

# **Diplomarbeit**

## **Methoden zur Stärkung des Immunsystems**

eingereicht von

**Vera Maret Votzi**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler**

und

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med. univ. Thomas Griesbacher**

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Villach, am 11.01.2023*

*Vera Maret Votzi eh.*

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Hauptbetreuung dieser Arbeit bedanken, sowie bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Thomas Griesbacher für die Begutachtung meiner Arbeit als Zweitbetreuer.

Mein weiterer Dank gilt meinem Vater, meinen Geschwistern Theresa, Hannibal und Iris und meinen Freunden, die mich durch die Studienzeit getragen, mir den Rücken gestärkt und mich bei allen Wegen und auch Umwegen unterstützt und begleitet haben.

Ein großer Dank gilt auch meiner verstorbenen Mutter, die mich gelehrt hat, meinem Herzen zu folgen und für die Dinge einzustehen, die mir wichtig sind.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei Thomas bedanken, für die Geduld und Ermutigung, die er mir während des Verfassens dieser Arbeit zuteilwerden ließ.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung.....	1
Danksagung.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
1. Physiologische Grundlagen-des Immunsystem.....	9
1.1.Einführung.....	9
1.2.Das unspezifische Immunsystem.....	10
1.2.1. Äußere Abwehr.....	10
1.2.2. Das unspezifische zelluläre Immunsystem.....	11
1.2.3. Das unspezifische humorale Immunsystem.....	15
1.3.Das spezifische Immunsystem.....	17
1.3.1. Das spezifische zelluläre Immunsystem.....	17
1.3.2. Antikörper-das spezifische humorale Immunsystem.....	19
1.3.3. Das immunologische Gedächtnis.....	20
1.4.Gefahren und mögliche schädigende Faktoren für das Immunsystem.....	21
2. Methoden zur Stärkung des Immunsystems.....	23
2.1.Nährstoffe.....	23
2.1.1. Definition und Einführung.....	23
2.1.2. Vitamine.....	24
2.1.2.1.Definition und Einführung.....	24
2.1.2.2.Vitamin A.....	25
2.1.2.3.Vitamin D.....	27
2.1.2.4.Vitamin C.....	29
2.1.2.5.Vitamin E.....	31
2.1.2.6.B-Vitamine.....	32
2.1.3. Mineralstoffe.....	35
2.1.3.1.Definition und Einführung.....	35
2.1.3.2.Zink.....	35

2.1.3.3.Kupfer.....	37
2.1.3.4.Eisen.....	38
2.1.3.5.Selen.....	40
2.1.4. Omega-3-Fettsäuren.....	41
2.1.5. Sekundäre Pflanzenstoffe.....	43
2.1.5.1.Einführung.....	43
2.1.5.2.Polyphenole.....	43
2.1.5.2.1. Curcumin.....	44
2.1.5.3.Carotinoide.....	45
2.2.Pro- und Prebiotika.....	46
2.3.Sport.....	48
2.4.Psychoneuroimmunologie.....	49
3. Material und Methoden.....	51
4. Diskussion.....	53
5. Conclusio.....	57
6. Literaturverzeichnis.....	59

## **Abkürzungsverzeichnis**

AK.....Antikörper

ALA.....Alpha-Linolensäure

BCR.....B-Zell-Rezeptor

BSG...Blutsenkgeschwindigkeit

CRP.....C-reaktives Protein

DGE.....Deutsche Gesellschaft für Ernährung

DHA.....Docosahexaensäure

dl...Deziliter

EBV.....Epstein-Barr-Virus

EFSA.....European Food Safety Authority

EPA.....Eicosapentaensäure

g...Gramm

G-CSF.....granulozyte colony-stimulating factor

GZ.....Granulozyt(en)

HCV.....Hepatitis-C-Virus

HHN-Achse.....Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

HIV.....Humanes Immundefizienz-Virus

I.E....Internationale Einheit(en)

IFN.....Interferon(e)

Ig...Immunglobulin(e)

IL.....Interleukin(e)

l...Liter

MBSR.....Mindfulness-Based Stress Reduction

mg.....Milligramm

ml...Milliliter

NF-kB..... nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells

ng.....Nanogramm

nmol...Nanomol

NIH.....National Institutes of Health

NK-Zelle.....Natürliche Killerzelle

RCT.....randomized controlled trial

SPMs..... specialized pro-resolving mediators

tgl.....täglich

TNF.....Tumornekrosefaktor

VOC.....volatile organic compounds

ZNS.....Zentralnervensystem

µg...Mikrogramm

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund:**

Gerade in der heutigen Zeit scheint es immer schwieriger einen Überblick über die schier endlosen Möglichkeiten zur Stärkung des Immunsystems zu gewinnen. Die Auswahl an Pflanzen- und Vitaminpräparaten, sowie anderen als wirksam angepriesenen Mitteln, ist groß und scheint sich in Zeiten der Pandemie beständig zu erweitern. Keineswegs ist dabei stets die Wirksamkeit der Methoden wissenschaftlich belegt und mit aussagekräftigen Studien untermauert.

Diese Arbeit soll etwas Licht in den Dschungel der immunstärkenden Präparate bringen und einen Überblick über wissenschaftlich fundierte Methoden zur Stärkung des Immunsystems liefern.

Hierbei liegt der Fokus auf Vitaminen und Mineralstoffen. Eine umfassende Beleuchtung im Rahmen des biopsychosozialen Modells kann in dieser Arbeit nicht geboten werden, ein kurzer Blick soll jedoch ergänzend auf Pflanzenstoffe, Mikrobiom, sowie Lebensstil/Sport und Psychoneuroimmunologie geworfen werden.

## **Material und Methoden:**

Als Grundlage für diese Literaturrecherche sollen wissenschaftliche Publikationen und klinische Studien dienen. Zur Quellensuche werden Online-Datenbanken wie PubMed und Medline genutzt.

Für ein tieferes Verständnis der behandelten Themen oder etwaige fachliche Unklarheiten werden zusätzlich Fachbücher und andere online verfügbare Informationen herangezogen.

# **Abstract**

## **Background:**

Especially in these days and age, it seems increasingly difficult to gain an overview of the sheer endless possibilities for strengthening the immune system. The selection of herbal and vitamin supplementations and other products advertised as effective is large and seems to be constantly expanding, especially in times of the pandemic, even though the effectiveness of the methods is not always scientifically proven and supported with meaningful studies.

This paper is intended to shed some light on the jungle of immune-strengthening preparations and provide an overview of scientifically based methods for strengthening the immune system.

The focus lies on vitamins and minerals. A comprehensive illumination within the framework of the biopsychosocial model cannot be provided in this work, but a brief look will be taken at phytochemicals, gut microbiota, as well as lifestyle/physical exercise and psychoneuroimmunology in addition.

## **Material and Methods:**

Scientific publications and clinical studies will serve as the basis for this literature search. Online databases such as PubMed, Medline, The Cochrane Library and supplementary Google Scholar will be used for the source search.

For a deeper understanding of the topics covered or any technical ambiguities, reference books and other information available online will also be consulted.

# 1. Physiologische Grundlagen – das Immunsystem

## 1.1. Einführung

Alle Lebewesen und somit auch der Mensch, sind auf einen ständigen Stoffaustausch mit der Umgebung angewiesen. Dies ist wichtig und notwendig, doch in diesem offenen System ergeben sich auch mögliche Eintrittspforten für diverse Krankheitserreger, die zur Schädigung des Körpers führen können (1). Die Aufgabe des Immunsystems ist nun dieser Gefahr zu begegnen und die Integrität des Körpers zu bewahren (lat. *immunis* =frei; unberührt; rein) (1,2). Eine weitere wichtige Aufgabe besteht in der Mitarbeit zur Vernichtung körpereigener entarteter Zellen (Krebs) (1).

Um diese Aufgaben suffizient zu bewerkstelligen ist eine beeindruckende Dynamik dieses Systems zu beobachten: Zellteilung und Zelltod, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen und Veränderungen durch Differenzierungen, um nur einige Aspekte zu nennen (3). Um das Immunsystem in seiner Komplexität etwas verständlicher zu machen, erfolgt klassisch eine Einteilung in angeborenes Immunsystem/ unspezifische Abwehr und adaptives Immunsystem/spezifische Abwehr (1–3). Beide Systeme setzen sich aus einer **zellulären** (an Zellen gebunden, die sich aus pluripotenten hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks differenzieren) und einer **humoralen Komponente** (Proteine, die sich im Plasma und anderen extrazellulären Flüssigkeiten befinden) zusammen (1,2).

Das Immunsystem kann in fast allen Geweben arbeiten bzw. ausgelöst werden, besonders wichtig für die Entwicklung und Reifung der Immunzellen sind hierbei die **primären lymphatischen Organe** (Knochenmark und Thymus). Wenn eine körperfremde Substanz (Antigen) vom Immunsystem einmal erkannt wurde, erfolgt die Generierung einer antigenspezifischen Immunantwort in den **sekundären lymphatischen Organen**. (Lymphknoten, Tonsillen, Milz, Appendix Peyer-Plaques (Lymphknötchen des Ileums)) (2). Damit diese spezifische Antwort generiert werden kann werden viele Antigene über die Lymphflüssigkeit in diese Organe transportiert. Das Lymphsystem ist damit gemeinsam mit dem Blut ein wichtiger Transportweg für das Immunsystem. Die Aufgabe besteht jedoch nicht nur im Transport körperfremder Substanzen, das Lymphsystem schafft auch einen Transportweg für Immunzellen und Molekülen zwischen den verschiedenen lymphatischen Organen (2).

Da die Bestandteile des Immunsystems in der Regel eng miteinander zusammenarbeiten, müssen sie untereinander kommunizieren. Diese Verständigung erfolgt v.a. über **Zytokine** (2). Zu den Zytokinen gehören Interleukine (IL), Chemokine, Interferone (IFN), Tumornekrosefaktor (TNF), transformierende Wachstumsfaktoren und Hämatopoetine (Erythropoetin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), etc.) (2).

## 1.2. Das unspezifische Immunsystem

### 1.2.1. Äußere Abwehr

Die erste Barriere, die verhindern soll, dass Krankheitserreger überhaupt erst in den Körper eindringen können, stellen Haut und Schleimhäute dar, insofern sie intakt sind (1). Diesen wichtigen Schutzmechanismus nennt man **epitheliale Barriere** (2). Ein weiteres Hindernis für eventuell schädliche Substanzen ist der **Schleim** in den Atemwegen. An diesem können Erreger hängenbleiben und in weiterer Folge durch Zilien- und Härchenbewegungen und Hust- bzw. Niesreflex wieder aus dem menschlichen Körper befördert werden (1). Weiters können **chemische Barrieren** Krankheitserreger schädigen und deren Vermehrung verhindern. Dazu kreiert der Körper einen niedrigen pH-Wert (die Schweißdrüsen in der Haut, die Belegzellen im Magen, im Urin) (1,2). Zwei weitere körpereigene antibakterielle Substanzen (**Lysozym, Laktoferrin**) tragen in den Sekreten der Atemwege, in der Tränenflüssigkeit und im Speichel zum Schutz des Körpers bei (1). Darüber hinaus haben sich im Körper im Laufe der Evolution auch „Interessensgemeinschaften“ zwischen Menschen und Mikroorganismen gebildet. Im Darm und in der Vagina existieren bestimmte harmlose Keime, die dafür Sorge tragen, dass sich dort keine anderen Erreger ansiedeln können. Im Darm spricht man dabei vom **Mikrobiom**, in der Vagina sind dies die Döderleinschen Milchsäurebakterien, die Glykogen zu Laktat abbauen und damit ein saures Milieu schaffen, das wie weiter oben beschrieben eine chemische Barriere darstellt. Auch auf der Haut kann man neben dem Säureschutzmantel gutartige Keime feststellen, die die Vermehrung von pathogenen Keimen verhindern können (1).

### **1.2.2. Das unspezifische zelluläre Immunsystem**

Gelangt ein Keim nun trotz der äußeren Abwehr in den Körper, kommt die natürliche Resistenz/unspezifische zelluläre Abwehr ins Spiel. Diese kann somit als erste innere Verteidigungslinie gegen Pathogene und andere Fremdstoffe angesehen werden (1,2)

**Zellen des unspezifischen zellulären Immunsystems sind:**

- Neutrophile Granulozyten
- Eosinophile Granulozyten
- Basophile Granulozyten und Mastzellen
- Monozyten und Makrophagen
- Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)
- Dendritische Zellen (2)

Alle oben genannten Zellen gehören zu den Leukozyten (Immunzellen, differenziert aus den pluripotenten hämatopoetischen Zellen des Knochenmarkes)

Dabei sind 2/3 aller Immunzellen im menschlichen Blut Granulozyten (GZ). Die meisten Funktionen haben die Granulozyten aber im interstitiellen Raum. 50% der Gesamtanzahl dieser Zellart findet man im interstitiellen Raum und 30% im Knochenmark. Um dorthin zu gelangen, müssen sie aktiv einwandern (=Emigration) (2).

**Gelöste/humorale Stoffe des unspezifischen Immunsystems:**

- Komplementsystem
- Akut-Phase-Proteine
- Interferone u.a. (1)

#### **Neutrophile Granulozyten**

Neutrophile Granulozyten gehören zu den Phagozyten (=Fresszellen). Dieser Name wird ihnen gerecht, da sie dafür verantwortlich sind Antigene zu phagozytieren. Dafür werden sie durch Chemotaxine wie z.B. Zytokine, Leukotriene, Kinine, Bestandteile von Bakterien oder aktivierte Faktoren des Komplementsystems angelockt. Auf diese Stimulation wandern die Neutrophilen GZ aus der Blutbahn ins Gewebe. Dort können sie nun die Antigene, die zuvor zumeist von Antikörpern opsoniert (=markiert) wurden, „fressen“ (2).

Die neutrophilen GZ verfügen über verschiedene Methoden, um das phagozytierte Material intrazellulär abzubauen (primäre Granula mit hoher bakterizider Enzymkonzentration, Sauerstoffradikale) (2,4). Bei diesem Abbau kommt es zur Entstehung von Pus/Eiter (=Mischung aus eingeschmolzenem Gewebe und neutrophilen GZ) (2). Neben den primären gibt es auch noch die sekundären Granula, denen eine wichtige Rolle bei der Membranerneuerung zukommt (sie enthalten Laktoferrin und Transcobalamin II, die Kupfer, Eisen und Vitamin B12 binden) (4). Neutrophile Granulozyten beeinflussen weiters die Entzündungsreaktionen im Körper über Eikosanoide (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene) (2). Diese Zellen stellen den größten Anteil aller Leukozyten im peripheren Blut mit 50-70%. Sie überleben wenige Stunden bis Tage (2).

### **Eosinophile Granulozyten**

Die Aufgabe dieser Zellen, die ebenfalls zur Phagozytose befähigt sind, ist vor allem die Bekämpfung von Parasiten und Würmern (2,3). Dazu besitzen sie basische Granula, die Proteasen, Katalasen und Peroxidasen beinhalten (2,4). Die eosinophilen GZ machen nur 2-4% der Blutleukozyten aus, dabei ist ihre Zahl eng an die Glukokortikoidkonzentration gekoppelt (umgekehrt proportional) und ist somit starken zirkadianen Schwankungen unterworfen (nachts steigt die Zahl). Ihre Lebensdauer beläuft sich auf 4-5 Tage (2).

Auch bei allergischen Erkrankungen und beim Churg-Strauss-Syndrom steigt die Konzentration der Eosinophilen im Blut (4).

### **Basophile Granulozyten und Mastzellen**

Die basophilen Granulozyten sind die seltensten Granulozyten im Blut. Sie überleben dort, wie die Eosinophilen, etwa 4-5 Tage (2). Diese Untergruppe der Leukozyten unterstützt das Immunsystem vor allem durch die Sekretion toxischer Substanzen im Rahmen von Entzündungsreaktionen im Gewebe(2,3).

Eng verwandt mit den basophilen GZ sind die Mastzellen, auch diese spielen eine wichtige Rolle bei der Entzündungsreaktion. Mastzellen sind jedoch größer und enthalten mehr Granula (2). Man findet sie jedoch nur in durchblutetem Gewebe (besonders in Haut und Schleimhäuten), intravasal sind sie in der Regel nicht anzutreffen (2,3). Sie überleben dort Wochen bis Monate lang (2).

Beide Zellarten können aus ihren Granula u.a. Heparin und Histamin ausschütten (Degranulation), wenn sie vorher durch IgE-Antikörper aktiviert wurden.

Heparin hemmt die Blutgerinnung, dadurch können andere Immunzellen suffizienter ins Gewebe transportiert werden (2).

Histamin ist maßgeblich an allergischen Reaktionen mit all ihren Symptomen (Rötung, Quaddelbildung, Schleimhautschwellung, Bronchodilatation) beteiligt (Allergie=fehlgelaufene/überschießende Immunantwort). Dies bewirkt dieser Entzündungsmediator u.a, durch eine Vasodilatation (1,3).

### **Monozyten und Makrophagen (Mononukleares Phagozytensystem)**

Auch Monozyten zählen zu den phagozytierenden Zellen, sie zeigen von allen die größte Phagozytoseaktivität. Monozyten zirkulieren im Blut und können in verschiedene Gewebe einwandern. Im jeweiligen Gewebe differenzieren sie sich dann zu ortsständigen Makrophagen (2). Diese Zellen kann man in allen Geweben entdecken. Je nach Gewebe werden sie anders genannt und unterscheiden sich auch etwas in ihrem Aussehen (1).

