

COVID-19 und Mikronährstoffe zur Stärkung des Immunsystems

Die COVID-19-Pandemie hat nach wie vor enorme Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit. Da es an spezifischen antiviralen Medikamenten fehlt, besteht ein Bedarf an alternativen Ernährungsansätzen. Mikronährstoffe und bioaktive Substanzen haben mit entzündungshemmenden, antioxidativen und antiviralen Eigenschaften das Potenzial, das Immunsystem präventiv zu stärken, und sie können helfen, klinische Merkmale zu lindern.

Prof. Hans Konrad Biesalski (Universität Hohenheim) untersuchte zusammen mit einem Kollegen die Rolle von Mikronährstoffen und bioaktiven Substanzen bei der Bekämpfung von COVID-19. Nach einer Recherche (bis Ende Juni 2020) werteten sie 58 Arbeiten dazu aus. Sie konzentrierten sich auf Nährstoffe mit möglichen Effekten auf Replikationszyklen und -komplexe, potenziell antivirale Eigenschaften für SARS-CoV-2 und das Immunsystem des Wirts. Dabei ging es auch um die Frage, wie wahrscheinlich es ist, dass sie klinische Merkmale der Erkrankung mildern können. Die Vitamine A, B, C, D und E, die Mineralien Selen und Zink sowie bioaktive Substanzen aus Curcumin, Echinacea, Propolis, Knoblauch, Sojabohnen, grünem Tee und anderen Polyphenolen wurden als Stoffe identifiziert, die das Virusgeschehen möglicherweise beeinflussen können. Sie könnten dazu beitragen, Spike-Glykoproteine, ACE2-Rezeptoren (Angiotensin Converting Enzym 2) und TMPRSS2 (Transmembran Protease Serin 2) an der Eintrittsstelle von SARS-CoV-2 zu stören. Sie könnten auch Proteasen hemmen, die am Replikationszyklus von SARS-CoV-2 beteiligt sind. Wir greifen hier stellvertretend die Ergebnisse für einige dieser Nährstoffsubstanzen heraus.

Vitamin A spielt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Integrität der respiratorischen Epithelzellen. Die aktive Form, Retinsäure, hat schützende Wirkungen bei verschiedenen respiratorischen Pathologien. Eine Vitamin A-arme Ernährung verschlimmert den Krankheitsgrad, wie beim infektiösen Bronchitis-Virus beobachtet, und beeinträchtigt die Wirksamkeit von Impfstoffen, z. B. gegen das bovine Coronavirus. Ein chronischer Vitamin-A-Mangel wurde mit histopathologischen Veränderungen der pulmonalen Epithelschleimhaut in Verbindung gebracht. Mehrere Gene reagieren auf die Signale der Retinsäure durch transkriptionelle und nicht-transkriptionelle Mechanismen.

Vitamin C kann vermutlich die Produktion von Zytokinstürmen aufgrund einer COVID-19-Infektion hemmen. Hochdosen werden zur Therapie von ARDS eingesetzt. Sie waren in einer Studie bei Patienten mit virusinduziertem ARDS mit einem schnellen Abklingen der Lungenverletzungen, ohne Hinweise auf fibroproliferative Folgeerscheinungen, verbunden. In einer anderen Studie verbesserte die rechtzeitige Gabe von hochdosiertem, intravenösen Vitamin C das Ergebnis einer COVID-19-Infektion. Vitamin C ist in Phagozyten und Lymphozyten hoch konzentriert, was auf seine physiologische Rolle in Immunzellen schließen lässt. Der mukoide Oberflächenfilm der Lun-

genalveolen, der hohe Vitamin-C-Konzentrationen enthält, kann sich wie eine Abwehrbarriere verhalten. Vitamin C unterstützt die epitheliale Barrierefunktion gegen Krankheitserreger. Die Einnahme von hoch dosiertem Vitamin C verhindert oder bessert effektiv Erkältungen und kann die Krankheitsdauer verkürzen. Die Einnahme reduziert die laufende Nase und lindert Schmerzen in Gliedmaßen und Muskeln. Vitamin C erhöht die Widerstandskraft gegen Infektionen durch ein verstärktes Immunsystem. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von Lungenentzündungen durch Vitamin C-Ergänzungen signifikant verringert wurde. Vitamin C ist für die antivirale Immunantwort zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion essentiell, besonders gegen das Influenzavirus, durch erhöhte Produktion von IFN- γ . Dehydroascorbinsäure, eine oxidierte Form von Vitamin C, zeigte eine starke antivirale Aktivität.

