

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

**Ernährungsstatus und ernährungstherapeutische Empfehlungen
bei Patienten mit COVID-19 unter besonderer Berücksichtigung
der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen**

Bachelorarbeit im Studiengang Ökotrophologie

vorgelegt von: Jana Matthias



Hamburg, am 13.Mai 2022

Erstgutachterin: Prof. Dr. Annegret Flothow (HAW Hamburg)

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	2
2 Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Auserwählte Nährstoffempfehlungen	3
2.1.1 Omega-3-Fettsäuren.....	5
2.1.2 Vitamin D	9
2.1.3 Selen.....	12
2.2 Erkrankung COVID-19.....	14
2.2.1 Klinisches Bild und Übertragungswege	14
2.2.2 Prävalenz und Risikofaktoren.....	15
2.2.3 Prävention und Therapie.....	15
2.3 Fragestellung.....	17
3 Methode	19
3.1 Omega-3-Fettsäuren.....	19
3.2 Vitamin D	20
3.3 Selen.....	21
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Omega-3 Fettsäuren.....	23
4.2 Vitamin D	26
4.3 Selen.....	28
5 Diskussion.....	31
5.1 Diskussion der Methodik.....	31
5.2 Diskussion der Ergebnisse	33
6 Handlungsempfehlungen	36
Literaturverzeichnis	38
Eidesstattliche Erklärung	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln der wichtigsten natürlichen Fettsäuren	5
Abbildung 2: Eicosanoidsynthese	7
Abbildung 3: Methodik zur Studiensauswahl zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19 ...	19
Abbildung 4: Übersicht der ausgewählten Studien zum Thema Vitamin D und COVID-19	20
Abbildung 5: Methodik zur Studiensauswahl zum Thema Selen und COVID-19	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin-D-Status anhand der 25(OH)D-Konzentration.....	10
Tabelle 2: PICOR-Tabelle zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19	23
Tabelle 3: PICOR-Tabelle für das Thema Selen und COVID-19	28

Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D
CRP	C-reaktives Protein
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DHA	Docosahexaensäure
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Eicosapentaensäure
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IL-1	Interleukin-1 (Untereinheit: Interleukin-1 α und Interleukin-1 β)
IL-6	Interleukin-6
$\mu\text{g}/\text{d}$	Mikrogramm pro Tag
$\mu\text{g}/\text{l}$	Mikrogramm pro Liter
nmol/l	Nanomol pro Liter
NVS II	Nationale Verzehrsstudie II
RCT	randomized controlled trial (engl.) Randomisierte kontrollierte Interventionsstudie
RKI	Robert Koch - Institut
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VDD	Verband der Diätassistenten - Deutscher Bundesverband e.V.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Auswirkungen die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen in Bezug auf das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie die Schwere einer COVID-19-Erkrankung hat.

THEORETISCHER HINTERGRUND: Eine COVID-19-Erkrankung kann sich durch zum Teil schwere Entzündungsreaktionen der Lunge und/oder anderer Organe sowie durch Endothelschädigungen zeigen. Es besteht die Vermutung, dass die immunmodulierenden, antioxidativen und anti-entzündlichen Eigenschaften von Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen das Infektionsrisiko und insbesondere die Schwere eines Verlaufes vermindern können.

METHODIK: In einer systematischen Literaturrecherche in PubMed wurden drei randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zum Thema Omega-3-Fettsäuren und vier Querschnittsstudien zum Thema Selen gefunden. Für Vitamin D ist die Recherche entfallen, da bereits eine aktuelle Übersicht der DGE zum Thema existiert, auf die zurückgegriffen wurde.

ERGEBNISSE: Die Interventionsstudien können statistisch signifikante Ergebnisse bei Patient*innen mit COVID-19 und einer Omega-3-Supplementation aufzeigen. Die Ergebnisse der Studien zum Thema Vitamin D sind größtenteils signifikant. Die Querschnittsstudien zum Selen-Status sind heterogen.

DISKUSSION: Die statistisch signifikanten Ergebnisse zum Thema Omega-3-Fettsäuren lassen einen Zusammenhang vermuten, der jedoch durch weitere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien bestätigt werden muss. Die Studienlage zu Vitamin D und COVID-19 lässt ebenfalls eine Kausalität vermuten, jedoch sind auch hier weitere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig, um einen Zusammenhang bestätigen zu können. Im Vergleich dazu lassen die vorliegenden Studien zu Selen aufgrund des Beobachtungscharakters keine Beurteilung der Kausalität zu. Die Ergebnisse sind nur zum Teil statistisch signifikant. Zwei Studien können die Vermutung nicht bestätigen.

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN: Abschließend kann gesagt werden, dass in Bezug auf alle drei Nährstoffe weiterer Forschungsbedarf besteht. Insbesondere für Selen ist die Studienlage sehr dünn. Die Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren scheint jedoch vielversprechend hinsichtlich der Schwere eines COVID-19-Verlaufs und sollte an Priorität gewinnen. Letztlich sollte der Versorgungsstatus der Bevölkerung bezüglich der drei Nährstoffe generell ins Augenmerk genommen werden, um präventiv den Immunstatus sowie den Gesundheitszustand zu verbessern und anderen Erkrankungen vorzubeugen oder entgegenzuwirken.

1 Einleitung

Im Dezember 2019 begann die Coronavirus-Pandemie in China. Seit März 2020 wird auch das Leben der Bevölkerung in Deutschland stetig von dem Virus begleitet. Die Erkrankung COVID-19, ausgelöst durch das Virus SARS-CoV-2, wird als Multiorganerkrankung beschrieben. Häufig sind mittlere bis schwere Verläufe einer COVID-19-Erkrankung mit Vorerkrankungen wie z.B. Adipositas, Diabetes oder Herz-Kreislaufkrankungen assoziiert (VDD, 2020). Beispielweise verdoppelt Adipositas das Risiko, einen schweren Verlauf zu erleben (Engeli, 2021). Oft ist bei adipösen Personen trotz des Übermaßes an Körperfett ein mangelhafter Ernährungsstatus vorhanden. Ebenso ist das Alter ein enormer Risikofaktor eines schweren COVID-19-Verlaufs. Im Alter ist die Mangelernährung eine große Herausforderung. Damit ist auch der Ernährungsstatus mitverantwortlich für eine gute Prognose bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Gröber, 2021) (VDD, 2020). Zu einer ausgewogenen Ernährung gehört die ausreichende Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen. Dazu gehören neben Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten auch Mineralstoffe, Vitamine und sekundäre Pflanzenstoffe. Diese sind unabdingbar für die körperliche und geistige Entwicklung und die Aufrechterhaltung der Gesundheit eines Menschen. Stoffwechselfvorgänge werden von Vitaminen und Mineralstoffen gesteuert und auch die Aufrechterhaltung eines intakten Immunsystems ist davon abhängig (Biesalski et al., 2018). Ein Blick auf die Nationale Verzehrsstudie II (NVS II) sowie die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) soll klären, mit welchen Nährstoffen die Bevölkerung generell unterversorgt ist. Hier wird die unzureichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen deutlich.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, welche Auswirkungen die Versorgung mit den genannten Nährstoffen auf eine Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2 und auf die Schwere einer COVID-19-Erkrankung hat. Dazu werden im ersten Teil der Arbeit die Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen hinsichtlich Wirkmechanismen, Referenzwerten etc. sowie das Krankheitsbild COVID-19 beschrieben. Um die Fragestellung wissenschaftlich untersuchen zu können, wurde entsprechend der drei Nährstoffe eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und dargestellt. Bei der Recherche zum Thema Vitamin D wurde eine aktuelle Zusammenfassung der Ergebnisse zum Thema Vitamin D und COVID-19 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) gefunden, auf dessen Erkenntnisse in dieser Arbeit zurückgegriffen wurde. Dadurch ist die eigene systematische Literaturrecherche zum Thema Vitamin D entfallen. Die ausgewählten Studien zu den Themen Omega-3-Fettsäuren und Selen wurden anhand einer PICOR-Tabelle übersichtlich dargestellt und beschrieben. Die Methodik und die Ergebnisse der Studien wurden anschließend kritisch diskutiert. Ein abschließendes Fazit fasst die Erkenntnisse zur Fragestellung zusammen.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel werden die wissenschaftlichen Grundlagen zu den auserwählten Nährstoffen dargestellt. Einleitend wird der Versorgungsstatus der deutschen Bevölkerung mit den drei Nährstoffen beleuchtet. Anschließend wird jeder Nährstoff für sich hinsichtlich Funktion, Referenzwert, Mangelversorgung und Folgen sowie präventiver Ansätze beschrieben. Die Darstellung des Krankheitsbildes COVID-19 schließt dieses Kapitel ab.

2.1 Auserwählte Nährstoffempfehlungen

Laut der NVS II liegt der Anteil von Fett an der Energiezufuhr der Befragten mit durchschnittlich 36% oberhalb des Richtwertes von 30%. Zu den beliebtesten Fett-Lieferanten der Befragten zählen Streichfette, Fleisch/-erzeugnisse und Wurstwaren, Milch/-erzeugnisse und Käse sowie Süß- und Backwaren. Von den Männern werden zu viel Fleisch/-erzeugnisse und Wurstwaren verzehrt (ca. 700g/Woche). Nüsse mit ca. 3-4g/Tag und Fisch mit ca. 100g/Woche werden von beiden Geschlechtern zu wenig verzehrt (Max Rubner-Institut, 2008). Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) werden hier nicht erreicht (300 – max.600g/Woche Fleisch/-erzeugnisse und Wurstwaren, 25g/Tag Nüsse, 70g/Woche fetten Fisch plus 80-150g/Woche mageren Fisch) (DGE, 2019). Die evidenzbasierte Leitlinie der DGE zum Thema Fettzufuhr & Prävention ernährungsmitbedingter Krankheiten zeigt, dass dadurch das Verhältnis der verschiedenen Fette zu Ungunsten der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wozu die Omega-3-Fettsäuren zählen, verschoben wird (Wolfram et al., 2015). Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Stark et al., welche in ihrer Arbeit die weltweite Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren untersuchen und anhand des Omega-3-Index beschreiben. Deutschland liegt mit einem Omega-3-Index <4-6% deutlich unter den wünschenswerten 8% (Stark et al., 2016). Eine ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren, insbesondere aus fettreichem Fisch, kann jedoch sowohl Entzündungs- und Immunreaktionen als auch kardiovaskuläre Erkrankungen positiv beeinflussen (Wolfram et al., 2015).

Betrachtet man den Versorgungsstatus der Befragten der NVS II mit Vitaminen, so fällt die unzureichende Versorgung mit Vitamin D auf. 82% der Männer und 91% der Frauen erreichen die empfohlene Zufuhr nicht (Max Rubner-Institut, 2008). Wichtige Quellen für Vitamin D sind Fettfische, Eier und Pilze. Die Versorgung mit ausreichend Vitamin D ist jedoch nicht allein über die Ernährung zu decken (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Die wichtigste Zufuhrquelle ist die Sonne, da Vitamin D unter UV-Strahlung in der Haut synthetisiert werden kann. Die Vitamin-D-Synthese ist dabei abhängig von der Dauer und Intensität der Sonnenexposition (Dauer, Tages- und Jahreszeit, Breitengrad, Bekleidung etc.) sowie vom Ausmaß der Hautpigmentierung und vom Alter (Kasper & Burghardt, 2020). Kann man aufgrund des Alters, der Jahreszeit oder anderen Gründen nicht ausreichend Sonnenbaden, sollte Vitamin D supplementiert werden. Unter Anbetracht der Supplementierung von

Vitamin D können in der NVS II die empfohlenen Referenzwerte erreicht werden. Jedoch ändert sich der Versorgungsstatus im Gesamtkollektiv kaum, da zu wenig der Befragten Vitamin D supplementieren (Max Rubner-Institut, 2008). Die DEGS-Studie hat deshalb den Vitamin D-Status der Teilnehmer*innen anhand der 25(OH)D-Serumkonzentration im Blut untersucht. Doch auch die Ergebnisse zeigen, dass nur 38% der Befragten einen empfohlenen Vitamin-D-Status von ≥ 50 nmol/l aufweisen (Rabenberg & Mensink, 2016). Vitamin D spielt jedoch eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel und hat Einfluss auf zelluläre Transportschritte u.a. bezüglich Immunantworten (Kasper & Burghardt, 2020).

Es gibt noch weitere Mikronährstoffe, die derzeit mit einer COVID-19-Erkrankung assoziiert werden, wie das Spurenelement Selen. Die Versorgungslage mit dem Spurenelement ist allerdings undurchsichtig. Da die Quantifizierung von Selen in Lebensmitteln komplex ist und der Selengehalt in Lebensmitteln aufgrund regionaler Unterschiede erheblich variiert, sind Tabellen zur Lebensmittelzusammensetzung oft ungenau, was zu ungenauen Schätzungen der Selenaufnahme führt (EFSA, 2014). Aktuelle Daten zum Selenverzehr in Deutschland liegen nicht vor. Daten von 1992 schätzen, dass durchschnittlich ca. 43 μ g Selen täglich aufgenommen wurden (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Die European Food Safety Authority (EFSA) ermittelt eine Selenzufuhr anhand von Verzehrdaten zwischen 31-66 μ g/d (aus fünf Erhebungen europäischer Länder) (EFSA, 2014). Der Referenzwert für die geschätzte angemessene Zufuhr für Erwachsene liegt bei 60-70 μ g/d (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Epidemiologische Studien zeigen, dass ein guter Selenstatus mit einem geringeren Risiko für Krebserkrankungen, Infektionen und kardiovaskulären Vorfällen assoziiert ist (Biesalski et al., 2018).

Es gibt noch weitere Nährstoffe, die derzeit im Zusammenhang mit der COVID-19-Erkrankung diskutiert werden. Allerdings würde die Betrachtung aller den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Aus diesem Grund liegen die Omega-3-Fettsäuren, das Vitamin D und Selen im Fokus dieser Arbeit.

2.1.1 Omega-3-Fettsäuren

Fettsäuren sind Bestandteil von Lipiden bzw. Fetten. Lipide fungieren primär als Energielieferant und Energiespeicher, als Bestandteil von Zellmembranen, als Wärmeisolation und als Fettpolster zum Schutz der Organe. Gleichzeitig sind Lipide Träger der fettlöslichen Vitamine und Lieferant der essenziellen Fettsäuren Linolsäure und α -Linolensäure (Biesalski et al., 2018).