Zu den Makrophagen zählen:

- Bindegewebsmakrophagen
- Kupfferzellen in der Leber
- Alveolarmakrophagen in der Lunge
- Milzmakrophagen
- Mesangiumzellen in den Nierenglomerula
- Peritoneal-/Pleuramakrophagen
- Mikroglia im Zentralnervensystem (ZNS)
- Osteoklasten im Knochengewebe (= mehrere Makrophagen, zu Riesenzellen vereinigt) (1).

Das mononukleare Phagozytensystem ist demnach ein System aus Fresszellen, die man überall im Körper finden kann (1).

### **Aufgaben:**

- Erkennen der Pathogene über unterschiedliche Rezeptoren (Toll-like-Rezeptoren, Mannose-Rezeptoren)

- Phagozytose und Abtötung von Pathogenen (Lysozym, Peroxidasen, reaktive Sauerstoffmetaboliten)
- Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (lokale Entzündung)
- Außerdem können Makrophagen über eine Antigenpräsentation (MHC-II-Rezeptoren) T-Helferzellen aktivieren und stellen so eine Verbindung zwischen unspezifischer und spezifischer Abwehr dar (2).

### **Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)**

Diese Lymphozyten können erkennen, ob eine Zelle verändert ist, dies passiert unspezifisch, indem sie die Dichte spezieller Moleküle überprüfen (MHC-I-Moleküle). Das bedeutet, dass sie Zellen vernichten können, ohne vorher mit dem Pathogen in Kontakt gekommen zu sein (1). Wichtig ist dies vor allem für die Identifizierung von infizierten Erythrozyten, Nervenzellen (exprimieren physiologisch kaum MHC-Moleküle), von Zellen, die von Viren befallen sind (Viren können die Expression von MHC supprimieren) (2) und auch von vielen Tumorzellen (1). Dafür besitzen die natürlichen Killerzellen die Fähigkeit Membranproteine zu erkennen, die von „gestressten“ Zellen gebildet werden (gestresst z.B. durch Virusbefall). Zur Abtötung der befallenen Zellen können NK-Zellen u.a. Perforine ausschütten, die weiters zur Apoptose führen (2).

### **Dendritische Zellen**

Dendritische Zellen sind Antigen-präsentierende Zellen. Sie befinden sich im Gewebe, vor allem an Schwachstellen des Immunsystems (potenziellen Eintrittspforten) und besitzen zahlreiche Verästelungen. Sie nehmen kontinuierlich Substanzen aus ihrer Umgebung auf. Kommen sie mit einem Fremdstoff in Kontakt wandern sie in den Lymphbahnen zu den Lymphozyten und präsentieren diesen das Antigen (3).

### 1.2.3. Das unspezifische humorale Immunsystem

Folgende Proteine möchten hier genannt werden:

- Das Komplementsystem
- Akut-Phase-Proteine
- Lysozym (2)

#### Das Komplementsystem

Das Komplementsystem besteht aus mehreren Proteinen (zellgebunden/im Serum gelöst), die man Komplementfaktoren C1-C9 nennt und die eine wichtige Rolle für das Immunsystem spielen (1,2). Diese Proteine können sich, ähnlich dem Gerinnungssystem, kaskadenartig gegenseitig aktivieren (2). Wenn nun die spezifische Oberfläche eines Pathogens diese Kaskade im Gang bringt, so spricht man von der alternativen Aktivierung des Komplementsystems. Bei dem zweiten Weg der Aktivierung, dem klassischen Weg, wird die Kaskade durch ein antikörpermarkiertes Antigen ausgelöst (1). Als dritten Weg der Aktivierung wird der sogenannte Lectin Weg/mannosebindender Weg beschrieben. Hier entstehen aktive Komplementfaktoren in der akuten Entzündungsphase durch die Erkennung von proinflammatorischen mannosebindenden markierten pathogenen Oberflächen (2)

#### Die wichtigsten Aufgaben des Komplementsystems:

- Abtöten von Krankheitserregern durch Bildung einer Pore in der Membran des Pathogens und anschließende Lyse
- Anlocken und Aktivieren verschiedener Immunzellen
- Steigerung der Gefäßpermeabilität
- Markieren von Erregern/Fremdkörpern (=Opsonierung) (2)

#### Akut-Phase-Proteine

Akut-Phase-Proteine sind Plasmaproteine, deren Konzentration bei systemischen Entzündungsreaktionen erheblich erhöht bzw. reduziert werden kann (4).

Akut-Phase-Proteine werden in der Leber gebildet, die Synthese wird durch inflammatorische Zytokine induziert. Meist führt die Inflammation zu einer Erhöhung dieser Proteine, die bei Entzündungszuständen im Blut gemessen werden können (1,2).

Die wichtigsten Vertreter sind hierbei:

- **C-reaktives Protein (CRP):** vor allem bakterielle Entzündungen rufen einen Anstieg hervor (1).
- **Fibrinogen und die Blutsenkgeschwindigkeit (BSG):** In der akuten Entzündung verschiebt sich das Fibrinogen/Albumin-Verhältnis zugunsten des Fibrinogens. Dies zieht nach sich, dass die Blutzellen bei der Bestimmung der BSG schneller sinken (1).

### **Lysozym**

Dieses Enzym der unspezifischen humoralen Abwehr kommt vermehrt in der Tränenflüssigkeit und in den Schleimhäuten des Nasen-Rachen-Raumes vor. Es wird aus den Granula von zerfallenden phagozytierenden Zellen (Makrophagen, Granulozyten) freigesetzt. Wirksam ist Lysozym vor allem gegen grampositive Bakterien. Es ist in der Lage deren Wand undicht zu machen und sie damit abzutöten (2).

Das unspezifische Immunsystem entwickelt kein immunologisches Gedächtnis. Das bedeutet, dass es sich beim Kontakt nicht an die Krankheitserreger anpasst, mit denen es in Interaktion tritt. Als erste innere Abwehrlinie muss dieser Teil des Immunsystems mit sehr vielen verschiedenen Krankheitserregern fertig werden. Wenn diese angeborene Abwehr jedoch einmal nicht mehr mit potenziellen Eindringlingen fertig wird, ist sie auf die Hilfe des spezifischen/erworbenen Immunsystems angewiesen (1).

## 1.3. Das spezifische Immunsystem

### 1.3.1. Das spezifische zelluläre Immunsystem

#### T-Lymphozyten

Für diesen Teil der Immunabwehr kommen die T-Lymphozyten ins Spiel (T steht für Thymus → Bildungsort) (1,2). Diese Immunzellen besitzen spezielle Rezeptoren (T-Zell-Rezeptoren = TCR), mit deren Hilfe sie präsentierte Antigene erkennen können (2). Diese Präsentation erfolgt zuvor durch antigenpräsentierende Zellen über MHC-Moleküle (an der Oberfläche von körpereigenen infizierten oder entarteten Zellen) (1,2). An diese Moleküle können die T-Lymphozyten schließlich andocken um zu proliferieren und sich weiter zu differenzieren (2). Dabei werden die CD8-positiven zu zytotoxischen T-Zellen, die CD4-positiven zu T-Helferzellen. Ein Teil dieser Zellen wird in weiterer Folge zu T-Gedächtniszellen (immunologisches Gedächtnis) (1).

Im Gegensatz zu den B-Lymphozyten, die auch freie Antigene erkennen, erkennen T-Zellen nur Antigene, die ihnen präsentiert werden (1).

*„CD steht hierbei für "Cluster of Differentiation". Der Begriff bezeichnet Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach biochemischen oder funktionellen Kriterien ordnen lassen.“ (5)*

#### T-Helferzellen (CD4+-T-Effektorzellen)

Zu dieser Zellgruppe zählen 3 verschiedene Klassen:

- Th0-Zellen: noch undifferenzierte T-Helferzellen nach der Aktivierung, aber noch ohne Antigenkontakt (2)
- Th1-Zellen und Th2-Zellen: differenzieren sich je nach Unterschieden in den vorherrschenden Zytokinkonzentrationen aus den Th0-Zellen. Hohe IL-12 Konzentration u.a. fördern die Entwicklung zu Th1-Zellen, während sich zum Beispiel durch IL-4 vermehrt Th-2 Zellen entwickeln (2).

Diese beiden Zellarten exprimieren wiederum auch selbst unterschiedliche Zytokine. Bei Th1-Zellen sind dies unter anderem IFN $\gamma$ , IL-2 und TNF- $\beta$ . Zu ihren Aufgaben gehören die Förderung der Entwicklung von zytotoxischen T-Zellen und das Abtöten

von intrazellulären Bakterien. Th2-Zellen synthetisieren IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 und unterstützen die B-Zell-Aktivierung und deren weitere Differenzierung (2,4).

### **Zytotoxische T-Zellen (T-Killerzellen)**

Wie auch die NK-Zellen besitzen die T-Killerzellen gespeicherte Granula im Zytoplasma. In diesen Granula befinden sich Perforine und Serinproteasen mit Hilfe derer die zytotoxischen T-Zellen infizierte oder entartete Zellen binden und zerstören können. Dieser Mechanismus richtet sich insbesondere an Viren, da diese sich in der Zelle vermehren, es existieren aber auch Bakterien und Parasiten, die sich intrazellulär fortpflanzen. Die Erkennung der betroffenen Zellen erfolgt durch das Vorhandensein von MHC-Molekülen. Zur Erinnerung: Im Gegensatz dazu erkennen NK-Zellen suspekte Zellen durch das Fehlen dieser Moleküle (2).

### **Regulatorische T-Zellen (TREGs)**

Bestimmte CD8- und CD4-positive Zellen können die Immunantwort supprimieren, man nennt sie regulatorische T-Zellen. Ihre Aufgabe liegt in der Erhaltung der Homöostase/der Modulation der Immunantwort. Diese suppressorischen Zellen sind lebenswichtig, da die Effektormechanismen unseres Immunsystems teilweise auch unseren eigenen Organismus schädigen können. Die regulatorischen T-Zellen tragen mit ihren Funktionen wesentlich zum Schutz vor Autoimmunerkrankungen und Entgleisungen von Entzündungsreaktionen bei (3).

### **B-Lymphozyten**

Der Name dieser Zellen stammt von dem lymphatischen Organ, in dem sie sich bei Vögeln entwickeln, der **Bursa fabricius**. Beim Menschen reifen die Vorläuferzellen im Knochenmark (**bone marrow**) zu naiven B-Zellen (dies geschieht antigenunabhängig) (1–3). Wie die T-Zellen besitzen auch die B-Zellen spezifische Antigenrezeptoren, die B-Zell-Rezeptoren (BCRs). Genauer betrachtet handelt es sich bei diesen BCRs um membranverankerte Antikörper (IgM, IgD) (2,3).

Nach der antigenunabhängigen Reifung erfolgt die antigenabhängige Reifung. Hierbei werden die naiven B-Zellen im Knochenmark diversen körpereigenen Substanzen/Antigenen ausgesetzt. Jene B-Lymphozyten, die eine körpereigene Substanz erkennen, werden ausselektiert und eliminiert (Schutz vor Autoimmunerkrankungen) (2).

Ausgereifte B-Zellen müssen aktiviert werden um den humoralen Teil des spezifischen Immunsystems (die löslichen Antikörper) zu bilden (2).

Diese Aktivierung kann auf zwei Arten erfolgen:

- **T-Zell-abhängig:** Auch B-Zellen können Antigene über ihre Rezeptoren aufnehmen und sie über MHC-Moleküle präsentieren. Durch diese Präsentation können sich passende T-Helferzellen mit B-Zellen verbinden und diese in der Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen (bilden spezifische Antikörper) unterstützen (2).
- **T-Zell-unabhängig:** nach Bindung des Antigens kann auch direkt und ohne Unterstützung die Proliferation und Differenzierung der B-Zelle erfolgen. Diese Art der Aktivierung führt jedoch zu einer schwächeren Immunantwort (2).

### **1.3.2. Antikörper - das spezifische humorale Immunsystem**

Nach der Aktivierung differenzieren sich die B-Zellen zum Teil zu Plasmazellen. Diese Zellen sind in der Lage Antikörper (AK) zu produzieren und an die Umgebung abzugeben. Antikörper stellen die lösliche Form der BCR dar (2,3).

Es gibt unterschiedliche Typen von AK mit verschiedenen Eigenschaften. Alle Antikörper sind große Y-förmige Proteine (3). Sie bestehen aus zwei leichten L-Ketten und zwei schweren H-Ketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die Immunglobulinklassen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM werden anhand der schweren Ketten bestimmt (2).

Die wichtigsten Funktionen der Antikörper:

- Aktivierung des Komplementsystems (v.a. IgM arbeitet hier sehr effektiv) (2,3)
- Binden und Neutralisieren von Antigenen (2)
- Opsonierung: Antigene können von AK markiert werden, um dann von phagozytierenden Zellen erkannt und vernichtet zu werden (2,3).

### Antikörperklassen:

- **IgM:** Alle B-Zellen, die noch keinen Antigenkontakt hatten, tragen IgM als Monomer auf der B-Zellmembran, IgM ist deshalb die erste Immunglobulinklasse, die bei einer Reaktion des Immunsystems sezerniert wird. IgM ist sehr wichtig und effektiv bei der Komplementaktivierung (2,3).
- **IgG:** stellt mit 80% das dominanteste Immunglobulin im Plasma dar, hat eine lange Halbwertszeit von ca. 30 Tagen und ist plazentagängig (CAVE: Rhesusinkompatibilität). Eine wichtige Effektorfunktion von IgG ist die Neutralisation von Antigenen (2,3).
- **IgA:** ist die wichtigste Antikörperklasse an Schleimhäuten (Verdauungstrakt, Atemwege, Genitaltrakt), im Speichel, der Tränenflüssigkeit und der Muttermilch. An diesen Stellen ist IgA sehr wichtig für die Neutralisation (2,3).
- **IgE:** auf Mastzellen und eosinophilen Granulozyten findet sich ein Rezeptor für diese Antikörperklasse (2,3), die wichtig für die Abwehr von multizellulären Parasiten, und verantwortlich für die allergische Reaktion (Soforttyp) sind (3).
- **IgD:** befinden sich auf den Oberflächen von B-Zellen und sind wichtig für die Antigenerkennung (2,3).

### **1.3.3. Das immunologische Gedächtnis**

Das spezifische Immunsystem hat auch die Möglichkeit eine Art Immunität gegen bereits bekannte Erreger zu entwickeln. Bei einer Immunreaktion entwickelt sich ein kleiner Teil der T-Effektorzellen und der Plasmazellen zu **B- bzw. T-Gedächtniszellen** (2). Diese Zellen können lange im Körper überleben und bei einem neuerlichen Kontakt mit dem bereits vorbekannten Antigen viel schneller aktiviert werden, da sie bereits fertige, ausgereifte Immunzellen darstellen. Bei der erneuten Infektion produzieren sie dann viel schneller und effizienter die genau passenden Antikörper (Mechanismus von Schutzimpfungen) (2).

## **1.4. Gefahren und mögliche schädigende Faktoren für das Immunsystem**

Das Immunsystem ist ein sehr komplexes, dynamisches und äußerst effektives Organ des menschlichen Körpers. Wenn es optimal und synergistisch zusammenarbeitet, kann es seine Schutzfunktion uneingeschränkt und wirkungsvoll entfalten und uns vor Krankheiten schützen. Die Welt/Gesellschaft, in der wir heute leben, birgt jedoch auch viele Gefahren und Faktoren, die das Immunsystem schwächen und/oder aus seinem Gleichgewicht und damit aus seiner optimalen Funktion bringen können. Folgen eines aus der Balance gebrachten, geschwächten Immunsystems sind erhöhte Infektanfälligkeit und allgemeine Schwäche. Ein nicht optimales Arbeiten des Immunsystems kann zudem durch überschießende Reaktionen auf eigentlich ungefährliche Fremdstoffe zu Allergien führen und es kann sich im Rahmen einer Fehlregulation auch gegen den eigenen Körper richten und diverse Autoimmunerkrankungen auslösen.

Doch was sind nun diese Faktoren, die unser Immunsystem gefährden und weitreichende Folgen für unsere Gesundheit nach sich ziehen können? Wie so oft in der Medizin ist diese Frage nicht pauschal zu beantworten. Viel eher ist diese Gefahr sehr vielschichtig und multifaktoriell.

Die möglichen schädigenden Faktoren reichen von den klassischen Gefahren unserer Gesellschaft wie Stress, psychische Erkrankungen wie Depressionen, mangelnde Bewegung, falsche/mikronährstoffarme Ernährung, Drogenmissbrauch und zu wenig Schlaf bis zu Faktoren, die wir nicht beeinflussen können, wie ionisierende Strahlung oder Umweltgifte aus unserer Umgebung.

Die oben genannten Faktoren können zur Entstehung von chronischen Krankheiten führen, die unser Immunsystem weiter schwächen und in unserer heutigen Gesellschaft immer mehr zunehmen. In weiterer Folge kann es notwendig werden chronische Erkrankungen und Autoimmunkrankheiten mit Immunsuppressiva zu behandeln, was sich bei vielen Krankheiten als sehr effektiv herausgestellt hat, unser Immunsystem jedoch, zumindest für die Dauer der Einnahme, weiter schwächt und dessen Funktion herabsetzt. Eine immunsuppressive Therapie ist auch nach Organtransplantationen notwendig.

Nach Aufzählung all dieser schädigenden Faktoren stellt sich nun die Frage, ob es auch Methoden/Faktoren gibt, die unser Immunsystem und damit unsere körperliche Integrität schützen und stärken können.

Auf diese Frage soll im weiteren Verlauf der Arbeit ausführlich eingegangen werden.

