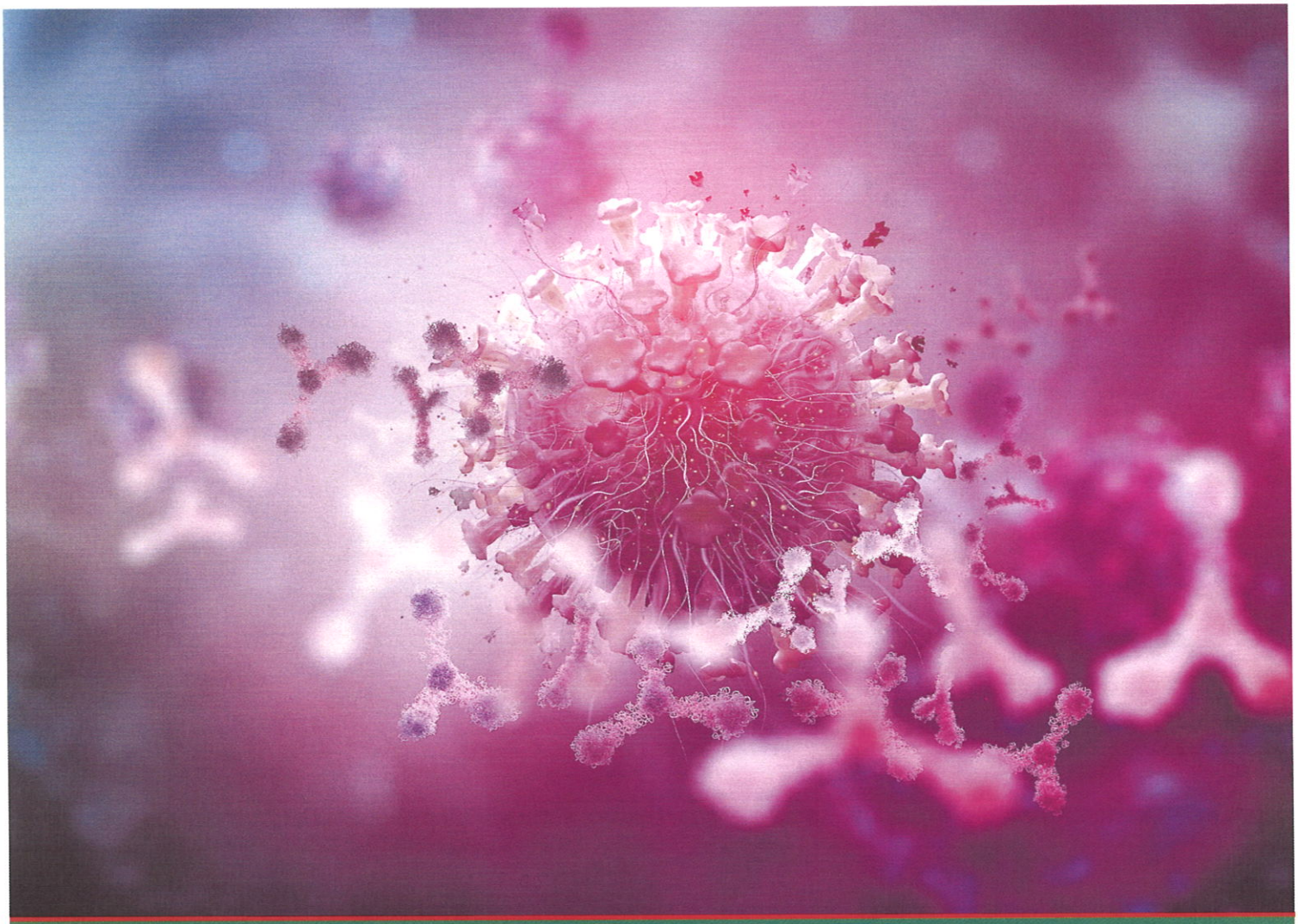
bio|vis' DIAGNOSTIK

SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 2

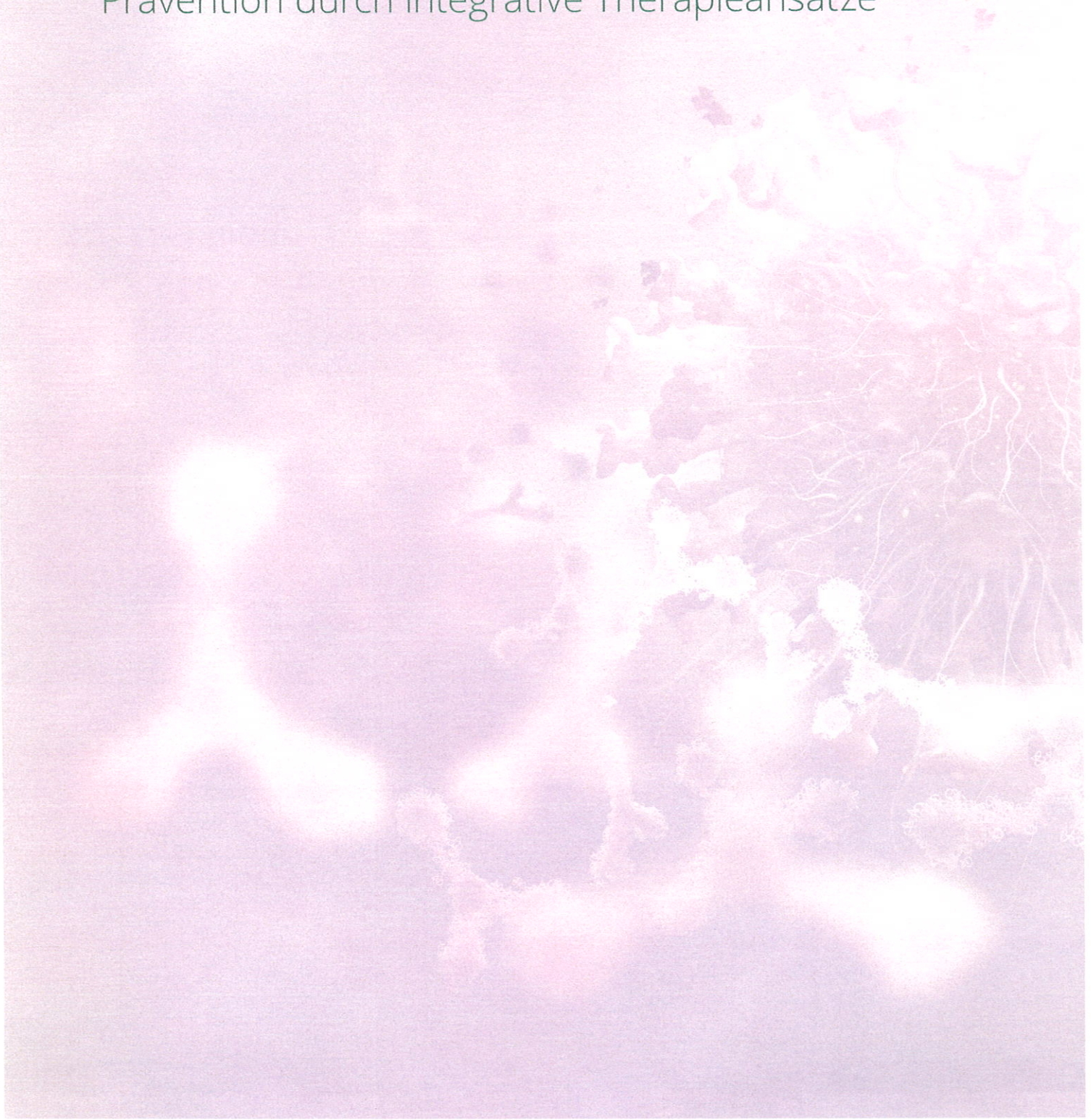
Prävention durch integrative Therapieansätze



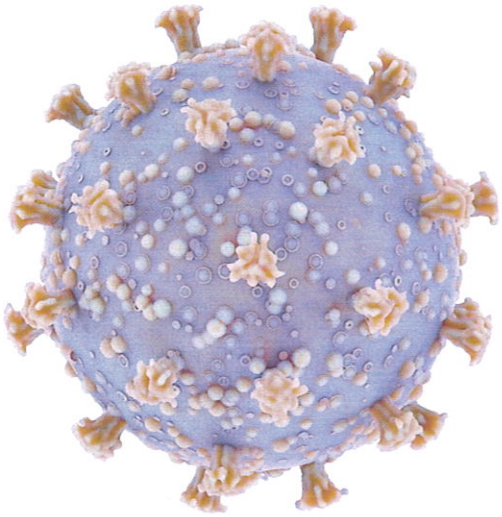
Prof. Dr. med. Burkhard Schütz und Michelle Passarge, M.Sc.

SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 2

Prävention durch integrative Therapieansätze



Für die Bekämpfung des Coronavirus (CoV) stehen bislang keine wirksamen Medikamente und Impfungen zur Verfügung. Daher kommt neben der Infektionsvermeidung durch Hygienemaßnahmen, Kontaktreduzierung und gezielte Testungen auf COVID-19 (SARS-CoV-2-PCR und Antikörpertest), der **Prävention** eine übergeordnete Bedeutung zu. Bei der Prävention von COVID-19 nimmt unsere **integrative Medizin** eine nicht zu unterschätzende Stellung ein. Ihre wichtigen Funktionen werden im Folgenden, belegt durch die Ergebnisse zahlreicher, zum Teil sehr **aktuellen Publikationen**, dargelegt.



Das Coronavirus wird uns noch viele Monate begleiten. Auch wenn die Letalität nach der aktuellen Heinsberg-Studie [1] oder einer neuen Veröffentlichung im New England Journal of Medicine [2] deutlich niedriger sein könnte, als bislang angenommen, bleibt ein Problem jedoch unverändert bestehen: Es gilt ältere Menschen und Risikogruppen zu schützen und das über Monate, vielleicht Jahre.

Da es bislang weder wirksame Medikamente noch Impfungen gibt, kommt neben Maßnahmen zur Infektionsvermeidung durch Hygiene und gezielte Testungen (SARS-CoV-2-PCR und Antikörperteste) vor allem der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Hier hat gerade unsere integrative Medizin einiges zu bieten. Sie ist imstande, das Immunsystem der Menschen zu stärken und antivirale Abwehrmechanismen anzuregen.

Hierzu haben wir in unserem neuen biovis-Folder zu **SARS-CoV-2 / COVID 19** bereits konkrete Ansätze vorgeschlagen. In öffentlichen Diskussionen werden unsere Ansätze immer wieder als unwirksam und nicht zielführend abgetan. Gerade deshalb wollen wir Ihnen hier die wichtigsten Substanzen vorstellen und deren Wirksamkeit mit zahlreichen, zum Teil sehr aktuellen Studien belegen. Sie sollen darin bestärkt werden, dass „unsere Medizin" effektiv ist und das zu leisten vermag, was gerade jetzt gebraucht wird: Präventiv vor einer Virusinfektion schützen oder unsere Abwehr gegen virale Infektionen stärken. Integrative Medizin ist heute **wissenschaftlich fundiert**, auch das wollen wir mit unserer kleinen Serie unterstreichen.

Gestatten Sie uns noch eine Bemerkung: **Messen – Therapieren – Messen!** Das war und ist unser Prinzip.

Eine Therapie mit den nachfolgend beschriebenen Stoffen muss immer gezielt erfolgen. Wahllose, unkontrollierte Gaben von Melatonin, Vitaminen oder Mikronährstoffen schaden oft mehr, als sie helfen. Man sollte wissen, was man tut. Ein „Zuviel" ist oft genauso schlecht, wie ein „Zuwenig".

Einleitung

Das Coronavirus (CoV) ist ein Erreger, der in erster Linie die menschlichen Atemwege angreift. Die Ausbrüche des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) im Jahr 2002/2003 und des respiratorischen Syndroms des Nahen Ostens (MERS) im Jahr 2012 haben gezeigt, was geschehen kann, wenn Coronaviren Artengrenzen überschreiten und Menschen infizieren [3]. Im Dezember 2019 wurde in China ein neuartiges, grippeähnliches Coronavirus (SARS-CoV-2) entdeckt, das mit den Coronaviren MERS und SARS verwandt ist [4]. Ausgehend von der chinesischen Provinz Hubei entwickelte sich COVID-19 im Januar 2020 in China zu einer Epidemie und breitete sich schließlich weltweit aus. Am 27. Januar wurde der erste Infektionsfall in Europa (Bayern) gemeldet und am 30. Januar 2020 rief die WHO die internationale Gesundheitsnotlage aus [5]. Am 9. Februar 2020 überstieg die Zahl der mit COVID-19 assoziierten registrierten Todesfälle mit über 8000 die Gesamtzahl der Todesfälle der SARS-Pandemie von 2002/2003. Anfang März meldete die WHO erstmals über 100.000 Infizierte weltweit, woraufhin die WHO am 11. März 2020 die bisherige COVID-19-Epidemie offiziell zu einer Pandemie erklärte [6].

