

Warum verläuft COVID-19 so unterschiedlich?

ACE2 als Virusporte und Vitamin D gegen Zytokin- und Bradykinin-Sturm im Fokus der Wissenschaft

Von Dr. med. L.M. Jacob, 18.11.2020

Das Virus SARS-CoV-2 ist für viele recht harmlos, bei anderen führt es zu einer schwerwiegenden bis tödlichen Multiorgan-Erkrankung. Die Haupteklärung für die unterschiedlichen COVID-19-Verläufe: das individuelle Immunsystem und der Rezeptor ACE2. Bei Risikopersonen tritt der ACE2-Rezeptor viel öfter auf, was dazu führt, dass wesentlich mehr Viren in Zellen eindringen und es in Folge dessen auch häufig in einer späteren Phase zu einem Zytokinsturm kommt. Optimale Vitamin-D-Spiegel können der COVID-19-Erkrankung in allen Phasen vorbeugen: Vitamin D steuert die Aktivität der ACE2-Rezeptoren, es verbessert die Reaktionslage des Immunsystems und es hilft bei der Regulierung der proentzündlichen Zytokine.

Der ACE2-Rezeptor als Haupteintrittspforte für das Coronavirus

Für den menschlichen Körper ist SARS-CoV-2 ein großer Unbekannter. Das Immunsystem reagiert bei Kindern besonders angemessen und entwickelt spezifische Abwehrmaßnahmen. Bei gesunden Erwachsenen ist der Krankheitsverlauf ebenfalls mild, da das Immunsystem meist effektiv reagiert – oft auch aufgrund einer geringen Viruslast bei der Infektion. Der Grund für die geringe Viruslast liegt u. a. in der Dichte der ACE2-Rezeptoren als Haupteintrittspforte der Viren.

Das Angiotensin-konvertierende Enzym ACE2 hat eine besondere Doppelfunktion als Enzym und als Rezeptor, an dem SARS-CoV-2 mit seinem Bindungsprotein andockt und über den es in die Zelle gelangt. Der ACE2-Rezeptor sitzt in den Zellmembranen von Herz, Lunge, Nieren, Magen-Darm-Trakt, in den Endothelzellen der Blutgefäße und im Nervensystem (daher der typische Geschmacksverlust). In diese Organe kann das Corona-Virus daher besonders gut eindringen und sich replizieren, was das Multiorganversagen bei schweren COVID-19-Fällen erklärt.

Die Aktivität von ACE2 ist (mit-)entscheidend für den unterschiedlich schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 bei Kindern, Erwachsenen und Personen mit Vorerkrankungen. Ist ACE2 in der Lunge besonders aktiv – wie es bei vielen Vorerkrankungen der Fall ist – begünstigt dies einen lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf. Kinder sind hingegen durch eine schwache ACE2-Aktivität geschützt und erkranken nur selten schwer.

In der Nase haben wir alle diese ACE2-Rezeptoren. Solange das Virus dort bzw. im Rachen bleibt, ist der Verlauf meistens harmlos. Befällt das Virus jedoch die Lunge und andere Organe, sind bestimmte Personengruppen besonders gefährdet.

Wenn das Immunsystem überrumpelt wird

Bei Risikopatienten – in Deutschland leider ein großer Personenkreis – stehen die Tore für das Virus weit offen: Sie haben an ihren Schleimhautzellen in der Lunge und auch in anderen Organen eine viel größere Anzahl an ACE2-Rezeptoren, an die das Virus andocken und in den Körper gelangen kann, als Gesunde und Kinder (Radzikowska *et al.*, 2020). Zu diesen Risikopersonen gehören: Senioren, Übergewichtige, Raucher sowie Personen mit Bluthochdruck, Asthma und Lungenerkrankungen wie COPD. Bei diesen Risikogruppen treten bei der Erstinfektion wesentlich mehr Viren in den Körper ein. Auch Männer haben mehr ACE2-Rezeptoren und daher auch ein deutlich höheres Risiko als Frauen und Kinder.

Bluthochdruck ist der wichtigste Risikofaktor für einen schwerwiegenden bis tödlichen Verlauf von COVID-19. Dies hängt direkt mit dem Renin-Angiotensin-System und ACE2 zusammen, welche bei Bluthochdruck hochreguliert sind.

