

Spitze des Eisbergs: Teil 2

Die Rolle des Toll-like Rezeptors 4 (TLR- 4) und der Alarmine für unerwünschte Wirkungen (UAW) nach Injektion von Spike-mRNA am Beispiel Perimyokarditis

1. Perimyokarditis bei Jugendlichen und Kindern ist „assoziiert“ mit der Injektion von Spike-mRNA (belegt).
2. Perimyokarditis ist ein Klasseneffekt der Spike-mRNA Arzneimittel: Vektor-Impfstoffe haben ein anderes UAW Profil (belegt).
3. In den Behördenmeldungen („Signale“) sind vornehmlich junge und sehr junge männliche Spike-mRNA Injizierte aufgeführt. Weibliche Geschädigte werden wesentlich seltener gemeldet (belegt).
4. Eine eindeutige, multiplikative Dosisabhängigkeit ist erkennbar: Eine zweite Dosis erhöht das Risiko um ein Vielfaches (belegt).
5. Dosisabhängigkeit existiert auch zwischen den bedingt zugelassenen mRNA Injektionen: Moderna (100 Mikrogramm Spike-mRNA) hat ein höheres Risiko als Pfizer/BioNTech (30 Mikrogramm Spike-mRNA). Dies war Motiv für die Maßnahmen der skandinavischen Länder und Island am 6. bzw. am 8. Oktober 2021.

A Häufigkeit der Perimyokarditis

In „Spitze des Eisbergs: Teil 1“ war zu lesen:

„Im Abschnitt 4 werden Hypothesen für Myokarditis nach Spike-mRNA Injektion vorgestellt. Akzeptiert man die „Spike Hypothese“ (4a), ergibt sich eine X-fache (Faktor 5 bis 7) höhere Zahl von Geschädigten. In Tabelle 3b des PHO Reports waren 198.6 Männer/Million Dosen in der Altersklasse 18-24 Jahre für Moderna gemeldet. Diese Zahl, multipliziert mit X, ergibt eine Häufigkeit von Y Fällen auf 1000 Dosen, ohne Dunkelziffer der Meldungen. Treffen die in Science zitierten Zahlen aus Israel zu, wäre im Mittel mit 1 zu 3000/X bis 6000/X zu rechnen“

Eine Publikation aus Israel (1), erschienen am 6. Oktober 2021, betont, dass kein „Overreporting“ – eher ein „Underreporting“ den berichteten Zahlen zu Grunde liegt.

Zitat: “Misclassification may have taken place during surveillance, which could have resulted in the underdiagnosis of myocarditis among young patients with chest pain or discomfort who were not referred for evaluation for myocarditis because of a low level of suspicion, despite notifications by the Ministry of Health-to-health care providers.”

Ein Todesfall mit fulminanter Myokarditis wird erwähnt. Zitat zur Ereignishäufigkeit:

“.....the rate ratio was again highest in male recipients between the ages of 16 and 19 years (8.96; 95% CI, 4.50 to 17.83), with a ratio of 1 in 6637.”

Die Autoren berichten (Supplementary Table S5) dass von den neun Bradford-Hill Kriterien (2) zur Kausalität fünf für die 2. Dosis von Pfizer/BioNTech erfüllt sind. Das achte Kriterium (experimentelle Bestätigung) fehlte noch, wurde jedoch bereits in Spitze des Eisbergs:Teil 1 genannt:

B „Assoziation“ oder Kausalität?

In „Spitze des Eisbergs: Teil 1“ wurde in Abschnitt 4d auf tierexperimentelle Befunde hingewiesen (3), die nahelegen, dass (abgesehen von möglichen Autopsie Befunden der Kinder und Jugendlichen, die akut im Verlauf von 28 Tagen nach Spike-mRNA verstarben) Kausalität existiert. Zur Erläuterung sind die Abbildungen 6A und B (Abbildung 1), ein Teilabschnitt aus Abbildung 6C (Abbildung 2), ein Ausschnitt aus Tabelle 1 (Abbildung 3) und die Abbildung S3 (Abbildung 4) der Referenz (3) beigelegt.

