

Post COVID und Post Vac-Syndrom

-

Labordiagnostische Strategien zum Nachweis und zur Therapielenkung

Dr. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

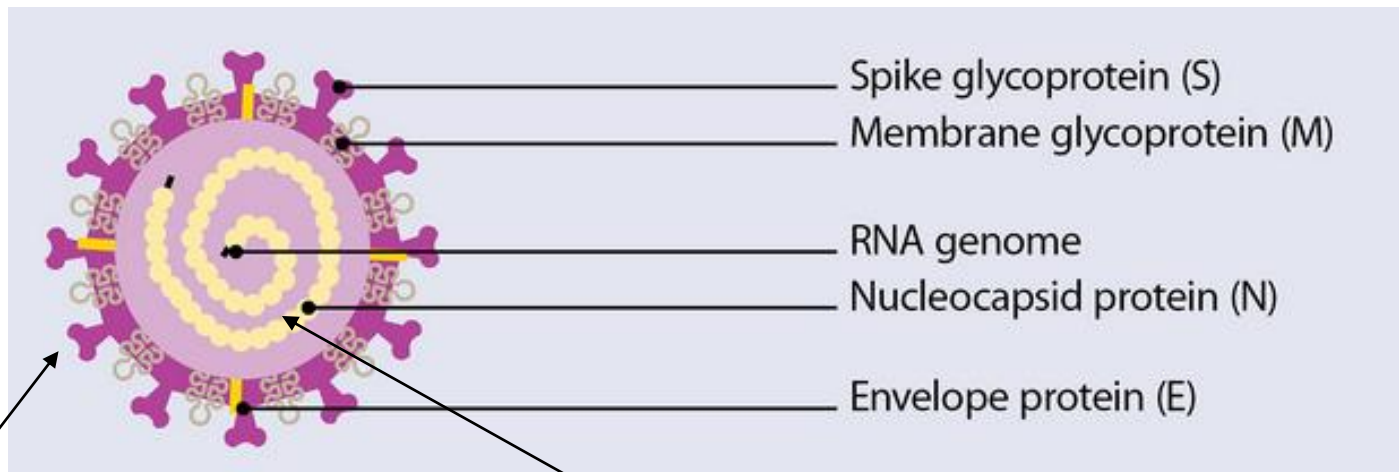


Es gibt keine beweisende Labordiagnostik für Post-Covid 19 oder Post-Vac

Es gibt keine Labormarker mit denen man sicher zwischen Post-Covid und Post-Vac (rechts)sicher unterscheiden kann

Die Theorie stimmt

Aufbau des SARS CoV 2:



Bildquelle: www.miltenyibiotec.com



Ak-spezifisch für das
S1-Spike-Protein

IgG's nach Impfung und/oder
natürlicher Infektion möglich!



Ak-spezifisch für das Nucleocapsid-Protein

IgG's nur nach natürlicher Infektion möglich!

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Infektionsdiagnostik			
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Nc) i.S.° (CMIA)	positiv		negativ
IgG(Nc) wird nur nach natürlicher Infektion gebildet, nicht nach Impfung. Sie fallen schneller wieder ab im Vergleich zu IgG(S1). In bis zu 15% können IgG(Nc) falsch positiv sein.			
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Spike) i.S (CLIA)	311	BAU/ml	< 33.8
Assay: Liason SARS-CoV-2 TrimericS (Diasorin) Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das trimere SARS-CoV2 Spike Protein zur Beurteilung der IgG-Immunantwort nach Impfung und natürlicher Infektion.			

war sehr wahrscheinlich auch infiziert?
(wenn er nicht zu den 15% IgG(Nc)-falsch positiven gehört)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Infektionsdiagnostik			
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Nc) i.S.° (CMIA)	negativ		negativ
IgG(Nc) wird nur nach natürlicher Infektion gebildet, nicht nach Impfung. Sie fallen schneller wieder ab im Vergleich zu IgG(S1). In bis zu 15% können IgG(Nc) falsch positiv sein.			
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Spike) i.S (CLIA)	832	BAU/ml	< 33.8
Assay: Liason SARS-CoV-2 TrimericS (Diasorin) Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das trimere SARS-CoV2 Spike Protein zur Beurteilung der IgG-Immunantwort nach Impfung und natürlicher Infektion.			

Immunität nur durch Impfung erfolgt?
(wenn IgG(Nc) nicht inzwischen wieder negativ geworden ist)

IgG(Nc) verschwindet bei 50% schon nach 7-8 Monaten

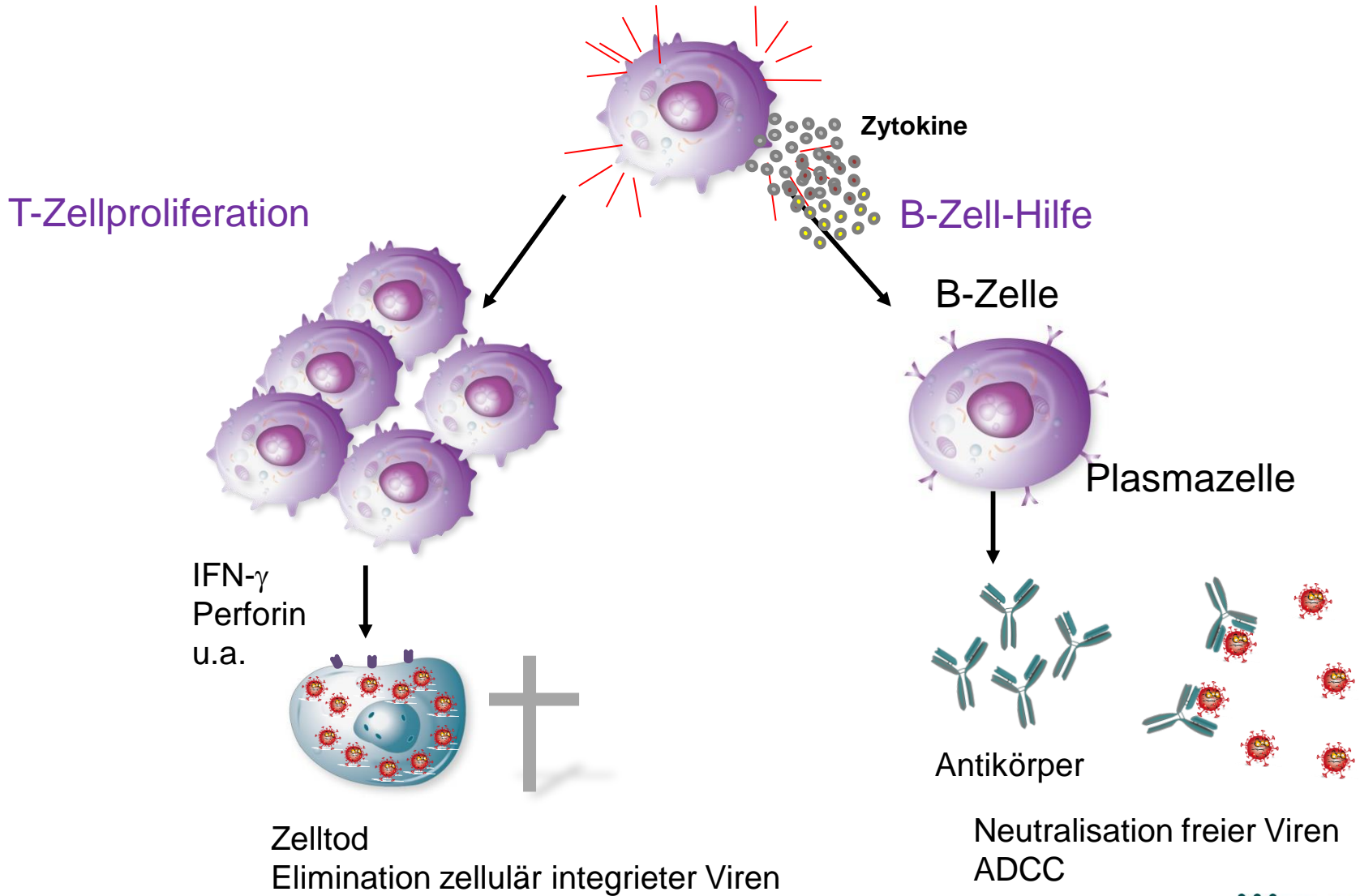
Ca. 30% haben 1 Jahr nach Infektion und/oder Impfung gar keine IgG-Antikörper mehr im Blut

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich'
Infektionsdiagnostik			
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Nc) i.S.° (CMIA) IgG(Nc) wird nur nach natürlicher Infektion gebildet, nicht nach Impfung. Sie fallen schneller wieder ab im Vergleich zu IgG(S1). In bis zu 15% können IgG(Nc) falsch positiv sein.	negativ		negativ
SARS-CoV-2 IgG-Ak (Spike) i.S (CLIA) Assay: Liason SARS-CoV-2 TrimericS (Diasorin) Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das trimere SARS-CoV2 Spike Protein zur Beurteilung der IgG-Immunantwort nach Impfung und natürlicher Infektion.	24.5	BAU/ml	< 33.8

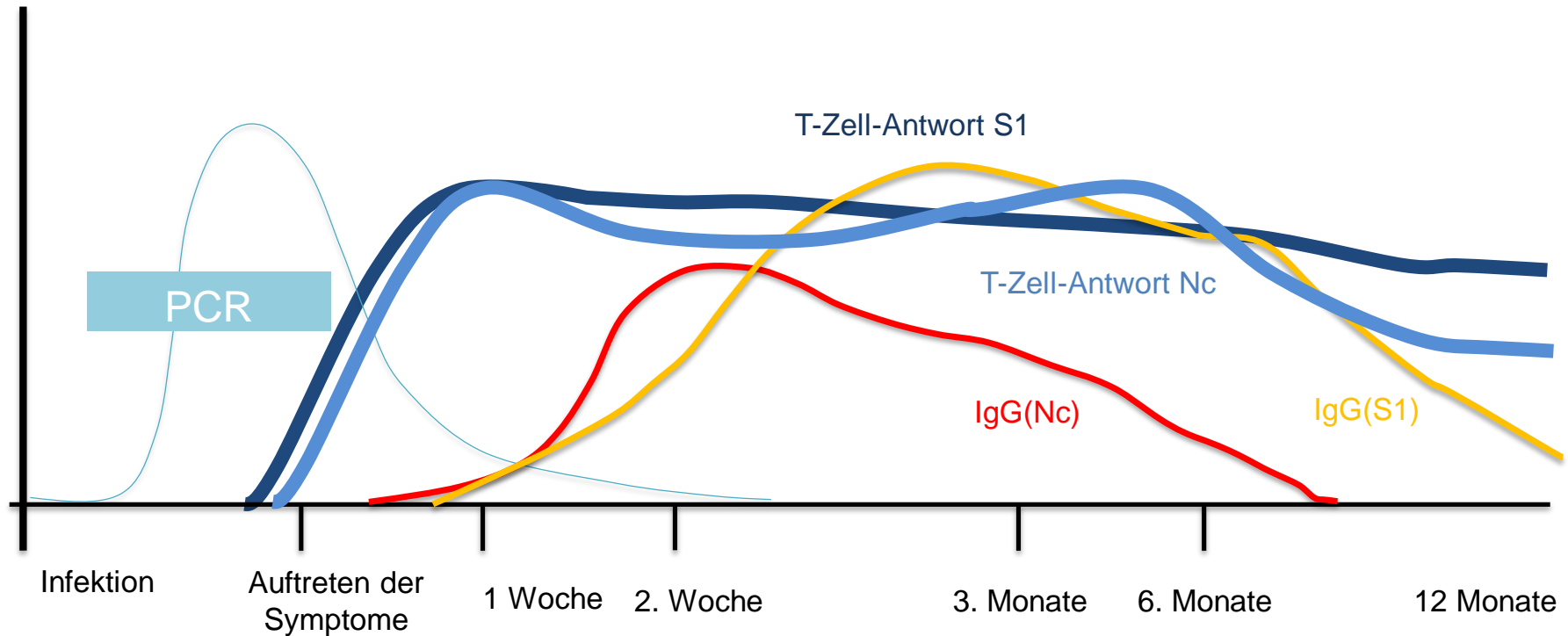
Bei 15% war IgG(Nc) falsch reaktiv durch Kreuzreaktivitäten zu endemischen Coronaviren, v.a. OC43 und HKU1

Wie bekämpft das Immunsystem virale Erreger?

aktivierte, virusspezifische T-Zelle



Im Vergleich zur humoralen Immunantwort ist die T-Gedächtniszellreaktivität andauernder



Der Befund spricht dafür, dass der Patient nie mit dem Virus infiziert war !