Eine besonders hohe Virusmenge bei der Infektion kann aber auch bei Gesunden mit wenig ACE2-Rezeptoren schwere Infekte auslösen, das wurde wohl dem chinesischen Arzt zum Verhängnis, der die Epidemie als erster entdeckte.

Zytokinsturm – die Fehlreaktion des Immunsystems als zentrale Todesursache

Bei Älteren und Vorerkrankten wird die Abwehr überrumpelt und das spezifische Immunsystem, welches gezielt Viren und infizierte Zellen erkennen und beseitigen soll, springt nicht richtig an. Dafür springt das unspezifische Immunsystem ein – und reagiert prompt über. Bei schweren Verläufen kann man daher eine Überreaktion des Immunsystems feststellen, die mit einer Überproduktion an Entzündungsmediatoren besonders im Lungengewebe einhergeht, einem sogenannten "Zytokinsturm" (Huaxia, 2020).

Ein Zytokinsturm ist eine gefährliche Überreaktion des Immunsystems, die schwerwiegend bis tödlich verlaufen kann. Hohe Konzentrationen entzündungsrelevanter Zytokine werden gebildet, die wiederum Immunzellen dazu anregen, weitere Zytokine zu bilden. Die daraus resultierende Immunreaktion beruhigt sich nicht automatisch wieder, sondern schießt über das Ziel hinaus. Das macht das Ganze so gefährlich.

Die Bradykinin-Hypothese

Bradykinin ist ein Botenstoff mit Histamin-ähnlichen Wirkungen, der die Gefäße durchlässig macht. Laut Frank van de Veerdonk trägt Bradykinin vermutlich stark zur besonderen, beatmungsresistenten COVID-19-Lungenentzündung bei (van de Veerdonk *et al.*, 2020). Etwa die Hälfte der beatmeten Patienten verstirbt trotz Beatmung. Veerdonk bestätigt damit eine neue vielversprechende Theorie.

Der zweitschnellste Supercomputer der Welt im Oak Ridge National Lab hat 2,5 Milliarden Gen-Kombinationen berechnet, um COVID-19 besser zu verstehen. Dafür brauchte er über eine Woche. Die Auswertung des Computers ergab eine neue Theorie über die Auswirkungen von COVID-19 auf den Körper: die Bradykinin-Hypothese. Für den Studienleiter Jacobson kristallisierte sich die Bradykinin-Hypothese als großes AHA-Erlebnis heraus, um viele der COVID-19-Besonderheiten zu erklären (Garvin *et al.*, 2020):

SARS-CoV-2 „kapert“ ACE2, um in die Zellen einzudringen und diese zu schädigen, wodurch ACE2 herunterreguliert, seine Schutzwirkung reduziert und schädliche Angiotensin-II-Effekte verstärkt werden (Chun *et al.*, 2020). Eine weitere Nebenwirkung: Da ACE und ACE2 für den Abbau von Bradykinin verantwortlich sind, kommt es zu einem Bradykinin-Sturm und einer Entzündungskaskade. Der ACE2-Rezeptor, das Renin-Angiotensin-System (RAS) und sein Einfluss auf die Entwicklung eines Bradykinin-Sturms spielen daher eine zentrale Rolle für den Krankheitsverlauf.

Das Virus wirkt in der Zelle also wie ein natürlicher ACE2-Hemmer, was z. B. den trockenen Husten und die Geschmacksstörungen erklärt – typische Nebenwirkungen von ACE-Hemmern. Jacobsons Team empfiehlt neben Medikamenten auch Vitamin D, da dieses unter anderem im RAS-System eine wichtige Rolle spiele.

Übrigens: ACE-Hemmer (ACE-Inhibitoren) sollte man nicht wegen COVID-19 absetzen. Die unterschiedlichen enzymatischen Eigenschaften von ACE und ACE2 führen auch dazu, dass ACE-Hemmer keinen Effekt auf die Aktivität von ACE2 haben (Bader, 2020).