Vitamin D stimuliert die Reifung von Immunzellen und spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem bei der Reaktion auf eine Infektion. Lungenepithelzellen beeinflussen Enzyme der Cytochrom P450-Familie, was die Umwandlung von Vitamin D in seine aktive Form begünstigt. Vitamin D regt die Bildung von Cathelicidin LL-37 und Defensinen an, die antimikrobiell und antiendotoxisch wirken können. Cathelicidin LL-37 kann virale Lipidhüllen zerstören und scheint bei der Bekämpfung von Septikämie wirksam zu sein. Antivirale Effekte von Vitamin D könnten durch diese antimikrobiellen Peptide und möglicherweise durch die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies erklärt werden. $1,25$ Dihydroxy (OH) $_2$ D kann proentzündliche Zytokine wie IL-6, IL-8 und TNF- α in verschiedenen Zellen in vitro herunter regulieren. Vitamin D erhöht die Expression von Genen, die mit der Antioxidation verbunden sind (z. B. Glutathionreduktase, Glutamatcysteinylgase modifier subunit). Es erhöht die Expression antientzündlicher Zytokine und regt die Entwicklung von T-Reg-Zellen an. Die antientzündliche Wirkung von Vitamin D erfolgt zum Teil über die Hemmung des Kernfaktors κ B, was die virale Induktion von Entzündungsgenen reduziert. Der Vitamin-D-Rezeptor, Vermittler der $1,25$ (OH) $_2$ D-Aktivität, wird in der Lunge hoch exprimiert und ist am Schutz vor Sepsis-induzierter Lungenschädigung beteiligt. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel kann zu erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems und damit zum Bluthochdruck beitragen.

Vitamin E spielt eine wichtige Rolle bei der Senkung des oxidativen Stresses. Studien zeigten, dass ein Vitamin-E-Mangel die Schwere von Krankheiten erhöht und Verletzungen verursacht. Niedrige Vitamin

E- und D-Spiegel verschlimmerten die Infektion mit dem bovinen Coronavirus bei Kälbern, was darauf hindeutet, dass es einen inversen Zusammenhang zwischen dem Vitamin E-Status und der Virusinfektion gibt. Man nimmt daher an, dass ein verbesserter Vitamin-E-Status die schädliche Wirkung von oxidativem Stress bei Patienten mit einer COVID-19-Infektion verringern kann.

Selen ist für die Redoxbiologie essentiell. Selenoproteine enthalten Selenocystein und sind an antioxidativen Abwehrsystemen beteiligt. Ein Selenmangel kann für die Lungenschädigung verantwortlich sein. Studien zeigten, dass Mäuse, die mit einer Selen-Mangeldiät gefüttert wurden, nach einer Infektion mit dem Influenzavirus schwerere Lungenverletzungen entwickelten als selenadäquate Mäuse. Dies kann auf die erhöhte Expression von proentzündlichen Zytokinen und Chemokinen zurückgeführt werden. Die selenabhängige Glutathionperoxidase könnte eine wichtige Rolle bei Influenza-induzierten Entzündungsprozessen spielen. In Kooperation mit Vitamin E verhindert Selen die Bildung freier Radikale und die oxidative Schädigung von Zellen und Geweben. Selen beeinflusst weiter die Immunantwort. In Kombination mit Ginseng-Stammblatt-Saponinen hatte Selen einen synergistischen Effekt auf die Induktion von Immunantworten auf Impfstoffe gegen das infektiöse Bronchitis-Virus. Ein Selenmangel kann mit der Mutation viraler Genome in Zusammenhang stehen. Gutartige Formen von Coxsackievirus B3 und Influenza-A-Viren mutierten in Wirten mit Selenmangel schnell zu virulenten Formen. Pandemien von SARS und Influenza-A-Virus hatten ihren Ursprung in selenarmen Regionen Chinas. Es wurde gezeigt, dass Selenergänzungen die virale Mutation vermindert und die Immunkompetenz von Patienten mit Selenmangel verbessert.

