

Aus der 5. Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum  
Mannheim der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Karl Krämer)

**Die Bedeutung der arterieller Hypertonie auf die langfristige  
humorale und zelluläre Immunantwort bei SARS-CoV-2-Geimpften  
und Patienten nach durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Kristin Klemm

Freiberg  
2023

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

Chu, C., Schonbrunn, A., Klemm, K., von Baehr, V., Kramer, B.K., Elitok, S., and Hoher, B. (2022). Impact of hypertension on long-term humoral and cellular response to SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol* 13, 915001. [10.3389/fimmu.2022.915001](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.915001).

Chu, C., Schonbrunn, A., Elitok, S., Kern, F., Schnatbaum, K., Wenschuh, H., Klemm, K., von Baehr, V., Kramer, B.K., and Hoher, B. (2022). T-cell proliferation assay for the detection of SARS-CoV-2-specific T-cells. *Clin Chim Acta* 532, 130-136. [10.1016/j.cca.2022.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.05.025).

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Berthold Hoher

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Aufbau des SARS-CoV-2 .....	3
1.2 Immunreaktion.....	4
1.3 Arterielle Hypertonie .....	6
2 TEILNEHMENDE UND METHODEN .....	7
2.1 Studiendesign.....	7
2.2 Studienablauf und Teilnehmende .....	7
2.3 Labor .....	8
2.3.1 Messung der T-Zellantwort auf SARS-CoV-2 mittels Lymphozytentransformationstest (Lymphozytenproliferationstest /LTT).....	8
2.2.2 PepMix™-Peptidpools.....	11
2.2.3 Messung der humoralen Immunantwort auf SARS-CoV-2.....	11
2.2.4 Surrogat-Virus-Neutralisationstest (sVNT).....	11
2.3 Statistik .....	12
2.4 Datenschutz.....	13
3 ERGEBNISSE .....	14
3.1 Studienkollektiv.....	14
3.2 Humorale und zelluläre Immunantwort auf SARS-CoV-2 .....	19
3.3 Multivariate Regressionsanalyse .....	22
4 DISKUSSION .....	24
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	27

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	29
7 TABELLARISCHER ANHANG .....	36
7.1  Abbildungsverzeichnis.....	36
7.2  Tabellenverzeichnis.....	36
7.3  Fragebogen .....	37
8 EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG .....	39
9 LEBENSLAUF .....	40
10  DANKSAGUNG .....	42

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym 2
ACEi/ARB	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer / Angiotensin Rezeptor Blocker
Ak	Antikörper
Anti-CD28	Cluster of Differentiation 28 Antikörper
APZ	Antigen-präsentierende Zelle
BAU	Binding Antibody Units
BCa	Bias Corrected and Accelerated
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cpm	Counts per Minute
C-Term	C-Terminus
E	Envelope / Hüllprotein
EvB	Ernst-von-Bergmann-Klinikum
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
HCoV	Humaner Coronavirus
HCWs	Health Care Workers / Mitarbeiter des Gesundheitswesens
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRP-RBD	„horseradish“- konjugierte Rezeptorbindungsdomäne
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IQR	Interquartile range
kg	Kilogramm
LTT	Lymphozyten-Proliferationsassay oder Lymphozytentransformationstest
M, M-Protein	Membranprotein oder Membran-Glykoprotein
MeCN	Methylcyanid
MERS	Middle East Respiratory Syndrome-(Virus)
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
ml	Milliliter
mM	Millimolar
mRNA	Messenger Ribonukleinsäuren
M/W	Männlich/Weiblich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
n	= Größe der Stichprobe
N, N- Protein	Nucleokapsid-Protein oder Nucleokapsid-Phosphoprotein
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control
N-Term	N-Terminus
NYHA	New York Heart Association
p-Wert	Signifikanz
PBMCs	Periphere mononukleäre Blutzellen
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RBD	Rezeptorbindungsdomäne
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
Rho	Korrelationskoeffizient
RPMI	Roswell Park Memorial Institute-Zellmedium
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß, Determinationskoeffizient
S	Spike-Protein
SARS-CoV	Schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SD	Standardabweichung
SI	Stimulationsindex
Sig.	Signifikanz
SPPS	Standard-Festphasen-Peptidsynthese
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Std.	Standardisiert
SVNT	Surrogat-Virusneutralisationstest (sVNT)
S1, S2	Spike-Protein Untereinheit 1 und 2
TCR	T-Zell-Rezeptor
TFA	Trifluoressigsäure
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
WHO	World Health Organisation
µg	Mikrogramm
µCi	Mikrocurie
χ <sup>2</sup>	Chi <sup>2</sup> Koeffizient

Zur besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit bei der Bezeichnung von Personengruppen Gender-Neutrale Formulierungen vorwiegend genutzt. Sie schließen alle Geschlechter (divers, weiblich, männlich) ein.

# 1 EINLEITUNG

Ende 2019 / Anfang 2020 breitete sich ein neuartiges Betacoronavirus mit nachhaltiger Mensch-zu-Mensch-Übertragung weltweit rasant aus und wurde zu einer globalen Pandemie (Zhu et al., 2020). Im März 2020 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Coronavirus-Krankheit 2019, den Namen COVID-19 (Bundesministerium, 2023). Im Verlauf wurde die Bezeichnung auf SARS-CoV-2 / Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 etabliert (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, 2020).

Es infizierten sich nach der WHO bis Oktober 2022 über 620 Millionen Menschen und es starben über 6,5 Millionen Menschen weltweit (World Health Organization, 2020).

Die Infektionen mit dem SARS-CoV-2-Virus führen zu zellulären und humoralen Reaktionen des menschlichen Immunsystems (Galipeau et al., 2020). Systematische Vergleiche nach SARS-CoV-2-Infektion und -Impfung in gut definierten Populationen sind notwendig, um klinische Faktoren, die die zelluläre und humorale Reaktion des Immunsystems nach Infektion bzw. Impfung regulieren, besser nachzuvollziehen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu verstehen, welche klinischen Faktoren in einer europäischen Population von Gesundheitsfachkräften mittleren Alters (Mitarbeiter des Ernst-von-Bergmann-Klinikum/EvB, Potsdam, Deutschland), die langfristige zelluläre und humorale Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion oder auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 beeinflussen. Besonderes Interesse bestand an den Auswirkungen von Bluthochdruck auf die langfristige humorale und zelluläre Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Virusinfektion, da gezeigt wurde, dass Bluthochdruck / arterielle Hypertonie die COVID-19 Virusclearance verzögert und die Inflammation der Atemwege bei Patienten mit Atemwegsinfektion verschlimmert (Trump et al., 2021).

## 1.1 Aufbau des SARS-CoV-2

Coronaviren sind umhüllte RNA-Viren, die unter Menschen, anderen Säugetieren und Vögeln weit verbreitet sind und Atemwegs-, Darm-, Leber- und neurologische Erkrankungen verursachen (Masters and Perlman, 2013; Weiss and Leibowitz, 2011). Bekannt waren bisher sechs Coronavirus-Spezies, die Krankheiten beim Menschen verursachen können (Hamid et al., 2020).

Vier Virenstämme – 229E, OC43, NL63 und HKU1 – sind weit verbreitet und verursachen typischerweise Erkältungssymptome bei immunkompetenten Personen (Read et al., 2021).

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es zudem Coronaviren zoonotischen Ursprungs mit schweren bis tödlichem Krankheitsverlauf, wie das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS-CoV) 2002/2003 in der Provinz Guangdong, China und das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) 2012 im Nahen Osten (Cui et al., 2019; Drosten et al., 2003; Ksiazek et al., 2003; Zaki et al., 2012; Zhong et al., 2003).

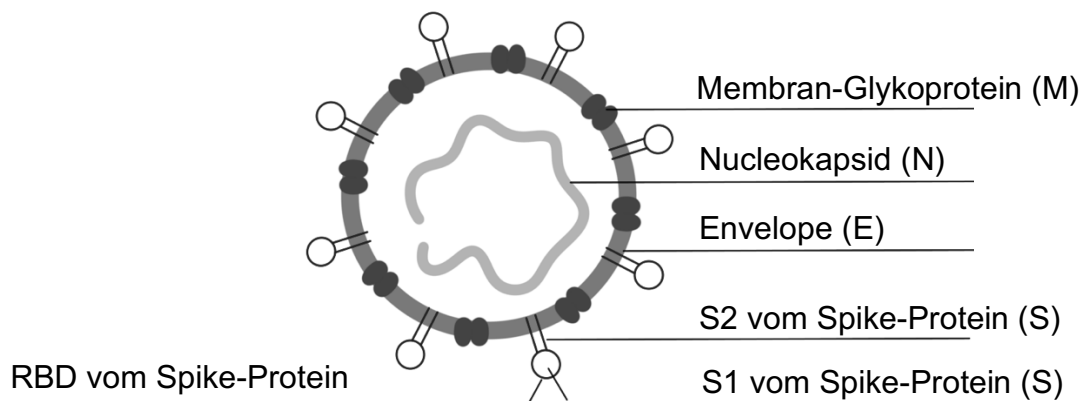
Das aktuelle Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist der siebte Virusstamm der Coronaviren, der Menschen infiziert und unterscheidet sich von MERS und SARS-CoV.

Die phylogenetische Analyse des vollständigen viralen Genoms ergab eine Verwandtschaft mit einer Gruppe von SARS-ähnlichen Coronaviren der Gattung Betacoronavirus, Untergattung Sarbecovirus (89,1 % Nukleotidähnlichkeit) (Zhu et al., 2020).



Das Genom von SARS-CoV-2 umfasst 29.903 Nukleotide. Daraus werden folgende Proteine codiert: ein ORF1ab-Polyprotein (Replikase-Komplex) sowie Strukturproteine, wie ein S-Glykoprotein, auch als Spike-Protein (S) bezeichnet, ein Hüllprotein (E für engl. Envelope), ein Membran-Glykoprotein (M) und ein Nucleokapsid-Phosphoprotein (N) sowie weitere Proteine (z.B. ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 und ORF10) (Hu et al., 2018; Wu et al., 2020).

Die S-, E- und M- Proteine sind in die Virusmembran eingelagert, die das Nucleokapsid umhüllt, welches sich aus N-Protein (Nucleokapsid-Phosphoprotein) und Virusgenom zusammensetzt (Abb.1) (Fehr and Perlman, 2015).



**Abbildung 1: SARS-CoV-2**

RBD – Rezeptorbindungsdomäne, S1 und S2 – Spike-Protein Untereinheit 1 und 2 (Heinz and Stiasny, 2020).

An der Oberfläche des Virions wird durch lange Spike-Proteine eine kronenartige Struktur gebildet, welche der Virusfamilie ihren Namen gibt (Corona = Krone). Das multifunktionale Spike-Protein ist für den Eintritt in die Wirtszelle verantwortlich und das Hauptziel für das Immunsystem des Wirts (Laue et al., 2021; Sigrist et al., 2020). Das Spike-Protein besteht aus zwei Untereinheiten. Die S1-Untereinheit enthält eine Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD), die für die Bindung an den Wirtszellrezeptor Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) verantwortlich ist. Die S2-Untereinheit vermittelt die Fusion zwischen der Virus- und der Wirtszellmembran (Hoffmann et al., 2020).

## 1.2 Immunreaktion

Wie oben beschrieben verursacht eine Infektion mit und eine Impfung gegen SARS-CoV-2 komplexe B-Zell- und T-Zell-Reaktionen.

Die verschiedenen Antikörper IgM, IgA und/oder IgG gegen SARS-CoV-2 werden in der Routine-Labordiagnostik regelmäßig bestimmt. Zur Beantwortung der Frage der durchgemachten Infektion sowie der Frage nach erwünschter Antikörperbildung nach Impfung ist das ausreichend. Eine Einschätzung der tatsächlichen Schutzwirkung (nach Infektion oder Impfung) ist durch die Antikörperbestimmung allein aber nur eingeschränkt möglich. Denn nur ein Teil der Antikörper ist in der Lage, hemmend auf

die biologische Aktivität des Virus zu wirken. Diese Antikörper werden neutralisierende Antikörper genannt (IMD Labor Berlin, o.J.-b). Diese binden an zentrale Oberflächenstrukturen des Virus und blockieren so die Bindung der Viren an die menschliche Wirtszelle. So werden die zelluläre Infiltration und die Virus-Replikation vermieden. Allerdings entwickeln nicht alle Patienten nach Viruskontakt eine messbare Antikörpermenge, vor allem nicht bei asymptomatischen oder auch milden Verläufen (Long et al., 2020; Mallapaty, 2020). Zudem sind die Antikörpertestergebnisse schwer zu interpretieren, da von Person zu Person unterschiedlich. Es bestehen unterschiedliche Nachweismethoden und es ist unklar wie lang die Antikörperantwort vorhanden ist (Scheiblaue et al., 2022).

Die T-zelluläre Antwort spielt hingegen eine zentrale Rolle bei der Virusabwehr. Das T-Zell-Gedächtnis kann über mehrere Jahre persistieren, um gegen schwere Reinfektionen zu schützen (Channappanavar et al., 2014).