LTT SARS-CoV-2 Differenzierung

Eingang 06.01.2023	Ausgang 12.01.2023	Tagesnummer	IMD Berlin MVZ Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient	Geburtsdatum	Versicherung	Kennz. OI/II/III

SARS-CoV2-spezifische Peptide

Peptid	SI	Hinweise zur Untersuchungsmethode:
Spike-N-Term	5,0	Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimulationsindizes (SI) für das SARS-Peptid, welches den Patientenzellen zugesetzt wird (jeweils Mittelwert von 3-fach Ansätzen). Der Stimulationsindex (SI) ist der Quotient aus der Peptid-induzierten- und der CD28-stimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm, angegeben ist jeweils der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen).
Spike-C-Term	9,6	
Nucleocapsid	0,8	Die Positivkontrolle dient ausschließlich dem Nachweis der Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten. Hier wird eine Tetanus / Influenza / Candida -Mischantigenprobe als Recall-Antigen verwendet, bei dem eine T-zelluläre Sensibilisierung immer vorhanden ist. PWM ist als Mitogen ein Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.
MEMBRAN	1,0	
Positivkontrollen		
Positivkontrolle (Antigen)	27,5	Ein SI < 2 gilt als negativ. Ein SI zwischen 2 und 3 ist als grenzwertig anzusehen (schwach/fraglich) und sollte ggf. kontrolliert werden. Ein SI > 3 ist als positiv zu bewerten.
Mitogenkontrolle (PWM)	110,3	
Negativkontrollen		
anti CD28	1,0	
Leerwert	1412	

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Nach Stimulation der Patientenzellen mit SARS-CoV-2-Peptiden zeigt sich auf den N-terminalen und C-terminalen Bereich des Spike-Proteins eine T-zelluläre Gedächtniszell-Immunantwort.

Auf die Peptide des Nucleocapsid- und Membranproteins ist keine T-Zellantwort nachweisbar.

Da mit den beiden letzteren der Organismus nur über eine natürliche Infektion in Kontakt gekommen sein kann (da in mRNA-Impfstoffen nicht enthalten) spricht der Befund dafür, dass die bestehende Immunität eher durch eine

Hier ist eine Differenzierung „Post-Infektion“ oder „Post-Impfung“ nicht möglich !

LTT SARS-CoV-2 Differenzierung

Eingang	01.09.2022	Ausgang	07.09.2022	Tagesnummer	IMD Berlin MVZ Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient		Geburtsdatum		Versicherung	Kennz. O/II/III

SARS-CoV2-spezifische Peptide

Spike-N-Term		SI	4,0
Spike-C-Term			3,7
Nucleocapsid			7,5
MEMBRAN			4,0
anti CD28			1,0
Positivkontrollen			
Positivkontrolle (Antigen)			6,3
Mitogenkontrolle (PWM)			39,5
Leerwert (Negativkontrolle)			2215

Hinweise zur Untersuchungsmethode:

Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimulationsindizes (SI) für das SARS-Peptid, welches den Patientenzellen zugesetzt wird (jeweils Mittelwert von 3-fach Ansätzen).

Der Stimulationsindex (SI) ist der Quotient aus der Peptid-induzierten- und der CD28-stimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm, angegeben ist jeweils der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen).

Die Positivkontrolle dient ausschließlich dem Nachweis der Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten. Hier wird eine Tetanus / Influenza / Candida -Mischantigenprobe als Recall-Antigen verwendet, bei dem eine T-zelluläre Sensibilisierung immer vorhanden ist.

PWM ist als Mitogen ein Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.

Ein SI < 2 gilt als negativ. Ein SI zwischen 2 und 3 ist als grenzwertig anzusehen (schwach/fraglich) und sollte ggf. kontrolliert werden. Ein SI > 3 ist als positiv zu bewerten.

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Weiterhin Nachweis einer T-zellulären Gedächtniszell-Immunantwort nach Stimulation der Patientenzellen mit SARS-CoV-2-Peptiden des Spike-Proteins, des Nucleocapsidproteins und des Membranproteins. Im Vergleich zur

Gibt es eine genetische Prädisposition für asymptomatische Infektionsverläufe?

128 | Nature | Vol 620 | 3 August 2023

Article

A common allele of *HLA* is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection


<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06331-x>

Received: 10 October 2022

Accepted: 15 June 2023

Published online: 19 July 2023

Open access

 Check for updates

Danillo G. Augusto^{1,2,3,18}, Lawton D. Murdolo^{4,18}, Demetra S. M. Chatzileontiadou^{4,5,18}, Joseph J. Sabatino Jr¹, Tasneem Yusufali¹, Noah D. Peyser⁶, Xochitl Butcher⁶, Kerry Kizer¹, Karoline Guthrie¹, Victoria W. Murray⁷, Vivian Pae⁷, Sannidhi Sarvadhavabhatla⁷, Fiona Beltran⁷, Gurjot S. Gill¹, Kara L. Lynch⁸, Cassandra Yun⁸, Colin T. Maguire⁹, Michael J. Peluso⁷, Rebecca Hoh⁷, Timothy J. Henrich¹⁰, Steven G. Deeks⁷, Michelle Davidson¹¹, Scott Lu¹², Sarah A. Goldberg¹², J. Daniel Kelly^{12,13}, Jeffrey N. Martin¹², Cynthia A. Viera-Green¹⁴, Stephen R. Spellman¹⁴, David J. Langton¹⁵, Michael J. Dewar-Oldis⁴, Corey Smith¹⁶, Peter J. Barnard⁴, Sulggi Lee⁷, Gregory M. Marcus⁶, Jeffrey E. Olgin⁶, Mark J. Pletcher^{12,17}, Martin Maier¹⁴, Stephanie Gras^{4,5,19} & Jill A. Hollenbach^{1,12,19}✉

Studies have demonstrated that at least 20% of individuals infected with SARS-CoV-2 remain asymptomatic^{1–4}. Although most global efforts have focused on severe illness in COVID-19, examining asymptomatic infection provides a unique opportunity to consider early immunological features that promote rapid viral clearance. Here,

Table 1 | *HLA-B*15:01* is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection

	Asymptomatic	Symptomatic				
	cf	cf	OR	95% CI	P	P _{adj}
Discovery cohort						
<i>HLA-B*15:01</i>	0.199	0.094	2.40	1.54–3.64	5.67×10 ⁻⁵	0.002
<i>HLA-B*15:01/15:01</i>	0.022	0.005	8.58	1.74–34.43	0.001	
UK cohort						
<i>HLA-B*15:01</i>	0.171	0.070	3.56	1.15–10.97	0.02	
CHIRP/LIINC cohort						
<i>HLA-B*15:01</i>	0.250	0.086	3.44	0.50–23.64	0.13	

Results are shown for two-sided tests based on a generalized linear model, including adjustment for sex and age. cf, carrier frequency. The ORs are relative to non-*HLA-B*15:01* carriers.

HLA-B *15:01 schützt vor symptomatischer SARS-CoV2-Infektion

Untersuchung

HLA-ABC Klasse I (PCR)

Nachweis von HLA-B*15:01

Ergebnis

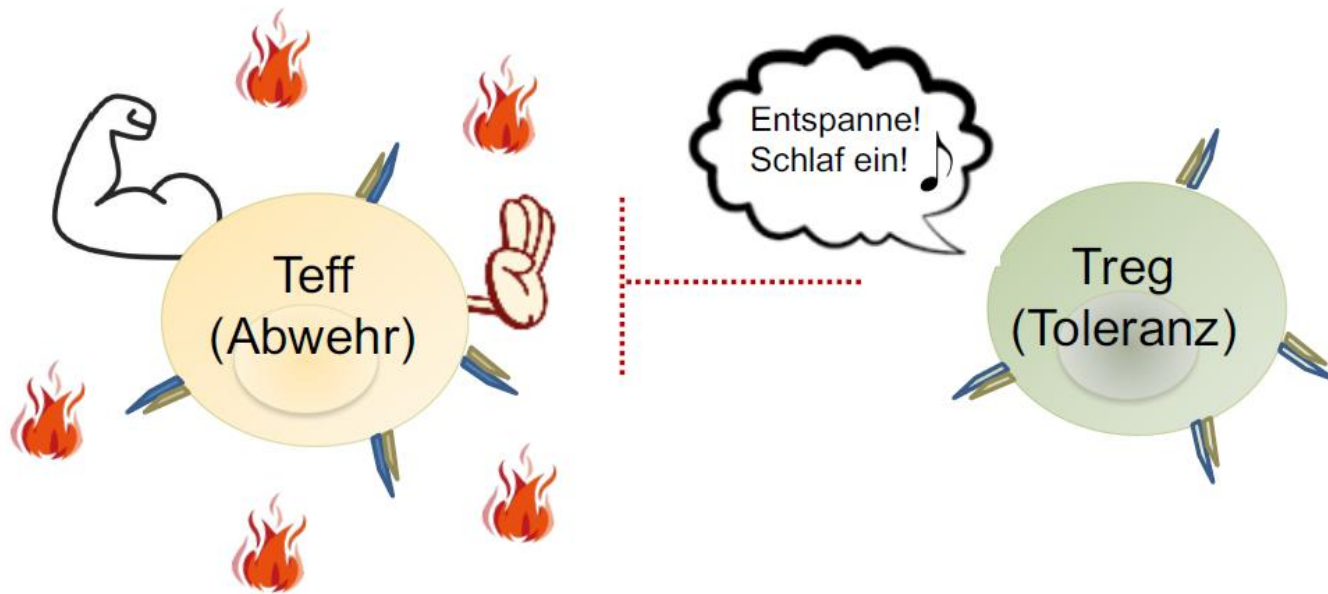
P O S I T I V

Homozygote Träger des HLA-Merkmals HLA-B*15:01 zeigen eine starke Assoziation zu asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen, weil reaktive T-Zellen der Träger des HLA-Merkmals HLA B*15:01 einen natürlichen Gedächtnisphänotyp gegen SARS-CoV2-Antigene aufweisen. Sie reagieren sehr häufig kreuzreaktiv auf SARS-CoV2-Peptide, ohne zuvor mit dem Virus Kontakt gehabt zu haben (Augusto et al., Nature 2023).

Da der Patient zwei HLA-B*15:01-Allele trägt (homozygoter Träger), ist von einem Gendosiseffekt auszugehen. D.h. das Risiko einer asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion ist noch höher als bei Patienten, die nur ein assoziiertes HLA-Allel tragen.