Zink wirkt antioxidativ und antientzündlich. Bei frühzeitiger, angemessener Einnahme konnte die Dauer und Schwere von Erkältungen wirksam gesenkt werden. Zink kann die Expression proentzündlicher Zytokine, Chemokine, Akute-Phase-Proteinen (CRP, Fibrinogen) und anderer Faktoren hemmen, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Das geschieht durch die Hemmung der Nuklearfaktor- κ B-Signalwege und Modulation regulatorischer T-Zell-Funktionen, was Zytokinstürme bei COVID-19-Infektionen begrenzen kann. Zink gilt durch seine Bedeutung für das angeborene und adaptive Immunsystem als wichtiger Botenstoff der Immunzellen. Mehrere Studien zeigten, dass Zink positiv auf Erkältungen wirkt, vor allem wenn es in den ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome verabreicht wird. Zink-Lutschtabletten verringerten die Schwere, Dauer und Symptome der Erkältung. Zinkgaben an Kinder mit Zinkmangel senkten die masernbedingte Morbidität und Mortalität. In vitro-Studien zeigten, dass Zinksalze die Replikation des Rhinovirus hemmen kann, vermutlich durch Interferenz mit der Spaltung des Rhinovirus. Zink-Pyrithion in niedriger Konzentration könnte die Replikation von SARS-CoV hemmen.

Curcumin, ein Bestandteil von Kurkuma, wird als Lebensmittelzusatzstoff und pflanzliches Ergänzungsmittel verwendet. Eine Studie zeigte, dass Curcumin die Bindung von behüllten Viren an der Zelloberfläche beeinträchtigt. Derivate von Curcumin zeigten antivirale Aktivität gegen diese Viren. Die direkte Virus-Therapie mit Curcumin reduzierte die Infektiosität des Virus in einer Dosis-Zeit-abhängigen

Weise bei behüllten Viren sowie beim vesikulären Stomatitis-Virus. Curcumin zeigte außerdem gegen das Dengue- und Hepatitis-C-Virus antivirale Eigenschaften.

Sulforaphan (SFN) ist häufig in Kreuzblütlern wie Brokkoli, Kohl und Rosenkohl enthalten. Studien zeigten, dass SFN das Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen in den Atemwegen modifiziert, was die Anfälligkeit für virale Infektionen beeinflusst. SFN erhöhte die Sekretion von antiproteaseähnlichen, sekretorischen, leukozytären Proteasemmern und verringerte die TMPRSS2-Aktivität. SFN ist an der Verringerung von oxidativem Stress und Entzündungen beteiligt. SFN-haltige Brokkolisprossen konnten proentzündliche Zytokine, wie IL-6, in der Nasenspülflüssigkeit von Probanden, die mit einem abgeschwächten Influenza-Lebendimpfstoff geimpft wurden, signifikant verringern.

