

# Der Ansatz der funktionellen Medizin bei COVID-19: Ernährungs- und Lebensstilpraktiken zur Stärkung der Wirtsabwehr

Minich DM, Hanaway PJ

IMCJ, Integrative Medicine, Vol. 19, No. S1 , 2020

## 1. Ernährung

**Allgemeine Empfehlungen:** Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass pflanzliche Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an Phytonährstoffen, wasser- und fettlöslichen Vitaminen und anderen Antioxidantien sowie Ballaststoffen dazu beitragen können, eine überaktive Immunreaktion herunterzuregulieren.

### Spezifische Empfehlungen für Patienten:

1. Essen Sie viel Obst und Gemüse. Streben Sie 9-13 Portionen pro Tag an, um eine breite Palette von Phytonährstoffen zu erhalten, die das Darmmikrobiom verbessern.
2. Nehmen Sie Ballaststoffe zu sich, mindestens 28-35 Gramm täglich, vorzugsweise aus Vollwertkost.
3. Essen Sie fermentiertes Gemüse oder andere probiotikahaltige Lebensmittel, um die Gesundheit des Epithels und die Barrierefunktion des Darms zu erhalten.
4. Reduzieren oder vermeiden Sie Immuntäter wie zugesetzten Zucker und Salz, stark glykämische Lebensmittel (einschließlich verarbeiteter Kohlenhydrate) und übermäßige gesättigte Fette.

Lebensmittel und Ernährung sind ein wichtiger täglicher Input für Gesundheit und Wohlbefinden. Es gibt drei Mechanismen, die möglicherweise an der Fähigkeit von Nahrungsmitteln beteiligt sind, Virusinfektionen und deren Schweregrad zu reduzieren:

1. Ausgleich von Entzündungswegen.
2. Verringerung des oxidativen Stresses und Erhöhung des Antioxidantienspiegels.
3. Harmonisierung des Darmmikrobioms.

### Entzündungswege ausbalancieren

Entzündungen und Immunreaktionen treten bei einer Virusinfektion oft gemeinsam auf. Während Entzündungen in der Anfangsphase einer Immunreaktion auf eine Infektion erforderlich sind, kann eine anhaltende Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z. B. Interleukine, Prostaglandine, Tumornekrose-Faktor-alpha [TNF-alpha]) systemweite Störungen verursachen. Chronische Entzündungen auf niedrigem Niveau und die Aktivierung der angeborenen Immunreaktion werden als Mechanismen für ein erhöhtes Risiko für lebensstilbedingte Krankheiten wie Typ-2-Diabetes angesehen.<sup>1</sup> Um die Entzündungslast zu senken, empfehlen Ärzte daher, auf eine westliche Ernährung<sup>2</sup> zu verzichten und auf ein ausgewogenes Ernährungsmuster umzustellen, das der gut untersuchten mediterranen Ernährung ähnelt.<sup>3,4,5</sup>

Darüber hinaus legen Daten aus der Nurses' Health Study nahe, dass ein entzündliches Ernährungsmuster als eines identifiziert wurde, das einen hohen Anteil an zuckergesüßten Erfrischungsgetränken, raffiniertem Getreide, Diät-Erfrischungsgetränken und verarbeitetem Fleisch, aber einen geringen Anteil an Wein, Kaffee, Kreuzblütlergemüse und gelbem Gemüse aufweist. <sup>1</sup> Daher wäre es hilfreich, Lebensmittel zu reduzieren oder wegzulassen, die sich negativ auf die Entzündungskaskade auswirken, z. B. solche, die zugesetzten Zucker<sup>6</sup>, Salz<sup>4</sup> oder Transfette<sup>7</sup> enthalten, sowie solche, die einen hohen glykämischen Index<sup>8</sup> oder übermäßige Mengen an gesättigten Fetten<sup>8</sup> aufweisen, um die allgemeine Entzündungslast zu verringern. Eine systematische

Übersichtsarbeit hat gezeigt, dass eine einzige fettreiche verarbeitete Mahlzeit (z. B. eine Mahlzeit, die aus Weißbrot, Butter, Käse und einem Milchshake besteht) innerhalb von sechs Stunden nach dem Verzehr zu einem Anstieg des Entzündungszytokins Interleukin-6 (IL-6) um etwa 100 % im Vergleich zum Ausgangswert führt.<sup>9</sup> Da auch viele Pestizide bekanntermaßen die Immunfunktion beeinträchtigen, könnte ein erhöhter Verzehr von ökologisch erzeugten Produkten die Entzündungslast senken und die Immunfunktion verbessern.<sup>10</sup>

Im Rahmen der Aufrechterhaltung des Entzündungsgleichgewichts muss das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren bewertet werden. Ein niedriges Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren kann die Produktion von Prostaglandinen von den Verbindungen der Serie 2 (entzündungsfördernd) zu denen der Serie 3 (entzündungshemmend) verschieben.<sup>11</sup> Simopoulos<sup>11</sup> empfiehlt ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von 1:1 bis 2:1, was der traditionellen Ernährung entspricht. Ein weiterer Ernährungsfaktor, der nachweislich eine entzündliche Wirkung hat, insbesondere bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen, ist die Aufnahme von Salz (Natriumchlorid),<sup>4</sup> da es pathogene T-Helferzellen 17 (Th17) induzieren kann.<sup>12</sup>

In Verbindung mit dem Verzicht auf entzündungsfördernde Lebensmittel kann es von Vorteil sein, vermehrt Lebensmittel mit bekannter entzündungshemmender Wirkung zu sich zu nehmen. Dazu gehören pflanzliche Lebensmittel wie Obst, Gemüse und Hülsenfrüchte<sup>13</sup>, die Phytonährstoffe mit nachgewiesener entzündungshemmender Wirkung wie Polyphenole<sup>14</sup> und Flavonoide enthalten.<sup>15</sup> In einer Studie mit gesunden europäischen Jugendlichen war das Verhältnis von entzündungsfördernden zu entzündungshemmenden Lebensmitteln umgekehrt mit der Aufnahme von Polyphenolen verbunden.<sup>16</sup> Selbst die Zugabe von pflanzlichen, entzündungshemmenden Lebensmitteln zu einer entzündlichen Mahlzeit kann die Auswirkungen ausgleichen. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass eine hohe Aufnahme von Fett und Kohlenhydraten Marker der angeborenen Immunität, insbesondere der Toll-like-Rezeptor (TLR)-Familie, stimuliert.<sup>4</sup> Es wurde jedoch gezeigt, dass die Zugabe von Orangensaft zu einer fett- und kohlenhydratreichen Mahlzeit die typische Freisetzung von Endotoxin abschwächt, was möglicherweise auf den Flavonoidgehalt des Saftes zurückzuführen ist.<sup>17</sup>

### **Verringerung des oxidativen Stresses und Erhöhung des Antioxidantienspiegels**

Einer der ersten Aspekte einer Virusinfektion ist ein so genannter "Zytokinsturm" oder ein Übermaß an oxidativem Stress, der schädliche freie Radikale wie reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS) erzeugen kann. Um den oxidativen Stress zu verringern, ist es wichtig, einen zweigleisigen Ansatz zu verfolgen:

- Reduzierung der aus der Nahrung stammenden oxidativen Verbindungen.
- Stärkung der körpereigenen Reserven an Antioxidantien.

Zunächst ist es wichtig, die Lebensmittelzubereitung anzupassen. Beim Grillen, Braten und Grillen im Gegensatz zum Kochen und Dämpfen können oxidative Verbindungen entstehen, die als fortgeschrittene Glykationsendprodukte (AGEs) bezeichnet werden. Diese aus der Nahrung stammenden oxidativen Verbindungen können eine Entzündungsreaktion der angeborenen Immunzellen des Menschen hervorrufen.<sup>18</sup> Daher kann das Garen von Lebensmitteln bei niedrigeren Temperaturen und die Verwendung von feuchten Zubereitungsmethoden anstelle von trockener, heißer Hitze hilfreich sein, um ihre Bildung zu verringern. In einem Crossover-Interventionsversuch mit 62 gesunden Probanden zeigte sich, dass eine gedämpfte Diät im Vergleich zu einer Diät, die dieselben mit großer Hitze behandelten Lebensmittel enthielt, eine geringere Insulinempfindlichkeit, niedrigere Omega-3-Werte und niedrigere Werte der Vitamine C und E bewirkte.<sup>19</sup>

Zweitens kann die Aufnahme von antioxidantienreichen, nährstoffreichen Lebensmitteln in die tägliche Ernährung, z. B. aus Pflanzen, eine 20,21 Antioxidantien können Vitamine oder Phytonährstoffe sein, die von Natur aus wasserlöslich (z. B. Vitamin C) oder fettlöslich (z. B.