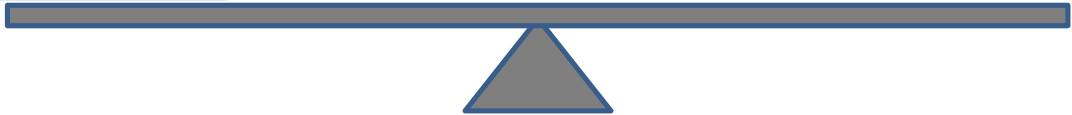
Das Immunsystem ist „krank“ bei Post Covid und Post Vak

Entzündung reduziert die T-zelluläre Toleranz (T_{reg})



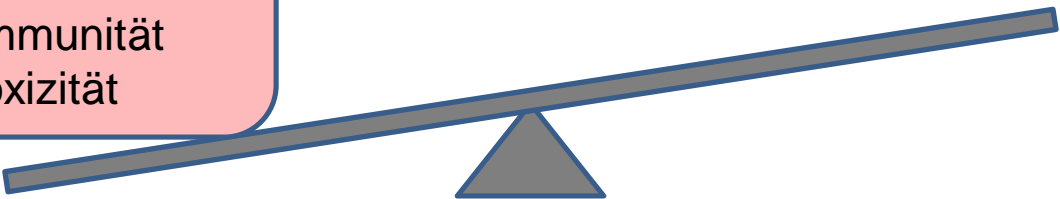
Aggressivität
Inflammation
Autoimmunität
Zytotoxizität

Immuntoleranz



Aggressivität
Inflammation
Autoimmunität
Zytotoxizität

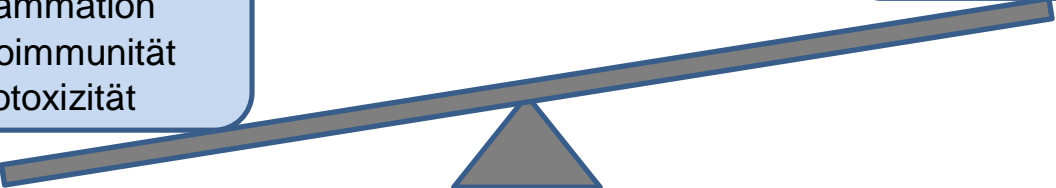
Immuntoleranz



zu viel „Gas“
zu viel Grund für
Immunaktivierung

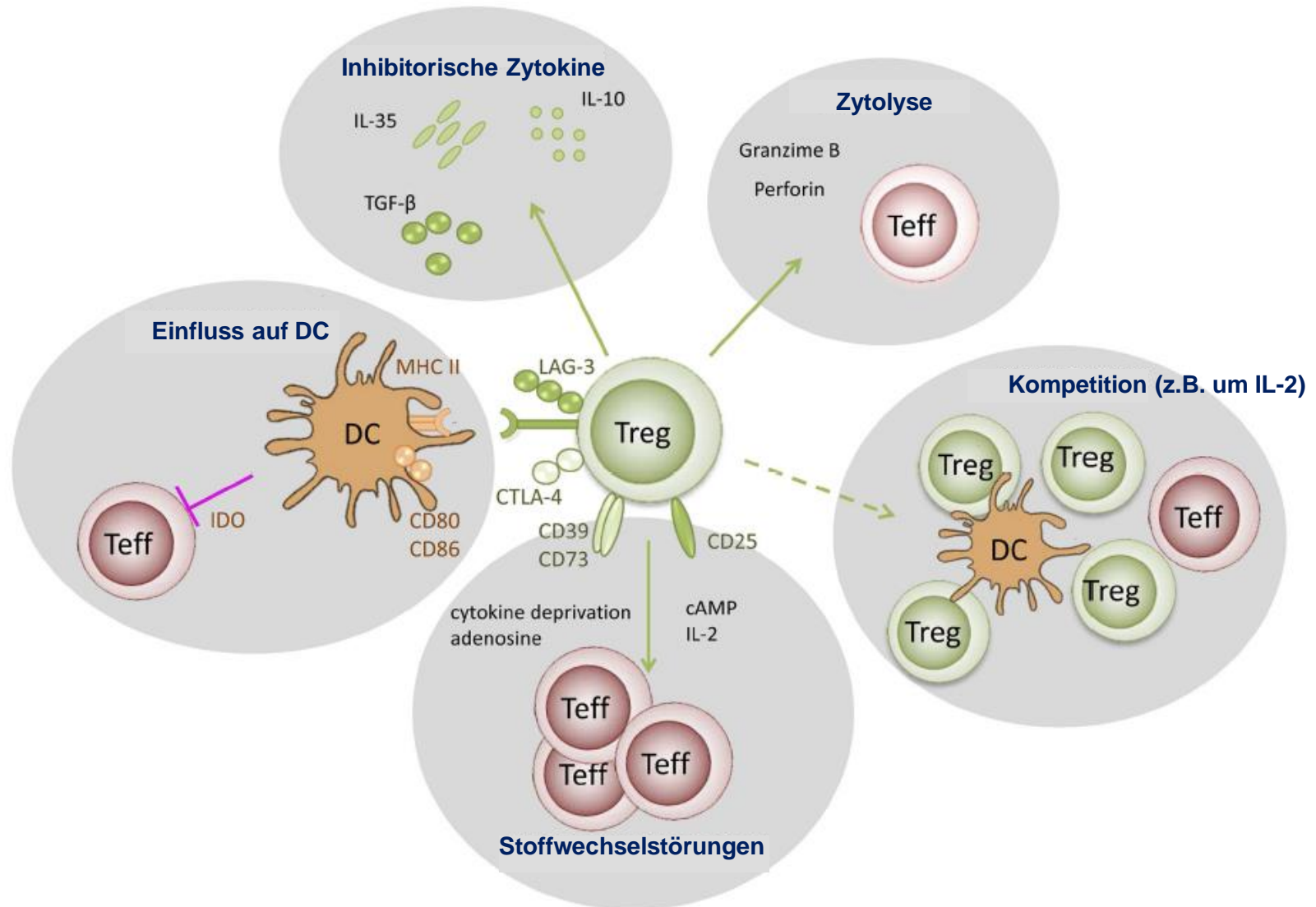
Aggressivität
Inflammation
Autoimmunität
Zytotoxizität

Immuntoleranz

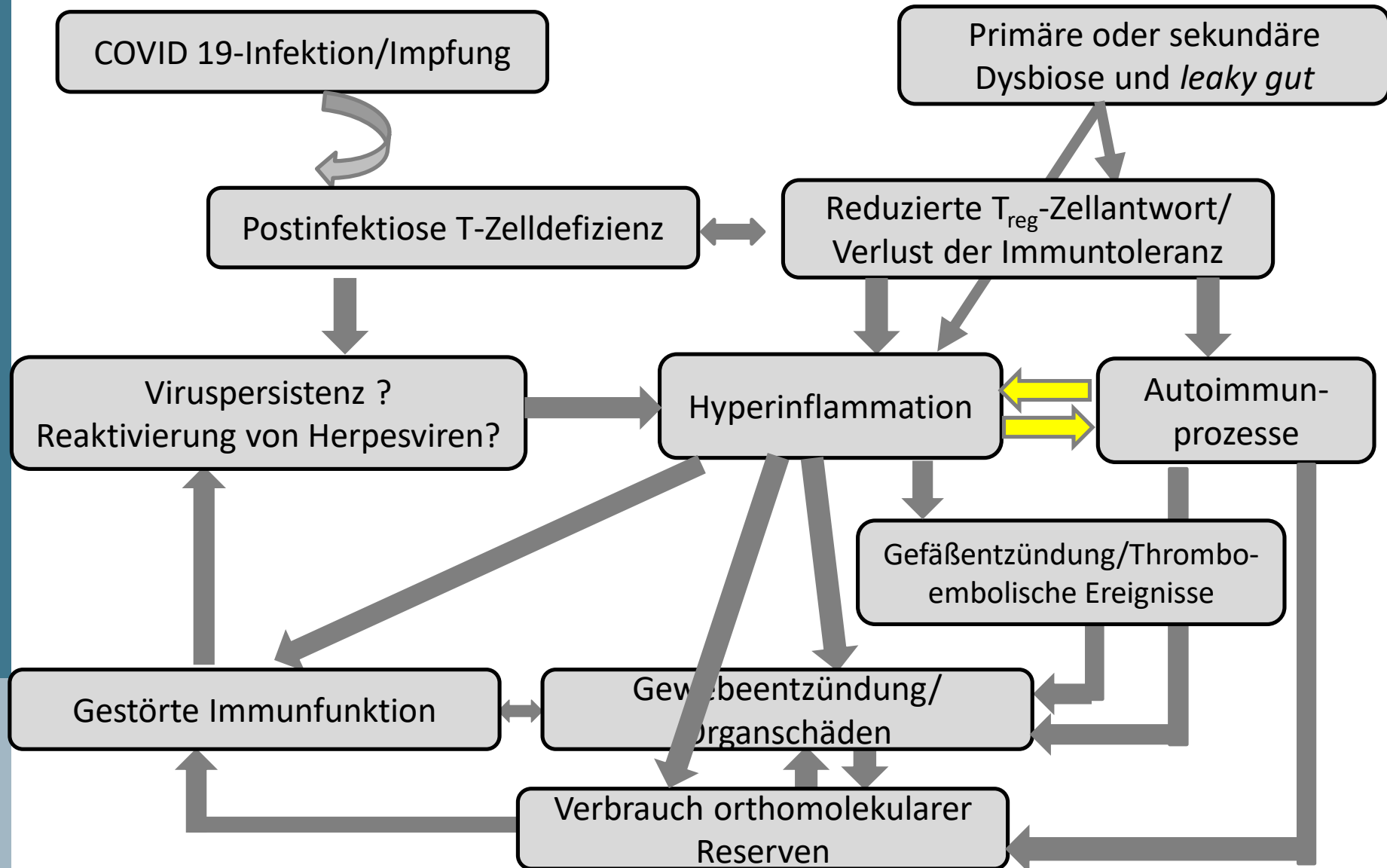


zu wenig „Bremse“

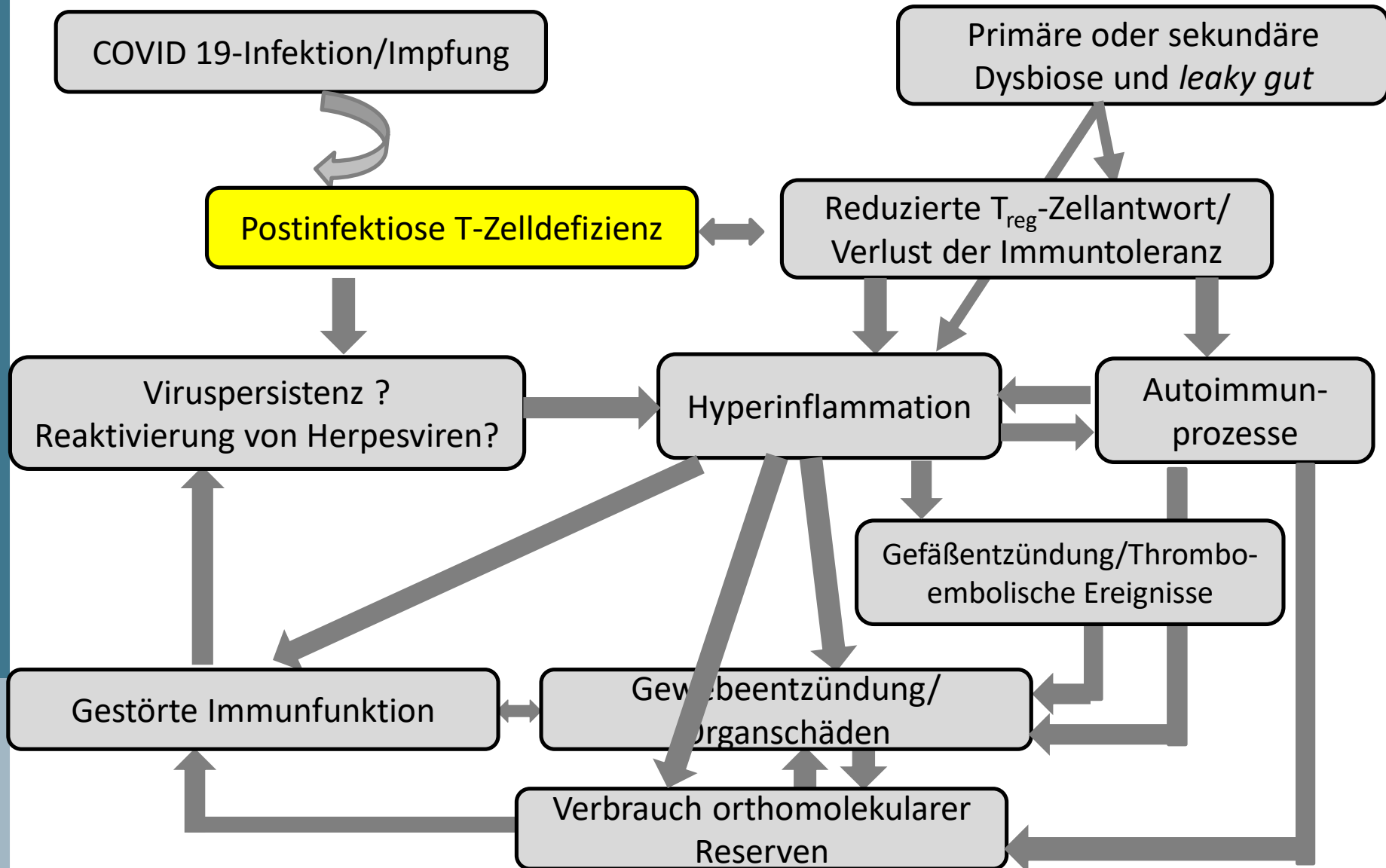
CD4+ Tregs (CD4+/CD25++/CD127low) zeigen vielfache immunsuppressive Funktionsmechanismen



Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie



Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie



Gestörte Funktion der T-Lymphozyten

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich'
TH1/TH2 - Balance			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g (TH1)	184	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	533	pg/ml	28 - 141
TH1/TH2 Ratio	0.3		6.1 - 21

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt ein vermindertes IFN γ (TH1-Anteil), was auf eine reduzierte zelluläre Immunkompetenz hindeutet. Die TH2-Antwort (IL4) ist verstärkt. Es liegt eine TH1/TH2-Dysbalance vor.