Die einfachsten Lipide sind Triacylglycerole, auch als Triglyzeride bekannt, welche über 90% der Nahrungslipide ausmachen. Triacylglycerole sind aus drei Fettsäure-Resten (Acyl-Resten) aufgebaut, die mit dem dreiwertigen Alkohol Glycerol verestert sind (Biesalski et al., 2018). Fettsäuren lassen sich nach der Kettenlänge (Anzahl der C-Atome) sowie nach dem Grad der Sättigung einteilen (Biesalski et al., 2018). Letzteres wird im Folgenden näher beschrieben, da es für die Definition der Omega-3-Fettsäuren relevant ist. Bei dem Grad der Sättigung wird zwischen gesättigten, einfach ungesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren unterschieden. Bei einer gesättigten Fettsäure sind die C-Atome ausschließlich über Einzelbindungen (C–C) verknüpft, sodass eine maximale Anzahl von Wasserstoffatomen gebunden werden kann. Die Fettsäure ist dann mit Wasserstoffatomen „gesättigt“ (Palmitinsäure in **Abbildung 1**). Bei einer ungesättigten Fettsäure sind die C-Atome hingegen auch über eine oder mehrere Doppelbindungen (C=C) verknüpft, sodass weniger Wasserstoffatome gebunden werden können. Die Fettsäure ist dann je nach Anzahl der Doppelbindungen einfach oder mehrfach ungesättigt (Biesalski et al., 2018).

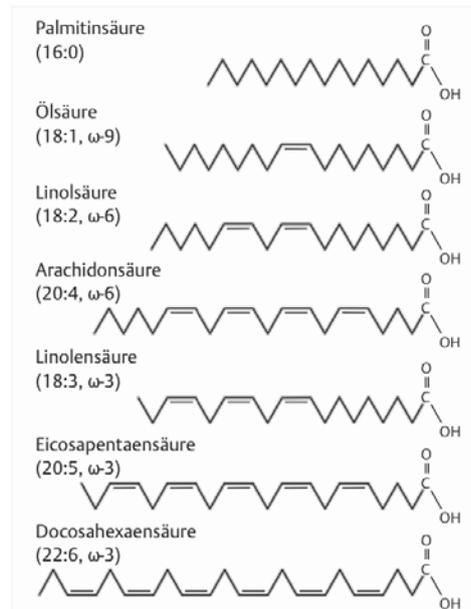


Abbildung 1: Strukturformeln der wichtigsten natürlichen Fettsäuren (Biesalski et al., 2018)

In **Abbildung 1** sind die wichtigsten natürlichen Fettsäuren dargestellt. Zur Schreibweise: Jede Fettsäure wird durch einen Namen definiert, in Klammern stehen weitere Informationen. Die erste Zahl gibt die Anzahl der C-Atome und die zweite die Anzahl der Doppelbindungen an. ω -9, ω -6, bzw. ω -3 (allgemein: ω -n), beschreibt die Position der ersten Doppelbindung vom linken Methylende der

Fettsäure. Bei Omega-3-Fettsäuren ist die erste Doppelbindung dementsprechend an dritter Stelle (ω = Omega, $n=3$) (Biesalski et al., 2018). In **Abbildung 1** sind außerdem folgende Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren abgebildet, welche für das Verständnis der Bedeutsamkeit dieser Fettsäuren anschließend näher beschrieben werden:

Omega-3-Fettsäure: α -Linolensäure, Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA)

Omega-6-Fettsäure: Linolsäure, Arachidonsäure

Linolsäure und α -Linolensäure sind essenzielle Fettsäuren. Das bedeutet, dass der menschliche Organismus diese nicht selbst herstellen kann und sie über die Nahrung zugeführt werden müssen. α -Linolensäure kommt ausschließlich in pflanzlichen Lebensmitteln wie z.B. in Leinsamen und Leinöl, Walnüssen und Walnussöl sowie Rapsöl vor. α -Linolensäure kann zu EPA und DHA metabolisiert werden, die Umwandlungsrate ist allerdings unter den westlichen Ernährungsbedingungen sehr gering. EPA und DHA können jedoch auch über die Nahrung zugeführt werden. Sie sind vor allem in fettem Meeresfisch (z.B. Lachs, Hering oder Makrele) zu finden. Linolsäure stammt ebenfalls ausschließlich aus pflanzlichen Quellen und ist zum Beispiel in Sonnenblumen-, Soja- und Maiskeimöl zu finden. Diese wird zu Arachidonsäure metabolisiert. Arachidonsäure wird in der westlichen Welt verstärkt durch tierische Produkte (z.B. Fleisch- und Wurstwaren) aufgenommen (Biesalski et al., 2018) (Kasper & Burghardt, 2020).

Was haben Omega-3-Fettsäuren für eine Funktion?

Beim Abbau der Omega-3-Fettsäuren, als auch beim Abbau der Omega-6-Fettsäuren entstehen sogenannte Eicosanoide, die als lokal wirksame Gewebshormone wirken. Eicosanoide können dabei beispielweise entweder entzündungshemmend oder entzündungsfördernd wirken. Förderlich sind die Eicosanoide, welche bei der Metabolisierung von EPA entstehen. Das sind die Eicosanoide der Serie 3 und 5. Dazu wird die Eicosanoidsynthese anhand **Abbildung 2** kurz veranschaulicht.

Ausgehend von Linolsäure und α -Linolensäure können die Eicosanoide gebildet werden. Dabei wird ersichtlich, dass Linolsäure und α -Linolensäure um das gleiche Enzymsystem konkurrieren.

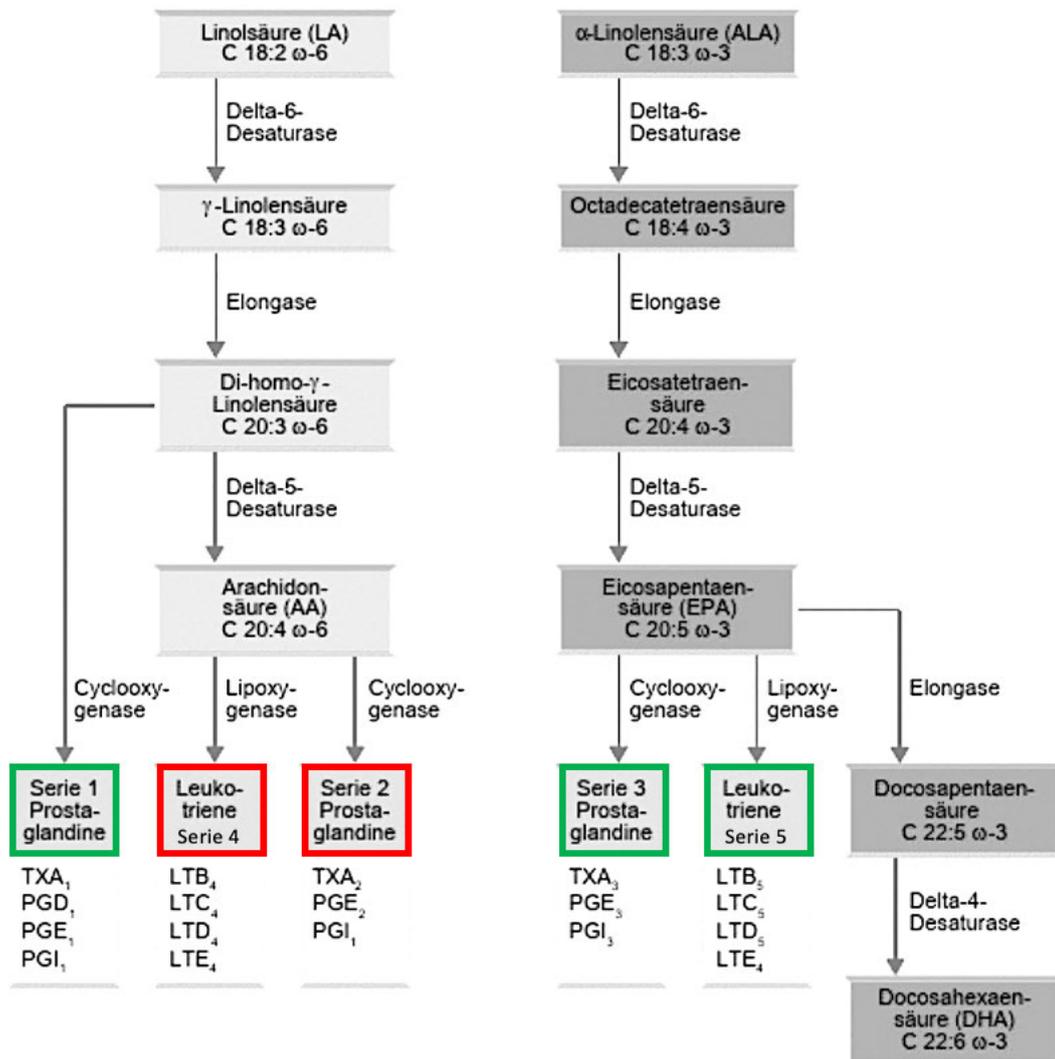


Abbildung 2: Eicosanoidsynthese, modifiziert nach (Kasper & Burghardt, 2020)

Liegt ein Überangebot an Linolsäure durch die typische westliche Ernährungsweise vor, so wird diese auch bevorzugt verstoffwechselt. Größere Mengen EPA und DHA können nicht gebildet werden. Es kommt vermehrt zur Bildung der Prostaglandine Serie 2 und der Leukotriene Serie 4, welche als „schlechte“ Eicosanoide bezeichnet werden (rot markiert in **Abbildung 2**). Sie sind entzündungsfördernd, an allergischen Reaktionen beteiligt, steigern die Schmerzempfindung und fördern Atherosklerose. Es ist anzumerken, dass auch Arachidonsäure über die Zufuhr tierischer Lebensmittel die Bildung der Prostaglandine Serie 2 und Leukotriene Serie 4 erhöht. Es wird in **Abbildung 2** auch deutlich, dass Di-homo- γ -Linolensäure und EPA Ausgangsprodukte für die Bildung der „guten“ Eicosanoide sind (grün markiert in **Abbildung 2**). Diese können ebenfalls über Nahrungsmittel zugeführt werden. Di-homo- γ -Linolensäure ist z.B. in Nachtkerzenöl und EPA wie bereits erwähnt in fettem Seefisch oder auch in Fischölkapseln enthalten. Damit wird ersichtlich, dass die Bildung von

EPA und DHA nicht nur von der enzymatischen Bildung, sondern auch von der Zufuhr abhängt. Die entstehenden „guten“ Eicosanoide der Serie 3 und 5 wirken antithrombotisch, antiatherogen, antihypertensiv und antientzündlich (Kasper & Burghardt, 2020). Dadurch entsteht die Möglichkeit Funktionsabläufe diätetisch zu beeinflussen z.B. Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck oder koronare Herzerkrankungen. Insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen spielt der entzündungshemmende Aspekt eine große Rolle (Kasper & Burghardt, 2020). Eicosanoide der Serie 3 und 5 sowie weitere entstehende Lipidmediatoren können hier zum Beispiel die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)) reduzieren, welche bei Entzündungsreaktionen entstehen (Gröber, 2021). Auch die immunmodulierende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren ist noch zu benennen. EPA und DHA steigern die Bildung von bestimmten Immunzellen in Knochenmark und Milz sowie die Phagozytose bestimmter Immunzellen, was das Immunsystem positiv beeinflusst (Gröber, 2021).

Anzumerken ist jedoch, dass natürlich beide Fettsäuren (Linolsäure und α -Linolensäure) und ebenso die entstehenden Eicosanoide benötigt werden, aber in einem richtigen Verhältnis. Einfach und mehrfach ungesättigte Fette werden im Verhältnis zu wenig verzehrt. Dadurch verschiebt sich auch das angestrebte Verhältnis der Linolsäure gegenüber der α -Linolensäure von 5:1 auf 10:1 oder höher. Die daraus gebildeten Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA können nicht synthetisiert werden. Die DGE empfiehlt deshalb 1-2 Fischmahlzeiten pro Woche zu verzehren, das entspricht ca. 0,2-0,4g EPA/DHA. Dies soll durch eine Portion Nüsse pro Tag und durch die Verwendung von Rapsöl beim Kochen ergänzt werden. Für Herzkranken werden vom Arbeitskreis Omega-3 bereits 1,0g EPA/DHA empfohlen (Kasper & Burghardt, 2020). Der Omega-3-Index kann als Biomarker beschrieben werden. Es wird der Status an EPA plus DHA in den Erythrozyten gemessen. Länder wie Grönland und Japan liegen bei einem Index >8% (Stark et al., 2016). Durch epidemiologische Studien an Eskimos und Japanern, Bevölkerungen bei denen verhältnismäßig viel Fisch gegessen wird und die Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich niedriger ist, traten die Omega-3-Fettsäuren überhaupt erst in den Vordergrund (Biesalski et al., 2018).