Auch die Produktion von IgG-Antikörpern aus B-Zellen erfordert die Zusammenarbeit von T-Zellen, die auch SARS-CoV-2-Antigene erkennen („T-Zell-Hilfe“). Gleichzeitig können T-Zellen virusinfizierte Zellen lysieren und tragen dazu bei, SARS-CoV-2 aus dem Organismus zu entfernen (Mahajan et al., 2021; Winkler et al., 2021). Nach derzeitigem Verständnis ist eine robuste SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Antwort wichtig, um schwere Erkrankungen vorzubeugen (Cassaniti et al., 2021; Jung and Shin, 2021; Zuo et al., 2021).

Umgekehrt ist es sehr wahrscheinlich, dass T-Zellen zu den schweren Gewebeschäden beitragen, die in den Lungen von beatmeten Patienten beobachtet werden. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass in bisher nicht exponierten Fällen, ohne humane Coronavirus (HCoV) induzierte kreuzreaktive T-Immunität oder solche mit geschwächtem Immunsystem, die T-Zell-Antwort erst dann in vollem Gange ist, wenn das Virus die Lunge erreicht hat. Im Gegensatz dazu könnte eine robuste SARS-CoV-2-spezifische (oder kreuzreaktive) T-Zell-Antwort vor der Infektion verhindern, dass das Virus überhaupt so weit vordringt (Chu et al., 2022).

Autoren einer aktuellen Studie asymptomatischer Fälle glauben, dass starke kreuzreaktive T-Zell-Antworten erklären können, dass einige Personen exponiert und infiziert werden können, ohne jemals Symptome oder sogar einen positiven PCR-Test zu zeigen (Swadling et al., 2022). Die T-Zellantwort auf humane Coronaviren, die eine Erkältung verursachen, trägt also aufgrund von einer Kreuzreaktivität zum Schutz bei (Loyal et al., 2021).

Es sind mehrere Methoden zur Analyse der T-Zell-Antwort auf eine SARS-CoV-2-Infektion und Impfung beschrieben (Brand et al., 2021; Dalai et al., 2022; Huzly et al., 2021; Jaganathan et al., 2021; Kruse et al., 2021; Martinez-Gallo et al., 2022; Murugesan et al., 2021; Petrone et al., 2021; Riou et al., 2022; Sheridan, 2021; Tan et al., 2021; Zelba et al., 2021).

In der vorliegenden Studie wird ein neuentwickelter und validierter Test zum Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen genutzt, der auf einem traditionellen T-Zell-Proliferationstest basiert und als Lymphozytentransformationstest (LTT) bezeichnet wird. Dieser Test wurde vom IMD Labor Berlin etabliert.

Das LTT-Format wird seit mehreren Jahrzehnten zur Messung der T-Zell-Immunität gegen eine Reihe verschiedener T-Zell-Zielantigene verwendet (Sachs et al., 2021).

### 1.3 Arterielle Hypertonie

Etwa ein Viertel der Weltbevölkerung hat einen zu hohen Blutdruck. Nach der Studie GEDA 2014/2015 in Deutschland fast jeder dritte Erwachsene (Hochdruckliga, 4/2015).

Neben dem Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung im Rahmen einer arteriellen Hypertonie identifizieren Studien die arterielle Hypertonie als einen Hauptrisikofaktor für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf (Liang et al., 2020; Mancina et al., 2020). Bluthochdruckpatient\*innen mit COVID-19 entwickeln eher eine schwere Lungenentzündung oder Organschäden und haben somit ein höheres Mortalitätsrisiko als Patient\*innen ohne eine arterielle Hypertonie. Es zeigt sich eine verstärkte Entzündungsreaktion und eine verzögerte virale Clearance der Atemwege (Trump et al., 2021).

SARS-CoV-2 nutzt für die Zellanhaftung und den Zelleintritt den ACE2-Rezeptor, der auf Epithelzellen im Atmungssystem exprimiert wird (Hoffmann et al., 2020).

Das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) ist ein wesentlicher Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), welches für die Regulation des Blutdruckes mitverantwortlich ist (Chu et al., 2021; Ravichandran et al., 2021).

## 2 TEILNEHMENDE UND METHODEN

Die vorliegende Studie wurde in Zusammenarbeit des IMD Labors Berlin und des Ernst-von-Bergmann-Klinikums Potsdam durchgeführt.

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der die humorale und zelluläre Immunantwort von Mitarbeiter\*innen des Gesundheitswesens (HCWs) nach Infektion mit bzw. Impfung gegen SARS-CoV-2 beurteilt wurden.

### 2.2 Studienablauf und Teilnehmende

Nach dem COVID-19-Ausbruch im Ernst-von-Bergmann-Klinikum, Potsdam, Deutschland, im März und April 2020 erhielten alle Mitarbeiter\*innen des Gesundheitswesens (HCWs) zweimal wöchentlich einen Nasen-Mund-Abstrich, der mittels PCR auf mögliche SARS-CoV-2-Infektionen analysiert wurde.

Via Ausschreibung im klinikeigenen Intranet boten wir sechzehn Monate später noch nicht geimpftem SARS-CoV-2 Genesenen sowie geimpftem Personal an, die humorale und zelluläre Immunreaktion untersuchen zu lassen.

Als Voraussetzung für die Aufnahme in diese Studie musste in der infizierten Kohorte ein mindestens 4 Monate zurückliegender positiver RNA-Nachweis mittels PCR-Test auf SARS-CoV-2 bestehen.

Die Einschlusskriterien der zweiten, geimpften Gruppe der HCWs waren, dass diese sich im Beobachtungszeitraum nicht infiziert hatten und zwischen Mai und Juli 2021 vollständig gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden.

Eine komplette Impfung bedeutete zwei Dosen eines von der Europäischen Kommission zugelassenen COVID-19-Impfstoffes. Zugelassen waren die mRNA-Impfstoffe BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech, Mainz, Deutschland) und CX-024414 (Moderna, Cambridge, MA, USA) sowie die Adenovirus Impfstoffe ChAdOx1-S (Vaxzevria, AstraZeneca, Oxford, UK) und Ad26.Cov2.S (Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgien).

Nach Empfehlung zuständiger Behörden erfolgte die Verabreichung sowohl von mRNA-Impfstoffen als auch von ChAdOx1-S nach einem homologen Schema (sequenzielle Verabreichung desselben Impfstoffs) und nach heterologen Impfschemata (eine Mischimpfung unterschiedlicher Impfstoffe).

Den geimpften Probanden wurde vier bis zwölf Wochen nach der Impfung Blut abgenommen.

Vor Einschluss erfolgte bei allen Teilnehmenden eine internistische Beurteilung sowie eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über den Studienablauf und die Erhebung der Studiendaten.

Mittels eines selbsterstellten Fragebogens (siehe Anhang) wurden alle Teilnehmende zu folgenden Parametern befragt:

- Alter,
- Geschlecht,
- BMI,
- Diabetes Typ 1 oder 2 (ja/nein),
- Bluthochdruck (hypertensive Blutdruckwerte nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (Stergiou et al., 2021) oder medikamentöse Behandlung bekannter Hypertonie (ja/nein),
- Rauchen (ja/nein),
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung / COPD (ja/nein) und
- Asthma (ja/nein)

Zusätzlich erfasste der Fragebogen, ob die teilnehmenden Personen nach der Infektion symptomatisch wurden. Neben der Benennung der Symptome, erfolgte die Einteilung nach Schweregrad in: keine, milde, deutliche bis zur Luftnot und schwerwiegende Symptome mit Hospitalisierung. Ob und welche Art von Impfreaktionen auftraten, wurde ebenso evaluiert.

Das einzige Ausschlusskriterium zur Teilnahme an dieser Studie war eine aktive onkologische Erkrankung unter Chemotherapie.

Allen Teilnehmenden wurde Blut abgenommen.

Der Zeitpunkt der SARS-CoV-2-Infektion und der vollständigen Impfung bis zur Blutentnahme wurden dokumentiert.

### 2.3 Labor

Die Untersuchung der immunologischen Parameter erfolgte im IMD Berlin ([www.imd-berlin.de](http://www.imd-berlin.de)). Hierfür wurde jedem Teilnehmenden 5 ml Serum und 20 ml Heparin-Vollblut abgenommen.

#### 2.3.1 Messung der T-Zellantwort auf SARS-CoV-2 mittels Lymphozytentransformationstest (Lymphozytenproliferationstest /LTT)

Heparinisiertes, venöses Blut wurde durch eine Dichtegradientenzentrifugation verarbeitet, um periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) zu erhalten.

Nach zweimaligem Waschen der Zellen mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS SIGMA-Aldrich) wurde das Zellpellet resuspendiert, um eine Zellzahl von  $1 \times 10^6$ /ml im Zellkulturmedium (RPMI 1640; Biowest) zu erhalten.

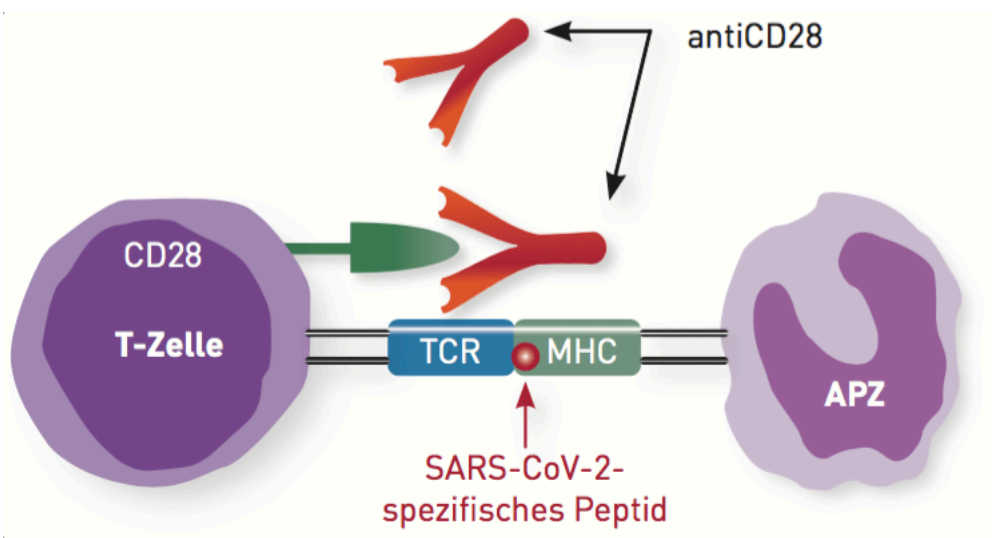
Ergänzt wurden 2mM L-Glutamin, 100mg/ml Gentamicin (alle von Biowest) und 5% autologes Serum.

Die Bewertung der spezifischen T-Zell-Reaktionen der PBMCs erfolgte durch einen Lymphozytenproliferationsassay (LTT). Dieser wurde im Frühjahr 2020 im IMD Berlin etabliert und klinisch validiert (Chu et al., 2022).

Die Stimulation der PBMCs zur Darstellung der T-Zellantwort erfolgte mit spezifischen Peptiden (Abb. 2).

Dazu wurden  $2 \times 10^5$  PBMCs entweder mit einem Peptidpool 1 oder 2 des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins (PM-WCPV-S von JPT) inkubiert, wobei eine Konzentration von 1µg/ml pro Peptid zusammen mit 1µg/ml Anti-CD28 Antikörper verwendet wurde (Klon CD28.2 von BD Biosciences). Anti-CD28 Antikörper unterstützen als zusätzliches „Co-

Signal“ der Antigen-präsentierenden Zelle (APZ) die vollständige Aktivierung der T-Zelle. Beide Pools enthielten 15-mer-Peptide, die in jeweils 11 Aminosäuren überlappten und insgesamt das gesamte SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein überspannten. Der N-terminale Teil, der die Rezeptorbindungsdomänen-Region enthält, wurde von Pool 1 (N-Term) abgedeckt und der C-terminale Teil des Proteins wurde von Pool 2 (C-Term) abgedeckt.



**Abbildung 2: Darstellung der T-Zell-Aktivierung durch Peptide**

Das wichtigste Signal für die Aktivierung einer T-Zelle ist die spezifische Erkennung eines Peptids mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR). Hierbei muss das Peptid genau „passen“, es gilt also das Schlüssel-Schloss-Prinzip. Für eine vollständige Aktivierung benötigt die T-Zelle zusätzlich noch „Co-Signale“ der Antigen-präsentierenden Zelle (APZ) mit dem major histocompatibility complex (MHC). Dieses Signal wird in vitro bei Peptid-Stimulation unterstützt durch die Gabe von anti-CD28-Antikörpern. (IMD Labor Berlin, o.J.-a).

Detaillierte Informationen über die Peptidpools werden unten angegeben und wurden veröffentlicht (Braun et al., 2020).

Es wurden zwei Positivkontrollexperimente durchgeführt (Abb.3):

- a) durch Stimulieren von Zellen mit einer Mischung von Recall-Antigenen, enthaltend Tetanus, Influenza und Candida albicans (Antigenkontrolle), und
- b) durch Stimulieren von Zellen mit „pokeweed“ Mitogen (Mitogenkontrolle).

