr. 5 (November 2007): 328–39. https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.013.

[30] Blutt, Sarah E., und Margaret E. Conner. „The Gastrointestinal Frontier: IgA and Viruses". Frontiers in Immunology 4 (2013). https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00402.

[31] Holly, Mayumi K., Karina Diaz, und Jason G. Smith. „Defensins in Viral Infection and Pathogenesis". Annual Review of Virology 4, Nr. 1 (29. September 2017): 369–91. https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041734.

[32] Kim, Ju, Ye Lin Yang, Sun-Hee Jang, und Yong-Suk Jang. „Human β-Defensin 2 Plays a Regulatory Role in Innate Antiviral Immunity and Is Capable of Potentiating the Induction of Antigen-Specific Immunity". Virology Journal 15, Nr. 1 (Dezember 2018): 124. https://doi.org/10.1186/s12985-018-1035-2.

[33] Wehkamp, Jan, Klaus Fellermann, Klaus R. Herrlinger, Steffi Baxmann, Klaus Schmidt, Bettina Schwind, Michael Duchrow, Charlotte Wohlschläger, Alfred C. Feller, und Eduard F. Stange. „Human β-Defensin 2 but Not β-Defensin 1 Is Expressed Preferentially in Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease": European Journal of Gastroenterology & Hepatology 14, Nr. 7 (Juli 2002): 745–52. https://doi.org/10.1097/00042737-200207000-00006.

[34] Arnason, Jason W., James C. Murphy, Cora Kooi, Shahina Wiehler, Suzanne L. Traves, Christopher Shelfoon, Barbara Maciejewski, u. a. „Human β-Defensin-2 Production upon Viral and Bacterial Co-Infection Is Attenuated in COPD". Herausgegeben von Shama Ahmad. PLOS ONE 12, Nr. 5 (10. Mai 2017): e0175963. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175963.

[35] Al Kassaa, I., D. Hober, M. Hamze, N. E. Chihib, und D. Drider. „Antiviral Potential of Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins". Probiotics and Antimicrobial Proteins 6, Nr. 3–4 (Dezember 2014): 177–85. https://doi.org/10.1007/s12602-014-9162-6.

[36] Fauci, Anthony S., H. Clifford Lane, und Robert R. Redfield. „Covid-19 — Navigating the Uncharted". New England Journal of Medicine 382, Nr. 13 (26. März 2020): 1268–69. https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387.

[37] Ñamendys-Silva, Silvio A. „Respiratory Support for Patients with COVID-19 Infection". The Lancet Respiratory Medicine, März 2020, S2213260020301107. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7.

[38] Hout, Gerardus P. J. van, und Lena Bosch. „The Inflammasomes in Cardiovascular Disease“. In Inflammasomes: Clinical and Therapeutic Implications, herausgegeben von Mario D. Cordero und Elísabet Alcocer-Gómez, 108:9–40. Experientia Supplementum. Cham: Springer International Publishing, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89390-7_2.

[39] Berit Uhlmann und Sören Müller-Hansen: Warum ist die Todesrate in Deutschland bislang so niedrig?, in: Süddeutsche Zeitung (2020), URL: https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/coronavirus-sterberate-deutschland-italien-1.4858618 Stand: 01.04.2020)

[40] Graham, Rachel L., Eric F. Donaldson, und Ralph S. Baric. „A Decade after SARS: Strategies for Controlling Emerging Coronaviruses“. Nature Reviews Microbiology 11, Nr. 12 (Dezember 2013): 836–48. https://doi.org/10.1038/nrmicro3143.

[41] Drosten, Christian, Stephan Günther, Wolfgang Preiser, Sylvie van der Werf, Hans-Reinhard Brodt, Stephan Becker, Holger Rabenau, u. a. „Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome“. New England Journal of Medicine 348, Nr. 20 (15. Mai 2003): 1967–76. https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747.

[42] Pan, Feng, Tianhe Ye, Peng Sun, Shan Gui, Bo Liang, Lingli Li, Dandan Zheng, u. a. „Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia“. Radiology, 13. Februar 2020, 200370. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370.

[43] Xin Li et al. „A furin cleavage site was discovered in the S protein of the 2019 novel coronavirus“. Chinese Journal of Bioinformatics, 2020, 18(2): 1-4. doi: https://doi.org/10.12113/202002001

[44] Woelfel, Roman, Victor Max Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A Mueller, Daniela Niemeyer, u. a. „Clinical Presentation and Virological Assessment of Hospitalized Cases of Coronavirus Disease 2019 in a Travel-Associated Transmission Cluster“. Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 8. März 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502.