Die Anzahl an bestätigten COVID-19-Fällen weltweit, die zwischen dem 25. April und 3. Mai 2020 von den einzelnen Ländern gemeldet wurde, ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

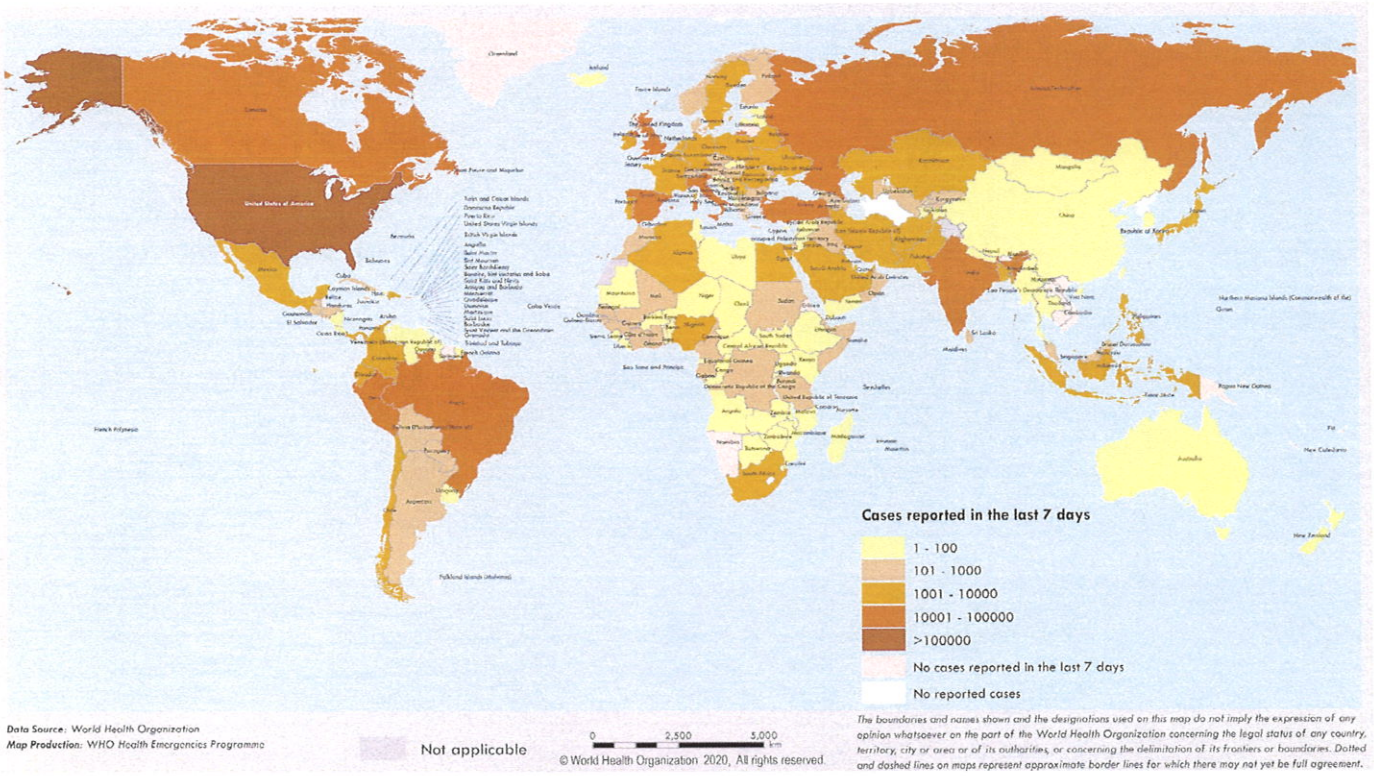
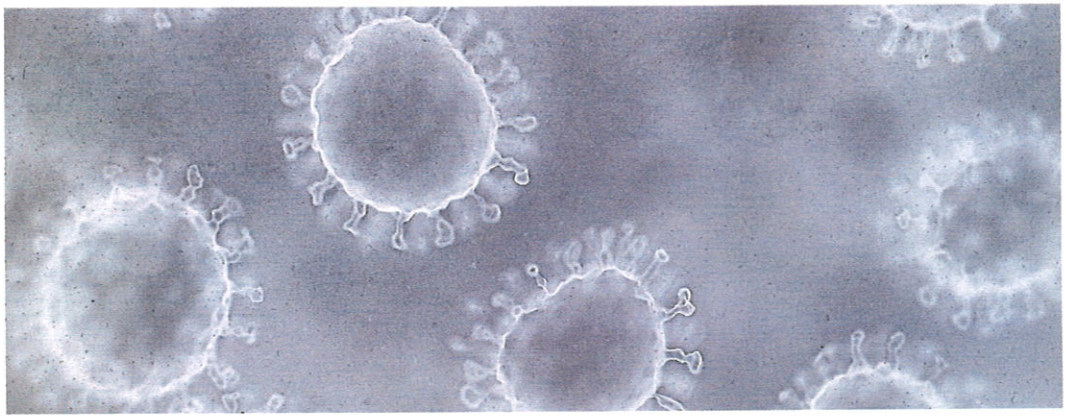


Abb. 1 *Länder, Regionen oder Gebiete mit bestätigten Fällen von COVID-19 vom 25. April bis 3. Mai 2020 [14]*



Klinische Symptome und Pathogenese von COVID-19

Das Genom von SARS-CoV-2 besteht aus einer einzelsträngigen (+)ssRNA. Sequenzanalysen haben gezeigt, dass es eine mehr als 82%ige Homologie mit dem SARS-Coronavirus aufweist und zu mehr als 50 % mit dem MERS-Virus identisch ist. Ebenso wie das SARS-CoV und das MERS-CoV gehört auch SARS-CoV-2 zum Cluster der β-Coronaviren. [7]

Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, zeigten einen Mangel an Lymphozyten, abnorme Atemwegsbefunde und erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen im Plasma [8]. Die mit SARS-Coronaviren assoziierte Virulenz und Pathogenität entwickelt sich aufgrund der viralen Aktivierung des zytoplasmatischen NLRP3-Inflammasoms. Dieses Inflammasom setzt mit Hilfe von aktivierten Makrophagen und Th1-Immunzellen vermehrt proinflammatorische Zytokine frei, die zu einer überschießenden Entzündungsreaktion führen [9]. Diese verstärkte Ausschüttung der Zytokine (Zytokinsturm), die v. a. im Lungengewebe stattfindet, führt zu schweren entzündlichen Erkrankungen, zu Infektionen der unteren Atemwege, Lungenentzündung und schwerer Atemnot. [10]

Die bis dato berichtete Todesfallrate von COVID-19-Patienten liegt zwischen 1,4 % und 3,4 % [11, 12]. Geht man davon aus, dass die Zahl der asymptomatischen oder minimal symptomatischen Fälle um ein Mehrfaches höher ist als die Zahl der gemeldeten Fälle, kann die Sterblichkeitsrate deutlich unter 1 % liegen [2]. Dies deutet darauf hin, dass die klinischen Gesamtfolgen von COVID-19 letztlich eher denen einer schweren saisonalen Grippe (mit einer Todesfallrate von etwa 0,1 %) oder einer pandemischen Grippe (wie 1957 und 1968) ähneln als einer Krankheit wie SARS oder MERS, die Sterblichkeitsraten von 9 bis 10 % bzw. 36 % aufwiesen [13]. Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch erste Vorabergebnisse der Heinsberg-Studie, die von einer COVID-19-Letalitätsrate von 0,37 % und Mortalität bezogen auf die Gesamtpopulation von 0,06 % ausgeht [1].

Der Ausbruch von COVID-19 hat die öffentliche Gesundheit, die Forschung und die medizinische Gemeinschaft vor entscheidende Herausforderungen gestellt. Da es bislang weder wirksame Medikamente noch Impfungen gibt, kommt neben Maßnahmen zur Infektionsvermeidung durch Hygiene, körperliche Distanzierung und gezielten Testungen (SARS-CoV-2-PCR und Antikörperteste) vor allem der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Hier hat gerade die integrative Medizin einiges zu bieten. Sie ist imstande das Immunsystem der Menschen zu stärken und antivirale Abwehrmechanismen anzuregen.

Basierend auf bisher vorliegenden Studien, bekannten Virulenzmechanismen von COVID-19 und gesammelten Daten über Coronaviren im Allgemeinen, erweisen sich folgende Ansätze der integrativen Medizin als sinnvoll zur Prävention einer COVID-19-Infektion.

Referenzen für die Einleitung - Seite 26

Integrativ-medizinische Ansätze zur Prävention von COVID-19

• Vitamin C

Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein wasserlösliches Vitamin, das Menschen nicht selbst produzieren können und deshalb in ausreichenden Mengen aus der Nahrung zugeführt werden muss. Dank seiner reduzierenden Wirkung agiert Vitamin C entweder als Antioxidans oder als Cofaktor bei enzymatischen Reaktionen [1]. Als Antioxidans neutralisiert es freie Radikale, wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) oder reaktive Stickstoffspezies (RNS) und schützt so Proteine, Lipide und Nukleinsäuren vor oxidativen Schäden [2].

Darüber hinaus spielt Vitamin C eine wesentliche Rolle bei der Immunfunktion, die durch eine unzureichende Versorgung beeinträchtigt und durch Supplementation wiederhergestellt werden kann. Einerseits kann Vitamin C durch Beeinflussung beteiligter Gene die T-Zellreifung fördern [3]. Andererseits scheinen hohe Vitamin-C-Konzentrationen Neutrophile vor den ROS zu schützen, die sie zur Abtötung von Krankheitserregern (Bakterien, Viren) erzeugen. Weiter wurde berichtet, dass Vitamin C die Motilität von Neutrophilen und Leukozyten stark verbessert [4, 5].

Vitamin C-Gabe bei Atemwegsinfektionen: Welche Wirkungen sind durch Studien belegt?

Klinische Placebo-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass eine Vitamin-C-Gabe die Dauer und Schwere von Erkältungsepisoden reduziert, was ein Hinweis darauf ist, dass virale Atemwegsinfektionen beim Menschen durch einen hohen Vitamin-C-Spiegel positiv beeinflusst werden können [6]. Zudem wurde eine signifikant geringere Inzidenz von Lungenentzündungen in Gruppen unter Vitamin C festgestellt, was darauf hindeutet, dass Vitamin C die Anfälligkeit für Infektionen der unteren Atemwege reduzieren kann [7].

Ohne Supplementation zeigen kritisch kranke Patienten besonders niedrige Plasmaspiegel an Vitamin C. Dies weist darauf hin, dass der Körper bei Krankheit einen höheren Bedarf an Vitamin C hat. Der Vitamin-C-Stoffwechsel verändert sich je nach Schwere der Erkrankung. Je kränker ein Patient ist, umso größer sind Aufnahme und Bedarf an Vitamin C [8]. So berichten Hemilä et al., dass hochdosierte Vitamin-C-Infusionen die Verweildauer von Patienten auf Intensivstationen um 7,8 % verkürzten, begleitet von einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeitsrate [9].

Diese Befunde lassen vermuten, dass bereits eine moderate Vitamin-C-Supplementierung einen klinischen Nutzen für Patienten haben kann, die an einer akuten Atemwegsinfektion leiden.

Vitamin C bei Infektionen durch COVID-19

Neueste Studien in Bezug auf COVID-19 haben gezeigt, dass Vitamin C die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms hemmt, dessen ausgelöster Zytokinsturm maßgeblich zur Virulenz und Pathogenität der SARS-Coronaviren beiträgt [10]. Zusätzlich ist Vitamin C als starkes Antioxidans in der Lage, den erhöhten oxidativen Stress zu reduzieren, der durch die vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen erfolgt [11].

In China, das Land welches anfangs besonders stark von COVID-19 betroffen war, wurde eine aktuelle klinische Studie veröffentlicht, die berichtet, dass 50 mittelschwere bis schwere COVID-19-Patienten über 7 – 10 Tage erfolgreich intravenös mit hochdosiertem Vitamin C behandelt wurden [12]. Die verwendeten Dosierungen schwankten zwischen 2 g und 10 g pro Tag für moderate Fälle und 20 g pro Tag für schwere Fälle. Der Lungenstatus (Oxygenierungsindex) stabilisierte und verbesserte sich dabei bei allen behandelten Patienten in Echtzeit. Alle 50 Patienten, die Vitamin C intravenös erhielten, konnten schließlich geheilt und entlassen werden. Keiner ist gestorben. Im Vergleich zum Durchschnitt der 30-Tage-Krankenhausaufenthalte aller COVID-19-Patienten, hatten die Patienten, die hochdosiert Vitamin C erhielten, einen um etwa 3 – 5 Tage kürzeren Krankenhausaufenthalt. Bei allen Fällen, die mit hochdosiertem Vitamin C intravenös behandelten wurden, konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. [12]

Fazit

Zusammengefasst erhöht ein Vitamin-C-Mangel nachweislich das Risiko und die Schwere von viralen Infektionen, steigert die Zytokin-Belastung und verstärkt Entzündungen. Vitamin-C-Gaben unterstützen das Immunsystem, wirken antientzündlich, verringern die Inzidenz von Lungenentzündungen und verkürzen den Aufenthalt auf Intensivstationen. Aus diesen Gründen betrachten wir die Gabe von Vitamin C als wirksamen Präventiv-Ansatz, um sich vor COVID-19 zu schützen oder als nützliche zusätzliche Therapieoption bei einer COVID-19-Infektion.

Dosierung in der Prävention*

Zur Vorbeugung einer Virusinfektion der Atemwege sollten Jugendliche und Erwachsene 1000 mg bis 3000 mg Vitamin C pro Tag zuführen. Bei Gesunden führt die Vitamin C-Aufnahme von 500 mg pro Tag zu optimalen Blutspiegeln für die Schlagkraft von Immunzellen.

Supportive Therapie*

In Zeiten einer leichten Infektion können auch höhere Dosen oral eingenommen werden. Empfohlen wird die stündliche Gabe von 1000 mg Vitamin C über 12 Stunden. Bei mittelschweren Infektionen mit COVID-19 ist eine begleitende hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Gabe von 7,5 – 10 g pro Tag sinnvoll.

Referenzen für Vitamin C - Seite 26

• Melatonin

Infektionen durch Coronaviren können sowohl das respiratorische, gastrointestinale, als auch das zentrale Nervensystem betreffen [1]. Vieles deutet darauf hin, dass eine überschießende Entzündung, eine Oxidation und eine unausgewogene Immunantwort zur Pathologie von COVID-19 beitragen. Es kommt zu Zytokinstürmen und in Folge zu akuten Lungenschäden (ALI) / einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) und möglicherweise zum Tod. [2]

Melatonin ist ein bioaktives Molekül mit einer Reihe von gesundheitsfördernden Eigenschaften. Melatonin wurde erfolgreich zur Behandlung von Schlafstörungen, Atherosklerose, Atemwegserkrankungen und Virusinfektionen eingesetzt [3]. Frühere Forschungen zeigen die positiven Wirkungen von Melatonin auf akuten Atemwegsstress durch Viren, Bakterien oder Strahlung [4, 5].

