

Rolf Lindner

Eosinopenie, Stress, Immunschwäche und COVID-19

Gedanken über SARS-CoV-2 abseits der Hauptströmung

Zusammenfassung:

Zu hohe Werte des Stresshormons Cortisol und Fehlbehandlungen mit Glukokortikoiden werden als Ursache von durch Eosinopenien und Lymphozytopenien gekennzeichneten Immunschwächen dargestellt, die im hochsignifikanten Zusammenhang mit schweren bis tödlichen Verläufen von Erkrankungen nach Infektionen mit SARS-CoV-2 stehen. Zusätzlich wird der Einfluss des Cortisols auf die Verwertbarkeit von hohen Vitamin D-Dosen diskutiert, die zurzeit für die Prophylaxe und als Therapeutikum im Kampf gegen COVID-19 eine steile Karriere erleben. Es werden Prophylaxe- und Therapie-möglichkeiten aufgezeigt, die vor allem auf die Reduzierung immun-suppressiv wirkender Cortisolwerte sowie auf die Erhöhung der Konzentration eosinophiler Granulozyten zielen. Unsichere Vakzinationen werden in Frage gestellt.

Völlig unbestritten ist, dass der weit überwiegende Teil der jungen Menschen, sogar der ganz jungen Menschen, gemeint sind Babys, an einer SARS-CoV-2-Infektion nicht oder - wenn überhaupt - nur mild erkrankt. Es wird darüber gerätselt, warum das so ist. Das gängigste Lösungsangebot ist, dass das Immunsystem derjenigen, bei denen die Infektion mit dem Virus asymptomatisch bleibt, schon einmal mit Coronaviren anderer Spezies oder ähnlichen Viren Kontakt hatte und deshalb infolge einer Kreuzimmunität vorbereitet ist. Das kann aber nicht stimmen, denn dieses Phänomen müsste bei allen anderen Erkrankungen der Atemwege, die auf einer Virusinfektion beruhen, ebenfalls auftreten. Bekanntermaßen tut es das nicht. Mütter von Babys und Kleinkindern können Lieder davon singen, wie sich das Immunsystem mit häufig leicht verlaufenden Erkrankungen durch Atemwegsinfektionen der Kleinen aufbaut. Das Phänomen muss also anders erklärbar sein. Betrachtet man es jedoch von dem Standpunkt, dass das Immunsystem eines jeden Lebewesens sich ständig mit Viren und anderen potenziellen Krankheitserregern herumschlagen muss, ohne dass es zu einer Erkrankung kommt, dann schrumpft das Phänomen zu einem normalen Vorgang zusammen, was nichts anderes bedeutet, als dass das SARS-CoV-2 weniger krankheitserregend als ein schnödes Schnupfenvirus ist, aber mehr als ein Virus, das gar keine Erkrankung verursacht. Offensichtlich ist, dass sich die Gefährlichkeit von SARS-CoV-2 aus einer Mischung der häufigen asymptomatischen Infektionen und seiner ungewöhnlich langen Inkubationszeit ergibt, weil sich das Virus unerkannt verbreiten kann, bis es auf eine für Infektionen vulnerable Person trifft und dann seine von milde über schwer krankheitserregende bis todbringende Wirkung entfalten kann.

Daraus ergibt sich die Frage, wer die vulnerablen Personen sind bzw. wodurch ist ihre Vulnerabilität gekennzeichnet. Schon im April 2020 veröffentlichten Ärzte aus Wuhan klinische Daten nach Hospitalisation von 85 später an COVID-19 verstorbenen Patienten, wobei den Ärzten auffiel, dass den Patienten neben den üblichen Komorbiditäten (Bluthochdruck, Diabetes, Herzkranzgefäßerkrankungen) ein als Eosinopenie bezeichneter Mangel an eosinophilen Granulozyten (EOS) eigen war, der außerdem durch eine Lymphozytopenie - dem Mangel an Lymphozyten - ergänzt wurde (1). Bei einer Erkrankung infolge einer Infektion sollte man eigentlich einen Anstieg des Lymphozytenwertes erwarten, außer wenn es sich um eine Infektion mit einem Lymphozyten zerstörenden AIDS-Virus handeln würde, die bei diesen Patienten jedenfalls nicht vorlag.