Carotinoide, Tocopherole, Tocotrienole) sind. Eine Analyse von 1 113 Lebensmittelproben<sup>21</sup> ergab, dass die folgenden Lebensmittelkategorien zu denjenigen mit dem höchsten Gehalt an Antioxidantien gehören (in der Reihenfolge ihres Gehalts):

- Gewürze/Kräuter
- Nüsse/Saaten
- Schokolade
- Gemüse

Umgekehrt waren die Lebensmittelkategorien mit den niedrigsten Antioxidantien Fette/Öle, Fleisch, Geflügel, Fisch/Meeresfrüchte und Eier.<sup>21</sup> Von den spezifischen Lebensmitteln mit dem höchsten Gehalt an Antioxidantien (>10 mmol Antioxidantien/100 g) waren die meisten Gewürze: gemahlene Nelken, getrockneter Oregano, gemahlener Ingwer, gemahlener Zimt, Kurkumapulver, Walnüsse, getrockneter Basilikum und gemahlene Senfkörner.<sup>21</sup> Rotwein und aufgebühter Kaffee waren ebenfalls unter den Top 50.<sup>21</sup>

### **Harmonisierung des Darmmikrobioms**

Da der Magen-Darm-Trakt einen Großteil der Aktivitäten des Immunsystems beherbergt, ist es wichtig, ihn mit den notwendigen Nährstoffen für ein gesundes Darmmikrobiom zu versorgen.<sup>4</sup> Ballaststoffe aus vollwertigen, pflanzlichen Lebensmitteln können von Bakterien zur Energiegewinnung fermentiert werden, was zur Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) führt, die pleiotrope Wirkungen haben, einschließlich der positiven Beeinflussung der epithelialen Barrierefunktion und der Verringerung der pathogenen Zytotoxizität von Verbindungen, die von schädlichen Bakterien produziert werden.<sup>22</sup> Butyrat ist eine dieser SCFAs mit immunmodulierenden Aktivitäten, einschließlich der Verbesserung der Barrierefunktion des Darms und der angeborenen Immunität.<sup>23</sup> Eine ballaststoffreiche Ernährung kann die Immunreaktivität direkt modulieren, indem sie den Gehalt an SCFAs erhöht, die die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren in verschiedenen Geweben, einschließlich Immunzellen, aktivieren können.<sup>22</sup> Darüber hinaus haben SCFAs epigenetische Wirkungen, die letztendlich die Funktion der Immunzellen verändern könnten.<sup>22</sup> Die Empfehlungen für die Aufnahme von Ballaststoffen liegen bei einem Minimum von 14 Gramm pro 1.000 kcal oder bei etwa 25-35 Gramm täglich für die meisten Menschen.<sup>24</sup>

Fermentierte Lebensmittel wie Joghurt, Kefir, Kimchi, Miso und Sauerkraut können Mikroorganismen und sekundäre Stoffwechselprodukte wie Alkylcatechine<sup>25</sup> enthalten, die die Immunreaktion unterstützen und sogar die Häufigkeit und Dauer von Atemwegsinfektionen verringern können.<sup>26</sup> Milchsäure, ein Nebenprodukt der Fermentation, reduziert nachweislich das Wachstum von Krankheitserregern in der Mundhöhle, im Oropharynx und in der Speiseröhre.<sup>27</sup> Darüber hinaus können bestimmte Stämme von Mikroorganismen bestimmte Viren<sup>28</sup> beeinflussen und für gezielte Maßnahmen im Zusammenhang mit der Immunfunktion wichtig sein. So führte beispielsweise ein Kefir, der sechs Milchsäurebakterienstämme enthielt, zu einer erhöhten Aktivität der natürlichen Killerzellen und Interferon-Gamma-Sekretion als Reaktion auf Tumorzellen.<sup>29</sup> Generell haben probiotische Mikroorganismen der Spezies *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* durch ihre Wechselwirkungen mit Makrophagen, Enterozyten und dendritischen Zellen sowie Th1-, Th2- und regulatorischen T-Zellen (Treg) nachweislich zahlreiche positive Auswirkungen auf die Immunität.<sup>30</sup>

### **Pflanzliche Stoffe und Immunität**

#### ***Polyphenole***

Wie bereits erwähnt, ziehen sich die entzündungshemmenden, antioxidativen und den Darm ausgleichenden Wirkungen von pflanzlichen Lebensmitteln wie ein roter Faden durch die Mechanismen der Immunität. Pflanzliche Lebensmittel enthalten Tausende von Phytonährstoffen, die in Phytonährstofffamilien eingeteilt wurden. Eine der Gruppen von Pflanzenstoffen, die sich als hilfreich für die Immunität erwiesen haben, sind die Polyphenole, eine Kategorie, die aus mehr als

8.000 verschiedenen Verbindungen wie Flavonoiden (z. B. Isoflavonen und Anthocyanen) und Nicht-Flavonoiden (z. B. Phenolsäuren und Stilbenen) besteht.<sup>31</sup> Diese phenolischen Verbindungen sind in pflanzlichen Lebensmitteln wie Obst, Gemüse, Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten und Vollkornprodukten allgegenwärtig. Auf physiologischer Ebene können sie als Nahrung für das Darmmikrobiom dienen, was zur metabolischen Produktion günstiger Metaboliten zur Stärkung des Immunsystems führt. Auf molekularer Ebene wird angenommen, dass sie die Immunfunktion über mehrere Mechanismen regulieren, einschließlich der positiven Veränderung proinflammatorischer Signalwege, an denen der Nuklearfaktor Kappa Beta (NF- $\kappa$ B), die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und Arachidonsäure beteiligt sind, sowie der Unterdrückung von TLR.<sup>31</sup> In Verbindung mit ihren entzündungshemmenden Eigenschaften können sie oxidative Enzyme hemmen, die für die Bildung freier Radikale verantwortlich sind, wie z. B. die Xanthinoxidase und die NADPH-Oxidase, und gleichzeitig die körpereigene Produktion hilfreicher antioxidativer Enzyme wie der Superoxiddismutase stimulieren.<sup>31</sup> Beispiele für Polyphenole aus Lebensmitteln mit immunregulierender Wirkung sind Quercetin (z. B. Äpfel und Zwiebeln), Resveratrol (z. B. Trauben), Epigallocatechin-3-Gallat (grüner Tee) und Curcumin (Kurkuma).<sup>31</sup>

### **Pflanzliche Ernährungsvielfalt**

Entscheidend für die Immunität ist nicht nur die Aufnahme von pflanzlichen Lebensmitteln in die Ernährung, sondern auch eine vielfältige Mischung von Pflanzenstoffen für das Darmmikrobiom. Je vielfältiger die Ernährung, desto vielfältiger das Mikrobiom und desto anpassungsfähiger wird es gegenüber Störungen sein", so Heiman und Greenway<sup>32</sup>. Die Mikroflora des Darms kann durch Ernährungskomponenten modifiziert werden und letztlich die Marker für die metabolische Gesundheit, die mit Entzündungen zusammenhängen, erheblich beeinflussen.<sup>33</sup> In einer klinischen Studie mit dänischen Erwachsenen wurde zum Beispiel festgestellt, dass die Dysfunktion, einschließlich Adipositas und Fähigkeit zur Gewichtszunahme, Insulinresistenz und Dyslipidämie.<sup>33</sup> Eine andere klinische Studie mit übergewichtigen und fettleibigen Personen wies darauf hin, dass eine geringere mikrobielle Gendiversität (40 % weniger) mit einer erhöhten metabolischen Dysfunktion und Entzündung verbunden war.<sup>34</sup> Die Forscher schlugen vor, dass eine Ernährungsintervention zur Verbesserung des mikrobiellen Genreichtums hilfreich sein könnte.<sup>34</sup>