Untersuchung / Material: **Lymphozytentransformationstest Immunfunktion**

Zelluläre Immunfunktion

	SI
Influenza	5,9
Tetatoxoid	3,6
Cytomegalievirus	14,3
Varizella zoster	7,5
Candida	4,5
Streptokokken	11,4

Erläuterung der Testmethodik:

Der LIT-Test prüft die antigenspezifische Reaktivität der T-Helferlymphozyten. Dabei wird die Aktivierbarkeit (induzierter Proliferation) der Lymphozyten gemessen. Antigene Stimulanzien sind Bestandteile von verbreiteten Infektionserregern oder Impfstoffen.

Da letzteres nur bei intakter Immunfunktion zu einer deutlichen Zellproliferation führen, kann an Hand des mittleren Funktionsindex auf die aktuelle Immunkompetenz geschlossen werden. Der Mittlere Funktionsindex sollte unter einer wirksamen Immunstimulation ansteigen.

Mittlerer Funktionsindex: 7,9

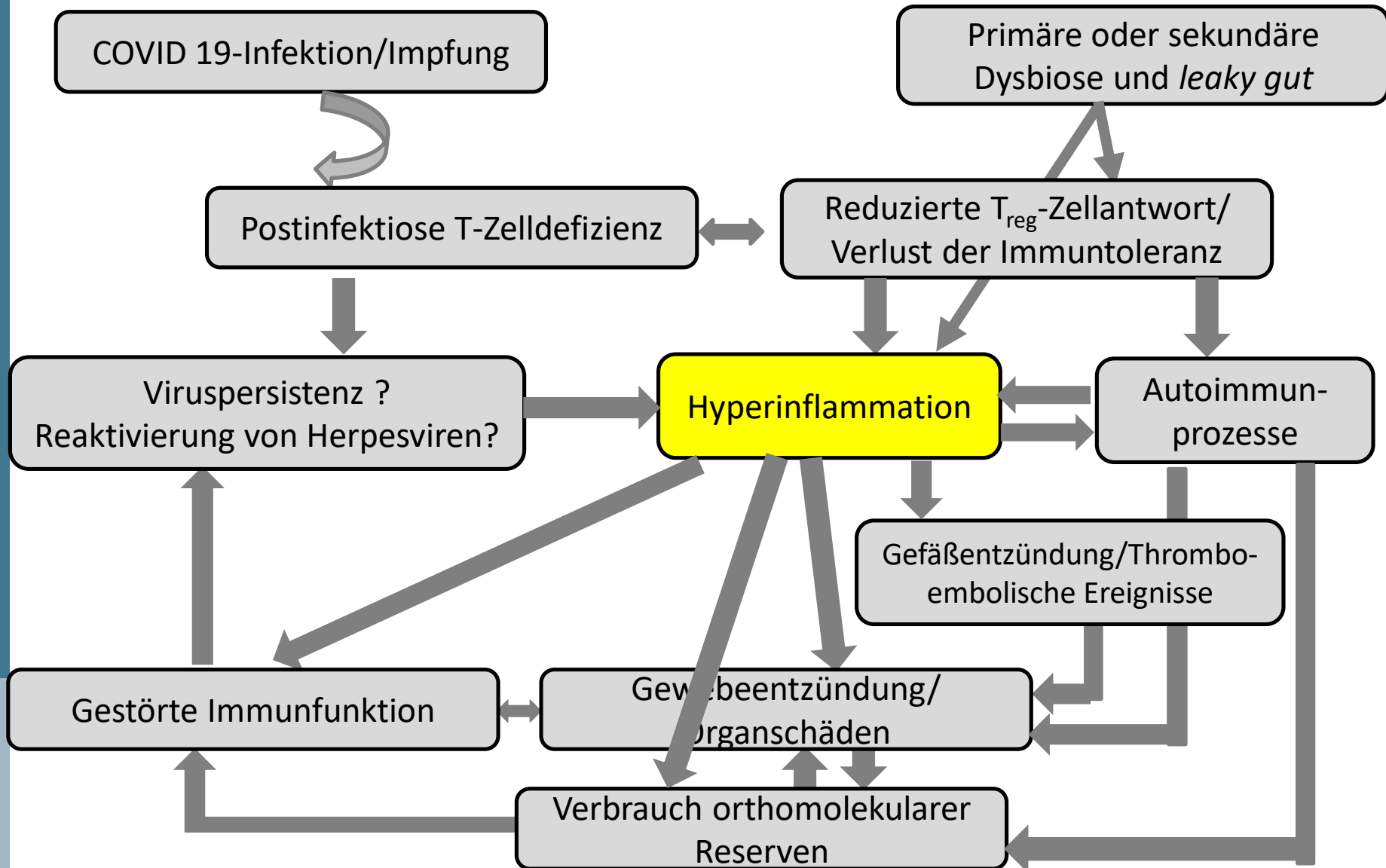
Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der Mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte:	> 15	gute Immunfunktion
	10 - 15	befriedigende Immunfunktion
	< 10	reduzierte Immunfunktion
	< 7	deutlich reduzierte Immunfunktion

Leerwert (Negativkontrolle)	1154
Mitogenkontrolle (PWM)	75449 (Normalwert > 20000 c)

Nachweis einer reduzierten zellulären Immunfunktion, erkennbar am Mittleren Funktionsindex von nur 7,9. Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei gleichzeitig vorhandener klinischer Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert. Unabhängig davon, wie die Immunstimulation erfolgt, kann der Therapieerfolg ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn mit dem LIT kontrolliert werden. Im positiven Fall sollte der Mittlere Funktionsindex deutlich ansteigen. Der Zielwert sollte mindestens 15 sein.

Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie



Systemische Inflammation

Untersuchung	Ergebnis	Einheit
Klinische Immunologie		
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	2.11	mg/l
TNF-alpha i.S. (CLIA)	15.5	pg/ml
Interleukin 1-β i.S. (CLIA)	3.2	pg/ml
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	45.4	pg/ml
Hinweis auf systemische Inflammation		
VEGF i.S. (ELISA)	1211	pg/ml
Der ELISA misst VEGF-A, welches die am häufigsten vorkommende und am stärksten mit Angiogenese assoziierte VEGF-Isoform ist.		
Nachweis einer Endothelaktivierung		
Lösliches CD40L i.S. (ELISA)	34.5	ng/ml
Inflammatorisch bedingte Thrombozytenaktivierung		
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (ELISA)	91.4	ng/ml
Nachweis einer Mastzellaktivierung		

**Makrophagen
aktivierung**

Endothelzellaktivierung

Thrombozytenaktivierung

Mastzellaktivierung

In 15% der Fälle sieht man aber keine systemischen Entzündungszeichen

Immuntherapie ?

Ja, aber in die richtige Richtung !

Hyperinflammatorischer Typ

Keine Immunstimulation, eher antientzündlich, antioxidativ

z.B. Boswellia, Curcuma, Silymarin, Hox-alpha ..., ggf. nach TNF- α -Hemmtest
+ Antioxidantien

HypoInflammatorischer Typ

Effektive Immunstimulation

z.B. Luivac, Bronchovaxom, Utilin, ggf. nach IFNg/IL10-Modulatorortest

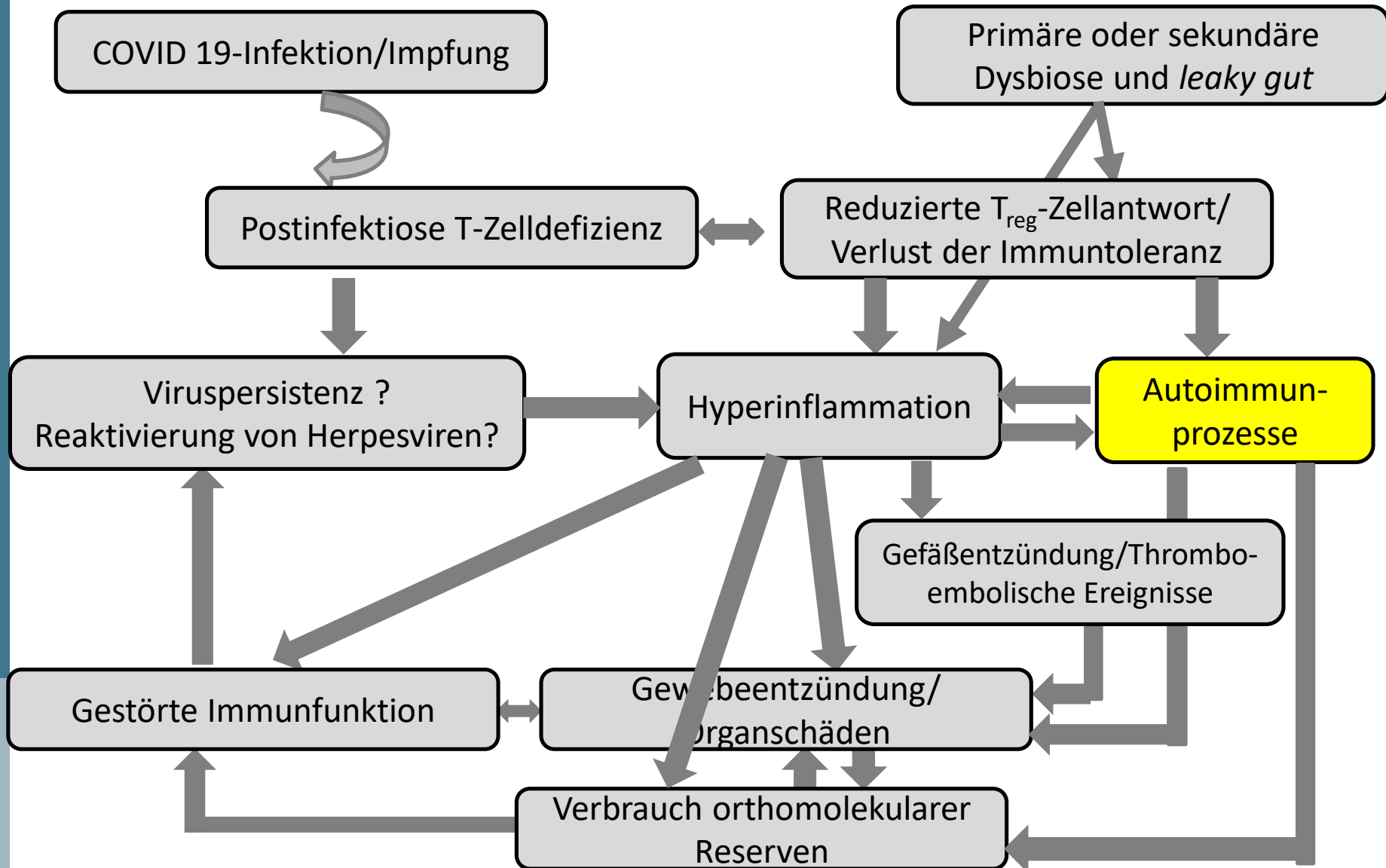
Immunstimulation = proentzündliche Therapie !