Abbildung 6A und B belegen (mittels mRNA Expression) einen Zytokin/Chemokin Sturm im Herzmuskelgewebe, der sich nach i.v. und i.m. Injektion von BNT162b2 vorwiegend im Zeitpunkt (entweder nach 1 Tag oder 2 Tage nach Applikation) unterscheidet. So war Interleukin-1 β ca. 7-fach gegenüber dem Placebo (Kochsalz) Kontrolle nach i.m. erhöht aber stieg erst am 2. Tag auf das ungefähr 10-fache nach i.v. Injektion. Abbildung 6C zeigt den dramatischen Anstieg der Interferone und Interleukin-6 im Serum. Die Unterschiede zwischen i.m. und i.v. Injektion bedürfen einer näheren Erklärung, sind aber für die Schlussfolgerungen, in Tabelle 1 und Abbildung S3, unwichtig. Somit ist ein wesentliches Kriterium von Bradford-Hill erfüllt: Verifikation durch das Experiment.

C Toll-like Rezeptor 4-Mediator des Zytokin Sturms und Adjuvans-Rezeptor für Spike mRNA?

Am 19. März 2021 wurde die Bindung (Dissoziationskonstante ca. 300 nM) und Aktivierung des „klassischen“ Toll-Like Rezeptors 4 (TLR-4) durch trimeres Spike Protein von SARS-CoV-2 publiziert (4). Im Preprint von Negron et al. (5) und in (6) wird belegt, dass das S1 Teilstück des Spike Proteins für Bindung an TLR-4 und dessen Aktivierung ausreicht. Da SARS-CoV-2 für Bindung an den ACE-2 Rezeptor des Menschen optimiert ist (und nicht an Maus ACE-2 Rezeptoren bindet), belegen die o.g. in vivo Befunde TLR-4 vermittelte toxische Wirkungen, die nicht über das Target ACE-2 vermittelt werden. Tabelle 4 in (8) lässt den Schluss zu, dass die Maus ein mit dem Menschen gut vergleichbares Versuchstier darstellt (z.B. für periphere Blutzellen der myeloischen Reihe). Auf die Liste anderer putativer Targets von S1 oder intakter Spikes wird hier nicht eingegangen.

Es wurde in Spitze des Eisbergs Teil 1 erwähnt, dass Spike-mRNA Arzneimittel kein Adjuvans enthalten. Zitat aus Vaure und Liu (8): *„Toll-like receptors (TLRs) belong to the pattern recognition receptor (PRR) family, a key component of the innate immune system.... . In recent years, the use of synthetic TLR agonists as adjuvants has emerged as a realistic therapeutic goal, notably for the development of vaccines against poorly immunogenic targets.“*

D High Mobility Group Protein HMGB1-plötzlicher Herztod?

Im Übersichtsartikel über das evolutionär konservierte Alarmin HMGB1 (9) und dessen Signalwege über RAGE und TLR-4 ist zu lesen: „*Animals that succumb to HMGB1 exposure maintain normal blood pressure and heart rate but die of abrupt cardiac arrest. Distinct from TNF-induced shock and death, HMGB1-induced death occurs without evidence of haemorrhagic necrosis in...*“. Serumspiegel des pro-inflammatorischen (10) HMGB1 – sezerniert von über TLR-4 aktivierten Monozyten (11) – wurde in den oben zitierten Maus Experimenten nicht gemessen. TLR-4 Agonisten (wie S1 oder intakte Spikes) sind ein möglicher aber bislang spekulativer Faktor für plötzlichen Herztod nach Spike-mRNA Injektion. Hohe zirkulierende HMGB1 Spiegel wurden bei COVID-19 Patienten beobachtet (12).

Fazit

- Unter Berücksichtigung der bekannten Dunkelziffer (Geschädigte ohne oder mit nur milder Symptomatik nach COVID-19 Infektion) für die durch Spike Protein ausgelöste Perimyokarditis (siehe Abschnitt A) wird die wahre Häufigkeit dieser Schädigung auf ca. 1:1000 in der am meisten gefährdeten Altersgruppe geschätzt.
- Das achte Kriterium von Bradford-Hill ist für Perimyokarditis erfüllt: Diese Schädigung ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit kausal mit Spike-mRNA Injektion verknüpft.
- Die pathophysiologischen Konsequenzen der Aktivierung von TLR-4 im angeborenen Immunsystem sind extrem komplex. Spike-mRNA Arzneimittel fungieren möglicherweise als ihre eigenen Adjuvantien.
- Es muss eine Art „Memory“ geben, da einstmals schwach aktivierte Signalketten von TLR-4 extrem verstärkt nach Wochen reagieren.
- Es wird vermutet, dass Alarmine (insbesondere HMBG1) eine wichtige Rolle spielen. HMBG1 ist ebenfalls Aktivator (oder Co-Aktivator) von TLR-4.
- Neben den gut untersuchten Schad-Wirkungen der Spikes bzw. von S1 über ACE2 taucht jetzt TLR-4 als Verursacher von UAWs auf.