Leider ist die Zahl der Pflanzenarten, denen wir ausgesetzt sind, im Laufe der Zeit von mehreren Tausend auf nur noch einige Hundert gesunken, so dass die meisten Lebensmittel auf der Welt aus weniger als zwanzig Pflanzen- und Tierarten zusammen stammen.<sup>32</sup> Wie bei Lebensmittelunverträglichkeiten und/oder -allergien üblich, kann es wichtig sein, alle drei bis vier Tage pflanzliche Lebensmittel in die Ernährung aufzunehmen, um die Widerstandsfähigkeit des Immunsystems zu verbessern. Eine größere Vielfalt in der Ernährung kann auch einen besseren Nährstoffstatus<sup>35,36</sup> und eine geringere Rate an allergischen Erkrankungen gewährleisten, wie bei Kindern nachgewiesen wurde.<sup>37,38</sup> Darüber hinaus mögen manche behaupten, dass die tägliche Portion Obst und Gemüse ausreicht; eine Studie<sup>39</sup> mit gesunden Frauen legt jedoch nahe, dass die Vielfalt ein wichtiger Faktor ist. Die Frauen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die jeweils 8 bis 10 Portionen Obst und Gemüse konsumierten, jedoch mit unterschiedlicher pflanzlicher Vielfalt, wobei eine Gruppe fünf pflanzliche Familien und die andere Gruppe eine Auswahl aus achtzehn pflanzlichen Familien zu sich nahm. Während beide Diäten zur Verringerung der Lipidperoxidation beitrugen, führte die Diät mit der größeren Vielfalt zu einer signifikanten Verringerung der DNA-Oxidation.<sup>39</sup> Als allgemeine Richtlinie wurde vorgeschlagen, die Patienten zu ermutigen, 50 einzigartige pflanzliche Lebensmittel pro Woche zu sich zu nehmen.<sup>40</sup> pflanzlichen Lebensmitteln pro Woche anzustreben.<sup>40</sup>

## **2. Stressabbau/-bewältigung**

Allgemeine Empfehlungen: Sowohl akuter als auch chronischer Stress kann zu einer dysregulierten, unterdrückten Immunfunktion führen. Unter diesen Bedingungen ist die Anfälligkeit für Krankheiten

größer. Die Überwachung des Stressniveaus mit Hilfe von Biofeedback-Markern wie der Herzfrequenzvariabilität (HRV) kann dabei helfen, den richtigen Zeitpunkt für die Umsetzung von Stressbewältigungsstrategien zu finden und ihre Wirksamkeit zu bewerten. Die regelmäßige Anwendung stressmodifizierender Techniken unter Verwendung der HRV und anderer Modalitäten kann zu einer größeren Belastbarkeit führen, wenn man mit Stressoren konfrontiert wird.

Im Jahr 1936 definierte Hans Selye Stress als unspezifische Reaktion auf Veränderungen. Ein gewisses Maß an Stress kann für das normale Funktionieren gesund und sogar förderlich für die Immunität sein (als "Hormesis" bezeichnet),<sup>41</sup> während chronischer, schwacher Stress ohne Lösung oder Bewältigungsverhalten die Immunfunktion unterdrücken kann.<sup>42</sup> Daher ist der Bereich der die ein weniger vielfältiges Darmmikrobiom aufwies, auch einen entzündlichen Phänotyp und eine höhere metabolische I. <https://info.ifm.org/covid-19#patientEducation>

Die Psychoneuroimmunologie wurde vor Jahrzehnten ins Leben gerufen, um die Auswirkungen von psychischem Stress auf die Gesundheit zu erkennen, vor allem durch den Mechanismus der erhöhten Entzündung.<sup>43</sup>

Es ist inzwischen erwiesen, dass diese Stresszustände nicht nur die Wundheilung erheblich beeinträchtigen, sondern auch entzündliche Immunitätszustände wie Autoimmunerkrankungen, Asthma und Allergien verschlimmern können.<sup>44</sup> Sie werden auch mit der Morbidität und Mortalität bei Krankheiten in Verbindung gebracht, die mit einer Dysregulation des Immunsystems einhergehen, darunter Krebs, HIV und entzündliche Darmerkrankungen.<sup>45</sup> Insbesondere wird chronischer Stress mit einem erhöhten Risiko für Virusinfektionen wie Erkältungen in Verbindung gebracht.<sup>46</sup> Darüber hinaus wirkt sich Stress sowohl auf die Anfälligkeit für Atemwegserkrankungen als auch auf deren Schweregrad aus.<sup>47</sup>

Es gibt mehrere vorgeschlagene Mechanismen, durch die sich Stress auf die Immunfunktion auswirkt. Im Allgemeinen wurde in früheren wissenschaftlichen Diskussionen davon ausgegangen, dass Stress immunsuppressiv wirkt.<sup>45</sup> Neuere Überlegungen gehen davon aus, dass Stress eine Dysregulation des Immunsystems oder eine "unangemessene" Reaktion verursacht, z. B. eine Verschiebung des Th1/Th2-Zytokin-Gleichgewichts zugunsten der Th2-Seite, was zu einer verminderten Infektionsabwehr und einer Zunahme von Überempfindlichkeitskrankheiten führt.<sup>45</sup> So kann beispielsweise selbst ein kurzer psychischer Stresszustand bei gesunden Erwachsenen zu einer erheblichen Verringerung der Treg-Zellen führen, was eine geringere Selbsttoleranz und eine größere Neigung zu Autoimmunerkrankungen zur Folge hat.<sup>48</sup>

Der Prozess des Stresses ist ein zweifacher. Zunächst stimuliert das sympathische Nervensystem die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Diese Verbindungen aktivieren die Entzündung durch die Produktion von Transkriptionsfaktoren, die an Gene binden und die Synthese von Entzündungszytokinen erhöhen. Zweitens produziert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) Glukokortikoide wie Cortisol. Die langfristige Sekretion dieser Verbindungen kann zu einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine (die zu Beginn einer Infektion benötigt werden), der Matrix-Metalloproteinase-Aktivität, der bakteriellen Peptidaktivierung, der Hypoxie<sup>49</sup> und schließlich zu einem höheren Risiko für Infektionen, entzündungsbedingte Krankheiten, beschleunigte Alterung und sogar frühzeitige Sterblichkeit führen.<sup>50</sup>

Aufgrund des chronisch erhöhten Grundniveaus von Stress, das die meisten Menschen haben und nicht erkennen, weil sie sich im Laufe der Zeit an ein höheres Niveau gewöhnt haben (Allostase), ist es hilfreich, über Bewertungen zu verfügen, die das Stressniveau messen. Einfache Stift- und Papiertests sind über das IFM Toolkit oder das American Institute of Stress erhältlich.<sup>51</sup> Es gibt auch Biofeedback- und Messgeräte wie Technologien zur Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und sogar kontinuierliche HRV-Monitore, die einen Hinweis auf das allgemeine Gleichgewicht des autonomen Nervensystems geben. Die HRV ist ein bekannter Marker für eine Vielzahl von Gesundheitszuständen, einschließlich des Verlusts der vagalen Aktivierung und der erhöhten

Freisetzung von Entzündungsmarkern.<sup>52</sup> In einer Studie mit 30 gesunden Frauen, die einem akuten psychosozialen Stressor ausgesetzt waren, wurde eine Verringerung der HRV-Messungen während des Stressors mit erhöhten TNF-alpha- und IL-6-Werten nur eine Stunde nach dem Stressor in Verbindung gebracht.<sup>53</sup> Daher kann die HRV die Möglichkeit bieten, die Resilienz einer Person zu überwachen, d. h. ihre Fähigkeit, durch die Produktion von Entzündungsmarkern effektiv auf einen Stressor zu reagieren.