Der Einfluss von Vitamin D auf ACE2 und COVID-19

Vitamin D steht eng mit dem Renin-Angiotensin-System in Verbindung. Vitamin D hemmt das Renin-Angiotensin-System und reguliert auf diesem Weg den Blutdruck und Entzündungen (Musafi *et al.*, 2020). Ein langfristiger Vitamin-D-Mangel kann zur übermäßigen Aktivierung des Rezeptors ACE2 führen, so dass mehr Viren in den Körper gelangen können (Li, 2011). Eine verstärkte Aktivierung von ACE2 erhöht zudem den Blutdruck, den wichtigsten Risikofaktor bei COVID-19.

Die Wirkung von Vitamin D geht bekanntermaßen weit über den Knochen- und Calciumstoffwechsel hinaus. Vitamin D erfüllt sehr wichtige Aufgaben im Immunsystem und spielt sowohl für die angeborene als auch für die erworbene Immunantwort eine wichtige Rolle. Hierbei wirkt Vitamin D immunmodulatorisch, also regulierend (Siddiqui *et al.*, 2020). So kann Vitamin D einerseits das Immunsystem stärken und einer Infektion entgegenwirken, andererseits aber auch eine übermäßige Immunreaktion hemmen (Musafi *et al.*, 2020).

Vitamin D wird für die Aktivierung der T-Zellen, insbesondere der CD-8 T-Zellen, benötigt. Daher könnte die Vitamin-D-Versorgung auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung haben (Sadarangani *et al.*, 2015).

Auch und gerade gegen virale Erkrankungen ist Vitamin D von großer Bedeutung. Der Vitamin-D-Spiegel bestimmt den Grad der Immunantwort gegen Virusinfektionen. Ein Vitamin-D-Mangel kann die

Anfälligkeit für Virusinfektionen erhöhen. So stehen beispielsweise niedrige Vitamin-D-Spiegel mit dem vermehrten Auftreten von hoch belastenden Viruserkrankungen wie Grippe, COVID-19, Hepatitis und AIDS in Verbindung (Siddiqui *et al.*, 2020).

Bei COVID-19 treten die meisten Komplikationen aufgrund der überschießenden Immunreaktion auf, welche die Organe schädigt (Zytokinsturm). Vitamin D kann eine übermäßige Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen verhindern, indem es die Aktivität der Makrophagen moduliert (Siddiqui *et al.*, 2020). So können Gewebsschäden verhindert werden.

Das Dr. Jacobs Institut wies bereits am 03.03.2020 in einer Pressemitteilung auf Vitamin D als entscheidenden Wirkstoff gegen den Zytokinsturm hin. Die französische Ärztesgesellschaft empfiehlt Vitamin D seit Mai aus dem gleichen Grund (*Académie nationale de Médecine*, 2020).

Eine aktuelle Metaanalyse über 27 Studien bestätigt den positiven Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und der Schwere der Erkrankung von COVID-19. Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf trat ein Vitamin-D-Mangel häufiger auf als bei leichtem Verlauf. Ein Vitamin-D-Mangel erhöhte zudem das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt und das Sterblichkeitsrisiko im Zusammenhang mit COVID-19 deutlich (Odds Ratio: 1,81 bzw. 1,82) (Pereira *et al.*, 2020). Auch aktuelle Doppelblind-Studien belegen klar, dass Vitamin D den Krankheitsverlauf stark abmildert (vgl. Pressemitteilung vom 07.10.2020).

SARS-CoV-2-Infektionsrisiko bei Vitamin-D-Mangel erhöht

In einer von u. a. Michael F. Holick veröffentlichten Studie (Kaufman *et al.*, 2020) wurden über 190 000 Patienten eingeschlossen. Die SARS-CoV-2-Ergebnisse der Patienten wurden mit den Vitamin-D-Werten der Patienten aus den letzten 12 Monaten in Zusammenhang gesetzt. Die SARS-CoV-2-Positivitätsrate war bei den Patienten mit "defizienten" 25(OH)D-Werten (< 20 ng/mL) deutlich höher (12,5 %) als bei den Patienten mit normalen Werten (30–34 ng/mL) (8,1 %) und den Patienten mit Werten \geq 55 ng/mL (5,9 %). **Damit erhöhte ein Vitamin-D-Mangel das Infektionsrisiko um 50 % im Vergleich zu guten Werten und um 112 % im Vergleich zu hohen Vitamin-D-Blutwerten!** Dieser Zusammenhang hatte über alle Breitengrade, Ethnien, Geschlechter und Alter hinweg Bestand.