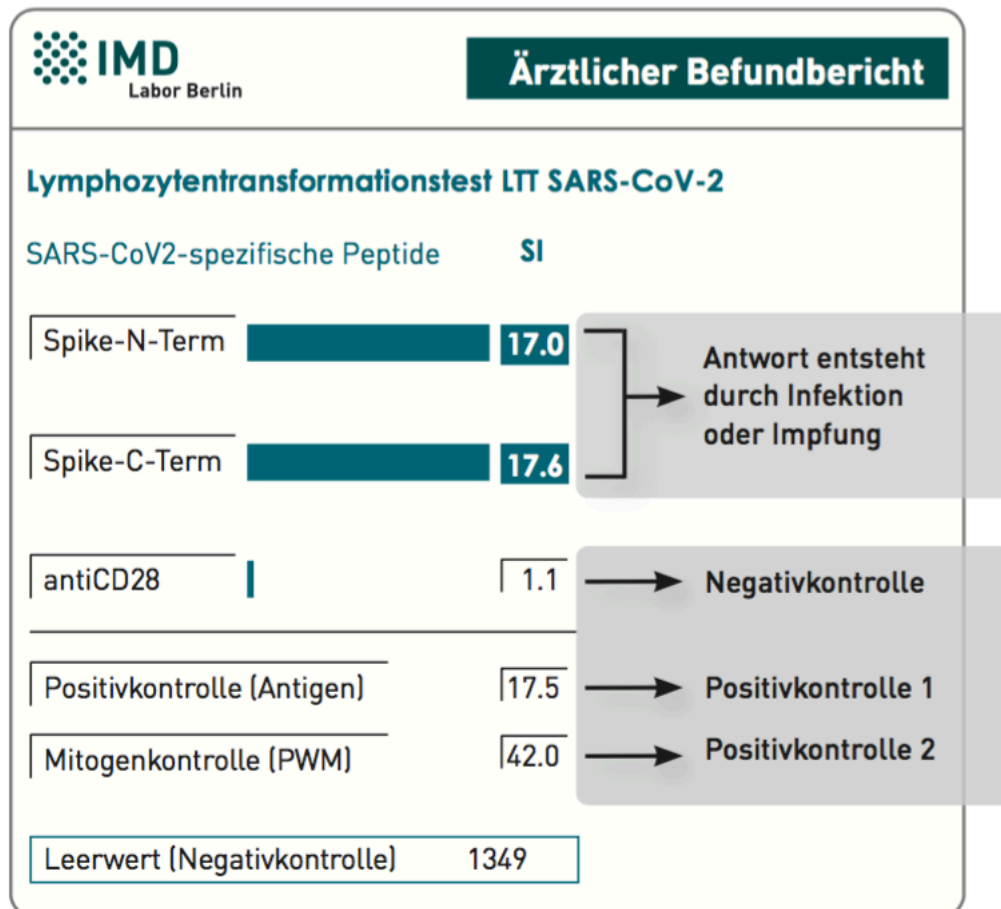
Zur Messung der Proliferation auf Basisniveau wurden Kontrollzellen unstimuliert gelassen.

Alle Stimulationen wurden immer dreifach in einer Platte mit 96 Vertiefungen für 5 Tage bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> Atmosphäre durchgeführt.

Die Zellen wurden 12 Stunden vor der Zellernte mit 3H-Thymidin (1µCi/ml, HARTMANN ANALYTIC) markiert. Ein Zellernte (PerkinElmer) wurde verwendet, um Zellen auf Glasfaserfiltern zu ernten. Die eingebaute 3H-Thymidin-Aktivität wurde als "Counts per Minute" (cpm) unter Verwendung eines Festphasen-Betazählers (PerkinElmer) gemessen.

Zur Analyse wurden Mittelwerte der Triplikate berechnet. Die Ergebnisse für jede Stimulation wurden schließlich als Stimulationsindex (SI; Verhältnis von cpm von Zellkultur mit und ohne Stimulation) angegeben.

Ein SI-Verhältnis von  $>2$  wurde als positiver SARS-CoV-2-Lymphozytentransformationstest gewertet. In einer Kontrollkohorte von 88 Personen ohne klinische oder labortechnische Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion lagen alle SI-Werte unter 2. Die Kriterien der Kontrollkohorte für diesen Test waren keine Kontakte zu Patienten\*innen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion, keine Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion, kein Nachweis von Virus-RNA in einem Nasenabstrich mittels PCR und kein Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern.



**Abbildung 3: Beispielbefund für einen positiven LTT auf SARS-CoV-2 Spike Protein nach vollzogener Impfung**

Das N-Terminal (N-Term) des Spike-Proteins ist sehr spezifisch für SARS-CoV-2. Eine positive Reaktion im LTT beweist eine Immunantwort auf das SARS-CoV-2-Virus oder das durch die Impfung induzierte Spike-Protein. Im C-Terminal (C-Term) sind höhere Homologien zu anderen Beta-Coronaviren vorhanden, weshalb eine isolierte Reaktivität auf den C-Term eher auf eine Kreuzreaktivität zu endemisch zirkulierenden Erkältungscoronaviren (229E, OC43, NL63 und HUK1) hindeutet. (IMD Labor Berlin, o.J.-a).

### 2.2.2 *PepMix<sup>TM</sup>-Peptidpools*

Zwei verschiedene Peptid-Pools wurden wie folgt hergestellt: Einzelne Peptide wurden durch Standard-Festphasen-Peptidsynthese (SPPS) (Made et al., 2014) synthetisiert. Jedes Peptid wurde durch HPLC (High Performance Liquid Chromatography) unter Verwendung verschiedener Gradienten von Lösungsmittel A (0,1% TFA [Trifluoressigsäure] in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in MeCN [Methyl cyanide]) auf einem präparativen HPLC-System gereinigt. Nach dem Trocknen der einzelnen Peptide durch Gefriertrocknung wurden die Peptide wieder aufgelöst, vereinigt und erneut lyophilisiert, um Peptidpools bereitzustellen, die die gleiche Mengen jedes Peptids enthielten. Dies ergab die Peptidpools für die folgenden Antigene: Spike-Glycoprotein N-Term und Spike-Glycoprotein C-Term (158 und 157 Peptide, Reinheit > 90 %).

### 2.2.3 *Messung der humoralen Immunantwort auf SARS-CoV-2*

Die Serumproben wurden mit kommerziellen Kits auf das Vorhandensein von Anti-SARS-CoV-2-IgG gemessen. Zum quantitativen Nachweis von IgG gegen SARS-CoV-2 Spike-Glycoprotein 1 (S1-Untereinheit) wurde ein Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA; EUROIMMUN) auf einem automatisierten ANALYZER-System (QuantiVac, EUROIMMUN) nach Herstellerangaben durchgeführt. Der Assay basiert auf 6 Kalibratoren zur Quantifizierung der IgG (S1)-Konzentration, angegeben in BAU/ml (Binding Antibody Units/ml) und korreliert stark mit dem „First WHO International Standard“ (NIBSC-Code: 20/136). Werte zwischen 25,6 und 35,2 BAU/ml gelten als grenzwertig, Werte über 35,2 BAU/ml wurden als positiv interpretiert. Der Assay basiert auf dem etablierten semiquantitativen Assay, der 2020 beschrieben wurde (Okba et al., 2020).

### 2.2.4 *Surrogat-Virus-Neutralisationstest (sVNT)*

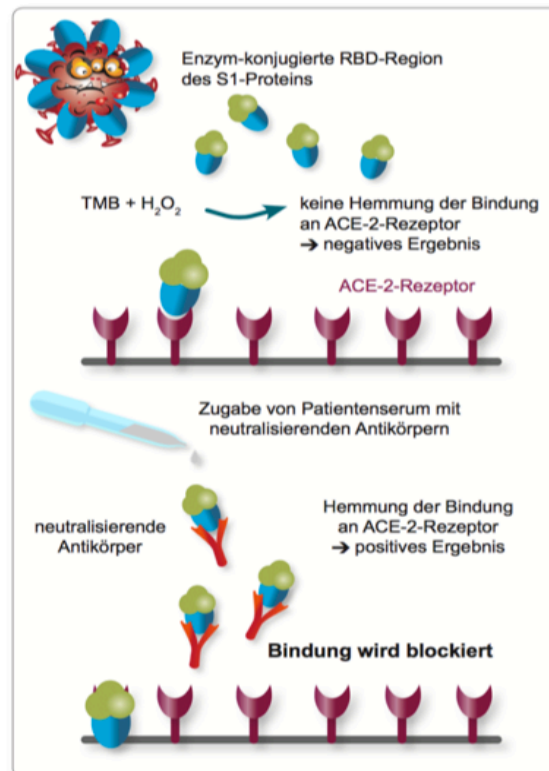
Der SARS-CoV-2-sVNT Kit (cPass von Genscript) wurde verwendet, um die Neutralisationskapazität von im Serum vorhandenen Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern zu bewerten.

Es handelt sich um einen blockierenden Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), der die Virus-Wirt-Interaktion nachahmt. Die ELISA Platte ist mit dem humanen ACE2-Rezeptor beschichtet. Das Serum der Teilnehmenden wird mit einem „horseradish“-konjugierten Rezeptorbindungsdomäne-Fragment des SARS-CoV-2 (HRP-RBD) des viralen S1-Proteins inkubiert. Die Bindung des HRP-RBD-Fragments im Serum oder Plasma an den ACE2-Rezeptor des menschlichen Wirts kann durch neutralisierende Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein blockiert werden (Abb. 4).

Sofern somit im Serum der Teilnehmenden Antikörper vorhanden sind, welche das S1-Protein binden („neutralisieren“) können, wird im 2. Schritt die Bindung an die ACE2-Rezeptoren verhindert. Nach mehreren Waschschritten, der Färbereaktion mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin/TMB und der photometrischen Messung wird die Hemmung der HRP-RBD-Fragment-Bindung in Prozent berechnet. Die Stärke des HRP-RBD-Signals zeigt den Grad der Blockade und damit indirekt die Neutralisationskapazität an. Der sVNT-Assay von Genscript wurde validiert und zuvor



in mehreren Studien beschrieben (Tan et al., 2020; Taylor et al., 2021; VanBlargan et al., 2016; von Rhein et al., 2021).



**Abbildung 4: Testprinzip des Surrogat-Virus-Neutralisationstests**

Wenn im Probandenserum Antikörper enthalten sind, welche die Rezeptorbindungsregion (RBD) des S1-Proteins erkennen und „abdecken“, wird die Bindung an den ACE-2-Rezeptor im Test verhindert. TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) Färbung. (IMD Labor Berlin, o.J.-b).

### 2.3 Statistik

Eine Spearman-Korrelationsanalyse wurde durchgeführt, um die Korrelation für zelluläre und humorale Reaktionsparameter zu beurteilen. Es wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um die zellulären und humoralen Reaktionsparameter-Koeffizienten der 11 klinischen Faktoren zu bestimmen, das heißt Alter (Jahre), Geschlecht (männlich [M]/weiblich [W]), Body-Mass-Index (BMI), Diabetes (ja/nein), Bluthochdruck (ja/nein), Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium), COPD (ja/nein), Asthma (ja/nein), Rauchen (ja/nein), COVID-19-Symptome (ja/nein), Zeit von der Infektion bzw. Impfung bis zur Blutentnahme.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 2.4 Datenschutz

Die Ethikkommission der Ärztekammer Brandenburg genehmigte den Studienantrag und damit die Durchführung der Studie (Aktenzeichen: S 14(bB)/2021). Alle Studienteilnehmer\*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studie.

Die geltenden Vorschriften des Umgangs mit personenbezogenen Daten des Landes Brandenburg wurden eingehalten. Mit Einschluss in die Studie wurden alle Probanden mittels eines Codes pseudonymisiert, welcher nur der Studienleiterin zugänglich war.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Studienkollektiv

Insgesamt nahmen 159 Probanden aus dem Ernst-von-Bergmann-Klinikum an unserer Studie teil.

88 Pflegekräfte wurden ohne Impfung mit Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen (n=88).

71 HCW waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme vollständig geimpft (2 Impfdosen), aber bisher nicht infiziert (n=71).

Unter den geimpften medizinische Fachkräften hatten 37 AstraZeneca, 31 BioNTech, 2 hatten Moderna als erste Impfung und 47 hatten BioNTech, 19 AstraZeneca, 4 Moderna als zweite Impfung, einer von den 71 HCWs hatte Johnson.

Es bestand kein signifikanter statistischer Unterschied in der antihypertensiven Behandlung zwischen hypertensiven medizinischen Fachkräften in der Gruppe nach SARS-CoV-2 Infektion und in der Gruppe nach Impfung.