2.1.2 Vitamin D

Vitamin D ist ein Oberbegriff für verschiedene Verbindungen mit Vitamin-D-Aktivität. Zu den wichtigsten Verbindungen zählen das Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und das Vitamin D₃ (Cholecalciferol). Vitamin D₂ bzw. seine Vorstufe (Provitamin D₂, Ergosterol) kommen in pflanzlichen Lebensmitteln vor. Als wichtigste Quelle gelten Pilze, wobei eine Trocknung der Pilze unter Sonnenlicht zur Erhöhung der Vitamin-D₂-Menge um das 100-fache führt. Vitamin D₃ kommt in tierischen Lebensmitteln (vor allem Fettfische, Eier) vor. Doch wie bereits erwähnt ist die wichtigste Quelle für das Vitamin D₃ das Sonnenlicht. Durch UV-Strahlung kann unter der Haut aus Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol) das Vitamin D₃ gebildet werden (Biesalski et al., 2018). Einfachheitshalber wird im Folgenden nur der Begriff Vitamin D verwendet, wobei es meistens um Vitamin D₃ geht. Die Eigensynthese ist abhängig von der Aufenthaltsdauer im Freien und dem Breitengrad. Von März bis Oktober kann in nördlichen Breitengraden bei ausreichender Bestrahlung die Vitamin-D-Versorgung gedeckt werden. Dazu sollte man sich bzw. Gesicht, Hände und Arme täglich 5 bis 25 Minuten ungeschützt der Sonne aussetzen (nach Hauttyp, je heller desto kürzer). Es können Vitamin-D-Reserven im Fett- und Muskelgewebe angelegt werden, auf die in den Wintermonaten zurückgegriffen werden kann. Jedoch können Lebensstilfaktoren (z.B. Aufenthalt in geschlossenen Räumen, Sonnenschutzverhalten) den Aufbau eines adäquaten Speichers erschweren. Zudem nimmt die Synthesefähigkeit von Vitamin-D unter der Haut im Alter ab. Somit stellen ältere Personen, insbesondere pflegebedürftige Senior*innen, eine Risikogruppe für einen Vitamin-Mangel dar. Außerdem zählen Personen mit Adipositas, chronischen Magen-Darm-, Nieren oder Lebererkrankungen zur Risikogruppe für einen Vitamin-D-Mangel (Rabenberg & Mensink, 2016). Für eine ausreichende Versorgung empfiehlt die DGE 20µg Vitamin D pro Tag. Das entspricht 800 internationalen Einheiten. Bei unzureichender Eigensynthese, aufgrund der zuvor genannten Risikofaktoren, sollte diese Menge supplementiert werden (DGE, 2012). Dabei ist unbedingt zu beachten, dass eine regelmäßige Überdosierung zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Nierensteinen, Nierenverkalkungen sowie Herz-Kreislauf-Störungen führen kann. 100µg/Tag gilt als oberer Grenzwert (DGE, 2021). Ziel sollte es deshalb sein, den Bedarf durch Sonnenlicht über die Eigensynthese (80-90%) und über die Ernährung (10-20%) zu decken. Hier ist keine Überversorgung möglich (Rabenberg & Mensink, 2016).

Das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D wird in Chylomikronen eingebaut und gelangt über das lymphatische System zur Leber. Das synthetisierte Vitamin D wird im Blut an ein Vitamin-D-bindendes Protein gebunden und ebenfalls zur Leber transportiert. Dort kommt es zur Hydroxylierung und der Entstehung von Calcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D bzw. 25(OH)D), der Hauptform in der Zirkulation. Die Serumkonzentration von 25(OH)D gilt als Indikator für den individuellen Vitamin-D-Status (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

Tabelle 1 beschreibt die Serumwerte hinsichtlich einer ausreichend bzw. einer mangelhaften Versorgung mit Vitamin D. Die DGE beschreibt eine ausreichende Versorgung mit ≥ 50 nmol/l.

Tabelle 1: Vitamin-D-Status anhand der 25(OH)D-Konzentration (Biesalski et al., 2018)

25-Hydroxyvitamin D	Status
> 75 nmol/l (> 30 ng/ml)	ausreichend
> 50 nmol/l (> 20 ng/ml)	wahrscheinlich ausreichend
30–50 nmol/l (12–20 ng/ml)	unzureichend
12–30 nmol/l (5–12 ng/ml)	Mangel
< 12 nmol/l (< 5 ng/ml)	schwerer Mangel (Rachitis; Osteomalazie)

Was hat Vitamin D für eine Funktion?

In der Niere findet die zweite Hydroxylierung statt und es entsteht der biologisch aktive Metabolit: das Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Calcitriol dient der Aufrechterhaltung der Plasmaspiegel an Calcium und Phosphat. Hier wird die entscheidende Rolle von Vitamin D (zusammen mit dem Parathormon) im Calciumstoffwechsel deutlich. Vitamin D bzw. Calcitriol fördert die Calciumresorption im Darm und steigert die Einlagerung von Calcium in die Knochen. Sinkt der Calciumspiegel im Plasma, so wird Calcium aus den Knochen mobilisiert. Das wiederum führt zur Ausschüttung des Parathormons, welches die Synthese von Calcitriol in der Niere stimuliert. Das sorgt für eine erhöhte Absorption von Calcium und Phosphat im Darm, sodass der Calciumspiegel im Plasma wieder ins Gleichgewicht kommt. Steigt der Calciumspiegel, so kann Calcitriol Calcium in den Knochen einbauen (Knochenmineralisation). Deshalb ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D so wichtig für die Knochengesundheit und für die Prophylaxe von Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose (Biesalski et al., 2018) (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

Die Calciumhomöostase ist eine klassische Aufgabe von Vitamin D. In den letzten Jahren sind weitere Funktionen von Vitamin D entdeckt und untersucht worden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und Immunfunktionen. Durch die Synthese antiviraler und antimikrobieller Peptide sowie der Steigerung der Lymphozytenanzahl, kann das Immunsystem positiv beeinflusst werden. Damit einher geht eine Senkung der Sekretion von entzündungsfördernden Interleukinen und somit eine verringerte Entzündungsneigung. Dies ist eine wahrscheinliche Erklärung des Zusammenhangs von Autoimmunerkrankungen (Diabetes Typ 1, Multipler Sklerose etc.) mit dem Vitamin-D-Status (Gröber, 2021) (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Außerdem wird ein niedriger Vitamin-D-Status mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert, was ebenfalls auf die antientzündliche Wirkung von Vitamin D zurückzuführen ist. Zudem werden verschiedenen Krebsarten und

deren Prognose mit einem niedrigen Vitamin-D-Status in Verbindung gebracht (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

2.1.3 Selen

Die Selengehalte im Boden sind regional sehr unterschiedlich. Aufgrund der ausgeprägten Schwankungen kommt es auch zu regional unterschiedlichen Selengehalten in pflanzlichen Lebensmitteln. In Deutschland bzw. Europa sind die Böden selenarm, sodass generell selenhaltige pflanzliche Produkte wie Kohl, Hülsenfrüchte und Zwiebel hier keine sicheren Selenquellen darstellen können (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Dahingegen wird dem Nutztierfutter Selen u.a. zur Verbesserung der Infekteresistenz, Muskelfleischqualität und Fertilität zugesetzt. Fleisch und Eier sowie Fisch haben aus dem Grund die höchsten Selengehalte und sind in Deutschland zuverlässige Selenquellen. Zudem sind Nüsse, insbesondere Paranüsse, eine gute Selenquelle (Biesalski et al., 2018) (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Trotzdem ist die Versorgung der europäischen Bevölkerung mit Selen aufgrund selenarmer Böden eher unzureichend. Lediglich Finnland kann einen ausreichenden Versorgungsstatus aufzeigen, denn dort werden die Mineraldünger mit Selen angereichert. Im Vergleich gilt auch die traditionelle japanische Ernährung, mit einem hohen Anteil an Reis und Fisch, als besonders selenreich. Der Selenstatus der Japaner ist ca. doppelt so hoch wie der der Europäer und Amerikaner. (Biesalski et al., 2018) (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

Es gibt unterschiedliche Formen von Selen. Anorganische Formen sind das Selenat und das Selenit, zu den organischen Formen zählen Selenmethionin und Selenozystein. Der Körper kann beide Formen verwerten. Selenmethionin liegt hauptsächlich proteingebunden in Pflanzen vor. In tierischen Lebensmitteln befindet sich die Aminosäure Selenozystein (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Selenit und Selenozystein werden in Selenoproteine eingebaut. Selenomethionin wird unspezifisch in den Methionin-Pool eingebaut und kann Methionin in Proteinen ersetzen. Selenmethionin kann jedoch auch in Selenozystein umgewandelt werden und in den funktionellen Selenpool des Körpers gelangen (EFSA, 2014). Der menschliche Körper enthält ca. 10-15mg Selen, wobei die Skelettmuskulatur den größten Speicher darstellt (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

Eine proteinarme Ernährung und der Verzehr von Produkten selenarmer Böden sowie eine lange parenterale Ernährung können unter anderem zu Selenmangel führen. Selenmangelerkrankungen sind die Kardiomyopathie (Keshan-Krankheit) und die Osteoarthropathie (Cashing-Beck-Krankheit). Beide Erkrankungen treten vor allem in bestimmten Regionen Chinas mit sehr selenarmen Böden auf. Erste Symptome eines Selenmangels sind zum Beispiel Myopathie (Muskelschwäche), Erhöhung der Lebertransaminasen und der Kreatinkinase, Nagelveränderungen (weiße Flecken) und zunehmend blasse Haare. Eine Selenanalyse aus Plasma bzw. Serum gibt die momentane Versorgungslage mit Selen wieder. Aufgrund der regionalen Schwankungen scheint es schwierig „Normalbereiche“ für Selenkonzentrationen festzulegen. Plasma- bzw. Serum-Selenkonzentrationen von 0,63 bis 1,39 $\mu\text{mol/l}$ ($\sim 50\text{-}120\mu\text{g/l}$) gelten als ausreichend (Elmadfa & Leitzmann, 2019), wobei

andere Studien zeigen, dass ein Status von mindestens 70-90 µg/l notwendig ist (DGE, 2011). Serum-Selenkonzentrationen der deutschen Bevölkerung liegen bei Ø 75µg/l (Griechenland Ø 55µg/l, Niederlande Ø 65µg/l) (Gröber, 2021).

Weniger aussagekräftig sind Messungen des Gehalts in Haaren, Haut oder Nägeln. (Elmadfa & Leitzmann, 2019). Die DGE empfiehlt eine Aufnahme von 60-70µg (Frauen-Männer) Selen pro Tag, um eine ausreichende Versorgung zu gewährleisten. Ausgangspunkt für die Berechnung der Referenzwerte ist die Sättigung des Selenoprotein P. Das Selenoprotein P spielt eine Rolle bei der Selenversorgung von Geweben und ist an der Regulation des Selenstoffwechsels im Organismus beteiligt. Das Abflachen des Selenoprotein P im Plasma auf steigende Selendosen wurde als Hinweis auf eine ausreichende Selenversorgung aller Gewebe angesehen und spiegelt die Sättigung des funktionellen Selen-Körperpools wider (EFSA, 2014). Höhere Dosen (100-200µg/d) scheinen das Risiko von Krebserkrankungen zu verringern, allerdings können noch keine endgültigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Der obere Grenzwert für die tägliche Selenzufuhr liegt bei 300µg/d. (Biesalski et al., 2018) (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

Welche Funktion hat Selen im menschlichen Körper?

Selen ist Kofaktor für Selenoproteine in verschiedenen Geweben. Die bekannteste Funktion von Selen ist als Bestandteil des Selenoproteins Glutathionperoxidase. Glutathionperoxidase ist an der Entgiftung von Wasserstoffperoxid beteiligt. Es reduziert Wasserstoffperoxid zu Wasser unter der Oxidation von Glutathion. Können Wasserstoffperoxid und organische Hydroperoxide nicht abgebaut werden, entstehen Hydroxylradikale, welche Zellen und Gewebe schädigen können. Selen zählt deshalb zu den Antioxidantien und besitzt eine essenzielle Rolle im Schutz gegen oxidative Schädigungen (Elmadfa & Leitzmann, 2019) (Kasper & Burghardt, 2020). Eine weitere wichtige Rolle hat Selen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel. Es ist Bestandteil selenhaltiger Proteine, den Dejodasen. Dejodasen sind wiederum für die Aktivierung des Prohormons Thyroxin (T₄) zum aktiven Hormon Trijodthyronin (T₃) verantwortlich. Außerdem hat Selen zusammen mit den antioxidativen Vitaminen eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem. Funktionen von Immunzellen sind von Selen abhängig bzw. werden von Selen positiv beeinflusst. Zudem kann Selen im Körper andere unerwünschte Schwermetalle binden, sodass sich diese nicht an wichtige Proteine binden. Aufgrund dieser Eigenschaften ist der Einsatz von Selen in der Tumorprävention ein aktuelles und vielversprechendes Forschungsgebiet ebenso bezüglich des Immunsystems und Autoimmunerkrankungen (Elmadfa & Leitzmann, 2019).

2.2 Erkrankung COVID-19

Die Erkrankung COVID-19 wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ausgelöst. Coronaviren sind membranumhüllte RNA-Viren (RKI, 2022). Nachfolgend wird beschrieben, wie sich eine Infektion mit dem Virus äußert und welche Risikofaktoren zu einem schweren Verlauf führen können. Abschließend werden präventive und therapeutische Maßnahmen erläutert.

2.2.1 Klinisches Bild und Übertragungswege

Der Hauptübertragungsweg von SARS-CoV-2 erfolgt über virushaltige Aerosole und Tröpfchen. Kontakt-Übertragung durch kontaminierte Oberflächen können vernachlässigt werden. In der Regel beträgt die Inkubationszeit drei bis sieben Tage. Diese kann jedoch bis maximal 14 Tage andauern. Dabei ist die Person bereits zwei Tage vor Symptombeginn infektiös. Die Ansteckungsgefahr endet bei leichtem bis moderatem Verlauf nach circa zehn Tagen. Bei einem schweren Verlauf ist die Person länger ansteckend. Die Symptome können unspezifisch sein und sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten. Schnupfen, Husten mit oder ohne Auswurf, Fieber, Atemnot, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Riech- und Geschmacksstörungen sind typische Symptome. Auch Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden und Halsschmerzen können sich zeigen. Für eine stationäre Einweisung bei schwerem Verlauf gibt es verschiedene Tabellen als Entscheidungshilfe, jedoch keine validierten Tabellen. Berücksichtigt werden sollte auf jeden Fall das Alter, der Allgemeinzustand und die Atemnot. (Blankenfeld et al., 2021).

Was passiert bei einer Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2?

SARS-CoV-2 verwendet das transmembrane Angiotensin-konvertierende-Enzym-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen. Der Zelleintritt wird durch die transmembrane Serinprotease 2 und andere Proteasen unterstützt. Diese Enzyme werden im Nasenepithel koexprimiert, wodurch sich die starke Vermehrung sowie Ausscheidung von SARS-CoV-2 in/aus den oberen Atemwegen erklären lässt. Neben dem Respirationstrakt wird auch über eine hohe Dichte des Angiotensin-konvertierenden-Enzym-2 auf Enterozyten, Gefäßendothelzellen, Nierenepithel und Myokardzellen berichtet. Studien zeigen einen Organotropismus (Affinität zu bestimmten Organen/Geweben) des Virus für Lunge, Darm, Niere, Herz und das zentrale Nervensystem (RKI, 2022).

