

22.4.2022

## Pathogenität respiratorischer Viren inkl. SARS-CoV-2

### Entscheidung auf der Schleimhaut (!?)

142. ZAEN-Kongress vom 23.-27.3.2022 in Freudenstadt

Vortrags-Manuskript-BF 26.3.2022

für

ZAEN-Magazin

#### Inhalt

1. **Grüntee-Aronia-Saft-Granatapfelsaft-Studie: Viruzide Aktivität von Naturstoffen gegen Modifiziertes Vaccinia-Virus (MVA), Influenza A (IAV), SARS-CoV-2 und Adenovirus (AdV5) in-vitro**
2. **Gurgel-Studie** an Covid-Positiven mit Jod & Ätherischen Ölen
3. **Lutschpastillen-Studie** an Covid-Positiven mit Granatapfelextrakt
4. **Gurgel-Studie** an Covid-Erkrankten mit Phthalocyanin-Derivat
5. **Hintergrund Mundraum als Brutstätte** von SARS-CoV-2
6. **Wirkprinzipien der gerbstoffhaltigen pflanzlichen** Mundspül- und Gurgel-Mittel
7. **Hintergrund Oral-Pulmonale Route**
8. **Hintergrund Mundhygiene -Parodontitis**
9. **Entscheidung auf der Schleimhaut 1: Barriere**
10. **Entscheidung auf der Schleimhaut 2: Immunsystem**
11. **Schlussfolgerungen & Anwendungsvorschläge**

1. **Grüntee-Aronia-Saft-Granatapfelsaft-Studie: Viruzide Aktivität von Naturstoffen gegen Modifiziertes Vaccinia-Virus (MVA), Influenza A (IAV), SARS-CoV-2 und Adenovirus (AdV5) in-vitro<sup>1,2,3</sup>**

Grüner Tee

*Camellia sinensis*



Aronia

*Aronia melanocarpa*



Granatapfel

*Punica granatum*



Holunder

*Sambucus nigra*



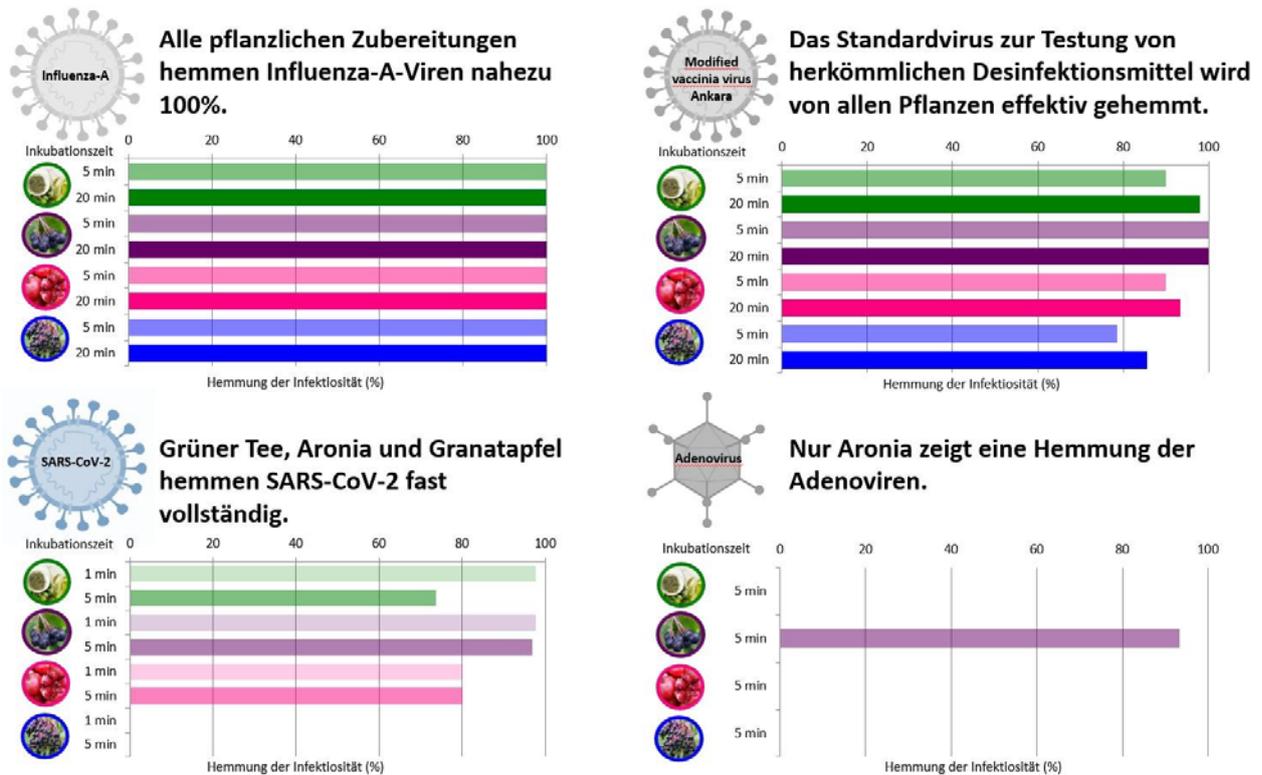
Abb.1a, Abb.1b, Abb.1c, Abb.1d

**Die Idee** Mundraumdesinfektion durch pflanzliche Wirkstoffe.

**Der Versuch** Die Simulation des Gurgelns als *in vitro* Infektionstest.

Beim quantitativen Suspensionstest wird die jeweilige Virussuspension mit den verschiedenen Pflanz Zubereitungen bzw. Kontrollpuffer bei Raumtemperatur für eine bestimmte Kontaktzeit inkubiert. Im Anschluss wird die Infektiosität der Viren über die Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 (TCID<sub>50</sub>)-Endpunkttitration bestimmt.

**Das Resultat** Pflanzliche Zubereitungen hemmen sehr effektiv verschiedene Viren.

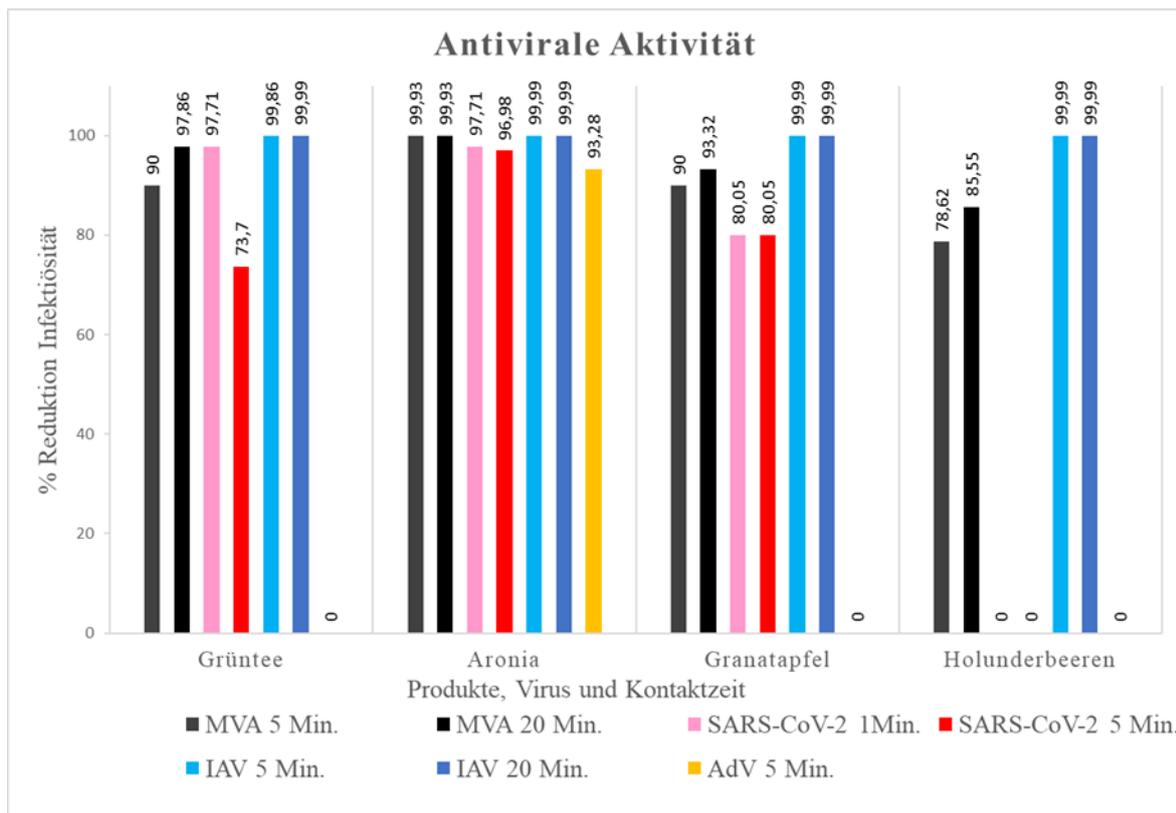


**Abb.2 Resultat**

**Anwendungsrelevanz** Welche Schlüsse können wir aus den vorliegenden *in vitro* Daten ziehen? Die große Menge und Vielfalt der in Grüntee, Granatapfelsaft und insbesondere Aroniasaft enthaltenen Gerbstoffe reagiert sowohl mit den viralen Oberflächenproteinen als auch mit denen der Zellen im Mund-Rachenraum. Der für das Eintreten des SARS-Cov-2 verantwortliche Oberflächenrezeptor ACE-2 reagiert u.a. mit Gerbstoffen von Grüntee, Schwarztee oder Granatapfel. Ein Eindringen der Viren in die Zellen und damit der erste Schritt ihrer Vermehrung kann so verhindert werden. In kleinen Pilot-Studien an mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten wurde *in vivo* gezeigt, dass mehr als 80% dieser Patienten nach 3 bzw. 4 Tagen keine nachweisbare Viruslast im Mund-Rachenraum vorwiesen. Eine regelmäßige prophylaktische Anwendung der Säfte und Tees könnte also einen wesentlichen Beitrag zur Reduzierung der Übertragung von SARS-CoV-2, Influenza- und anderen behüllten RNA-Erkältungsviren leisten. Auch

vor einer Verifizierung durch klinische Studien wäre diese gefahrlos, preiswert und leicht umsetzbar z.B. auch für Personengruppen, wie Kinder, Heimbewohner und besonders exponierte Personen.