Die klinischen Daten, die humorale und zelluläre Immunantwort von SARS-CoV-2-infizierten HCWs mit und ohne arterielle Hypertonie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Parameter	Infizierte HCWs (n=88)	Infizierte HCWs mit Hypertonie (n=25)	Infizierte HCWs ohne Hypertonie (n=63)	p Wert
Alter (Jahre)	46.0 (34.0, 59.0)	60.0 (51.0, 66.0)	41.0 (31.0, 51.0)	p<0.0001
Geschlecht (M/W)	30/58	14/11	16/47	p=0.007
BMI	24.8 (22.8, 28.4)	27.5 (24.4, 32.8)	24.1 (22.7, 26.7)	p=0.006
Diabetes (ja/nein)	8/80	7/18	1/62	p=0.0001
Arterielle Hypertonie (ja/nein)	25/63	25/0	0/63	-
COPD (ja/nein)	2/86	2/23	0/63	p=0.024
Asthma (ja/nein)	9/78	3/22	6/56	p=0.749
Raucher (ja/nein)	6/82	3/22	3/60	p=0.227
SARS-CoV-2 IgG-Antikörper (S1) (BAU/ml)	116.0 (47.3, 265.0)	224.0 (79.5, 768,0)	85.9 (39.7, 207.0)	p=0.003
SARS-Surrogate-Neutralizationstest (%)	63.5 (41.0, 88.5)	83.0 (49.8, 94.0)	57.5 (37.3, 83.5)	p=0.009
T Zell Antwort auf SARS-CoV-2-Spike-N-Term (SI)	5.4 (2.8, 9.2)	9.1 (4.5, 20.6)	4.1 (2.4, 6.6)	p=0.001
T Zell Antwort auf SARS-CoV-2-Spike-C-Term (SI)	4.1 (2.7, 7.8)	7.5 (4.0, 12.0)	3.5 (2.1, 5.1)	p=0.001
Zeit zw. Infektion bis Blutentnahme (Tagen)	204 (144, 432)	188 (131, 429)	204 (162, 436)	p=0.266

**Tabelle 1: Merkmale von SARS-CoV-2-infizierten Mitarbeitern des Gesundheitswesens (HCWs)**

Die SARS-CoV-2-Infektion wurde durch einen PCR-Test bestätigt. Kontinuierliche Variablen werden als Mediane (Interquartilsabstand) oder Zahlen angegeben. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat berechnet. COPD / chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Daten zu Asthma einer Person ohne arterielle Hypertonie fehlte. Der Vergleich zwischen der Gruppe mit Hypertonie und der Gruppe ohne Hypertonie wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Männer machten 34,1% der infizierten Kohorte aus (30 Männer, 58 Frauen). Die zugrunde liegenden Vorerkrankungen waren Diabetes in 8 Fällen (9,1%), Bluthochdruck in 25 Fällen (28,4%), COPD in 2 Fällen (2,3%), Asthma in 9 Fällen (11,5%).

Alter und BMI dieser Kohorte mit einem insgesamt mittleren Gesamalter von 46 Jahren, einem mittleren BMI von 24,8kg/m<sup>2</sup> unterschied sich in der ohne Hypertonie-zur Hypertoniegruppe. Die infizierte Kohorte mit Hypertonie mit einem mittleren Gesamalter von 60Jahren und einen BMI von 27,5kg/m<sup>2</sup> war etwas höher. Zudem bestanden bei bestehender arteriellen Hypertonie etwas mehr Komorbiditäten.

Die Blutentnahme erfolgte im Median 6,8 (4,8; 14,4) Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion, die durch eine validierte PCR nachgewiesen war. Die zelluläre (T-Zell-Reaktion auf SARS-CoV-2) und die humorale Reaktion (sowohl S1-IgG- als auch SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper) waren in der infizierten Gruppe mit arterielle Hypertonie gegenüber der infizierten Gruppe ohne arterielle Hypertonie signifikant höher.

Grundlegende klinischen Merkmale sowie die humorale und zelluläre Immunantwort gegen SARS-CoV2-geimpfter Probanden mit oder ohne arterielle Hypertonie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Parameter	Geimpfte HCWs (n=71)	Geimpfte HCWs mit Hypertonie (n=15)	Geimpfte HCWs ohne Hypertonie (n=60)	p Wert
Alter (Jahre)	44.0 (32.0, 55.0)	57.0 (54.0, 65.0)	37.0 (31.3, 50.5)	p<0.0001
Geschlecht (M/W)	21/50	2/13	21/39	p=0.123
BMI	24.9 (22.3, 28.0)	28.4 (25.0, 31.2)	23.7 (21.6, 26.9)	p=0.001
Diabetes (ja/nein)	4/67	4/11	0/60	p<0.0001
Arterielle Hypertonie (ja/nein)	15/56	15/0	0/60	-
COPD (ja/nein)	0/71	0/15	0/60	p=1.000
Asthma (ja/nein)	8/63	3/12	6/54	p=0.232
Raucher (ja/nein)	15/56	4/11	13/47	p=0.557
SARS-CoV-2 IgG-Antikörper (S1) (BAU/ml)	768.0 (218.3, 768.0)	233.0 (120.0, 768.0)	768.0 (290.0, 768.0)	p=0.006
SARS-Surrogate-Neutralizationstest (%)	93.5 (71.0, 97.0)	79.0 (60.0, 96.0)	95.0 (78.0, 97.0)	p=0.048
T Zell Antwort auf SARS-CoV-2-Spike-N-Term (SI)	5.6 (3.4, 8.9)	4.2 (2.1, 5.8)	6.0 (3.9, 9.8)	p=0.088
T Zell Antwort auf SARS-CoV-2-Spike-C-Term (SI)	4.4 (2.6, 6.7)	4.4 (2.2, 7.9)	4.5 (2.8, 6.7)	p=0.464
Zeit zw. Impfung bis Blutentnahme (Tage)	71 (54, 77)	71 (62, 99)	70 (53, 77)	p=0.747

**Tabelle 2: Merkmale von SARS-CoV-2-geimpften Mitarbeitern des Gesundheitswesens (HCWs)**

Keine SARS-CoV-2-Infektionen wurden durch regelmäßige Kontroll PCR-Tests bestätigt. Kontinuierliche Variablen werden als Mediane (Interquartilsabstand) oder Zahlen angegeben. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat berechnet. COPD / chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Der Vergleich zwischen der Gruppe mit Hypertonie und der Gruppe ohne Hypertonie wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Von den 71 Probanden waren 21 Männer (29,6%) und 50 Frauen. Diabetes trat in 4 Fällen (5,6%), Bluthochdruck in 15 Fällen (21,1%), Asthma in 8 Fällen (11,3%) auf. Wie in der infizierten Kohorte mit arterieller Hypertonie lag die geimpfte Gruppe mit arterieller Hypertonie mit einem mittlere Gesamalter von 57Jahren und der BMI von

28,4kg/m<sup>2</sup> ebenso etwas höher im Vergleich zur geimpften Gruppe ohne arterielle Hypertonie.

Blut wurde in dieser geimpften Kohorte im Median 71 Tage nach der Impfung entnommen.

Daten zu Symptomen und der Dauer zwischen Infektion und Blutentnahme bei SARS-CoV-2-infizierten medizinischen Fachkräften stellt Tabelle 3 zusammen und deutet darauf hin, dass infizierte hypertensive medizinische Fachkräfte häufiger ins Krankenhaus eingeliefert werden mussten, im Vergleich zu infizierten medizinische Fachkräfte ohne arterielle Hypertonie. Zudem entwickelten infizierte HCWs mit arterieller Hypertonie mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine Anosmie und Myalgie.

Parameter	Probanden mit Hypertonie (n=25)	Probanden ohne Hypertonie (n=63)	p Wert
Symptome (ja/nein)	25/0	57/5	0.316
Anosmia (ja/nein)	8/17	36/26	0.034
Kopfschmerz (ja/nein)	8/17	22/40	0.757
Fieber (ja/nein)	12/13	25/37	0.512
Dyspnoe (ja/nein)	7/18	8/54	0.092
Muskelschmerz (ja/nein)	1/24	15/47	0.032
Stationär (ja/nein)	9/16	3/59	0.0005
Zeit von der Infektion bis zur Blutentnahme (Tagen)	236.7±146.3	272.1±146.9	0.266

**Tabelle 3: Vergleich der Ausgangssymptome und die Dauer der Blutentnahme zwischen SARS-CoV-2-infizierten Probanden mit und ohne Bluthochdruck**

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± SD angegeben. Daten zu den klinischen Symptomen eines Probanden ohne Bluthochdruck fehlten. Vergleiche wurden mit dem  $\chi^2$ -Test bewertet.

Spearman's Korrelationen zwischen humoralen und zellulären Reaktionsparametern sind in Tabelle 4 dargestellt. Eine hochsignifikante Korrelation bestand zwischen SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (S1) (BAU/ml) und dem SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest (%) ( $\rho=0,887$ ) sowie zwischen T-Zell-Antworten auf SARS-CoV-2 Spike-N-Term LTT (SI) und Spike-C-Term LTT (SI) ( $\rho=0,828$ ). Darüber hinaus zeigten sowohl der SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (SI) als auch der SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest (%) eine moderate, aber signifikante Korrelation mit entweder SARS-CoV-2 Spike-N-Term LTT (SI) für den Antikörper ( $\rho=0,455$ ) und für den Neutralisationstest ( $\rho=0,451$ ) oder Spike-C-Term LTT (SI) für den Antikörper ( $\rho=0,37$ ) und für den Neutralisationstest ( $\rho=0,363$ ).

Korrelationsanalyse		SARS-CoV-2 IgG-Ak (S1) (BAU/ml)	SARS surrogate neutralization test (%)	Spike-N-Term LTT (SI)	Spike-C-Term LTT (SI)
SARS-CoV-2 IgG-Ak (S1) (BAU/ml)	Korrelationskoeffizient rho	-	0.887	0.455	0.370
	Sig. (2-seitig)		<0.0001	<0.0001	<0.0001
SARS-Surrogate-Neutralisationstest (%)	Korrelationskoeffizient rho	0.887	-	0.451	0.363
	Sig. (2-seitig)	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Spike-N-Term LTT (SI)	Korrelationskoeffizient rho	0.455	0.451	-	0.828
	Sig. (2-seitig)	<0.0001	<0.0001		<0.0001
Spike-C-Term LTT (SI)	Korrelationskoeffizient rho	0.370	0.363	0.828	-
	Sig. (2-seitig)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

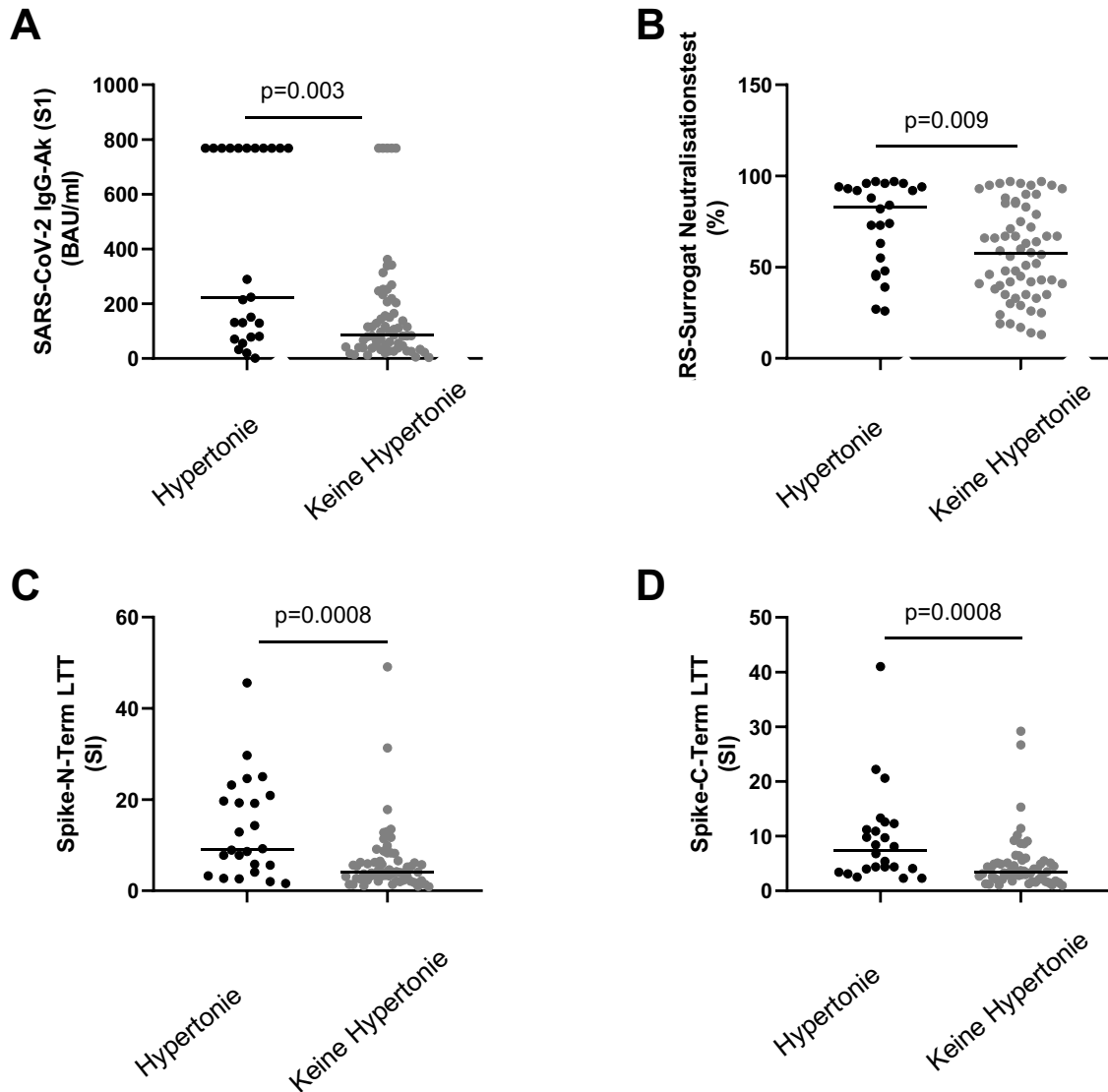
**Tabelle 4: Bivariate Assoziationen zwischen humoralen und zellulären Reaktionsparametern**

Die Spearman-Rangkorrelationsanalyse wurde verwendet, um die Korrelationen zwischen humoralen und zellulären Reaktionsparametern zu bestimmen. Sig. entspricht der Signifikanz. Ak bedeutet Antikörper.