Beim hyperinflammatorischen
Post Covid/Post Vak
wäre das:

„Öl ins Feuer gießen ...“

Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie



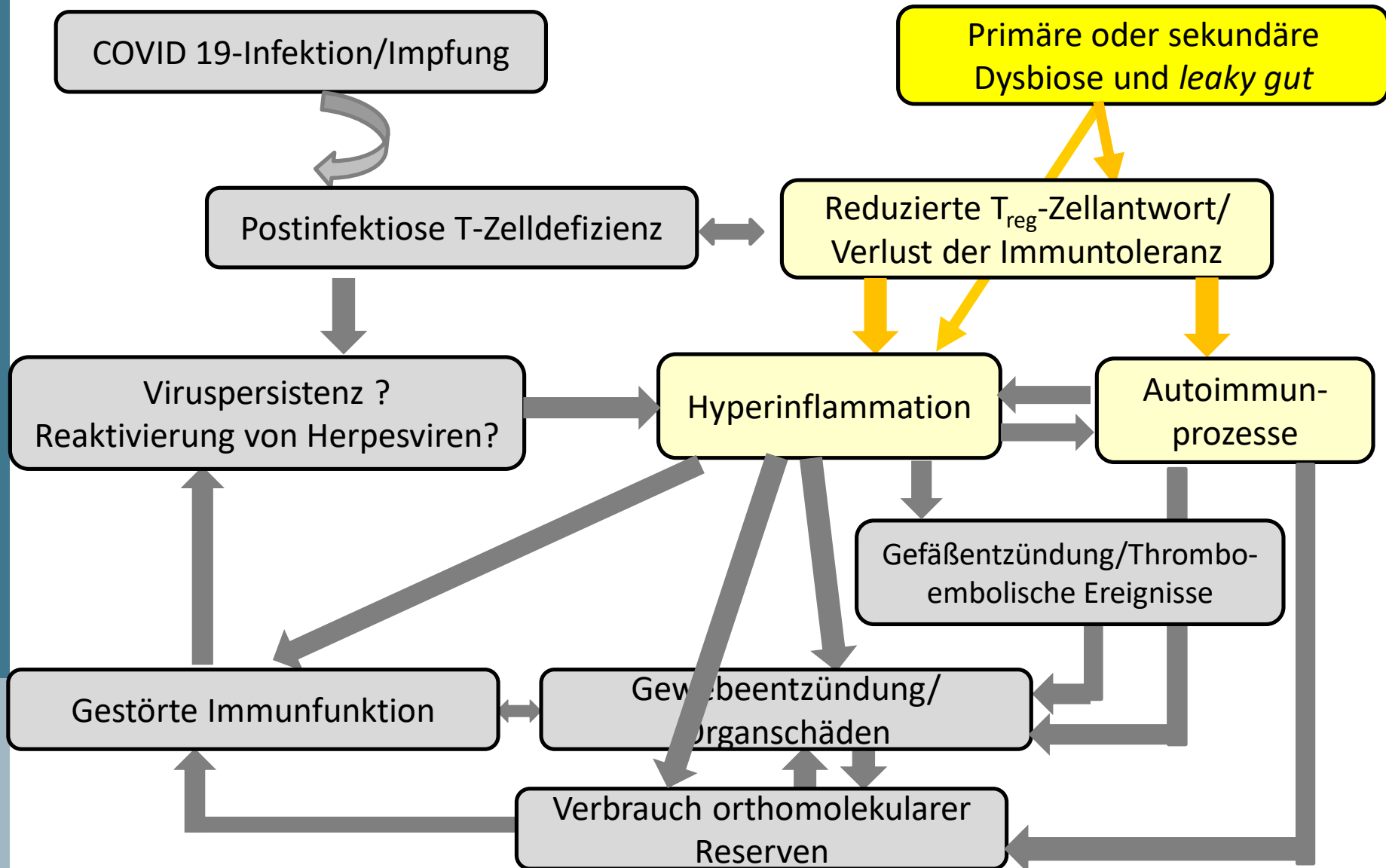
Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (AaK gg. Neuroendokrine Rezeptoren)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
<u>G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Ak i.S.</u>			
β1-adrenerge Rez.-AAk i.S. (ELISA)	34.4	U/ml	< 15.0
β2-adrenerge Rez.-AAk i.S. (ELISA)	52.9	U/ml	< 8.0
M3-muskarinerge AChR-AAk i.S. (ELISA)	34.8	U/ml	< 6.0
M4-muskarinerge AChR-AAk i.S. (ELISA)	14.6	U/ml	< 10.7
Endothelin-Rez-A-Ak i.S. (ELISA)	23.3	U/ml	< 10
Angiotensin-II-Rez-I-Ak i.S. (ELISA)	28.1	U/ml	< 10
PAR1-Ak i.S. (ELISA)	21.3	U/ml	< 13
CXCR3-Ak i.S. (ELISA)	26.9	U/ml	< 30







Interpretation

Erhöhte Konzentrationen von Antikörpern (Ak) gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) können auf das Vorliegen eines Post-COVID-Syndroms oder eines ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) hinweisen, sind aber nicht beweisend für die Diagnose. Erhöhte funktionelle GPCR-Ak können auch im Rahmen anderer physiologischer aber auch pathophysiologischer Prozesse vorkommen. Daher sollte die Beurteilung immer im klinischen Kontext erfolgen. Es empfiehlt sich eine Verlaufskontrolle der Ak nach ca. 3-6 Monaten.




Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie






Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Dysbiose-Index	3	1	
bakterielle Diversität	1,9	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	normal	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	





Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	




Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	erhöht	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Kolonisationsresistenz



Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Proinflammatorische Bakterien




Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	vermindert	normal	

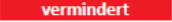




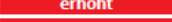
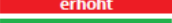

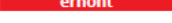
Bacteroidetes

Alistipes spp.	normal	normal	
Bacteroides fragilis	leicht erhöht	normal	
Parabacteroides spp.	vermindert	normal	

pH-Messung

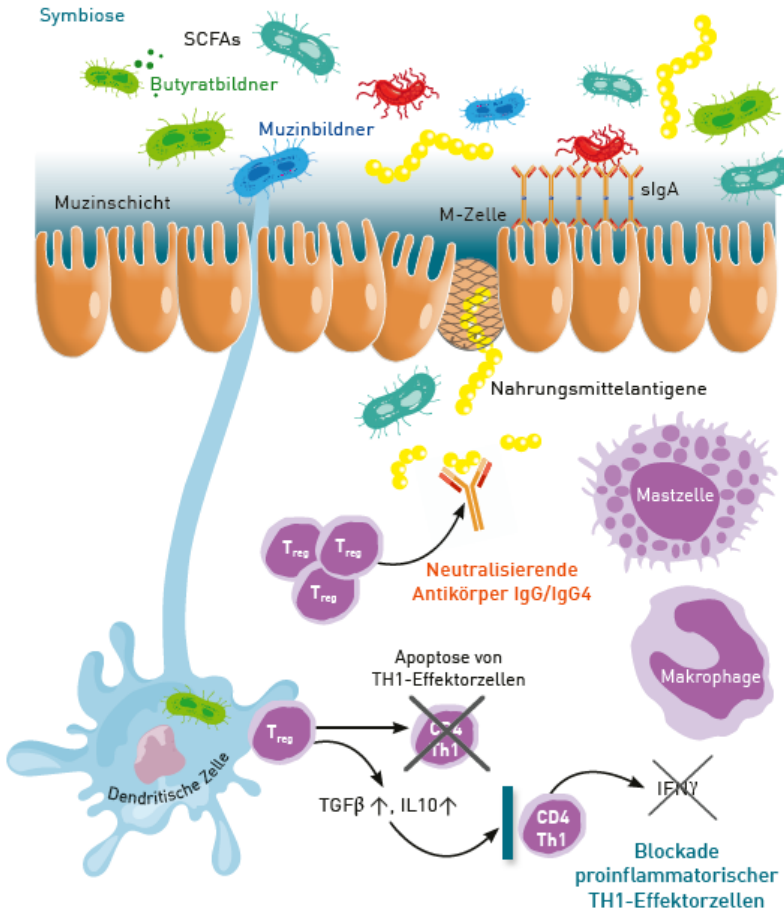
pH-Messung	7,5	5,5 - 6,5	
------------	-----	-----------	---

Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS)

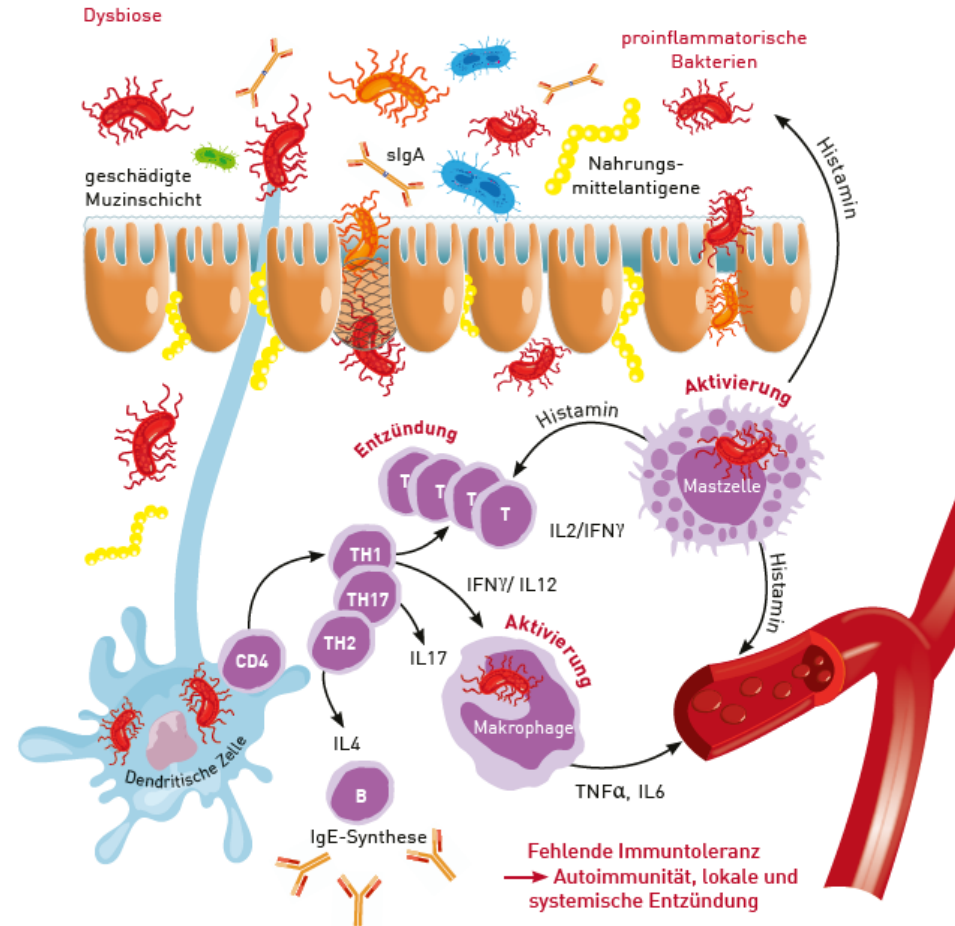
Acetat	39,3	µmol/g > 95,0	
Butyrat	0,71	µmol/g > 20,0	
Propionat	10,9	µmol/g > 22,0	
β-Defensin (ELISA)	89	ng/g 8 - 60	
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	41	µg/g < 50	
Histamin (ELISA)	1025	ng/g < 600	
sekretorisches IgA (ELISA)	4030	µg/g 510 - 2040	
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	199	µg/g < 268	
Zonulin im Stuhl (ELISA)	334	ng/g < 101	

In der gesunden Darmschleimhaut lernen unsere T-Lymphozyten tolerant zu sein!

Intakte Darmbarriere



Darm-Barrierestörung



Bakterien der natürlichen Mikrobiota induzieren Immuntoleranz durch Reduktion der Antigenkonfrontation, durch Erhaltung der Darmbarriere und durch physiologische Antigenstimulation ("Training") der im Darm ansässigen regulatorischen T-Zellen.