Grüner Tee besitzt ein breites antivirales Spektrum auf behüllte und unbehüllte Viren. Es wurde beobachtet, dass die Catechine aus dem Grüntee, einschließlich Epigallocatechingallat (EGCG), Epicatechingallat und Epigallocatechin, antiviral auf das Influenzavirus wirken, indem sie die physikalischen Eigenschaften der viralen Membran verändern. EGCG induziert die Sekretion von Leukozyten und Proteaseinhibitoren und hemmt die TMPRSS2-Sekretion zum Schutz vor viraler Infektion. Eine Studie an mit dem Influenza-Virus infizierten Mäusen zeigte, dass orales EGCG die viralen Titer um fast 50 % senken konnte und die Überlebensrate um fast 50 % erhöhte. Die ausgeprägten antiviralen Aktivitäten von EGCG wurden beim Epstein-Barr-Virus durch Hemmung der Expression von viralen Proteinen beobachtet.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Vitamine A, B, C, D und E, die Mineralien Selen und Zink und bioaktive Substanzen aus Curcumin, Echinacea, Propolis, Knoblauch, Sojabohnen, grünem Tee und anderen Polyphenolen zeigten vielversprechende Wirkungen bei der Unterbrechung der Übertragung, der Verringerung der Anfälligkeit und der Verbesserung des Schweregrads von SARS-CoV, MERS-CoV und anderen viralen Infektionen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung von S-Glykoproteinen, ACE2-Rezeptoren und TMPRSS2 an der Eintrittsstelle sowie bei der Hemmung der Aktivitäten von Proteasen während der Replikationsprozesse. Sie könnten ebenso auf SARS-CoV-2 wirken, da sie sich im phylogenetischen und replikativen Zyklus ähneln. Durch immunmodulierende, entzündungshemmende, antioxidative und antivirale Eigenschaften können diese Substanzen als alternative Ernährungsansätze bei der Bekämpfung der COVID-19-Infektion in Betracht gezogen werden. Die richtige Verwendung dieser Nährstoffe in der täglichen Ernährung kann nicht nur bestehende Therapien, sondern auch Impfstoffe und Medikamente unterstützen, indem sie deren Wirksamkeit erhöhen. Die Rolle von Mikronährstoffen und bioaktiven Substanzen bei COVID-19 ist ein spannendes Forschungsgebiet, und weitere Studien sind notwendig, um ihren Nutzen bei der Bekämpfung von COVID-19-Infektionen zu belegen.

Quelle

Tibebeselassie Seyoum Keflie und Hans Konrad Biesalski, Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. In: Nutrition Vol. 84, Nr. 4 2021, doi: 10.1016/j.nut.2020.111103.

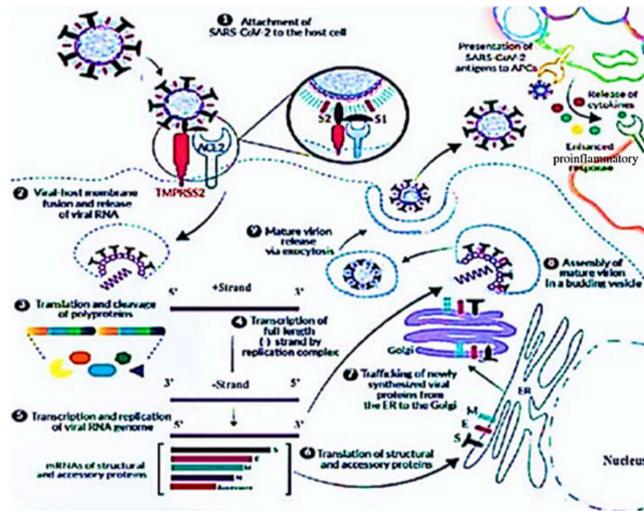
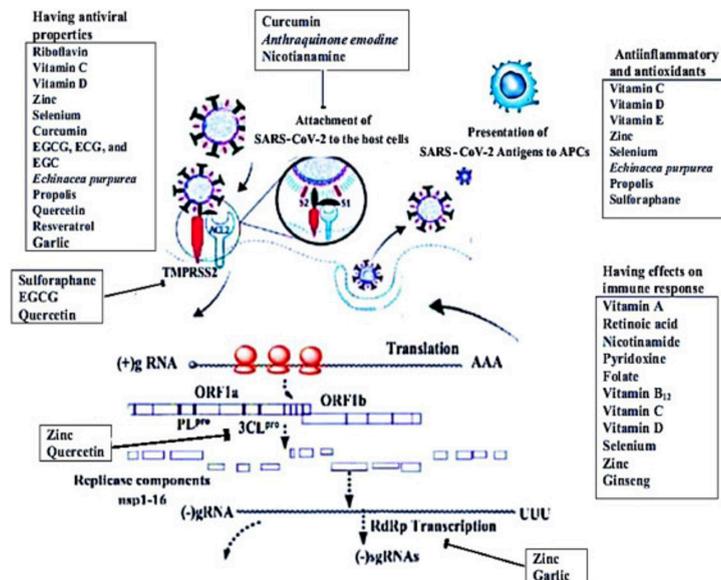