Im Folgenden wird aufgezeigt, warum Melatonin auch bei der Behandlung von COVID-19-induzierten Lungenentzündungen, ALI oder ARDS einen unterstützenden adjuvanten Nutzen haben kann. Abbildung 2 fasst dabei die antiinflammatorischen, antioxidativen und immunmodulierenden Funktionen von Melatonin zusammen.

Melatonin & Antiinflammation

Entzündungen werden häufig mit einer erhöhten Produktion von Zytokinen und Chemokinen in Verbindung gebracht, während Melatonin eine Verringerung der proinflammatorischen Zytokine bewirkt. Melatonin wirkt entzündungshemmend über Sirtuin-1 (SIRT1), das einer Polarisierung der Makrophagen in Richtung einer Proinflammation entgegenwirkt [6].

NF-κB steht im engen Zusammenhang mit proinflammatorischen und prooxidativen Reaktionen und ist gleichzeitig ein wichtiger Entzündungsmediator bei ALI. Die entzündungshemmende Wirkung von Melatonin beinhaltet eine Unterdrückung der Aktivierung von NF-κB bei ARDS [7]. Melatonin reguliert die NF-κB-Aktivierung in T-Zellen und Lungengewebe herunter [8].

Nrf2 ist für den Schutz der Lunge von entscheidender Bedeutung. In Studien induziert Melatonin eine Hochregulation von Nrf2 [9]. Es ist daher wahrscheinlich, dass Melatonin auch darüber einen schützenden Effekt bei CoV-induzierten ALI / ARDS ausübt.

Melatonin & Antioxidation

Die antioxidative Wirkung von Melatonin beruht auf einer Hochregulation von antioxidativen (z. B. Superoxid-Dismutase) und einer Hemmung von prooxidativen Enzymen (z. B. Stickoxid-Synthase). Melatonin kann auch direkt mit freien Radikalen interagieren und als Radikalfänger wirken [3, 10]. Dabei konnte in Studien gezeigt werden, dass die antioxidative Wirkung von Melatonin doppelt so hoch ist wie die von Vitamin E [11]. Virusinfektionen und ihre Replikation erzeugen ständig Oxidationsprodukte. Bei ALI- / ARDS-Patienten, v. a. in fortgeschrittenen Stadien, führen eine schwere Entzündung, Hypoxämie und mechanische Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen unweigerlich zu einem starken Anstieg von Oxidationsprodukten [12]. Melatonin konnte aufgrund seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Wirkung hier erfolgreich eingesetzt werden [13].

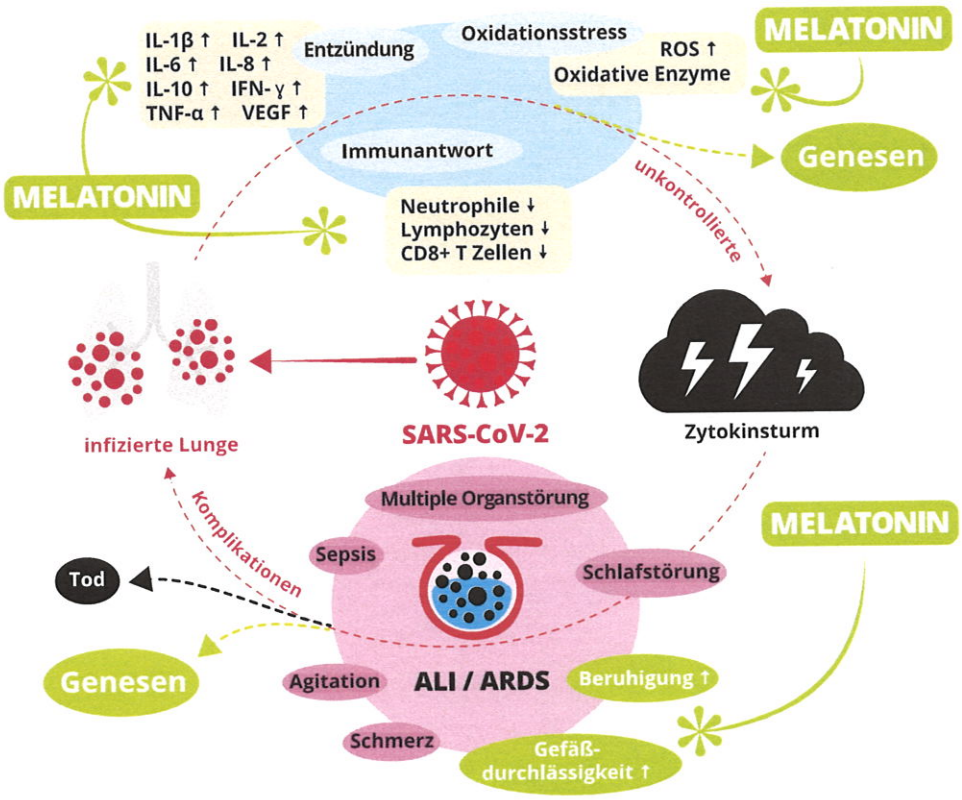


Abb. 2

Pathogenese von COVID-19 und potenzieller adjuvanter Einsatz von Melatonin. Lungen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, eine unausgewogene Immunantwort, eine erhöhte Entzündung und exzessiver Oxidationsstress können zur Aktivierung eines Zytokinsturms führen. Es kann zu ALI / ARDS kommen, begleitet von einer Reihe von Komplikationen, deren Folgen je nach Schwere der Erkrankung variieren. Melatonin kann als adjuvante Medikation bei der Regulation des Immunsystems, der Entzündung und des Oxidationsstresses eine entscheidende Rolle spielen und Patienten mit ALI / ARDS unterstützen. ALI: Akute Lungenschädigung; ARDS: Akutes Atemnotsyndrom. [2]

Melatonin & Immunmodulation

Die klinischen Merkmale von COVID-19 deuten auf einen reduzierten Spiegel von Neutrophilen, Lymphozyten und CD8+ T-Zellen im peripheren Blut hin [14]. Melatonin übt regulatorische Wirkungen auf das Immunsystem aus und verstärkt direkt die Immunantwort, indem es die Proliferation und Reifung von natürlichen Killerzellen, T- und B-Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten sowohl im Knochenmark als auch in anderen Geweben verbessert [15].

Das NLRP3-Inflammasom, welches Teil der angeborenen Immunantwort während einer Lungeninfektion ist, wird durch einen Erreger (z. B. Viren) aktiviert und erzeugt proinflammatorische Zytokinstürme, die die Entzündung verstärken [6]. Die Wirksamkeit von Melatonin bei der Regulierung von NLRP3 wurde bei Lungenschädigungen und allergischen Atemwegsentzündungen nachgewiesen, bei denen Melatonin die Infiltration von Makrophagen und Neutrophilen in die Lunge bei ALI durch Hemmung des NLRP3-Inflammasoms reduzierte [7, 10, 16].

Melatonin bei Erkrankungen mit erhöhtem Entzündungsniveau

Die Anwendung von Melatonin bei Krankheiten mit einem erhöhten Entzündungsniveau zeigt vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich abnehmender Zytokinspiegel. In einer randomisierten kontrollierten Studie verursachte eine 8-wöchige orale Einnahme von Melatonin (6 mg/Tag) einen signifikanten Rückgang der Serumspiegel von IL-6, TNF-α und hs-CRP bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Parodontitis [17]. In einer Studie mit Patienten, die an schwerer Multipler Sklerose litten, führte eine orale Melatonin-Gabe über sechs Monate ebenfalls zu einer signifikanten Senkung der Serumkonzentrationen an TNF-α, IL-6, IL-1β und Lipoperoxiden [18]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von insgesamt 22 randomisierten kontrollierten Studien deutete schließlich darauf hin, dass eine zusätzliche Einnahme von Melatonin mit einer signifikanten Senkung der TNF-α- und IL-6-Spiegel verbunden ist [19]. All diese Daten sprechen dafür, dass eine zusätzliche Anwendung von Melatonin die Spiegel zirkulierender Zytokine auch bei COVID-19-Patienten wirksam reduzieren kann.

Fazit

Melatonin ist zwar nicht viruzid, aber es hat aufgrund seiner entzündungshemmenden, antioxidativen und immunstimulierenden Eigenschaften indirekte antivirale Wirkungen [20]. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Melatonin die Merkmale von Virusinfektionen unterdrückt und maßgeblich vor ALI / ARDS schützt [3, 21, 22]. Melatonin weist ein hohes Sicherheitsprofil auf, da auch höhere Dosen über einen längeren Zeitraum keine gefährlichen Nebenwirkungen hervorrufen [23, 24]. Die o. g. Befunde legen daher den Einsatz von Melatonin bei Viruserkrankungen nahe.

Dosierung in der Prävention*

Zur Vorbeugung einer Virusinfektion der Atemwege sollten Jugendliche und Erwachsene 0,2 mg bis 0,5 mg Melatonin pro Tag zuführen. Von einigen Autoren werden z. T. auch höhere Dosierungen empfohlen (bis 2 g/Tag).

Supportive Therapie: Klinikaufenthalt, schwerer Verlauf*

In Zeiten einer akuten Infektion können höhere orale Melatonin-Dosen erforderlich werden: 5 mg – 25 mg pro Tag. Melatonin sollte grundsätzlich nachts eingenommen werden, etwa eine Stunde vor dem Schlafen gehen.

Referenzen für Melatonin - Seite 27

• Vitamin D

Vitamin D gehört zu den fettlöslichen Vitaminen. Es kann entweder mit Hilfe der UVB-Strahlung der Sonne in der Haut (Vitamin D3, Cholecalciferol) gebildet oder über die Nahrung zugeführt werden (Vitamin D3 oder Vitamin D2 [Ergocalciferol]). Beide Vitamin-D-Formen sind jedoch biologisch inaktiv. [1]

Vitamin D wird durch ein Enzymprotein in der Leber zu Calcidiol (25-OH-D) hydroxyliert. 25-OH-D stellt die Speicher- oder Zirkulationsform von Vitamin D dar, in der es gebunden an ein Transportprotein im Körper zirkuliert. Über den endokrinen Wirkungsweg wird 25-OH-D in der Niere weiter umgewandelt in Calcitriol (1,25-OH-D), die biologisch aktive Form von Vitamin D. [2]

Vitamin-D-Mangel stellt ein globales Problem dar, von dem weltweit mehr als eine Milliarde Menschen aller Altersgruppen betroffen sind [3]. In den letzten zehn Jahren wurde Vitamin-D-Mangel in mehreren Studien als potenzieller Risikofaktor für verschiedene Krankheiten nachgewiesen, hierzu gehören Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen [4, 5].

Die 25-OH-D-Serumkonzentrationen neigen dazu, mit zunehmendem Alter zu sinken, wobei ein geringerer Aufenthalt in der Sonne und eine verminderte Vitamin-D-Produktion in der Haut als Gründe dafür angenommen werden [6]. Forscher vermuten, dass diese hohe Prävalenz wahrscheinlich zum ersten Ausbruch von COVID-19 im Winter und zur hohen Sterblichkeitsrate bei älteren Erwachsenen beigetragen hat [7]. Einige Wissenschaftler sehen deshalb Vitamin-D-Mangel als einen mutmaßlichen Risikofaktor für COVID-19 an [5].

Vitamin D und das Immunsystem

Vitamin D reguliert mehrere angeborene und adaptive (erworbene) Immunreaktionen [8, 9, 10]. Funktionelle Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden in fast allen Immunzellen, einschließlich B- und T-Zellen, Neutrophilen und antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen) nachgewiesen [11, 12].

Vitamin D (Calcitriol) übt zahlreiche immunmodulierende Wirkungen auf die Zellen des **adaptiven Immunsystems** aus, die in Abbildung 3 als Übersicht zusammengefasst sind. Es hemmt beispielsweise die B-Zell-Proliferation, blockiert die B-Zell-Differenzierung sowie die Immunglobulin-Sekretion [13]. Vitamin D unterdrückt zusätzlich die Proliferation und Differenzierung von T-Helfer-Zellen und moduliert deren Zytokinproduktion [14]. So hemmt Calcitriol die Sekretion von proinflammatorischen Th1-Zytokinen wie IL-2, IFN-γ und TNF-α, sowie IL-9 und IL-22, während es die Produktion von entzündungshemmenden Th2-Zytokinen wie IL-3, IL-4, IL-5 und IL-10 fördert [15-17]. Dadurch führt Vitamin D zu einer Verschiebung von einem Th1- zu einem Th2-Phänotyp und steigert die Immuntoleranz. Darüber hinaus beeinflusst Vitamin D die T-Zellreifung mit einer Verlagerung weg vom entzündlichen Th17-Phänotyp und erleichtert die Induktion regulatorischer T-Zellen [18, 19].

Auf der anderen Seite wirkt Vitamin D grundsätzlich stimulierend auf die **angeborene Immunität**. Zahlreiche Studien zeigen, dass Calcitriol die Differenzierung und die antimikrobielle Wirkung von Makrophagen und Monozyten fördert, die wichtige Effektorzellen bei der Bekämpfung von verschiedenen Krankheitserregern darstellen [10]. Neben der Verstärkung der Chemotaxis und phagozytischen Fähigkeiten angeborener Immunzellen, aktiviert der Komplex aus Calcitriol und VDR direkt die Transkription antimikrobieller Peptide wie β-Defensin 2 und Cathelicidin LL-37 [20, 21]. Aktivierte Monozyten weisen nämlich eine starke Induzierung des VDR nach Erkennung von Krankheitserregern durch Toll-like-Rezeptoren auf, was zu einer direkten Modulation der Genexpression führt und die Produktion von Cathelicidin begünstigt [22]. Cathelicidin, das eine Destabilisierung der mikrobiellen Membranen verursacht, wird als Reaktion auf Infektionen beim Menschen hochreguliert und wirkt gegen Bakterien, Viren und Pilze [23].