Die Unfähigkeit, emotionale Zustände und eine labile Stimmung zu regulieren, wurde mit einer Unterdrückung des Immunsystems und der Ausscheidung von Viren in Verbindung gebracht,<sup>54,55</sup> und es hat sich gezeigt, dass Stressabbau und/oder Stressbewältigung die Infektion und den Schweregrad der Infektion verringern. Eine systematische Überprüfung von Körper-Geist-Praktiken ergab, dass verschiedene Praktiken wie Yoga, Meditation, Achtsamkeit, Tai Chi, Qigong, Entspannungsreaktion und Atemregulation zu günstigen Genexpressionsmustern führen, die der Immunregulation zugute kommen.<sup>50</sup> Auf molekularer Ebene regulieren diese Praktiken NF-kB herunter und beeinflussen positiv eine Reihe von molekularen Faktoren, die als konservierte transkriptionelle Reaktion auf Widrigkeiten (CTRA) bezeichnet werden und von denen bekannt ist, dass sie mit einer geringeren Resistenz gegenüber Virusinfektionen durch Herpes-Simplex-Viren, HIV-1, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus, um nur einige zu nennen, verbunden sind.<sup>50</sup> In einer kleinen Studie mit Langzeit-Qigong-Praktizierenden im Vergleich zu Kontrollpersonen, die nicht praktizierten, wurde gezeigt, dass die Qigong-Praktizierenden 132 herunterregulierte und 118 hochregulierte Gene hatten (von den 12000 Genen, die in den neutrophilen Granulozyten gemessen wurden, die bei der Bekämpfung von Infektionen am wichtigsten sind), was zu einer verbesserten Immunantwort und sogar zu einem verzögerten Zelltod führte.<sup>56</sup> Mehrere Studien haben herausgefunden, dass Gartenarbeit zu einem Gefühl des geistigen und körperlichen Wohlbefindens beitragen kann,<sup>57-60</sup> sowie zur Verbesserung der Stimmung und zum Abbau von Stress.<sup>61</sup> Insgesamt deutet die kollektive Literatur zu diesen körperlich-geistigen und stressreduzierenden Praktiken darauf hin, dass positive Reaktionen bei Wiederholung und konsequenter Ausübung auftreten.<sup>50</sup>

### **3.Schlaf**

Allgemeine Empfehlungen: Aufgrund seiner erholsamen und regulierenden Fähigkeiten hat der Schlaf einen großen Einfluss auf die Immunfunktion und Entzündungssignale. Daher ist eine gute Qualität, ausreichende Quantität (sieben bis acht Stunden) und ein angemessener Tiefschlaf von größter Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Immunsystems sowie für die Erholung von Krankheiten. Es ist ratsam, dass die Patienten eine gute Schlafhygiene praktizieren und gleichmäßige Schlafzeiten einhalten, indem sie Bildschirme ausschalten, für einen kühlen, ruhigen und dunklen Raum sorgen und sich daran erinnern lassen, rechtzeitig zu Bett zu gehen.

Eine der häufigsten Empfehlungen von Experten, wenn es um die Verbesserung der Immunfunktion geht, ist die Sicherstellung einer guten Qualität (z. B. der wahrgenommenen Qualität sowie eines ausreichenden Tiefschlafs mit schnellen Augenbewegungen [REM]) und einer ausreichenden Quantität des Schlafs aufgrund der bidirektionalen Beziehung zwischen Schlaf und Immunität.<sup>62,63</sup> Schlaf ist von Natur aus erholsam und ermöglicht eine interne Neueinstellung oder einen regulierenden Aspekt der Physiologie des Menschen. Vieles deutet darauf hin, dass Schlafstörungen wie Schlaflosigkeit oder mangelnde Schlafqualität oder auch nur eine Nacht mit reduziertem Schlaf mit Störungen des angeborenen Immunsystems verbunden sind

Dies ist auf Störungen der zirkadianen Homöostase von Entzündungszytokinen und der Aktivitäten von Immunzell-Subpopulationen (z. B. CD4+, CD8+ und natürliche Killerzellen [NK]) zurückzuführen.<sup>62,64</sup> Virusinfektionen können mit Symptomen wie Fieber und Schmerzen einhergehen, die den Schlafrhythmus beeinträchtigen können.<sup>63</sup> Auch Medikamente wie Kortikosteroide und Analgetika können sich negativ auf die Fähigkeit zu schlafen auswirken. Bei Menschen mit neurologischen Störungen im Zusammenhang mit dem Hepatitis-C-Virus weist etwa

die Hälfte anormale Schlafrythmen auf.<sup>65</sup> Darüber hinaus kann das Virus selbst physiologische Verschiebungen im Schlaf verursachen. So haben frühere Untersuchungen an Tieren gezeigt, dass die intranasale Exposition gegenüber dem Influenzavirus zu Veränderungen im Verhältnis zwischen Nicht-REM- und REM-Schlaf führt.<sup>66</sup> In einer kleinen klinischen Studie am Menschen mit Personen, denen ein bestimmtes Rhinovirus intranasal injiziert wurde, hatten diejenigen, die Symptome entwickelten, eine um 23 Minuten verkürzte Schlafdauer, einen um 36 Minuten verringerten konsolidierten Schlaf und eine um 5 % verringerte Gesamteffizienz des Schlafs.<sup>67</sup>

Darüber hinaus kann es komplexe Wechselwirkungen zwischen Schlafstörungen und anderen Lebensstilfaktoren, wie z. B. sozialen Kontakten, geben. Irwin und Opp<sup>64</sup> wiesen beispielsweise einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten Schlafeffizienz und einer geringeren IL-6-Produktion nach, die bei Personen mit positiven sozialen Beziehungen besonders ausgeprägt war. Umgekehrt wiesen Frauen mit schlechten sozialen Beziehungen eine größere Schlafeffizienz und sogar höhere IL-6-Werte auf. Interessanterweise gab es sogar in den Gruppen mit schlechtem Schlaf einen ausgleichenden Effekt für gesunde soziale Netzwerke. Mit anderen Worten: Selbst wenn die Schlafeffizienz schlecht war, konnten die IL-6-Werte durch gute Beziehungen reguliert werden. In ähnlicher Weise wiesen diejenigen, die gut schliefen, aber schlechte soziale Beziehungen hatten, niedrigere IL-6-Werte auf.<sup>64</sup>

Insgesamt sind die Ergebnisse zwar uneinheitlich, aber eine Reihe von Studien deutet darauf hin, dass bei kürzerer Schlafdauer (definiert als weniger als fünf bis sechs Stunden pro Nacht) im Vergleich zu sieben bis acht Stunden mehr entzündliche Zytokine auftreten.<sup>63,68,69</sup> Darüber hinaus ist es erwähnenswert, dass die Wahrnehmung der eigenen Schlafqualität wichtig ist, da eine hochregulierte Anzahl weißer Blutkörperchen nachweislich mit der subjektiven Einschätzung der Schlafqualität zusammenhängt.<sup>70</sup> Selbst nach einer Schläfeinschränkung kann es mehr als eine Nacht oder sogar drei Nächte mit längerem Schlaf (z. B. acht bis zehn Stunden) dauern, bis alle mit dem Schlafmangel zusammenhängenden neurologischen Probleme behoben sind.<sup>71-73</sup> In einigen Fällen kann die Aktivität bestimmter Arten von Immunzellen nach Schlafentzug kurzfristig wiederhergestellt werden.<sup>74,75</sup>

#### **4. Bewegung**

Allgemeine Empfehlungen: Mäßige, regelmäßige körperliche Betätigung unterstützt die Funktion des Immunsystems, indem sie die Anzahl der infektionsbekämpfenden weißen Blutkörperchen und Antikörper erhöht, die Durchblutung fördert und Stresshormone abbaut. Ein individuelles Bewegungsprogramm kann auch während des Aufenthalts zu Hause erstellt werden, indem man die Möglichkeiten der häuslichen Umgebung nutzt, einschließlich Apps, Internet und

Technologie, oder indem man die Gelegenheit nutzt, die beruhigende, das Immunsystem unterstützende Wirkung des Aufenthalts in der Natur zu erleben (bei gleichzeitiger sozialer Distanzierung).