Abb 1

SARS-CoV-2 gelangt in die Wirtszelle durch Bindung des viralen S-Proteins an den Wirts-ACE2-Rezeptor. Das S-Protein wird durch eine zelleigene Protease in S1 und S2 gespalten. S1 bindet an ACE2, S2 wird durch die Wirts-Serinprotease TMPRSS2 aktiviert und führt zur Membranfusion. Einmal im Inneren, kapert SARS-CoV-2 die Wirts-Maschinerie, um sein RNA-Genom und Strukturproteine zu transkribieren, zu replizieren und zu übersetzen, bevor es wieder zusammengesetzt, eingekapselt und aus der Zelle exozytiert wird. SARS-CoV-2-Antigene werden den Wirts-APCs präsentiert, die Zytokine bilden. Die Freisetzung von Zytokinen verursacht eine verstärkte, unausgewogene und verheerende proinflammatorische Wirtsreaktion.



APCs, Antigen-präsentierende Zellen; ER, Endoplasmatisches Reticulum.

Abb. 2

Mögliche Effekte von Mikronährstoffen und bioaktiven Substanzen auf COVID-19. Sie stören die Anheftung von S-Glykoproteinen und ACE2-Rezeptoren, 3CLpro und RdRp-Transkription. Sie haben antivirale, antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften und können Immunantworten verstärken.

APCs, Antigen-präsentierende Zellen; ECG, Epicatechingallat; EGC, Epigallocatechin; EGCG, Epigallocatechingallat.

Mangelernährung bei COVID-19

In einigen Studien zeigt sich, dass eine mangelnde Ernährung beim Auftreten und Fortschreiten von COVID-19 eine entscheidende Rolle spielt. Kritisch kranke Patienten erleiden oft eine drastische Reduktion der Nahrungsaufnahme und sind eher prädisponiert, ein respiratorisches Versagen zu entwickeln. Bei infizierten Patienten sollte der Ernährungszustand systematisch untersucht werden. Dabei könnte ein Ernährungs-Index zur Prognose des Krankheitsverlaufs beitragen.

Die Mangelernährung ist seit der Influenza-Pandemie 1918 als Risikofaktor für den Schweregrad und die Sterblichkeit an viraler Pneumonie bekannt. Auf ähnliche Weise könnte die SARS-CoV-2-Infektion und die damit verbundene Lungenentzündung eng mit der Mangelernährung verbunden sein. COVID-19 bringt viele Symptome mit sich, die das Essen erschweren, z.B. Atembeschwerden, Dysphagie, Geruchs- und Geschmacksverlust, starke Abgeschlagenheit und Übelkeit. Gleichzeitig kann der Energie- und Nährstoffverlust durch Diarrhö und hohes Fieber groß sein. Die ausgeprägten Entzündungsreaktionen führen auch zum Abbau der Muskulatur. Dies alles kann bei den Patienten zum Verlust an Körpergewicht und zu Unterernährung führen. Erschwerend hinzu kommen ein höheres Alter mit Gebrechlichkeit und Komorbiditäten, was den Aufenthalt im Krankenhaus auf konventionellen oder Intensivstationen verlängern kann. Noch ist wenig über die Mangelernährung bei COVID-19-Patienten und deren Einfluss auf die Krankheitsschwere und Mortalität bekannt. Eine Gruppe französischer Forscher setzte sich in der ersten Pandemie-Welle das Ziel, die Prävalenz und den Grad der Mangelernährung bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, die auf einer (nicht-intensiven) Station aufgenommen wurden, zu prüfen. Zunächst beurteilten sie die Mangelernährung nach den Kriterien der „Global Leadership Initiative on Malnutrition“ (GLIM), einem Konsens-Schema zur Diagnose von Mangelernährung bei Erwachsenen im klinischen Umfeld. Anschließend untersuchten sie die Zusammenhänge zwischen Mangelernährung und dem Schweregrad der Erkrankung. Sie prüften die Auswirkung von Parametern der Unterernährung auf klinische Ergebnisse, z.B. die Verlegung auf eine Intensivstation oder den Tod.