Monozyten und andere angeborene antigenpräsentierende Zellen (APC), insbesondere dendritische Zellen (DC), sind wichtige Angriffspunkte für die immunmodulatorischen Effekte von Vitamin D. Wie in Abbildung 3 dargestellt, hemmt Calcitriol die Differenzierung und Reifung der DC, wodurch ein unreifer Phänotyp erhalten bleibt [24]. Unreife DC führen zu einer verminderten Antigenpräsentation, begleitet von einer geringeren IL-12-Sekretion, während die Produktion des tolerogenen IL-10 erhöht wird [10].

Vitamin D und Atemwegsinfektionen: Studienlage

In verschiedenen klinischen Studien wurden niedrige 25-OH-D-Serumspiegel mit Infektionen der oberen Atemwege [25, 26, 27], einschließlich der epidemischen Influenza [28],

Abb. 3A

Zu den Funktionen von 1,25-OH-D auf T-Zellen gehören die Unterdrückung der -Zellproliferation, eine Verschiebung der Zytokinbalance von Th1 in Richtung Th2, die Hemmung der Th17-Zellentwicklung und die Produktion von regulatorischen T-Zellen. [8]

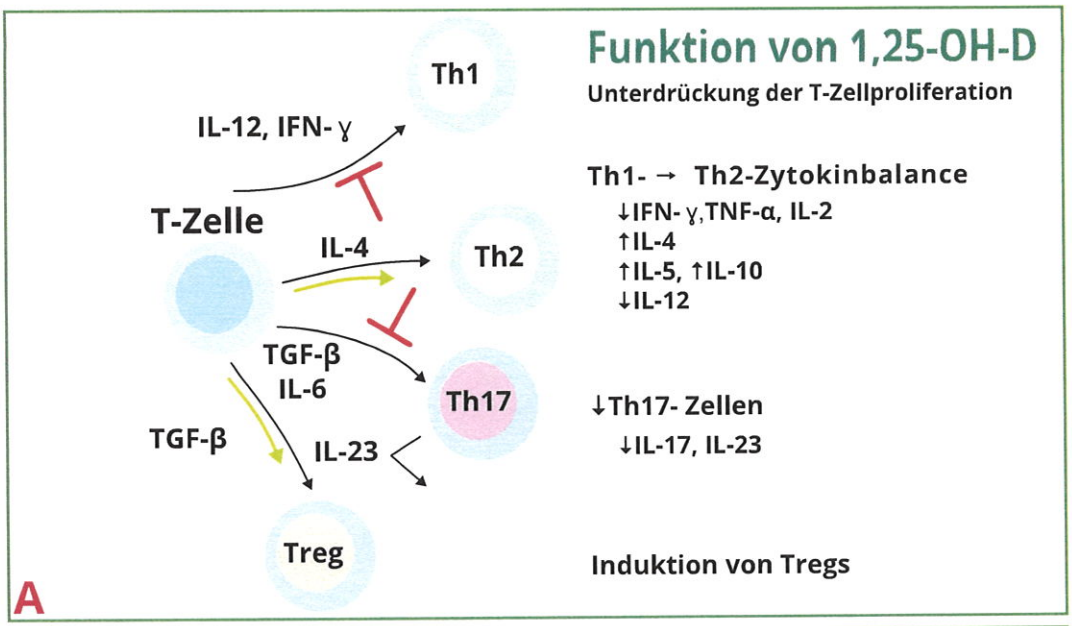
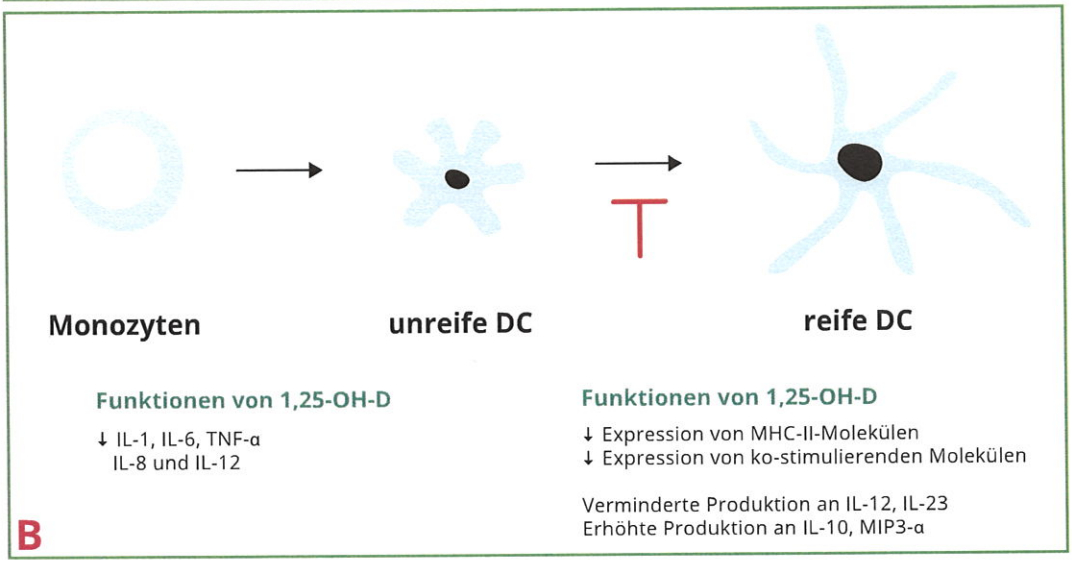


Abb. 3B

1,25-OH-D wirkt auf Monozyten und dendritische Zellen, indem die Produktion der inflammatorischen Zytokine, sowie die Differenzierung und Reifung der dendritischen Zellen gehemmt werden. [8]



chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [29] und allergischem Asthma [30] in Verbindung gebracht. Eine weitere Studie zeigte, dass bei Kindern mit schwerem Vitamin-D-Mangel (Ausgangswert 25-OH-D-Level: 7 ng/ml) die Gabe von Vitamin-D-angereicherter Milch zu einer signifikanten Reduktion akuter Atemwegsinfektionen über einen dreimonatigen Studienzeitraum führte [31]. In einer schwedischen Studie an immundefizienten Patienten bewirkte eine tägliche Einnahme von 4000 IE Vitamin D3 über ein Jahr hinweg eine signifikante Verringerung der Infektionssymptome, eine reduzierte Gesamtzahl spezifischer Erreger in der Nasenflüssigkeit und einen geringeren Einsatz von Antibiotika im Vergleich zur Placebo-Gruppe [32].

Eine britische Kohortenstudie stellte fest, dass die Prävalenz von Atemwegsinfektionen ein starkes saisonales Muster aufwies, das dem Muster der 25-OH-D-Serumkonzentrationen entgegengesetzt war [33]. Interessanterweise war jeder Anstieg der 25-OH-D-Konzentrationen im Serum um 10 nmol/l (4 ng/ml) mit einem um 7 % niedrigeren Infektionsrisiko verbunden.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 zeigte, dass eine Vitamin-D-Supplementierung sicher und wirksam bei der Prävention akuter Atemwegsinfektionen ist [34]. Darüber hinaus fanden die Autoren heraus, dass die schützende Wirkung von Vitamin D bei Probanden mit einer anfänglichen 25-OH-D-Serumkonzentration von < 25 nmol/l (< 10 ng/ml) – was auf einen schweren Vitamin-D-Mangel hindeutet – stärker war als bei Probanden mit einer Ausgangskonzentration von ≥ 25 nmol/l (≥ 10 ng/ml). Zudem wurde eine schützende Wirkung von Vitamin D gegen akute Atemwegsinfektionen bei Teilnehmern beobachtet, die täglich oder wöchentlich Vitamin D erhielten. [34]

Auch in einer prospektiven Kurzzeitstudie konnte gezeigt werden, dass die Aufrechterhaltung einer 25-OH-D-Serumkonzentration von ≥ 38 ng/ml die Inzidenz akuter viraler Atemwegsinfektionen und die dadurch verursachte Krankheitslast signifikant reduzierte und zu einer deutlichen Verringerung der Anzahl an Krankheitstagen führte [35].

Vitamin D und COVID-19

SARS-CoV-2 gehört zu den Coronaviren und ist ein eingekapseltes Virus, das sich mittels des Spike-Proteins (S-Protein) an die Oberflächenrezeptoren der Wirtszelle binden und mit ihr verschmelzen kann. Bei schweren Krankheitsverläufen kommt es schließlich zu Lungenentzündungen mit ARDS und Lungenödemen. Studien haben gezeigt, dass wenn das Renin-Angiotensin-System (RAS) im menschlichen Körper gestört ist, ALI und ARDS auftreten können [36].

Das RAS ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen Hormonen und Enzymen (siehe Abb. 4), das eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Blutdrucks und des Flüssigkeits- und Salzgleichgewichts spielt. Angiotensin II (Ang-II) ist der zentrale biologische Akteur des RAS und bewirkt eine starke Verengung der Blutgefäße, was direkt zur Erhöhung des Blutdruckes führt. Durch seine proinflammatorischen Eigenschaften, fördert Ang-II Entzündungen im ganzen Körper und seine Konzentrationen stehen in Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung [37]. Ang-II vermittelt die intrazelluläre Bildung freier Radikale, die zur Gewebeschädigung beitragen, indem sie eine mitochondriale Dysfunktion fördern [38]. Ein gestörtes RAS kann zu einer unkontrollierten Produktion von Ang-II führen, das wiederum einen Zytokinsturm auslösen und dieser beispielsweise ALI und ARDS bedingen kann.

ACE2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2) wandelt das proinflammatorische und blutdruckerhöhende Ang-II in das entzündungshemmende und blutdrucksenkende Ang (1 – 7) um. ACE2 ist somit in der Lage, die schädlichen Effekte eines übermäßigen Ang-II aufzuheben, wodurch es maßgeblich vor ARDS und ALI schützen kann [40].

SARS-CoV-2 zielt nachweislich auf ACE2 ab und dringt mit Hilfe seiner Spike-Proteine über diesen Rezeptor in die Wirtszelle ein (siehe Abb. 5), wodurch ACE2 deaktiviert und seine

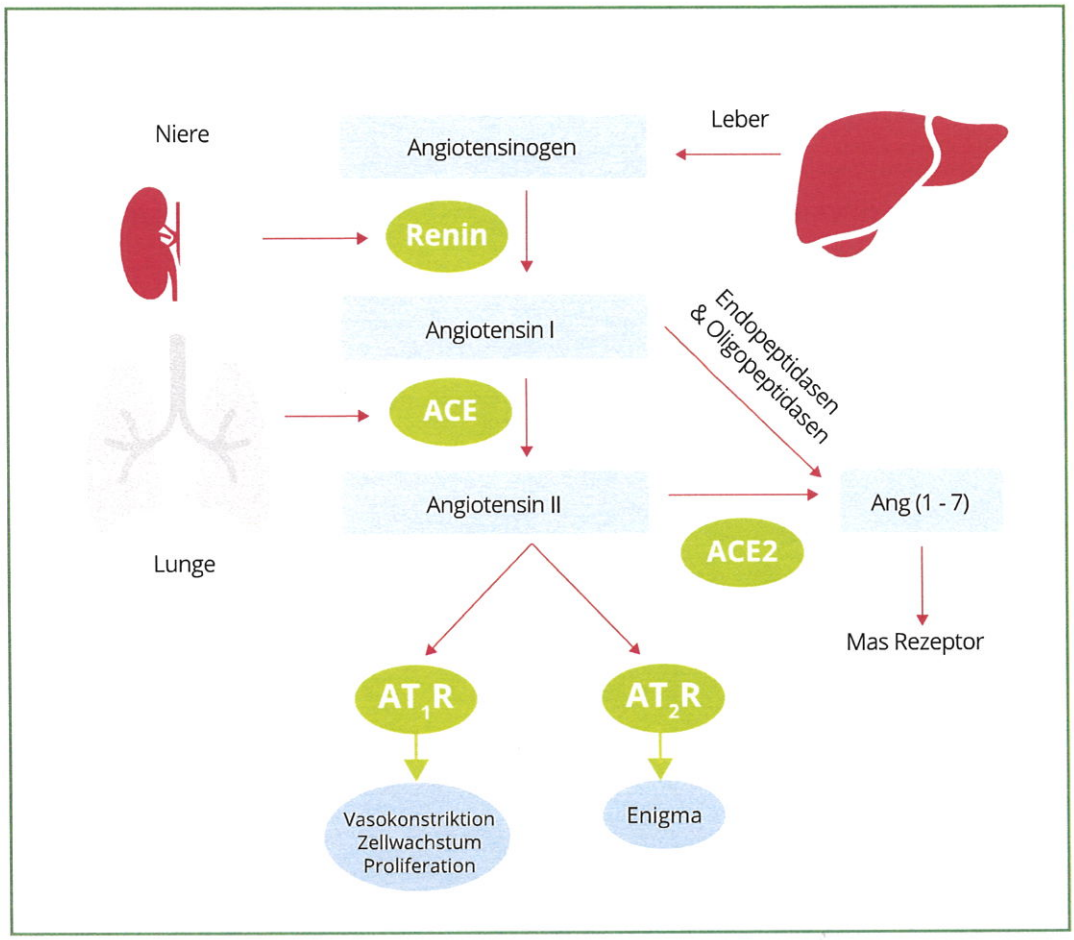


Abb. 4
chematische Übersicht über das RAS. Über Renin wird Angiotensinogen zu Angiotensin I umgewandelt, welches daraufhin durch das ACE (Angiotensin-konvertierendes Enzym) in Angiotensin II überführt wird. Mit Hilfe von ACE2 wird das proinflammatorische Ang-II in das antiinflammatorische Ang (1 – 7) umgewandelt. [39]

Expression im menschlichen Körper reduziert wird [41]. Als Folge davon kann überschüssiges proinflammatorisches Ang-II nicht mehr von ACE2 umgewandelt werden, was zu einer massiven Störung im RAS führt und so ein Zytokinsturm ausgelöst wird, der die Lunge erheblich schädigen kann. Um ARDS und seine schweren Konsequenzen zu vermeiden, muss das RAS-Gleichgewicht wiederhergestellt werden.