- Das Influenza-Virus (H1N1) war für alle Produkte am anfälligsten, und die Infektiosität wurde durch Holunderbeersaft, Granatapfelsaft und grünen Tee um >99,9% reduziert.
- Die SARS-CoV-2-Titer wurden durch grünen Tee und Aronia-Saft bereits nach 1-minütiger Inkubation um etwa 98% reduziert, von Granatapfelsaft um 80% jedoch von Holunderbeersaft nicht beeinflusst.
- Das unbehüllte Adeno-Virus war gegen drei von vier Produkten resistent, jedoch anfällig für Aronia-Saft.
- Die Ergebnisse zu dem Surrogat-Virus (Modifiziertes Vaccinia-Virus) stimmen gut mit denen zu SARS-CoV-2 überein (Ausnahme: Holunderbeeren-Saft).
- SARS-CoV-2 ist um ca. 1.000-mal resistenter als das „Schweinegrippe“-Virus H1N1 gegenüber diesen Zubereitungen.

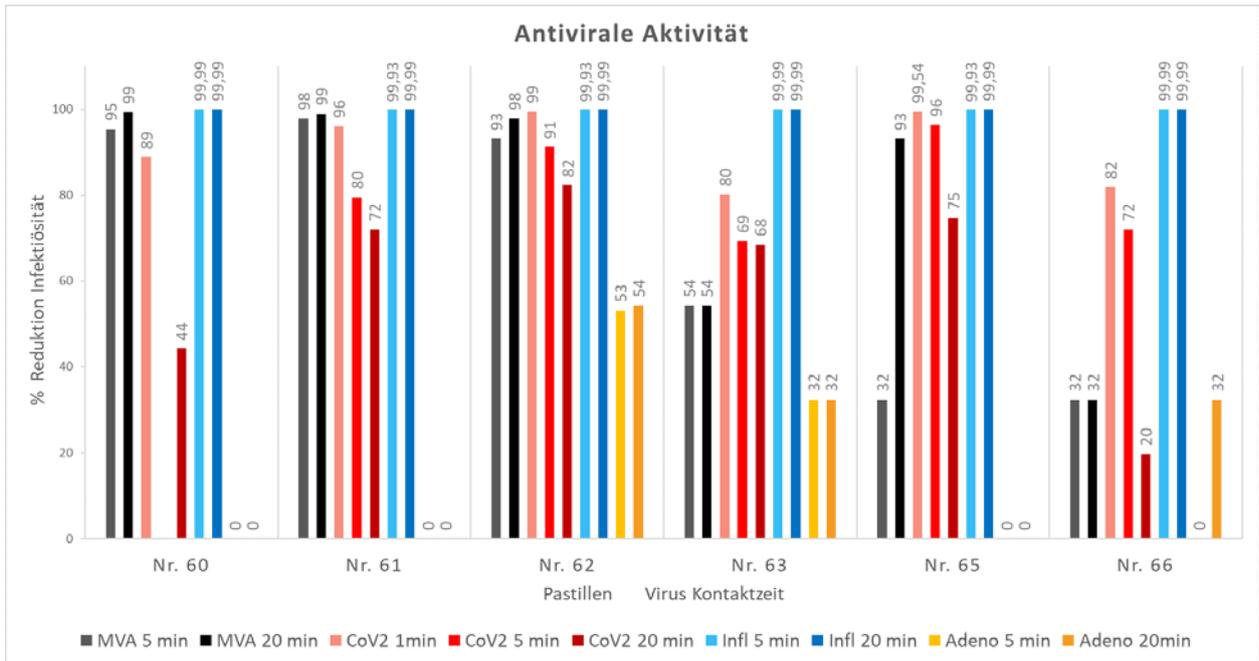


**Abb.3- Ergebnisse nach Zubereitung**

Ergebnisse nach Zubereitung dargestellt: **Viruzide Aktivität von Naturstoffen gegen Modifizierte Vaccinia-Virus (MVA) schwarz, Influenza A (IAV) blau, SARS-CoV-2 rot und Adenovirus (AdV5) gelb** wurden vor der Serientitration und Inokulation der Zielzellen mit den pflanzlichen Folgeprodukten für angegebene Kontaktzeiten inkubiert. Die Virustiter wurden durch

Überwachung der zytopathischen Wirkung bestimmt und als Gewebekultur-Infektionsdosis 50 (TCID50) nach Spearman-Kaerber berechnet.

**Ergebnisse verschiedener Rezepturen von Lutschpastillen (Eigenentwicklungen):**



**Abb.4- Ergebnisse verschiedener Rezepturen von Lutschpastillen**

## 2. Gurgel-Studie an Covid-Positiven mit Jod & Ätherischen Ölen<sup>4</sup>

A: 7 Tage: 3x täglich 30 Sek. Lang Gurgeln mit 10ml of Betadine®.

B: 7 Tage: 3x täglich 30 Sek. Lang Gurgeln mit 20 ml Listerine®.

C: 7 Tage: 3x täglich 30 Sek. Lang Gurgeln mit 100mL Wasser

D: Keine Intervention.

### Tabelle vom Autor nach Lit.4

Table 2: COVID-19 PCR results for swabs at day 4, 6 and day 12 post-intervention

	Day 4, n (%)			Day 6, n (%)			Day 12, n (%)		
	Neg	Pos	Ind	Neg	Pos	Ind	Neg	Pos	Ind
Group A									
1% PVP-I, n=5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
Group B									
Essential oils, n=5	4	1	0	4	1	0	4	0	1
Group C									
Tap Water, n=5	2	3	0	2	1	2	2	2	1
Group D									
Control, n=5	1	2	2	0	3	2	1	3	1

Neg = Negative, Pos = Positive, Ind = Indeterminate result.

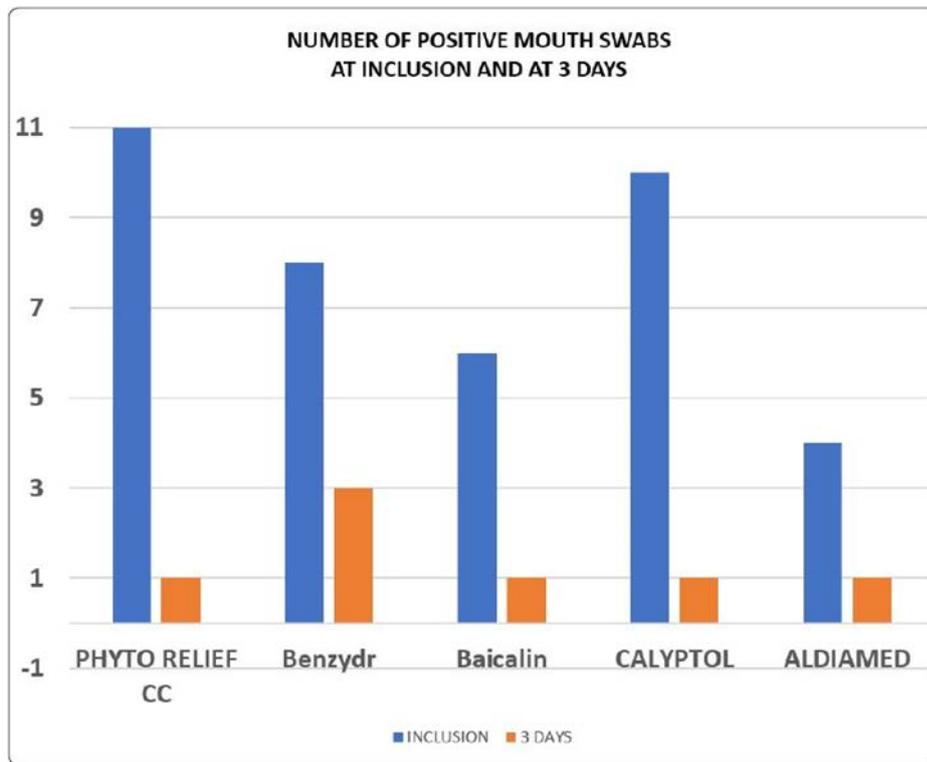
### Abb.5- Tabelle vom Autor nach Lit.4

..... Gurgeln scheint auch das Potenzial zu haben, die Krankheitsausbreitung von Patienten auf Mitarbeiter im Gesundheitswesen zu reduzieren. Dies stimmt mit Mady et al. überein, die ein Gurgelprotokoll für Mitarbeiter des Gesundheitswesens beschrieben, die Patienten in der Kopf-, Hals- und Schädelbasis-Onkologie betreuen (Mady et al. 2020). Die Ausbreitung in der Gesellschaft könnte auch durch Gurgelpraktiken in der Allgemeinheit reduziert werden, nachdem man an überfüllten Orten oder in Hochrisikogebieten exponiert war.

## 3. Lutschpastillen-Studie an Covid-Positiven mit Granatapfelextrakt<sup>5</sup>

### Pilotstudie: Viruzide können COVID-19-Virus eindämmen

pflanzliche Lutschpastille Phytorelief-CC (in Deutschland Phytorelief®), die auch am längsten wirksam war. Das Supplement der Firma AlchemLife™ enthält **Granatapfel** (als lokales Hauptviruzid/-antiviral) in Kombination mit Süßholz, Ingwer und Kurkuma. Im Rahmen der Pilotstudie wurden **39 COVID-19-Patienten**, die positiv getestet, aber asymptomatisch waren, **viermal täglich** pflanzliche, synthetische bzw. chemische Viruzide verabreicht.