### 3.2 Humorale und zelluläre Immunantwort auf SARS-CoV-2

Die humorale Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion bei HCWs wurde durch die Messung von SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (S1) und dem SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest analysiert. Beide Tests zeigten durchweg eine deutlich verstärkte Aktivierung des humoralen Immunsystems bei infizierten HCWs mit arterieller Hypertonie, im Vergleich zu infizierten HCWs ohne arterielle Hypertonie. (Tabelle 1 und Abbildung 5).



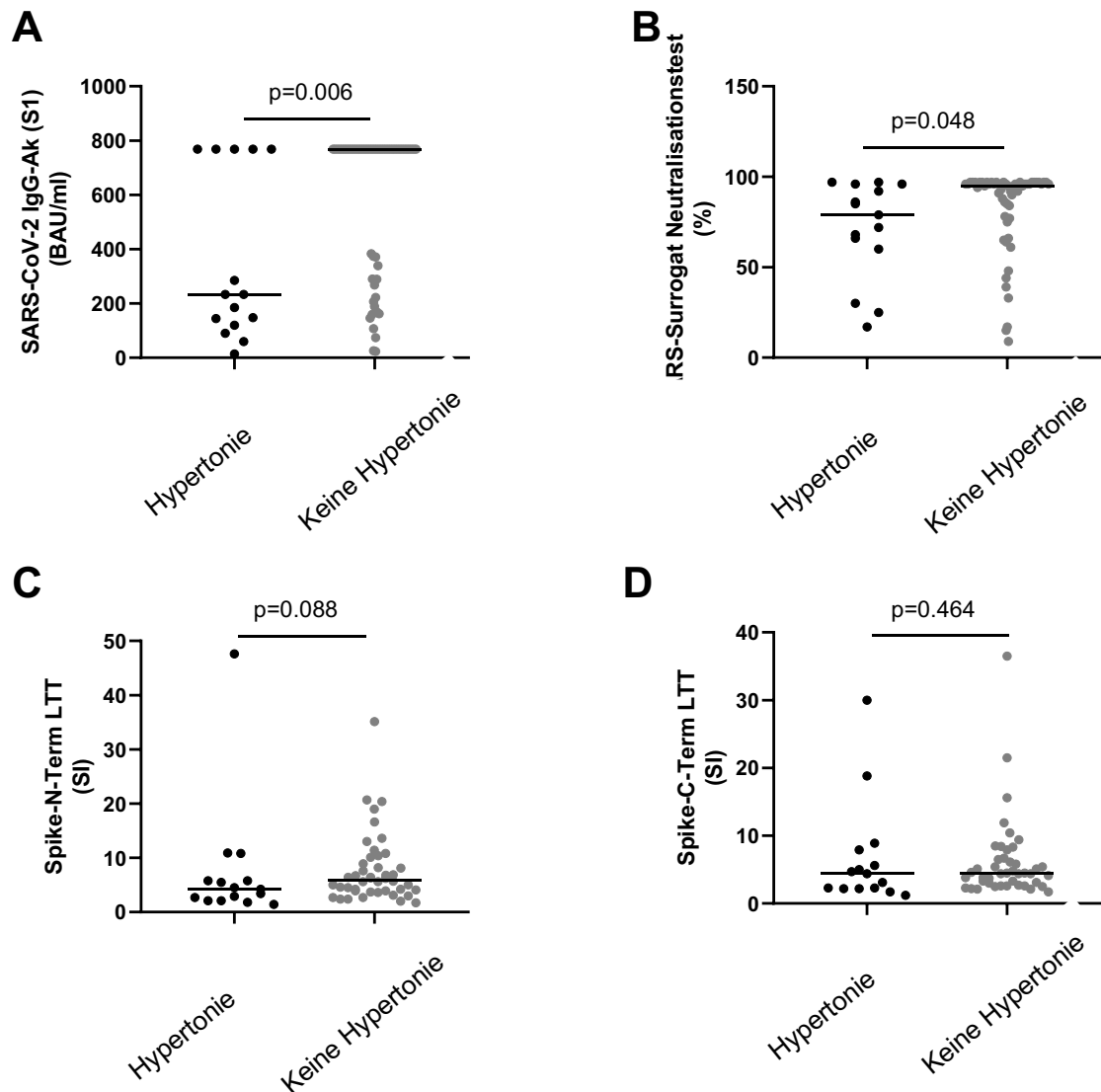


**Abbildung 5: Aktivierung des humoralen und zellulären Immunsystems bei infizierten HCWs mit und ohne arterielle Hypertonie**

(A) SARS-CoV-2-IgG-Ak (S1) (BAU/ml) bei infizierten Gesundheitspersonal (HCWs) mit und ohne Bluthochdruck. (B) SARS-Surrogat-Neutralisationstest (%) bei infizierten HCWs mit und ohne Bluthochdruck. (C) Spike-N-Term LTT (SI) bei infizierten HCWs mit und ohne Bluthochdruck. (D) Spike-C-Term LTT (SI) bei infizierten HCWs mit und ohne Bluthochdruck. Die Linien zeigen das Median. Der Vergleich wurde durch den Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die zelluläre Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion bei den HCWs wurde mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT) analysiert, bei dem entweder Peptide vom N- oder C-Terminus des Spike-Proteins zu den gereinigten Lymphozyten des Patienten hinzugefügt wurden. Diese Analyse zeigte ebenfalls eine signifikant verstärkte Aktivierung des spezifischen zellulären Immunsystems bei infizierten HCWs mit arterieller Hypertonie (Tabelle 1 und Abbildung 5).

Die Analyse des humoralen und zellulären Immunsystems bei vollständig geimpftem Gesundheitspersonal zeigte eine erhöhte humorale Reaktion auf SARS-CoV-2, sowohl SARS-CoV-2-IgG-Antikörper (S1) als auch SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest bei geimpften HCWs ohne arterieller Hypertonie im Vergleich zu den Geimpften mit arterieller Hypertonie, während die zelluläre Antwort, beide LTTs, keine Unterschiede zwischen geimpft hypertensiven und normotensiven HCWs zeigten (Tabelle 2 und Abbildung 6).



**Abbildung 6: Aktivierung des humoralen und zelluläre Immunsystems bei geimpften HCWs mit und ohne arterielle Hypertonie**

(A) SARS-CoV-2-IgG-Ak (S1) (BAU/ml) bei geimpften Gesundheitsfachkräften (HCWs) mit und ohne Bluthochdruck. (B) SARS-Surrogat-Neutralisationstest (%) bei geimpften HCWs mit und ohne Bluthochdruck. (C) Spike-N-Term LTT (SI) bei geimpften HCWs mit und ohne Bluthochdruck. (D) Spike-C-Term LTT (SI) bei geimpften HCWs mit und ohne Bluthochdruck. Linien zeigen Median. Der Vergleich wurde durch den Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

### 3.3 Multivariate Regressionsanalyse

Die humorale und zelluläre Immunantwort war bei infizierten HCWs mit arterieller Hypertonie gegenüber infizierten HCWs ohne Bluthochdruck signifikant höher (Abbildung 5). Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass ausschließlich der Parameter Bluthochdruck unabhängig mit allen humoralen und zellulären Reaktionen auf eine SARS-CoV-2-Infektion assoziiert war (Tabelle 5). Der SARS-CoV-2-IgG-Ak (S1) und der SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest waren bei geimpften HCWs ohne arterielle Hypertonie im Vergleich zu geimpften Gesundheitspersonal mit arterieller Hypertonie signifikant höher (Abbildung 6). In der multivariaten Regressionsanalyse war Bluthochdruck jedoch nicht signifikant mit irgendeinem der humoralen und zellulären Reaktionsparameter bei geimpftem Gesundheitspersonal assoziiert (Tabelle 6).

Zelluläre und humorale Reaktionsparameter	B	Bias	Std.fehler	Sig.	BCa 95% Konfidenzintervall	
					Untere	Obere Grenze
SARS-CoV-2 IgG-Ak (S1) (BAU/ml) <sup>a</sup>	238.119	-5.462	80.72	0.013	91.835	376.501
SARS-Surrogat-Neutralisationstest (%) <sup>b</sup>	16.544	-.891	6.747	0.020	4.892	26.704
Spike-N-Term LTT (SI) <sup>c</sup>	6.599	0.062	3.153	0.078	0.325	12.943
Spike-C-Term LTT (SI) <sup>d</sup>	4.792	0.058	2.456	0.066	0.045	9.805

**Tabelle 5: Multivariate lineare Regressionsberechnung der Hypertonie mit Parametern der humoralen und zellulären Reaktion als abhängige Variablen bei infizierten HCWs**

Die multiplen Regressionsmodelle wurden mit humoralen und zellulären Reaktionsparametern als jeweils eine abhängige Variable durchgeführt, d. h.

SARS-CoV-2-IgG-Ak (S1) (BAU/ml) in Modell a und R<sup>2</sup> des Modells ist 0,255;

SARS-Surrogat-Neutralisationstest (%) in Modell b und R<sup>2</sup> des Modells ist 0,194;

Spike-N-Term LTT (SI) in Modell c und R<sup>2</sup> des Modells ist 0,304;

Spike-C-Term LTT (SI) in Modell d und R<sup>2</sup> des Modells ist 0,260.

Wir beziehen Störfaktoren wie Alter (Jahre), Geschlecht (M/W), BMI (Body-Mass-Index, berechnet als Gewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Metern zum Quadrat), Diabetes (ja/nein), Bluthochdruck (ja/nein), chronisch obstruktive Lungenerkrankung / COPD (ja/nein), Asthma (ja/nein), Rauchen (ja/nein), Zeit von der Ansteckung bis zur Blutentnahme (Tage) in die Modelle mit ein.

Std.fehler steht für Standardfehler.

Zelluläre und humorale Reaktionsparameter	B	Bias	Std.fehler	Sig.	BCa 95% Konfidenzintervall	
					Untere	Obere Grenze
SARS-CoV-2 IgG-Ak (S1) (BAU/ml) <sup>a</sup>	-55.970	1.539	123.554	0.703	-307.785	191.153
SARS-Surrogat-Neutralizationstest (%) <sup>b</sup>	6.722	0.292	9.690	0.533	-11.061	25.611
Spike-N-Term LTT (SI) <sup>c</sup>	1.1099	0.142	3.742	0.838	-6.060	8.434
Spike-C-Term LTT (SI) <sup>d</sup>	1.264	0.013	2.890	0.727	-4.129	6.811

**Tabelle 6: Multivariate lineare Regressionsberechnung der Hypertonie mit Parametern der humoralen und zellulären Reaktion als abhängige Variablen bei geimpften HCWs**

Die multiplen Regressionsmodelle wurden mit humoralen und zellulären Reaktionsparametern als jeweils eine abhängige Variable durchgeführt, d. h.

SARS-CoV-2-IgG-Ak (S1) (BAU/ml) in Modell a und  $R^2$  des Modells ist 0,285;

SARS-Surrogat-Neutralisationstest (%) in Modell b und  $R^2$  des Modells ist 0,227;

Spike-N-Term LTT (SI) in Modell c und  $R^2$  des Modells ist 0,114;

Spike-C-Term LTT (SI) in Modell d und  $R^2$  des Modells ist 0,135.

Wir beziehen Störfaktoren wie Alter (Jahre), Geschlecht (M/W), BMI (Body-Mass-Index, berechnet als Gewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Metern zum Quadrat), Diabetes (ja/nein), Bluthochdruck (ja/nein), chronisch obstruktive Lungenerkrankung / COPD (ja/nein), Asthma (ja/nein), Rauchen (ja/nein), Zeit von der Impfung bis zur Blutentnahme (Tage) und die Art der Impfungen in die Modelle mit ein. Std.fehler steht für Standardfehler.