## **2. Methoden zur Stärkung des Immunsystems**

### **2.1. Nährstoffe**

#### **2.1.1. Definition und Einführung**

Chemisch definiert stellen Nährstoffe organische und anorganische Nahrungsbestandteile dar, die für einen lebenden Organismus, wie auch der Mensch einer ist, als Energielieferanten, Baustoffe und Steuerungssubstanzen fungieren (6).

Den mengenmäßig größten Anteil unserer Ernährung machen dabei die Makronährstoffe aus, die in Form von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten der Energiegewinnung dienen oder zur Bildung von anderen wichtigen Verbindungen für Aufbau und Funktion des Körpers weiterzerlegt werden (7).

Auch Wasser wird definitionsgemäß zu den Makronährstoffen gezählt, wird aber meist getrennt von Fetten, Proteinen und Kohlenhydraten betrachtet, da der menschliche Körper weder Energie noch andere essenzielle Komponenten daraus ziehen kann. Wasser ist trotz alledem sowohl quantitativ als auch qualitativ der wichtigste Bestandteil unseres Körpers, es macht immerhin circa 60% unseres Gesamtgewichtes aus und bereits ein geringer Verlust davon verursacht schwerwiegende Erkrankungen und Funktionsstörungen (7).

Synergistisch zu den Makronährstoffen sind auch Mikronährstoffe für unser Überleben unabdingbar. Mikronährstoffe sind essenzielle Kofaktoren für unterschiedliche Vorgänge und Stoffwechselfunktionen. Ohne sie könnten Wachstum, Energieproduktion und auch die Abwehr von Krankheitserregern nicht stattfinden, auch wenn sie für die energetische Verwertung nicht relevant sind. Zu den Mikronährstoffen zählen Vitamine, Mineralstoffe, Omega-Fettsäuren, proteinogene Aminosäuren und sekundäre Pflanzenstoffe (6,7).

Eine optimale Versorgung des Körpers mit Mikro- und Makronährstoffen ist für unsere Gesundheit also unabdingbar. Sowohl eine Unter- als auch eine Überversorgung kann zu Problemen und Krankheiten führen. In der heutigen Gesellschaft verschiebt sich das Gleichgewicht in der Ernährung hauptsächlich Richtung einer zu hohen Aufnahme von Makronährstoffen und der ungenügenden Zufuhr von Mikronährstoffen (7).

Einige Vitamine, darunter Vitamin A, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin B6, B12 und Folsäure, sowie einige Spurenelemente wie Zink, Eisen, Selen und Kupfer und auch Omega-Fettsäuren erfüllen wichtige Funktionen in unserem Körper, um sowohl das

angeborenen als auch das erworbene Immunsystem zu unterstützen. Eine Unterversorgung mit eben diesen Mikronährstoffen kann die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen und uns anfälliger für Infekte und Krankheit machen (8).

Aus diesem Grund soll im folgenden Kapitel genauer auf einzelne Mikronährstoffe und die Bedeutung einer ausreichenden Aufnahme derer für das Immunsystem und damit unsere Gesundheit eingegangen werden.

## **2.1.2. Vitamine**

### **2.1.2.1. Definition und Einführung**

Das Wort „Vitamin“ ist eine Zusammensetzung aus lateinisch „vita“ (Leben) und „amin“, was die Bezeichnung einer organischen Stickstoffverbindung ist. Tatsächlich ist aber nur das erste Vitamin, das man entdeckte (Vitamin B1/Thiamin), ein „Amin“ (9).

Als Vitamine werden heute eine Gruppe von chemisch sehr unterschiedlichen Verbindungen bezeichnet, die für unser Überleben unentbehrlich, also essenziell, sind. Gemeinsam ist ihnen, dass sie vom menschlichen Organismus nicht oder nicht in ausreichenden Mengen hergestellt werden können und damit regelmäßig über die Nahrung oder als Produkte chemischer Synthese zugeführt werden müssen (9). In den Nahrungsmitteln sind entweder direkt vom Körper verwertbare Vitamine oder Provitamine enthalten, die vom Körper in die entsprechende Endformen umgewandelt werden können (10).

Zwei für diese Arbeit wichtige Vitamine werden als semiessenziell bezeichnet, da sie prinzipiell vom Menschen synthetisiert werden können. Zu diesen Vitaminen zählen das Vitamin D, welches durch Lichteinwirkung aus 7-Dehydrocholesterin entsteht und Nicotinsäure, die, wenn auch nicht in genügender Menge, auf einem Nebenweg des Tryptophan-Abbaus entsteht (6).

Da die verschiedenen Vitamine sowohl hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung als auch in Bezug auf ihre biologischen Funktionen inhomogen sind, wird für eine Einteilung zumeist ihre Löslichkeit in Wasser bzw. Lipiden betrachtet. Nach diesem Gesichtspunkt kann in wasserlösliche und fettlösliche Vitamine eingeteilt werden. Zu den fettlöslichen Vitaminen zählen Vitamin A, D, E und K. Aufgrund ihrer Hydrophobizität werden diese Vitamine im Fettgewebe gespeichert und es kann infolgedessen bei übermäßiger Zufuhr und der anschließenden Akkumulation zu Hypervitaminosen kommen (6).

Die meisten wasserlöslichen Vitamine hingegen, zu denen die B-Vitamine und Vitamin C gezählt werden, können nur in kleinen Mengen im Körper gespeichert werden und die Menge, die vom Körper aktuell nicht benötigt wird, wird in der Regel renal ausgeschieden.

Die Gesamtmenge der Vitamine im menschlichen Organismus ist sehr gering, da nur sehr kleine Mengen notwendig sind, damit das jeweilige Vitamin seine spezifischen biochemischen Wirkungen entfalten kann. Für Vitamin K wird diese Gesamtmenge auf etwa 0,1 Milligramm (mg) und für Vitamin C auf etwa 3,5 Gramm (g) geschätzt (6).

Die EFSA (European Food Safety Authority) hat folgenden Vitaminen eine besondere Bedeutung für die optimale Funktion des menschlichen Immunsystems zugeschrieben: Vitamin D, Vitamin C, Vitamin A (inkl.  $\beta$ -Carotine), B-Vitamine (insbesondere B6, Folsäure und B12). Der täglichen Zufuhr dieser Vitamine spricht die EFSA eine wissenschaftlich bestätigte Ursache-Wirkungs-Beziehung für ein gesundes, funktionierendes Abwehrsystem zu (11).

#### **2.1.2.2. Vitamin A**

Vitamin A bezeichnet im engeren Sinne die Substanz Retinol. Es werden jedoch auch andere Substanzen mit derselben biologischen Wirkung wie z.B. Retinal oder Retinoat zu dieser Substanzklasse, auch Retinoide genannt, gezählt (12). Vitamin A wird für viele verschiedene Funktionen unseres Körpers benötigt. Am bekanntesten ist hierbei wohl seine Rolle für unsere Augen, doch auch Haut und Schleimhäute, Reproduktionsorgane und das Immunsystem sind auf Vitamin A angewiesen (3,4).

Ein Mangel an Vitamin A kann zu unterschiedlichen ophthalmologischen Problemen führen und auch ein geschwächtes Immunsystem sowie eine erhöhte Infektneigung können von einer Minderversorgung herrühren. In über 120 Ländern der Welt ist Vitamin A Mangel bereits zum Problem geworden. In Europa ist eine Minderversorgung selten bekannt, da jedoch auch kaum Tests zur Ermittlung des Vitamin A Spiegels durchgeführt werden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch in unseren Breitengraden einige Menschen von einer Unterversorgung betroffen sind (14).

Zuführen sollten wir Vitamin A vorrangig über die Ernährung, obwohl man das Vitamin natürlich auch supplementieren kann. Viele tierische Produkte enthalten Vitamin A. Unser Körper kann Vitamin A jedoch auch selbst herstellen. Dafür benötigt er bestimmte

Carotinoide wie das  $\beta$ -Carotin. Diese sind in großen Mengen vor allem in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten (13,15).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für gesunde Erwachsene eine tägliche Zufuhr von 0,8 bis 1,1 mg Vitamin A. Wobei  $\beta$ -Carotin eine etwa sechsmal schlechtere Bioverfügbarkeit aufweist als Vitamin A per se (16).

### **Vitamin A und das Immunsystem**

Studien, die sich mit den direkten Auswirkungen und der Wirksamkeit von Vitamin A Supplementierung in Bezug auf die Immunantwort bei Impfungen beschäftigen, liefern bis dato uneindeutige Ergebnisse (17). Dem entgegen stehen Informationen über die Rolle von Vitamin A in Bezug auf die optimale Funktion unseres Immunsystems. Vitamin A ist wichtig für die Morphologie unserer Haut und Schleimhäute, die wie bereits in den Grundlagen beschrieben als wichtige Barrieren für potenzielle Eindringlinge fungieren (15). Darüber hinaus wird Vitamin A für verschiedene Vorgänge wie Differenzierung und Reifung von Zellen des angeborenen Immunsystems (wie Makrophagen, neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen) benötigt und erweist sich auch damit als wichtig für eine funktionierende Abwehr gegen Krankheitserreger (15,18–20). Vitamin A wirkt immunoregulatorisch und auch die zytotoxische Aktivität von natürlichen Killerzellen kann durch Vitamin A beeinflusst werden (15). Aufgrund dieser und noch weiterer wichtiger Funktionen von Vitamin A kann geschlossen werden, dass niedrige Vitamin A Spiegel (die Messung erfolgt üblicherweise via Retinol im Blutserum) eine gestörte Funktion von verschiedenen Immunzellen nach sich zieht (15).

Ein 2018 veröffentlichtes Paper über Vitamin A und seine Wichtigkeit für die menschliche Lunge verdeutlicht dabei einen wichtigen Aspekt. Ein Vitamin A Mangel zieht histopathologische Veränderungen des Lungenepithels und -parenchyms nach sich, wobei sich das Risiko für Lungenfunktionsstörungen und -krankheiten erhöht (21).

Ein 2017 von der American Society for Nutrition veröffentlichter Review liefert hierzu eine interessante Information. Während einer akuten Infektion geht vermehrt Vitamin A über den Urin verloren und auch die Absorption von Vitamin A ist im Infekt beeinträchtigt (22).

Laut eines umfassenden Reviews des Departements of Nutrition and Epidemiology der Harvard School of Public Health gibt es jedoch keine eindeutigen klinischen Beweise dafür, dass eine Vitamin-A-Supplementation tatsächlich zu einer pauschalen Stärkung des Immunsystems führt, die sich positiv auf den Verlauf und das Outcome des Infekts oder das Risiko zu erkranken auswirkt. Der Review spricht vielmehr von widersprüchlichen

Ergebnissen der untersuchten randomisiert kontrollierten Studien je nach vorliegendem Krankheitsbild und/oder beobachteter Altersgruppe (23). Die immunologischen Mechanismen dieser Widersprüchlichkeiten scheinen noch nicht vollständig geklärt (23).

Es bräuchte also noch weitere Forschung und Studien, um die Supplementierung von Vitamin A als Methode zur generellen Stärkung des Immunsystems weiter zu beleuchten und zu einem Konsens zu gelangen, der zu klinischer Bedeutung im Sinne einer wirksamen Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeit führen könnte (15).

### **2.1.2.3. Vitamin D**

Vitamin D kann eigenständig, unter Einwirkung von Sonnenlicht von unserem Körper synthetisiert werden. Die Synthese passiert in mehreren Schritten in Haut und Leber. Eine andere Möglichkeit der Vitamin-D-Gewinnung besteht in der Aufnahme über die Nahrung. Vitamin D ist in vielen tierischen Produkten (wie Eiern und Fisch), in Pilzen und auch in manchen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten (15,24). Das aufgenommene oder synthetisierte Vitamin D muss im Körper in seine aktive Form, das 1,25-Dihydroxyergocalciferol oder das 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt werden. Diese Aktivierung passiert ebenfalls in mehreren Schritten unter Beteiligung von Nieren und Leber. 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist auch unter der Bezeichnung Vitamin D<sub>3</sub> bekannt und die physiologisch wichtigste Form von Vitamin D (12,15,24).

Vitamin D ist vor allem bekannt für seine wichtigen Funktionen im Kalziumhaushalt und Knochenstoffwechsel. In den letzten Jahren wurden aber auch immer mehr Studien und Artikel zum Thema Vitamin D und dessen Rolle für das Immunsystem publiziert (15). Eine Vitamin D Prophylaxe von 400 Internationalen Einheiten (I.E.) täglich (tgl.) wird allen Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 12 Monaten empfohlen, bei Frühgeborenen wird dabei eine höhere Dosis (bis zu 800 I.E.) empfohlen. Der tägliche Bedarf an Vitamin D wird bei gesunden Männern und Frauen von 14-70 Jahren von den NIH (National Institutes of Health) auf 600 I.E. festgesetzt. Ab 70 Jahren werden 800 I.E. empfohlen. Eine Supplementation für Erwachsene wird dabei nur für Individuen mit Risikofaktoren wie u.a. Adipositas, verminderte Sonnenexposition, Malabsorptionsstörungen, chronische Nieren- und Lebererkrankungen oder bei bestimmten Langzeittherapien z.B. mit Antikonvulsiva, angeraten. Je nach Risikofaktoren kann hierbei der tägliche Bedarf an Vitamin D auf 1000 I.E. steigen. Von einigen Institutionen wird eine generelle Vitamin D Supplementation, auch für gesunde Individuen, in den Wintermonaten empfohlen (25,26).

## **Vitamin D und das Immunsystem**

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern. Dabei unterstützt es sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem in seiner Funktion (27). Vitamin D wirkt über Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor. Sehr viele Zellen des Immunsystems, wie Monozyten, dendritische Zellen, B- und T-Lymphozyten u.a., exprimieren eben diesen Rezeptor. Dies verdeutlicht, dass Vitamin D eine wichtige Rolle in Bezug auf die Funktion dieser Zellen zukommt. Vitamin D ist wichtig für die Reifung von T-regulatorischen Zellen, beeinflusst die Aktivität von T-Helferzellen und kann die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen vermindern und damit antiinflammatorisch wirken (27). Diese Regulation der proinflammatorischen Zytokine passiert durch eine Inaktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) (11).

Herauszustreichen sei hierbei, dass die antivirale Funktion von Vitamin D auch durch seine antiinflammatorische Funktion nicht beeinträchtigt wird (18). Durch hohe Vitamin D Spiegel im Körper erhöht sich der Cathelicidin-Spiegel. Cathelicidin ist ein antimikrobielles Peptid, das die Fähigkeit besitzt, neutrophile GZ, Monozyten und T-Zellen in infiziertes Gewebe zu locken und gleichzeitig die Funktions- und Lebensfähigkeit von Krankheitserregern zu senken. Weiters kann Cathelicidin die Apoptose in infizierten Epithelzellen induzieren und auch so die Beseitigung von Pathogenen unterstützen (29).

Betrachtet man diesen Einfluss von Vitamin D auf unser Abwehrsystem, so wird klarer, dass ein Vitamin-D- Mangel verschiedene Funktionsstörungen und Fehlregulationen des Immunsystems verursachen kann (27,30).

Eine Assoziation zwischen mehreren viralen und bakteriellen Erkrankungen der Atemwege, Tuberkulose, Influenza, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV), parasitären Infektionen des Gastrointestinaltrakts und auch systemischen Pilzkrankungen und einem Vitamin D Mangel konnte bereits hergestellt werden (31).

Dabei wird ein Vitamin D Spiegel unter 20 Nanogramm (ng) pro Milliliter (ml) bzw. unter 50 Nanomol (nmol) pro Liter (l) als Vitamin-D-Mangel definiert. Als suffizient bezeichnet man einen Spiegel von über 30ng/ml bzw. 75nmol/L. Um von den gesundheitsfördernden Effekten von Vitamin D zu profitieren, sollte sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ein Spiegel über 30 ng/ml angestrebt werden (27,32).

Hierbei ist es wichtig zu beachten, dass in der Wachstumsphase ein erhöhter Bedarf an Vitamin D besteht und die Synthese von Vitamin D in unseren Breitengraden im Winter nicht immer ausreichend geschehen kann. Somit kann es notwendig werden im Kindesalter und/oder in der kalten Jahreszeit Vitamin D zu substituieren um einen Spiegel von über 30 ng/ml aufrecht zu erhalten (24). Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind vor allem auch bei älteren Menschen festzustellen (27). Da Vitamin-D-Mangel mit vielfachen immunologischen Problemen in Verbindung gebracht wird, ist es nicht verwunderlich, dass Studien zeigen, dass die Supplementierung von Vitamin D die Gesamtmortalität von älteren Menschen signifikant senken kann (33). Ein weiterer 2019 veröffentlichter Artikel beschäftigt sich mit drei europäischen Kohortenstudien zu diesem Thema und spricht ebenfalls für eine Assoziation zwischen erhöhter Gesamtsterblichkeit und Vitamin-D-Mangel (34). Obwohl viele klinische Studien und Artikel also bereits für einen Vorteil durch hohe Vitamin-D-Spiegel bzw. Vitamin-D-Supplementation sprechen, vor allem was die Gesamtmortalität angeht, so bedarf es noch weiterer Forschung, um eine noch eindeutige Assoziation zwischen Vitamin-D-Mangel und der Entstehung von Infektionskrankheiten und Autoimmunkrankheiten herzustellen und in weiterer Folge Vitamin D als potente Präventionsmaßnahme einzusetzen bzw. auszuschließen (27).