An der Studie nahmen konsekutiv 114 Patienten (60,5% Männer, Alter: $59,9 \pm 15,9$ Jahre) teil, die in einer Pariser Universitätsklinik (vom 21.3. bis 24.4.2020) aufgenommen wurden. Ihr Ernährungsstatus wurde anhand der GLIM-Kriterien definiert. Die Gesamtprävalenz der Mangelernährung betrug 42,1% (moderat: 23,7%, schwer: 18,4%). Die Mangelernährung erreichte 66,7% bei den Patienten, die auf der Intensivstation aufgenommen wurden, davon waren 38,9 % schwer mangelernährt. Niedrigere Albuminwerte waren mit einem höheren Risiko der Verlegung auf die Intensivstation verbunden (für 10 g/l Al-

bumin, OR: 0,31), dies war unabhängig von Alter und CRP-Werten. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines frühzeitigen Ernährungs-Screenings bei den Patienten. Sie sind bei Bedarf während ihres Aufenthalts im Krankenhaus ernährungsmedizinisch zu betreuen. In weiteren Studien sollten die Auswirkungen der Ernährungsversorgung auf die Langzeitprognose dieser Patienten untersucht werden.

Eine frühere Studie lieferte bereits Hinweise, dass die Mangelernährung einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität bei viralen Infektionen ist. Dies gilt laut chinesischen Forschern vermutlich auch für den Verlauf von COVID-19-Erkrankungen. Ein prognostischer Ernährungsindex (PNI) kann den Immun-Ernährungszustand von Patienten, die mit COVID-19 infiziert sind, anzeigen. Der PNI wurde erstmals zur Beurteilung der Ernährung für nicht notfallmäßig operierte Patienten in der Allgemeinchirurgie eingeführt. Er wurde vereinfacht als Berechnung der peripheren Blut-Lymphozytenzahl und der Serumalbumin-Konzentration dargestellt und kann den immunologischen Ernährungsstatus von Patienten wiedergeben. Es gibt in letzter Zeit zunehmend mehr Hinweise, dass der PNI die klinischen Ergebnisse von Krebspatienten (z.B. mit Lungen-, Magen-Darm-, Brustkrebs etc.) vorhersagen kann. In einer Studie wurde nun der PNI bei COVID-19-Patienten ermittelt. Er war als inverser und unabhängiger Faktor (unbeeinflusst von Geschlecht, Alter, BMI) mit dem Schweregrad der Erkrankung verbunden und könnte dazu beitragen, den weiteren Verlauf einzuschätzen. Bei einem schlechteren Ernährungszustand war das Risiko für die schwere Form der Erkrankung deutlich höher. Der PNI-Score könnte daher ein einfacher, schneller und effektiver Prädiktor bei COVID-19-Patienten sein.

Quellen

Dorothee Bedock et al., *Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients*. In: *Clinical Nutrition ESPEN*, Vol. 20, Dezember 2020, doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.018.

Xiang Hu et al., *Predictive value of the prognostic nutritional index for the severity of coronavirus disease 2019*. In: *Nutrition* Vol. 84, April 2021, doi: 10.1016/j.nut.2020.111123.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Buffered C Powder, Vitamin D Liquid; Basic B Complex mit aktiven B-Vitaminen, Selenomethionine, Zinc Bisglycinate, Meriva-500 SF Kurkuma, Green Tea, PolyResveratrol-SR u.a. von Thorne Research).