Klinisch zeigt sich eine COVID-19-Erkrankung mit mittlerem/schwerem Verlauf anfangs oft durch eine Lungenentzündung, die durch ein akutes Lungenversagen (=Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) kompliziert werden kann. Oft sind neben der Lunge auch andere Organsysteme betroffen, was sich z.B. durch gastrointestinale, neurologische und/oder kardiologische Manifestationen äußert (RKI, 2022). Zugrunde liegende Pathomechanismen sind dabei folgende: Zum einen die Zytolyse, d.h. die direkte Schädigung der Wirtszellen durch das replizierende Virus (RKI, 2022). Zum anderen eine überschießende Immunantwort, die zu einem lebensgefährlichen Zytokinsturm

führen kann. Ein Zytokinsturm ist eine potenziell lebensgefährliche Entgleisung des Immunsystems. Es kommt zu einer sich selbst verstärkenden Rückkoppelung zwischen Immunzellen und Zytokinen. Daraufhin schütten T-Zellen und Makrophagen ungebremst Zytokine wie IL-1, IL-6 oder TNF- α aus, die im Gewebe eine schwere Entzündungsreaktion hervorrufen. Weiterhin kann es zu schweren organspezifischen Entzündungsreaktionen kommen, welche sich unter anderem durch erhöhte Werte der Entzündungsmarker IL-1 β , IL-6, TNF- α , C-reaktives Protein (CRP), Erythrozytensedimentationsrate (ESR) zeigen können. Zudem können Endothelschädigungen entstehen und mit einer Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems einhergehen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reguliert den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Körpers und hat demnach wesentlichen Einfluss auf den Blutdruck. Endothelschädigungen können z.B. thromboembolische Komplikationen nach sich ziehen (Gröber, 2021) (RKI, 2022).

2.2.2 Prävalenz und Risikofaktoren

35% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Das bedeutet, dass ca. 35% der Bevölkerung trotz einer COVID-19-Infektion keine Symptome haben, das Virus aber trotzdem übertragen können. 45-55% haben einen moderaten Verlauf und 15% einen schweren Verlauf mit stationärem Aufenthalt, wovon ca. ein Drittel auf der Intensivstation behandelt werden muss. Hier liegt die Mortalitätsrate bei 25% (Blankenfeld et al., 2021). Dabei sind seit Beginn der Pandemie 85% der Todesfälle 70 Jahre und älter, der Altersmedian lag bei 83 Jahren. Im Unterschied dazu beträgt der Anteil der über 70-Jährigen an der Gesamtzahl der übermittelten COVID-19-Fälle etwa 10 % (RKI, 2022). Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind vor allem das Alter sowie folgende Vorerkrankungen: kardiovaskuläre Erkrankungen (inklusive Hypertonie), Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Immunsuppression, chronische Niereninsuffizienz und Down-Syndrom. Weitere Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht, Armut, dunkle Haut und eine Schwangerschaft (Blankenfeld et al., 2021).

2.2.3 Prävention und Therapie

Allgemeine Präventionsmaßnahmen

Wesentliche Elemente der übergeordneten Strategie im Umgang mit der Pandemie sind zum einen das Impfen bzw. Boostern und zum anderen die Sicherstellung der Gesundheitsversorgung. Besonderer Schutz gilt den vulnerablen Gruppen (Ältere mit oder ohne Vorerkrankungen). Dafür ist die Versorgung von Infizierten und Nicht-Infizierten zu trennen. Ein weiteres wichtiges Element ist die (Selbst-)Isolation Erkrankter und deren Testung sowie die Quarantäne von engen Kontaktpersonen von Infizierten. Des Weiteren gilt es die Einhaltung der sogenannten **AHA+A+L**-Regeln zu unterstützen. Dazu zählen: das Abstand halten (mind. 1,5 m), die Beachtung der **H**ygien (Husten- und Niesetikette, Händewaschen), der **A**lltag mit Maske (vorzugsweise FFP-2-Masken), die Nutzung der Corona-Warn-App und das **L**üften von geschlossenen Räumen (Blankenfeld et al., 2021).

Pharmakotherapie

In der Regel reichen für gesunde, geimpfte Menschen, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben, supportive Maßnahmen aus. Für alle Ungeimpften, unvollständig geimpften Patient*innen mit Risikofaktoren und alle vollständig geimpften Patient*innen mit unzureichendem Impfansprechen, insbesondere Immunsupprimierte, bieten sich folgende ambulante Therapien an, um einen schweren Verlauf zu verhindern. Kommt es doch zu einem stationären Aufenthalt, kommen darauffolgende Therapieansätze zum Einsatz (COVRIIN beim RKI, 2022).

Ambulante Therapieoptionen:

- Passive Immunisierung durch monoklonale neutralisierende Antikörper (z.B. mit Sotromivab)
- Antivirale Therapie (z.B. mit Remdesivir oder Molnupiravir)

Stationäre Therapieoptionen:

- Antikoagulation bei stationärem Aufenthalt (mit Heparinen)
 - Antiinflammatorische Therapie bei O₂-Pflichtigkeit (mit Dexamethason und Januskinase-Inhibitoren oder Interleukin-6-Rezeptorantagonisten)
- (COVRIIN beim RKI, 2022)

Ernährungstherapie

Die Ernährungstherapie findet in den Leitlinien keine Beachtung. Der Verband Deutscher Diätassistenten (VDD) hat jedoch seinen eigenen Leitfaden entwickelt (VDD, 2020). Die Empfehlungen für Gesunde orientieren sich an den Empfehlungen der DGE. Die Ernährung sollte frisch und abwechslungsreich mit fünf Portionen Gemüse & Obst pro Tag und überwiegend Vollkornprodukten sein. Täglich sollen Milch- und Milchprodukte sowie 1-2 Portionen Fisch pro Woche verzehrt werden. Maximal sollten je 2-3 Portionen fettarmes Fleisch und fettarme Wurst und ab und zu Eier gegessen werden. Mit Salz und Zucker sollte sparsam umgegangen werden und als Fett/Öl sollte vorzugsweise Rapsöl verwendet werden. Neben einer ausgewogenen Ernährung sollte der Tag ausreichend Bewegung (mind. 30 min./Tag) und ausreichend Schlaf beinhalten. Außerdem wird eine altersgerechte Vitamin-D-Supplementierung bei zu wenig täglicher Sonnenbestrahlung empfohlen. Es folgen Empfehlungen bei Vorerkrankungen, leichten bis mittelschweren sowie schweren COVID-19-Verläufen, die hier im Detail nicht weiter erläutert werden. Der Fokus liegt auf der ausreichenden Energieversorgung insbesondere mit Eiweiß. Es können proteinreiche orale Nahrungssupplemente eingesetzt werden. Zur enteralen und parenteralen Ernährung gibt es spezifische Empfehlungen. Für die Rekonvaleszenz wird zudem noch einmal der Vitamin-D-Status ($\geq 50\text{nmol/l}$, optimal $75\text{-}100\text{nmol/l}$) aufgegriffen (VDD, 2020).

2.3 Fragestellung

In diesem Kapitel wird ein Zusammenhang zwischen einer möglichen unzureichenden Versorgung der zuvor dargestellten Nährstoffe und dem Verlauf einer Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2 hergestellt und die Fragestellung dieser Arbeit definiert.

Die antithrombotisch, antiatherogen, antihypertensiv, antientzündlich sowie immunmodulierende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren findet bereits Anwendung in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen, koronaren Herzerkrankungen, rheumatischen Erkrankungen, chronische entzündlichen Darmerkrankungen etc. (Wolfram et al., 2015). Der bei einer SARS-CoV-2-Infektion ausgelöste Zytokinsturm kann schwere Entzündungen z.B. der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems verursachen und im schlimmsten Fall tödlich enden. Insbesondere die entzündungshemmende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren eröffnet die Frage, inwiefern der Versorgungsstatus als auch die Versorgung mit den Fettsäuren eine Rolle bei einer Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2 spielen können. Die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich der lindernden Wirkung einer Omega-3-Supplementierung auf die übermäßige Sekretion von entzündlichen Zytokinen sind vielversprechend (Sedighiyan et al., 2021). Eine Pilotstudie aus Kalifornien zeigt einen klaren Trend, dass ein geringer Omega-3-Index mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergeht (Gröber, 2021). In dieser Arbeit soll deshalb mithilfe einer systematischen Literaturrecherche untersucht werden, welche Auswirkungen die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren auf den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung hat.

In Hinblick auf die Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2 hat Vitamin D vermutlich ähnliche Wirkungen wie die Omega-3-Fettsäuren. Hier spielen die immunmodulierende sowie die entzündungshemmende Wirkung eine Rolle. Durch die Synthese antimikrobieller Peptide wird eine verbesserte Epithelfunktion von Lunge und Darm in Hinblick auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 vermutet, welche durch das Virus geschädigt werden kann. Durch eine gesteigerte Lymphozytenanzahl und die entzündungshemmende Wirkung wird zudem vermutet, dass bei Vitamin-D-Supplementierung Entzündungsmarker herabgesetzt und ein Zytokinsturm vermieden werden könnte (Gröber, 2021). Es konnte bereits in einer Übersichtsarbeit in Hinblick auf Atemwegsinfektionen gezeigt werden, dass bei mangelhafter Vitamin-D-Versorgung (25(OH)D-Konzentration <30nmol/l) eine Supplementation einen positiven Einfluss auf die Prävention von Atemwegsinfekten haben könnte (DGE, 2021). Aus diesem Grund stellt sich die Frage, welche Rolle die Versorgung mit Vitamin D bei COVID-19 spielt.

Auch beim Spurenelement Selen scheint die mögliche Wirkung in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung im Vergleich zu den anderen Nährstoffen ähnlich zu sein. Im Vordergrund stehen hier die antioxidative, die antientzündliche und die immunmodulierende Wirkung. Selen verhindert bei

viralen Infektionen oxidative Schäden an Endothelzellen und erhält deren Funktion. Ein lebensbedrohliches Merkmal von COVID-19 ist seine Beteiligung an thrombotischen Ereignissen, die wahrscheinlich durch Endothelfunktionsstörungen, Blutplättchenaktivierung und Entzündungen verursacht werden (Jahromi et al., 2021). Eine Studie aus China zeigt einen Zusammenhang zwischen der COVID-19-Heilungsrate und dem Selenstatus. In der Stadt Wuhan, Provinz Hubei (Selenmangelgebiet) begann 2019 die Corona-Pandemie. Die Heilungsrate innerhalb der Provinz Hubei war signifikant niedriger als in allen anderen Provinzen (Gröber, 2021). Der mögliche Zusammenhang zwischen einer unzureichenden Selenversorgung und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko bzw. der Schwere einer COVID-19-Erkrankung soll durch eine systematische Literaturrecherche in dieser Arbeit ebenfalls untersucht werden.

Allgemein lässt sich folgende Fragestellung formulieren: Welchen Einfluss haben die Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Selen auf eine Infektion mit dem Virus SARS-CoV-2 und auf die Schwere einer COVID-19-Erkrankung? Welche Ernährungsempfehlungen können zur Prävention und zur Therapie abgeleitet werden? Dabei ist jeder Nährstoff separat zu untersuchen.

3 Methode

Im folgenden Kapitel wird die Methodik dieser Arbeit zur Auswahl der Literatur vorgestellt. Um geeignetes Studienmaterial zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche für die zuvor definierten Themen durchgeführt. Das Ziel ist generell, Literatur mit einem hohen Evidenzgrad auszuwählen. Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (RCT englisch: randomized controlled trial) haben einen sehr hohen Evidenzgrad und wurden deshalb bevorzugt. Dazu wurde in erster Linie die Datenbank PubMed verwendet und durch Studien aus der Datenbank Cochrane ergänzt. Der genaue Ablauf wird durch die jeweiligen Flussdiagramme nach dem PRISMA-Statement (**Abbildung 3 + Abbildung 5**) gezeigt. Die Recherche erfolgte bis einschließlich Januar 2022. Bei der Recherche zum Thema COVID-19 und Vitamin D wurde, wie bereits erwähnt, eine aktuelle Zusammenfassung der Studienergebnisse (DGE, 2021) gefunden, sodass die eigene Recherche in PubMed entfallen ist. Die methodische Vorgehensweise der Fachinformation der DGE wird hier vorgestellt.

3.1 Omega-3-Fettsäuren

In der Datenbank PubMed wurde mit den Schlagworten „COVID-19“ und „Omega-3“ verknüpft durch die boolesche Operation „AND“ gesucht. Dadurch wurden 116 Ergebnisse angezeigt (**Abbildung 3**).

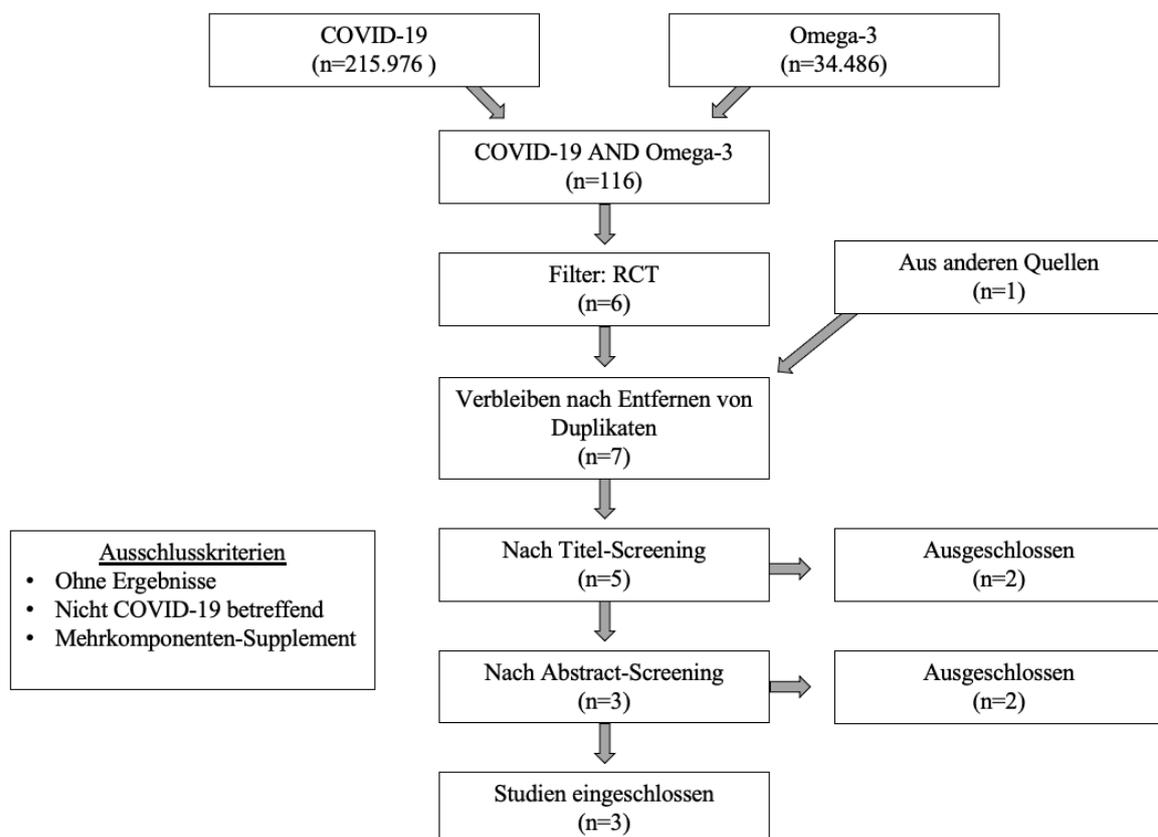


Abbildung 3: Methodik zur Studiauswahl zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19

Um Studien mit geeigneter Evidenz auszuwählen, wurde der Filter „RCT“ gesetzt. Dies ergab sechs Treffer. Auch andere Schlagworte wie „SARS-CoV-2“, „DHA“, „EPA“ und „Omega-3 fatty acids“ wurden ausprobiert, generierten jedoch deutlich weniger Ergebnisse. Es erfolgte ein Titel- und Abstract-Screening. Ausschlusskriterien waren Studien ohne bisherige Ergebnisse, Studien die trotz Filter nicht COVID-19 betroffen haben und Studien die Mehrkomponenten-Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren verwendeten. Aus anderen Quellen (Cochrane, gleiche Schlagworte) konnte zusätzlich eine Studie ergänzt werden. Aus dem Screening-Verfahren resultierten schließlich drei Studien, die die Einschlusskriterien erfüllt haben und somit in die PICOR-Tabelle übernommen wurden.