Die Aufgaben der Lymphozyten für die Abwehr von Infektionen sind hinreichend bekannt, weitaus weniger jedoch, welche Rolle die EOS dabei spielen. Allgemein ist bekannt, dass die Aufgabe der EOS die Parasitenabwehr ist. Man muss schon direkt in den einschlägigen Datenbanken suchen, um Literatur über die Rolle der EOS bei der Abwehr von Viren, speziell Viren der Art des SARS-CoV-2 zu finden. Derartige Viren, zu denen AIDS-Viren, Grippeviren, Hepatitisviren gehören, werden als Einstrang-RNA-Viren bezeichnet, weil ihre Erbinformation aus einem einzigen RNA-Strang besteht. Ein von EOS abgegebenes, als EDN (eosinophilic derived neurotoxin) bezeichnetes Toxin, richtet sich genau gegen solche RNA-Stränge, weshalb es auch als Ribonuklease (RNase) benannt wird (2,3). Das allein macht jedoch die antivirale Wirkung der EOS nicht aus. Eine weitere antivirale Barriere errichten die EOS durch Produktion von Stickoxid (4). Beide antiviralen Effekte zusammen bedeuten, dass EOS die vorderste Front im Kampf gegen eine Virusinfektion darstellen, ohne vorerst die Hilfe anderer Zellen oder Mechanismen des Immunsystems in Anspruch zu nehmen. Damit endet die antivirale Wirkung der EOS jedoch nicht, denn in der nächsten Stufe kommt tatsächlich die Hilfe anderer Zellen ins Spiel, nämlich die spezieller T-Helferzellen, den T-Suppressorzellen oder CD8-Lymphozyten, denen eine wesentliche Funktion bei der Abwehr von u.a. Vireninfektionen zugeschrieben wird und deren Produktion und Aktivierung durch die EOS angeregt wird (5,6). CD8-Lymphozyten sind ein wesentlicher Teil der Lymphozyten überhaupt, was bedeutet, dass die eingangs beschriebenen Patienten infolge des Mangels an EOS und der zumindest teilweise daraus resultierenden Unfähigkeit ihres Immunsystems, CD8-Lymphozyten zu aktivieren, als auch des Mangels an Lymphozyten überhaupt einen doppelten Nachteil und deshalb keine Chance zur Abwehr der SARS-CoV-2 hatten, aber auch keine Chance zur Abwehr einer anderen Vireninfektion der Atemwege gehabt hätten. Wenn jedoch ein anderes Virus - am wahrscheinlichsten ein Grippevirus - den Tod dieser Patienten verursacht hätte, stellt sich die Frage, ob es richtig ist zu sagen, dass die Patienten an COVID-19 verstorben sind, obwohl die zugrunde liegende Krankheit die Schwäche des Immunsystems war, EOS und Lymphozyten zu produzieren und zu aktivieren, oder kurz gesagt eine manifeste Immunschwäche war. Die Frage der eigentlichen Todesursache muss man mit der Terminologie der Todesursache bei an AIDS-Verstorbenen vergleichen. Es ist die uralte Frage nach Ursache und Wirkung. Ist zum Beispiel jemand am Kaposi-Sarkom verstorben, woran er erkrankte, weil er ein geschwächtes Immunsystem aufgrund einer HIV-Infektion hatte? Ich plädiere immer dafür, die Ursache beim Namen zu nennen, und die ist in beiden Fällen eine Immunschwäche, wobei sie im SARS-CoV-2-Infektionsfall

altersbedingt und im Kaposisarkomfall HIV-infektionsbedingt ist. Überspitzt könnte man die beiden Todesursachen als AIDS verschiedenen Typs bezeichnen - Typ 1 = age-related immune deficiency syndrom bzw. Typ 2 = acquired immune deficiency syndrom.

Doch so einfach ist der Zusammenhang zwischen hohem Alter und Immunschwäche nicht. Die Toten der hier zitierten Wuhan-Veröffentlichung hatten ein relativ niedriges Durchschnittsalter von ca. 66 Jahren. Mit 66 Jahren oder sogar weitaus älter kann man ein sehr gut funktionierendes Immunsystem haben, sonst würde die durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 81 Jahren deutlich niedriger sein. Es muss also noch weitere Gründe geben, die sowohl niedrige Lymphozytenwerte als auch niedrige EOS-Werte verursachen können, von denen jedoch nur einer in Frage kommt: Stress. Die in diesem Zusammenhang wesentlichste Antwort eines Organismus auf Stress ist die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol. Die Konzentration dieses Hormons wirkt sich nicht nur reduzierend auf die beiden Parameter Lymphozyten- und EOS-Konzentration aus, sondern auf die gesamte Immunreaktivität. Diese Eigenschaft ist hinlänglich bekannt und das Hormon selbst bzw. seine Derivate, die als Glukokortikoide bezeichnet werden, werden zur Bekämpfung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen und manchmal noch Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen genutzt. Seit längerem pfeifen es die Spatzen von den Dächern, dass die wenigsten der Coronatoten an der Infektion allein erkrankt waren, sondern die weitaus meisten wie die hier zitierten Wuhan-Toten an mindestens einer weiteren schweren Erkrankung litten, die in jedem Fall Stress und damit erhöhte Cortisolwerte bedeutet. Bekanntlich wird Stress jedoch nicht nur allein durch die körperliche Belastung einer schweren Erkrankung erzeugt. Der psychische Stress nicht nur durch die Krankheit allein, sondern durch die Hospitalisierung und die Erkenntnis, sehr schwer bis tödlich krank zu sein, dürften die Psyche nicht unbedingt entlasten. Letztendlich ist die Frage nicht beantwortet, wie viele der Coronatoten wurden vor ihrer Erkrankung mit immunsuppressiven Medikamenten wie z.B. Glukokortikoiden behandelt.