## 4 DISKUSSION

Eine verlässliche Feststellung, ob eine vergleichbare Immunität bei Geimpften und bei Personen nach COVID-Infektion vorliegt, ob es Unterschiede zwischen verschiedenen Impfstoffen gibt oder ob gegebenenfalls auch nach COVID-Infektion eine Impfung erfolgen sollte, ist für Genesene und Impfkandidaten von großer Bedeutung.

Ziel der Studie war es, Faktoren zu charakterisieren, die die langfristige humorale und zelluläre Reaktion des Immunsystems nach einer SARS-CoV-2-Infektion in einer genau definierten Population von Gesundheitspersonal aus einem Krankenhaus mit einem SARS-CoV-2-Ausbruch zu bestimmen. Berücksichtigt wurden Faktoren wie Alter, BMI, Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, COPD, Asthma und die Zeit von der Ansteckung oder Impfung bis zur Blutentnahme. Die Untersuchung der Teilnehmenden im Median von 6,8 Monaten nach der Infektion zeigte, dass sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion maßgeblich durch einen vorbestehenden Bluthochdruck bestimmt wurden. Bei Personen mit arterieller Hypertonie waren sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort nach der Infektion signifikant verstärkt. Der Bluthochdruck-Effekt war unabhängig von Faktoren wie Alter, BMI, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, COPD, Asthma und Zeit nach der Infektion.

Mit anderen Worten, hat diese Studie deutlich gezeigt, dass die langfristige Reaktion des Immunsystems auf eine SARS-CoV-2-Infektion signifikant durch die Erkrankung arterielle Hypertonie beeinflusst wird. Interessanterweise wurde dieser Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Immunantwort bei geimpften Gesundheitspersonal (HCWs) nicht gefunden, dies stimmt mit einer früheren Studie überein. Diese berichtete, dass BMI und Bluthochdruck nicht mit unterschiedlichen Immunantworten bei geimpften HCWs assoziiert sind (Pellini et al., 2021).

Bisher wurde nur die entgegengesetzte wissenschaftliche Frage gut untersucht, nämlich die Rolle des Immunsystems und sein Einfluss auf die Blutdruckregulation. In den vergangenen Jahren wurde die Beteiligung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems an der Pathogenese der Hypertonie nachgewiesen (Trott and Harrison, 2014).

Das Konzept, dass das Immunsystem Auswirkungen auf den Blutdruck hat, wurde vor mehr als 50 Jahren von Grollman et al. (Okuda and Grollman, 1967; White and Grollman, 1964) postuliert. Grollman et al. zeigten, dass die Immunsuppression den Bluthochdruck in einem Niereninfarktmodell dämpfte und dass die Übertragung von Lymphozyten auf Ratten mit Niereninfarkt ohne Bluthochdruck, Bluthochdruck bei diesen Tieren induziert. Später wurde gezeigt, dass Mäuse, denen adaptive Immunzellen fehlen, einschließlich rekombinaseaktivierender Gen-defizienter Mäuse und Ratten, und Mäuse mit schwerer kombinierter Immunschwäche, abgestumpfte Blutdruckreaktionen auf klassische Stimuli haben. Stimuli, die Bluthochdruck verursachen, waren Angiotensin II, hohe Salzkonzentration und Noradrenalin. (Rodriguez-Iturbe et al., 2017; Trott and Harrison, 2014).

Für die SARS-CoV-2-Infektionen wurde gezeigt, dass arterielle Hypertonie ein wesentlicher Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist (Chu et al., 2021; de Almeida-Pititto et al., 2020; Pranata et al., 2020; Schiffrin et al., 2020).

Eine Studie von Trump et al. (Trump et al., 2021), die klinische Daten und Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten von Atemwegsproben in-vitro-Experimenten verwendete,

lieferte gute Beweise dafür, dass Bluthochdruck die Virusclearance verzögert und die Inflammation der Atemwege bei Patienten\*innen mit SARS-CoV-2-Infektion verschlimmert. Die Autoren schlugen vor, dass dies zumindest teilweise erklären könnte, warum Bluthochdruck ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis von COVID-19-Erkrankten ist. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Die medizinischen Fachkräfte mit SARS-CoV-2-Infektion und arterieller Hypertonie wurden ebenfalls häufiger ins Krankenhaus eingeliefert, als die ohne Bluthochdruck. Die durch Bluthochdruck verursachte verzögerte SARS-CoV-2-Clearance und die verstärkte Atemwegs-Inflammation können ebenfalls unsere Ergebnisse erklären, dass arterielle Hypertonie der einzige signifikante klinische Risikofaktor ist, der mit einer verbesserten langfristigen humoralen und zellulären Reaktion des Immunsystems auf eine SARS-CoV-2-Infektion verbunden ist.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die verstärkte langfristige Stimulation der humoralen und zellulären Immunantwort ein spezifische Merkmal für die SARS-CoV-2-Infektion der Atemwege bei Bluthochdruckpatienten\*innen ist, da sie nach SARS-CoV-2-Impfung nicht beobachtet wurde (Abbildungen 5 und 6, Tabellen 5 und 6).

Die Bluthochdruck-spezifischen Veränderungen des lokalen Immunsystems in den Atemwegen scheinen eine Voraussetzung für die verstärkte humorale und zelluläre Immunantwort zu sein. Findet der Kontakt viraler Antigene (Spike-Protein bei Impfung) mit dem menschlichen Körper nicht im Atemwegssystem statt, scheint die Antwort des Immunsystems weniger ausgeprägt zu sein. Diese Hypothese passt zu den Beobachtungen bei den geimpften HCWs (Tabelle 2 und 6 und Abb. 6). Nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff wird das Immunsystem stimuliert durch das exprimierte Spike-Protein auf den Muskeln, in die der Impfstoff injiziert wurde, und den danach zirkulierenden Spike im Blut.

Die von Trump et al. (Trump et al., 2021) und Landmesser et al. (Landmesser et al., 2021) beschriebenen hypertoniespezifischen Atemwegsveränderungen bei der Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion, wie die verzögerte Virusclearance und die verschlimmerte Atemwegs-Inflammation bei Bluthochdruckpatienten\*innen, sind offensichtlich weniger wichtig, wenn das Antigen (Spike-Protein) im Blut zirkuliert oder auf Muskelzellen exprimiert wird, wo der Impfstoff ursprünglich injiziert wurde. Natürlich kann eine mögliche pathophysiologische Rolle anderer viraler Komponenten wie N-Protein oder M-Protein nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist zu beachten, dass die langfristige humorale und zelluläre Antwort unabhängig von den Symptomen nach der Infektion ist.

Es wird vermutet, dass eine veränderte Expression von Genen in Immun- und Epithelzellen, die typischerweise bei Bluthochdruckpatienten\*innen beobachtet wird, für die verstärkte Immunantwort bei SARS-CoV-2-positiven COVID-19-Erkrankten mit Bluthochdruck verantwortlich ist (Landmesser et al., 2021). Stimmt diese Vermutung, ist es interessant zu sehen, ob die Behandlung von hypertensiven SARS-CoV-2-infizierten Patienten\*innen mit Dexamethason, zu einer verringerten langfristigen humoralen und zellulären Reaktion führt. Studien zu Folge reduziert Dexamethason nachweislich die verstärkte Inflammation der Atemwege bei Erkrankten mit SARS-CoV-2-Infektion und verbessert somit das Ergebnis bei kompliziertem COVID-19-Verlauf (Group et al., 2021).

Es ist eine offensichtliche Stärke dieser Studie, dass wir eine gut kontrollierte Studienpopulation analysieren konnten, die zweimal wöchentlich Nasen-Mund-Abstriche für einen SARS-CoV-2-PCR-Test erhielt und nicht geimpft wurde. Dadurch

ist sichergestellt, dass wir den Infektionszeitpunkt genau kennen (PCR-Positivität bei systematischer Beobachtung über 14 Monate). Angesichts der heutzutage guten Verfügbarkeit von Impfstoffen sind solche gut kontrollierten Kohorten nur sehr schwer zu etablieren.

Auf der anderen Seite gibt es auch Einschränkungen. Beispielsweise handelt es sich um eine Single-Center-Studie mit einer Bevölkerung mittleren Alters. Da das Alter ein wesentlicher Risikofaktor für ein schlechtes Ergebnis und eine schlechte Immunantwort von COVID-19 ist, wären Langzeitreaktionen bei älteren SARS-CoV-2-infizierten Bluthochdruckpatienten\*innen von Interesse. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die infizierte Kohorte mit arterieller Hypertonie im Durchschnitt etwas älter ist, als die infizierte Kohorte ohne Hypertonie. Darüber hinaus fehlen bei den Teilnehmenden aus der Gruppe der infizierten HCWs die Viruslast und einige Behandlungsdaten bezüglich Bluthochdruck.

Es ist anzumerken, dass Bluthochdruck die Inflammation der Atemwege bei Patienten\*innen mit COVID-19 verschlimmert und dass die Behandlung mit ACE-Hemmern die Inflammation der Atemwege lindern könnte (Trump et al., 2021). Es wurde vermutet, dass die Inflammation der Atemwege eine wichtige pathophysiologische Rolle für die Schwere der COVID-19-Erkrankung und damit für die Mortalität spielt. Dies könnte zumindest teilweise die klinisch vorteilhaften Auswirkungen der ACEi/ ARB-Behandlung von hospitalisierten COVID-19-Erkrankten auf die Mortalität erklären (Angeli et al., 2022; Baral et al., 2021; Chu *et al.*, 2021; Genet et al., 2020; Smith et al., 2022).

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ende 2019 wurde ein neues Coronavirus als SARS-CoV-2 identifiziert und löste eine weltweite Pandemie aus.

Erkenntnisse über die humorale und zelluläre Immunantwort sowie Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf sollten in dieser Studie dargestellt werden.

In dieser Single-Center-Studie, wo Beschäftigte im Gesundheitswesen (HCWs) des Ernst-von-Bergmann-Klinikums, Potsdam nach einem Ausbruch von SARS-CoV-2-Infektionen regelmäßig mittels PCR Test gescreent wurden, konnten infizierte HCWs ohne bisherige Impfung (Genesene), von geimpftem Personal ohne bisherige Infektion gut unterschieden werden.

Fast sieben Monate nach dem Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion wurde diesen HCWs Blut entnommen, um die humorale (S1-IgG- und SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper) und zelluläre Immunreaktion (T-Zell-Reaktionen auf SARS-CoV-2 mit Lymphozytentransformationstest) zu analysieren.

Der geimpften Kohorte wurde im Median 71 Tage nach einer vollständigen Impfung, zwei Dosen eines von der Europäischen Kommission zugelassenen Impfstoffes, Blut entnommen.

Um klinische Faktoren zu identifizieren, die die Immunantwort bestimmen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Alter, BMI, Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, COPD, Asthma und Zeit zwischen PCR-Positivität oder Impfung und Blutentnahme als Störfaktoren durchgeführt.

Es zeigte sich, dass vor allem eine SARS-CoV-2-Infektion bei Probanden mit arterieller Hypertonie, selbst mit leichten oder keinen Symptomen, zu einer langanhaltenden Stimulierung des humoralen und zellulären Immunsystems führt.

Gesundheitspersonal mit bekannter arterieller Hypertonie mussten als Folge der SARS-CoV-2-Infektion häufiger ins Krankenhaus, als infizierte HCWs ohne arterielle Hypertonie. Zudem entwickelten die Hypertoniker\*innen seltener eine Anosmie und Myalgie. Die langfristige humorale und zelluläre Immunantwort war bei hypertensiv gegenüber normotensiv infizierten HCWs signifikant verstärkt. Wahrscheinlich weil im Rahmen von Bluthochdruck die Virusclearance spezifisch verzögert und die Inflammation der Atemwege verstärkt wird.

Für andere Faktoren, wie Alter, BMI, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, COPD und Asthma konnte in der vorliegenden Arbeit kein Einfluss auf die humorale und zelluläre Immunantwort gezeigt werden.

Der SARS-CoV-2-S1-IgG-Test und der SARS-CoV-2-Surrogat-Neutralisationstest waren bei geimpften Nicht-Hypertonikern im Vergleich zu geimpften Gesundheitspersonal mit arterieller Hypertonie signifikant höher. In der multivariaten Regressionsanalyse war Bluthochdruck jedoch nicht signifikant mit einem der humoralen und zellulären Reaktionsparametern bei geimpften Gesundheitspersonal assoziiert.

Ein Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Immunantwort bei geimpftem Gesundheitspersonal (HCWs) wurde somit nicht gefunden.

Es ist anzunehmen, dass eine Voraussetzung für die verstärkte humorale und zelluläre Immunantwort der Kontakt im Atemwegssystem ist.