Körperliche Aktivität sorgt für die Bewegung, die der Körper braucht, um sich mit Sauerstoff zu versorgen, Blut und Nährstoffe zirkulieren zu lassen und Abfallstoffe aus den Zellen auszuscheiden, was alles für die Funktion des Immunsystems unerlässlich ist. Neben den Blutgefäßen, die die Organsysteme mit Blut versorgen, spielt auch das Lymphsystem, das sich vor allem im Nacken, in den Achselhöhlen und in der Leiste befindet, eine wichtige Rolle beim Transport von Immunfaktoren. Die von vielen Staaten und Nationen empfohlene soziale Distanzierung und der Aufenthalt zu Hause können die Aktivitätspläne der Menschen durcheinander bringen und zu einem sitzenden Verhalten führen, wie z. B. mehr Zeit vor dem Bildschirm oder Sitzen, Liegen oder Stehen, was sich wiederum negativ auf die Immunaktivität auswirken könnte.<sup>76</sup> Laut einem kürzlich geführten Interview<sup>77</sup> mit Jeffrey Woods, PhD, einem Professor, der an der University of Illinois at Urbana-Champaign die Auswirkungen von Bewegung auf die Immunreaktion erforscht, ist es wichtig und sicher, während der Coronavirus-Pandemie Sport zu treiben, insbesondere für diejenigen, die regelmäßig Sport treiben.

Für diejenigen, die sesshaft sind, meint er: "Wenn Sie sesshaft sind, sollten Sie es nicht übertreiben. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass ungewohnt anstrengende oder lang andauernde körperliche Betätigung die Funktion der Abwehrkräfte des Immunsystems beeinträchtigen kann. Für Personen, die mit COVID-19 infiziert sind und leichte Symptome der oberen Atemwege haben (z. B. verstopfte Nasennebenhöhlen, laufende Nase), empfiehlt er mäßige Bewegung, nicht aber für Personen mit schweren Symptomen (z. B. Körperschmerzen, Fieber, Brusthusten, Müdigkeit oder Kurzatmigkeit).

Die Forschung hat gezeigt, dass eine einmalige körperliche Betätigung die Immunfunktion aufgrund der raschen zellulären Veränderungen stimulieren kann,<sup>78</sup> aber regelmäßige körperliche Betätigung hat eine weitaus stärkere Wirkung auf die Immunität.<sup>79,80</sup> Die Intensität der körperlichen Betätigung und die Frage, ob eine hohe Intensität bei untrainierten Personen angezeigt ist, werden weiterhin diskutiert. Bei sehr fitten Personen ist die Beibehaltung der Intensität möglicherweise unproblematisch; bei sitzenden oder kranken Personen ist jedoch nicht bekannt, ob die Aufnahme eines Trainingsprogramms mit höherer Intensität hilfreich oder physiologisch belastend wäre.<sup>77,81</sup> Obwohl die Auswirkungen der Aufnahme einer hochintensiven körperlichen Betätigung bei sitzenden Personen nach wie vor nicht bekannt sind, erscheint es aufgrund der Vielzahl von Erkenntnissen, die den Nutzen körperlicher Betätigung für das Immunsystem belegen, ratsam, in jedem Fall ein Trainingsprogramm zu beginnen. Selbst bei gesunden Personen wurde zu viel körperliche Betätigung mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht, verglichen mit Kontrollpersonen, die einen normalen Lebensstil führen.<sup>82</sup> In Ermangelung strenger Daten ist es höchstwahrscheinlich am besten, die Dauer und Intensität der körperlichen Betätigung an die jeweilige Person anzupassen.

Die meisten Daten beziehen sich auf die Auswirkung von aerober Aktivität auf die Gesundheit des Immunsystems.<sup>77,83</sup> Derzeit gibt es erste Berichte über Tai Chi/Qigong und Yoga, die die Immunfunktion. In einer Studie mit 50 älteren Erwachsenen, die fünf Monate lang entweder einer Kontroll- oder einer Tai-Chi-/Qigong-Gruppe zugeteilt wurden,<sup>84</sup> zeigte die Gruppe, der die Aktivität zugeteilt wurde, eine verbesserte Antikörperreaktion auf einen Grippeimpfstoff, der innerhalb der ersten Woche der Intervention verabreicht wurde. Darüber hinaus ergab eine systematische Überprüfung von 15 Studien über Yoga, dass es zu einer Verringerung von Entzündungen führen kann, einschließlich einer Senkung von IL-1beta, TNF-alpha und IL-6, sowie zu einer Verbesserung der Immunität.<sup>85</sup> Die Autoren kamen zu dem Schluss: "Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Yoga als ergänzende Maßnahme für Bevölkerungsgruppen eingesetzt werden kann, die gefährdet sind oder bereits an Krankheiten mit einer entzündlichen Komponente leiden."

Aufgrund der Einschränkungen, die die COVID-19-Pandemie mit sich bringt, müssen die Übungen möglicherweise so angepasst werden, dass sie in einen häuslichen Zeitplan passen.<sup>86</sup> Zu den Vorschlägen gehören Dehnübungen, Spaziergänge in der Natur, Treppensteigen, Stuhlhocken und sogar einfache Yogastellungen, da sie keine Ausrüstung erfordern. Es gibt viele Online-Angebote über Apps und das Internet, um an Kursen teilzunehmen, wenn mehr Interaktion erwünscht ist.<sup>87</sup> Darüber hinaus kann diese Zeit der sozialen Distanzierung optimal sein, um sich in der Natur aufzuhalten und die therapeutischen Wirkungen zu erleben (als Shinrin-yoku oder Waldbaden bezeichnet), wie z. B. eine Steigerung der NK-Zellaktivität, physiologische Entspannung, Erholung des Immunsystems und eine Verringerung von Stress.<sup>88</sup> Das von Dr. Steven Blair zitierte Zitat von Dr. Ken Powell<sup>89</sup> "Etwas Aktivität ist besser als gar keine, und mehr ist besser als weniger", scheint in diesen Zeiten der Quarantäne und dem daraus resultierenden Risiko eines erhöhten Bewegungsmangels besonders relevant zu sein. Idealerweise sollten 30 Minuten körperliche Aktivität pro Tag oder insgesamt 150 Minuten pro Woche als Richtwert für die meisten Menschen gelten.<sup>90</sup>

## **5. Soziale Faktoren**

Allgemeine Empfehlungen: Soziale Beziehungen sind wichtig und sollten mit den Patienten als Teil ihres Gesundheitszustands betrachtet und bewertet werden. In einigen Fällen sind die Interaktionen



mit anderen unterstützend, in anderen Fällen kann es zu Konflikten oder Stress kommen. Im Hinblick auf die Immungesundheit sollte der Schwerpunkt darauf liegen, die Exposition gegenüber als feindselig und nicht unterstützend empfundenen Interaktionen zu verringern und gleichzeitig die Zeit mit anderen, die positiv oder bestätigend sind, zu betonen und zu fördern. Für Menschen, die einsam oder isoliert sind, wie z. B. ältere Menschen, sowie für diejenigen, die ein erhöhtes Risiko für eine Immunschwäche haben, können Ideen für regelmäßige soziale Kontakte hilfreich sein, um eine Routine aufzubauen. Dazu könnte die virtuelle Teilnahme an Veranstaltungen der örtlichen Gemeinschaft oder an einer religiösen oder spirituellen Gruppe gehören.