#### **2.1.2.4. Vitamin C**

Vitamin C/Ascorbinsäure, ist ein wasserlösliches Vitamin, welches in vielen Lebensmitteln, vor allem in Obst und Gemüse natürlich vorkommt. Vitamin C ist nicht besonders hitzestabil und auch bei langer Lagerung geht viel Vitamin C verloren (25). Wir Menschen können Vitamin C nicht selbst herstellen und sind deshalb auf die Zufuhr von außen angewiesen. In unserem Körper ist Ascorbinsäure an vielen wichtigen zellulären Prozessen beteiligt. So spielt Vitamin C in der Kollagensynthese, dem Neurotransmitter- und Cholesterinmetabolismus, dem Transport von Fettsäuren und der Stabilisierung von Kupfer und Eisen eine wichtige Rolle. Des Weiteren fördert es die Eisenaufnahme sowie den Eisentransport und unterstützt somit die Blutbildung (25).

Der tägliche Bedarf an Vitamin C beträgt laut European Food Safety Authority (EFSA) für Frauen 95mg und für Männer 110mg. Im Kindes- und Jugendalter ist der Vitamin-C-Bedarf sehr schwankend und variiert zwischen 20-100 mg pro Tag, je nach Geschlecht und Alter. Schwangeren und Stillende benötigen eine höhere Vitamin-C-Zufuhr (105-155mg/Tag). Eine maximale Tagesdosis wurde von der EFSA nicht festgesetzt (35).

## **Vitamin C und das Immunsystem**

Gut erforscht und dokumentiert ist die Rolle von Vitamin C als Antioxidans. Antioxidantien haben die Fähigkeit reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und freie Radikale zu binden und schützen damit Proteine, Lipide und Nukleotide in all ihren Verbindungen vor Schädigung und Funktionsstörungen (36).

In Leukozyten ist die Vitamin C Konzentration 50-100fach höher als im Plasma. Während einer Infektion wird dieses intrazelluläre Vitamin C schnell verbraucht. Daraus resultiert, wenn nicht genug neues Vitamin C vorhanden ist, eine Dysbalance zwischen antioxidativen und prooxidativen Faktoren/Systemen. Eine derart gestörte Balance kann zu mannigfaltigen Veränderungen der Immunantwort führen. Es kann u.a. zu einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Faktoren wie z.B. nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells (NF- $\kappa$ B) führen. Dies triggert weitere Signalkaskaden mit dem Ergebnis, dass immer mehr freie Sauerstoffradikale und proinflammatorische Mediatoren freigesetzt werden. NF- $\kappa$ B ist dabei an der Entstehung von Entzündungen und weiter gegriffen an der Entstehung von u.a. viralen Infektionen beteiligt (36,37). Vitamin C nimmt also eine wichtige Rolle hinsichtlich unterschiedlicher Funktionen des Immunsystems ein. Es unterstützt die Aufrechterhaltung eines gesunden Epithels und die Reifung und die Funktion von Zellen der angeborenen und der erworbenen Abwehr. Zudem ist Ascorbinsäure beteiligt an der Migration der Leukozyten ins entzündete Gewebe, an der Phagozytose und an der Produktion von Antikörpern (11,38).

Betrachtet man nun all diese wichtigen Funktionen, die Vitamin C in unserem Körper erfüllt, so ist es nicht verwunderlich, dass Vitamin C Supplementation bzw. ein ausreichend hoher Vitamin C Spiegel uns vor viralen Infektionen schützen, sowie deren Dauer verkürzen und deren Schwere verringern kann. Des Weiteren kann die antihistaminerge Wirkung von Vitamin C grippeähnliche Symptome vermindern (36).

Eine Metaanalyse der Cochrane Library berichtet davon, dass das Risiko einer Pneumonie durch Vitamin C Supplementation deutlich verringert werden kann, vor allem dann, wenn der initiale Vitamin C Spiegel niedrig war. Laut eben dieser Publikation wird der Schweregrad einer Infektion und auch das Risiko eines tödlichen Ausganges durch die Einnahme von Vitamin C deutlich reduziert, vor allem bei älteren Patient\*innen. Ein weiterer Benefit der Supplementation zeigt sich auch bei Infektionen der oberen Atemwege hinsichtlich der Dauer und des Schweregrades der Erkrankung und eine Reduzierung des Infektionsrisikos durch prophylaktische Gaben (8,39).

### **2.1.2.5. Vitamin E**

Die Leitsubstanzen von Vitamin E sind Tocopherole, wobei  $\alpha$ -Tocopherole im menschlichen Körper dominieren. Tocopherole sind lipophil und bilden eine wichtige Komponente von biologischen Membranen. Die Zufuhr von Vitamin E muss über die Nahrung passieren. Geeignete Lebensmittel hierfür sind Nüsse, pflanzliche Öle, Avocados und Getreide. Da Vitamin E in vielen Nahrungsmitteln enthalten ist, ist Vitamin E Mangel ein seltenes Phänomen, kann bei u.a. Malabsorptionsstörungen aber nicht ausgeschlossen werden (15,40). Der tägliche Bedarf an Vitamin E wurde von den NIH auf 15 mg für Männer und Frauen über 14 Jahre festgesetzt (26).

#### **Vitamin E und das Immunsystem**

Vitamin E stellt ein sehr potentes Antioxidans dar. Wie auch Vitamin C kann es freie Radikale und ROS neutralisieren und damit unschädlich machen. Dabei arbeiten die beiden Vitamine eng zusammen. In einer Studie mit Mäusen stellte sich Vitamin E in der Reduzierung von oxidativem Stress während einer Influenzainfektion potenter dar als Vitamin C. Die Kombination beider Vitamine stellte sich jedoch als noch effektiver heraus. Abgesehen von der antioxidativen und antiinflammatorischen Komponente besitzt Vitamin E auch noch andere Funktionen im Immunsystem (15,41).

Tocopherolen kommt eine wichtige Rolle bei der Reifung und Funktion von dendritischen Zellen zu, die eine Verbindung zwischen unspezifischer und spezifischer Abwehr darstellen. Des Weiteren kann Vitamin E die Aktivität von NK-Zellen und B-Zellen steigern und damit die Immunantwort ankurbeln. Ein ausreichender Vitamin E Spiegel ist wichtig für die Aktivierung und optimale Funktion von T-Zellen (15,42).

Ob uns Vitamin E nun vor Infektionen schützen kann, wurde bereits in mehreren Publikationen diskutiert und auch experimentelle Studien wurden bereits durchgeführt. Aussagekräftige randomisiert kontrollierte Studien (randomized controlled trial = RCT) dazu gibt es derzeit aber noch kaum (15). In einer RCT mit 617 Pflegeheimbewohner\*innen mit einem Alter von mind. 65 Jahren, die ein Jahr lang täglich 200 IU Vitamin E erhielten, konnte durch die Supplementation das Risiko einer Infektion der oberen Atemwege, nicht jedoch das der unteren Atemwege, gesenkt werden (43). In einer weiteren Studie erhielten 2216 Raucher 50mg Vitamin E am Tag für 5-8 Jahre. In der Auswertung zeigte sich, dass bei den Männern, die supplementierten, die Inzidenz einer Pneumonie um 69% gesenkt werden konnte (44). In einer 2020 durchgeführten prospektiven Kohortenstudie reduzierte eine Vitamin E Supplementation die Rehospitalisierungsrate von älteren Patient\*innen mit Pneumonie um

63% in einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen (45). Dem entgegen gibt es jedoch auch Studien, die aufzeigen, dass sich die Vitamin E Supplementation negativ auf unser Immunsystem auswirken könnte (46). Eine 2008 publizierte Studie konnte bei 50-69 Jahre alten männlichen Rauchern, die unter 60 oder über 100 kg wogen und 50 mg Vitamin E täglich einnahmen, ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu erkranken feststellen (47). Da sich die Literatur zum gesundheitlichen Benefit von Vitamin E Präparaten widersprüchlich zeigt, sollte mit Supplementen vorsichtig umgegangen werden.

#### **2.1.2.6. B-Vitamine**

Zu den wasserlöslichen B-Vitaminen zählen:

- Vitamin B1 (Thiamin)
- Vitamin B2 (Riboflavin)
- Vitamin B3 (Niacin)
- Vitamin B5 (Pantothensäure)
- Vitamin B6 (Pyridoxin)
- Vitamin B7 (Biotin)
- Vitamin B9 (Folsäure)
- Vitamin B12 (Cobalamin) (24)

Diese 8 Vitamine unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und auch in ihrem Vorkommen. Während Cobalamin fast nur in tierischen Produkten (v.a. Fleisch) vorkommt, so findet man Folsäure vorwiegend in pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten, Nüssen, Kartoffeln, Bananen und Blattgemüse. In verarbeiteten Lebensmitteln, wie Zucker oder Weißmehl, kommen B-Vitamine nur mehr in kleinen Mengen vor und werden deshalb den Produkten oft zugesetzt (40).

Allgemein bekannt ist die Rolle der B-Vitamine (v.a. Vitamin B12) für die Blutbildung, Vitamin B12 Mangel führt zu einer hyperchromen, makrozytären Anämie (24).

Da diese Vitamingruppe nicht nur für die Erythrozyten von Bedeutung ist, kann ein Mangel sich auch auf andere Funktionen unseres Körpers negativ auswirken (15,41).

Vor allem Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure spielen eine elementare Rolle für unser Immunsystem und wurden bereits im „EU register of health claims“ als gesundheitsfördernd deklariert (48).

## **B-Vitamine und das Immunsystem**

Eine 2016 veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass B-Vitamine Entzündungen im Rahmen von Virusinfektionen lindern können. Vor allem bei HIV-positiven Patient\*innen konnte eine hochdosierte Supplementation von Niacin, Pyridoxin und Cobalamin Entzündungsparameter wie das CRP senken (49). In einer anderen 2018 publizierten RCT mit 32 Proband\*innen konnte nachgewiesen werden, dass eine hochdosierte B-Vitamin Einnahme über einen Zeitraum von 6 Monaten den Homocysteinspiegel im Plasma, als Marker für oxidativen Stress, bei gesunden Erwachsenen senken konnte (50).

Zur Beurteilung der protektiven, immun- und gesundheitsfördernden Eigenschaften der B-Vitamine bedarf es jedoch noch weiterer Forschung und Studien mit größeren Teilnehmerzahlen.

Nachfolgend sollen 3 B-Vitamine noch etwas näher beleuchtet werden: B6, B9 und B12.

### **Vitamin B6 (Pyridoxin)**

Pyridoxin beeinflusst die Proliferation und Funktion von Zellen der unspezifischen, wie auch die der spezifischen Abwehr. Eine ausreichende Zufuhr an B6 ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Aktivität der natürlichen Killerzellen, für die Reifung von Lymphozyten und für die Antikörperproduktion. Eine Unterversorgung konnte in Studien mit einer verminderten Anzahl von zirkulierenden Lymphozyten, einer beeinträchtigten Reifung von Lymphozyten und einer verminderten AK-basierten Immunantwort assoziiert werden (11). Eine aktuelle Studie konnte weiters zeigen, dass eine Vitamin B6 Supplementation bei laufender Covid-19 Infektion die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen drosseln, damit die Epithelgesundheit fördern und so vor Hyperkoagulation schützen kann (41).

Der tägliche Vitamin B6 Bedarf liegt für Frauen bei 1,6 mg und für Männer bei 1,7 mg. Die tägliche Maximaldosis wurde für alle Erwachsenen auf 25 mg festgesetzt (11).

### **Vitamin B9 (Folsäure)**

Ein Folsäure Mangel konnte in der Vergangenheit bereits mit megaloblastärer Anämie und einer Immunschwäche mit beeinträchtigter Proliferation von T-Zellen assoziiert werden. Zudem wurde in Studien eine Verbindung zwischen einer Unterversorgung mit Vitamin B9 und einer Pan-Hypogammaglobulinämie, sowie Veränderungen im Profil der

proinflammatorischen Zytokine, hergestellt. Die oben erwähnten Pathologien verschwanden durch Ausgleich des Folsäuremangels (40).

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie beleuchtete die wichtige Rolle von Folsäure bei der Abwehr von Bakterien und Viren durch Inhibierung des Enzyms Furin (41).

Der tägliche Bedarf an Vitamin B9 beträgt für erwachsene Männer und Frauen 330 µg, das obere Maximum liegt bei 1000 µg/Tag. Bekannt ist auch die Bedeutung von Folsäure in der Entwicklung des Kindes im Mutterleib. Der tägliche Bedarf von schwangeren/stillenden Frauen wird deshalb höher, auf etwa 500 µg, angesetzt (11).

### **Vitamin B12 (Cobalamin)**

Neben seiner wichtigen Rolle für die Blutbildung, ist Cobalamin auch für unser Immunsystem von Bedeutung. Vitamin B12 ist wichtig für die AK-Produktion und für die Aktivierung und anschließende Proliferation antigenspezifischer Lymphozyten (klonale Expansion). Ein Mangel an Cobalamin führt zu einer reduzierten Konzentration an Lymphozyten im Blut, sowie zu Veränderungen in der AK-basierten Immunantwort. Ein Mangel an Vitamin B12 ist häufig bei alten Menschen aufgrund einer verminderten Absorption und bei Veganer\*innen/Vegetarier\*innen aufgrund einer verminderten Aufnahme festzustellen. Die Unterversorgung kann neben einer hyperchromen makrozytären Anämie auch eine Dysbalance von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren nach sich ziehen (11). Eine 2013 veröffentlichte RCT zeigte, dass durch Vitamin B12 Supplementation bei Patient\*innen mit chronischer Hepatitis C Infektion die SVR (sustained viral response rate) deutlich verbessert werden konnte, was eine Verringerung von Hepatitis C Viren RNA im Serum bedeutet (51). Cobalamin ist zudem wichtig für die Aufrechterhaltung einer gesunden intestinalen Schleimhaut und damit für die optimale Barrierefunktion dieser (41). Der Bedarf an Vitamin B12 beträgt für Erwachsene 4 µg, für Schwangere 4,5 µg und für stillende Frauen 5µg am Tag (52).

## **2.1.3. Mineralstoffe**

### **2.1.3.1. Definition und Einführung**

Zu den Mineralstoffen zählen Mengenelemente und Spurenelemente. Mengenelemente wie Natrium, Kalium oder Kalzium kommen im menschlichen Körper in einer Konzentration von über 50 mg/kg Körpergewicht vor, Spurenelemente wie Iod, Eisen, Zink oder Kupfer kommen in einer Konzentration unter 50 mg/kg Körpergewicht vor. Sowohl Mengen- als auch Spurenelemente sind essenzielle Nahrungsbestandteile. Das bedeutet sie müssen über die Nahrung zugeführt werden, um ihren wichtigen Aufgaben im menschlichen Organismus nachkommen zu können (1,53).

In diesem Kapitel soll vor allem auf die Spurenelemente Zink, Kupfer, Selen und Eisen eingegangen werden, da ihre Bedeutung für das menschliche Immunsystem bereits wissenschaftlich erforscht und durch Institutionen wie die EFSA (European Food Safety Authority) unterstrichen wurde (11).

### **2.1.3.2. Zink**

Zink ist ein essenzielles Spurenelement, das viele wichtige Funktionen im menschlichen Körper erfüllt. Zink ist beteiligt am Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, ist wichtig für unser Nerven- sowie unser kardiovaskuläres System und spielt auch eine Rolle bei der Reproduktion. Darüber hinaus ist Zink eine wichtige Komponente für Regulation und optimale Funktion unseres Immunsystems, sowohl angeboren als auch erworben (41). Aufnehmen können wir Zink über die Nahrung. Besonders hohe Konzentrationen dieses Spurenelementes befinden sich in tierischen Produkten, aber auch pflanzliche Lebensmittel wie Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und Nüsse enthalten Zink (25).

Hierbei sollte jedoch erwähnt werden, dass die Bioverfügbarkeit bei tierischen Produkten höher ist als bei pflanzlichen, da einige unverdauliche Pflanzenstoffe wie Phytate und Ballaststoffe die Aufnahme hemmen können (25).

Ein Mangel an diesem wichtigen Spurenelement ist durchaus verbreitet. Vor allem Kinder und alte Menschen in Entwicklungsländern, Schwangere und Veganer\*innen/Vegetarier\*innen haben oft einen unzureichenden Zink-Spiegel von unter 60 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )/dl (25).

Da Zink nicht im menschlichen Körper gespeichert werden kann, sind wir auf die tägliche Zufuhr angewiesen. Die Empfehlungen bezüglich der Zufuhr liegen zwischen 3 mg bei Kindern unter 12 Monaten und 9-15 mg täglich für Jugendliche und Erwachsene (25).

### **Zink und das Immunsystem**

Die Rolle von Zink in unserem Immunsystem ist eine komplexe, denn Zink kann sowohl anregend als auch inhibierend wirken. Mit diesen divergenten Eigenschaften ist das Spurenelement in der Lage zu einer optimalen Balance zwischen inflammatorischen und antiinflammatorischen Effekten beizutragen. Eine ausreichende Zinkzufuhr ist dabei vor allem wichtig, um einer Überproduktion und Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen entgegenzuwirken (25). Hierzu zeigen sowohl in vitro als auch in vivo Studien, dass ein Zink Mangel mit einer überhöhten Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen wie IL-2, IL-6 und TNF-alpha einhergeht. Zink ist weiters wichtig für die Integrität des Darm- und Lungenepithels und Folge dessen, für deren Funktion als Barriere für mögliche Pathogene (25). Eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse zu 17 randomisiert-placebokontrollierten Studien legt nahe, dass die Supplementation von Zink die Dauer von Erkältungen mit grippeähnlichen Symptomen verkürzen kann (54). Eine dieser Studien mit 100 erwachsenen Patient\*innen zeigte eine Verkürzung der Anzahl der Tage mit Erkältungssymptomen von 7,6 auf 4,4 bei Patient\*innen mit Zink Supplementation im Vergleich zum Placebo (55). Ein derartiger Effekt konnte laut der Metaanalyse bei Kindern jedoch nicht gezeigt werden. Bei einigen Studien wurden bei Zinkeinnahme vermehrt Nebenwirkungen wie Übelkeit verzeichnet (54).