**Abb.6- Pastillen mit Granatapfelextrakt u.a**

Figure 1: The **decrease in positivity in the swab samples**. The use of 'virucidals' resulted in a significant level of complete disappearance of positivity in most subjects. All virucidals were effective. Phyto-relief produced the longest virucidal action due to a slower release of its components.

Phyto Relief: **Pastillen mit Granatapfelextrakt u.a.; Benzylamine = neo-angin (NSAR); Baicalin: Flavonglykosid; Calypitol Inhalation:** Zusammensetzung per amp: Cineol (Eucalyptol) 250 mg, Terpeneol 25 mg, Pine ätherisches Öl 50 mg, Thymian ätherisches Öl 50 mg, Rosmarin ätherisches Öl 50 mg; **Aldiamed:** Mittel gegen Mundtrockenheit mit: Glycerin, Sorbitol, xylitol, Aloe vera, Polyacrylate, xanthan gum; lactoferrin

4. **Gurgel-Studie** an Covid-Erkrankten mit Phthalocyanin-Derivat<sup>6</sup>

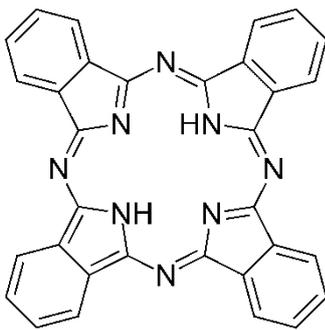
**Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: randomised trial.**

5x täglich Mundspülung mit Gurgeln 1 Min. Verum: 5 ml Wirkstoff 1mg/ml Phthalocyanin verdünnt 1:8 oder 1:16.

	Verum n	Verum %	Placebo n	Placebo %
Anzahl Patienten	20	100	21	100
Verstorben	0	0	3	14,3
Intensiv	0	0	6	28,6
Hospitalisierungs-Dauer (Tage)	5		12	

**Abb.7- Gurgel-Studie an Covid-Erkrankten mit Phthalocyanin-Derivat**

**Phthalocyanin = Tetrabenzo-tetraaza-porphyrin** aus Wikipedia-2021



**Abb.8- Phthalocyanin**

### 5. Hintergrund Mundraum als Brutstätte von SARS-CoV-2<sup>7,8,9,10</sup>

Im gesamten Mundraum gibt es eine **große Anzahl ACE2-Rezeptoren** über die das SARS-CoV-2 in die menschlichen Zellen eindringen kann. Ganz besonders groß ist die Zahl und Dichte dieser Rezeptoren in den **Speicheldrüsen und im Zahnfleisch**. Von dort und den anderen infizierten Zellen im Mundraum verteilt sich das neu erbrütete **Virus im Speichel** und wird mit diesem verschluckt und als Tröpfchen und Aerosol ausgestoßen und eingeatmet.

Die Generationszeit des Virus beträgt ca. 2,5 Tage\*, was gut mit den Zeiträumen der Infektiosität, der positiven Nachweise und dem Symptombeginn von Covid-19 zusammenpasst.

\* Bei den Ursprungs-Varianten bis Delta; bei Omicron wahrscheinlich deutlich weniger; 1 Tag?

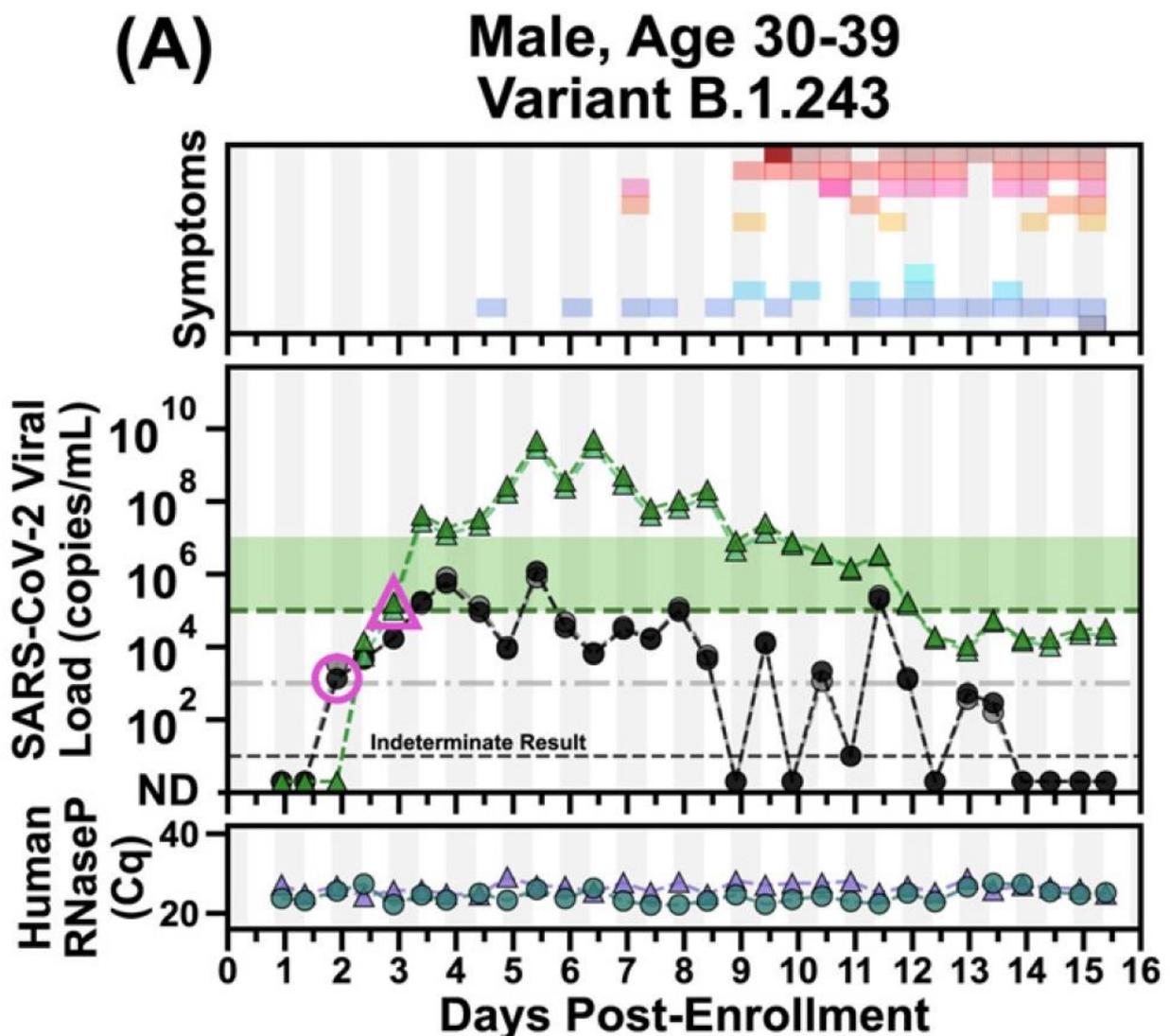
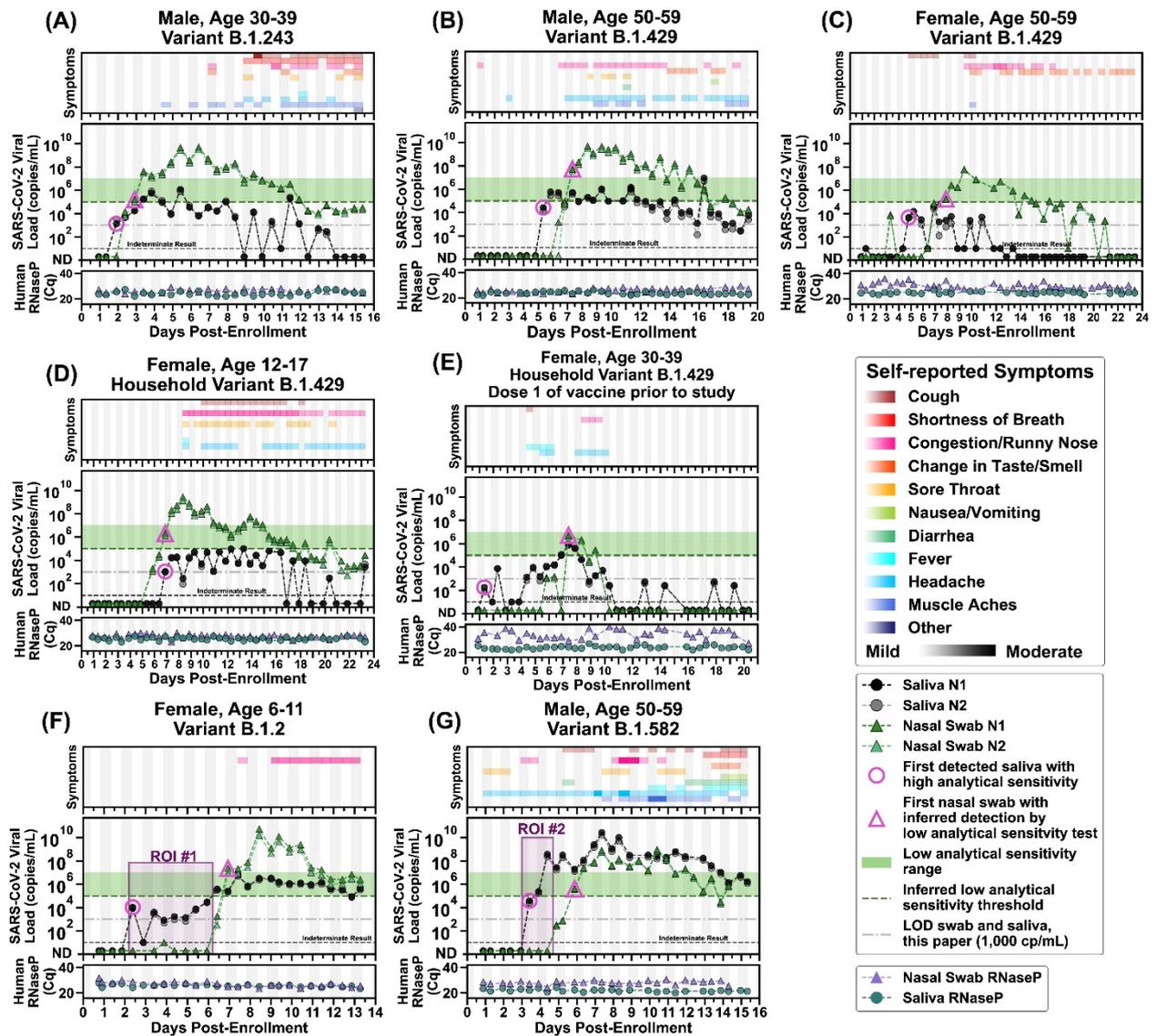