[45] Poon, Leo L M, Kwok Hung Chan, On Kei Wong, Timothy K W Cheung, Iris Ng, Bojian Zheng, Wing Hong Seto, Kwok Yung Yuen, Yi Guan, und Joseph S M Peiris. „Detection of SARS Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome by Conventional and Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Assays“. Clinical Chemistry 50, Nr. 1 (1. Januar 2004): 67–72. https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.023663.

[46] Drosten, C., L.-L. Chiu, M. Panning, H. N. Leong, W. Preiser, J. S. Tam, S. Gunther, u. a. „Evaluation of Advanced Reverse Transcription-PCR Assays and an Alternative PCR Target Region for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus“. Journal of Clinical Microbiology 42, Nr. 5 (1. Mai 2004): 2043–47. https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.2043-2047.2004.

[47] Peiris, Jsm, Cm Chu, Vcc Cheng, Ks Chan, Ifn Hung, Llm Poon, Ki Law, u. a. „Clinical Progression and Viral Load in a Community Outbreak of Coronavirus-Associated SARS Pneumonia: A Prospective Study“. The Lancet 361, Nr. 9371 (Mai 2003): 1767–72. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5.

[48] Wang, Wenling, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, Guizhen Wu, und Wenjie Tan. „Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens“. JAMA, 11. März 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786.

[49] Gattinoni, Luciano, Pietro Caironi, Paolo Pelosi, und Lawrence R. Goodman. „What Has Computed Tomography Taught Us about the Acute Respiratory Distress Syndrome?" American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 164, Nr. 9 (November 2001): 1701–11. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103121.

[50] ARDS Definition Task Force et al. „Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition". JAMA 307, Nr. 23 (20. Juni 2012). https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669.

[51] Grailer, Jamison J., Bethany A. Canning, Miriam Kalbitz, Mikel D. Haggadone, Rasika M. Dhond, Anuska V. Andjelkovic, Firas S. Zetoune, und Peter A. Ward. „Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury". The Journal of Immunology 192, Nr. 12 (15. Juni 2014): 5974–83. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400368.

[52] Ding, Hong-Guang, Yi-Yu Deng, Ren-qiang Yang, Qiao-Sheng Wang, Wen-Qiang Jiang, Yong-Li Han, Lin-Qiang Huang, u. a. „Hypercapnia Induces IL-1β Overproduction via Activation of NLRP3 Inflammasome: Implication in Cognitive Impairment in Hypoxemic Adult Rats". Journal of Neuroinflammation 15, Nr. 1 (Dezember 2018): 4. https://doi.org/10.1186/s12974-017-1051-y.

[53] Jones, Heather D, Timothy R Crother, Romer Gonazalez, Madhulika Jupelli, Shuang Chen, Jargalsaikhan Dagvadorj, Moshe Arditi, und Kenichi Shimada. „The NLRP3 Inflammasome Is Required for the Development of Hypoxemia in LPS/Mechanical Ventilation Acute Lung Injury". American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 5. September 2013, 130905074658006. https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0087OC.

[54] Lin, Lan, Lei Xu, Weihua Lv, Li Han, Yaozu Xiang, Lei Fu, Meilin Jin, Rui Zhou, Huanchun Chen, und Anding Zhang. „An NLRP3 Inflammasome-Triggered Cytokine Storm Contributes to Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome (STSLS)". Herausgegeben von Dana J. Philpott. PLOS Pathogens 15, Nr. 6 (6. Juni 2019): e1007795. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007795.

[55] Wei, Congwen, Caifei Ni, Ting Song, Yu Liu, XiaoLi Yang, Zirui Zheng, Yongxia Jia, u. a. „The Hepatitis B Virus X Protein Disrupts Innate Immunity by Downregulating Mitochondrial Antiviral Signaling Protein". The Journal of Immunology 185, Nr. 2 (15. Juli 2010): 1158–68. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903874.

[56] Gillet, Laurent, und Alain Vanderplasschen. „Viral Subversion of the Immune System". In Applications of Gene-Based Technologies for Improving Animal Production and Health in Developing Countries, herausgegeben von Harinder P.S. Makkar und Gerrit J. Viljoen, 257–91. Dordrecht: Springer Netherlands, 2005. https://doi.org/10.1007/1-4020-3312-5_20.