Die Studien erhöhen die Plausibilität eines Zusammenhanges zwischen Zink und einer verkürzten Erkältungszeit, dennoch bedarf es noch weiterer Forschung und Studien, um die Wirksamkeit von Zink als Therapie von grippeähnlichen Symptomen wissenschaftlich zu untermauern (54).

Die Rolle von Zink zur Stärkung des Immunsystems und als Präventionsmaßnahme gegen Infektionen des Respirationstraktes, wurde ebenfalls Thema von bereits publizierten Studien. Ein 2020 veröffentlichter Review berichtet dabei von mehreren Studien, die Zinksupplementation mit einer reduzierten Inzidenz von Infektionen der Atemwege assoziieren konnten, andere in dieser Publikation der University of Parma beleuchtete Studien konnten jedoch keine derartigen Ergebnisse verzeichnen. Diese zuwiderlaufenden Ergebnisse könnten laut der Autoren Resultat der unterschiedlichen Dosierungen, von 5 bis 30 mg Zink täglich, in den untersuchten Studien sein (25). Alles in allem finden sich jedoch mehr

Publikationen, die sich für einen nachweisbar positiven Effekt von Zink zur Krankheitsprävention aussprechen. Als Beispiel dafür soll eine 2007 veröffentlichte Metaanalyse von ebenfalls 17 RCTs dienen, die zeigt, dass eine Einnahme von Zink für eine Dauer von mindestens drei Monaten die Häufigkeit wie auch den Schweregrad von Diarrhoe und Erkrankungen der Atemwege bei Kindern unter 5 Jahren deutlich reduzieren könnte (56). Zudem gibt es Studien, die sich mit einem möglichen spezifisch-antimikrobiellen Effekt des Spurenelements beschäftigen. So soll Zink auch die Synthese, Replikation und Transkription von Coronaviren signifikant inhibieren und somit sowohl als Therapie- als auch als Präventionsmöglichkeit in Betracht gezogen werden (25,36,57,58). Auch zum Thema Zinkeinnahme als Möglichkeit zur Stärkung des Immunsystems bedarf es jedoch weiterer wissenschaftlicher Evidenz wie auch klinischen Beweisen.

### **2.1.3.3. Kupfer**

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement für uns Menschen. Als starkes Oxidationsmittel fungiert Kupfer als Cofaktor für zahlreiche Oxidasen wie die Cytochrom-c-Oxidase, der eine wichtige Rolle in der Atmungskette zukommt, oder auch für die Lysyl-Oxidase, die wichtig ist für den Kollagenstoffwechsel. Zuführen können wir Kupfer über die Nahrung.

Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und Sonnenblumenkerne enthalten dabei besonders hohe Konzentrationen dieses Spurenelements. Eine weitere wichtige Rolle spielt Kupfer im Eisenstoffwechsel, denn unser Körper benötigt Kupfer sowohl für die Resorption als auch für die Verwertung von Eisen (53).

Die Empfehlungen der EFSA bezüglich der täglichen Zufuhr des Spurenelements belaufen sich auf 1,3 mg täglich für Frauen und 1,5 mg täglich für Männer und schwangere oder stillende Frauen. Ein oberes Einnahmelimit wurde auf 5 mg festgesetzt (59).

#### **Kupfer und das Immunsystem**

Ein ausgeglichener Kupferspiegel ist eine wichtige Voraussetzung für die optimale Funktion unseres Immunsystems. Ein Kupfermangel konnte mit einer weniger effizienten Abwehrreaktion gegen Infektionen assoziiert werden (11). Eine Unterversorgung mit diesem Spurenelement scheint zu einer verminderten T-Zell-Proliferation durch verminderte IL-2 Spiegel und zu abnormen Veränderungen bei der Phagozytose zu führen. Auf der anderen Seite kann zu viel Kupfer auch negative Auswirkungen auf das Immunsystem haben und u.a. eine erhöhte Ausschüttung von TNF-alpha fördern (11,60).

Für eine optimale Immunfunktion scheint also ein ausgeglichener Kupferspiegel wichtig zu sein. In der richtigen Dosis werden dem Spurenelement wichtige Funktionen bei der Abwehr gegen Bakterien wie E.coli, Salmonellen oder Mycobacterium tuberculosis (61) und Viren (11,15,41) nachgesagt. In vitro Studien zeigen, dass Kupfer bestimmte Viren wie Poliovirus, Bronchitisvirus oder Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) neutralisieren kann und der Mineralstoff folglich das Potential innehaben könnte, unser Immunsystem im Kampf gegen Viren effizient zu unterstützen (41,62).

Um einen balancierten Kupferspiegel aufrechtzuerhalten ist es wichtig zu wissen, dass Zink die gastrointestinale Resorption von Kupfer vermindern kann. Eine langfristige Zinksupplementation kann demnach einen Kupfermangel verursachen, der u.a. eine klinisch signifikante Neutropenie nach sich ziehen kann (60).

Signifikante klinische Studien zu Kupfer und dessen Rolle zur Stärkung des Immunsystem fehlen jedoch noch weitgehend.

#### **2.1.3.4. Eisen**

Eisen ist ein zentrales Spurenelement im menschlichen Organismus. Eine ausreichende Versorgung mit Eisen ist essenziell für uns Menschen. Die wohl bekannteste Funktion des Spurenelements ist als Speicher- und Transportmedium für Sauerstoff zu dienen, es stellt einen wichtigen Cofaktor für Häm-haltige Proteine und Enzyme dar (53). Doch Eisen erfüllt auch noch weitere wichtige Aufgaben im menschlichen Körper. Eine ausreichende Versorgung mit Eisen ist wichtig um verschiedene metabolische Prozesse wie die Atmungskette, die DNA-Synthese oder den Hormonstoffwechsel aufrechtzuerhalten (61).

Um suffiziente Eisenspiegel zu erlangen, müssen wir das Spurenelement über die Nahrung zu uns nehmen. Tierische Produkte, insbesondere Leber, enthalten hohe Eisenkonzentrationen, doch auch pflanzliche Lebensmittel wie Kürbiskerne, Weizenkleie, Sesam oder Amaranth dienen als Eisenlieferanten (53).

Der tägliche Bedarf von stillenden, schwangeren und prämenopausalen Frauen liegt bei 16mg und für postmenopausale Frauen und Männer bei 11 mg. Ein oberes Einnahmelimit wurde von der EFSA nicht festgesetzt, eine exzessive Zufuhr kann jedoch zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen und sich negativ auf unser Immunsystem auswirken (11,63).

#### **Eisen und das Immunsystem**

Gerade in Bezug auf Infektionen ist es wichtig den Eisenspiegel im Auge zu behalten. Wie weiter oben bereits angedeutet kann sich sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe

Eisenkonzentration negativ auf die Abwehrfunktion auswirken. So wie wir Eisen benötigen, um viele wichtige Funktionen unseres Körpers aufrecht zu erhalten, so benötigen auch Mikroorganismen dieses Spurenelement für Überleben und Fortpflanzung.

Eine Unterversorgung mit Eisen wird assoziiert mit verminderter Leistungsfähigkeit von NK-Zellen und Lymphozyten, sowie einer beeinträchtigten Produktion von Zytokinen (11).

Eisenmangel ist ein weltweit häufiges Phänomen und auch chronische Erkrankungen und Entzündungen können eine Anämie mit all ihren immunschwächenden Folgen nach sich ziehen (61). Eisen stellt weiters einen wichtigen Mediator in Bezug auf oxidativen Stress dar. Die stark toxischen Hydroxyl-Radikale können in der richtigen Konzentration antimikrobiell wirken und somit das Immunsystem bei der Elimination des Krankheitserregers unterstützen. Bei zu hohen Eisenspiegeln können die toxischen Radikale jedoch auch vermehrt körpereigene Zellen schädigen. Eiseneinnahme während einer aktiven Infektion kann Krankheitserreger somit auch unterstützen (15,64). Ein 2015 im „Kidney International Journal“ veröffentlichter Artikel beschäftigt sich näher mit der ambivalenten Rolle des Mineralstoffes. Thema der Publikation ist das generelle Infektionsrisiko von Dialysepatient\*innen in Bezug auf den Eisenspiegel. Die aktuelle Studienlage dazu zeigt sich widersprüchlich. Einige Studien deuten auf eine Assoziation zwischen hohen Eisenwerten und einem erhöhtem Infektionsrisiko hin, andere Studien können diese Verbindung jedoch nicht herstellen (65). Solange noch kein wissenschaftlicher Konsens zur Sicherheit und Sinnhaftigkeit von therapeutischen Eisengaben an Patient\*innen mit akuten oder chronischen Infekten gefunden wurde, sollte mit Eisensubstitutionen im laufenden Infekt vorsichtig/restriktiv umgegangen und zukünftige wissenschaftliche Erkenntnisse abgewartet werden (61). Nach Abklingen der Infektion könnte sich das Ausgleichen eines Mangels aufgrund der immunomodulatorischen Effekte von Eisen jedoch positiv auf unser Immunsystem auswirken und damit zur Prävention von Infektionskrankheiten beitragen. Doch auch zur Untermauerung dieser Annahme fehlen derzeit noch ausreichend klinische Studien (61).

In Zusammenschau der derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse scheint es also wichtig den Eisenspiegel stets adäquat zu monitieren und die aktuellen Einnahmeempfehlungen einzuhalten.

### **2.1.3.5. Selen**

Selen in Form der Aminosäure Selenocystein ist ein wichtiger Baustein unterschiedlicher Selenoproteine und Enzyme im menschlichen Körper wie der Glutathion-Peroxidase oder der Thyroxin-5'-Deiodase (53,66). Damit spielt Selen eine essenzielle Rolle für diverse Körperfunktionen. Eine besondere Bedeutung kommt Selen im Ausgleich von oxidativem Stress und der Produktion von Schilddrüsenhormonen zu (67).

Selen kommt in Fleisch, Fisch, Getreide, manchen Gemüsesorten und Nüssen (v.a. Paranüssen) vor. Die Selenkonzentration in pflanzlichen Produkten ist zudem abhängig von der Konzentration in den Böden der Anbauggebiete (53,67,68).

In der Natur kommt Selen vor allem in zwei Formen vor: als Selenit ( $\text{Se}^{4+}$ ) oder als Selenat ( $\text{Se}^{6+}$ ). In pflanzlichen Quellen kommt Selen vor allem in Form von Selenit als z.B. Selenocystein oder Selenomethionin vor (68).

Der tägliche Bedarf an Selen liegt bei etwa  $70\mu\text{g}$  für Erwachsene und  $85\mu\text{g}$  für stillende Frauen. Ein oberes Limit wurde von der EFSA auf  $300\mu\text{g}$  täglich festgesetzt (69).

### **Selen und das Immunsystem**

Wie bereits erwähnt spielt Selen eine wichtige Rolle als Antioxidans. Diese Funktion erfüllt Selen vor allem als Cofaktor der Glutathionperoxidase, einem unentbehrlichen, antioxidativ wirkenden Enzym in Erythrozyten (68). Die antioxidative Wirkung des Spurenelements ist ein wichtiger Aspekt der in verschiedenen Publikationen beschriebenen antiviralen Eigenschaften von Selen (11,68,70,71). Doch auch für die Differenzierung und Proliferation vieler Zellen des angeborenen Immunsystems ist der Mineralstoff unerlässlich. Als wichtiger Faktor in der Produktion und Entwicklung von Antikörpern ist Selen zudem für das adaptive Immunsystem von großer Bedeutung (11).

Unzureichende Selenspiegel beeinflussen das Immunsystem auf negative Art und Weise. Selenmangel konnte mit einer reduzierten NK-Zell-Toxizität, verminderten AK-Titern und einer schlechteren Impfantwort assoziiert werden (11).

Im Gegensatz dazu konnte eine Supplementierung mit einer verbesserten Immunantwort in Zusammenhang gebracht werden (11,72).

In einer 2004 veröffentlichten Studie wurde evaluiert, ob durch eine erhöhte tägliche Selenzufuhr die Immunfunktion von Erwachsenen mit grenzwertig niedrigen Ausgangsspiegeln verbessert werden könne. Die Supplementation führte zu höheren Plasmaspiegeln des Spurenelements und Laboruntersuchungen zeigten eine gesteigerte Immunantwort (u.a. erhöhte Zytokine), einen früheren Peak in der T-Zell-Proliferation und

eine erhöhte Konzentration an T-Helferzellen. Die humorale Immunantwort blieb jedoch unbeeinflusst (46,73).

Weiters sollte Selen, laut eines 2020 veröffentlichten Artikels, als Therapiemöglichkeit zur Risikoreduktion von thromboembolischen Geschehen in Betracht gezogen werden (68).

Da thromboembolische Geschehnisse häufige Komplikationen bei COVID-19 Infektionen darstellen, könnte die Gabe von Selen bzw. das Aufrechterhalten eines optimalen Selenspiegels eine potenzielle Maßnahme zur Prävention von Viruserkrankungen inkl. COVID-19 und assoziierten klinischen Komplikationen darstellen (11,68).

Um derartige Hypothesen zu sichern und in den klinischen Alltag zu integrieren, bedarf es jedoch auch in Bezug auf diesen Mineralstoff noch weiterer Forschung und vor allem klinischer Studien.

#### **2.1.4. Omega-3-Fettsäuren**

Omega-3-Fettsäuren zählen zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Pflanzlichen Quellen wie Nüsse und Samen und daraus gewonnene Öle enthalten vor allem die Omega-3 Fettsäure ALA (Alpha-Linolen Säure). ALA kann in unserem Körper zu DHA (Docosahexaensäure) und EPA (Eicosapentaensäure) umgewandelt werden, die Umwandlungsrate beträgt jedoch weniger als 15%. DHA und EPA findet man in Fisch, Meeresfrüchten und Algen (25).

Zu den essenziellen Fettsäuren, die wir Großteils über die Nahrung zu uns nehmen müssen, gehören neben den Omega-3-Fettsäuren auch Omega-6-Fettsäuren. Diese wirken in Gegensatz zu den Omega-3-Fettsäuren vorrangig pro-entzündlich (15). Aus diesem Grund wird das Aufrechterhalten eines Verhältnisses von 1:1 – 1:4 (Omega-6: Omega-3) im menschlichen Körper empfohlen. In unserer westlichen Gesellschaft schaut dieses Verhältnis meist jedoch ganz anders aus (etwa 10:1). Eine Dysbalance von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren, sowie eine Dysbalance in der Zufuhr von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren befindet sich in Diskussion verschiedene negative Auswirkungen auf unseren Körper zu haben und Erkrankungen unserer zivilisierten Welt wie Allergien, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen zu fördern (15).

Gesättigte Fettsäuren findet man in tierischen Produkten, ungesättigte vor allem in pflanzlichen Lebensmitteln. Besonders schädlich sind nach derzeitigen Wissenstand Trans-Fettsäuren, die in größeren Mengen in hochverarbeiteten Lebensmitteln wie Pommes oder

Chips, entstehen. Diese Fettsäuren werden assoziiert mit erhöhten TNF alpha, IL-6 und CRP Spiegel im Serum, wirken also proentzündlich (15).

Metaanalysen zu der Wirkung von EPA und DHA sprechen, im Gegensatz dazu, von einer Reduktion von CRP und anderen proentzündlichen Zytokinen (74).

Entzündungsreaktionen stellen einen wichtigen Teil unserer natürlichen Abwehr dar. Die entzündeten Areale werden besser durchblutet und Immunzellen können in höherer Konzentration ihre Arbeit, die Elimination des Krankheitserregers, erledigen.

Am Ende einer erfolgten Immunantwort sollte die Entzündung jedoch rasch wieder abklingen, nicht immer ist das jedoch der Fall, chronische Entzündungen und oxidativer Stress sind wichtige Cofaktoren für die Entstehung chronischer Erkrankungen. Die Auflösung einer stattgefundenen Entzündungsreaktion geschieht über verschiedene Mechanismen (negative Rückkoppelung). Eine wichtige Rolle könnten dabei die Omega-3-Fettsäuren, Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) spielen. Es existiert derzeit mehrfach die Annahme, dass EPA und DHA in sogenannte SPMs (specialized pro-resolving mediators), das sind antientzündliche Mediatoren, umgewandelt werden. Diese SPMs sollen eine wichtige Rolle für die Heilung nach einer stattgefundenen Immunantwort mit Entzündungsreaktion spielen (8). In Tierversuchen konnte bereits ein schützender und antientzündlicher Effekt der SPMs bei entzündlichen Lungenerkrankungen gezeigt werden, aussagekräftige Studien am Menschen sind jedoch noch ausständig (8,75).

Neben der sich in intensiver Forschung befindlicher antioxidativer und antientzündlicher Rolle von Omega-3-Fettsäuren, existieren auch mehrfach Annahmen, dass Omega-3-Fettsäuren das Thromboserisiko durch Regulierung der Plättchenaggregation senken können. Gerade diese Annahmen machen EPA, ALA und DHA interessant als mögliche Therapieunterstützung in akuten COVID-19 Erkrankungen (74).

Es bleibt spannend, was die Forschung der nächsten Jahre bringt und ob die angenommenen positiven Effekte belegt oder widerlegt werden können.

## **2.1.5. Pflanzenstoffe**

### **2.1.5.1. Einführung**

Schon seit tausenden von Jahren werden viele Pflanzen bzw. Pflanzenbestandteile in verschiedenen traditionellen Medizinsystemen aufgrund ihrer gesundheitsfördernden und heilenden Eigenschaften genutzt (76).