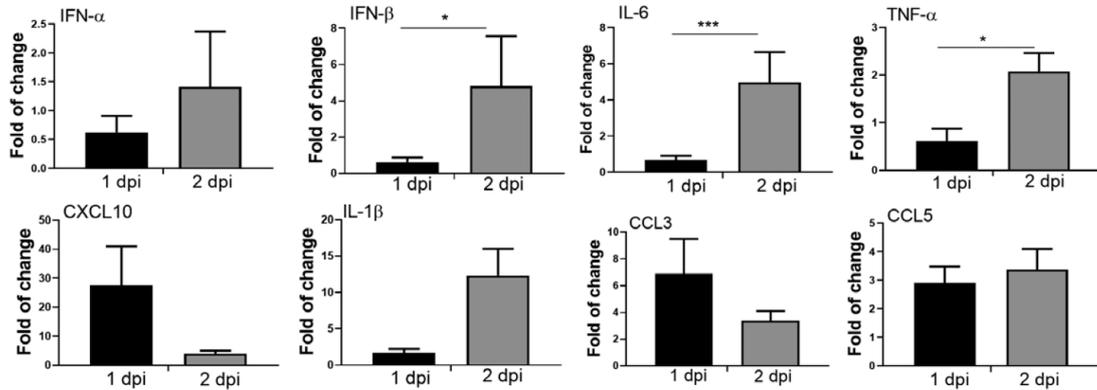
Referenzen

1. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med [Internet]. 2021;1–10. [\[LINK\]](#)
2. Rothman KJ, Greenland S. Hill's Criteria for Causality. In: Encyclopedia of Biostatistics [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. [\[LINK\]](#)
3. Li C, Chen Y, Zhao Y, Lung DC, Ye Z, Song W, et al. Intravenous Injection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccine Can Induce Acute Myopericarditis in Mouse

- Model. Clin Infect Dis. 2021;2019(Xx Xxxx):1–18. [\[LINK\]](#)
4. Zhao Y, Kuang M, Li J, Zhu L, Jia Z, Guo X, et al. SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR41. Cell Res. 2021;31(7):818–20. [\[LINK\]](#)
 5. Steven G. Negron1,# , Chase W. Kessinger1,# , Bing Xu1 , William T. Pu2 and ZL. Selectively expressing SARS-CoV-2 Spike protein S1 subunit in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy in mice [Internet]. Vol. 1. 2021. [\[LINK\]](#)
 6. Shirato K, Kizaki T. SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages. Heliyon [Internet]. 2021;7(2):e06187. [\[LINK\]](#)
 7. Aboudounya MM, Holt MR, Heads RJ. SARS-CoV-2 Spike S1 glycoprotein is a TLR4 agonist, upregulates ACE2 expression and induces pro-inflammatory M1 macrophage polarization. bioRxiv 2021 [\[LINK\]](#)
 8. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. Front Immunol. 2014;5(JUL):1–15. [\[LINK\]](#)
 9. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol. 2005;5(4):331–42. [\[LINK\]](#)
 10. Harris HE, Andersson U. The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. Eur J Immunol. 2004;34(6):1503–12. [\[LINK\]](#)
 11. Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, Ferrera D, Porto A, Bachi A, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. EMBO J. 2003;22(20):5551–60. [\[LINK\]](#)
 12. Chen L, Long X, Xu Q, Tan J, Wang G, Cao Y, et al. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol [Internet]. 2020;17(9):992–4. [\[LINK\]](#)