Zusammenfassend führte die SARS-CoV-2-Infektion zu einer signifikant verstärkten Stimulation des humoralen und zellulären Immunsystems bei HCWs mit arterieller Hypertonie, unabhängig von anderen Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion und auch der Schwere der Symptome.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Angeli, F., Verdecchia, P., Balestrino, A., Bruschi, C., Ceriana, P., Chiovato, L., Dalla Vecchia, L.A., Fanfulla, F., La Rovere, M.T., Perego, F., et al. (2022). Renin Angiotensin System Blockers and Risk of Mortality in Hypertensive Patients Hospitalized for COVID-19: An Italian Registry. *J Cardiovasc Dev Dis* 9. 10.3390/jcdd9010015.

Baral, R., Tsampasian, V., Debski, M., Moran, B., Garg, P., Clark, A., and Vassiliou, V.S. (2021). Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4, e213594. 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594.

Brand, I., Gilberg, L., Bruger, J., Gari, M., Wieser, A., Eser, T.M., Frese, J., Ahmed, M.I.M., Rubio-Acero, R., Guggenbuehl Noller, J.M., et al. (2021). Broad T Cell Targeting of Structural Proteins After SARS-CoV-2 Infection: High Throughput Assessment of T Cell Reactivity Using an Automated Interferon Gamma Release Assay. *Front Immunol* 12, 688436. 10.3389/fimmu.2021.688436.

Braun, J., Loyal, L., Frensch, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., Hippenstiel, S., Dingeldey, M., Kruse, B., Fauchere, F., et al. (2020). SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 587, 270-274. 10.1038/s41586-020-2598-9.

Bundesministerium (2023). Neuartiges Coronarvirus (Covid-19). <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Neuartiges-Coronavirus.html>.

Cassaniti, I., Percivalle, E., Bergami, F., Piralla, A., Comolli, G., Bruno, R., Vecchia, M., Sambo, M., Colaneri, M., Zuccaro, V., et al. (2021). SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay. *Clin Microbiol Infect* 27, 1029-1034. 10.1016/j.cmi.2021.03.010.

Channappanavar, R., Fett, C., Zhao, J., Meyerholz, D.K., and Perlman, S. (2014). Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 88, 11034-11044. 10.1128/JVI.01505-14.

Chu, C., Schonbrunn, A., Elitok, S., Kern, F., Schnatbaum, K., Wenschuh, H., Klemm, K., von Baehr, V., Kramer, B.K., and Hocher, B. (2022). T-cell proliferation assay for the detection of SARS-CoV-2-specific T-cells. *Clin Chim Acta* 532, 130-136. 10.1016/j.cca.2022.05.025.

Chu, C., Zeng, S., Hasan, A.A., Hocher, C.F., Kramer, B.K., and Hocher, B. (2021). Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 87, 2475-2492. 10.1111/bcp.14660.

- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536-544. 10.1038/s41564-020-0695-z.
- Cui, J., Li, F., and Shi, Z.L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181-192. 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Dalai, S.C., Dines, J.N., Snyder, T.M., Gittelman, R.M., Eerkes, T., Vaney, P., Howard, S., Akers, K., Skewis, L., Monteforte, A., et al. (2022). Clinical Validation of a Novel T-cell Receptor Sequencing Assay for Identification of Recent or Prior SARS-CoV-2 Infection. *Clin Infect Dis*. 10.1093/cid/ciac353.
- de Almeida-Pititto, B., Dualib, P.M., Zajdenverg, L., Dantas, J.R., de Souza, F.D., Rodacki, M., Bertoluci, M.C., and Brazilian Diabetes Society Study, G. (2020). Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 12, 75. 10.1186/s13098-020-00586-4.
- Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348, 1967-1976. 10.1056/NEJMoa030747.
- Fehr, A.R., and Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282, 1-23. 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
- Galipeau, Y., Greig, M., Liu, G., Driedger, M., and Langlois, M.A. (2020). Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol* 11, 610688. 10.3389/fimmu.2020.610688.
- Genet, B., Vidal, J.S., Cohen, A., Bouilly, C., Beunardeau, M., Marine Harle, L., Goncalves, A., Boudali, Y., Hernandorena, I., Bailly, H., et al. (2020). COVID-19 In-Hospital Mortality and Use of Renin-Angiotensin System Blockers in Geriatrics Patients. *J Am Med Dir Assoc* 21, 1539-1545. 10.1016/j.jamda.2020.09.004.
- Group, R.C., Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J.L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., et al. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 693-704. 10.1056/NEJMoa2021436.
- Hamid, S., Mir, M.Y., and Rohela, G.K. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect* 35, 100679. 10.1016/j.nmni.2020.100679.
- Heinz, F.X., and Stiasny, K. (2020). Profile of SARS-CoV-2. *Wien Klin Wochenschr* 132, 635-644. 10.1007/s00508-020-01763-1.
- Hochdruckliga, D. (4/2015). Bluthochdruck in Zahlen  
<https://www.hochdruckliga.de/presse/informationen/bluthochdruck-in-zahlen>.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280 e278. 10.1016/j.cell.2020.02.052.

Hu, D., Zhu, C., Ai, L., He, T., Wang, Y., Ye, F., Yang, L., Ding, C., Zhu, X., Lv, R., et al. (2018). Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg Microbes Infect* 7, 154. 10.1038/s41426-018-0155-5.

Huzly, D., Panning, M., Smely, F., Enders, M., Komp, J., and Steinmann, D. (2021). Validation and performance evaluation of a novel interferon- $\gamma$  release assay for the detection of SARS-CoV-2 specific T-cell response. medRxiv, 2021.2007.2017.21260316. 10.1101/2021.07.17.21260316.

IMD Labor Berlin (o.J.-a). LTT auf SARS-CoV-2-Peptide zum Nachweis der T-lymphozytären Immunantwort auf das neuartige Coronavirus. [https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user\\_upload/Diag\\_Info/337\\_LTT\\_auf\\_SARS-CoV-2-Peptide.pdf](https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/337_LTT_auf_SARS-CoV-2-Peptide.pdf).

IMD Labor Berlin (o.J.-b). Nachweis neutralisierender Antikörper auf SARS-Cov-2 mit dem Surrogat-Virus-Neutralisationstest. <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/300-399/342-nachweis-neutralisierender-antikoerper-auf-sars-cov-2-mit-dem-surrogat-virus-neutralisationstest>.

Jaganathan, S., Stieber, F., Rao, S.N., Nikolayevskyy, V., Manissero, D., Allen, N., Boyle, J., and Howard, J. (2021). Preliminary Evaluation of QuantiFERON SARS-CoV-2 and QIAreac Anti-SARS-CoV-2 Total Test in Recently Vaccinated Individuals. *Infect Dis Ther* 10, 2765-2776. 10.1007/s40121-021-00521-8.

Jung, M.K., and Shin, E.C. (2021). Phenotypes and Functions of SARS-CoV-2-Reactive T Cells. *Mol Cells* 44, 401-407. 10.14348/molcells.2021.0079.

Kruse, M., Dark, C., Aspden, M., Cochrane, D., Competiello, R., Peltz, M., Torres, L., Wrighton-Smith, P., and Dudek, M. (2021). Performance of the T-SPOT().COVID test for detecting SARS-CoV-2-responsive T cells. *Int J Infect Dis* 113, 155-161. 10.1016/j.ijid.2021.09.073.

Ksiazek, T.G., Erdman, D., Goldsmith, C.S., Zaki, S.R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J.A., Lim, W., et al. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348, 1953-1966. 10.1056/NEJMoa030781.

Landmesser, U., Lehmann, I., and Eils, R. (2021). Hyperinflammation as underlying mechanism predisposing patients with cardiovascular diseases for severe COVID-19. *Eur Heart J* 42, 1720-1721. 10.1093/eurheartj/ehab191.

Laue, M., Kauter, A., Hoffmann, T., Moller, L., Michel, J., and Nitsche, A. (2021). Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Sci Rep* 11, 3515. 10.1038/s41598-021-82852-7.

- Liang, X., Shi, L., Wang, Y., Xiao, W., Duan, G., Yang, H., and Wang, Y. (2020). The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates. *J Infect* 81, e44-e47. 10.1016/j.jinf.2020.06.060.
- Long, Q.X., Tang, X.J., Shi, Q.L., Li, Q., Deng, H.J., Yuan, J., Hu, J.L., Xu, W., Zhang, Y., Lv, F.J., et al. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 26, 1200-1204. 10.1038/s41591-020-0965-6.
- Loyal, L., Braun, J., Henze, L., Kruse, B., Dingeldey, M., Reimer, U., Kern, F., Schwarz, T., Mangold, M., Unger, C., et al. (2021). Cross-reactive CD4(+) T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. *Science* 374, eabh1823. 10.1126/science.abh1823.
- Made, V., Els-Heindl, S., and Beck-Sickinger, A.G. (2014). Automated solid-phase peptide synthesis to obtain therapeutic peptides. *Beilstein J Org Chem* 10, 1197-1212. 10.3762/bjoc.10.118.
- Mahajan, S., Kode, V., Bhojak, K., Karunakaran, C., Lee, K., Manoharan, M., Ramesh, A., Hv, S., Srivastava, A., Sathian, R., et al. (2021). Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *Sci Rep* 11, 13164. 10.1038/s41598-021-92521-4.
- Mallapaty, S. (2020). Will antibody tests for the coronavirus really change everything? *Nature* 580, 571-572. 10.1038/d41586-020-01115-z.
- Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G., and Corrao, G. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 382, 2431-2440. 10.1056/NEJMoa2006923.
- Martinez-Gallo, M., Esperalba, J., Pujol-Borrell, R., Sanda, V., Arrese-Munoz, I., Fernandez-Naval, C., Anton, A., Cardona, V., Labrador-Horrillo, M., Pumarola, T., and Hernandez-Gonzalez, M. (2022). Commercialized kits to assess T-cell responses against SARS-CoV-2 S peptides. A pilot study in health care workers. *Med Clin (Barc)* 159, 116-123. 10.1016/j.medcli.2021.09.013.
- Masters, P.S., and Perlman, S. (2013). Coronaviridae. In *Fields virology.*, Knipe, and Howley, eds. (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins), pp. 825-858.
- Murugesan, K., Jagannathan, P., Pham, T.D., Pandey, S., Bonilla, H.F., Jacobson, K., Parsonnet, J., Andrews, J.R., Weiskopf, D., Sette, A., et al. (2021). Interferon-gamma Release Assay for Accurate Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 T-Cell Response. *Clin Infect Dis* 73, e3130-e3132. 10.1093/cid/ciaa1537.
- Okba, N.M.A., Muller, M.A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C.H., Corman, V.M., Lamers, M.M., Sikkema, R.S., de Bruin, E., Chandler, F.D., et al. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in

Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis* 26, 1478-1488. 10.3201/eid2607.200841.

Okuda, T., and Grollman, A. (1967). Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med* 25, 257-264.

Pellini, R., Venuti, A., Pimpinelli, F., Abril, E., Blandino, G., Campo, F., Conti, L., De Virgilio, A., De Marco, F., Di Domenico, E.G., et al. (2021). Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine* 36, 100928. 10.1016/j.eclinm.2021.100928.

Petrone, L., Petruccioli, E., Vanini, V., Cuzzi, G., Najafi Fard, S., Alonzi, T., Castilletti, C., Palmieri, F., Gualano, G., Vittozzi, P., et al. (2021). A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 27, 286 e287-286 e213. 10.1016/j.cmi.2020.09.051.

Pranata, R., Lim, M.A., Huang, I., Raharjo, S.B., and Lukito, A.A. (2020). Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 21, 1470320320926899. 10.1177/1470320320926899.

Ravichandran, B., Grimm, D., Kruger, M., Kopp, S., Infanger, M., and Wehland, M. (2021). SARS-CoV-2 and hypertension. *Physiol Rep* 9, e14800. 10.14814/phy2.14800.

Read, J.M., Bridgen, J.R.E., Cummings, D.A.T., Ho, A., and Jewell, C.P. (2021). Novel coronavirus 2019-nCoV (COVID-19): early estimation of epidemiological parameters and epidemic size estimates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 376, 20200265. 10.1098/rstb.2020.0265.

Riou, C., Schafer, G., du Bruyn, E., Goliath, R.T., Stek, C., Mou, H., Hung, D., Wilkinson, K.A., and Wilkinson, R.J. (2022). Rapid, simplified whole blood-based multiparameter assay to quantify and phenotype SARS-CoV-2-specific T-cells. *Eur Respir J* 59. 10.1183/13993003.00285-2021.

Rodriguez-Iturbe, B., Pons, H., and Johnson, R.J. (2017). Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev* 97, 1127-1164. 10.1152/physrev.00031.2016.

Sachs, B., Fatangare, A., Sickmann, A., and Glassner, A. (2021). Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods* 493, 113036. 10.1016/j.jim.2021.113036.

Scheiblauer, H., Nubling, C.M., Wolf, T., Khodamoradi, Y., Bellinghausen, C., Sonntagbauer, M., Esser-Nobis, K., Filomena, A., Mahler, V., Maier, T.J., and Stephan, C. (2022). Antibody response to SARS-CoV-2 for more than one year - kinetics and persistence of detection are predominantly determined by avidity progression and test design. *J Clin Virol* 146, 105052. 10.1016/j.jcv.2021.105052.