Abb.9a- Mundraum als Brutstätte (A)



**Abb.9b- Mundraum als Brutstätte (A-G)**

Hochempfindliche Test haben ein Detektionslimit von  $10^2$ - $10^3$  RNA-Kopien/ml,

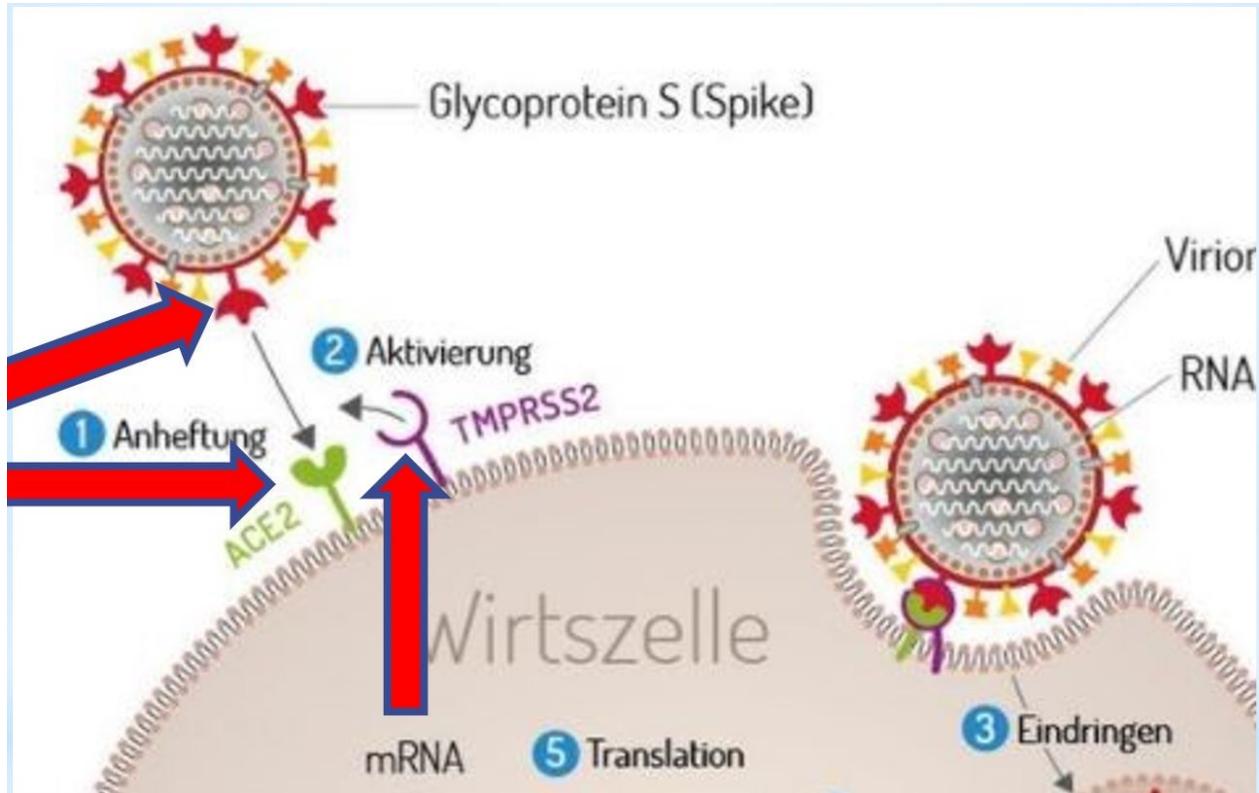
Wenig empfindliche Test zeigen von  $10^5$  –  $10^7$  pro ml an.

Grün: Nase Schwarz: Speichel

SARSCoV-2 vermehrt sich meistens zuerst im Speichel und ist dort zuerst detektierbar, später in der Nase, aber dann höhere Konzentration.

6. **Wirkprinzipien der gerbstoffhaltigen pflanzlichen Mundspül- und Gurgel-Mittel**<sup>11,12,13,14,15</sup>

**Gerbstoffe denaturieren Proteine bei direktem Kontakt**



**Abb.10-Wirkprinzipien der gerbstoffhaltigen pflanzlichen Mundspül- und Gurgel-Mittel**

**Aus:** Bilder SARS-CoV-2 und Wirtszelle: SARS-CoV-2 – Replikationszyklus **verändert vom Autor (Pfeile)**

**Gerbstoffe blockieren mind. 3 essentielle Phasen des Virus-Eintrittes in die Zelle:**

1. Spike-Protein
2. TMPRSS2 der Wirtszelle
3. ACE2-Rezeptor der Wirtszelle

**Dadurch kein Eindringen in die Zelle möglich! Keine Virusreplikation!**

**Schutz vor Infektionen im Mundraum**

**Lit.: 14: Epigallocatechin Gallate from Green Tea Effectively Blocks Infection of SARS-CoV-2 and New Variants by Inhibiting Spike Binding to ACE2 Receptor.**

Die **ACE2-Rezeptoren** die das SARS-CoV-2 braucht, um in die menschlichen Zellen eindringen zu können, können durch eine Reihe von Inhaltsstoffen des Granatapfels, Grüntee, Schwarztee und auch Aronia-Saft blockiert werden. Dadurch ergibt sich eine Schutzwirkung gegen die Infektion. Zusammen mit der direkten antiviralen Wirkung (siehe oben) wird eine Weiterverbreitung des Virus also auf Seite des „Senders“ und auf Seite des möglichen „Empfängers“ verhindert. Die unspezifisch wirkenden Gerbstoffe dieser Pflanzen reagieren mit sehr vielen Proteinen (Eiweißbausteinen), zu denen auch der ACE2-Rezeptor, die Spike-Proteine des Virus sowie evtl. offene Wunden im Mund (Zahnfleischbluten) gehören.

## 7. Hintergrund Oral-Pulmonale Route<sup>16</sup>

The COVID-19 Pathway: A Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importance of Oral Healthcare Measures.

Video Link: [https://youtu.be/x\\_dMkC9gwrs](https://youtu.be/x_dMkC9gwrs)

### **Auszugsweise Übersetzung der Zusammenfassung aus der Publikation<sup>16</sup>:**

„In diesem Artikel wird eine Hypothese über den vaskulären Weg der Übertragung von SARS-CoV-2 aus der Mundhöhle in die Lunge. Der Speichel ist ein Reservoir für SARS-CoV-2, so dass jede Verletzung der Immunabwehr in der Mundhöhle das Eindringen des Virus in die Blutgefäße durch den Zahnfleisch-Ulkus oder die Parodontal-Tasche gelangen. Von den oralen Blutgefäßen würde das Virus durch die Venen des Halses und der Brust das Herz erreichen und wird in die Lungenarterien gepumpt und gelangt so in die kleinen Gefäße der Lungenperipherie. Die Bindung des Virus an den Angiotensin-Converting-Enzyme-2-Rezeptor (ACE2), der sich auf der Endotheloberfläche der Lungengefäße befindet, inaktiviert ACE2 und erhöht den Angiotensin-II-Spiegel, was zu einer Lungengefäßverengung und Immunthrombose (entzündungsvermittelte Gerinnung) führt. Dies führt zu Gefäßverstopfung, proximaler Vasodilatation und anschließender Schädigung des Lungenparenchyms durch endotheliale Dysfunktion. In diesem Artikel werden die biologischen Gründe für den Infektionsweg von der Mundhöhle in die Lunge ausführlich erörtert, einschließlich einschlägiger radiologischer und mundhöhlenwissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir gehen davon aus, dass die Anhäufung von Zahnbelag und parodontale Entzündungen diesen Weg noch verstärken. Daher wird vorgeschlagen, dass die tägliche Mundhygiene und die Mundgesundheitspflege Vorrang haben sollten, da diese Maßnahmen für COVID-19-Patienten potenziell lebensrettend sein können. Wenn dieser vorgeschlagene pathologische Weg bestätigt wird, wäre dies für das Verständnis des Krankheitsmanagements von enormer Bedeutung. Einfache, kostengünstige Maßnahmen, wie z. B. die Verwendung spezieller Mundspülungen, könnten die Viruslast im Speichel verringern und dazu beitragen, die die Entwicklung einer Lungenerkrankung und schwerer COVID-19 zu verhindern oder abzuschwächen.“

Figure 1.