Soziale Beziehungen sind ein wichtiger Faktor für die Gesundheit des Immunsystems. Das Fehlen dieser wichtigen Beziehungen, die als soziale Isolation, Einsamkeit, Trauer und/oder Konflikte bezeichnet werden, wird mit der Hochregulierung proinflammatorischer Prozesse<sup>91,92</sup> und einer verminderten Immunfunktion (z. B. NK Zellaktivität).<sup>93</sup> Darüber hinaus reagieren sozial isolierte Menschen verstärkt auf Stressoren.<sup>92</sup> Ältere Menschen sind möglicherweise besonders gefährdet, die Auswirkungen der Einsamkeit zu spüren, wenn ihr Immunsystem bereits geschwächt ist.<sup>94,95</sup>

Übermäßige soziale Interaktion kann dem Immunsystem durch die erhöhte Exposition gegenüber potenziellen Krankheitserregern entweder nützen oder schaden, je nachdem, ob Konflikte oder Stressfaktoren vorhanden sind oder nicht.<sup>91,93</sup> Es gibt den Standpunkt, dass eine Person, die sozial mit anderen interagiert, tatsächlich das Potenzial für eine stärkere antivirale Immunität haben kann, obwohl vieles von den Umwelteinflüssen, der toxischen Belastung und sogar dem Genotyp der Person abhängt. Interessanterweise neigen die meisten Menschen in Phasen erhöhter Entzündung, wie z. B. bei Krankheit, instinktiv dazu, sich sozial zurückzuziehen. Die Amygdala-Region des Gehirns ist Teil dieses krankheitsbedingten sozialen Rückzugsprozesses und kann sogar schützend wirken, indem sie den Rückzug vor bedrohlichen Bildern fördert.<sup>96</sup> Daher kann es wichtig sein, die Exposition gegenüber sozialen Einflüssen je nach den Umständen, einschließlich des aktuellen Gesundheits- oder Krankheitszustands, zu personalisieren.

Das Gegenteil von sozialer Isolation besteht darin, Unterstützung und Verbindung zu haben, die durch eine Vielzahl von Mitteln wie Familie und Freunde, Gemeinschaft und spirituelle oder religiöse Praktiken entstehen können. Insgesamt deuten Forschungsergebnisse darauf hin, dass Menschen, die dieses Gefühl der Verbundenheit empfinden, entweder horizontal mit anderen Menschen oder vertikal durch das Gefühl, etwas Größeres als sich selbst zu sein, eine günstige Genexpression, weniger Stress, mehr Antikörper und bessere Gesundheitsergebnisse aufweisen.<sup>97</sup> In einer Studie mit mehr als 8 000 Erwachsenen wurde ein größeres soziales Engagement und Zusammenleben mit einem niedrigeren C-reaktiven Protein, Fibrinogen und weißen Blutkörperchen in Verbindung gebracht.<sup>98</sup> In einer Studie mit 155 Erwachsenen wurde eine positive Beziehung zwischen Geselligkeit und sekretorischem Speichel-Immunglobulin A, einem wesentlichen Merkmal der Schleimhautimmunität, festgestellt.<sup>99</sup>

Die Summe der Forschungsergebnisse über Beziehungen und die immun-entzündliche Reaktion ist gemischt, da diese Verbindung von mehreren Faktoren beeinflusst zu werden scheint, einschließlich der Reaktion des Einzelnen und seiner Vorlieben, seiner Persönlichkeit und seines Gesundheitszustands sowie der Frage, ob es in den Interaktionen Konflikte oder Stress gibt oder nicht. Besteht jedoch das Gefühl einer unterstützenden Verbindung durch das soziale Netzwerk, können die Immunmarker offenbar positiv beeinflusst werden.

## **Zusammenfassung**

Generell können Lebensstilmaßnahmen ein wirksames Mittel sein, um Patienten in Zeiten der Unsicherheit, wie sie bei einer Pandemie auftreten, dabei zu helfen, die Kontrolle über ihr Leben wiederzuerlangen. Umfangreiche Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass bestimmte Ernährungs- und Lebensstilmuster praktikable Möglichkeiten zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit bieten, insbesondere durch die Verringerung von Entzündungen. Die

entzündungshemmende Wirkung von Lebensmitteln und Aspekten der Lebensweise kann wiederum die Funktion des Immunsystems positiv beeinflussen und unterstützen, um das Krankheitsrisiko zu verringern.

Im Falle einer (viralen) Infektion könnte die Umsetzung dieser Änderungen zudem die Schwere und die Folgen der Krankheit erheblich verringern.

Während diese beispiellose COVID-19-Pandemie für den Einzelnen sowohl kurz- als auch langfristig stressig sein und psychisch-emotionale Auswirkungen haben kann, können Ärzte diese Zeit effektiv nutzen, um die Bemühungen der Patienten auf eine Bewertung ihres derzeitigen Lebensstils zu lenken und sie zu motivieren, Änderungen vorzunehmen, die das unmittelbare Risiko einer akuten Virusinfektion sowie das langfristige Risiko einer chronischen Erkrankung verringern.

## **Zusammenfassung der Empfehlungen für Kliniker**

### **Ernährung**

- Essen Sie viel Obst und Gemüse. Streben Sie 9-13 Portionen pro Tag an, um eine breite Palette von Phytonährstoffen zu erhalten, die das Darmmikrobiom verbessern.
- Nehmen Sie Ballaststoffe zu sich, mindestens 28-35 Gramm täglich, vorzugsweise aus Vollwertkost.
- Essen Sie fermentiertes Gemüse oder andere probiotikahaltige Lebensmittel, um die Gesundheit des Epithels und die Barrierefunktion des Darms zu erhalten.
- Reduzieren oder vermeiden Sie Immuntäter wie zugesetzten Zucker und Salz, stark glykämische Lebensmittel (einschließlich verarbeiteter Kohlenhydrate) und übermäßig gesättigte Fette.

### **Stressabbau/-bewältigung**

- Die Überwachung des Stressniveaus mit Hilfe von Biofeedback-Markern wie der Herzfrequenzvariabilität (HRV) kann dabei helfen, den richtigen Zeitpunkt für die Anwendung von Stressbewältigungsstrategien zu finden und deren Wirksamkeit zu bewerten.
- Die regelmäßige Anwendung von Stressbewältigungstechniken unter Verwendung der HRV und anderer Modalitäten kann zu einer größeren Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren führen.

### **Schlaf**

- Qualitativ und quantitativ ausreichender Schlaf (sieben bis acht Stunden) und angemessene Tiefschlafphasen sind für die Aufrechterhaltung des Immunsystems sowie für die Erholung von Krankheiten von größter Bedeutung.
- Es ist ratsam, dass die Patienten eine gute Schlafhygiene praktizieren und gleichmäßige Schlafzeiten einhalten, indem sie Bildschirme ausschalten, dafür sorgen, dass der Raum kühl, ruhig und dunkel ist, und sich daran erinnern, rechtzeitig ins Bett zu gehen.

### **Bewegung**

- Ein individuelles Bewegungsprogramm kann auch während des Aufenthalts zu Hause erstellt werden, indem die Möglichkeiten der häuslichen Umgebung genutzt werden, einschließlich Apps, Internet und Technologie, oder indem die Gelegenheit genutzt wird, die beruhigende, immununterstützende Wirkung des Aufenthalts in der Natur zu erleben (bei gleichzeitiger sozialer Distanzierung).

### **Soziale Faktoren/Beziehung**

- Verringern Sie den Kontakt mit Menschen, die als feindselig und nicht unterstützend empfunden werden, und legen Sie gleichzeitig Wert darauf, dass Sie Zeit mit Menschen verbringen, die positiv oder bestätigend sind.

- Empfehlen Sie Menschen, die einsam oder isoliert sind oder ein erhöhtes Risiko haben, ihr Immunsystem zu schwächen, regelmäßige soziale Kontakte als Routine.

- Dazu könnte die virtuelle Teilnahme an lokalen Veranstaltungen oder an einer religiösen oder spirituellen Gruppe gehören.

Diese Ressource dient lediglich dazu, Lebensstilpraktiken aufzuzeigen, die Ihr Immunsystem stärken können. Es sollen keine Behandlungsmethoden empfohlen werden, und es ist auch nicht erwiesen, dass eine dieser Methoden gegen COVID-19 wirksam ist. Keine dieser Praktiken ist als Ersatz für andere empfohlene Behandlungen gedacht. Konsultieren Sie immer Ihren Arzt oder Gesundheitsdienstleister, bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Aktuelle Informationen über COVID-19 finden Sie bei den Centers for Disease Control and Prevention unter <http://www.cdc.gov/>.