Über den VDR gelangt Vitamin D (Calcitriol) in das Innere der Zelle und zum Zellkern, wo es als potenter genetischer Modulator fungiert. Studien haben gezeigt, dass Vitamin-D-Mangel (25-OH-D-Plasmaspiegel < 50 nmol/l) bei Patienten mit ARDS häufig vorkommt und dass dieser Mangel auch direkt zur Entstehung von ARDS beiträgt [43]. So fanden Wissenschaftler 2017 heraus, dass Vitamin D durch die Regulierung des RAS in der Lage ist, akute Lungenschädigungen zu lindern [44].

Untersuchungen haben gezeigt, dass Vitamin D das Gen, welches für die Produktion von Renin zuständig ist, deaktivieren kann [45]. Da Renin das Enzym ist, das die RAS-Kaskade durch die Umwandlung von Angiotensinogen zu Ang-I in Gang setzt, wird seine Verringerung auch folglich die Produktion von Ang-II reduzieren und gleichzeitig blutdrucksenkend wirken [46].

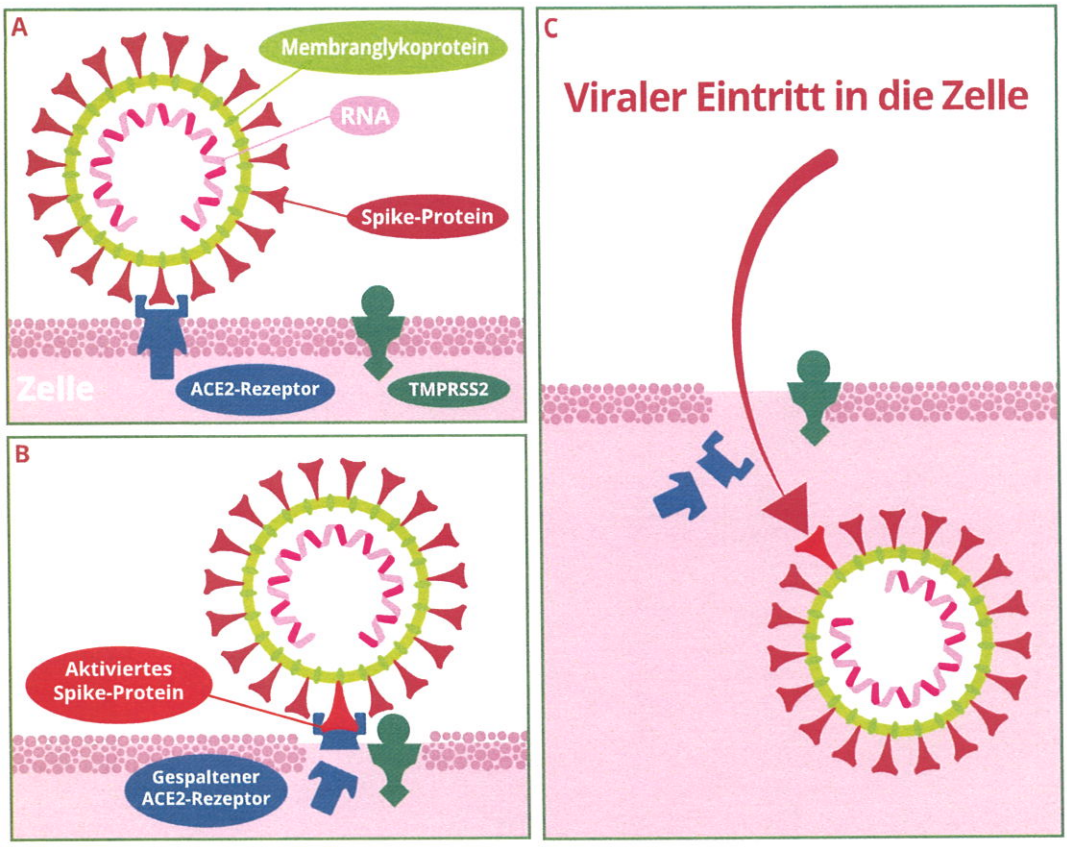


Abb. 5
(A) Spike-Proteine auf der Oberfläch des Coronavirus binden an den ACE2-Rezeptor auf der Oberfläche der Zielzelle, wodurch (B) der ACE2-Rezeptor gespalten und das Spike-Protein aktiviert wird. (C) Daraufhin kann das Coronavirus in die Zelle eindringen. [42]

ACE2 ist nachweislich imstande, vor schwerem akuten Lungenversagen zu schützen und es wurde nach der SARS-Epidemie 2002 auch als potenzielle Therapie bei ARDS angesehen und in diesem Zusammenhang erforscht [47, 48]. ACE2 sollte demnach hochreguliert werden, da ein Mangel an ACE2 die COVID-19-Pathogenese verschlimmert. Studien haben gezeigt, dass Vitamin D (Calcitriol) die Expression von ACE2 auf genetischer Ebene verstärken und somit vor der Entwicklung von ALI schützen kann [49].

Das Spike-Protein des Coronavirus stellt den dritten Angriffspunkt für Vitamin D dar. Hohe Vitamin-D-Spiegel können die Produktion von Defensinen und Cathelicidinen hochregulieren, die wichtige Komponenten der angeborenen Immunität mit antimikrobiellen und immunmodulatorischen Fähigkeiten sind [50]. In den letzten Jahren haben sie sich als natürliche und potente Virostatika gegen verschiedene Arten von Viren erwiesen, darunter HIV-1, Influenzavirus, Syncytial-Virus und Herpes-Simplex-Virus [51]. Wie in Abbildung 6 schematisch dargestellt, sind diese körpereigenen antiviralen Peptide in der Lage, die Spike-Proteine des Virus zu bedecken, in seine Zellmembran einzudringen und diese zu beschädigen. Dadurch werden die Spike-Proteine des Coronavirus inaktiv und das Virus ist nicht mehr imstande, Körperzellen zu infiltrieren [52, 53].

Fazit

Vitamin D kann über drei Wirkungsmechanismen spezifisch gegen das Coronavirus schützen. Dringt das Virus in unseren Körper ein, aktiviert Vitamin D unser angeborenes Immunsystem und induziert die verstärkte Produktion von antiviralen Peptiden wie Cathelicidin und

Defensin. Diese heften sich an das Virus und hindern es daran, Wirtszellen zu infiltrieren. Vitamin D unterdrückt außerdem die Expression von Renin, wodurch die RAS-Kaskade und somit auch die übermäßige Produktion von Ang-II verhindert wird. Zusätzlich steigert Vitamin D die Expression von ACE2 auf genetischer Ebene, welches Ang-II in antinflammatorisches Ang (1 – 7) umwandelt. Dadurch ist Vitamin D in der Lage, den Körper vor einem proinflammatorischen Zytokinsturm zu schützen, akute Lungenschädigung, ARDS und Lungenversagen effektiv zu verhindern und deren Folgen zu mindern.

Generell betrachtet wirkt Vitamin D (Calcitriol) immunmodulierend und hemmt die Th1-Immunantwort, indem es primär die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (v. a. IFN-γ und IL-2) unterdrückt. Gleichzeitig fördert es die Bildung von entzündungshemmenden Th2-Zytokinen (IL-4, IL-10) und stärkt die Bildung von regulatorischen T-Zellen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel den Körper anfällig macht für verschiedene Atemwegserkrankungen, Lungenentzündung und virale Infekte im Allgemeinen. Vitamin-D-Supplementierung bietet folglich eine sehr effektive, sichere und kostengünstige Methode, um sich vor COVID-19 zu schützen und das Risiko von Virusinfektionen massiv zu verringern.

Dosierung in der Prävention*

Um das Infektionsrisiko zu verringern, wird für Menschen mit einem Risiko für Influenza und / oder COVID-19 die Einnahme von 10.000 IE Vitamin D3 pro Tag für einige Wochen empfohlen, um die 25-OH-D-Konzentration rasch zu erhöhen, gefolgt von 5000 IE pro Tag. Ziel sollte es sein, die 25-OH-D-Konzentration über 40 – 60 ng/ml (100 – 150 nmol/l) anzuheben [54]. Für die Behandlung von Menschen, die sich mit COVID-19 infizierten, könnten höhere Vitamin-D3-Dosen nützlich sein [55].

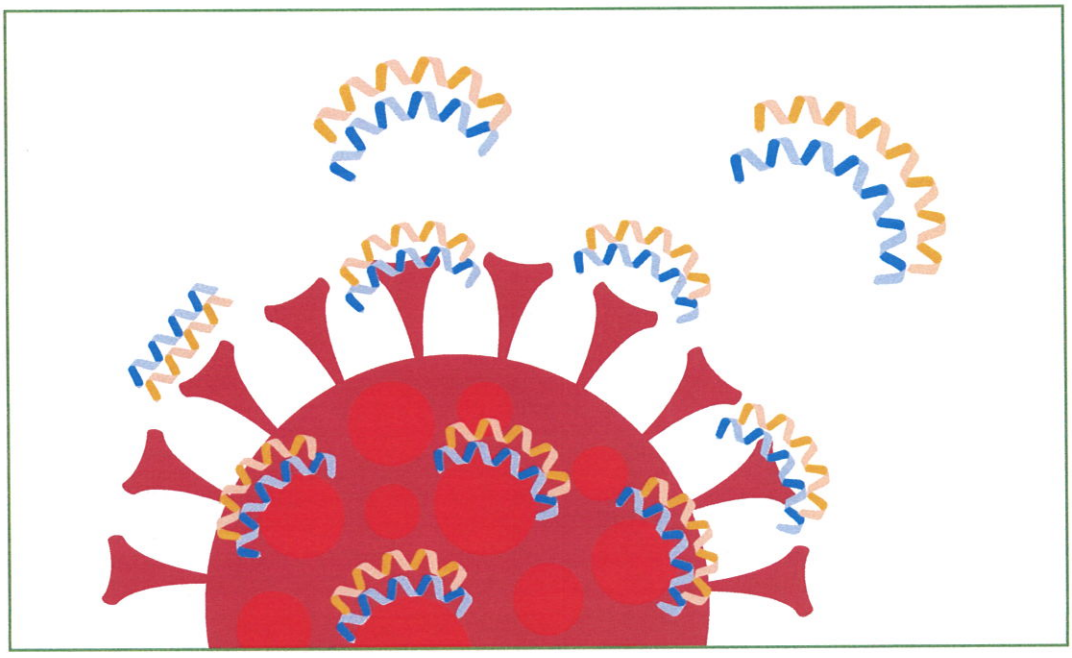


Abb. 6
athelicidine (orange) und Defensine (blau) heften sich an die Spike-Proteine und beschädigen die virale ülle, indem sie die äußere Membran des Virus entfernen. Dadurch kann das Coronavirus nicht mehr in andere Zellen eindringen. [52]

Supportive Therapie*

Nach Gröber [56] werden initial (1. Tag) als Bolus 100.000 IE Vitamin D in Kombination mit 100.000 IE Vitamin A peroral gegeben. Ab dem 2. Tag erfolgt eine Dosisreduktion auf 10.000 IE Vitamin D und 10.000 IE Vitamin A täglich peroral.

Achtung Cofaktoren: Magnesium und Vitamin K2

Magnesium wird benötigt für die Umwandlung von Vitamin D in seine aktive Form (Calcitriol). Bei einer Vitamin-D-Gabe wird folglich auch der Verbrauch von Magnesium erhöht, wodurch ein Magnesium-Mangel entstehen kann. Deshalb sollte bei einer hohen Vitamin-D-Supplementierung auch immer Magnesium dazu gegeben werden.

Für die Verwertung von Calcium, die durch Vitamin D gesteuert wird, ist Vitamin K2 nötig. Bei hohen Vitamin-D-Dosierungen kann folglich auch der Verbrauch von Vitamin K2 zunehmen, was zu einem Vitamin-K2-Mangel führen kann. Deshalb wird empfohlen, dass bei der Gabe von hochdosiertem Vitamin D zusätzlich ca. 100 – 200 µg Vitamin K2 täglich verabreicht wird. [57]

Referenzen für Vitamin D - Seite 29

• Zink

Für ein schlagkräftiges Immunsystem ist Zink von zentraler Bedeutung. Zink wirkt an der Aktivierung und Inaktivierung von über 300 Enzymen und Coenzymen mit, die an lebenswichtigen Zellfunktionen beteiligt sind – darunter Energiestoffwechsel, DNA-Synthese und RNA-Transkription. Das Spurenelement ist wichtig für die Aufrechterhaltung und Entwicklung von Immunzellen des angeborenen und auch des adaptiven Immunsystems [1]. Ein Zinkmangel führt zu einer Funktionsstörung der humoralen sowie der zellvermittelten Immunabwehr und erhöht die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten [2]. Im Folgenden wird anhand von Studien erörtert, inwiefern Zink einerseits durch die Unterdrückung der viralen Replikation und andererseits durch Verstärkung der Immunantwort antivirale Wirkungen ausüben und somit als adjuvante Therapie bei COVID-19 eingesetzt werden kann.