Em.O.Univ.Prof.Dr.med.H. Glossmann, am 11. Oktober 2021

A IV vaccine—cytokine/chemokine mRNA expression in heart tissue at 1 and 2 dpi



B IM vaccine—cytokine/chemokine mRNA expression in heart tissue at 1 and 2 dpi

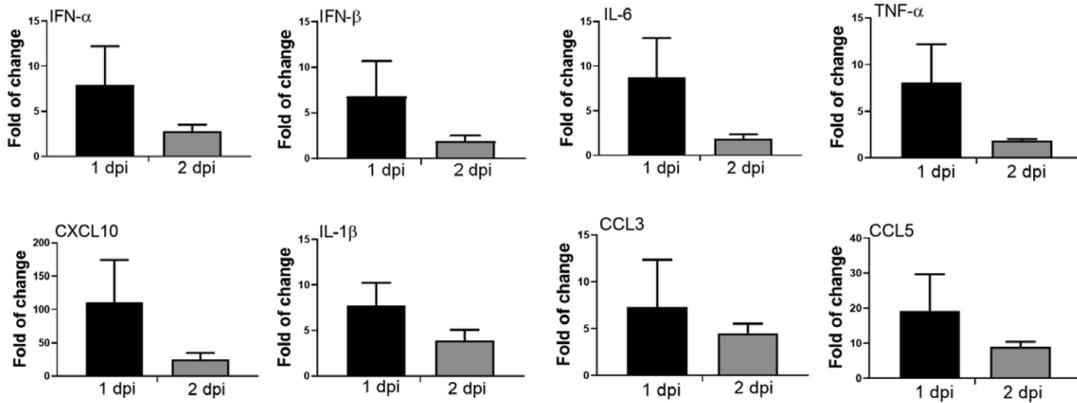


Figure 6. Cytokine/chemokine mRNA expression in heart and their serum levels. At 1–2 dpi of IV or IM mRNA vaccine, organs and serum were collected. *A*, Cytokines/chemokines mRNA expression in heart homogenates of IV group. *B*, Cytokines/chemokines mRNA expression in heart homogenates of IM group; mRNA expressions were detected by RT-qPCR with gene specific primers. House-keeping gene β -actin mRNA expression was included to normalize the amount of RNA. Data presented were relative gene expression to NS control mice. Error bars induced mean \pm standard deviation. *C*, Serum cytokine/chemokine concentrations at 1–2 dpi were detected by beads-based multiplex flow cytometer assay. Mice serum from IV and IM injection of 50 μ L NS were used as control. Error bars indicated mean \pm standard deviation. $n = 5$ each group. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$, **** $P < .0001$. Abbreviations: dpi, days post-injection; IFN, interferon; IL, interleukin; IM, intramuscular; IV, intravenous; mRNA, messenger RNA; NS, normal saline; RT-qPCR, reverse transcription quantitative polymerase chain reaction; TNF, tumor necrosis factor.

Abbildung 1: Abbildung 6 A und B aus Referenz (3)

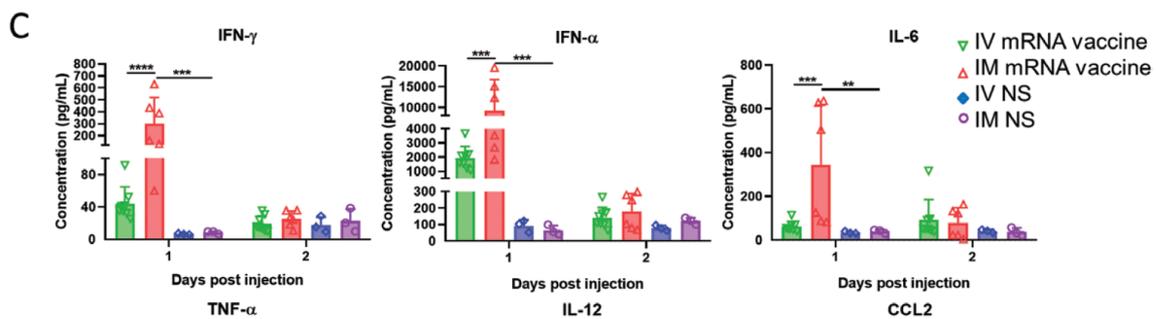


Abbildung 2: Teilabschnitt aus Abbildung 6 C aus Referenz (3)