3.2 Vitamin D

In der Fachinformation der DGE zu Vitamin D und COVID-19 werden die Ergebnisse vorliegender Studien zu Vitamin D und COVID-19 geordnet nach dem Evidenzgrad (angefangen bei niedrig) beschrieben. Es wurden Studien zum Infektionsrisiko, zur Krankheitsschwere und zur Wirksamkeit einer Supplementation eingeschlossen. Publikationen ohne qualitätssicherndes Peer-Reviewed-Verfahren wurden in diesem Überblick nicht berücksichtigt (DGE, 2021). **Abbildung 4** gibt einen groben Überblick über die Methodik und zeigt die ausgewählten Studien.

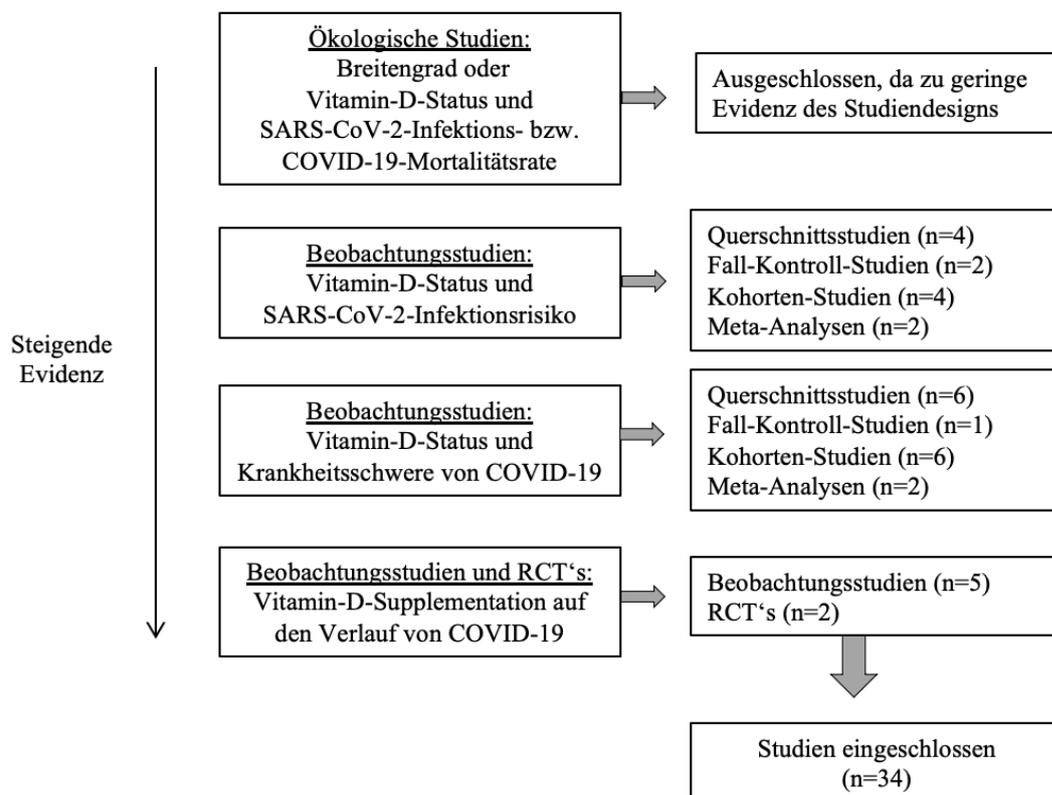


Abbildung 4: Übersicht der ausgewählten Studien zum Thema Vitamin D und COVID-19

Es werden verschiedene ökologische Studien zum Breitengrad oder Vitamin-D-Status und der SARS-CoV-2-Infektions- bzw. COVID-19-Mortalitätsrate beschrieben. Diese wurden jedoch in der

Beurteilung aufgrund nicht berücksichtigter Risikofaktoren nicht mit einbezogen und werden auch in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet. Zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko werden Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Kohorten-Studien und Meta-Analysen dargestellt. Bei den ausgewählten Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Krankheitsschwere von COVID-19 handelt es sich ebenfalls um verschiedene Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Kohorten-Studien und Meta-Analysen. Um die Wirksamkeit von Vitamin-D-Supplementen auf den Verlauf von COVID-19 zu untersuchen, wurden verschiedene Beobachtungsstudien sowie randomisierte kontrollierte Interventionsstudien herangezogen. Ein abschließendes Fazit erfolgte unter Berücksichtigung der 34 eingeschlossenen Studien (DGE, 2021).

3.3 Selen

In der Datenbank PubMed wurde mit den Schlagworten „COVID-19“ und „Selenium“ verknüpft durch die boolesche Operation „AND“ gesucht. Dadurch wurden 128 Ergebnisse angezeigt (**Abbildung 5**).

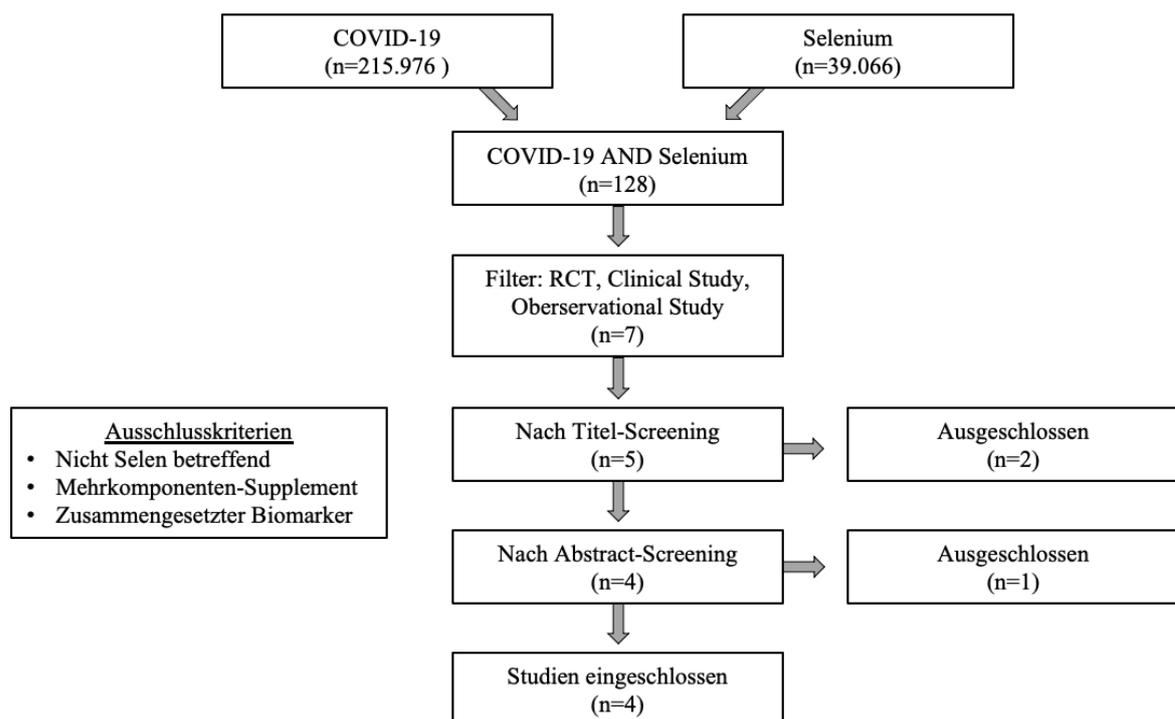


Abbildung 5: Methodik zur Studienauswahl zum Thema Selen und COVID-19

Um Studien mit geeigneter Evidenz auszuwählen, wurde der Filter „RCT“ gesetzt. Dies ergab lediglich einen Treffer, sodass die Auswahl erweitert wurde. Die Filter „Clinical Study“ und „Observational Study“ wurden ergänzt, sodass auch Beobachtungsstudien mit in die Suche eingeschlossen wurden. Dies ergab sieben Treffer. Es erfolgte ein Titel- und Abstract-Screening. Ausschlusskriterien waren Studien die trotz Filter nicht Selen betroffen haben, Studien die Mehrkomponenten-

Supplemente mit Selen verwendeten sowie Studien bei denen der verwendete Biomarker aus weiteren Spurenelementen zusammengesetzt war. Aus dem Screening-Verfahren resultierten schließlich vier Studien, die die Einschlusskriterien erfüllt haben und somit in die PICOR-Tabelle übernommen wurden.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Recherche werden in den einzelnen Kapiteln vorgestellt. Für die Themen Omega-3-Fettsäuren und Selen erfolgt dies jeweils anhand einer PICOR-Tabelle. Für das Thema Vitamin D werden die Ergebnisse der Fachinformation der DGE zusammengefasst.

4.1 Omega-3 Fettsäuren

In **Tabelle 2** sind die drei ausgewählten Studien zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19 anhand des PICOR-Schemas dargestellt. Die Ergebnisse der drei randomisierten kontrollierten Interventionsstudien deuten darauf hin, dass es eine mögliche Wirksamkeit einer Supplementation mit Omega-3-Fettsäure in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung geben kann. Statisch signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ sind in der Spalte Results aufgeführt und werden im Folgenden berücksichtigt.

Tabelle 2: PICOR-Tabelle zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19

Problem/Population	Intervention	Control	Outcome	Results (p<0.05)
The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial (Doaei et al. 2021)				
Wirkung einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf klinische und biochemische Parameter von COVID-19-Patienten mit schwerem Verlauf (intensivmedizinische Betreuung)	IG: n=42/28 Intervention: Verlauf der Erkrankung mit 1000 mg Omega-3-Supplement täglich -400mg EPA -200mg DHA Dauer: 14 Tage	KG: n=86/73 Verlauf der Erkrankung ohne Omega-3-Supplement/ Kein Placebo	*-1-Monats-Überlebensrate -Blutgasanalyse -Nierenfunktionsparameter -Glasgow Coma Scale -Elektrolyte -Blutgerinnungsfunktion und Zellblutbild -weitere Blutparameter z.B. Blutglukose	IG vs. KG (Parameter nach Intervention) <u>1-Monats-Überlebensrate:</u> 21% vs 3% p=0.003 <u>Blutgasanalyse:</u> pH 7.30 vs 7.26 p=0.01 HCO3(mEq/L) 22.00 vs 18.17 p=0.01 Be(mEq/L) -3.59 vs -7.09 p=0.01 <u>Nierenfunktionsparameter:</u> BUN(mg/mL) 35.17 vs 43.19 p=0.03 Cr(mg/mL) 1.29 vs 1.68 p=0.02 ausgeschiedene Urinmenge(ml/Tag) 2101 vs 1877 p=0.01
A randomized trial of icosapent ethyl in ambulatory patients with COVID-19 (Kosmopoulos et al. 2021)				
Effekt der Supplementierung mit Icosapent-Ethyl bei ambulanten COVID-19 Patienten (leichter/moderater Verlauf)	IG: n=50/44 Intervention: Verlauf der Erkrankung mit Icosapent-Ethyl-Supplement täglich - 3 Tage 2x4g=8g -11 Tage 2x2g=4g Dauer: 14 Tage	KG: n=50/47 Verlauf der Erkrankung ohne Supplement/ Kein Placebo	*-hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) -D-Dimere -Erythrozytensedimentationsrate -WHO Symptom-schwerebewertung -FLU-PRO-Score -Sekundäre Biomarker -Nebenwirkungen	IG vs. KG (Parameter nach Intervention) <u>hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP):</u> hsCRP(mg/L) 1.6 vs. 2.1 p=0.082 nach Adjustierung an Alter Geschlecht und kardiovaskuläres Risiko (Männer <45 vs. ≥45 Jahre und Frauen <55 vs. ≥55 Jahre) signifikanter Unterschied zwischen IG und KG p=0.043
Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improve clinical symptoms in patients with Covid-19: A randomised clinical trial (Sedighyan et al. 2021)				
Wirkung der Supplementierung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren auf die klinischen Symptome bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	IG: n=20/15 Intervention: Verlauf der Erkrankung mit Hydroxychloroquine und Omega-3-Supplement täglich -2 Kapseln à 400mg Hydroxychloroquine - 3 Kapseln à 670mg EPA+DHA Dauer: 14 Tage	KG: n=19/15 Verlauf der Erkrankung nur mit Hydroxychloroquine ohne Supplement/ Kein Placebo -2 Kapseln à 400mg Hydroxychloroquine	*-Entzündungsparameter -Leberenzyme -Spezifische Symptome einer SARS-CoV2-Infektion (Schmerzen Müdigkeit/Schwäche Geruchssinn Appetit)	IG vs. KG (Parameter nach Intervention) <u>Entzündungsparameter:</u> CRP(mg/L) 25.06 vs. 41.46 p=0.03 ESR(mm/h) 26.33 vs. 33.33 p=0.04 <u>Symptome (Skala von 1-10):</u> Schmerzen 4.26 vs. 6.43 p<0.001 Müdigkeit/Schwäche 4.06 vs. 6.36 p<0.001
IG=Interventionsgruppe; KG= Kontrollgruppe				