Bei defekter Darmbarriere und bakterieller Dysbiose erfolgt eine Überstimulation des Immunsystems mit folgender Dominanz antigenspezifischer TH1-, TH2- oder TH17-Zellen. In der Konsequenz können auch zelluläre Immunreaktionen gegenüber Nahrungsmitteln auftreten, weil neutralisierende IgG4-Antikörper fehlen.

Systemische Inflammation kommt (meist) aus dem Darm

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich ¹
Klinische Immunologie			
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	2.11	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S. (CLIA)	15.5	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1-β i.S. (CLIA)	3.2	pg/ml	< 5.0
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	45.4	pg/ml	< 3.8
Hinweis auf systemische Inflammation			
VEGF i.S. (ELISA)	1211	pg/ml	< 380
Der ELISA misst VEGF-A, welches die am häufigsten vorkommende und am stärksten mit Angiogenese assoziierte VEGF-Isoform ist.			
Nachweis einer Endothelaktivierung			
Lösliches CD40L i.S. (ELISA)	34.5	ng/ml	< 11
Inflammatorisch bedingte Thrombozytenaktivierung			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (ELISA)	91.4	ng/ml	< 65.5
Nachweis einer Mastzellaktivierung			

Proinflammat. Dysbiose + *leaky gut* = systemische Entzündung

Einsendungen von Stuhlproben ins Labor bitte nicht per Post sondern nur per LaborKurier !

Sicher am Folgetag und temperaturstabil

SPEKTRUM

» Alle Artikel

APOTHEKER STARTET TESTVERSAND

Temperaturen im Päckchen erreichen 60 Grad

STUTTGART - 31.07.2019, 17:30 UHR

18 



Die Vermutung, dass Päckchen beim Transport warm werden, bestand schon lange. Apotheker Christian Gerninghaus hat nun Gewissheit. (s / Foto: imago images / Alexander Pohl)

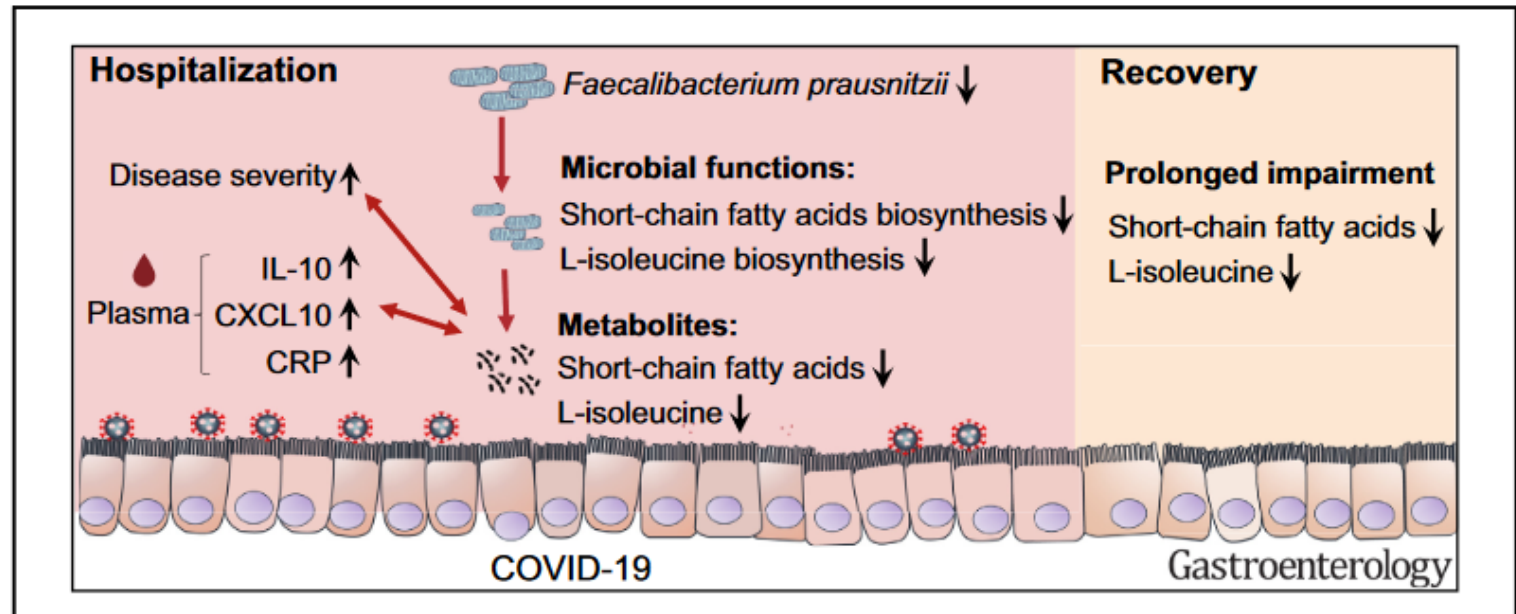
Wie warm wird es eigentlich in so einem Päckchen tatsächlich? Darüber wird ja viel spekuliert. Christian Gerninghaus, Apotheker aus Schlitz, wollte es genauer wissen und verschickte vergangene Woche, als es richtig heiß war, ein Päckchen mit zwei Minimum-Maximum-Thermometern quer durch Hessen.

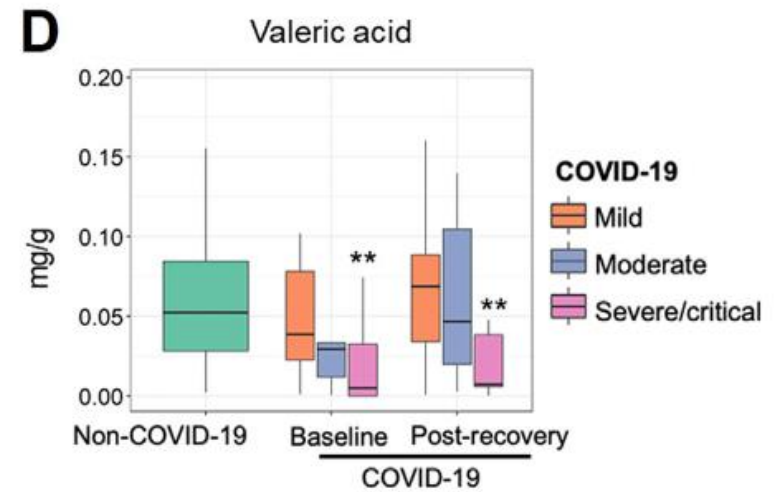
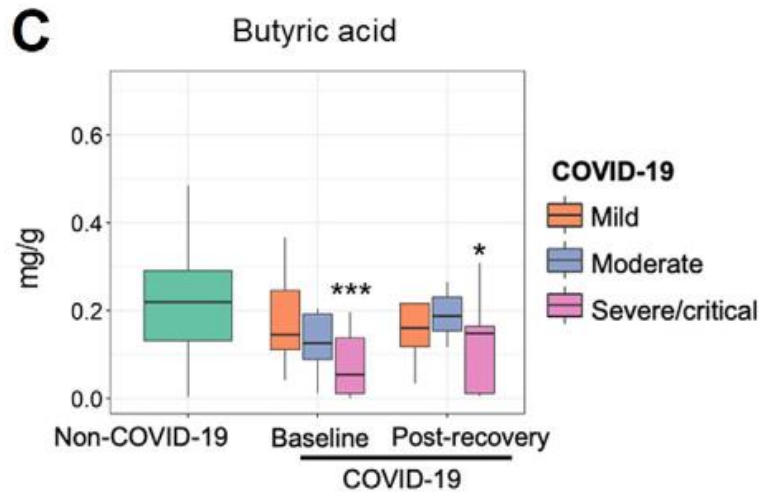
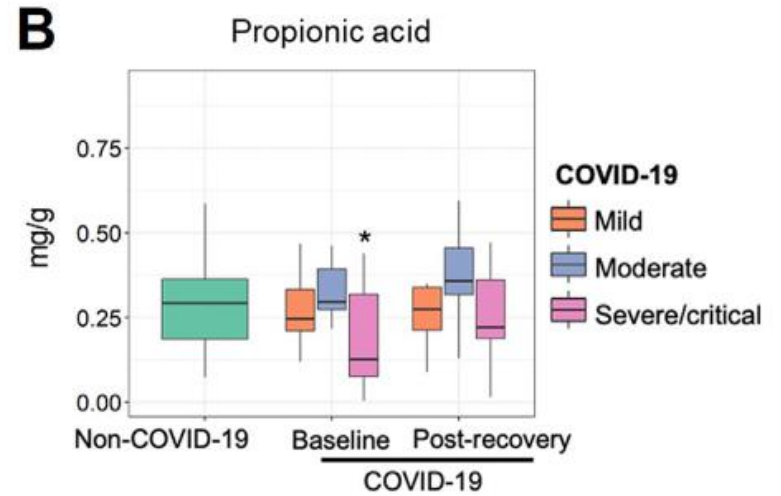
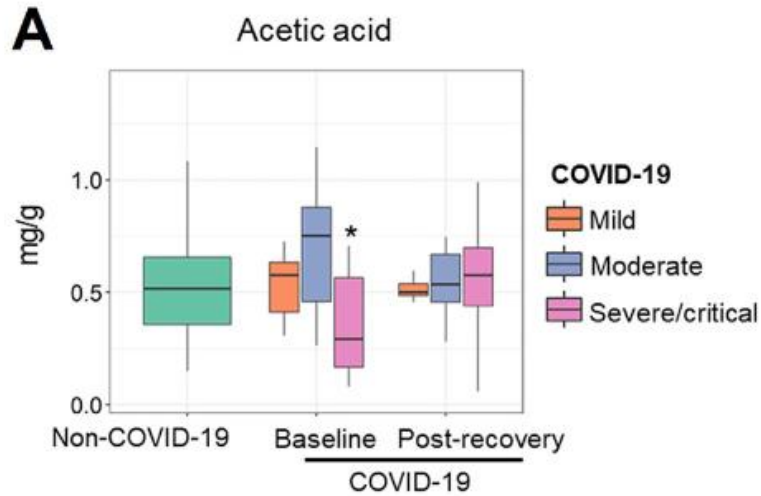


Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19

Fen Zhang,^{1,2,3,4,*} Yating Wan,^{1,2,3,4,*} Tao Zuo,^{1,2,3,4} Yun Kit Yeoh,^{1,5} Qin Liu,^{1,2,3,4} Lin Zhang,^{1,2,3,4,6} Hui Zhan,^{1,2,3,4} Wenqi Lu,^{1,2,3,4} Wenye Xu,^{1,2,3,4} Grace C. Y. Lui,^{4,7} Amy Y. L. Li,⁴ Chun Pan Cheung,^{1,2,3,4} Chun Kwok Wong,⁷ Paul K. S. Chan,^{1,2,5,8} Francis K. L. Chan,^{1,3,4,9} and Siew C. Ng^{1,2,3,4,9}

¹Center for Gut Microbiota Research, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ²Li Ka Shing Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ³State Key Laboratory for Digestive Disease, Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁴Department of Medicine and Therapeutics, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁵Department of Microbiology, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁶Department of Anaesthesia and Intensive Care and Peter Hung Pain Research Institute, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁷Department of Chemical Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁸Stanley Ho Centre for Emerging Infectious Diseases, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; and ⁹Microbiota I-Center (MagIC), Shatin, Hong Kong, China





Eine Ursache: zu wenig SCFA-bildende Bakterien

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

	5	1	1 2 3 4 5
Dysbiose-Index	5	1	
bakterielle Diversität	1,6	> 2,5	
Butyratbildung	vermindert	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	



Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	

Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	erhöht	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	leicht erhöht	normal	
Bifidobacterium spp.	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	stark erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	leicht erhöht	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