[57] Cornell, C. T., W. B. Kiosses, S. Harkins, und J. L. Whitton. „Coxsackievirus B3 Proteins Directionally Complement Each Other To Downregulate Surface Major Histocompatibility Complex Class I". Journal of Virology 81, Nr. 13 (1. Juli 2007): 6785–97. https://doi.org/10.1128/JVI.00198-07.

[58] Castaño-Rodriguez, Carlos, Jose M. Honrubia, Javier Gutiérrez-Álvarez, Marta L. DeDiego, Jose L. Nieto-Torres, Jose M. Jimenez-Guardeño, Jose A. Regla-Nava, u. a. „Role of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporins E, 3a, and 8a in Replication and Pathogenesis". Herausgegeben von Mark R. Denison. MBio 9, Nr. 3 (22. Mai 2018): e02325-17, /mbio/9/3/mBio.02325-17.atom. https://doi.org/10.1128/mBio.02325-17.

[59] Structure models of all mature peptides in 2019-nCoV genome by C-I-TASSER https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/C-I-TASSER/2019-nCov

[60] Gram, Anna M., Joost Frenkel, und Maaike E. Ressing. „Inflammasomes and Viruses: Cellular Defence versus Viral Offence". Journal of General Virology 93, Nr. 10 (1. Oktober 2012): 2063–75. https://doi.org/10.1099/vir.0.042978-0.

[61] Minakshi, Rinki, Kartika Padhan, Safikur Rehman, Md. Imtaiyaz Hassan, und Faizan Ahmad. „The SARS Coronavirus 3a Protein Binds Calcium in Its Cytoplasmic Domain". Virus Research 191 (Oktober 2014): 180–83. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.08.001.

[62] Narayanan, Krishna, Cheng Huang, und Shinji Makino. „SARS Coronavirus Accessory Proteins". Virus Research 133, Nr. 1 (April 2008): 113–21. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.10.009.

[63] Minakshi, Rinki, Kartika Padhan, Manjusha Rani, Nabab Khan, Faizan Ahmad, und Shahid Jameel. „The SARS Coronavirus 3a Protein Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Induces Ligand-Independent Downregulation of the Type 1 Interferon Receptor". Herausgegeben von Niyaz Ahmed. PLoS ONE 4, Nr. 12 (17. Dezember 2009): e8342. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008342.

[64] Freundt, E. C., L. Yu, C. S. Goldsmith, S. Welsh, A. Cheng, B. Yount, W. Liu, u. a. „The Open Reading Frame 3a Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Promotes Membrane Rearrangement and Cell Death". Journal of Virology 84, Nr. 2 (15. Januar 2010): 1097–1109. https://doi.org/10.1128/JVI.01662-09.

[65] Chan, Chak-Ming, Ho Tsoi, Wing-Man Chan, Shenyu Zhai, Ching-On Wong, Xiaoqiang Yao, Wood-Yee Chan, Stephen Kwok-Wing Tsui, und Ho Yin Edwin Chan. „The Ion Channel Activity of the SARS-Coronavirus 3a Protein Is Linked to Its pro-Apoptotic Function". The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41, Nr. 11 (November 2009): 2232–39. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.019.

[66] Zhang, Jin-jin, Xiang Dong, Yi-yuan Cao, Ya-dong Yuan, Yi-bin Yang, You-qin Yan, Cezmi A. Akdis, und Ya-dong Gao. „Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China". Allergy, 27. Februar 2020, all.14238. https://doi.org/10.1111/all.14238.

[67] Chan, Jasper Fuk-Woo, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing, u. a. „A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster". The Lancet 395, Nr. 10223 (Februar 2020): 514–23. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

Haben Sie noch Fragen?
Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!
biovis' Diagnostik MVZ GmbH
Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49 6431 21248 0
info@biovis.de

Bildnachweise:

© tilialucida - stock.adobe.com
© tapaton- stock.adobe.com
© Alex - stock.adobe.com
© dottedyeti - stock.adobe.com
© Елена Юдина - stock.adobe.com
© Kateryna_Kon- stock.adobe.com
© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'
Diagnostik MVZ GmbH
Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49 6431 21248 0
Fax: +49 6431 21248 66
info@biovis.de
www.biovis.de

© biovis 2020