Die Studie von Doaei et. al aus dem Jahr 2021 untersucht die Wirkung einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf klinische und biochemische Parameter von intensivmedizinisch betreuten COVID-19-Patient*innen im Iran. Es handelt sich um eine randomisierte doppelt-verblindete

Interventionsstudie mit einer Dauer von 14 Tagen. Eingeschlossen wurden Patient*innen im Alter von 35-85 Jahren mit einem positiven PCR-Test, der Indikation zur enteralen Ernährung (Ernährung über eine Magensonde) und mit Symptomen wie u.a. schwere Lungenentzündung, Fieber. Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Lungenerkrankungen und Personen, die die letzten drei Monate Omega-3-Fettsäuren eingenommen haben, wurden ausgeschlossen. Insgesamt haben 128 Personen an der Studie teilgenommen, wobei 42 der Interventionsgruppe und 86 der Kontrollgruppe zufällig zugeordnet wurden (webbasierte Randomisierung: randomizer.org). Aufgrund eines begrenzten Budgets wurde ein ungleiches Randomisierungsverhältnis von 2:1 gewählt, um trotz möglicher hoher Drop-Out-Rate eine hohe Rekrutierung zu ermöglichen. Ausgewertet werden konnten die Ergebnisse von 101 Teilnehmer*innen, 28 aus der Interventions- und 73 aus der Kontrollgruppe. Die Hauptgründe für den Studienabbruch war der Tod (n=14) oder die nicht mehr erforderliche enterale Ernährung (n=13). Alle Patient*innen erhielten 30kcal/kg/d Sondennahrung über eine Magensonde. In der Interventionsgruppe sollten die Teilnehmer*innen täglich eine Kapsel mit 1000mg Omega-3-Fettsäuren (davon 400mg EPA, 200mg DHA) zu sich nehmen. Der Inhalt dieser Kapseln wurde der Sondennahrung beigemischt. Die Kontrollgruppe hat kein Supplement bzw. Placebo bekommen, sodass diese die normale Sondennahrung erhielten. Die Beobachtung der Intervention erfolgte anhand der Messung verschiedener Parameter (Spalte Outcome **Tabelle 2**), welche zu Beginn und nach 14 Tagen erhoben wurden. Die Studie von Doaei et al. zeigt, dass die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere 1-Monats-Überlebensrate hatte. 21% (n=6) der Interventionsgruppe und 6% (n=2) der Kontrollgruppe überlebten mindestens einen Monat nach Studienbeginn (p=0.003). Außerdem waren drei Parameter der Blutgasanalyse der Interventionsgruppe statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (Spalte Results **Tabelle 2**). Auch drei der Nierenfunktionsparameter der Interventionsgruppe zeigten statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Doaei et al., 2021).

Bei der Studie von Kosmopoulos et. al wird der Effekt von Icosapent-Ethyl bei ambulant behandelten COVID-19-Patient*innen in Kanada beobachtet. Icosapent-Ethyl ist ein Bestandteil von EPA, der synthetisch hergestellt wird. An der randomisierten Open-Label Interventionsstudie haben insgesamt 100 Patient*innen teilgenommen. Personen im Alter von 18-75 Jahren mit positivem PCR-Test und mindestens eines der klassischen Symptome bei einer SARS-CoV-2-Infektion wurden eingeschlossen. Ein Klinikaufenthalt, eine Schwangerschaft, akute Organerkrankungen/-verletzungen (z.B. Herzinfarkt, Myokardinfarkt, Lebererkrankung etc.) galten als Ausschlusskriterium. Es wurden randomisiert jeweils 50 Patient*innen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zugeordnet, von denen insgesamt 91 ausgewertet werden konnten. Die Dauer der Studie betrug ebenfalls 14 Tage. Die Interventionsgruppe bekam die ersten drei Tage zweimal täglich 4g Icosapent-Ethyl in Kapsel-form und die restlichen elf Tage zweimal täglich 2g. Die Kontrollgruppe bekam kein Placebo. Untersucht wurden zu Beginn und nach 14 Tagen die dargestellten Parameter (Spalte Outcome **Tabelle**

2) durch das Supplement. Es zeigten sich signifikante Unterschiede des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) innerhalb der Interventionsgruppe jedoch nicht zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe ($p=0.082$). Nach einer Adjustierung an Alter, Geschlecht und kardiovaskulärem Risiko zeigen Kosmopoulos et al. einen signifikanten Unterschied des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ($p=0.043$). Des Weiteren gab es keine weiteren signifikanten Ergebnisse (Kosmopoulos et al., 2021).

Bei der dritten Studie von Sedighyan et al. werden, ähnlich wie bei der ersten Studie, die Wirkung von Omega-3-Fettsäure-Supplementen auf die klinischen Symptome von hospitalisierten COVID-19-Patient*innen im Iran untersucht. An der randomisierten einfach-verblindeten Interventionsstudie haben insgesamt 39 Personen teilgenommen, wovon letztendlich 15 aus der Interventions- und 15 aus der Kontrollgruppe ausgewertet werden konnten. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Personen mit akuten Organerkrankungen/-verletzungen (z.B. Herzinfarkt, Myokardinfarkt, Lebererkrankung etc.), mit Drogen- oder Alkoholabusus sowie Frauen in Schwangerschaft/Stillzeit. Auch Patient*innen, die in den letzten drei Monaten Omega-3-Supplemente zu sich genommen haben, wurden ausgeschlossen. Beide Gruppen nahmen täglich zwei Kapseln mit 400mg Hydroxychloroquin ein (Sedighyan et al., 2021). Hydroxychloroquin ist ein zugelassenes Medikament gegen Malaria und bestimmte Autoimmunerkrankungen, jedoch bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19-Patient*innen (COVRIIN beim RKI, 2022). Die Interventionsgruppe bekam zusätzlich für 14 Tage täglich drei Kapseln à 670mg (insgesamt ca. 2g) mit EPA und DHA. Gemessene Outcome-Parameter sind Entzündungsmarker, Leberenzyme und spezifische Symptome bei einer SARS-CoV-2-Infektion (Schmerzen, Müdigkeit/Schwäche, Geruchssinn, Appetit). Die Ergebnisse zeigen, dass Patient*innen in der Interventionsgruppe signifikant geringere Entzündungsmarker (CRP $p=0.03$, ESR $p=0.04$) sowie signifikant weniger Schmerzen ($p<0.001$) und Müdigkeit/Schwäche ($p<0.001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten (Sedighyan et al., 2021).

4.2 Vitamin D

In der Fachinformation der DGE werden die Ergebnisse der einzelnen Studien wie in der dargestellten Aufteilung (**Abbildung 4**) beschrieben und verglichen. In diesem Unterkapitel erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse, welche aufgrund der Anzahl der Studien, jeweils sehr knapp erfolgt. Ergebnisse der Meta-Analysen sowie der RCTs werden aufgrund der höheren Evidenz etwas detaillierter beschrieben. In der Diskussion werden die wichtigsten Punkte noch einmal aufgegriffen und erläutert.

Beobachtungsstudien: Vitamin-D-Status und SARS-CoV-2-Infektionsrisiko

Drei der vier Querschnittsstudien (Großbritannien, Schweiz, Israel) zeigen, dass die SARS-CoV-2-positiv getesteten Teilnehmer*innen signifikant niedrigere 25(OH)D-Serumkonzentrationen aufzeigen als die negativ getesteten Teilnehmer*innen. Die Querschnittstudie aus Italien berichtet über vergleichbare Werte zwischen den positiv und negativ getesteten Teilnehmer*innen (DGE, 2021). Die beiden Fall-Kontroll-Studien (Spanien, China) kommen ebenfalls zu signifikant niedrigeren Werten bei den SARS-CoV-2-positiv getesteten Teilnehmer*innen genau wie zwei der vier Kohorten-Studien (USA, USA). Die anderen beiden Kohorten-Studien (UK, UK) können über keinen vorhandenen Zusammenhang berichten (DGE, 2021).

Die Meta-Analyse von Pereira et al. inkludiert 26 Studien und 8176 Teilnehmer*innen. Pereira et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine 25(OH)D-Konzentration $<50\text{nmol/l}$ nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert ist. Dahingegen berichten Liu et al. (Meta-Analyse mit 10 Studien, 361.934 Teilnehmer*innen) von einem erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion bei 25(OH)D-Konzentration $<50\text{nmol/l}$ oder zwischen $52,5\text{-}72,5\text{nmol/l}$ (DGE, 2021).

Beobachtungsstudien: Vitamin-D-Status und Krankheitsschwere von COVID-19

Fünf der sieben Querschnittsstudien (Indien, Russland, Belgien, China, Großbritannien) zur Krankheitsschwere berichten über signifikant niedrigere 25(OH)D-Serumkonzentrationen bei Patient*innen mit mittlerem bis schwerem Verlauf. Die anderen beiden Querschnittsstudien (Österreich, Großbritannien) zeigen konträre Ergebnisse und können keinen Zusammenhang nachweisen. Auch die Fall-Kontroll-Studie aus Spanien weist auf keinen vorhandenen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Krankheitsschwere hin. Dahingegen können vier der sechs Kohorten-Studien (Italien, Italien, Spanien, Deutschland) einen Zusammenhang beobachten. Die Meta-Analyse von Pereira et al. (26 Studien, 8176 Teilnehmer*innen) sowie von Munshi et al. (7 Studien, 1368 Teilnehmer*innen) weisen darauf hin, dass niedrigere 25(OH)D-Konzentrationen mit einem schwereren Verlauf einhergehen (DGE, 2021).

Beobachtungsstudien und RCTs: Vitamin-D-Supplementation auf den COVID-19-Verlauf

Drei Beobachtungsstudien (Großbritannien, Frankreich, Frankreich) berichten über eine signifikant geringere Mortalitätsrate bei einer Vitamin-D-Supplementation (unterschiedliche Dosierung). Die anderen beiden Studien (Spanien, Italien) können keine signifikanten Unterschiede feststellen (DGE, 2021).

Die beiden RCTs (Indien, Spanien) berichten über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Vitamin-D-Supplementation und dem COVID-19-Verlauf. Die Studie aus Indien hat 40 Teilnehmer*innen mit asymptomatischem/mildem Verlauf ohne Vorerkrankungen und 25(OH)-Serumkonzentration $<50\text{nmol/l}$ untersucht. Sie zeigt, dass 62,5% der Interventionsgruppe ($n=16$) bei hochdosierter Vitamin-D-Supplementation ($1500\mu\text{g/Tag}$) innerhalb von 14 Tagen negativ getestet wurden. Im Vergleich sind in der Kontrollgruppe ($n=24$) nur 20,8% nach 14 Tagen negativ getestet ($p<0,018$). Es wird angemerkt, dass Adipositas als Risikofaktor nicht berücksichtigt wird. Außerdem wird die Frage gestellt, inwiefern ein negatives SARS-CoV-2-Testergebnis als Indikator geeignet ist (DGE, 2021).

Die Studie aus Spanien hat insgesamt 76 stationär aufgenommene COVID-19-Patient*innen untersucht. Die Studie zeigt, dass eine Vitamin-D-Supplementation ($532\mu\text{g}$ am ersten Tag, $266\mu\text{g}$ am dritten und siebten Tag, danach wöchentlich) dazu geführt hat, dass nur 2% der Interventionsgruppe ($n=50$) auf die Intensivstation verlegt werden musste. Im Vergleich dazu musste 50% der Kontrollgruppe ($n=26$), welche keine Vitamin-D-Supplementation erhielt, auf die Intensivstation verlegt werden. Es ist anzumerken, dass eine Adjustierung der Ergebnisse bzgl. der Störfaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie erfolgte, jedoch weitere Störfaktoren wie Adipositas oder andere Komorbiditäten nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurde der Vitamin-D-Status zu keinem Zeitpunkt erfasst (DGE, 2021).

4.3 Selen

In **Tabelle 3** sind die ausgewählten Querschnittsstudien zu dem Thema Selen und COVID-19 anhand eines vereinfachten PICOR-Schemas dargestellt. Die Spalte Control entfällt aufgrund des Studiendesigns. Die Ergebnisse der Studien sind heterogen, was den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Selen-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung betrifft.

Tabelle 3: PICOR-Tabelle für das Thema Selen und COVID-19

Problem/Population	Intervention	Outcome	Results
An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status (Majeed et al. 2021)			
Selenstatus bei gesunden Personen und bei COVID-19-Patienten einer südindischen Bevölkerungsgruppe: Argumente für einen angemessenen Selenstatus (Südindien)	Ermittlung der Parameter einmalig zu Beginn bei -COVID-19-Erkrankte n=30 -Gesunde n=30	*-Standardparameter (BMI Blutdruck Puls Sauerstoffsättigung) -Selen	<u>Selen-Serumkonzentration:</u> COVID-19-Erkrankte: 69.3 ± 8.8 µg/l Gesunde: 79.1 ± 10.9 µg/l (p < 0.0003)
Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission (Laing et al. 2021)			
Schwere und Sterblichkeitsrisiko von COVID-19-Patienten mit/ohne Komorbiditäten in Bezug auf den Spurenelementstatus bei Krankenhausaufnahme (Belgium)	Ermittlung der Parameter zu Beginn nach 7 Tagen und bei Entlassung bei -Studie 1 n=79 Ermittlung der Parameter einmalig zu Beginn bei -Studie 2 n=59	*-Selen -Zink -Eisen -Kupfer -GPX3-Aktivität -Selenoprotein P	<u>Selen-Serumkonzentration:</u> Teilnehmer der Studie: 59.2 ± 20.6 µg/l Gesunde europäische Erwachsene: 84.4 ± 23.4 µg/l <u>Selenoprotein P:</u> Studienteilnehmer: 2.2 ± 1.9 mg/l Gesunde europäische Erwachsene: 4.3 ± 1.0 mg/l Klasse A+B: 3.2 ± 2.6 mg/l
The correlation between serum selenium zinc and COVID-19 severity: an observational study (Jahromi et al. 2021)			
Korrelation zwischen Serumzink und dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung: eine Beobachtungsstudie (Iran)	Ermittlung der Parameter einmalig zu Beginn bei -Milder Verlauf n = 38 -Mittelschwerer Verlauf: n = 27 -Schwerer Verlauf: n = 19	*-Selen -Zink - weitere biochemische Parameter (Entzündungsmarker CRP und ESR Hämoglobin Vitamin B12...)	<u>Selen-Serumkonzentration:</u> Milder Verlauf: 47.07 ± 20.82 µg/l Mittelschwerer Verlauf: 47.36 ± 25.6 µg/l Schwerer Verlauf: 29.86 ± 11.48 µg/l (p = 0.01) nicht signifikant nach Adjustierung <u>Selen-Serumkonz. vs. CRP</u> (p=0.001)
Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients (Pour et al. 2021)			
Serum-Spurenelementspiegel und klinische Ergebnisse bei iranischen COVID-19-Patienten (Iran)	Ermittlung der Parameter zu Beginn bei -intensivmedizinisch betreuten Patienten n=114 -nicht-intensivmedizinisch betreuten Patienten n=112	*-Selen -Zink -Kupfer -Mangan	<u>Selen-Serumkonzentration:</u> nicht-intensivmedizinisch betreute Patienten: 130.19 ± 3.19 µg/l intensivmedizinisch betreute Patienten: 123.06 ± 2.58 µg/l (p = 0.084)

Die Querschnittsstudie von Majeed et al. bezieht sich auf das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko. Im Vergleich beziehen sich die weiteren Querschnittsstudien überwiegend auf den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung.