Zink und seine antiviralen Wirkungen

Zink hat das Potential, einer der Mikronährstoffe zu sein, die konsumiert werden können, um die Intensität einer COVID-19-Infektion zu verringern. Erkältungskrankheiten werden vor allem durch Rhinoviren ausgelöst, die durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragen werden. Auch Corona- und Influenzaviren werden über eine solche Tröpfcheninfektion übertragen. Eine Zinksupplementierung bei Rhinovirus- oder Influenzavirus-Infektionen

zeigte vielversprechende antivirale Wirkungen bei verringerter Krankheitslast [3, 4]. Die Menge an ionischem Zink, die an der Mund- und Nasenschleimhaut (Infektionsstelle) vorhanden war, korrelierte dabei positiv mit dem Studienergebnis [5]. In anderen Studien schließlich ließ sich über ionisches Zink eine Reduktion der Erkältungsdauer um 42 % erreichen [6].

An der Oberfläche von Rhinoviren konnten zahlreiche Bindungsstellen für Zink nachgewiesen werden. Es blockiert die Virusvermehrung und das Andocken des Virus an Rezeptoren auf Schleimhäuten, über die der Erreger in die Wirtszelle eindringt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Replikation des Coronavirus SARS-CoV durch Zink gehemmt wird [7]. Zudem konnten Zinkverbindungen auch das in-vitro-Replikationspotential des Influenzavirus reduzieren [8]. Zink kann den Eintritt des Coronavirus in die Zellen folglich verhindern und scheint generell die Virulenz des Coronavirus zu reduzieren [9, 10]. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass auch SARS-CoV-2 für die virenhemmende Wirkung von Zink empfänglich ist. Somit kann eine Zinksupplementierung nicht nur auf COVID-19-bezogene Symptome, wie Durchfall und Infektionen der unteren Atemwege, sondern auch auf das Virus selbst wirken.

Eine Zinksupplementierung bei Kindern in Entwicklungsländern reduzierte die Prävalenz von Lungenentzündungen signifikant [11]. In-vitro-Studien haben außerdem gezeigt, dass die Supplementierung von Zink die Produktion von antiviralem IFN-α durch Leukozyten bei älteren Menschen wiederherstellen und zudem IFN-γ induzieren kann, damit antivirale Wirkungen ausgeübt werden können [12, 13].

Zink und die Immunantwort

Studien haben gezeigt, dass ein Zinkmangel sich negativ auf das Immunsystem auswirkt und sich dadurch die Anfälligkeit für bakterielle und virale Infektionen erhöht [14]. Genetische Störungen des Menschen, die mit einer Zink-Malabsorption assoziiert sind, werden häufig mit schweren Pilz-, Virus- oder Bakterieninfektionen sowie mit einer Dysregulation des Immunsystems in Verbindung gebracht [15].

In-vitro durchgeführte Studien an der Maus haben gezeigt, dass niedrige Zinkkonzentrationen den apoptotischen Zelltod von CD4+ und CD8+ T-Zellen induzieren können [16], während eine höhere Zinkkonzentration diese Apoptose blockieren kann [17]. Zinkmangel verringerte nicht nur die Anzahl der Lymphozyten, sondern beeinträchtigte auch die T- und B-Lymphozytenfunktionen und ihre proliferativen Aktivitäten [18]. In einer ähnlichen Beobachtungsreihe führte eine Zinksupplementierung zu einem höheren Anteil an CD4+ und CD3+ Zellen im peripheren Blut, sowie zu einer verbesserten T-Zell-vermittelten Immunität bei supplementierenden Kindern [19].

Fazit

Die weltweite Prävalenz von Zinkmangel wird auf etwa 20 % geschätzt, wobei der klinische Zinkmangel öfter bei älteren Menschen auftritt [20]. Ältere Menschen erkranken auch häufiger an COVID-19 und es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass u. a. ein gestörtes Zinkgleichgewicht dazu führt, dass diese Menschen anfälliger für Infektionen sind. [21, 22]

Zink besitzt starke antivirale Eigenschaften und könnte daher eine kostengünstige und wirksame Zusatztherapie für einige Virusarten, darunter SARS-CoV-2, darstellen, die ein breites Spektrum von Infektionen – einschließlich Infektionen der Atemwege – auslösen können [4]. Die Einnahme von 45 mg Zink pro Tag über das ganze Jahr hinweg hat beispielsweise die Inzidenz von Infektionen bei älteren Menschen, die zwischen 55 und 87 Jahre alt sind, deutlich verringert [23].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aufrechterhaltung eines adäquaten Zinkgleichgewichts wichtig ist, um vor Mikroorganismen, einschließlich Virusinfektionen, zu schützen. So könnte die Einnahme von bis zu 50 mg Zink pro Tag ein zusätzliches Schutzschild gegen die COVID-19-Pandemie bilden, indem die Wirtsresistenz gegen Virusinfektionen erhöht und dadurch die Krankheitslast minimiert wird. [24]

Dosierung in der Prävention*

Zur Vorbeugung einer Virusinfektion werden Tagesdosen von 15 – 45 mg empfohlen. Bezogen auf das Körpergewicht liegen Tagesdosen nach Gröber [25] bei 0,25 – 0,5 mg Zink pro kg Körpergewicht. Empfehlenswert sind Zink-Lutschtabletten.

Supportive Therapie*

Bei manifester Erkrankung kann begleitend eine perorale Gabe von 50 – 100 mg Zink täglich für 10 Tage sinnvoll sein (z. B. als Zink-Lutschtablette).

Referenzen für Zink - Seite 32

• Selen

Selen ist ein essentieller Mikronährstoff und wirkungsvolles Antioxidans, das durch seinen Einbau in Selenoproteine, wie z. B. Glutathionperoxidasen (GPX) oder Thioredoxinreduktasen (TXNRD), biologische Wirkungen entfaltet. Selenoproteine sind an der Regulierung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), des Redox-Status und anderen wichtigen zellulären Prozessen in fast allen Geweben und Zelltypen beteiligt [1]. Als starker Radikalfänger kann Selen somit auch die Entzündungs- und Immunreaktionen maßgeblich beeinflussen und spielt eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Virusinfektionen [2].

Weltweit leiden etwa eine Milliarde Menschen an einem Selenmangel (< 100 µg/l) [3]. Die Provinz Hubei, in der COVID-19 das erste Mal aufgetreten ist, zählt zu den Selenmangelgebieten mit einem sehr geringen Selengehalt der Böden.

Selen und das Immunsystem

Ein Selenmangel schwächt das Immunsystem und kann mit einer erhöhten Pathogenität der Virusinfektionen assoziiert sein [4]. Selen regt die Antikörperproduktion an und kann die Bildung von IFN-γ fördern [5]. Bei Selenmangel ist die Bildung von Antikörpern und Lymphozyten verringert und die Immunkompetenz beeinträchtigt [6].

Studien haben gezeigt, dass bei ausreichender Selenzufuhr die Proliferation der Lymphozyten erhöht und die Differenzierung naiver CD4+ T-Zellen empfänglich für die Wirkung von Zytokinen und antigenpräsentierenden Zellen ist [7, 8]. Wie in Abbildung 7 dargestellt, kann ein Selenmangel einen Th2-Phänotyp begünstigen, während ausreichend hohe Selenlevel die Th1-Th2-Balance in Richtung eines Th1-Phänotyps verschieben [9]. Andererseits hat sich gezeigt, dass der Selenstatus die Aktivierung der Makrophagen beeinflusst. Es wurde beobachtet, dass Selenit die Produktion des entzündungshemmenden Prostaglandins erhöht, während die Bildung des proinflammatorischen Prostaglandins E2 (PGE2) in Makrophagen verringert wurde [10].

Eine Selensupplementierung bei Patienten mit niedrigem Selenstatus könnte somit dazu beitragen, die proinflammatorische zelluläre (Th1-Typ) Immunantwort gegen virale und bakterielle Krankheitserreger zu unterstützen, während eine übermäßige Aktivierung des Immunsystems und daraus resultierende Gewebeschäden vermieden werden, indem die Differenzierung der Makrophagen in Richtung eines eher antiinflammatorischen M2-Phänotyps gelenkt wird [11].

Selen und Virusinfektionen

Zu den RNA-Viren gehören bekannte humanpathogene Viren wie HIV, das Hepatitis-C-Virus (HCV), das Influenza-A-Virus (IAV), das Ebola-Virus sowie das neu auftretende SARS-CoV-2. Eine Virusinfektion verursacht eine erhöhte Bildung an ROS, sowohl in den Mitochondrien der Wirtszellen als auch durch einen oxidativen Burst von Phagozyten. Gleichzeitig wird die Biosynthese der wichtigsten antioxidativen Enzyme in den infizierten Zellen herunterreguliert [12]. Th1-Zytokine lösen die ROS/RNS-Produktion in virusinfizierten Wirtsgeweben aus. Ein Ungleichgewicht zwischen der ROS/RNS-Produktion und ihrem Abbau führt zu oxidativem / nitrosativem Stress, der die Replikation des Virus sowie die Mutationsrate des viralen RNA-Genoms erhöhen kann, was zu einer verstärkten Schädigung des Wirtsgewebes führt [13]. Verglichen mit dem Genom der DNA-Viren ist das Genom der RNA-Viren anfälliger für genetische Veränderungen, wodurch RNA-Viren die höchsten bekannten Mutationsraten aufweisen [14].

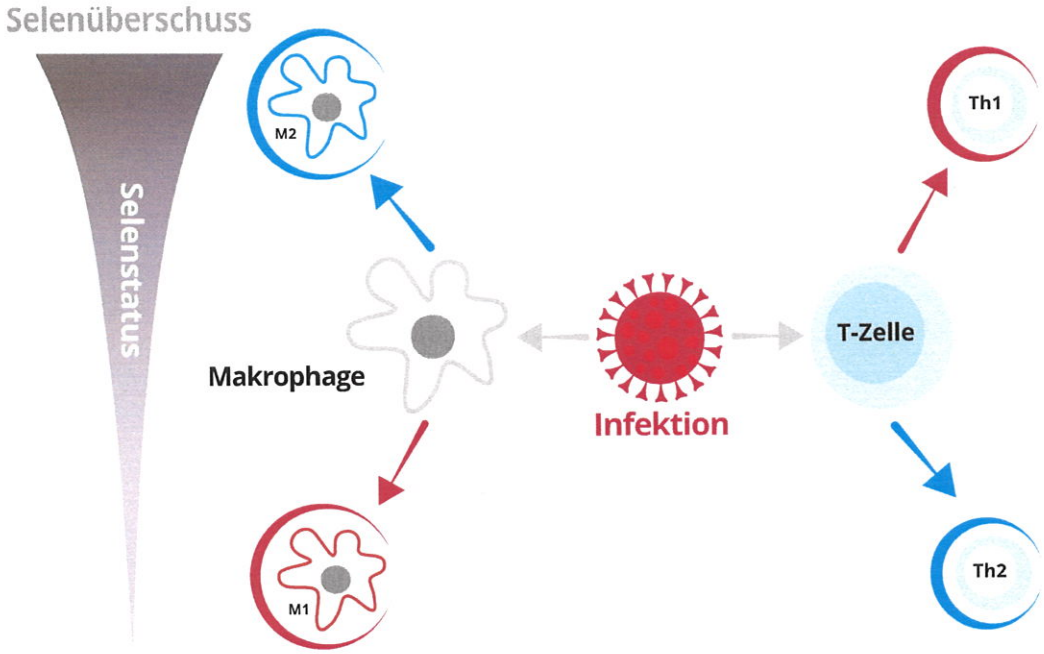


Abb. 7
Einfluss des Selenstatus auf die Immunantwort gegen Krankheitserreger. Die Abbildung zeigt, dass eine erhöhte Selenzufuhr die Proliferation und Differenzierung aktivierter CD4+ T-Zellen in Richtung Th1-Zellen begünstigt, während Makrophagen auf einen M2-Phänotyp ausgerichtet sind. Rote und blaue Pfeile zeigen die Verschiebung hin zu einem mehr proinflammatorischen bzw. einem mehr antiinflammatorischen Phänotyp an. [11]

Ein Selenmangel wirkt sich somit nicht nur auf die Immunantwort, sondern auch auf den viralen Erreger selbst aus. Ein ernährungsbedingter Selenmangel, der oxidativen Stress im Wirt verursacht, kann ein virales Genom so verändern, dass ein normalerweise gutartiges oder leicht pathogenes Virus im Wirt unter oxidativem Stress hochvirulent werden kann [2]. Richtungsweisende Studien von Beck et al. haben gezeigt, dass ein Selenmangel nicht nur die Pathologie einer Influenzavirusinfektion erhöht, sondern auch unter Umständen Veränderungen im Genom des Coxsackievirus bewirkt, wodurch ein avirulentes Virus aufgrund einer genetischen Mutation Virulenz erlangen kann [4, 15].

Niedrige Selenspiegel können folglich dazu führen, dass gutartige (benigne) Viren-Stämme zu pathogenen Stämmen mutieren können. Dies lässt sich dadurch erklären, dass derselbe oxidative Stress, der bei einem Selenmangel verstärkt entsteht und Entzündungen verursacht, die Viren zwingt, schnell zu mutieren, damit sie überleben können. Zudem kann ein Selenmangel auch für einen schwereren Krankheitsverlauf verantwortlich sein, da sich Viren bei einem niedrigen Selenspiegeln schneller im Körper vermehren und ausbreiten können [16].

Selen und ACE2

Eine aktuelle Studie von März 2020 hat gezeigt, dass SARS-CoV-2 über den ACE2-Rezeptor (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2) in die Zellen eindringen, sich dort replizieren und dadurch im ganzen Körper Schaden anrichten kann [17]. Einige Wissenschaftler haben daraufhin die Hypothese aufgestellt, dass ACE-Hemmer (ACE-Is) durch Hochregulierung von ACE2 als potenzieller Risikofaktor für COVID-19 wirken könnten [18].