Einige sekundäre Pflanzenstoffe wurden bereits hinreichend untersucht und bestimmten Phytochemikalien wie Polyphenole, Polysaccharide, Flavonoide und Alkaloide konnten bereits signifikante immunmodulatorische Eigenschaften nachgewiesen werden (76).

Die Verbindung zwischen oxidativem Stress und Entzündung wird durch aktuelle Forschungen immer klarer ersichtlich. Derzeitige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die gesundheitsfördernden Eigenschaften von sekundären Pflanzenstoffen zu einem großen Teil auf ihr antioxidatives Potential zurückzuführen sind (76,77).

In dieser Arbeit soll auf einige wenige Pflanzenstoffe und ihr mögliches Potential zur Stärkung des Immunsystems eingegangen werden.

### **2.1.5.2. Polyphenole**

Polyphenole sind sekundäre Pflanzenstoffe, die in Pflanzen und damit auch in pflanzlichen Lebensmitteln, wie Obst und Gemüse, Getreide, Tee, Kaffee und Wein zu finden sind.

Sie stellen eine heterogene Gruppe dar, die charakterisiert ist durch mehrere Phenolgruppen in den Molekülen. Anhand der chemischen Struktur kann man diese Pflanzenstoffe grob in Flavonoide und Nicht-Flavonoide einteilen (78).

Die Anzahl an Publikationen, die sich mit Polyphenolen, wie Resveratrol, Anthocyaninen, Catechinen und Terpenen beschäftigt ist stetig steigend. Ihre Rolle für eine mögliche Therapie und Prävention von einer Vielzahl von entzündlich bedingten Erkrankungen, wie Diabetes II, Adipositas, neurodegenerativen und kardiovaskulären Erkrankungen oder auch Krebs, wird derzeit intensiv erforscht. Grund für die vielversprechenden Prognosen ist vor allem die stark antiinflammatorische und antioxidative Wirkung von Polyphenolen (77,79).

Die Pflanzenstoffe scheinen u.a. die Fähigkeit zu besitzen die Expression von mehreren proinflammatorischen Zytokinen, wie Lipoxxygenasen, Cyclooxygenasen oder NO-Synthasen zu modifizieren und damit zur Regulation des Entzündungsgeschehens beizutragen (79).

Des Weiteren sind auch die gesundheitsfördernden prebiotischen Effekte von Polyphenolen im Gespräch. Durch Stimulation der Vermehrung von „guten“ Darmbakterien und Inhibierung von krankheitsfördernden Bakterien sollen Polyphenole zur Aufrechterhaltung der Darmgesundheit beitragen. Leider ist die Bioverfügbarkeit der Pflanzenstoffe generell eher gering und vice versa scheint sich auch die individuelle Zusammensetzung des Darmmikrobioms auf die Bioverfügbarkeit und Effektivität von Polyphenolen und deren Metaboliten auszuwirken. Studien an Menschen zu diesem Thema sind noch rar und die Datenlage damit noch nicht aussagekräftig (78).

Auch die Rolle von Polyphenolen in Bezug auf Therapie und Prävention gegen das Influenza-Virus wurde erst kürzlich beleuchtet. Die wichtigsten Mechanismen hierbei sind die Unterdrückung der Neuramidase- und Hemagglutinin-Aktivität und damit eine Inhibierung der viralen Replikation, der Hemagglutination, der Adhäsion und in weiterer Folge des Eindringens des Virus in die Wirtszelle, als auch die bereits weiter oben genannten modifizierenden Effekte auf Transkriptionsfaktoren und Signalkaskaden (80).

Auch zu diesem Thema bedarf es weiterer in vivo Studien und Meta-Analysen am Menschen, um die genauen Wirkmechanismen der Polyphenole darzustellen.

#### **2.1.5.2.1. Curcumin**

Curcumin ist ein natürlicher Bestandteil der Kurkuma-Wurzel, auch indischer Safran genannt, ein Gewürz, dass in Indien und Südostasien beheimatet ist und in der ayurvedischen Medizin bereits seit Jahrtausenden als Heilpflanze eingesetzt wird (76).

In den letzten Jahren gerät Curcumin immer mehr in den Mittelpunkt der westlichen Forschung in Bezug auf seine antiinflammatorischen und immunomodulierenden Eigenschaften. Diese immunomodulierenden Effekte des Pflanzenstoffes sind auf seine Interaktionen mit diversen Immunzellen, wie Makrophagen, dendritischen Zellen, T- und B-Zellen zurückzuführen (81). Auch antiinflammatorische Eigenschaften von Curcumin konnten bereits mittels Tier- und Menschenmodellen in Bezug auf entzündlich bedingte Erkrankungen wie SLE, MS, DM I, Atherosklerose, Arthritis, metabolisches Syndrom oder Parodontitis aufgezeigt werden. Aktuelle Publikationen weisen darauf hin, dass Curcumin proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 oder IL-8 reduzieren könnte (82,83). Diese interessanten Ansätze und Entdeckungen werden in der Zukunft hoffentlich weiter wissenschaftlich beleuchtet und eventuell mit aussagekräftigen klinischen Studien untermauert. Eine Limitation könnte hierbei die schlechte Bioverfügbarkeit und Löslichkeit

des Pflanzenstoffes darstellen. Mittlerweile gibt es jedoch bereits viele alternative Ansätze auf Basis von Nanotechnologien, um das pharmakokinetische Profil von Curcumin zu verbessern (76).

Als weiterer für zukünftige Forschungen förderlicher Aspekt sei zu nennen, dass es bereits genug wissenschaftliche Daten gibt, um mit Sicherheit zu sagen, dass Curcumin auch in hohen Dosen bis zu 10g/Tag keine toxischen Eigenschaften aufweist (81).

### **2.1.5.3. Carotinoide**

Der Begriff Carotinoide schließt über 600 fettlösliche Pflanzenstoffe ein, die die Farbgeber für Pflanzen in der Natur darstellen. Sie sind z.B. verantwortlich für die rote Farbe von Tomaten, die orange Farbe von Karotten oder auch für die herbstliche Färbung der Blätter. Neben dieser ästhetischen Rolle, gelangt ihre gesundheitsfördernde Rolle immer mehr in den Fokus aktueller Forschung. Carotinoiden werden präventive Effekte in Bezug auf verschiedene Erkrankungen, wie Krebs oder Augenleiden, zugesprochen.

Diese positiven Wirkungen werden genauer gesagt nur einigen wenigen Vertretern nachgesagt, die man im menschlichen Körper bereits nachweisen konnte.

Die bis dato am intensivsten wissenschaftlich betrachteten Carotinoide sind  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein und Zeaxanthin (84).

Derzeit werden die gesundheitsfördernden Eigenschaften dieser Pflanzenstoffe zu einem Großteil der antioxidativen Aktivität zugeschrieben, die genaue Aufklärung weiterer Mechanismen befindet sich in Forschung. Lutein und Zeaxanthin kommt eine zusätzliche Rolle in der Absorption von schädlichem blauem Licht zu, das auf das Auge trifft. Damit könnten diese beiden Vertreter der Carotinoide präventiv in Bezug auf mit blauem Licht assoziierte Krankheiten, wie altersbedingte Makuladegeneration oder Katarakt, wirken (15,84). Ein weiterer Punkt, der bezüglich der Wirkung der Carotinoide erwähnt werden muss, ist, dass einige von ihnen vom Körper in Vitamin A umgewandelt werden können und so in weiterer Folge auch über die Aktivität dieses Vitamins ihre Effekte auf das Immunsystem entfalten. Ein 2019 veröffentlichter Review berichtet davon, dass niedrige Carotinoidwerte im Körper mit einer signifikanten Erhöhung von oxidativem Stress assoziiert werden (85).

Auch auf Entzündungen scheinen Carotinoide einen Einfluss zu haben. In einer 2005 im American Journal of Epidemiology veröffentlichten longitudinalen Kohortenstudie konnte über einen 2-jährigen Beobachtungszeitraum eine Verbindung zwischen niedrigen

Carotinoidspiegeln und erhöhten IL-6-Spiegeln bei über 65-jährigen Frauen hergestellt werden (86).

Weiters steckt in Lutein, Zeaxanthin und Co eine potenzielle antivirale Kraft. In einer Studie mit HIV-positiven Kindern aus Uganda konnte ein niedriger  $\beta$ -Carotin-Spiegel mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert werden (87). Ergänzend dazu weisen ausgewählte klinische Studien daraufhin, dass höhere Serumspiegel an Carotinoiden die Gesamtmortalität sowie auch die ursachenspezifische Mortalität bei Diabetes, Krebs, Atemwegsinfekten und kardiovaskulären Krankheiten u.a. senken können (88,89).

Carotinoide scheinen das Immunsystem zudem über die Regulation der Fluidität von Membranen und der Kommunikation von Gap-Junctions positiv zu beeinflussen (15).

## **2.2. Pro- und Prebiotika**

Die Vielzahl an unterschiedlichen Mikroorganismen, die unseren Gastrointestinaltrakt besiedeln, genannt intestinales Mikrobiom oder Mikrobiota, beeinflussen viele physiologische Aspekte unseres menschlichen Körpers, wie die Verstoffwechslung von Nährstoffen, die Infektanfälligkeit und die Entwicklung des Immunsystems (90).

Ein gesundes Mikrobiom schützt u.a. vor einer Fehlbesiedelung durch pathogene Keime. Die Zusammensetzung dieser intestinalen Mikroorganismen, kann durch Stress, Antibiotika oder auch durch Fehlernährung so gestört bzw. verändert werden, dass pathogene Organismen die Möglichkeit haben, sich in unserem Körper zu vermehren. Mittlerweile verdichtet sich die Datenlage dazu, dass Probiotika (die „guten“ Bakterien) zur Aufrechterhaltung dieser physiologischen Barriere beitragen und so unsere Gesundheit unterstützen.

Probiotische Organismen findet man in fermentierten Produkten, wie Joghurt, Kefir und anderen milchsauer vergorenen Lebensmitteln. Die bei diesen Herstellungsprozessen am häufigsten verwendeten Bakterienstämme sind Laktobazillen und Bifidobakterien. Zudem gibt es heutzutage eine Palette an Supplementen, die Probiotika enthalten und direkt zugeführt werden können (70,91).

Neben der Aufgabe zur Schaffung der intestinalen Barriere gegen Pathogene, können einige Stoffwechselprodukte unseres physiologischen Mikrobioms, wie Milchsäure, inhibierend auf Krankheitserreger wirken. Des Weiteren scheinen Probiotika auch direkt mit den Epithelzellen der Darmschleimhaut und dem darmassoziierten lymphatischen Gewebe über Zell-zu-Zell-Kontakt oder chemisch zu kommunizieren. Über diese Kommunikation mit dem

Epithel und dem lymphatischen Gewebe, das Sitz des darmeigenen Immunsystems ist, könnten Darmbakterien das Immunsystem des ganzen Körpers beeinflussen. Die genauen Zusammenhänge und Mechanismen befinden sich in Forschung, sind derzeit aber noch ungeklärt (91).

Mittlerweile gibt es viele Studien, die sich den Einfluss verschiedener probiotischer Bakterienstämme auf das Immunsystem, Krankheit und Entzündung zum Thema gemacht haben. Phagozytose, die Aktivität von NK-Zellen und die Produktion von IgA (v.a. bei Kindern) scheint durch manche Bakterienstämme verbessert zu werden, auf andere Komponenten unseres Immunsystems, wie die Lymphozytenproliferation und die Zytokin- und Antikörperproduktion scheinen Probiotika weniger Einfluss zu haben.

Studien zeigen, dass die Einnahme von Probiotika, inkl. Lakto- und Bifidobakterien, die Inzidenz und Dauer von Diarrhoe bei Kindern und das Risiko von Reisediarrhoe, aber nicht die Dauer bei Erwachsenen senken können. Andere Studien deuten darauf hin, dass auch Patient\*innen mit Reizdarmsyndrom von Probiotika profitieren, die Datenlage bei Morbus Crohn ist hingegen weniger klar und aussagekräftig. Weitere Studien zeigen, dass eine frühe Supplementation von Lakto- und Bifidobakterien Risiko und Schweregrad von allergischen Erkrankungen und atopischer Dermatitis senken kann (92). Eine 2017 veröffentlichte wissenschaftliche Arbeit vom Departement of Integrative Biology and Physiology der Universität Los Angeles spricht davon, dass die Zusammensetzung der Organismen in unserem Darm unser Nervensystem beeinflusst und die Zusammensetzung des Mikrobioms im Zusammenhang mit Hirnentwicklung, sowie der Pathogenese und Manifestation von psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen und Alzheimer stehen könnte (90). Alles in allem bleibt die Studienlage in Bezug auf Mikrobiota, unser Immunsystem und die Entstehung von Krankheiten derzeit noch uneindeutig und die Ergebnisse fallen je nach Art und Stamm des zugeführten Bakteriums, Dauer und Dosis der Supplementation und Studiencharakteristiken anders aus (92). Dass Probiotika in adäquaten Mengen gesundheitsfördernd sind, wurde jedoch bereits von der Agriculture Organization of the United Nations und auch der World Health Organization definiert (91).

Prebiotika sind häufig in Kombination mit Probiotika im Einsatz. Zu den Prebiotika zählen unverdauliche Kohlenhydrate wie Fructooligosaccharide, Galactooligosaccharide und Xylooligosaccharide. Diese Verbindungen dienen gesundheitsfördernden Darmbakterien als Nahrung und fördern so deren Wachstum. Aus diesem Grund haben Prebiotika das Potential die gleichen Effekte auf das Immunsystem zu haben wie auch Probiotika, zudem gibt es Hinweise, dass sie direkt mit Immunzellen kommunizieren können. Es existiert bereits einige

Evidenz für die immunomodulatorischen Eigenschaften von Prebiotika beim Menschen, da Pro- und Prebiotika in vielen Studien jedoch kombiniert angewandt werden, sind die Ergebnisse schwierig zu interpretieren (70,93).

## 2.3. Sport

Sportliche Aktivität hat viele Effekte auf den menschlichen Körper und auch auf unser Immunsystem. Sport verändert die Aktivität unserer Abwehrzellen und die Ausschüttung von Botenstoffen. Während regelmäßiges, moderates Training viele gesundheitsfördernde Effekte zu haben scheint, kann sich ungewohnt intensives Training auch negativ auf unser Immunsystem auswirken (94).

Viele Zellen unseres Immunsystems, wie NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen, Immunoglobuline, neutrophile Granulozyten, B-Zellen und auch antiinflammatorische Zytokine werden durch sportliche Aktivität vermehrt aktiviert bzw. gebildet. Dieser immunstimulierende Effekt könnte u.a. damit zusammenhängen, dass während moderater körperlicher Betätigung der Spiegel an Stresshormonen, die unsere Abwehr beeinträchtigen können, niedrig gehalten wird (95). Vor allem durch die beobachtete antiinflammatorische Wirkung kann das Risiko für chronische metabolische und kardiorespiratorische Erkrankungen gesenkt werden. Im Gegensatz dazu wächst die Evidenz, dass lange und intensive Trainingseinheiten oder Wettkämpfe mit körperlichem, psychischem und metabolischem Stress verbunden sind und damit zu einer Dysfunktion des Immunsystems, Entzündungen, oxidativem Stress und Muskelschäden führen (95). Auf starke körperliche Belastung folgt laut diversen Studien eine Periode von etwa 3-72 Stunden in der eine erhöhte Anfälligkeit für klinische und subklinische Infekte festzustellen ist (96).

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität und Fitness zu einer größeren Diversität unseres intestinalen Mikrobioms führen, was sich, wie im Kapitel „Pro-und Prebiotika“ nachzulesen, positiv auf unsere Abwehrfunktion auswirkt. Um diese Annahmen zu bestätigen, bedarf es aber noch weiterer Studien und wissenschaftlicher Arbeiten (95). Einige Studien weisen zudem daraufhin, dass sich Bewegung in Wäldern besonders gesundheitsfördernd auswirkt (97). Grund dafür sind flüchtige organische Verbindungen (engl.: volatile organic compounds = VOCs), wie Terpene, die bestimmte Pflanzen in hohem Maße emittieren. Diese VOCs haben immunstimulierende und stressreduzierende Effekte auf den menschlichen Körper und so kann sich der Aufenthalt unter Bäumen stärkend auf unser

Immunsystem auswirken (98). In Japan, Norwegen oder China wird das sogenannte „Waldbaden“ bereits als medizinische Therapie angewandt. Die immunomodulatorischen Effekte der VOCs sollen dabei für mehrere Wochen nach Inhalation anhalten (98).

## **2.4. Psychoneuroimmunologie**

In den letzten 50 Jahren fanden intensive Forschungen zum Thema Psyche, ZNS und Immunsystem statt. In diesen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen dem zentralen Nervensystem und den peripheren Immunzellen festgestellt werden. Diese Interaktion wird in der Psychoneuroimmunologie behandelt. Chronischer Stress beeinträchtigt viele Funktionen unseres Abwehrsystems und auch umgekehrt können chronische Entzündungen im Körper psychische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, aber auch Depressionen und andere psychische Erkrankungen verursachen. Es wurde beobachtet, dass chronischer Stress sich fördernd für die Entstehung von entzündlichen Erkrankungen, Stress, kardiovaskulären Erkrankungen, viralen Infektionen, Asthma u.a. auswirken kann (99).