Pathology ^a		mRNA Vaccine Injection (Second Dose Given 14 days After First Dose)				
Changes (Related Figures)		2 dpi First IV Dose n = 13 (%)	2 dpi First IM Dose n = 6 (%)	NS 2 dpi n = 12 (%)	2 dpi Second IV Dose n = 9 (%)	2 dpi Second IM Dose n = 6 (%)
Heart	Grossly visible white patches on visceral pericardium (Fig. 1C, 1D)	5/13 (38.5%)†	0/6	0/12	3/9 (33.3%)	1/6 (16.7%)
	Pericardial calcific deposit (Fig. 2A, 2D)	5/13 (38.5%)†	0/6	0/12	4/9 (44.4%)†	2/6 (33.3%)
	Pericardial WBC infiltration (Fig. 2C)	9/13 (69.2%)*+++	0/6	0/12	5/9 (55.6%)††	2/6 (33.3%)
	Myocardial WBC infiltration (Fig. 2C, 2G)	8/13 (61.5%)*+++	0/6	0/12	9/9 (100%)†††	6/6 (100%)†††
	Cardiomyocytes degeneration (Fig. 2E)	8/13 (61.5%)††	2/6 (33.3%)	0/12	9/9 (100%)†††	6/6 (100%)†††
	Cardiomyocytes necrosis (Fig. 2F)	4/13 (30.8%)	0/6	0/12	9/9 (100%)†††	6/6 (100%)†††

Abbildung 3: Ausschnitt aus Tabelle 1 aus Referenz (3)

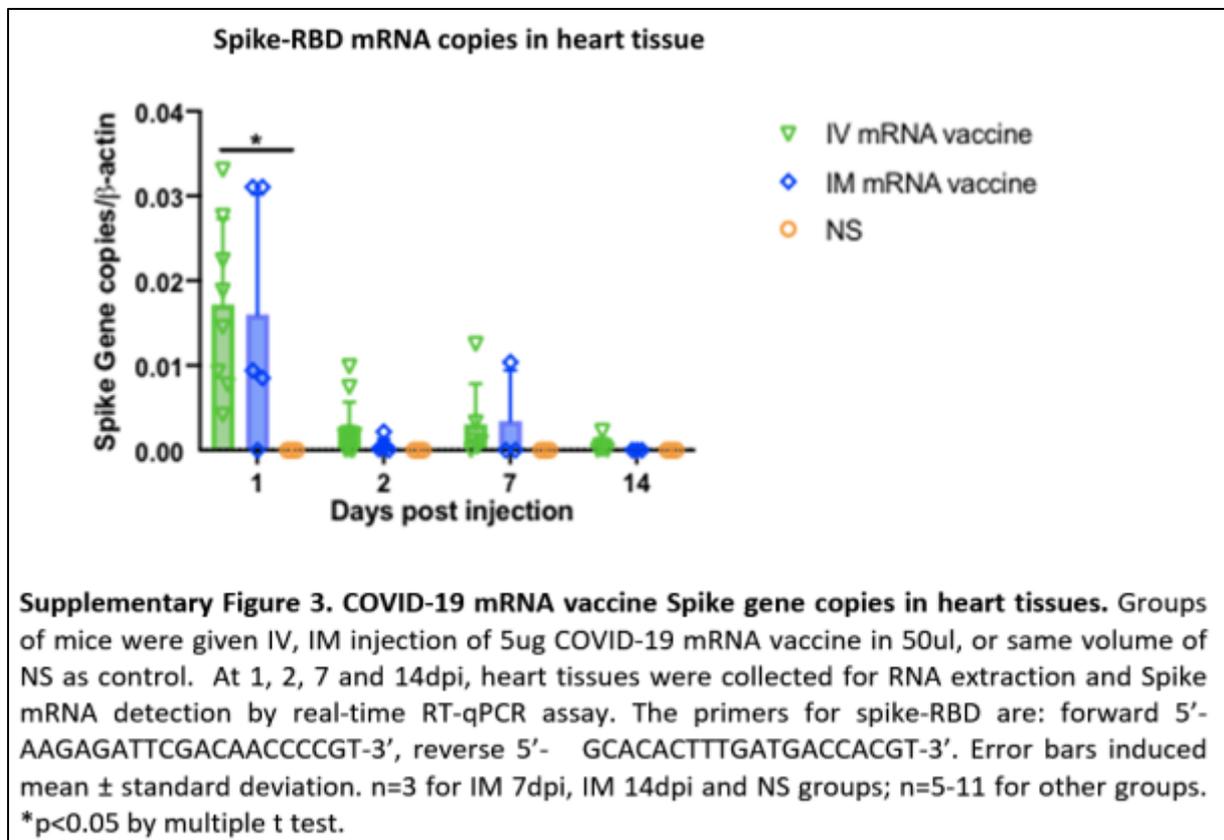


Abbildung 4: Abbildung S3 aus Referenz (3)