Es wurde festgestellt, dass auch Selen ein potenter Hemmer von ACE ist, was zu einer vermehrten Expression von ACE2-Rezeptoren führt [19, 20]. Die Gabe von Selen in hohen Dosen bei COVID-19-Infektionen kann daher auch problematisch sein, vor allem bei Patienten mit Bluthochdruck und einer Therapie mit ACE-Hemmern, die ebenfalls die Expression von ACE2-Rezeptoren ansteigen lassen [21]. Da SARS-CoV-2 die Wirtszellen durch Bindung an ACE2-Rezeptoren infiziert, kann eine Verstärkung von COVID-19-Infektionen durch Selen und ACE-Hemmer nicht ausgeschlossen werden. Vor allem bei Kombinationen aus ACE-Hemmern und Selengabe ist also Vorsicht geboten.

Neuste Untersuchungen deuten jedoch auf eine Unsicherheit hinsichtlich des potentiellen Risikos einer Hochregulierung des ACE2-Rezeptors hin [22].

Fazit

Selen kann der Bildung freier Radikale entgegenwirken und oxidative Schäden an Zellen und Geweben verhindern [23]. Studien haben gezeigt, dass ein Selenmangel die Pathogenität und Schwere von Infektionen durch gutartige oder leicht virulente Stämme erhöht. Somit ist Selen nicht nur wichtig, um die Th1-Immunität gegen Virusinfektionen zu stärken, sondern es scheint darüber hinaus die Entwicklung von viralen Pathogenen hin zu virulenteren Stämmen zu hemmen. Die Selensupplementierung ist hilfreich für die Prävention und Behandlung von Virusinfektionen und stellt somit v. a. für Selen-defizitäre Menschen eine wirksame, kostengünstige und allgemein verfügbare adjuvante Therapie von COVID-19 dar. Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern sollten über die Norm hinausgehende Selenspiegel vermieden werden.

Dosierung in der Prävention*

Zur Vorbeugung einer Virusinfektion der Atemwege kann eine Selensupplementierung von 100 bis 200 µg pro Tag als sichere adjuvante Maßnahme angesehen werden. Dabei sollte ein gesunder Selenspiegel im Vollblut von 140 – 160 µg/l erreicht werden.

Supportive Therapie*

Nach Gröber [24] können bei manifester Erkrankung als ergänzende Maßnahme täglich 1.000 µg Na-Selenit oral nüchtern als Trinkampulle verabreicht werden (Tag 1-7). Danach erfolgt eine Tagesdosisreduktion auf 200 – 500 µg Selen als Na-Selenit, peroral.

Referenzen für Selen - Seite 33

***Achtung:**

Bei den Dosierungsangaben handelt es sich um Empfehlungen, die ausschließlich an die medizinische Fachperson (Arzt oder Therapeut) gerichtet sind. Die Verantwortung für die letztendliche Maßnahme / Auswahl / Dosierung liegt im Einzelfall bei dem jeweiligen verantwortlichen Arzt oder Therapeuten. Zum Erreichen eines besonderen medizinischen Zweckes können bei einzelnen Substanzen die Dosierungsempfehlungen über denen der EU-Verordnung 2016/128 liegen.

Referenzen für die Einleitung

[1] Heinsberg-Corona Studie: Pressekonferenz zu Zwischenergebnissen vorgestellt am 09.04.2020: www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenergebnis_covid19_case_study_gangelt.pdf

[2] A.S. Fauci, H.C. Lane, R.R. Redfield. Covid-19 - Navigating the Uncharted. The new England Journal of Medicine, 382;13, Mar 2020, DOI: 10.1056/NEJMe2002387

[3] D. Schoeman, B.C. Fielding. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019;16:69. https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0

[4] Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: World Health Organization, January 5, 2020 (https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/).

[5] Weltgesundheitsorganisation: Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)

[6] Tedros A. Ghebreyesus: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020.

[7] Y. Chen, Q. Liu, D. Guo. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-423. https://doi.org/10.1002/jmv.25681

[8] A.H. Rothan, S.N. Byraredd. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity. Feb 2020, https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433

[9] H. Chen, et al. Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;365:19.

[10] P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, 395(10229) :1033-1034, Mar 2020, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

[11] Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report - 36. Geneva: World Health Organization, February 25, 2020 (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/ 20200225-sitrep-36-covid-19.pdf? sfvrsn=2791b4e0_2).

[12] R. Verity, L.C. Okell, I.Dorigattim P. Winskill. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. The Lancet, Mar 2020, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7

[13] E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016; 14: 523-34.

[14] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 104 . 3. Mai 2020, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200503-covid-19-sitrep-104.pdf?sfvrsn=53328f46_2

Referenzen für Vitamin C

[1] S.J. Padayatty, M. Levine. Vitamin C: The known, the unknown, and goldilocks. Oral Dis. 2016;22:463–493. DOI: 10.1111/odi.12446.

[2] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T. Cronin, M. Mazur, J. Telser. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007;39:44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001

[3] J. Manning, B. Mitchell, D.A. Appadurai, A. Shakya, et al. Vitamin C promotes maturation of t-cells. Antioxid. Redox Signal. 2013;19:2054–2067. DOI: 10.1089/ars.2012.4988.

[4] K. Vohra, A.J. Khan, V. Telang, W. Rosenfeld, H.E. Evans. Improvement of neutrophil migration by systemic Vitamin C in neonates. J. Perinatol. 1990;10:134–136.

[5] L.A. Boxer, B. Vanderbilt, S. Bonsib, R. Jersild, H.H. Yang, R.L. Baehner. Enhancement of chemotactic response and microtubule assembly in human leukocytes by ascorbic acid. J. Cell. Physiol. 1979;100:119–126. DOI: 10.1002/jcp.1041000112.

[6] H. Hemilä, R.M. Douglas. Vitamin C and acute respiratory infections. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases 3, 1999, 756–61

[7] H. Hemilä. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. Pediatric Infectious Diseases Journal 16, 1997, 836–7.

[8] H.J. De Grooth, W.P. Manubulu-Choo, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four iv regimens. Chest. 2018; 153:1368–77. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.025

[9] H. Hemilä, E. Chalker. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. Nutrients, Mar 2019, 11(4):708, https://doi.org/ 10.3390/nu11040708

[10] J. Choe, S. Kim. Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. Inflammation 40, 980–994 (2017). https://doi.org/10.1007/s10753-017-0542-4

[11] V. Patel, K. Dial, J. Wu, A.G. Gauthier, W. Wu, M. Lin, et al. Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1. International Journal of Molecular Science, 2020, 21(3): 977, https://doi.org/10.3390/ijms21030977

[12] R.Z. Cheng. Can early and high intravenous dose of Vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Medicine in Drug Discovery, Mar 2020, https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028

Referenzen für Melatonin

[1] J. Cui, F. Li, Z.-L. Shi. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat. Rev. Microbiol., 17 (2019), pp. 181-192, DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9

[2] R. Zhang, X. Wang, L. Ni, X. Di et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Science., 17 (2020), https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583

[3] R.J. Reiter, Q. Ma, R. Sharma. Treatment of Ebola and other infectious diseases: melatonin "goes viral". Melatonin Res, 3 (2020), pp. 43-57, DOI: 10.32794/mr11250047

[4] X. Wu, H. Ji, Y. Wang, C. Gu, W. Gu, L. Hu, L. Zhu. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. Oxidative Med. Cell. Longev., 2019 (2019), p. 4087298, DOI: 10.1155/2019/4087298

[5] S.-H. Huang, X.-J. Cao, W. Liu, X.-Y. Shi, W. Wei. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. J. Pineal Res., 48 (2010), pp. 109-116, DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00733.x

[6] R. Hardeland. Melatonin and inflammation – story of a double-edged blade. J Pineal Res. 2018; 65(4):e12525. DOI: 10.1111/jpi.12525

[7] C.-K. Sun, F.-Y. Lee, Y.-H. Kao, H.-J. Chiang, et al. Systemic combined melatonin-mitochondria treatment improves acute respiratory distress syndrome in the rat. J. Pineal Res., 58 (2015), pp. 137-150, DOI: 10.1111/jpi.12199

[8] A.M. da Cunha Pedrosa, R. Weinlich, G.P. Mognol, B.K. Robbs, et al. Melatonin protects CD4+ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. J. Immunol (Baltimore, Md.: 1950), 184 (2010), pp. 3487-3494, DOI: 10.4049/jimmunol.0902961

[9] Z. Ahmadi, M. Ashrafizadeh. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. Fund. Clin. Pharmacol., 34 (2020), pp. 11-19, DOI: 10.1111/fcp.12498

[10] X. Wu, H. Ji, Y. Wang, C. Gu, W. Gu, L. Hu, L. Zhu. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. Oxidative Med. Cell. Longev., 2019 (2019), p. 4087298, DOI: 10.1155/2019/4087298

[11] C. Pieri, M. Marra, F. Moroni, et al. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. Life Sciences, 1994; 55(15):PL271-6, DOI: 10.1016/0024-3205(94)00666-0

[12] J.V. Sarma, P.A. Ward. Oxidants and redox signaling in acute lung injury. Compr. Physiol., 1 (2011), pp. 1365-1381, DOI : 10.1002/cphy.c100068

[13] E. Gitto, R.J. Reiter, S.P. Cordaro, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. Am. J. Perinatol., 21 (2004), pp. 209-216, DOI: 10.1055/s-2004-828610

[14] Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci. China Life Sci. (2020), DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8

[15] S.C. Miller, S.R. Pandi-Perumal, A.I. Esquifino, D.P. Cardinali, G.J.M. Maestroni. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. Int. J. Exp. Pathol., 87 (2006), pp. 81-87, DOI: 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x

[16] Y. Zhang, X.X. Li, J.J. Grailer, N. Wang, M. Wang, et al. Melatonin alleviates acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome. J. Pineal Res., 60 (2016), pp. 405-414, DOI: 10.1111/jpi.12322

[17] H. Bazyar, H. Gholinezhad, L. Moradi, P. Salehi, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Inflammopharmacology, 27 (2019), pp. 67-76, DOI: 10.1007/s10787-018-0539-0

[18] A.L. Sanchez-Lopez, G.G. Ortiz, F.P. Pacheco-Moises, et al. Efficacy of melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. Arch. Med. Res., 49 (2018), pp. 391-398, DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.12.004

[19] M. Zarezadeh, M. Khorshidi, M. Emami, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Eur. J. Nutr. (2019), DOI: 10.1007/s00394-019-02123-0

[20] M. Silvestri, G.A. Rossi. Melatonin: its possible role in the management of viral infections – a brief review. Ital J Pediatr. 2013;39:61.

[21] J.A. Boga, A. Coto-Montes, S.A. Rosales-Corral, D.-X. Tan, R.J. Reiter. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this "molecular handyman"? Rev. Med. Virol., 22 (2012), pp. 323-338, DOI: 10.1002/rmv.1714

[22] R.J. Reiter, Q. Ma, R. Sharma. Melatonin in mitochondria: mitigating clear and present dangers. Physiology (Bethesda), 35 (2020), pp. 86-95, DOI: 10.1152/physiol.00034.2019

[23] R.S. Bourne, G.H. Mills, C. Minelli. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. Crit. Care (London, England)., 12 (2008), p. R52, DOI: 10.1186/cc6871

[24] J.J. Nordlund, A.B. Lerner. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45 (1977), pp. 768-774, DOI: 10.1210/jcem-45-4-768

Referenzen für Vitamin D

[1] M.F. Holick, et al. Photobiology of Vitamin D. Vitamin D., 1997, S. 33-39.

[2] H.F. DeLuca. Overview of general physiologic features and functions of Vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. Review.

[3] M.F. Holick. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord 2017; 18: 153-165.

[4] R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet, D. Bikle, et al. Skeletal and extraskeletal actions of Vitamin D: current evidence and outstanding questions. Endocr Rev 2019; 40: 1109-1151.

[5] A. Fabbri, M. Infante, C. Ricordi. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020; 24: 4048-4052

[6] B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos, et al. Low Vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. Orv. Hetil. 2011, 152, 1272–1277.

[7] A. Gasmi, S. Noor, T. Tippairote, et al. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. Clinical Immunology (2020), https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108409

[8] C. Aranow. Vitamin D and the immune system. J Investig Med 2011; 59: 881-886.

[9] B. Prietl, G. Treiber, T.R. Pieber, K. Amrein. Vitamin D and immune function. Nutrients 2013; 5: 2502-2521

[10] F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf, C. Gysemans, C. Mathieu. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol 2010; 10: 482-496

[11] J.H. White. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. Rev Endocr Metab Disord 2012; 13: 21-29.

[12] M.T. Zdrenghea, H. Makrinioti, C. Bagacean, A. Bush, S.L. Johnston, L.A. Stanciu. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol 2017; 27. DOI: 10.1002/rmv.1909.

[13] S. Chen, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyVitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007;179(3):1634–47.

[14] J.M. Lemire, J.S. Adams, V. Kermani-Arab, A.C. Bakke, R. Sakai, S.C. Jordan. 1,25-DihydroxyVitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J. Immunol. 1985;134:3032–3035.

[15] M.T. Cantorna. Mechanisms underlying the effect of Vitamin D on the immune system. Proc. Nutr. Soc. 2011;69:286–289. DOI: 10.1017/S0029665110001722.

[16] M.T. Palmer, Y.K. Lee, C.L. Maynard, J.R. Oliver, D.D. Bikle, A.M. Jetten, C.T. Weaver. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyVitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. J. Biol. Chem. 2011;286:997–1004.

[17] A. Boonstra, et al. 1alpha,25-DihydroxyVitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol. 2001;167(9):4974–80.

[18] J. Tang, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. J Immunol. 2009;182(8):4624–32.