Majeed et al. untersuchten Blutproben von 30 gesunden und 30 COVID-19-Patient*innen aus Südindien im Alter von 18-45 Jahren. Bei den COVID-19-Erkrankten handelt es sich um Personen mit positivem PCR-Test in gesundheitlich stabiler Lage. Patient*innen mit intensivmedizinischer Betreuung (künstliche Ernährung, künstliche Beatmung etc.) und Patient*innen, welche Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben sowie asymptomatische Personen wurden ausgeschlossen. Die Untersuchungen zeigen statistisch signifikant niedrigere Serum-Selenkonzentrationen der COVID-19-Erkrankten im Vergleich zu den Gesunden (p<0.003). Zudem kann eine Adjustierung nach Alter die Werte bestätigen. Weitere Risikofaktoren werden nicht berücksichtigt. Zudem merken die

Autor*innen an, dass die Serum-Selenkonzentrationen der gesunden Teilnehmer*innen mit durchschnittlich 79,1 µg/l bereits niedriger sind als die optimale erforderliche Konzentration (70-150 µg/l). Laut Studien aus dem mittleren Osten seien minimal 98,7 µg/l für eine ausreichende Glutathionperoxidaseaktivität erforderlich (Majeed et al., 2021).

Laing et al. haben in ihrer Querschnittsstudie die aufgeführten Parameter (Spalte Outcome **Tabelle 3**) bei insgesamt 138 Personen im Alter von 18-100 Jahren in Belgien untersucht. Die Untersuchungen fanden an zwei Krankenhäusern statt, sodass es zwei einzelne Studien gab. Die Patient*innen in beiden Studien wurden wiederum in fünf Schweregrade eingeteilt (Klasse A-E: mild, moderat, schwer, kritisch, tödlich). Eine der Studien hat neben dem Alter zusätzlich Risikofaktoren wie Vorerkrankungen ermittelt. Kriterien für einen unzureichenden Selen-Status wurden für Gesamt-Selen auf <45,7 µg/l und für Selenoprotein P auf <2,56 mg/l festgelegt. Unter Anwendung dieser Werte wurde bei 24,6 % (Gesamt-Selen) bzw. 72,5 % (Selenoprotein P) der Patient*innen ein schwerer Selen-Mangel festgestellt. Im Vergleich zu gesunden europäischen Erwachsenen zeigten die Patient*innen stark erniedrigte Selen- und Selenoprotein-P-Konzentrationen (Spalte Results **Tabelle 3**). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Selen- sowie Selenoprotein-P-Konzentrationen mit der Schwere der Erkrankung signifikant abnahmen ($p=0.05$, $p=0.001$, $p<0.001$). Im Vergleich dazu zeigten die Erkrankten mit leichtem bis mittelschwerem Krankheitsverlauf einen erhaltenen Selenoprotein-P-Status im Vergleich zu den kritisch Erkrankten oder nicht Überlebenden (Spalte Results **Tabelle 3**). Besonders bei den Senior*innen >65 Jahre ($p<0.001$), Patient*innen mit Krebs ($p=0.007$) und chronischen Herzerkrankungen ($p=0.013$) war ein niedriger Selen-Status und bei Aufnahme mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko verbunden (Laing et al., 2021).

Insgesamt konnte ein unzureichender Selen- und/oder Zink-Status bei Krankenhausaufnahme mit einer höheren Sterblichkeitsrate und einem schwereren Krankheitsverlauf in der gesamten Studiengruppe verbunden werden. Besonders starke Assoziationen wurden für das Mortalitätsrisiko von Patient*innen mit Krebs, Diabetes und chronischen Herzerkrankungen mit niedrigem Selen-Status sowie von Diabetes und fettleibigen Patient*innen mit Zink-Mangel beobachtet. Ein zusammengesetzter Biomarker basierend auf Selen, Selenoprotein P und Zink bei Krankenhausaufnahme erweist sich somit laut Liang et al. als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage eines leichten Krankheitsverlaufs oder eines schweren COVID-19-Verlaufs bzw. des Todes (Liang et al., 2021).

Jahromi et al. untersuchten in ihrer Querschnittsstudie 84 Patient*innen (≥ 18 Jahre) mit akuten COVID-19-Symptomen im Iran. Die Patient*innen wurden anschließend je nach Schwere der Symptome in drei Gruppen aufgeteilt (mild, mittel und schwere Symptomatik). Ausgeschlossen wurden Personen mit Alkohol- oder Drogenabusus, mit Niereninsuffizienz und Schwangere/Stillende. Es konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Selen-Spiegel im Serum und dem Schweregrad von COVID-19 gibt ($p=0.01$). Die Assoziation blieb

jedoch nach Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren wie Alter und logarithmischer Transformation nicht signifikant. Selen zeigte außerdem eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem Gehalt an CRP (Entzündungsmarker) ($p = 0.001$). Jahromi et al. merken an, dass die Wirkung von Störfaktoren, insbesondere des Alters, bei der Vorhersage des Schweregrades von COVID-19 stärker ist als die Wirkung des Serumselenspiegels (Jahromi et al., 2021).

An einer weiteren iranischen Querschnittsstudie von Pour et al. haben insgesamt 226 Patient*innen mit positiven PCR-Test teilgenommen. Ausgeschlossen wurden Schwangere und Personen, die Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben. Es wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: Patient*innen mit intensivmedizinischer Betreuung und Patient*innen ohne intensivmedizinische Betreuung. Die Teilnehmer*innen wurden hinsichtlich der Serumkonzentrationen von Selen, Zink, Kupfer und Mangan untersucht. Die Serum-Selenkonzentrationen der nicht-intensivmedizinisch betreuten Patient*innen gegenüber den intensivmedizinisch betreuten Patient*innen zeigten keine statistische Signifikanz ($p = 0,084$). Die Autor*innen merken an, dass es einen positiven Trend zwischen der Serum-Selenkonzentrationen und den intensivmedizinisch betreuten Erkrankten gibt. Sie vermuten, dass diese Gruppe zuvor Selen-Supplemente erhalten haben könnte, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben kann (Pour et al., 2021).

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel erfolgt sowohl die Diskussion der Methodik als auch die Diskussion der Ergebnisse jeweils für die einzelnen Nährstoffe in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung.

5.1 Diskussion der Methodik

Omega-3-Fettsäuren

Zum Thema Omega-3-Fettsäuren und COVID-19 wurden drei randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mithilfe einer PubMed-Recherche (und der Datenbank Cochrane) gefunden. Bei allen drei Studien wurde mindestens eine Interventions- mit einer Kontrollgruppe verglichen und die Teilnehmer*innen wurden randomisiert zugeordnet. Dadurch wurde ein Evidenzgrad mit überzeugender/wahrscheinlicher Evidenz erreicht. Allerdings hat bei Kosmopoulos et al. keine Verblindung der Teilnehmer*innen stattgefunden (→ Open-Label-Studie). Die Dauer der drei Studien ist mit 14 Tagen gut vergleichbar, jedoch sind unterschiedlich große Teilnehmerzahlen vorhanden (101-91-30). Sedighiyani et al. haben lediglich 30 Teilnehmer*innen untersucht, was ca. 30% der anderen entspricht. Hier wäre eine größere Teilnehmeranzahl wünschenswert gewesen. Doaei et al. und Sedighiyani et al. rekrutierten Patient*innen mit schwerem Verlauf und Kosmopoulos et al. Patient*innen mit leichtem bis moderaten Verlauf, was die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Ergebnisse einschränkt. Zudem sind unterschiedliche Dosierungen der Omega-3-Supplemente verwendet worden. Diese variieren von 0,6g bis zu 8g. Zudem haben Kosmopoulos et al. ein synthetisiertes EPA-Präparat verwendet. Ein weiterer und bedeutender Unterschied ist, dass verschiedene Outcome-Parameter untersucht und gemessen wurden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt.

Vitamin D

Es liegen überwiegend Beobachtungsstudien vor, welche aufgrund der unzureichenden bis wahrscheinlich möglichen Evidenz eine geringe Aussagekraft haben. Die dargestellten Meta-Analysen schließen diese Beobachtungsstudien ein, aber auch solche ohne qualitätssicherndes Peer-Review-Verfahren. Außerdem weisen die Autor*innen der Meta-Analysen auf ein hohes Risiko für Verzerrungen (Bias) und Heterogenität zwischen den Studien hin. Aufgrund dessen ist die Aussagekraft der Meta-Analysen ebenfalls als eingeschränkt bewertet worden (DGE, 2021). Des Weiteren liegen neben weiteren Beobachtungsstudien zwei RCTs vor, welche aufgrund der hohen Evidenz mit einer wahrscheinlichen bis überzeugenden Aussagekraft zu bewerten sind. Es ist zudem kritisch anzumerken, dass durch die entfallene eigene Recherche insbesondere aktuellere Studien gegebenenfalls nicht berücksichtigt wurden.

Selen

Für das Thema Selen und COVID-19 ist die Studienlage noch sehr dünn. Bei der Recherche konnten ausschließlich Querschnittsstudien herangezogen werden. Diese sind mit einer sehr geringen Evidenz und demnach mit einer unzureichenden Aussagekraft zu bewerten. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Kausalität gemacht werden. Es können Hypothesen aufgestellt werden, die durch großangelegte prospektive Kohorten-Studien sowie randomisierte kontrollierte Interventionsstudien bestätigt werden müssen. Die Stichprobengröße bei den Studien variiert von 60 bis 226. Eine einheitlichere Anzahl wäre wünschenswert gewesen, dennoch sollte das die Ergebnisqualität nicht sehr einschränken. Zu berücksichtigen ist außerdem die Lokalisation der Studien, da insbesondere Selen eine große regionale Spannbreite aufweist. Die Studien haben in Indien, Iran und Belgien stattgefunden. Somit ist die räumliche Verteilung in Anbetracht der Anzahl der Studien groß. Anders als bei den Studien zum Thema Omega-3-Fettsäuren sind die gemessenen Outcome-Parameter der Studien ähnlich und gut vergleichbar. Bei allen Querschnittsstudien wird die Serum-Selenkonzentrationen gemessen. Zudem wird der Referenzbereich für die optimale Serum-Selenkonzentration in den Studien gleich definiert (70-150µg). Laing et al. messen außerdem die Selenoprotein-P-Konzentration. Für weitere Studien wäre dies ein geeigneter zusätzlicher Biomarker. Ein Unterschied ist, dass Majeed et al. das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko und die anderen Studien vorrangig den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung untersuchen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Omega-3-Fettsäuren

Beim Vergleich der Ergebnisse der drei ausgewählten Studien wird deutlich, dass alle statistisch signifikante Ergebnisse der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen können. Allerdings ergibt sich aufgrund unterschiedlich gemessener und untersuchter Outcome-Parameter eine große Ergebnisvielfalt, sodass die Ergebnisse zwischen den Studien nicht direkt verglichen werden können. Doaei et al. haben ein relativ breites Spektrum an Outcome-Parametern untersucht, allerdings wurden keine Entzündungsmarker wie in den anderen Studien gemessen. Doaei et al. merken an, dass eine Messung der Entzündungsmarker (wie CRP oder IL-6) aufgrund begrenzter Ressourcen nicht möglich war. Bei der Recherche zur COVID-19-Erkrankung sind jedoch besonders die Entzündungsmarker in den Vordergrund getreten, sodass Ergebnisse über die Werte wünschenswert gewesen wären. Doch auch die verbesserte Überlebensrate lässt einen Zusammenhang zu Entzündungsreaktionen vermuten. Bei den anderen Studien werden verschiedene Entzündungsmarker gemessen. Diese zeigen sich als statistisch signifikante Ergebnisse. Somit kann gezeigt werden, dass eine Omega-3-Supplementation wahrscheinlich auch bei einer COVID-19-Erkrankung im Zusammenhang mit einer Regulation der Eicosanoidsynthese und der Produktion entzündungshemmender Mediatoren steht, wodurch sowohl Entzündungen als auch das Risiko eines Zytokinsturms vermutlich vermindert werden könnte.

Zudem ist anzumerken, dass Doaei et al. und Kosmopoulos et al. die Ergebnisse hinsichtlich wichtiger Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) adjustiert haben. Bei Sedighyan et al. hat jedoch keine Adjustierung stattgefunden, sodass die Aussagen für einen möglichen Zusammenhang als eingeschränkt zu betrachten sind. Vorerkrankungen und Risikofaktoren können einen COVID-19-Verlauf erheblich beeinflussen. Dennoch ist anzumerken, dass alle drei Studien sehr ähnliche Ausschlusskriterien der Patient*innen vorgenommen haben, sodass größere Störfaktoren ausgeschlossen werden können. Lediglich Kosmopoulos et al. haben nicht nach einer Omega-3-Supplementierung vor Studienbeginn gefragt. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass zu keinem Zeitpunkt und bei keiner der Studien der Omega-3-Index bestimmt wurde. Die Bestimmung des Omega-3-Indexes hätte jedoch einen guten Überblick über die aktuelle Versorgungslage geben können.