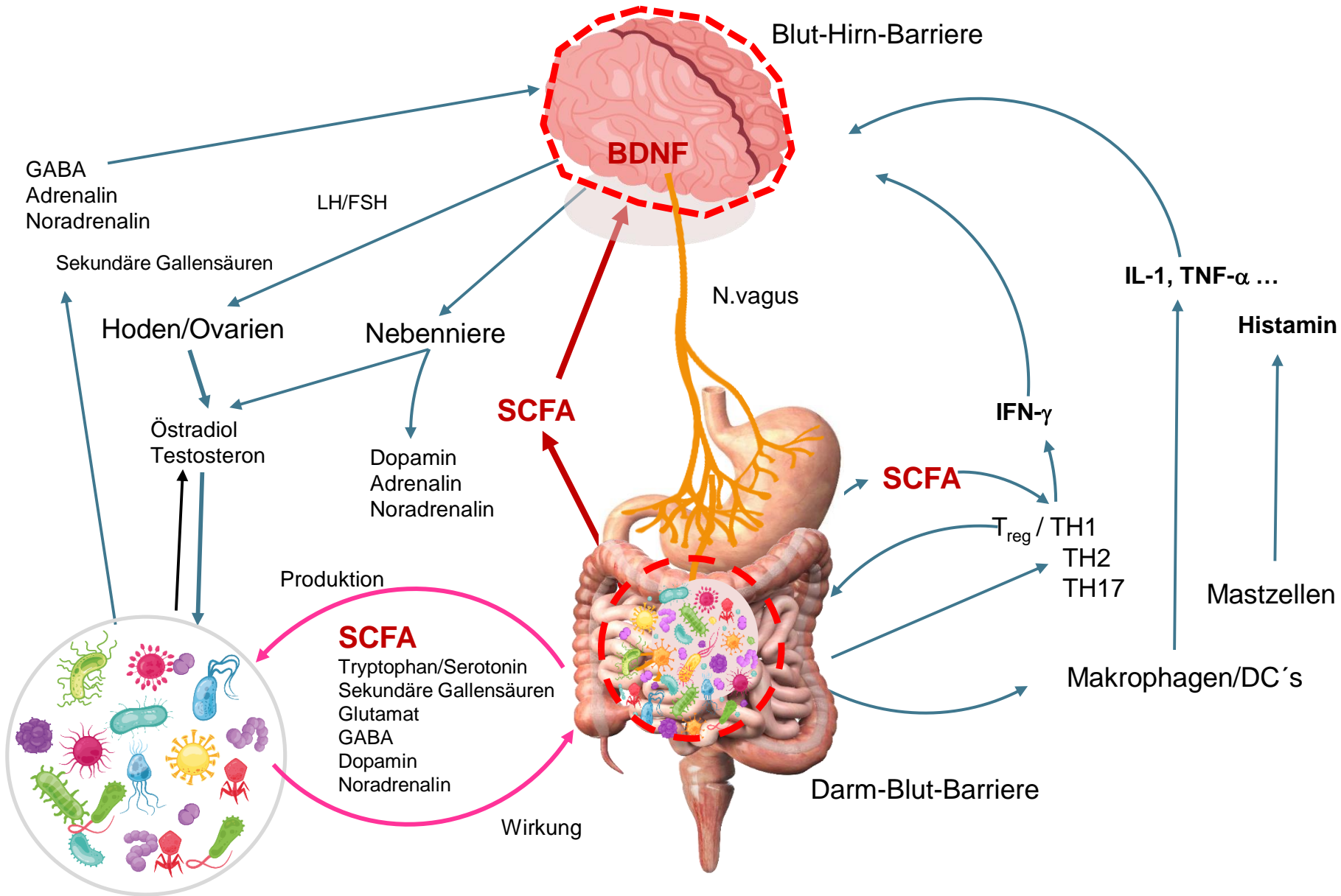
Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	normal	normal	

Bacteroidetes

Alistipes spp.	leicht erhöht	normal	
Bacteroides fragilis	normal	normal	
Parabacteroides spp.	normal	normal	

Kurzkettenige Fettsäuren (SCFA)



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

Klinische Immunologie

BDNF i. Serum	(PIA)	12.3	ng/ml	18.3 - 31.4
---------------	-------	-------------	-------	-------------

Niedriges BDNF weist auf gesteigerte Stressbelastung hin und wurde gehäuft bei Depression, Burnout und stadienabhängig bei neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet.

Zu den weiteren Ursachen einer geringen BDNF-Konzentration zählen Schlaf- und Bewegungsmangel, Zufuhr von Zucker und gesättigten Fetten, sowie eine geringe Produktion von Butyrat im Darmmikrobiom. Zur Ursachendifferenzierung empfehlen wir eine Mikrobiomanalyse sowie die Quantifizierung der kurzkettigen Fettsäuren in Stuhl und Serum (ggf. Anforderungsschein Mikrobiomanalyse unter (030) 77001-220 anfordern).

Mikronährstoffe

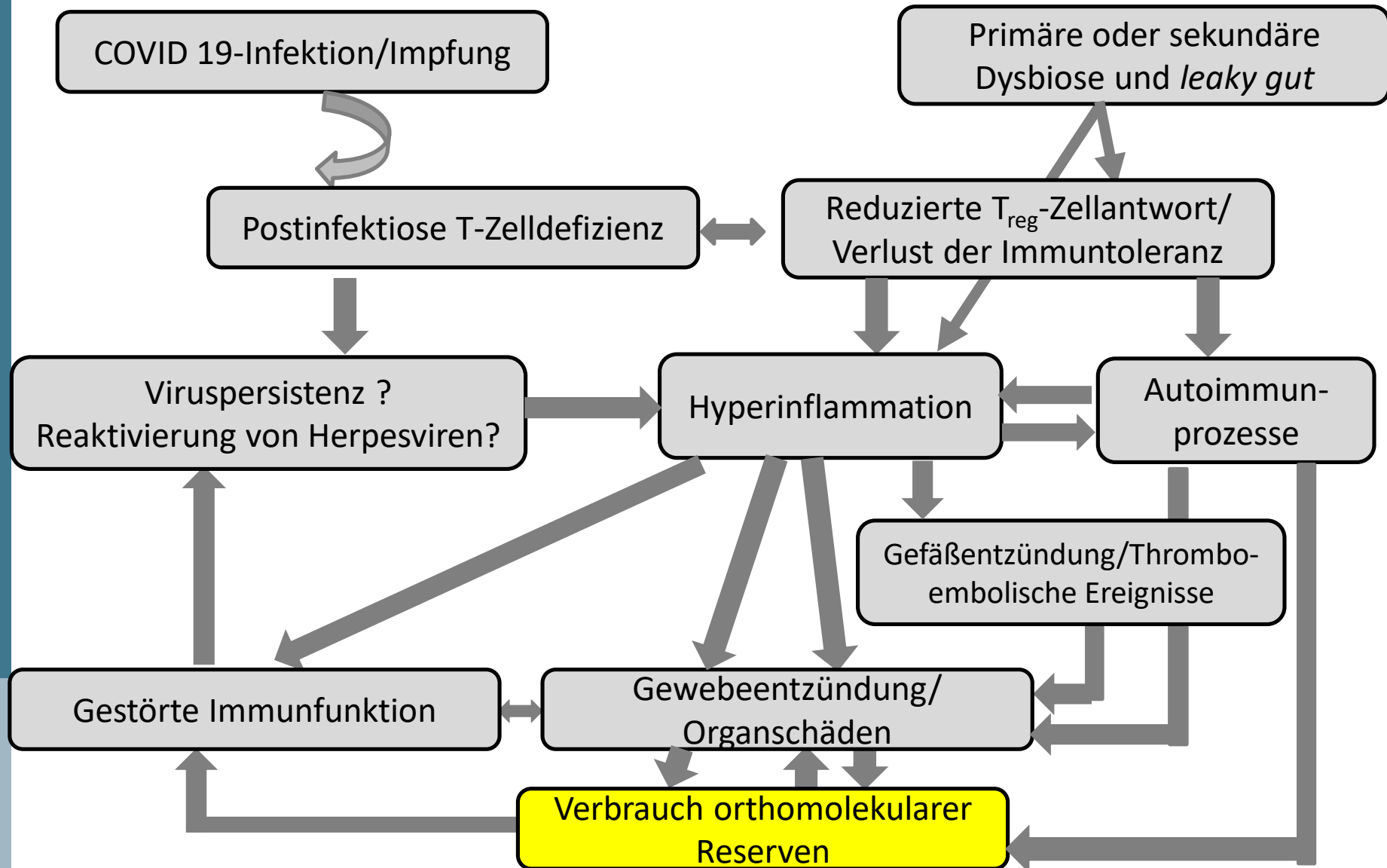
Kurzkettige Fettsäuren (Serum) °°

Die Analyse erfolgte mittels GC-MS/MS.

Acetat	74.6	µmol/l	> 112
Propionat	5.65	µmol/l	> 7.40
Butyrat	1.1	µmol/l	> 3.50

Geringe systemische Verfügbarkeit kurzkettiger Fettsäuren (SCFA). Ein Mangel an diesen bakteriellen Metaboliten fördert systemische Entzündung und inflammatorische Prozesse des Nervensystems (Neuroinflammation). Zu den möglichen Ursachen des vorliegenden systemischen Mangels zählt eine Darmdysbiose (messbar im molekulargenetischen Mikrobiotaprofil) und eine verminderte Zufuhr von Ballaststoffen und komplexen Kohlenhydraten.

Inflammation steht im Zentrum der Pathophysiologie



Vollblutmineralstoffstatus normalisieren und toxische Metall-Belastungen reduzieren

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	38,5 mg/l	30 - 40		13 %
Selen	142 µg/l	90 - 230		33 %
Zink	4,9 mg/l	4,5 - 7,5		-9 %
Calcium	62 mg/l	55 - 70		2 %
Kalium	1586 mg/l	1386 - 1950		0 %
Natrium	1632 mg/l	1500 - 1850		0 %
Phosphor	463 mg/l	403 - 577		7 %
Chrom	0,25 µg/l	0,14 - 0,52		4 %
Kupfer	0,31 mg/l	0,70 - 1,39		-62 %
Mangan	6,5 µg/l	8,3 - 15,0		-42 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3		0 %
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:				
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4		
Arsen	0,8 µg/l	< 1,2		
Blei	21,0 µg/l	< 28		
Cadmium	12,1 µg/l	< 0,6		
Nickel	2,1 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	4,6 µg/l	< 1,0		

* Die Abweichung vom Median gibt an, wie stark der Messwert vom häufigsten Wert der Referenzpopulation abweicht. Der in der Referenzpopulation häufigste Wert (Median) stellt keinen therapeutischen Zielwert dar.

Mögliche Ursachen und potentielle Wirkungen der hier auffälligen Spiegel:

Kupfer niedrig:

- Verminderte Resorption durch übermäßige Zufuhr von Calcium, Eisen, Zink, Phytat; Vitamin-B6-Mangel; Alkohol; bestimmte Medikamente*; entzündliche Darmerkrankungen und Durchfall
- Vermehrte renale Ausscheidung durch übermäßige Zufuhr an Molybdän; bei Nierenfunktionsstörungen; Verlust durch Schwitzen

B-Vitamine normalisieren (im Bio-Aktivitätstest messen !)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

Mikronährstoffe

Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.

Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	22.4	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	122	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	6.43	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	1121	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i. EDTA-Blut	>160	µg/l	> 100
Biotin (Vitamin H) bioaktiv i.S.	1123	ng/l	> 1250
Vitamin B3 (Nicotinamid) bioaktiv	54.1	µg/l	> 17.0
Pantothensäure (B5) bioaktiv i.S.	141	µg/l	> 36.0

Fettsäurestatus

(in Erythrozyten-Membranen messen und nicht im Serum)

Fettsäureprofil der Erythrozytenmembran (GC-MS)

Die Bestimmung der prozentualen Anteile am Gesamt-Fettsäuregehalt der Membranen erfolgt aus EDTA-Blut.