[19] S. Gregori, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyVitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. J Immunol. 2001;167(4):1945–53.

[20] T. Wang, F.P. Nestel, V. Bourdeau, Y. Nagai, Q. Wang, et al. Cutting edge: 1,25-DihydroxyVitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J. Immunol. 2004;173:2909–2912.

[21] A.F. Gombart, N. Borregaard, H.P. Koeffler. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the Vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyVitamin D3. FASEB J. 2005;19:1067–1077. DOI: 10.1096/fj.04-3284com.

[22] P.T. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik, et al. Toll-like receptor triggering of a Vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311:1770–1773. DOI: 10.1126/science.1123933

[23] B. Ramanathan, E.G. Davis, C.R. Ross, F. Blecha. Cathelicidins: Microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. Microbes Infect. 2002;4:361–372. DOI: 10.1016/S1286-4579(02)01549-6.

[24] W.F. Rigby, M.G. Waugh. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyVitamin D3-treated monocytes. Arthritis Rheum. 1992; 35:110–119. DOI: 10.1002/art.1780350117

[25] I. Laaksi, J.-P. Ruohola, P. Tuohimaa, A. Auvinen, et al. An association of serum Vitamin D concentrations <40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am. J. Clin. Nutr. 2007;86:714–717.

[26] A.A. Ginde, J.M. Mansbach, C.A. Camargo. Association between serum 25-hydroxyVitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch. Intern. Med. 2009;169:384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.

[27] J.J. Cannell, R. Vieth, W. Willett, M. Zasloff, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the Vitamin D deficiency epidemic. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2008;117:864–870.

[28] J.J. Cannell, R. Vieth, J.C. Umhau, M.F. Holick, et al. Epidemic influenza and Vitamin D. Epidemiol. Infect. 2006;134:1129–1140. DOI: 10.1017/S0950268806007175.

[29] P.N. Black, R. Scragg. Relationship between serum 25-hydroxyVitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest. 2005;128:3792–3798.

[30] A.A. Litonjua, S.T. Weiss. Is Vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? J. Allergy Clin. Immunol. 2007;120:1031–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.028.

[31] C.A. Camargo, D. Ganmaa, A.L. Frazier, F.F. Kirchberg, et al. Randomized trial of Vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. Pediatrics. 2012;130:e561–e567. DOI: 10.1542/peds.2011-3029.

[32] P. Bergman, A.-C. Norlin, S. Hansen, R.S. Rekha, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: A randomised and double-blind intervention study. BMJ Open. 2012;2 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001663.

[33] D.J. Berry, K. Hesketh, C. Power, E. Hyppönen. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. Br J Nutr 2011; 106: 1433-1440.

[34] A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356: i6583.[35] J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani, J. Smardin, et al. Serum 25-hydroxyVitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. PLoS One 2010; 5: e11088.

[36] D. Wang, X.Q. Chai, C.G. Magnussen, et al. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. Pulm Pharmacol Ther. 2019 Oct;58:101833. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101833.

[37] C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. Trends Pharmacol Sci. 2008;29:367–374.

[38] A. Benigni, P. Cassis, G. Remuzzi. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. EMBO Mol Med. 2010 Jul; 2(7): 247–257. DOI: 10.1002/emmm.201000080

[39] M.T. Smith, A. Muralidharan. Targeting angiotensin II type 2 receptor pathways to treat neuropathic pain and inflammatory pain. Expert Opinion on Therapeutic Targets 2014,18(12); DOI: 10.1517/14728222.2014.957673

[40] H. Zhang, A. Baker. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. Crit Care. 2017; 21: 305. DOI: 10.1186/s13054-017-1882-z

[41] H. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, 181(2):271-280, 2020, https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

[42] F.A. Rabi, M.S. Al Zoubi, G.A. Kasasbeh, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens 2020, 9(3), 231; https://doi.org/10.3390/pathogens9030231

[43] R.C. Dancer, D. Parekh, S. Lax, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax. 2015;70(7):617–624. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206680

[44] J. Xu, J. Yang, J. Chen, Q. Luo, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. Molecular medicine reports 2017, 16(5), 7432–7438. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546

[45] Y.C. Li. Chapter 40 - Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. Vitamin D (Third Edition), 2011, Pages 707-723. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10040-X

[46] C.L. McMullan, L. Borgi, G.C. Curhan, et al. The effect of Vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. Journal of hypertension 2017, 35(4), 822–829. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001220

[47] Y. Imai, K. Kuba, S. Rao, Y. Huan, F. Guo, B. Guan, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005, 436(7047), 112–116. https://doi.org/10.1038/nature03712

[48] Y. Imai, K. Kuba, J.M. Penninger. Lessons from SARS: a new potential therapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Masui. 2008 Mar;57(3):302-10.

[49] J. Yang, H. Zhang, J. Xu. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. Chinese Journal of Emergency, 2016, 25(12). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.12.016

[50] C.L. Greiller, A.R. Martineau. Modulation of the immune response to respiratory viruses by Vitamin D. Nutrients 2015, 7(6), 4240–4270. https://doi.org/10.3390/nu7064240

[51] E. Gwyer Findlay, S.M. Currie, D.J. Davidson. Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics. BioDrugs 2013, 27(5), 479–493. https://doi.org/10.1007/s40259-013-0039-0

[52] R. von Helden. Coronavirus - Abwehr mit Vitamin D? 13.02.2020, https://www.youtube.com/watch?v=XFEtscQF eoU &feature=youtu.be

[53] E. Hazrati, B. Galen, W. Lu, W. Wang, Y. Ouyang, et al. Human α- and β-Defensins Block Multiple Steps in Herpes Simplex Virus Infection. J Immunol December 15, 2006, 177 (12) 8658-8666; DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8658

[54] W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020, 12(4), 988; https://doi.org/10.3390/nu12040988

[55] S.J. Wimalawansa. COVID-19 might be fought by 2 doses of Vitamin D (200,000-300,000 IU each), Feb 2020, European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 7 (2020) 432-438.

[56] U. Gröber, K. Kisters. Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärke -ein Patientenratgeber, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)

[57] Vitamin D hochdosiert. Dr. Schweikart Verlag. https://www.vitamind.net/hochdosiert

Referenzen für Zink

[1] M. Maares, H. Haase. Zinc and immunity: an essential interrelation. Arch Biochem Biophys. 2016;611:58-65. https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022

[2] M.J. Tuerk, N. Fazel. Zinc deficiency. Current Opinion in Gastroenterology. 2009;25:136-143. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b

[3] H. Hemilä. Common Cold Treatment Using Zinc. JAMA, 314 (2015) 730.

[4] S.A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Adv Nutr, 10 (2019) 696-710.

[5] G.A. Eby. Zinc lozenges as cure for the common cold - a review and hypothesis. Med Hypotheses, 74 (2010) 482-492.

[6] H. Hemila. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. Open Respir Med J, 5 (2011) 51-58.

[7] A.J. te Velthuis, S.H. van den Worm, A.C. Sims, R.S. Baric, E.J. Snijder, M.J. van Hemert. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog, 6 (2010) e1001176. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176

[8] N. Uchide, K. Ohyama, T. Bessho, B. Yuan, T. Yamakawa. Effect of antioxidants on apoptosis induced by influenza virus infection: inhibition of viral gene replication and transcription with pyrrolidine dithiocarbamate. Antiviral Res, 56 (2002) 207-217.

[9] J.M. Phillips, et al. Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD uses cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and cell-cell Fusion. J Virol, 91 (8) (2017)

[10] Y.-S. Han, et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. Biochemistry, 44 (30) (2005), p. 10349

[11] Z.A. Bhutta, R.E. Black, K.H. Brown, J.M. Gardner, S. Gore, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. J Pediatr, 135 (1999) 689-697.

[12] I. Cakman, H. Kirchner, L. Rink. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. J Interferon Cytokine Res, 17 (1997) 469-472.

[13] M. Salas, H. Kirchner. Induction of interferon-gamma in human leukocyte cultures stimulated by Zn2+. Clin Immunol Immunopathol, 45 (1987) 139-142.

[14] A.S. Prasad. Zinc: mechanisms of host defense. J Nutr, 137 (2007) 1345-1349.

[15] A.S. Prasad, S. Meftah, J. Abdallah, J. Kaplan, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. J Clin Invest, 82 (1988) 1202-1210.

[16] W.G. Telford, P.J. Fraker. Preferential induction of apoptosis in mouse CD4+CD8+ alpha beta TCRloCD3 epsilon lo thymocytes by zinc. J Cell Physiol, 164 (1995) 259-270.

[17] P.J. Fraker, W.G. Telford. A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells. Proc Soc Exp Biol Med, 215 (1997) 229-236.

[18] P.J. Fraker, P. DePasquale-Jardieu, C.M. Zwickl, R.W. Luecke. Regeneration of T-cell helper function in zinc-deficient adult mice. Proc Natl Acad Sci USA, 75 (1978) 5660-5664.

[19] S. Sazawal, S. Jalla, S. Mazumder, A. Sinha, R.E. Black, M.K. Bhan. Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. Indian Pediatr, 34 (1997) 589-597.

[20] K.R. Wessells, K.H. Brown. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. PLoS One, 7 (2012) e50568.

[21] R. Armitage, L.B. Nellums. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. Lancet Public Health, (2020).

[22] R. Kunz, M. Minder, COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. Swiss Med Weekly, 150 (2020) w20235.

[23] A.S. Prasad, F.W. Beck, B. Bao, J.T. Fitzgerald, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr, 85 (2007) 837-844.

[24] M.S. Razzaque. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? Preprints 2020, 2020040006; DOI: 10.20944/preprints202004.0006.v1

[25] U. Gröber, K. Kisters. Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärke -ein Patientenratgeber, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)

Referenzen für Selen

[1] S. Gromer, J.K. Eubel, B.L. Lee, J. Jacob. Human selenoproteins at a glance. Cell Mol Life Sci. 2005 Nov; 62(21):2414-37.

[2] O.M. Guillin, C. Vindry, T. Ohlmann, L. Chavatte. Selenium, selenoproteins and viral infection. Nutrients, 11 (2019), p. 2101

[3] G.D. Jones, B. Droz, P. Greve, P. Gottschalk, D. Poffet, et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. Proceedings of the National Academy of Sciences 2017, DOI: 10.1073/pnas.1611576114

[4] M.A. Beck, H.K. Nelson, Q. Shi, P. Van Dael, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. FASEB J., 15 (2001), pp. 1481-1483

[5] F. Girodon, P. Galan, A.L. Monget, M.C. Boutron-Ruault, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT.AOX. Geriatric Network. Arch Intern Med 1999; 159:748–54.

[6] C.S. Broome, F. McArdle, J.A. Kyle, F. Andrews, N.M. Lowe, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. Am J Clin Nutr. 2004 Jul;80(1):154-62, DOI: 10.1093/ajcn/80.1.154

[7] V. Pagmantidis, C. Méplan, E.M. van Schothorst, J. Keijer, J.E. Hesketh. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. Am J Clin Nutr. 2008 Jan; 87(1):181-9.

[8] Z. Huang, A.H. Rose, P.R. Hoffmann. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2012 Apr 1; 16(7):705-43.

[9] F.W. Hoffmann, A.C. Hashimoto, L.A. Shafer, S. Dow, M.J. Berry, P.R. Hoffmann. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. J Nutr. 2010 Jun; 140(6):1155-61.

[10] U.H. Gandhi, N. Kaushal, K.C. Ravindra, S. Hegde, et al. Selenoprotein-dependent up-regulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma. J Biol Chem. 2011 Aug 5; 286(31):27471-82.

[11] H. Steinbrenner, S. Al-Quraishy, M.A. Dkhill, et al. Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. Advances in Nutrition, 2015, 6(1):73-82, DOI: 10.3945/an.114.007575

[12] C.G. Molteni, N. Principi, S. Esposito. Reactive oxygen and nitrogen species during viral infections. Free Radic Res 2014; 48:1163–9.

[13] M.L. Reshi, Y.C. Su, J.R. Hong. RNA viruses: ROS-mediated cell death. Int J Cell Biol 2014; 2014:467452.

[14] A.S. Lauring, J. Frydman, R. Andino. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. Nat Rev Microbiol 2013; 11:327–36.

[15] M.A. Beck, et al. Selenium deficiency and viral infection. J Nutr. 2003 May; 133(5 Suppl 1):1463S-7S, DOI: 10.1093/jn/133.5.1463S.

[16] M.A. Beck. Selenium and Vitamin E Status: Impact on Viral Pathogenicity. The Journal of Nutrition, Volume 137, Issue 5, May 2007, Pages 1338–1340, https://doi.org/10.1093/jn/137.5.1338

[17] H. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, 181(2):271-280, 2020, https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

[18] R. Sommerstein, C. Gräni. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. BMJ 2020; 368, DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m810

[19] T. Seko, S. Imamura, K. Ishihara, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by selenoneine. Fish Sci 85, 731–736 (2019). https://doi.org/10.1007/s12562-019-01321-3

[20] B.J. Bhuyan et al. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Org Biomol Chem. 2011 Mar 7;9(5):1356-65. DOI: 10.1039/c0ob00823k

[21] L. Fang, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? - The Lancet Respiratory Medicine, March 2020 DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8

[22] A.M. South, L. Tomlinson, D. Edmonston, et al. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol (2020). https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4

[23] M. Harthill. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. Biol Trace Elem Res. 2011, 143:1325-1336. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/21318622.

[24] U. Gröber, K. Kisters. Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärke -ein Patientenratgeber, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)

Haben Sie noch Fragen?
Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!

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

Bildnachweise:

© Siarhei - stock.adobe.com
© ktsdesign - stock.adobe.com
© utah778 - stock.adobe.com
© natthakrit - stock.adobe.com
© alexlmx - stock.adobe.com
© tapaton - stock.adobe.com
© corund - stock.adobe.com
© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

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

© biovis 2020