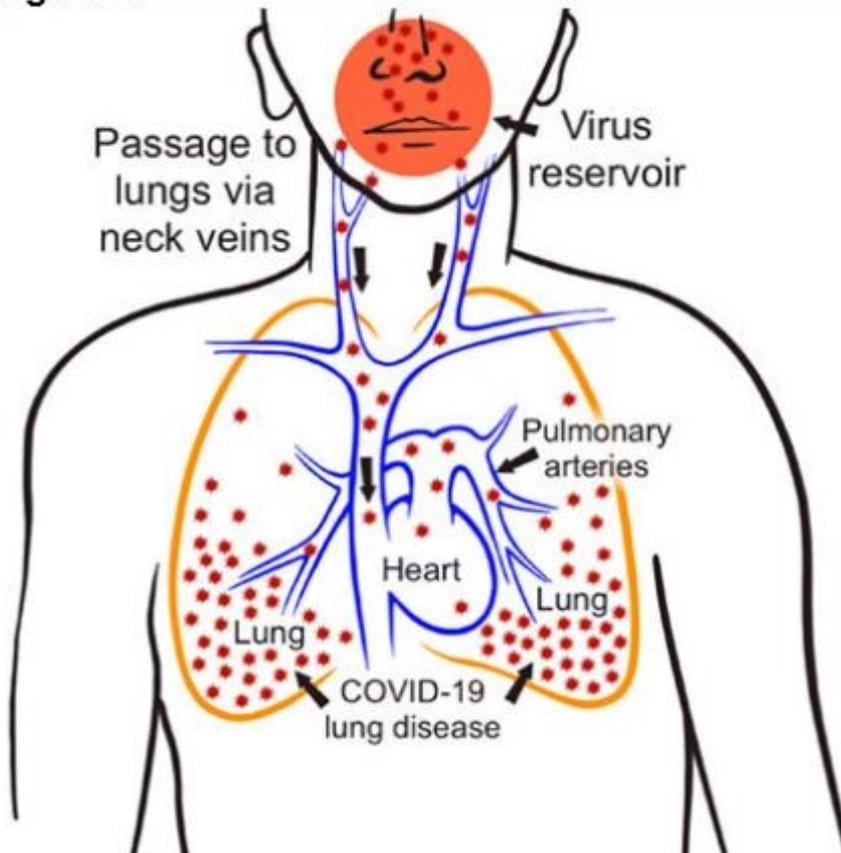


Abb.11- Hintergrund Oral-Pulmonale Route

### 8. Hintergrund Mundhygiene – Parodontitis<sup>17,18</sup>

Zahnfleischbluten hatten 46,5% der älteren Senioren (75-100J.) und 64,3% derer mit Pflegebedarf. Jüngere Erwachsene in Deutschland hatten zu 48% eine moderate und 10% eine schwere Parodontitis.

Zunehmend wird von Seiten der Zahnärzte daraufhin gewiesen, dass Entzündungen im Mund-Rachenraum, offene Wunden (Zahnfleisch-Entzündungen und -Bluten) sowie über längere Zeit schwelende Infektionsherde die Anfälligkeit gegenüber Viren erhöhen und auch die Möglichkeit schaffen, dass Viren direkt in die Blutbahn gelangen können. Es gibt Berichte über Korrelationen von schweren Covid-19-Verläufen mit der Häufigkeit von derartigen Zuständen im Mundraum: Pressemitteilung 3.2.2021 Deutschen Gesellschaft für Parodontologie e.V.: Parodontitis – Risikofaktor für schweren COVID-19-Verlauf 3. FEBRUAR 2021: Zusammenhang zwischen Parodontitis und Schweregrad der COVID-19-Infektion: COVID-19-Patienten mit Parodontitis hatten ein höheres Risiko für die Aufnahme auf Intensivstation, die Notwendigkeit einer unterstützten Beatmung und tödlichen Ausgang.

Nach Korrektur der Faktoren von Alter, Geschlecht und Rauchverhalten, sowie für Begleiterkrankungen (Diabetes, Bluthochdruck, usw.). signifikante Assoziationen mit COVID-19-Komplikationen (OR = 3,67) **Tod (OR =8,81)**, Aufnahme auf der Intensivstation: (OR = 3,54); assistierten Beatmung (OR = 4,57). Ohne die Stratifizierung liegt die OR für Tod sogar bei 17,5. **Von den Patienten mit nur leichter oder keiner Parodontitis verstarb kein Einziger!**

TABLE 3 Associations between periodontal condition and COVID-19 complications

Periodontal condition	Controls (n = 528)	Cases: All COVID complications (n = 40)		
			Unadjusted OR (95% CI)	AOR <sup>a</sup> (95% CI)
Stage 0-1	303 (57.4)	7 (17.5)	1	1
Stage 2-4	225 (42.8)	33 (82.5)	6.34 (2.79-14.61)	3.67 (1.46-9.27)
Cases: death (n = 14)				
Stage 0-1	303 (57.4)	1 (7.1)	1	1
Stage 2-4	225 (42.8)	13 (92.9)	17.5 (2.27-134.8)	8.81 (1.00-77.7)
Cases: ICU admission (n = 36)				
Stage 0-1	303 (57.4)	7 (19.4)	1	1
Stage 2-4	225 (42.8)	29 (80.6)	5.57 (2.40-12.9)	3.54 (1.39-9.05)
Cases: need for assisted ventilation (n = 20)				
Stage 0-1	303 (57.4)	3 (15.8)	1	1
Stage 2-4	225 (42.8)	17 (85.0)	7.31 (2.21-26.3)	4.57 (1.19-17.4)

<sup>a</sup>Adjusted to age, sex, diabetes, comorbidity, smoking behaviour.

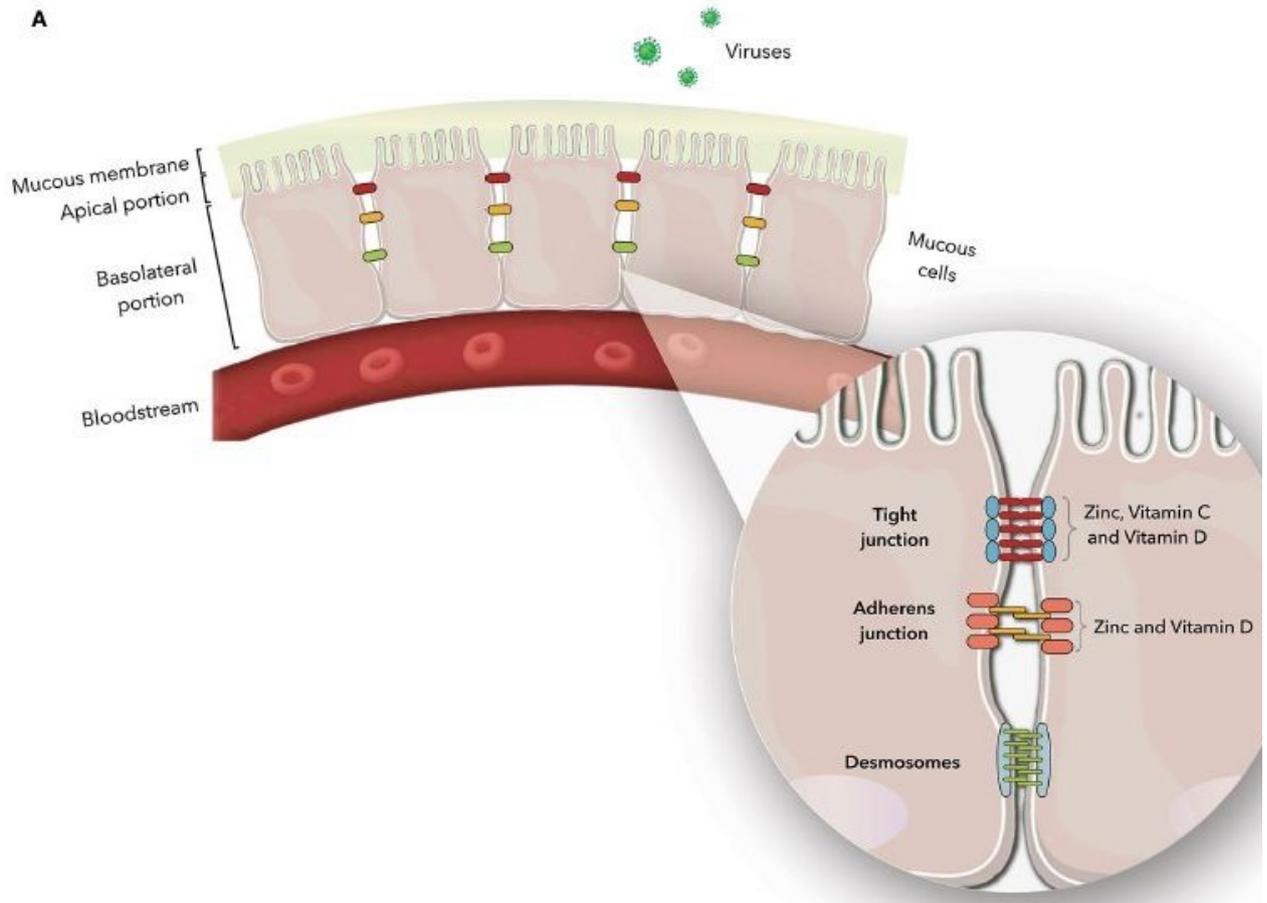
**Abb.12- Hintergrund Mundhygiene – Parodontitis**