Vitamin D

Die Ergebnisse der Beobachtungsstudien sind heterogen. Auch wenn ein Großteil der Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Staus und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung hinweist, schränken verschiedene Aspekte die Aussage einer Kausalität drastisch ein (DGE, 2021).

Da die meisten Studien retrospektiv durchgeführt wurden, wurde der Vitamin-D-Status erst bei vorliegender Erkrankung bzw. bei stationärer Aufnahme erfasst. Laut der Autor*innen kann ein niedriger Vitamin-D-Status als Folge der COVID-19-Erkrankung somit nicht ausgeschlossen werden. Lag der Vitamin-D-Status bereits vorher vor, so erfolgte die Bestimmung teilweise vor einem oder vor bis zu 14 Jahren. Die Autor*innen merken an, dass eine unmittelbare Messung vor der Erkrankung wünschenswert gewesen wäre. Auch bei den Studien mit der Vitamin-D-Supplementierung wurden einige Studien retrospektiv durchgeführt. Eine Supplementierung mit Vitamin D erfolgte teilweise bereits mehrere Monate bis zu einem Jahr vorher. Dadurch kann nicht beurteilt werden, ob eine Vitamin-D-Supplementierung während der Infektion die COVID-19-Erkrankung verbessern kann. Zumal in drei Studien (davon eine RCT) der Vitamin-D-Status zu keinem Zeitpunkt bestimmt wurde (DGE, 2021).

Zudem wird die defizitäre 25(OH)D-Konzentration in den Studien unterschiedlich definiert (von $<25\text{nmol/l}$ bis hin zu $<75\text{nmol/l}$), was die Vergleichbarkeit deutlich beeinträchtigt. Ein weiterer besonders wichtiger Aspekt ist, dass bei einigen Studien wichtige Risikofaktoren wie Alter und Vorerkrankungen nicht berücksichtigt wurden. Allerdings können Vorerkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Adipositas den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung gravierend negativ beeinflussen. Dazu kommt, dass diese Vorerkrankungen ebenso wie das Alter (geringe Sonnenlichtexposition, eingeschränkte Synthesefähigkeit) bereits oft mit einer schlechten Vitamin-D-Versorgung einhergehen (DGE, 2021).

Selen

Allgemein sind die Ergebnisse aus den derzeit vorliegenden Beobachtungsstudien zum Selen-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie der Krankheitsschwere von COVID-19 heterogen. Lediglich zwei Studien lassen ein Zusammenhang vermuten, die anderen können keinen Zusammenhang nachweisen. Majeed et al. können statistisch signifikante Werte zwischen den Serum-Selenkonzentrationen von Gesunden und Erkrankten in Südindien zeigen. Es hat eine Adjustierung nach Alter, jedoch nicht nach Komorbiditäten stattgefunden. Das ist in diesem Fall als weniger dramatisch zu bewerten, da lediglich Personen im Alter von 18-45 Jahren untersucht wurden. Laing et al. haben neben dem Infektionsrisiko die Schwere und das Mortalitätsrisiko betrachtet. Aufgrund der Aufteilung in zwei Unterstudien, der Unterteilung nach fünf Schweregraden und der Untersuchung hinsichtlich Komorbiditäten wird eine hohe Ergebnisvielfalt erzielt, was die Vergleichbarkeit moderat erschwert. Zudem sind die p-Werte nicht konstant für alle Ergebnisse angegeben. Jedoch kann neben

niedrigen Serum-Selenkonzentrationen von Erkrankten im Vergleich zur europäischen Bevölkerung auch ein Zusammenhang von einem niedrigen Selen-Status und der Schwere eines Verlaufs sowie des Mortalitätsrisiko gezeigt werden. Jahromi et al. (nach Adjustierung) und Pour et al. können die Vermutungen eines Zusammenhangs zwischen Selen und der Schwere einer COVID-19-Erkrankung in ihren Studien nicht bestätigen. Insgesamt hat nur teilweise eine Adjustierung nach Alter oder anderen Störfaktoren wie Komorbiditäten stattgefunden. Jahromi et al. zeigen, dass die Wirkung von Störfaktoren, insbesondere des Alters, bei der Vorhersage des Schweregrades von COVID-19 stärker ist als die Wirkung des Selen-Status. Im Vergleich der Studien zeigen sich grundsätzlich unzureichende Serum-Selenkonzentrationen. Lediglich Pour et al. weisen verhältnismäßig hohe Serum-Selenkonzentrationen bei den Patient*innen nach. Ein adäquater Selenstatus ist jedoch erforderlich, um seine immunstärkende sowie entzündliche und antioxidative Wirkung zu zeigen. Dies spiegelt sich auch in der negativen Korrelation von Serum-Selenkonzentrationen mit dem Entzündungsmarker CRP bei Jahromi et al. wider. Es könnte sich ein Teufelskreis aus abnehmendem Selen-Status mit fortschreitender Entzündung schließen, sofern dem nicht entgegengewirkt wird. Andererseits muss noch berücksichtigt werden, dass die meisten Studien retrospektiv durchgeführt wurden. Der Selen-Status wurde erst bei vorliegender Erkrankung bzw. bei stationärer Aufnahme erfasst. Ein niedriger Selen-Status als Folge der COVID-19-Erkrankung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

6 Handlungsempfehlungen

Omega-3-Fettsäuren

Die aktuell vorliegenden Studien lassen einen potenziellen Zusammenhang zwischen einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren und der Schwere eines COVID-19-Verlaufs vermuten. Dies ist wahrscheinlich auf die entzündungshemmende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren zurückzuführen. Das Thema scheint sehr vielversprechend zu sein und sollte deshalb an Priorität gewinnen. Um den kausalen Zusammenhang belegen zu können, sind weitere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig. Insbesondere hinsichtlich der Dauer der Einnahme und der Dosierung der Supplemente gibt es weiteren Forschungsbedarf. Auch auf einheitliche Outcome-Parameter sollte geachtet werden, sodass die Ergebnisse besser verglichen werden können. Der Omega-3-Index bietet sich als weiterer Biomarker an. Aufgrund der in Kapitel 2.1.1 dargestellten Vorteile von Omega-3-Fettsäuren und des allgemeinen unzureichenden Versorgungsstatus ist es empfehlenswert, präventiv die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren zu verbessern. Unter der Voraussetzung, dass ein Zusammenhang besteht, könnte so ein möglicher schwerer Verlauf einer COVID-19-Erkrankung vermindert werden. Dies kann in der täglichen Ernährung durch die Reduktion von Linolsäure und Arachidonsäure (durch tierische Lebensmittel) und den erhöhten Verzehr von α -Linolensäure, DHA und EPA (durch (Fett-)Fische, Nüsse, Leinöl, Rapsöl) erreicht werden. Wird kein oder zu wenig Fisch verzehrt, sollte auf Omega-3-Fettsäuren in Form von Öl oder Kapseln zurückgegriffen werden. Auch in Anbetracht der überfischten Meere und der Zuchtfarmen stellt dies eine sehr gute Alternative dar.

Vitamin D

Die Autor*innen der Fachinformation schlussfolgern, dass die aktuelle Studienlage einen möglichen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. einem schweren COVID-19-Verlauf vermuten lässt. Die Datenlage reicht allerdings nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Hierzu sind weitere Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien, nötig. Somit liegen laut der DGE keine Argumente vor, eine Vitamin-D-Supplementierung bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status ($\geq 50\text{nmol/l}$) zur Prävention einer SARS-CoV-2-Infektion oder eines schweren COVID-19-Verlaufs zu empfehlen. Allerdings weisen laut der DEGS-Studie 56% der Erwachsenen in Deutschland eine 25(OH)D-Konzentration $< 50\text{nmol/l}$ auf. Unter der Voraussetzung, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, hätte ein adäquater Vitamin-D-Status einen präventiven Effekt bezüglich des Risikos einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. eines schweren COVID-19-Verlaufs. Zu den Risikogruppen einer mangelnden Versorgung mit Vitamin D zählen, wie bereits in Kapitel 2.1.2 erläutert, ältere Personen, Personen mit dunkler Haut sowie bedeckender Kleidung, Personen, die sich nicht im Freien aufhalten (können) bzw. Personen mit Vorerkrankungen wie z.B. Adipositas. Für immobile Senior*innen ohne Sonnenlichtexposition sollte generell eine Supplementierung mit $20\mu\text{g/Tag}$

erfolgen. Bei den Risikogruppen sollte dies entsprechend des Vitamin-D-Status und der Synthesefähigkeit bzw. der Sonnenlichtexposition erfolgen. Für Gesunde wird eine Versorgung am besten durch die körpereigene Bildung über die Sonnenbestrahlung und die Ernährung erreicht (DGE, 2021).

Selen

Die aktuell vorliegenden Studien lassen teilweise einen potenziellen Zusammenhang vermuten, die Ergebnisse sind allerdings sehr heterogen. Auch bei signifikanten Ergebnissen bleibt die Kausalität aufgrund des Beobachtungscharakters dieser Studien unbekannt. Es sind großangelegte Kohortenstudien sowie randomisierte kontrollierte Interventionsstudien nötig, um einen kausalen Zusammenhang aufdecken zu können. Aufgrund der vermuteten unzureichenden Versorgungslage mit dem Spurenelement Selen, öffnet sich auch hier weiterer Forschungsbedarf. Anhand von Verzehrdaten ist die Zufuhr schlecht zu ermitteln. Es bietet sich an, die Selen-Versorgungslage in Deutschland anhand der Serum-Selenkonzentration zu überprüfen. Laut der vier Studien liegt der am meisten verwendete Referenzwert im Bereich von 70-150 µg/l. Bei einem Selen-Mangel kann eine individuelle Supplementierung in ärztlicher Begleitung erfolgen. Da in Deutschland aufgrund der selenarmen Böden vor allem tierische Lebensmittel als Quelle dienen, kann eine ausgewogene omnivore Ernährung zur Erhaltung eines angemessenen Selen-Status beitragen.

Abschließend kann empfohlen werden, dass ausreichend Bewegung im Freien und eine grundsätzlich adäquate Energie- und Nährstoffversorgung mit allen Makronährstoffen (Kohlenhydrate, Proteine, Fette) und Mikronährstoffen (Vitamine, Mineralstoffe, Sekundäre Pflanzenstoffe) entsprechend den Empfehlungen der DGE zur Gesunderhaltung von wesentlicher Bedeutung ist.

Literaturverzeichnis

- Biesalski et al. (2018). *Ernährungsmedizin - Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5. Ausg.). Thieme Verlagsgruppe.
- Blankenfeld et al. (2021). *DEGAM Leitlinie S2e: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte (Version 21)*. Abgerufen am 02.01. 2022 von AWMF online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2021-12_1.pdf
- COVRIIN beim RKI. (2022). *Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut*. Abgerufen am 22.3. 2022 von Robert Koch Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile
- DGE. (2011). *Selen und Herz-Kreislauf-Krankheiten*. Abgerufen am 21.04. 2022 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/weitererpublikationen/fachinformationen/selen-und-herz-kreislauf-krankheiten/>
- DGE. (2012). *Vitamin D (Calciferole)*. Abgerufen am 28.12. 2021 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>
- DGE. (2019). *DGE-Ernährungskreis*. Abgerufen am 28.12. 2021 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/ernaehrungskreis/>
- DGE. (2021). *Zum Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Zufuhr bzw. dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung – ein Überblick über die aktuelle Studienlage*. Abgerufen am 28.12. 2021 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/fachinfo/DGE_Fachinfo_VitaminD_COVID-19_Stand_Januar_2021.pdf
- Doaei et al. (2021). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 128, <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>.
- EFSA. (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal* 2014, 12(10), 3846.
- Elmadfa, I., & Leitzmann, C. (2019). *Ernährung des Menschen* (6. Ausg.). Stuttgart: Eugen Ulmer Verlag.
- Engeli, S. (2021). Adipositas als Risikofaktor für schwere Verläufe von COVID-19. *Ernährungsumschau*, 68(3), S. 158-159, <https://doi.org/10.4455/eu.2021.013>.

- Gröber, U. (2021). *COVID-19 und Long-COVID - Bessere Resilienz durch Mikronährstoffe*. Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Jahromi et al. (2021). The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 21, 899, <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06617-3>.
- Kasper, H., & Burghardt, W. (2020). *Ernährungsmedizin und Diätetik* (13. Ausg.). Urban & Fischer Verlag / Elsevier München.
- Kosmopoulos et al. (2021). A randomized trial of icosapent ethyl in ambulatory patients with COVID-19. *iScience*, 24(9), 103040. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103040>.
- Laing et al. (2021). Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission. *Nutrients*, 13(10), 3304, <https://doi.org/10.3390/nu13103304>.
- Majeed et al. (2021). An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*, 82, 111053; <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111053>.
- Max Rubner-Institut. (2008). *Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 2*. Abgerufen am 02.01. 2022 von Bundesministerium für Ernährung: <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/nationale-verzehrsstudie-zusammenfassung.html>
- Pour et al. (2021). Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 111, S. 164-168, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.053>.
- Rabenberg, M., & Mensink, G. (2016). Vitamin-D-Status in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 1(2), S. 36-42, DOI 10.17886/RKI-GBE-2016-036.
- RKI. (2022). *SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten*. Abgerufen am 28.03. 2022 von Robert Koch Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?jsessionid=A1153EBEE885D6F7BB425152FC8289CB.internet051?nn=13490888#Start
- RKI. (2022). *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)*. Abgerufen am 11.01. 2022 von https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html
- Sedighiyan et al. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improve clinical symptoms in patients with Covid-19: A randomised clinical trial. *The International Journal of Clinical Practice*, 75(12), e14854, <https://doi.org/10.1111/ijcp.14854>.

- Stark et al. (2016). Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Progress in Lipid Research*, 63, S. 132-152; <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.001>.
- VDD. (2020). VDD-Praxisleitfaden Ernährungstherapie bei SARS-CoV-2. Version 27. Essen:Verband der Diätassistenten - Deutscher Bundesverband .
- Wolfram et al. (2015). Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism*, S. 141-204, DOI:10.1159/000437243.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

█ den 13.Mai 2022

Jana Matthias