Studien, die bereits vor 2007 publiziert wurden, definierten diese Verbindung, die über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), das sympathische Nervensystem und auch non-adrenerge Stresshormone wie Angiotensin läuft. Wenn wir unter chronischem Stress stehen, wird die Aktivität der HHN-Achse und des parasympathischen Nervensystems herunterreguliert. Da diesen beiden Systemen unseres Körpers aber eine wichtige antiinflammatorische Rolle zukommt, kann eine verminderte Funktion dieser eine chronische Entzündung bewirken. Dies geht wiederum Hand in Hand mit einem chronisch aktivierten Immunsystem, was laut der Psychoneuroimmunologie psychiatrische Erkrankungen, Demenz und andere Erkrankungen unterstützen kann (99).

Studien, die nach 2007 veröffentlicht wurden, konnten die Verbindung zwischen Stress und der Entstehung von Krankheiten weiter verdeutlichen. Veröffentlichungen findet man zu rheumatischen/autoimmunen, chronisch-entzündlichen, kardiovaskulären und viralen Erkrankungen, wie auch zu neoplastischen Geschehnissen. Aktuelle Daten zeigen zudem eine Assoziation zwischen Stress, der Telomerase-Aktivität und der Länge der Telomere. In der Psychoneuroimmunologie wird davon ausgegangen, dass die individuelle Stressreaktivität bzw. Resilienz bereits in der kritischen Zeit zwischen der fetalen Periode und der frühen Kindheit geprägt wird und die Erfahrungen, die wir in dieser Zeit machen unser ganzes Leben und unseren Umgang mit Stress beeinflussen (99).

Im Zuge dieser Erkenntnisse wurde nach Lösungen bzw. Therapieansätzen gesucht, um die negativen Auswirkungen von chronischem Stress zu reduzieren und die Gesundheit zu fördern. Angesetzt wird hierbei bei verschiedenen Therapieformen, wie Verhaltenstherapie, Körpertherapie, Körperarbeit und Meditation. Zusammengefasst werden die Maßnahmen unter der Bezeichnung „Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion“ bzw. „Mindfulness-based stress reduction“ (MBSR) (99).

In einem 2017 publizierten systematischen Review werden mehrere RCTs zum Einfluss von „Mindfulness-Meditation“ auf unser Immunsystem beleuchtet. Die Analyse zeigt, dass sich Meditation wie folgt auf unser Immunsystem auswirkt: Verminderte Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-kB, Reduktion der CRP-Konzentration im Blut, erhöhte Telomerase-Aktivität und eine Erhöhung der CD4+-Zell-Konzentration (bei HIV-Positiven). Keine signifikanten Ergebnisse konnten zur Auswirkung auf Antikörper, Interleukine, IFN und TNF reproduziert werden (100). In einer 2019 publizierten Studie mit 322 Brustkrebs-Überlebenden konnte eine Verringerung der Stressmarker IL-6 und Cortison nach einer 6-wöchigen MBSR-Therapie festgestellt werden (101).

MBSR mag eine vielversprechende Therapiemöglichkeit zur Reduktion von Stress, Angstsymptomen und zur Verbesserung von psychiatrischen Symptomen darstellen (102), zu den Ergebnissen in Bezug auf die genauen Auswirkungen von MBSR auf biochemische Marker gibt es derzeit jedoch noch einige Widersprüchlichkeiten, die es in zukünftigen Studien aufzuklären gilt.

### 3. Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit mit dem Titel „Methoden zur Stärkung des Immunsystems“ wurde mittels einer umfassenden Literaturrecherche verfasst.

Die Einleitung, die dem Leser die physiologischen und biochemischen Grundlagen zum Thema „menschliches Immunsystem“ näherbringen soll, um ihn auf den zweiten spezifischeren Teil der Arbeit vorzubereiten, wurde vorrangig mithilfe von Lehrbüchern verfasst (1–4).

Der zweite Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit macht sich zum Ziel den derzeitigen Wissensstand zu Methoden zur Stärkung des Immunsystems abzubilden. Da dieses Thema jedoch sehr breit ist, wurde der Fokus auf Vitamine, Mineralstoffe, Pflanzenstoffe, Pre- und Probiotika, Bewegung/Sport sowie Psychoneuroimmunologie gelegt.

Zu Beginn der Literaturrecherche wurden hierfür die Datenbanken Pubmed und Medline nach Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und ähnlicher Literatur durchsucht. Dabei wurde mittels folgender Begriffe recherchiert: „immune system, strengthen“, „boost, immune system/function“, „support, immune system/function“, „immune system, vitamins“, „immune system, minerals“, „nutrients, immunology“, „nutritional status, immunology“, „immune system, phytochemicals“. Die Suchergebnisse wurden daraufhin auf ihre Aktualität sowie Relevanz in Bezug auf das Thema dieser Arbeit bewertet und einige Publikationen wurden im Anschluss ausgewählt (8,11,15,25,36,64,70–72). Diese Arbeiten wurden zwischen 2013 und 2021 veröffentlicht. Es folgte das Studium der gewählten Veröffentlichungen, anhand derer die weiteren Kapitel dieser Diplomarbeit festgelegt wurden. Die Kapitel des zweiten Teils dieser Arbeit repräsentieren somit hauptsächlich die sich derzeit am intensivsten in Forschung befindlichen Methoden (vorrangig Vitamine, Mineralstoffe und Pflanzenstoffe) zum Thema „Stärkung des Immunsystems“, laut gewählter Literatur.

Um den aktuellen Wissensstand zu einzelnen Wirkstoffen bzw. zu Methoden genauer und umfassender darzustellen, wurde zu den jeweiligen Kapiteln die Literaturrecherche erweitert. Dafür wurden die Bibliografien der zu Beginn gewählten Veröffentlichungen studiert und daraus passende Studien, Metaanalysen und Reviews zur weiterführenden Recherche hinzugezogen. Zusätzlich wurden erneut die Datenbanken PUBMED und Medline zu den jeweiligen Vitaminen, Mineralstoffen und Pflanzenstoffen durchsucht. Das Verfassen der Kapitel Pro- und Prebiotika, Sport und Psychoneuroimmunologie wurde ebenfalls durch eine spezifische Recherche mit folgenden Suchbegriffen ermöglicht: „immune system, lifestyle“, „immune system/function, exercise“, „forest-bathing“, „immune system, (gut) microbiota“, „immune system, probiotics“, „immune system, prebiotics“, „psychoneuroimmunology“.

Die für den zweiten Teil der Arbeit hinzugezogene Literatur wurden nach Relevanz des behandelten Themas, beziehungsweise der Forschungsfragen oder der Studienendpunkte, für das Thema dieser Diplomarbeit ausgesucht.

Es wurde Literatur gewählt die sich mit der Wirkung und/oder dem Wirkmechanismus der einzelnen Methoden in Bezug auf den menschlichen Körper, unser Immunsystem bzw. einzelner Organsysteme oder Zellarten beschäftigt. Weiters wurde Literatur hinzugezogen, die sich experimentell oder klinisch mit der Wirksamkeit der einzelnen Methoden als präventive oder auch therapeutische Maßnahme auseinandersetzt. Es wurden dabei nicht nur Arbeiten einbezogen, die sich mit dem Effekt der Supplementierung bestimmter Stoffe auf Gesundheit bzw. Krankheit befassen, sondern auch solche, die sich damit beschäftigen, wie sich ein Mangel auswirkt. Es wurde nach Literatur gesucht, die sich sowohl mit der Effizienz der Methoden auseinandersetzt als auch mit Sicherheit und Nebenwirkungen der Supplemente. Bei den Themen Sport/Lifestyle und Psychoneuroimmunologie erweiterte sich die Suche auf Veröffentlichungen, die sich zusätzlich mit den Auswirkungen der Methoden auf die Lebensqualität und das subjektive Befinden befassen.

Neben Studien, die eine Assoziation zwischen der jeweiligen Methode und der Stärkung des Immunsystems herstellen konnten, flossen auch Publikationen in diese Arbeit ein, die keine Assoziation feststellen konnten. Dies geschah, um einen Publikationsbias möglichst zu vermeiden.

Die Bibliografie setzt sich zusammen aus Übersichtsarbeiten wie Reviews und Artikel, Metaanalysen und experimentellen sowie klinischen Studien mit unterschiedlichem Design (Kohortenstudien, epidemiologische Studien, Fall-Kontroll-Studien, randomisiert-kontrollierte Studien, in-vitro Forschungen und Tierversuche).

Die gewählte Literatur wurde bis auf 2 Ausnahmen von 2001-2022 veröffentlicht. Eine randomisiert kontrollierte Studie (55) stammt aus dem Jahr 1996 und ein therapeutischer Review (37), der zum besseren Verständnis hinzugezogen wurde, wurde 1998 verfasst. Neben den Datenbanken Pubmed und Medline wurden auch im zweiten Kapitel Lehrbücher und einige Internetseiten zur Komplementierung der Arbeit hinzugezogen.

Für die Recherche wurde ausschließlich Literatur in englischer oder deutscher Sprache verwendet. Zur Erstellung des Literaturverzeichnisses kam das Programm „Mendeley“ zum Einsatz.

## 4. Diskussion

Ein gut funktionierendes Immunsystem ist unabdingbar für ein gesundes und langes Leben. Diese Arbeit hat sich mit der Frage beschäftigt, wie aktiv dazu beigetragen werden kann, das Immunsystem gesund zu erhalten, die Abwehr und Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einflüsse der Außenwelt zu stärken und ein harmonisches und integriertes Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des Immunsystems zu fördern.

Die Erarbeitung des Themas hat sich als durchaus komplex dargestellt, da wir tagtäglich unzähligen Einflüssen ausgesetzt sind. Der Organismus Mensch ist ein offenes System und auf den Stoffaustausch mit der Außenwelt angewiesen, wie sehr welche Faktoren dabei unserer Gesundheit zu- oder abträglich sind kann nicht genau beantwortet werden. Die Wissenschaft hat sich jedoch zur Aufgabe gemacht, einige dieser Komponenten und ihr Wechselspiel mit dem menschlichen Körper genauer zu erforschen.

Nicht immer lassen sich alle einwirkenden Parameter statistisch abbilden, doch zumindest für viele Faktoren konnten in den letzten Jahren wichtige Erkenntnisse gewonnen werden.

Eben jene Methoden, die bereits mehrfach zum Thema medizinischer Forschung geworden sind und zu denen bereits einige wissenschaftliche Daten gesammelt werden konnten, sollten auch hier angeführt werden. Die aktuelle Forschung spricht eine wichtige Rolle zur Stärkung des Immunsystems den Mikronährstoffen zu. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente arbeiten auf komplexe Art und Weise zusammen, um ein optimales Funktionieren unserer Abwehr zu ermöglichen. Die EFSA (European Food Safety Authority) hat dabei einige Mikronährstoffe besonders hervorgehoben, deren wichtige Rolle für unser Immunsystem bereits hinlänglich erforscht und nachgewiesen wurde. Besonders die Vitamine D, A, C, Folsäure, Vitamin B6 und B12, sowie die Spurenelemente Zink, Eisen, Selen und Kupfer werden von der EFSA positiv bewertet.

Im Zuge dieser Arbeit wurde die Wirkung dieser Mikronährstoffe, Omega-3-Fettsäuren, spezieller Pflanzenstoffe, Pro- und Prebiotika und die Auswirkung von Sport und achtsamkeitsbasiertem Stressabbau (im Rahmen der Psychoneuroimmunologie) auf das optimale Funktionieren unseres Immunsystems genauer beleuchtet. Diese Literaturrecherche machte sich zur Aufgabe die Bewertung der einzelnen Methoden nicht nur auf positive Ergebnisse im Labor und am Modell zu stützen, sondern sich auch auf klinische Effekte und Ergebnisse zu fokussieren.

Dabei soll erwähnt werden, dass es sich bei dieser Arbeit nicht um eine Metaanalyse handelt, da nicht nur Studien, sondern auch Reviews und andere wissenschaftliche Artikel in diese Recherche einfließen. Zudem zeigen sich die gewählten Studien sehr heterogen und nicht

direkt vergleichbar. Weiters kann im Rahmen dieser Arbeit kein Anspruch auf Vollständigkeit gestellt werden, weder in Bezug auf die Auswahl der einzelnen Methoden noch auf die Auswahl der vertiefenden Literatur. Es wurde versucht einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand zu geben, jede derzeit in Diskussion befindliche Methode konnte dabei jedoch nicht eingehend beleuchtet werden. So könnten auch weitere Nährstoffe und Strategien, die hier nicht angeführt wurden, einen Benefit für eine gestärkte Abwehrfunktion bedeuten. Die vertiefende Literatur zu den einzelnen Methoden soll ebenfalls einen Querschnitt über aktuelle Erkenntnisse darstellen, dass dabei Studien, spezifische Ergebnisse oder Hypothesen fehlen, kann nicht ausgeschlossen werden.

Auch die eingeflossenen Studien sind, wie diese Arbeit, einigen Limitationen unterlegen. Die Heterogenität der verwendeten Literatur zeigt sich groß bezüglich: Studiengruppe/Population (Teilnehmerzahlen, Alter, Geschlecht, Herkunft, gesundheitliche Voraussetzungen), Dauer und Dosis der Supplementation, Studiendesign und -charakteristiken sowie Studiensetting. Dies macht eine Vergleichbarkeit und damit auch das Ziehen eines klaren Resümees schwierig. Weiters muss zur Kenntnis genommen werden, dass die Ergebnisse und Konklusionen der gewählten Literatur auch weiteren Einflussgrößen unterlegen sind, die nicht immer erwähnt oder berücksichtigt wurden. Dazu zählen Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Vorerkrankungen, andere eingenommene Medikamente, genetische Prädispositionen, Qualität der Supplemente sowie psychosoziale Aspekte. Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen stets mit Berücksichtigung einer möglichen Verzerrung durch diese Faktoren betrachtet und bewertet werden.

Diese Arbeit ergab zu den einzelnen Methoden sehr unterschiedliche Resultate bezüglich Wirksamkeit, Forschungsfortschritt und klinischer Umsetzbarkeit/Anwendbarkeit. Zudem flossen viele in-vitro Studien und Tierversuche in diese Literaturrecherche ein, die zwar vielversprechende Ergebnisse zeigen, auf Basis derer jedoch keine eindeutigen Aussagen über klinische Effizienz, Sicherheit oder gar Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Die eindeutigsten Ergebnisse laut Studien, Reviews und Metaanalysen hat Vitamin D erzielt. In vielen klinischen Studien konnte belegt werden, dass Vitamin D die Gesamtmortalität, v.a. bei älteren Menschen, signifikant senkt (33,34). Positiv auf die Gesamtmortalität, wie auch auf die ursachenspezifische Mortalität einiger Erkrankungen scheinen sich auch Carotinoide auszuwirken (88,89). Diese Annahme ist derzeit jedoch noch durch eine geringere Anzahl klinischer Studien gestützt als die Assoziation zwischen Vitamin D und (Gesamt-)Mortalität.

Zur Wirkung von Zink existiert eine wachsende Anzahl klinischer Studien, diese sind vielversprechend, zeigen sich jedoch nicht gänzlich ohne Widersprüchlichkeiten. So senkt Zink die Dauer von Erkältungen mit grippeähnlichen Symptomen bei Erwachsenen, nicht jedoch bei Kindern (54).

Besonders positiv zeigen sich Forschungsergebnisse zu Selen, die im zugehörigen Kapitel angeführten Ergebnisse und Hypothesen bedürfen aber dringender Bestätigung in weiteren klinischen Studien. Ebenso verhält es sich mit B-Vitaminen, Omega-3-Fettsäuren, Polyphenolen und Curcumin, zu deren Wirkmechanismen und Wirksamkeit überwiegend experimentelle Studien an Tier- und Menschenmodellen existieren. Auch wenn eine klinische Bestätigung zur Effizienz dieser Methoden noch ausständig ist, so konnten zumindest keine negativen/schädlichen Wirkungen einer Supplementation verzeichnet werden. Dies stellt einen positiven Prädiktor für die Sicherheit dieser Maßnahmen dar. Anders verhält es sich dabei mit Kupfer, Eisen und Vitamin E. Die wichtige Rolle dieser Mikronährstoffe für die Funktion unseres Immunsystems ist auf biochemischer Ebene bereits gesichert, doch Studien zeigen Widersprüchlichkeiten in ihrer klinischen Wirksamkeit, die zu einem vorsichtigen Umgang ermahnen. Kupfer und vor allem Eisen könnten sich in hohen Dosen laut aktueller Literatur (61 u.a.) in einigen Fällen auch negativ auf unsere Abwehrfunktion auswirken. Aus diesem Grund sollte der Spiegel und die Zufuhr genau im Auge behalten und von einer leichtfertigen Einnahme abgeraten werden. Die Ergebnisse zur Wirkung von Vitamin E auf unser Immunsystem liefern ebenfalls uneindeutige Ergebnisse und sprechen sich gegen die Sicherheit einer pauschalen Einnahme zur Stärkung des Immunsystems aus. In einer Subgruppe einer klinischen Studie mit männlichen Rauchern zwischen 50-69 Jahren schien die Supplementation von Vitamin E das Risiko an einer Pneumonie zu erkranken sogar zu erhöhen (47). Auch Studien zu Vitamin C und Vitamin A können keine eindeutigen Resultate liefern. Der Einfluss von Vitamin C auf Risiko und Ausprägung einiger bestimmter Krankheiten/Symptome ist jedoch bereits gut dokumentiert. So reduziert Vitamin C unter anderem Dauer und Schweregrad von Infektionen der oberen Atemwege und auch das Infektionsrisiko scheint sich durch prophylaktische Gaben zu senken (39).