Omega-3-Fettsäuren

alpha-Linolen (ALA)	0,18	%		> 0,10
Eicosapentaen (EPA)	0,84	%		> 1,99
Docosapentaen-n3 (DPA)	2,84	%		> 2,30
Docosahexaen (DHA)	4,53	%		> 5,99
Summe	8,39	%		10,40 - 19,00

Omega-6-Fettsäuren

gamma-Linolen (GLA)	0,11	%		> 0,07
Dihomo-gamma-Linolen (DGLA)	1,46	%		> 1,33
Linol (LA)	11,63	%		6,73 - 10,76
Arachidon (AA)	17,46	%		9,80 - 17,20
Eicosadien	0,43	%		0,11 - 2,67
Docosatetraen (DTA)	2,66	%		1,28 - 5,30
Docosapentaen-n6	0,51	%		0,21 - 1,88
Summe	34,27	%		22,08 - 33,29

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Olein (Ω-9)	14,87	%		> 12,39
Palmitolein (Ω-7)	0,38	%		> 0,22
Gondo (Ω-9)	0,20	%		> 0,07
Nervon (Ω-9)	0,13	%		> 0,02
Summe	15,57	%		12,23 - 16,48

Trans-Fettsäuren

Trans-Palmitolein	0,09	%		> 0,07
Trans-Öl	0,49	%		< 1,75
Trans-Linol	0,19	%		< 0,41

Gesättigte Fettsäuren

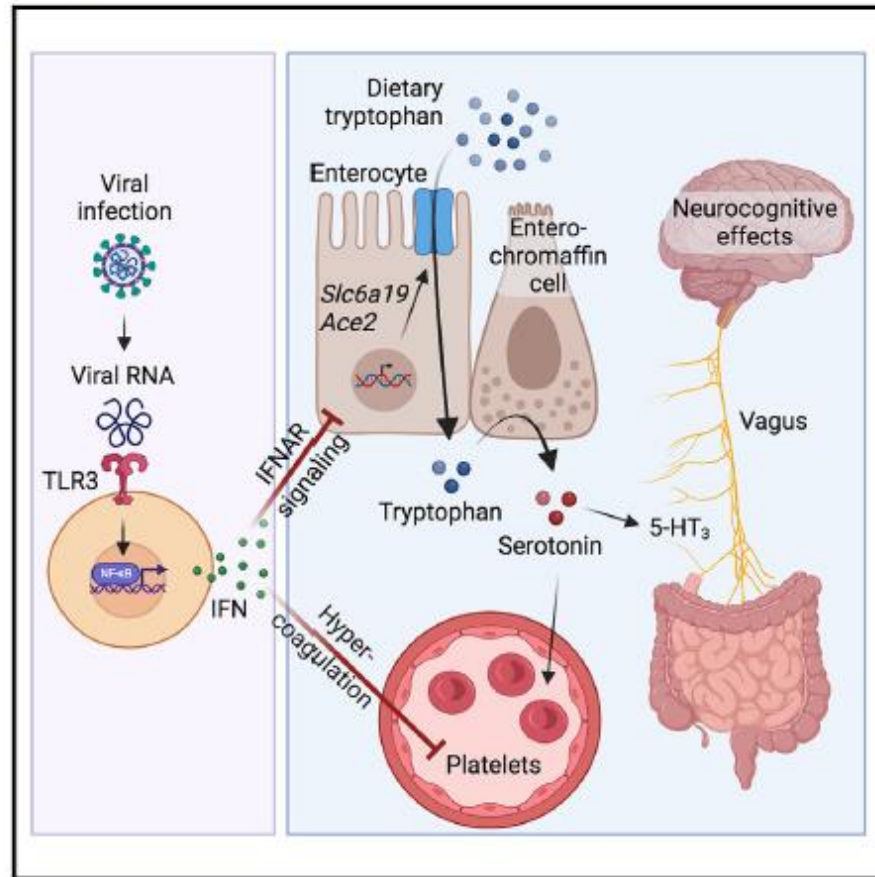
Myristin	0,42	%		< 0,44
Palmitin	22,22	%		< 24,51
Stearin	17,98	%		< 22,56
Arachin	0,13	%		< 0,23
Behen	0,08	%		< 0,26
Lignocerin	0,16	%		< 0,51
Summe	40,99	%		37,03 - 47,78

Quotienten

Omega-3-Index	5,4	%		8,0 - 16,0
Omega-6/Omega-3	4,1			< 5,1
Verhältnis AA/EPA	20,8			< 20,0
Verhältnis LA/DGLA	8,0			< 6,9

Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection

Graphical abstract



Authors

Andrea C. Wong, Ashwarya S. Devason, Iboro C. Umana, ..., Sara Cherry, Christoph A. Thaiss, Maayan Levy

Correspondence

benjamin.abramoff@penmedicine.upenn.edu (B.A.A.),
cherrys@penmedicine.upenn.edu (S.C.),
thaiss@penmedicine.upenn.edu (C.A.T.),
maayanle@penmedicine.upenn.edu (M.L.)

In brief

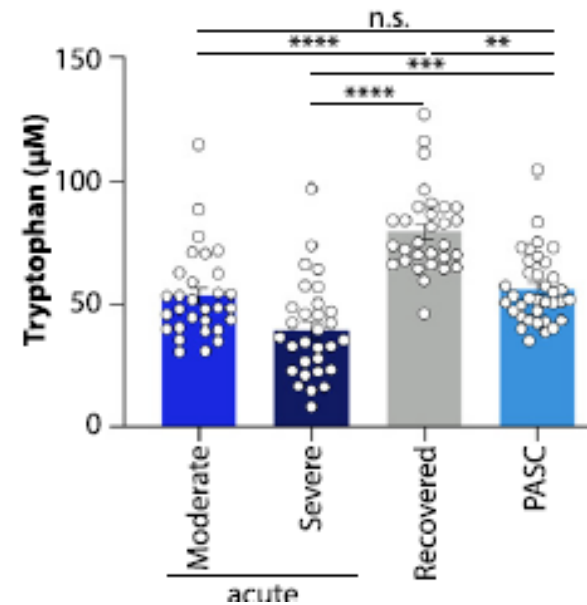
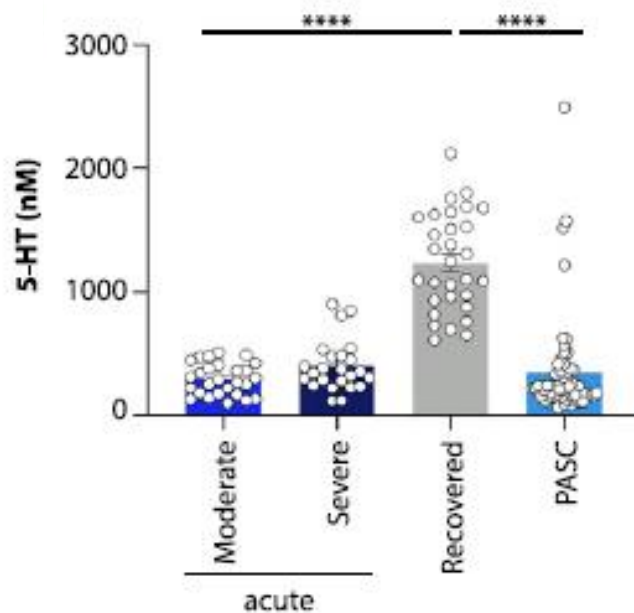
Post-viral syndromes are associated with serotonin reduction, which may contribute to the neurological and cognitive symptoms seen in individuals with Long COVID.

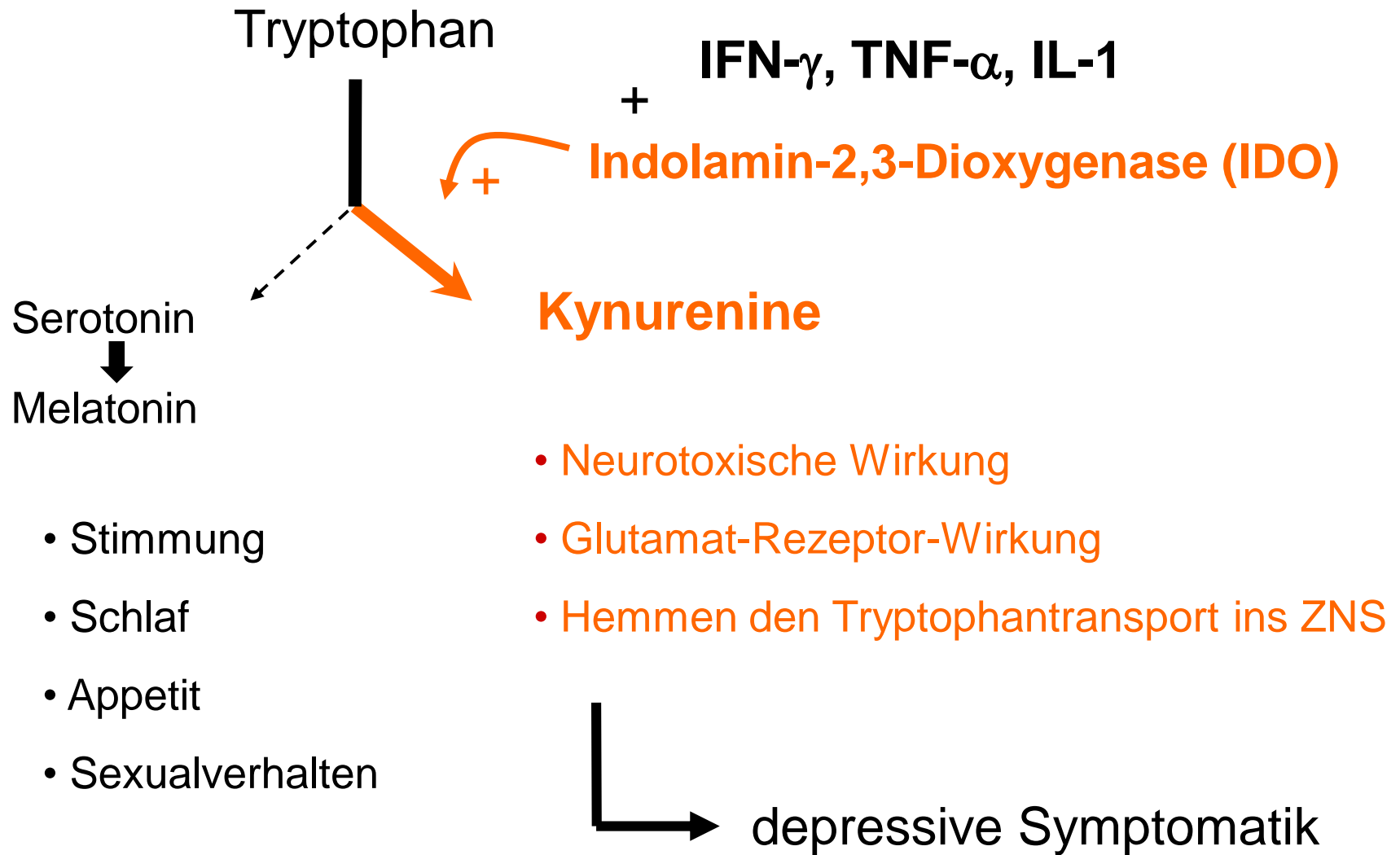
Highlights

- Long COVID is associated with reduced circulating serotonin levels

Highlights

- Long COVID is associated with reduced circulating serotonin levels
- Serotonin depletion is driven by viral RNA-induced type I interferons (IFNs)
- IFNs reduce serotonin through diminished tryptophan uptake and hypercoagulability
- Peripheral serotonin deficiency impairs cognition via reduced vagal signaling





Bei erhöhter IDO-Aktivität keine Tryptophan-Substitution

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Klinische Immunologie			
IDO-Aktivität			
Der Test misst die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase in der Zellkultur anhand des Umsatzes von zugesetztem Tryptophan nach Mitogen-induzierter Zellaktivierung.			
Tryptophan (basal)	3.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.12	µg/ml	
Ratio vor/nach Aktivierung	3.6		< 1.6
<p>Bei erhöhter IDO-Aktivität wird Tryptophan beschleunigt abgebaut. Dies kann die Serotonin-Synthese im ZNS beeinträchtigen. Die Metabolite des Tryptophan-Abbaus (Kynurenine) können eine depressive Symptomatik zusätzlich verstärken.</p> <p>Da eine Supplementierung mit Tryptophan oder 5-HTP bei hoher IDO-Aktivität zu einer Akkumulation von Kynureninen führen kann, spricht diese Befundkonstellation gegen ihren therapeutischen Nutzen.</p>			
Tryptophan i.S./EDTA-Pl. (ELISA)	0.56	mg/dl	1.21 - 2.30