## Danksagung

Wir danken der Geschäftsführerin des Institute for Functional Medicine (IFM), Amy R. Mack, der IFM COVID-19 Task Force, den Mitarbeitern des IFM und den Beratern, die mit dem IFM zusammenarbeiten, für ihre Beiträge zu diesem Dokument.

## Literatur

### References

1. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):675-684. doi:10.1093/ajcn.82.3.675
2. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794-811. doi:10.1016/j.immuni.2019.09.020
3. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):107-113. doi:10.1111/bcp.12924
4. Molendijk I, van der Marel S, Maljaars PWJ. Towards a food pharmacy: immunologic modulation through diet. *Nutrients.* 2019;11(6):E1239. doi:10.3390/nu11061239
5. Shapira N. The metabolic concept of meal sequence vs. satiety: glycemic and oxidative responses with reference to inflammation risk, protective principles and Mediterranean diet. *Nutrients.* 2019;11(10):E2373. doi:10.3390/nu11102373
6. Della Corte KW, Perrar I, Penczynski KJ, Schwingshackl L, Herder C, Buyken AE. Effect of dietary sugar intake on biomarkers of subclinical inflammation: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Nutrients.* 2018;10(5):E606. doi:10.3390/nu10050606
7. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005;135(3):562- 566. doi:10.1093/jn/135.3.562
8. Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa COB, Franceschini SDCC. Dietary pattern and macronutrients profile on the variation of inflammatory biomarkers: scientific update [published correction appears in *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:9830287]. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:4762575. doi:10.1155/2018/4762575
9. Emerson SR, Kurti SP, Harms CA, et al. Magnitude and timing of the postprandial inflammatory response to a high-fat meal in healthy adults: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017;8(2):213-225. doi:10.3945/an.116.014431
10. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-E150. doi:10.1210/er.2015-1010
11. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Rep.* 2007;6(4):230- 236.
12. Kleiweietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518-522. doi:10.1038/nature11868
13. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(8):1260-1270. doi:10.1080/10408398.2016.1251390
14. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):114-128. doi:10.1111/bcp.12986

15. Chen L, Teng H, Jia Z, et al. Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: the most recent evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):2908- 2924. doi:10.1080/10408398.2017.1345853
16. Wisnuwardani RW, De Henauw S, Ferrari M, et al. Total polyphenol intake is inversely associated with a pro/anti-inflammatory biomarker ratio in European adolescents of the HELENA study. *J Nutr.* Published online March 28, 2020. doi:10.1093/jn/nxaa064
17. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and toll-like receptor expression [published correction appears in *Am J Clin Nutr.* 2011;93(3):674. Upadhyay, Mannish [corrected to Upadhyay, Manish]]. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):940-949. doi:10.3945/ajcn.2009.28584
18. van der Lugt T, Weseler AR, Gebbink WA, Vrolijk MF, Opperhuizen A, Bast A. Dietary advanced glycation endproducts induce an inflammatory response in human macrophages in vitro. *Nutrients.* 2018;10(12):E1868. doi:10.3390/nu10121868
19. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1220-1226. doi:10.3945/ajcn.2009.28737
20. Report of the joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;916:i-viii, 1-149. [link]
21. Halvorsen BL, Carlsen MH, Phillips KM, et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):95-135. doi:10.1093/ajcn/84.1.95
22. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the immune system: a complicated tango. *Nutrients.* 2020;12(3):E818. doi:10.3390/nu12030818
23. Fu X, Liu Z, Zhu C, Mou H, Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate- producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(Suppl 1):S130-S152. doi:10.1080/1040 8398.2018.1542587
24. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. National Academies Press; 2005:589-768. doi:10.17226/10490
25. Senger DR, Li D, Jaminet SC, Cao S. Activation of the Nrf2 cell defense pathway by ancient foods: disease prevention by important molecules and microbes lost from the modern Western diet. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148042. doi:10.1371/journal.pone.0148042
26. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev.* 2018;76(Suppl 1):4-15. doi:10.1093/nutrit/nuy056
27. Morris JA. Optimise the microbial flora with milk and yoghurt to prevent disease. *Med Hypotheses.* 2018;114:13-17. doi:10.1016/j.mehy.2018.02.031
28. Yamamoto Y, Saruta J, Takahashi T, et al. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(7):517-524. doi:10.1080/00016357.2019.1609697
29. Yamane T, Sakamoto T, Nakagaki T, Nakano Y. Lactic acid bacteria from kefir increase cytotoxicity of natural killer cells to tumor cells. *Foods.* 2018;7(4):E48. doi:10.3390/ foods7040048
30. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8063647. doi:10.1155/2018/8063647
31. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients.* 2018;10(11):E1618. doi:10.3390/nu10111618
32. Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab.* 2016;5(5):317-320. doi:10.1016/j.molmet.2016.02.005
33. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546. doi:10.1038/nature12506
34. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585-588. doi:10.1038/nature12480
35. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Ortega H, et al. Greater dietary variety is associated with better biochemical nutritional status in Spanish children: the Four Provinces Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003;13(6):357-364. doi:10.1016/s0939-4753(03)80004-2

36. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR, Basiotis PP, Carlson A. Dietary variety increases the probability of nutrient adequacy among adults. *J Nutr.* 2004;134(7):1779-1785. doi:10.1093/jn/134.7.1779
37. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1056-1064. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1044
38. Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1084-1091. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1069
39. Thompson HJ, Heimendinger J, Diker A, et al. Dietary botanical diversity affects the reduction of oxidative biomarkers in women due to high vegetable and fruit intake. *J Nutr.* 2006;136(8):2207-2212. doi:10.1093/jn/136.8.2207
40. Toribio-Mateas M. Harnessing the power of microbiome assessment tools as part of neuroprotective nutrition and lifestyle medicine interventions. *Microorganisms.* 2018;6(2):E35. doi:10.3390/microorganisms6020035
41. Csaba G. Hormesis and immunity: a review. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019;66(2):155- 168. doi:10.1556/030.65.2018.036
42. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta- analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004;130(4):601-630. doi:10.1037/0033- 2909.130.4.601
43. Ader R. Psychoneuroimmunology. *ILAR J.* 1998;39(1):27-29. doi:10.1093/ilar.39.1.27
44. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(1):25-31.
45. Marshall GD Jr. The adverse effects of psychological stress on immunoregulatory balance: applications to human inflammatory diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):133-140. doi:10.1016/j.iac.2010.09.013
46. Klein TW. Stress and infections. *J Fla Med Assoc.* 1993;80(6):409-411.
47. Aich P, Potter AA, Griebel PJ. Modern approaches to understanding stress and disease susceptibility: a review with special emphasis on respiratory disease. *Int J Gen Med.* 2009;2:19-32. doi:10.2147/ijgm.s4843
48. Freier E, Weber CS, Nowotne U, et al. Decrease of CD4(+)FOXP3(+) T regulatory cells in the peripheral blood of human subjects undergoing a mental stressor. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):663-673. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.10.005
49. Gouin JP, Kiecolt-Glaser JK. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):81-93. doi:10.1016/j.iac.2010.09.010
50. Buric I, Farias M, Jong J, Mee C, Brazil IA. What is the molecular signature of mind-body interventions? A systematic review of gene expression changes induced by meditation and related practices. *Front Immunol.* 2017;8:670. doi:10.3389/fimmu.2017.00670
51. The American Institute of Stress. Stress mastery questionnaire (SMQ). Accessed April 4, 2020. <https://www.stress.org/self-assessment>
52. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: a meta- analysis of human studies. *Brain Behav Immun.* 2019;80:219-226. doi:10.1016/j. bbi.2019.03.009
53. Woody A, Figueroa WS, Benencia F, Zoccola PM. Stress-induced parasympathetic control and its association with inflammatory reactivity. *Psychosom Med.* 2017;79(3):306-310. doi:10.1097/PSY.0000000000000426
54. Horn EE, Turkheimer E, Strachan E. Psychological distress, emotional stability, and emotion regulation moderate dynamics of herpes simplex virus type 2 recurrence. *Ann Behav Med.* 2015;49(2):187-198. doi:10.1007/s12160-014-9640-9
55. Strachan E, Saracino M, Selke S, Magaret A, Buchwald D, Wald A. The effects of daily distress and personality on genital HSV shedding and lesions in a randomized, double- blind, placebo-controlled, crossover trial of acyclovir in HSV-2 seropositive women. *Brain Behav Immun.* 2011;25(7):1475-1481. doi:10.1016/j.bbi.2011.06.003
56. Li QZ, Li P, Garcia GE, Johnson RJ, Feng L. Genomic profiling of neutrophil transcripts in Asian qigong practitioners: a pilot study in gene regulation by mind-body interaction. *J Altern Complement Med.* 2005;11(1):29-39. doi:10.1089/acm.2005.11.29
57. Scott TL, Masser BM, Pachana NA. Exploring the health and wellbeing benefits of gardening for older adults. *Ageing Soc.* 2015;35(10):2176-2200. doi:10.1017/ S0144686X14000865