Schiffrin, E.L., Flack, J.M., Ito, S., Muntner, P., and Webb, R.C. (2020). Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 33, 373-374. 10.1093/ajh/hpaa057.

- Sheridan, C. (2021). COVID-19 testing turns to T cells. *Nat Biotechnol* 39, 533-534. 10.1038/s41587-021-00920-9.
- Sigrist, C.J., Bridge, A., and Le Mercier, P. (2020). A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 177, 104759. 10.1016/j.antiviral.2020.104759.
- Smith, S.M., Desai, R.A., Walsh, M.G., Nilles, E.K., Shaw, K., Smith, M., Chamberlain, A.M., Derington, C.G., Bress, A.P., Chuang, C.H., et al. (2022). Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and COVID-19-related outcomes: A patient-level analysis of the PCORnet blood pressure control lab. *Am Heart J Plus* 13, 100112. 10.1016/j.ahjo.2022.100112.
- Stergiou, G.S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A., Mancia, G., Kreutz, R., European Society of Hypertension, C., et al. (2021). 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 39, 1293-1302. 10.1097/HJH.0000000000002843.
- Swadling, L., Diniz, M.O., Schmidt, N.M., Amin, O.E., Chandran, A., Shaw, E., Pade, C., Gibbons, J.M., Le Bert, N., Tan, A.T., et al. (2022). Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 601, 110-117. 10.1038/s41586-021-04186-8.
- Tan, A.T., Lim, J.M., Le Bert, N., Kunasegaran, K., Chia, A., Qui, M.D., Tan, N., Chia, W.N., de Alwis, R., Ying, D., et al. (2021). Rapid measurement of SARS-CoV-2 spike T cells in whole blood from vaccinated and naturally infected individuals. *J Clin Invest* 131. 10.1172/JCI152379.
- Tan, C.W., Chia, W.N., Qin, X., Liu, P., Chen, M.I., Tiu, C., Hu, Z., Chen, V.C., Young, B.E., Sia, W.R., et al. (2020). A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat Biotechnol* 38, 1073-1078. 10.1038/s41587-020-0631-z.
- Taylor, S.C., Hurst, B., Charlton, C.L., Bailey, A., Kanji, J.N., McCarthy, M.K., Morrison, T.E., Huey, L., Annen, K., DomBourian, M.G., and Knight, V. (2021). A New SARS-CoV-2 Dual-Purpose Serology Test: Highly Accurate Infection Tracing and Neutralizing Antibody Response Detection. *J Clin Microbiol* 59. 10.1128/JCM.02438-20.
- Trott, D.W., and Harrison, D.G. (2014). The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ* 38, 20-24. 10.1152/advan.00063.2013.
- Trump, S., Lukassen, S., Anker, M.S., Chua, R.L., Liebig, J., Thurmann, L., Corman, V.M., Binder, M., Loske, J., Klasa, C., et al. (2021). Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol* 39, 705-716. 10.1038/s41587-020-00796-1.

- VanBlargan, L.A., Goo, L., and Pierson, T.C. (2016). Deconstructing the Antiviral Neutralizing-Antibody Response: Implications for Vaccine Development and Immunity. *Microbiol Mol Biol Rev* 80, 989-1010. 10.1128/MMBR.00024-15.
- von Rhein, C., Scholz, T., Henss, L., Kronstein-Wiedemann, R., Schwarz, T., Rodionov, R.N., Corman, V.M., Tonn, T., and Schnierle, B.S. (2021). Comparison of potency assays to assess SARS-CoV-2 neutralizing antibody capacity in COVID-19 convalescent plasma. *J Virol Methods* 288, 114031. 10.1016/j.jviromet.2020.114031.
- Weiss, S.R., and Leibowitz, J.L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 81, 85-164. 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
- White, F.N., and Grollman, A. (1964). Autoimmune Factors Associated with Infarction of the Kidney. *Nephron* 1, 93-102. 10.1159/000179322.
- Winkler, E.S., Gilchuk, P., Yu, J., Bailey, A.L., Chen, R.E., Chong, Z., Zost, S.J., Jang, H., Huang, Y., Allen, J.D., et al. (2021). Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. *Cell* 184, 1804-1820 e1816. 10.1016/j.cell.2021.02.026.
- World Health Organization (2020). WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Song, Z.G., Hu, Y., Tao, Z.W., Tian, J.H., Pei, Y.Y., et al. (2020). Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 580, E7. 10.1038/s41586-020-2202-3.
- Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., and Fouchier, R.A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367, 1814-1820. 10.1056/NEJMoa1211721.
- Zelba, H., Worbs, D., Harter, J., Pieper, N., Kyzirakos-Feger, C., Kayser, S., Seibold, M., Bartsch, O., Koding, J., and Biskup, S. (2021). A Highly Specific Assay for the Detection of SARS-CoV-2-Reactive CD4(+) and CD8(+) T Cells in COVID-19 Patients. *J Immunol* 206, 580-587. 10.4049/jimmunol.2000811.
- Zhong, N.S., Zheng, B.J., Li, Y.M., Poon, Xie, Z.H., Chan, K.H., Li, P.H., Tan, S.Y., Chang, Q., Xie, J.P., et al. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 362, 1353-1358. 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733. 10.1056/NEJMoa2001017.
- Zuo, J., Dowell, A.C., Pearce, H., Verma, K., Long, H.M., Begum, J., Aiano, F., Amin-Chowdhury, Z., Hoschler, K., Brooks, T., et al. (2021). Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol* 22, 620-626. 10.1038/s41590-021-00902-8.



## 7 TABELLARISCHER ANHANG

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SARS-CoV-2 .....	4
Abbildung 2: Darstellung der T-Zell-Aktivierung durch Peptide .....	9
Abbildung 3: Beispielbefund für einen positiven LTT auf SARS-CoV-2 Spike Protein nach vollzogener Impfung .....	10
Abbildung 4: Testprinzip des Surrogat-Virus-Neutralisationstests .....	12
Abbildung 5: Aktivierung des humoralen und zellulären Immunsystems bei infizierten HCWs mit und ohne arterielle Hypertonie .....	20
Abbildung 6: Aktivierung des humoralen und zelluläre Immunsystems bei geimpften HCWs mit und ohne arterielle Hypertonie .....	21

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale von SARS-CoV-2-infizierten Mitarbeitern des Gesundheitswesens (HCWs) .....	15
Tabelle 2: Merkmale von SARS-CoV-2-geimpften Mitarbeitern des Gesundheitswesens (HCWs) .....	17
Tabelle 3: Vergleich der Ausgangssymptome und die Dauer der Blutentnahme zwischen SARS-CoV-2-infizierten Probanden mit und ohne Bluthochdruck .....	18
Tabelle 4: Bivariate Assoziationen zwischen humoralen und zellulären Reaktionsparametern .....	19
Tabelle 5: Multivariate lineare Regressionsberechnung der Hypertonie mit Parametern der humoralen und zellulären Reaktion als abhängige Variablen bei infizierten HCWs .....	22
Tabelle 6: Multivariate lineare Regressionsberechnung der Hypertonie mit Parametern der humoralen und zellulären Reaktion als abhängige Variablen bei geimpften HCWs .....	23

### 7.3 Fragebogen



Fachärzte für  
Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie, Virologie  
und Infektionsepidemiologie,  
Transfusionsmedizin

Vergleich der T-Lymphozyten und B-Lymphozyten vermittelten Immunantwort bei SARS-CoVid-2-Geimpften und Patienten nach durchgemachter COVID-19 Erkrankung unter Berücksichtigung der SARS-CoVid-2 Varianten.

ID:

Datum:

**Sehr geehrter Studienteilnehmer wir bitten sie die unten genannten Fragen auszufüllen. Diese Befragung ist anonym. Vielen Dank für Ihre Mithilfe!**

Wie alt sind sie? \_\_\_\_\_ Jahre.

Wie groß sind sie? \_\_\_\_\_ cm.

Wieviel wiegen sie? \_\_\_\_\_ kg.

Haben sie Diabetes mellitus? Ja  Nein

Leiden sie an Bluthochdruck? Ja  Nein

Wenn ja, welche Medikamente nehmen sie? \_\_\_\_\_

Besteht bei Ihnen eine Herzinsuffizienz/-schwäche? Ja  Nein

Besteht bei Ihnen eine Lungenerkrankung? Bitte kreuzen sie u.g. Möglichkeiten an!  
Auch mehrere Antworten sind möglich.

- COPD (chron. Obstruktive Lungenerkrankung) Ja  Nein
- Asthma Ja  Nein
- Sonstige Lungenerkrankung Ja  Nein

Rauchen sie? Ja  Nein

Sind sie an Covid 19 erkrankt? Ja  Nein

Wenn Ja, wann? Datum \_\_\_\_\_

Welche Symptome traten auf? Bestanden keine (0), milde (1), deutliche bis zur Luftnot (2) oder schwerwiegende Symptome bis zum stationären Verlauf (3)?

0  1  2  3  \_\_\_\_\_



Fachärzte für  
Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie, Virologie  
und Infektionsepidemiologie,  
Transfusionsmedizin

**ID:**

**Datum:**

Wissen sie den Genotyp des Virus?

- B1 Italien Frühjahr 2020
- D 614G Spanien Frühjahr 2020
- B 1.1.77 Spanien Sommer 2020
- B.1.1.7 Großbritannien seit 9/2020
- B.1.351 Südafrika 10/2020
- B.1.1.28 (früher P.1) Brasilien 02/2021
- A.23.1 Uganda
- B1.525 Nigeria
- B.1.617 Indien 04/2021

Wurden sie geimpft?

Ja

Nein

Wenn Ja, wann? Datum der 1. Impfung \_\_\_\_\_

Datum der 2. Impfung \_\_\_\_\_

Welcher Impfstoff      BioNtech       AstraZeneca       Moderna   
Andere

Hatten sie Nebenwirkungen von dem Impfstoff?

Ja

Nein

Wenn ja, welche?  
\_\_\_\_\_

Haben sie eine immunologische Erkrankung?

Ja

Nein

- Rheumatische Erkrankung?      Ja       Nein
- Onkologische Erkrankung?      Ja       Nein
- Andere \_\_\_\_\_

IMD Berlin MVZ

IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR  
Nicolaisstraße 22 · 12247 Berlin (Steglitz)  
Tel +49 30 7 70 01 – 322, Fax +49 30 7 70 01 - 332  
Info@IMD-Berlin.de, IMD-Berlin.de



## 8 EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich , Kristin Klemm, an Eides statt, dass die vorliegende Dissertationsarbeit selbstständig und ohne Zuhilfenahme anderer, hier nicht aufgeführter Mittel, von mir verfasst wurde. Alle verwendeten Quellen wurden angegeben und Zitate entsprechend markiert.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde zu einem Zeitpunkt bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Kristin Klemm

Potsdam, 27.05.2023

## 9 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Kristin Klemm, ehemalg Herrmann

Geburtsdatum: 20.12.1982

Geburtsort: Freiberg

### SCHULISCHER WERDEGANG

1989-1993 Grundschole Oberbobritzsch

1993-2001 Geschwister Scholl Gymnasium Freiberg

23.6.2001 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2002/2003 Beginn des Studiums Humanmedizin  
an der Universität Rostock

2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2004-2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

28.05.2009 Approbation

## BERUFLICHER WERDEGANG

2009-2015	Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin
2015-2021	Ausbildung zur Fachärztin für Nephrologie
2017-2019	Ausbildung zur Therapeutin für Neurointegrative Medizin nach Dr. Phillip Eckhardt
Seit 02/2021	Oberärztin der Klinik für Nephrologie, Endokrinologie/ Diabetologie, Ernst-von-Bergmann-Klinikum Potsdam

## PAPER / POSTER

Chu, C., Schonbrunn, A., Klemm, K., von Baehr, V., Kramer, B.K., Elitok, S., and Hocher, B. (2022). Impact of hypertension on long-term humoral and cellular response to SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol* 13, 915001. 10.3389/fimmu.2022.915001.

Chu, C., Schonbrunn, A., Elitok, S., Kern, F., Schnatbaum, K., Wenschuh, H., Klemm, K., von Baehr, V., Kramer, B.K., and Hocher, B. (2022). T-cell proliferation assay for the detection of SARS-CoV-2-specific T-cells. *Clin Chim Acta* 532, 130-136. 10.1016/j.cca.2022.05.025.

Lange, C., Mix, E., Frahm, J., Glass, A., Muller, J., Schmitt, O., Schmole, A.C., Klemm, K., Ortinau, S., Hubner, R., et al. (2011). Small molecule GSK-3 inhibitors increase neurogenesis of human neural progenitor cells. *Neurosci Lett* 488, 36-40. 10.1016/j.neulet.2010.10.076.

## 10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Hoher danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. Schönbrunn, Frau Dr. med. Chang Chu und Herrn Dr. med, Elitok, die/der mir zum Verständnis vieler Quellen verhalfen und mir wichtige sachliche Hinweise gaben.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Pfitzner, Katja Klemm und Nicole Kistenmacher für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.