Bei Pre- und Probiotika ist die Lage eine Ähnliche. Dass die Zusammensetzung unserer Darmbakterien einen Einfluss auf das Immunsystem hat, ist mittlerweile wissenschaftlich belegt, die genauen Mechanismen und Zusammenhänge bleiben derzeit jedoch noch ungeklärt. In vielen Studien wurden nur einzelne Bakterienstämme untersucht, wobei nicht jeder Stamm gleichwertig positive Ergebnisse erzielen konnte und die Resultate zudem je nach Dauer und Dosis der Supplemente, Krankheitsbild und Charakteristiken der

Studienpopulation variieren. So ergaben klinische Studien, dass die Einnahme von Probiotika, inkl. Lakto- und Bifidobakterien, die Inzidenz und Dauer von Diarrhoe bei Kindern und das Risiko von Reisediarrhoe senken können, nicht aber die Dauer von Diarrhoe bei Erwachsenen (92). Zum Schluss wurden noch die Themen Psychoneuroimmunologie und Sport unter die Lupe genommen, zwei Bereiche, die ebenfalls auf das Immunsystem einwirken bzw. mit diesem interagieren. Eine Assoziation zwischen Stress und einer beeinträchtigten Immunantwort konnte in den letzten 50 Jahren sowohl subjektiv als auch objektiv, mittels biochemischer Marker, mehrfach nachgewiesen werden. Wie diese Erkenntnisse dazu beitragen können, effektive Methoden zur Stärkung des Immunsystems und damit zur Prävention von Krankheiten auszuarbeiten und großflächig zu etablieren wird sich eventuell in Zukunft herausstellen. Ansätze dazu existieren bereits und an einigen Studien und Reviews über Achtsamkeitstraining und Meditation könnte angesetzt werden, um die Datenlage zu verdichten.

Des Weiteren hat sich auch körperliche Betätigung und Sport als effektive Maßnahme zur Stärkung des Immunsystems herauskristallisiert, wobei hier, laut aktueller Literatur, je nach Dauer und Intensität der Einheiten, unterschiedliche Ergebnisse zu verzeichnen sind.

Während moderates Training gesundheitsfördernde Effekte mit sich bringt, können intensive, lange Einheiten unser Immunsystem kurzzeitig schwächen.

Abschließend bleibt noch zu sagen, dass es in Zukunft weiterer Forschung und aussagekräftiger klinischer Studien bedarf, um ein Konzept zur erweiterten öffentlichen Gesundheitsvorsorge entwerfen zu können, damit die Gesundheit der Bevölkerung zu stärken und einen Beitrag zur Eindämmung von Krankheiten zu leisten.

## 5. Conclusio

Die letzten Jahre der Pandemie haben gezeigt, dass wichtige Maßnahmen wie Hygienevorschriften und Impfungen, nicht immer ausreichen, um die Ausbreitung und Auswirkungen von Krankheiten einzudämmen. Das Immunsystem durch weitere Maßnahmen und Strategien zu stärken erscheint sinnvoll.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einigen ausgewählten Methoden, die das Potential haben sich in Zukunft als wirksame Strategien zu etablieren.

Auf Basis dieser umfassenden Literaturrecherche haben sich einige Mikronährstoffe, allen voran Vitamin D, durch die Senkung der (Gesamt-)Mortalität, Immunsystem stärkend präsentiert. Auch Carotinoide konnten in Studien ähnliche Wirkungen verursachen. Die Effektivität von Vitamin D ist jedoch durch eine größere Anzahl an verwertbaren klinischen Studien nachgewiesen als die von  $\beta$ -Carotin und Co. Die klinische Wirksamkeit der meisten Vitamine, Mineral- und Pflanzenstoffe variiert jedoch je nach Krankheitsbild, Charakteristiken der Studienteilnehmer sowie Dauer und Dosis der Einnahme (v.a. bei Zink, Vitamin C, Vitamin A) bzw. Bakterienstamm (Probiotika). Die Methoden stellen kein Allheilmittel dar und ihr Einsatz zur Therapieunterstützung oder Prävention von Krankheiten sollte individuell erfolgen. Zu vielen Maßnahmen existieren leider noch zu wenige klinische Studien, um definitive Aussagen über ihre Effizienz tätigen zu können (v.a. B-Vitamine, Selen, Omega-3-Fettsäuren, Polyphenole, Curcumin).

Bei der Supplementierung von allen Mikronährstoffen ist es wichtig die empfohlenen Richtwerte und oberen Limits zur Dosierung einzuhalten, um negative und ungewollte Wirkungen zu vermeiden. Besonders vorsichtig sollte dabei bei der Supplementation von Kupfer, Eisen und Vitamin E vorgegangen werden, wie klinische Studien verdeutlichen. Da in unseren Breiten die Lebensumstände meist eine gesunde und ausgewogene Ernährung ermöglichen, sollte darauf das größte Augenmerk gelegt werden. Überdosierungen von Mikronährstoffen inklusive der verbundenen Risiken sind durch Nahrungsmittel sehr selten. In manchen Situationen, herausfordernden Zeiten und für spezielle Personengruppen, die zu Mangelzuständen neigen, kann die Einnahme von zusätzlichen Präparaten jedoch von Vorteil sein. Dass sich eine Unterversorgung mit Mikronährstoffen bzw. ein serologisch nachgewiesener Mangel negativ auf die optimale Funktion unseres Immunsystems auswirkt, dazu ist sich die Literatur einig. Der Ausgleich eines Eisenmangels sollte nicht während eines laufenden Infektes erfolgen, da die Supplementation dieses Spurenelements diesen zusätzlich anheizen kann.

Eine weitere sinnvolle Maßnahme zur Stärkung des Immunsystems sind moderate, regelmäßige Sporteinheiten, intensives Training kann unsere Abwehrsystem kurzzeitig schwächen. Achtsamkeitsbasierte Entspannungstechniken können durch Stressreduktion ebenfalls zur Gesunderhaltung beitragen. Auch wenn die objektiven Ergebnisse zu den Effekten (Laborparameter) noch widersprüchlich sind, ist bei diesem Thema wohl auch die subjektiv beobachtete Wirksamkeit in die Beurteilung miteinzubeziehen.

Auch wenn die Daten zu den einzelnen Methoden, die in diese Arbeit einfließen, zum größten Teil vielversprechend sind, gibt es noch viele ungeklärte Fragen zu den genauen Mechanismen und Interaktionen sowie zur klinischen Wirksamkeit der Methoden, die der zukünftigen Wissenschaft noch einige Aufgaben stellen werden. Es soll verdeutlicht werden, dass Hoffnungen auf die Entdeckung eines Wundermittels zur universellen Stärkung unseres Immunsystems durch diese Arbeit nicht erfüllt werden können.

Es bleibt spannend was die nächsten Jahre an weiterführenden Erkenntnissen bereithalten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Horn F. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. Georg Thieme Verlag; 2009.
2. Behrends JC. Duale Reihe Physiologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
3. Schütt C, Bröker B. Grundwissen Immunologie. 2011.
4. Schmetzer O 1979. Basics Immunologie. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2001.
5. cluster of differentiation [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: [https://flexikon.doccheck.com/de/Cluster\\_of\\_Differentiation](https://flexikon.doccheck.com/de/Cluster_of_Differentiation)
6. Rehner G, Daniel H. Biochemie der Ernährung 3. Auflage.
7. European Food Information Council: Makro-und Mikronährstoffe [Internet]. [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://web.archive.org/web/20150215012744/http://www.eufic.org/article/de/artid/ernaehrung-2/>
8. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020.
9. Robert Ebermann, Ibrahim Elmadfa - Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung (German Edition) (2008).
10. Bässler KH. Vitamine [Internet]. Heidelberg: Steinkopff; 1989. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-72435-0>
11. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. Nutrients. 2020 Sep 8;12(9):2738.
12. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. Vol. 8, Nature Reviews Immunology. 2008. p. 685–98.
13. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. Vol. 7, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2018.
14. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. Vol. 66, Journal of Neurobiology. 2006. p. 606–30.
15. Iddir M, Brito A, Dingo G, del Campo SSF, Samouda H, la Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020.
16. Deutsche Gesellschaft für Ernährung [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.dge.de/>
17. Penkert RR, Rowe HM, Surman SL, Sealy RE, Rosch J, Hurwitz JL. Influences of Vitamin A on vaccine immunogenicity and efficacy. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.

18. Hiemstra IH, Beijer MR, Veninga H, Vrijland K, Borg EGF, Olivier BJ, et al. The identification and developmental requirements of colonic CD169+ macrophages. *Immunology*. 2014;142(2):269–78.
19. Shrestha S, Kim SY, Yun YJ, Kim JK, Lee JM, Shin M, et al. Dataset on the changes of neutrophils treated with retinoic acid. *Data Brief*. 2017 Jun 1;12:97–102.
20. Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, Grainger JR, Roychoudhuri R, Ji Y, et al. Retinoic acid controls the homeostasis of pre-cDC-derived splenic and intestinal dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(10):1961–76.
21. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, et al. Vitamin A deficiency and the lung. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
22. Rubin LP, Ross AC, Stephensen CB, Bohn T, Tanumihardjo SA. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2017 Mar 15;8(2):197–212.
23. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. Vol. 18, *Clinical Microbiology Reviews*. 2005. p. 446–64.
24. Amboss, Vitamine [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Vitamine#:~:text=Fettl%C3%B6sliche%20Vitamine%20%20%20Bezeichnung%20%20,f%C3%BCr%20posttranslationale%20Modifika%20...%20%20%20Gerinnungsst%C3%B6rungen%20?msclkid=de9deacda91b11ecb464f4512db84d2a>
25. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–45.
26. National institutes of health [Internet]. [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h2>
27. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of Vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. Vol. 18, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central; 2020.
28. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF- $\kappa$ B–Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *The Journal of Immunology*. 2010 Jan 15;184(2):965–74.
29. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against *Mycobacterium tuberculosis* Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. *The Journal of Immunology*. 2007 Aug 15;179(4):2060–3.
30. Sassi F, Tamone C, D’amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
31. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019 Mar;29(2):e2032.
32. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73–8.

33. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014 Apr 1;348(apr01 2):g1903–g1903.
34. Aspelund T, Grübler MR, Smith A v., Gudmundsson EF, Keppel M, Cotch MF, et al. Effect of genetically low 25-hydroxyvitamin D on mortality risk: Mendelian randomization analysis in 3 large european cohorts. *Nutrients*. 2019 Jan 1;11(1).
35. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal*. 2013 Nov 1;11(11).
36. Shakoor H, Feehan J, al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Vol. 143, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2021. p. 1–9.
37. Lee JI, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target. Vol. 38, *Journal of Clinical Pharmacology*. SAGE Publications Inc.; 1998. p. 981–93.
38. Hiedra R, Lo KB, Elbashesheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The Use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a single center observational study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;1259–61.
39. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
40. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could vitamins help in the fight against covid-19? Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–30.
41. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. Vol. 29, *Inflammopharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1001–16.
42. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. 2019 Apr 1;71(4):487–94.
43. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, et al. Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):828.
44. Hemila H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging*. 2016 Oct;Volume 11:1379–85.
45. Neupane B, Walter SD, Krueger P, Marrie T, Loeb M. Predictors of inhospital mortality and re-hospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2010 Dec 11;10(1):22.
46. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020 Jul 1;14(4):367–82.
47. Hemilä H, Kaprio J. Vitamin E supplementation and pneumonia risk in males who initiated smoking at an early age: Effect modification by body weight and dietary vitamin C. *Nutr J*. 2008;7(1).
48. EU Register on Nutrition and Health Claims. eingesehen am 16.03.2021.

49. Poudel-Tandukar K, Chandyo RK. Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Food Nutr Bull.* 2016 Dec 8;37(4):517–28.
50. Ford T, Downey L, Simpson T, McPhee G, Oliver C, Stough C. The Effect of a High-Dose Vitamin B Multivitamin Supplement on the Relationship between Brain Metabolism and Blood Biomarkers of Oxidative Stress: A Randomized Control Trial. *Nutrients.* 2018 Dec 1;10(12):1860.
51. Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, di Spirito A, Barbato A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013 May;62(5):766–73.
52. Scientific Opinion on Dietary Reference for Vitamin B12 [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4150>
53. Amboss- Mineralstoffe [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Mineralstoffe?msclkid=38baa490c24d11ec97461a1c8cfd390>
54. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2012 Jul 10;184(10).
55. Mossad SB. Zinc Gluconate Lozenges for Treating the Common Cold. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 15;125(2):81.
56. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of Zinc Administration in Prevention of Childhood Diarrhea and Respiratory Illnesses: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2007 Jun 1;119(6):1120–30.
57. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* 2010 Nov 4;6(11):e1001176.
58. Razzaque MS. COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? Vol. 251, *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* Tohoku University Medical Press; 2020. p. 175–81.
59. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, et al. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal.* 2015 Oct 1;13(10).
60. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review. Vol. 27, *Food and Agricultural Immunology.* Taylor and Francis Ltd.; 2016. p. 205–29.
61. Weiss G, Carver PL. Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome. Vol. 24, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2018. p. 16–23.
62. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses.* 2020 Sep 1;142:109814.
63. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, la Vieille S, et al. NNNN Suggested citation: EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and

- Allergies), 20YY. Draft Scientific opinion on Dietary Reference Values for iron. *EFSA Journal* 20YY. :117.
64. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019 May 30;19(8):1100–15.
  65. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: Conclusions from a “kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. In: *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2016. p. 28–39.
  66. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
  67. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. Vol. 18, *Molecules*. 2013. p. 3292–311.
  68. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. 2020 Oct 1;143.
  69. EFSA Selen [Internet]. [cited 2022 May 29]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3846>
  70. Calder PC. Feeding the immune system. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013. p. 299–309.
  71. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020 Jan 1;12(1).
  72. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review. Vol. 27, *Food and Agricultural Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2016. p. 205–29.
  73. Broome CS, Mcardle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart A, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status 1-3 [Internet]. 2004. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/1/154/4690273>
  74. Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
  75. Schebb NH, Kühn H, Kahnt AS, Rund KM, O’Donnell VB, Flamand N, et al. Formation, Signaling and Occurrence of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators—What is the Evidence so far? *Front Pharmacol*. 2022 Mar 2;13.
  76. Catanzaro M, Corsini E, Rosini M, Racchi M, Lanni C. Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018.
  77. Afzal M, Safer AM, Menon M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. *Inflammopharmacology*. 2015 Aug 12;23(4):151–61.
  78. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. Vol. 24, *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013. p. 1415–22.

79. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
80. Bahramsoltani R, Sodagari HR, Farzaei MH, Abdolghaffari AH, Gooshe M, Rezaei N. The preventive and therapeutic potential of natural polyphenols on influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Jan 2;14(1):57–80.
81. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 830–48.
82. Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*. 2019 Oct 28;27(5):885–900.
83. Jagetia GC, Aggarwal BB. “Spicing Up” of the Immune System by Curcumin. *J Clin Immunol*. 2007 Jan 25;27(1):19–35.
84. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. Vol. 26, *Molecular Aspects of Medicine*. 2005. p. 459–516.
85. Bohn. Carotenoids and Markers of Oxidative Stress in Human Observational Studies and Intervention Trials: Implications for Chronic Diseases. *Antioxidants*. 2019 Jun 17;8(6):179.
86. Walston J, Xue Q, Semba RD, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks M, et al. Serum Antioxidants, Inflammation, and Total Mortality in Older Women. *Am J Epidemiol*. 2006 Jan 1;163(1):18–26.
87. Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C, Perry R, Jackson JB, Garrett E, et al. Relation of vitamin A and carotenoid status to growth failure and mortality among ugandan infants with human immunodeficiency virus. *Nutrition*. 2001 Jul;17(7–8):567–72.
88. Bates CJ, Hamer M, Mishra GD. Redox-modulatory vitamins and minerals that prospectively predict mortality in older British people: The National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *British Journal of Nutrition*. 2011 Jan 14;105(1):123–32.
89. Huang J, Weinstein SJ, Yu K, Männistö S, Albanes D. Serum beta carotene and overall and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Circ Res*. 2018;123(12):1339–49.
90. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Vol. 20, *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2017. p. 145–55.
91. Introduction: Probiotic Modulation of Host Signaling Pathways [Internet]. Available from: [www.landesbioscience.com/journals/gutmicrobes/article/11712](http://www.landesbioscience.com/journals/gutmicrobes/article/11712)
92. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, Immune Function, Infection and Inflammation: A Review of the Evidence from Studies Conducted in Humans. Vol. 15, *Current Pharmaceutical Design*. 2009.
93. Lomax AR, Calder PC. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *British Journal of Nutrition*. 2008 Sep 25;101(5):633–58.
94. Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. Exercise Regulates the Immune System. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. p. 395–408.

95. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. Vol. 8, *Journal of Sport and Health Science*. Elsevier B.V.; 2019. p. 201–17.
96. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and Immune Function. *Sports Medicine*. 1999;27(2):73–80.
97. Wen Y, Yan Q, Pan Y, Gu X, Liu Y. Medical empirical research on forest bathing (Shinrin-yoku): a systematic review. *Environ Health Prev Med*. 2019 Dec 1;24(1):70.
98. Roviello V, Gilhen-Baker M, Vicidomini C, Roviello GN. Forest-bathing and physical activity as weapons against COVID-19: a review. Vol. 20, *Environmental Chemistry Letters*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 131–40.
99. Straub RH, Cutolo M. Psychoneuroimmunology—developments in stress research. Vol. 168, *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Springer-Verlag Wien; 2018. p. 76–84.
100. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jun 1;1373(1):13–24.
101. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Shelton M, Shivers S, Ramesar S, et al. A Large Randomized Trial: Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) for Breast Cancer (BC) Survivors on Salivary Cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs*. 2019 Jan 5;21(1):39–49.
102. Witek-Janusek L, Albuquerque K, Chroniak KR, Chroniak C, Durazo-Arvizu R, Mathews HL. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2008 Aug;22(6):969–81.