**9. Entscheidung auf der Schleimhaut 1: Barriere<sup>19</sup> Vitamine A, C, D, Zink**

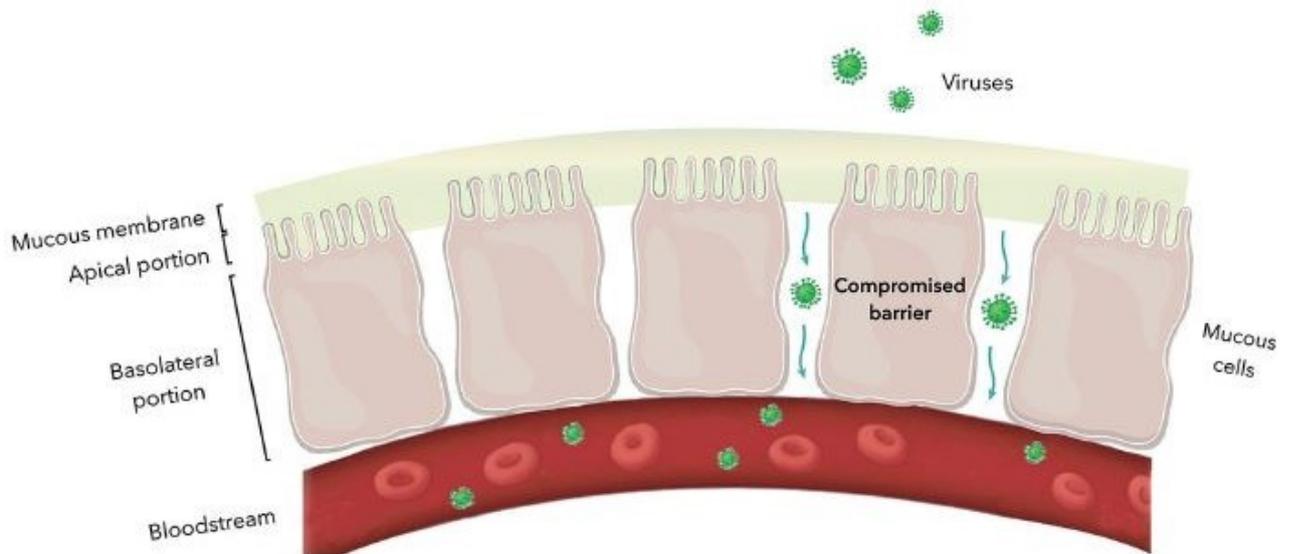
Haut und Schleimhaut bieten aber nicht nur einen mechanischen Schutz, sondern verteidigen den Körper zusätzlich durch Oberflächensekrete, die chemische Abwehrsubstanzen wie antimikrobielle Peptide, Immunglobulin-A, Lysozyme und Defensine enthalten. Solange es Viren und Bakterien nicht gelingt, in den Blutkreislauf einzudringen, sind schwere Krankheits-Verläufe praktisch ausgeschlossen. Die Barriere-Funktion ist praktisch immer mit immunologischen Abwehr-Mechanismen direkt an den Barrieren kombiniert. Deshalb sollten beide gemeinsam miteinander betrachtet werden. Speziell bei SARS-CoV-2 ist es entscheidend wichtig, dass das Virus nicht in das Gefäß-System eindringt, weil die daraus resultierenden schweren Krankheits-Verläufe primär eine Entzündung des gesamten Gefäß-Systems und weniger eine Lungen-Entzündung darstellen. Deshalb können praktisch alle Organe schwer geschädigt werden.

Mögliche Eintrittspforten für das Virus in die Blutbahn sind:

1. Blutungen im Mund-Nasen-Raum: Insbesondere Zahnfleisch-Entzündung und Parodontitis.
2. Unterbrechung der Schleimhaut-Barrieren in Mund, Nase, Lunge, Darm



**Abb.13a- Schleimhaut – Barriere normal**



1 | **(A)** Junctional complex in epithelial cells. The magnification shows the arrangement of these structures in the paracellular space and the role of zinc, vitamin C and D on tight and adherens junction proteins. **(B)** Junctional complex dysfunction and its consequences.

**Abb.13b- Schleimhaut – Barriere defekt**

## 10. Entscheidung auf der Schleimhaut 2: Immunsystem<sup>20</sup>

Tiefgreifende Immunprofilierung offenbart frühe und hochgradig koordinierte Immunreaktionen bei milden COVID-19-Patienten.

Verglichen wurden: 63 leichte, 15 hospitalisierte, 14 asymptomatische und 26 Kontroll-Personen.

„Wir untersuchten systematisch 484 zelluläre Immununtergruppen oder Kombinationen verschiedener Zelllinien- und Funktionsmarker

Innerhalb von 3 Tagen nach der PCR-Diagnose wurde beobachtet, dass koordinierte Reaktionen von CD4- und CD8- Zellen, verschiedenen Antigen-representierende Zellen und Antikörper sezernierende Zellen bei den leichten aber nicht hospitalisierten Fällen von COVID-19 abliefen.

Das Frühstadium der Reaktionen von T-Zellen und dendritischen Zellen waren hochgradig prädiktiv für eine spätere Serokonversion und schützende Antikörperspiegel bei diesen nicht hospitalisierten Patienten mit mildem Verlauf.

Die wichtigsten Ergebnisse unserer integrierten Analyse aller Immunparameter zeigen eine **hochkoordinierte Immunantwort im Frühstadium, die sowohl angeborene als auch adaptive Immunzellen nur bei den milden, nicht-hospitalisierten COVID-19-Patienten. Diese frühen zellulären Antwort Profile waren stark mit einer ausreichenden schützenden Antikörperproduktion drei Wochen später korreliert.** Sowohl CD4+ als auch CD8+ T-Zellen reagierten bereits sehr früh nach einer SARS-CoV-2 Infektion und zeigten eine unerwartete Dominanz von CD4+ SARS-CoV-2-spezifischen TCRb-Klonotypen. **Es waren die größten Unterschiede vor allem bei angeborenen Immunzellen wie Monozyten, dendritischen Zellen (DC) und natürlichen Killerzellen (NK) und in geringerem Maße auch bei B- und T-Zellen vorhanden.**

Es zeigte sich, dass **geeignete und hochgradig koordinierte DC und antigenspezifische T-Zellen im Frühstadium entscheidend sind** für die Entwicklung einer schützenden adaptiven Immunantwort in einem späteren Stadium, was der Schlüssel für ein langfristig günstiges Ergebnis bei nicht hospitalisierten leichten COVID-19 Patienten ist.“

**Eine ideale Ergänzung zu dieser Studie ist die Studie zu Vitamin D<sup>21</sup>:**

Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. Autokrine Vitamin-D-Signalisierung schaltet pro-inflammatorische Programme von TH1-Zellen aus.

### **Sehr detaillierte Darstellung der Abläufe im Immunsystem**

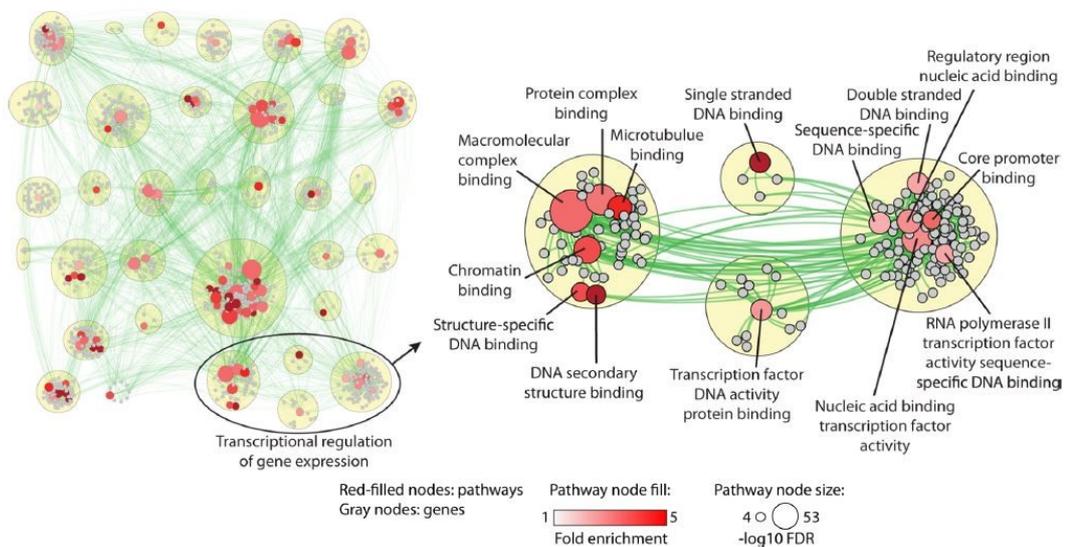
- ❖ entscheidende Abhängigkeiten **einer geordneten Funktionsweise** von Vitamin D bzw. seiner aktiven Form
- ❖ insbesondere Umsteuerung von pro-entzündlichen auf anti-entzündliche Mechanismen des Immunsystems.
- ❖ Neben zahlreichen Vit.D-gesteuerten immunologischen Kreisläufen auch neue gefunden haben, der es Typ 1 Helferzellen TH1-Zellen (CD4+ Typ-1-Helfer-T-Zellen) ermöglicht, als Teil eines Abschaltprogramms, das IFN-γ unterdrückt und IL-10 steigert.
- ❖ **Erhebliche epigenetischen Umgestaltung** und Rekrutierung eines Netzwerks von Schlüssel-TFs (Transkriptionsfaktoren).

## Vit.D leitet den Übergang von entzündungsfördernden Interferon- $\gamma$ + TH1-Zellen (T-Helferzellen Typ1) zu den die Entzündung unterdrückenden Interleukin-10+ Zellen ein.

„Patienten mit COVID-19 waren TH1-lastig und zeigten eine Unterdrückung von Genen, die durch Vitamin-D herunterreguliert wurden, was entweder auf einen Mangel an Substrat Vitamin-D (-Mangel) und/oder eine abnorme Regulierung dieses Systems zurückzuführen ist. Eine erhebliche Anzahl von Patienten mit COVID-19 entwickelt schwere und lebensbedrohliche Übermäßige Entzündungen (nicht nur der Lunge, sondern des ganzen Gefäß-Systems und akutes Atemnotsyndrom (ARDS). Die Sterblichkeit bei schwerem COVID-19 ist nach wie vor hoch, Vitamin-D regulierte 262 Gene hoch- und 128 Gene herunter.