Holick ist Arzt und Biochemiker und der weltweit bedeutendste Vitamin-D-Wissenschaftler. Er identifizierte als erster sowohl Calcidiol, die zirkulierende Hauptform von Vitamin D, als auch Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D.

Die Evidenz zu Vitamin D ist inzwischen so eindeutig positiv, dass beispielsweise der britische Gesundheitsminister offiziell seine Meinung revidierte und nun – wie andere Länder – eine Vitamin-D-Supplementierung gegen COVID-19 ausdrücklich empfiehlt. Nach dem Vorbild Schottland will die britische Regierung nun über 2 Millionen besonders gefährdeten Menschen einen 4-Monatsvorrat Vitamin D kostenfrei zur Verfügung stellen (Busby, 2020). Dass sich England einem solchem Thema im Brexit-Chaos widmet, will etwas heißen.

Es bleibt zu hoffen, dass man hierzulande diesem Beispiel folgt. Besonders in Pflege- und Altenheimen ist die Versorgungslage mit Vitamin D schlecht, die Menschen meist stark unterversorgt und die COVID-Sterblichkeit besonders hoch. Eine quasi-experimentelle Studie vom Universitätsklinikum Angers konnte zeigen, dass eine regelmäßige Einnahme von Vitamin D einem schweren COVID-19-Verlauf besser vorbeugen konnte als hohe Bolus-Gaben nach der Diagnose der Krankheit (Annweiler *et al.*, 2020).

Literatur:

- Académie nationale de Médecine (2020): Communiqué de l'Académie nationale de Médecine : Vitamine D et Covid-19. URL: <http://www.academie-medecine.fr/communiqué-de-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/>
- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C (2020): Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 12(11):3377. DOI: [10.3390/nu12113377](https://doi.org/10.3390/nu12113377)
- Bader M (2020): ACE2 – the hijacked all-rounder. *Der Nephrologe*. DOI: [10.1007/s11560-020-00448-0](https://doi.org/10.1007/s11560-020-00448-0)
- Busby M (2020): Covid: UK government requests guidance on vitamin D use. www.theguardian.com, 14.11.2020 URL: <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use> (17.11.2020)
- Chung MK, Karnik S, Saef J, *et al.* (2020): SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 58:102907. doi:[10.1016/j.ebiom.2020.102907](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102907)
- Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, *et al.* (2020): A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020;9:e59177. DOI: [10.7554/eLife.59177](https://doi.org/10.7554/eLife.59177)
- Huaxia (2020): Increase of two serum cytokines may predict severity of COVID-19. URL: http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/18/c_138795808.htm (02.03.2020)
- Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. (2020): SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*.15(9):e0239252. doi: [10.1371/journal.pone.0239252](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252).
- Li YC (2011): Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. In: *Vitamin D (Third Edition)*. Academic Press. Chapter 40, 707-723.
- Musavi H, Abazari O, Barartabar Z, Kalaki-Jouybari F, Hemmati-Dinarvand M, Esmaeili P, Mahjoub S (2020): The benefits of Vitamin D in the COVID-19 pandemic: biochemical and immunological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Oct 8:1-9. DOI: [10.1080/13813455.2020.1826530](https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1826530). Epub ahead of print. PMID: 33030073.
- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J (2020): Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 Nov 4:1-9. DOI: [10.1080/10408398.2020.1841090](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090). Epub ahead of print. PMID: 33146028.
- Radzikowska U, Ding M, Tan Ge *et al.* (2020): Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*; 00: 1-17. DOI: [10.1111/all.14429](https://doi.org/10.1111/all.14429)
- Sadarangani SP, Whitaker JA, Poland GA (2015): "Let there be light": the role of vitamin D in the immune response to vaccines. *Expert Rev Vaccines*; 14(11):1427-40. DOI: [10.1586/14760584.2015.1082426](https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1082426)
- Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, Althani AA, Yassine HM (2020): Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*. 2020 Sep 21;12(9):2879. DOI: [10.3390/nu12092879](https://doi.org/10.3390/nu12092879). PMID: 32967126; PMCID: PMC7551809.
- van de Veerdonk F, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Bruggemann RJ; van der Hoeven H (2020): Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. *Preprints* 2020, 2020040023. DOI: [10.20944/preprints202004.0023.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202004.0023.v1)