58. Detweiler MB, Self JA, Lane S, et al. Horticultural therapy: a pilot study on modulating cortisol levels and indices of substance craving, posttraumatic stress disorder, depression, and quality of life in veterans. *Altern Ther Health Med*. 2015;21(4):36-41.
59. Ng KST, Sia A, Ng MKW, et al. Effects of horticultural therapy on Asian older adults: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):E1705. doi:10.3390/ijerph15081705
60. Nicholas SO, Giang AT, Yap PLK. The effectiveness of horticultural therapy on older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(10):1351.e1-1351.e11. doi:10.1016/j.jamda.2019.06.021
61. Lehmann LP, Detweiler JG, Detweiler MB. Veterans in substance abuse treatment program self-initiate box gardening as a stress reducing therapeutic modality. *Complement Ther Med*. 2018;36:50-53. doi:10.1016/j.ctim.2017.10.013
62. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquéz-Moctezuma J, et al. The bidirectional relationship between sleep and immunity against infections. *J Immunol Res*. 2015;2015:678164. doi:10.1155/2015/678164
63. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325-1380. doi:10.1152/physrev.00010.2018
64. Irwin MR, Opp MR. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):129-155. doi:10.1038/npp.2016.148
65. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: advances in 2015. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11974- 11983. doi:10.3748/wjg.v21.i42.11974
66. Fang I, Tooley D, Gatewood C, Renegar KB, Majde JA, Krueger JM. Differential effects of total and upper airway influenza viral infection on sleep in mice. *Sleep*. 1996;19(4):337-342.
67. Drake CL, Roehrs TA, Royer H, Koshorek G, Turner RB, Roth T. Effects of an experimentally induced rhinovirus cold on sleep, performance, and daytime alertness. *Physiol Behav*. 2000;71(1-2):75-81. doi:10.1016/s0031-9384(00)00322-x
68. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.014
69. Carroll JE, Irwin MR, Stein Merkin S, Seeman TE. Sleep and multisystem biological risk: a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118467. doi:10.1371/journal.pone.0118467
70. Nishitani N, Sakakibara H. Subjective poor sleep and white blood cell count in male Japanese workers. *Ind Health*. 2007;45(2):296-300. doi:10.2486/indhealth.45.296
71. Basner M, Rao H, Goel N, Dinges DF. Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(5):854-863. doi:10.1016/j.conb.2013.02.008
72. Banks S, Van Dongen HP, Maislin G, Dinges DF. Neurobehavioral dynamics following chronic sleep restriction: dose-response effects of one night for recovery. *Sleep*. 2010;33(8):1013-1026. doi:10.1093/sleep/33.8.1013
73. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*. 2003;12(1):1-12. doi:10.1046/j.1365-2869.2003.00337.x
74. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*. 1994;93(5):1930-1939. doi:10.1172/JCI117184
75. Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun*. 2012;18(1):44-54. doi:10.1177/1753425910385962
76. Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging. *Nutrients*. 2020;12(3):E622. doi:10.3390/nu12030622
77. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? An interview with Dr. Jeffrey A. Woods. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):105-107. doi:10.1016/j.jshs.2020.01.005
78. Dimitrov S, Hulteng E, Hong S. Inflammation and exercise: inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via  $\beta$ 2-adrenergic activation. *Brain Behav Immun*. 2017;61:60-68. doi:10.1016/j.bbi.2016.12.017

79. Barrett B, Hayney MS, Muller D, et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(4):337-346. doi:10.1370/afm.1376
80. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. 2019;8(3):201-217. doi:10.1016/j.jshs.2018.09.009
81. Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol*. 2018;9:648. doi:10.3389/fimmu.2018.00648
82. Sarin HV, Gudelj I, Honkanen J, et al. Molecular Pathways Mediating Immunosuppression in Response to Prolonged Intensive Physical Training, Low-Energy Availability, and Intensive Weight Loss. *Front Immunol*. 2019;10:907. Published 2019 May 3. doi:10.3389/fimmu.2019.00907
83. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:8-22.
84. Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, et al. Effects of a taiji and qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults. *Am J Chin Med*. 2007;35(4):597-607. doi:10.1142/S0192415X07005090
85. Falkenberg RI, Eising C, Peters ML. Yoga and immune system functioning: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Behav Med*. 2018;41(4):467-482. doi:10.1007/s10865-018-9914-y
86. Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F. Coronavirus disease (COVID- 19): the need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):103-104. doi:10.1016/j.jshs.2020.02.001
87. Tate DF, Lyons EJ, Valle CG. High-tech tools for exercise motivation: use and role of technologies such as the internet, mobile applications, social media, and video games. *Diabetes Spectr*. 2015;28(1):45-54. doi:10.2337/diaspect.28.1.45
88. Hansen MM, Jones R, Tocchini K. Shinrin-yoku (forest bathing) and nature therapy: a state-of-the-art review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8):E851. doi:10.3390/ijerph14080851
89. Zhu W. If you are physically fit, you will live a longer and healthier life: an interview with Dr. Steven N. Blair. *J Sport Health Sci*. 2019;8(6):524-526. doi:10.1016/j.jshs.2019.09.006
90. US Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*. 2nd ed. US Department of Health and Human Services; 2018. Accessed April 4, 2020. [https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical\\_Activity\\_Guidelines\\_2nd\\_edition.pdf](https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf)
91. Leschak CJ, Eisenberger NI. Two distinct immune pathways linking social relationships with health: inflammatory and antiviral processes. *Psychosom Med*. 2019;81(8):711-719. doi:10.1097/PSY.0000000000000685
92. Eisenberger NI, Moieni M, Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR. In sickness and in health: the co-regulation of inflammation and social behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):242-253. doi:10.1038/npp.2016.141
93. Segerstrom SC. Social networks and immunosuppression during stress: relationship conflict or energy conservation? *Brain Behav Immun*. 2008;22(3):279-284. doi:10.1016/j.bbi.2007.10.011
94. Luanaigh CO, Lawlor BA. Loneliness and the health of older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(12):1213-1221. doi:10.1002/gps.2054
95. Cruces J, Venero C, Pereda-Pérez I, De la Fuente M. A higher anxiety state in old rats after social isolation is associated to an impairment of the immune response. *J Neuroimmunol*. 2014;277(1-2):18-25. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.09.011
96. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR, Cole SW, Eisenberger NI. Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. *Neuroimage*. 2012;59(4):3222-3226. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.090
97. Holmes L, Chinaka C, Elmi H, et al. Implication of spiritual network support system in epigenomic modulation and health trajectory. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):E4123. doi:10.3390/ijerph16214123
98. Walker E, Ploubidis G, Fancourt D. Social engagement and loneliness are differentially associated with neuro-immune markers in older age: time-varying associations from the English Longitudinal Study of Ageing. *Brain Behav Immun*. 2019;82:224-229. doi:10.1016/j.bbi.2019.08.189
99. Kornienko O, Schaefer DR, Pressman SD, Granger DA. Associations between secretory immunoglobulin A and social network structure. *Int J Behav Med*. 2018;25(6):669-681. doi:10.1007/s12529-018-9742-z

**Uebersetzung aus dem Englischen: Stefan Bogdanov**