Eine Umgestaltung des Epigenoms durch Vitamin-D, die Schaffung neuer und die Vergrößerung bestehender Enhancer und Rekrutierung von Transkriptionsregulatoren IL-6 ist am COVID-19-'Zytokinsturm' beteiligt, und die gezielte Beeinflussung dieses Zytokins hat sich für die Patienten als vorteilhaft erwiesen<sup>32</sup>. **Unsere Daten deuten darauf hin, dass pro-inflammatorische IL-6-Funktionen umgelenkt werden können zur Produktion von entzündungshemmendem IL-10 durch Vitamin-D in aktivierten menschlichen T-Helferzellen. Diese Daten identifizieren den Vit.D-Signalweg als potenziellen Mechanismus zur Beschleunigung der Abschaltung von TH1-Zellen bei schwerer COVID-19.“**

e



**Extended Data Fig. 4 | Complement-activated CD4<sup>+</sup> T cells are enriched in transcription factors.** a-c, Volcano plots showing differentially expressed genes (DEGs) following activation of CD4<sup>+</sup> T cells with  $\alpha$ -CD3 +  $\alpha$ -CD46, comparing IFN- $\gamma$ +IL-10<sup>-</sup> cells (a), IFN- $\gamma$ +IL-10<sup>+</sup> cells (b) and IFN- $\gamma$ -IL-10<sup>+</sup> cells (c) to IFN- $\gamma$ -IL10<sup>-</sup> cells, respectively. DEGs are defined as at least 1.5-fold change in either direction at unadjusted p-value <0.05 using two-sided ANOVA. Marked in a-c are the *IFNG*, *IL10*, *VDR* and *CYP27B1* genes. d, Heatmap showing expression of the 2023 shared DEGs in a-c. e, ClueGo analysis for molecular function terms in the 2023 DEGs shown in d represented as a Cytoscape visualization. Genes are shown in gray, enriched molecular function terms are in red scaled to reflect fold enrichment and edges link genes to molecular function terms. Node sizes reflect enrichment significance. Related terms grouped as families within yellow circles. Four such families represent transcriptional regulation of gene expression and are shown in the inset on the right. f, The top 14 transcription factor molecular function terms are shown, with associated fold enrichments and FDR q-values. Data in a-f are from n=4 experiments.

NATURE IMMUNOLOGY | www.nature.com/natureimmunology

### Abb.14- Von Vitamin D beeinflusste Immun-Reaktionen

Übersicht über die Reaktionswege von Vitamin D in Bezug zum Immunsystem.

Auch diese Arbeit ist unglaublich detailreich und nur für Experten verständlich. Sie liefert aber **die Mechanismen, über die Vitamin D bei den entscheidenden Stellen eingreifen muss, um einen günstigen Ausgang zu ermöglichen.**

**Schwere Krankheitsverläufe sind durchweg mit niedrigen oder sehr niedrigen Vitamin-D-Blutspiegeln korreliert.** Dass nicht nur eine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Status der Schwere der Erkrankung (nicht nur COVID-19) besteht, sondern tatsächlich ein **ursächlicher Zusammenhang** haben bereits mehrere Studien gezeigt. Zuletzt **Lit. 20:** Hier wird sehr detailliert auf die Abläufe im Immunsystem eingegangen und entscheidende Abhängigkeiten einer geordneten Funktionsweise von Vitamin D bzw. seiner aktiven Form aufgezeigt. **Dazu gehört insbesondere die Umsteuerung von den Pro-entzündlichen auf die anti-entzündlichen Mechanismen des Immunsystems.** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Autoren einen autokrinen/parakrinen **Vitamin D-Kreislauf gefunden haben, der es TH1-Zellen (CD4+ Typ-1-Helfer-T-Zellen) ermöglicht, Vitamin D sowohl zu aktivieren als auch darauf zu reagieren als Teil eines Abschaltprogramms, das IFN- $\gamma$  unterdrückt und IL-10 steigert.** Diese Ereignisse waren **mit einer erheblichen epigenetischen Umgestaltung und der Rekrutierung eines Netzwerks von Schlüssel-TFs (Transkriptionsfaktoren)** verbunden. Diese Signalwege könnten möglicherweise **therapeutisch ausgenutzt werden, um das Abschaltprogramm von hyperinflammatorischen Zellen bei Patienten mit schwerer COVID-19 zu beschleunigen.**

## 11. Schlussfolgerungen & Anwendungsvorschläge

**Mundspülungen und Gurgeln mit viruziden Mitteln ist eine sehr plausible Möglichkeit der Reduzierung der Verbreitung respiratorischer Viren. Lutschpastillen können eine praktische Alternative zur Mundspülung sein.**

1. Weil die Erstinfektionen durch respiratorische Viren (und Bakterien) immer im Mund- (und Nasen-)Raum beginnen, ist eine sofortige antiseptische (inkl. anti-virale) Maßnahme wichtig bzw. entscheidend.
2. Damit diese stattfinden kann obwohl noch keine Kenntnis über eine Infektion vorliegt, muss vorbeugend gehandelt werden.
3. Vorbeugend bedeutet: regelmäßig bzw. Risiko-Anlass-orientiert auf jeden Fall aber relativ häufig (3-6 x täglich; bei tagelanger andauernder Kontaktlosigkeit auch weniger aber mindestens immer abends vor dem Zubettgehen (nach dem Zähneputzen).
4. Prozedur: den Mund ca. zur Hälfte mit Mundspülung füllen und kräftig ca. 1 Min. lang durch die Zähne ziehen, umfassend den Mundraum ausspülen und dann Gurgeln. Bei Tees und Säften während des Gurgelns in 3 kleinen Schlucken trinken und bei anderen Antiseptika: Ausspucken.
5. Zu bevorzugen sind dazu antiseptische bzw. anti-virale Mittel, die
  1. Weitestgehend physiologisch unbedenklich und idealerweise schluckbar sind (Tees, Säfte, Pastillen)
  2. Die physiologischen Mundflora nur wenig beeinträchtigen bzw. schnelle Regeneration ermöglichen
  3. Entzündungen hemmen,
  4. Die Schleimhaut-Barriere stärken / Blutstillung (Zahnfleischbluten)
  5. Zusätzliche günstige Wirkungen von stark gerbstoff-haltigen Pflanzen-Extrakten, Tees oder Säften (Grüntee & Schwarztee, Cistus incanus Extrakte

und Tee, Salbei-Tee, Aroniabeeren-Saft, Granatapfel-Saft): Blockierung des ACE-2-Rezeptors! Blutstillende- bzw. kapillar-abdichtende Wirkung, anti-entzündliche Wirkung. (Gingivitis, Parodontitis)

6. Auch genesene und vollständig geimpfte Personen sollten vorbeugend mit pflanzlichen, gerbstoffhaltigen Zubereitungen Mundspülungen mit Gurgeln durchführen, wenn die Gefahr besteht, sich oder andere zu infizieren.

**Daher sind Pflanzliche Mittel auf Gerbstoff\*-Basis bestens geeignet.**

\* Nicht alle pflanzlichen Gerbstoffe haben eine gute denaturierende Wirkung auf die Spike-Proteine von SARS-CoV-2 und den ACE-2-Rezeptor. So wirken z.B. bei Grüntee: EGCG sehr gut und Catechin nicht. Granatapfel: Beste Wirkung haben die Ellagsäure-Derivate, die anderen Gerbstoffe weniger.

Für SARS-CoV-2 & Influenza:

Nachweislich: Grüntee & Schwarztee, Cistus incanus Extrakte und Tee, Salbei-Tee, Aroniabeeren-Saft, Granatapfel-Saft.

Sehr wahrscheinlich ebenfalls: Tee aus: Thymiankraut, andere stark gerbstoffhaltige Tees.

Nicht vergessen: Es gibt neben SARS-CoV-2 auch noch die vielen anderen Grippe & Erkältungsviren.

**Essentielle Nahrungsbestandteile, müssen in ausreichender Menge gegessen oder anderweitig zugeführt werden und können durch nichts anderes ersetzt werden.**

**Vitamin C:** Wünschenswerte Blutspiegel<sup>22,23</sup>:

Normalwert im Serum: 11–113µmol/l.

Gute Versorgung: > 60µmol/l,

Optimale Immunfunktion: > 70µmol/l

Endothelschutz: > 80µmol/l

Tages-Zufuhrmenge (nach Lit. V1) über den Tag verteilt insgesamt: 5–30mg/kg/Tag.

Bei 15 mg/Tag sind das: 10 kg: 0,15g      70 kg: 1.05g      100kg: 1,5g

Bei starker körperlicher und psychischer Belastung, Schwangerschaft & Stillzeit deutlich mehr: Tagesdosen bis zu 3g (-10g) werden dann empfohlen für den Erwachsenen

Die Maus erhöht ihre endogene Ascorbinsäure-Produktion bei Infektion mit Influenza um den Faktor 10-20 innerhalb eines Tages.

**Eine zu niedrige (suboptimale) Nährstoff-Versorgung mit den Vitaminen C, aber auch A, D, Folsäure, B12, u.a. schwächt das Immunsystem!**

**Vitamin D<sup>23,24</sup>:**

**Als generelle Empfehlung für optimale Blutspiegel von Vitamin D** werden heute empfohlen: **40-60 ng/mL** entspr. 100-150 nmol/L. (andere Empfehlungen gehen bis zu 100 ng/ml).

Erreichbar durch **tägliche Supplementierung:**

**100 bis 250 (µg) = 4000 bis 10.000 I.E.**

In Kombination **mit etwa 200 µg/ml Vitamin K2** als völlig sicher erwiesen (bis 150 ng/ml).

Anm.: Die immer noch von der DGE empfohlenen mind. Blutspiegelwerte von 20 ng/ml sind seit langem überholt und beruhen lediglich auf der Vermeidung von Rachitis und Osteomalazie!

**Das COVID-19-Mortalitätsrisiko korreliert umgekehrt mit dem Vitamin-D3-Status und eine Mortalitätsrate nahe Null könnte theoretisch bei 50 ng/ml 25(OH)D3 erreicht werden: Ergebnisse einer systematischen Überprüfung und Meta-Analyse (Lit.: 24) Oktober 2021**

Ausgewertet wurden: 1 Bevölkerungsstudie und 7 klinische Studien, die den D3-Blutspiegel vor der Infektion oder am Tag der Krankenhausaufnahme berichteten wurden.

**Sehr gute Literatur-Quelle:** <https://vdmeta.com/> bisher > 180 Studien & real-time-Meta-Analyse

**Synergie: Vitamine C, D, Se, Zn**

**Selen**<sup>26,27,28</sup>

Alle COVID-19-Patienten, die schließlich starben, wiesen bereits bei der Aufnahme ins Krankenhaus einen Se-Mangel auf.

Zn-Mangel bes. relevant bei Diabetes-Patienten. Sterblichkeit 50%.

Die meisten Verstorbenen hatten kombinierten Se-Zn-Mangel.

Kein einziger Patient mit einem ausreichenden Se-Status erlag in der Gruppe der älteren Patienten über 65 Jahren COVID-19.

**Zink**<sup>26</sup>

Ein unzureichender Se und/oder Zn-Status bei Krankenhausaufnahme war mit einer höheren Sterblichkeitsrate und einem schwereren Krankheitsverlauf in der gesamten Studiengruppe, insbesondere in der älteren Bevölkerung assoziiert.

**Lit. 19: Zink und die Vitamine C und D spielen eine Schlüsselrolle** bei der Aufrechterhaltung der Integrität und Funktion des Immunsystems, indem sie synergistische Wirkungen in den für die Immunantwort entscheidenden Schritten haben.

Sie spielen außerdem eine Rolle bei der Erhaltung der physiologischen Gewebebarrieren Haut und Schleimhaut.

Ein Mangel an einem der Elemente beeinträchtigt die Immunreaktion.

**Zusammenfassung 1**

**Die Entscheidung über den Krankheitsverlauf findet bereits auf der Schleimhaut statt, weil:**

1. Infektion vermieden werden können (Viren werden inaktiviert durch Mundspülung/Gurgeln)
2. Intakte Schleimhaut-Barriere verhindert Eindringen von Viren in die Blutbahn
3. Immunsystem inaktiviert Viren bereits auf der Schleimhaut (und notfalls danach auch systemisch, falls 1. und 2. nicht funktioniert haben)

**Zusammenfassung 2**

**Schwere Krankheitsverläufe vermeiden:**

**Akut und Mittelfristig:**

1. **Ansteckung vermeiden** (Antiseptische Mundspülungen/Gurgeln)
2. **Mundhygiene** (Parodontitis/Zahnfleischbluten vermeiden/bekämpfen/verhindern)
3. **Immunsystem nicht schwächen** durch beispielsweise:
  1. Mangelernährung (Mangel an: Vitamin **D**, **C**, A, Folsäure, Selen, Magnesium, Zink)
  2. Negative psychische Zustände (Angst, Stress)
  3. Schlafmangel

**Langfristig:**

4. **Gesunde Ernährung** (weitgehend pflanzen-basiert, abwechslungsreich)
5. **Günstiges Mikrobiom** (durch gesunde Ernährung)



**Abb.15- Gurgelpraxis-1920 New York**

**Literatur:**

- 1 Studie-Vortrag: Bruno Frank, Carina Conzelmann, Tatjana Weil, Rüdiger Groß, Peggy Jungke, Maren Eggers, Janis A. Müller, Jan Münch, Uwe Kessler: **Studie: Grüntee & Säfte gegen SARS-CoV-2, Grippe-Virus u.a. Viren in-vitro** Poster: 50. Jahrestagung Ges. f. Phytotherapie Bonn 24.6.2021
- 2 Studie-Preprint: Bruno Frank, Carina Conzelmann, Tatjana Weil, Rüdiger Groß, Peggy Jungke, Maren Eggers, Janis A. Müller, Jan Münch, Uwe Kessler: **Antiviral activity of plant juices and green tea against SARS-CoV-2 and influenzavirus in vitro**  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.360545v2>

- 3 Studie-Finalprint: Eggers, M., Jungke, P., Wolking, V., Bauer, R., Kessler, U., & Frank, B. (2022). **Antiviral activity of plant juices and green tea against SARS-CoV-2 and influenza virus.** *Phytotherapy Research*, 1– 7. <https://doi.org/10.1002/ptr.7431>
- 4 Nurul Azmawati Mohamed et.al.: **Early Viral Clearance among Covid-19 Patients When Gargling with Povidone-Iodine and Essential Oils – A Clinical Trial.** medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.09.07.20180448>
- 5 Giovanni Belcaro\*, Ezio Bombardelli, Umberto Cornelli, Maria Rosaria Cesarone, Roberto Cotellese, Mark Dugall, Marcello Corsi, Beatrice Feragalli and Lars Rosenkvist: **Virucidals Control the Presence of Covid in Mouth/Saliva.** *Med Clin Res*, 2020 Volume 5 | Issue 5 | 76; ISSN: 2577-8005; <https://medclinres.org/pdfs/2020/virucidals-control-the-presence-of-covid-in-mouth-saliva-mcr-20.pdf>
- 6 Da Silva Santos, P.S., da Fonseca Orcina, B., Machado, R.R.G. et al. **Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: randomised trial.** *Sci Rep* **11**, 19937 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99013-5>
- 7 Baghizadeh Fini M.: **Oral saliva and COVID-19.** *Oral Oncol.* 2020 Sep;108 doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821. [Epub 2020 May 27] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8 Huang, Ni; Pérez, Paola; Kato, Takafumi; Mikami, Yu; et.a.; **SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva.** NIH COVID-19 Autopsy Consortium; HCA Oral and Craniofacial Biological Network; PMID: 33767405, *Nature Medicine* DOI: [10.1038/s41591-021-01296-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8)
- 9 Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, Yamamoto Y, Sugimoto M, Yakeishi M, Tsukinoki K.: **Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity.** *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 20;21(17):6000. doi:10.3390/ijms21176000. PMID: 32825469; PMCID: PMC7503451.
- 10 Savelle, Emily S. et.al.: **Quantitative SARS-CoV-2 Viral-Load Curves in Paired Saliva Samples and Nasal Swabs Inform Appropriate Respiratory Sampling Site and Analytical Test Sensitivity Required for Earliest Viral Detection.** *J. Clin. Microbiology*, 60(2), e01785-21; DOI: 10.1128/jcm.01785-21
- 11 Eriko Ohgitani, Masaharu ShinYa, Masaki Ichitani, Makoto Kobayashi, Takanobu Takihara, Masaya Kawamoto, Hitoshi Kinugasa, Osam Mazda: **Significant inactivation of SARS-CoV-2 by a green tea catechin, a catechin-derivative and galloylated theaflavins in vitro.** <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.412098>

- 12 Jang, Minsu; Park, Rackhyun; Park, Yea-In; Cha, Yeo-Eun; Yamamoto, Ayane; Lee, Jin I.; Park, Junsoo; **EGCG, a green tea polyphenol, inhibits human coronavirus replication in vitro**

Biochemical and Biophysical Research Communications; 2021

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X21001935>

- 13 Park, Junsoo; Park, Rackhyun; Jang, Minsu; Park, Yea-In (2021): **Therapeutic Potential of EGCG, a Green Tea Polyphenol, for Treatment of Coronavirus Diseases.** (Life, 11). DOI: 10.3390/life11030197

- 14 Liu, Jinbiao; Bodnar, Brittany H.; Meng, Fengzhen; Khan, Adil; Wang, Xu; Luo, Guangxiang et al. (2021): **Epigallocatechin Gallate from Green Tea Effectively Blocks Infection of SARS-CoV-2 and New Variants by Inhibiting Spike Binding to ACE2 Receptor.** In: bioRxiv, 2021.03.17.435637. DOI: 10.1101/2021.03.17.435637.

- 15 Susmit Mhatre, Tishya Srivastava, Shivraj Naik, Vandana Patravale: **Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: A review** <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153286>

- 16 Lloyd-Jones G, Molayem S, Pontes CC, Chapple I. (2021): **Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route Of SARS-CoV-2 Infection Importance of Oral Healthcare Measures. The COVID-19 Pathway: A Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importance of Oral Healthcare Measures.**

J Oral Med and Dent Res. 2(1):1-25. Published: April 20, 2021

<https://www.genesispub.org/j-oral-med-and-dent-res/the-covid-19-pathway-a-proposed-oral-vascular-pulmonary-route-of-sars-cov-2-infection-and-the-importance-of-oral-healthcare-measures>

Video dazu: <http://thecovidpathway.com/>

- 17 A.R. Jordan, **Die Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) prophylaxe impuls 22.** Jahrgang, 72-75, 2018

- 18 Marouf et al. 2021 **Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study.**

J Clin Periodontol (Journal of Clinical Periodontology) DOI:

10.1111/jcpe.13435 <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>

- 19 Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS and Pereira CPM (2020): **Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity.**

Front. Nutr. 7:606398. doi: 10.3389/fnut.2020.606398 Front. Nutr., 07 December 2020 <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606398> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.606398/full>

**20** Capelle Christophe M. et.al. (2021-09): **Deep immune profiling reveals early-stage and highly coordinated immune responses in mild COVID-19 patients.**

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.31.21262713>; this version posted September 2, 2021.

**21** Chauss, D., Freiwald, T., McGregor, R. et al.: **Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells.**

Nat Immunol (2021). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01080-3>

**22** Wehrmann, Madeleine **Vitamin C zum Schutz vor SARS-CoV-2 und zur Behandlung von COVID-19**

Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Schweiz

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481539/>

<https://doi.org/10.1007/s41975-020-00155-y>

**23** Gombart, Adrian F.; Pierre, Adeline; Maggini, Silvia : **A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection**

Nutrients 2020, 12, 236; doi:10.3390/nu12010236

**24** Borsche, Lorenz; Glauner, Bernd; Mendel, Julian von:

**COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis**

Nutrients 2021, 13,3596. <https://doi.org/10.3390/nu13103596>

**26** Du Laing, G.; et al.: **Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission.** Nutrients 2021, 13, 3304. <https://doi.org/10.3390/nu13103304>

**27** Skalny et al. 2020: **Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review)** International journal of molecular medicine. DOI:10.3892/ijmm.2020.4575

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319538>

**28** Domingo JL, Marquès M.: **The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review.**

Food Chem Toxicol. 2021 Jun;152:112161. doi: 10.1016/j.fct.2021.112161. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33794307; PMCID: PMC8006493. Received 17 March 2021; Accepted 25 March 2021

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112161>

**Sehr interessanter Link zu Studien und Meta-Analysen:**

<https://vdmata.com/>