Die Autoren der Wuhan-Studie stellen fest, dass niedrige EOS-Werte als Kriterium für eine schlechte Prognose der Erkrankung angesehen werden können, und stehen damit nicht allein. Kollegen einer anderen Klinik in Wuhan stellten bei 140 COVID-19-Patienten, die jedoch nicht verstarben, ebenfalls eine hochsignifikante Häufung von Eosinopenien in Begleitung von Lymphozytopenien nach der Hospitalisation fest (7). Sie postulieren sogar, dass der Mangel an EOS und Lymphozyten mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Die Bedeutung von EOS-Werten für die Diagnose und den Verlauf von COVID-19 wird durch ein Phänomen unterstrichen, das in dieser Studie beobachtet wurde und aus erster Sicht paradox erscheinen mag. Eigentlich sollte man erwarten, dass Asthmakranke und Menschen mit Allergien, die die Atemwege betreffen, allein entsprechend der Verteilung in der Bevölkerung in der Kohorte mit mindesten 9 Personen vertreten sein müssten. Man könnte sogar erwarten, dass die davon Betroffenen besonders gefährdet sind, an einer SARS-CoV-2-Infektion zu erkranken. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Es gab keine Patienten mit solchen Vorerkrankungen. Erklärbar ist das Phänomen dadurch, dass bei Asthma und derartigen Allergien besonders viele EOS in den Organen der Atemwege gebildet werden und bei Betroffenen häufig Eosinophilien - erhöhte Werte

für EOS - gefunden werden. Entsprechend stellten Ärzte einer dritten Klinik in Wuhan fest, dass Asthmakranke in einer Kohorte von 548 Patienten hochsignifikant unterrepräsentiert waren (8). Neben vielen Patienten mit den typischen Komorbiditäten gab es einen hohen Anteil von Patienten, die zur Zeit ihrer Aufnahme ins Krankenhaus oder davor mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Erwartungsgemäß war der Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten am schwersten bzw. am tödlichsten. Inzwischen haben die frühen Erkenntnisse vom Frühjahr 2020 aus den Kliniken in Wuhan über den Schutz vor COVID-19 durch Asthmaerkrankungen eine Flut von Veröffentlichungen u.a. von europäischen Kliniken ausgelöst (z.B. 9,10), wobei sich die Autoren hinsichtlich der Ursachen und Mechanismen des Phänomens nicht einig sind, die Eosinophilie jedoch immer wieder das Hauptkriterium ist (z.B. 11, 12).

Eine weitere Komponente die immunsuppressive Wirkung des Stresshormons Cortisol betreffend kommt mit der Bedeutung von sowohl der Nahrungsergänzung mit Vitamin D für die Immunprophylaxe als auch der Therapie von COVID-19 mit Hilfe einer Bolusgabe von Vitamin D hinzu. Mit dem Stand vom 25. Januar fordern über 200 renommierte Ärzte in einem Aufruf, die COVID-Prophylaxe und -Therapie mit Hilfe von Vitamin-D zu verbessern (13) und beziehen sich dabei u.a. auf spektakuläre Ergebnisse von Studien spanischer Wissenschaftler aus Cordoba hinsichtlich der Therapie (14) und hinsichtlich der Prophylaxe von US-amerikanischen Wissenschaftlern aus Boston (15). Wissenschaftler der Universität Kopenhagen haben vor wenigen Jahren herausgefunden, dass Vitamin D für das Funktionieren des Immunsystems erforderlich ist. Ohne Vitamin D werden T-Helferzellen nicht in T-Killerzellen umgewandelt (16).

Die Zahl der Veröffentlichungen über den Nutzen von Vitamin D für die Verstärkung des Immunsystems im Allgemeinen und seine Bedeutung für den Schutz vor Erkältungskrankheiten, besonders vor COVID-19, steigt seit dem Frühjahr 2019 inflationär an. Übersichtsartikel stellen die klinischen Erfahrungen als auch die Untersuchungen der Funktionsmechanismen der Vitamin D-Wirkungen dar und zeigen klar, dass Vitamin D nicht einfach nur den Knochenstoffwechsel moderiert, sondern eine Vielzahl von anabolen Funktionen besitzt, von denen die spektakulärste im Zusammenhang mit COVID-19 in der Reduzierung der Gefahr des gefürchteten und meistens tödlichen Zytokinsturms besteht (z.B. 17,18,19,20, neu 31). In allen Veröffentlichungen wird immer wieder der Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Konzentrationen im Blut und den Komorbiditäten Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes und Übergewicht - auch als Metabolisches Syndrom bezeichnet - betont. Verwunderlich ist dabei nicht, dass das Metabolische Syndrom in einer Ursache-Wirkung-Wechselbeziehung eng mit einer Überproduktion des Stresshormons Cortisol verbunden ist. Man kann getrost postulieren, dass Vitamin D und Cortisol Antagonisten in der Modulation des Immunsystems sind, wobei die Rolle des Cortisols bei der Dämpfung überschießender, allergischer und autoimmuner Reaktionen nicht unterschätzt werden darf, so dass es nicht darum geht, einfach nur den bei niedrigem Sonnenstand und dunkler Hautfarbe gehäuft auftretenden Mangel an Vitamin D durch erhöhte Zufuhr auszugleichen, sondern ein Gleichgewicht zwischen den beiden Antagonisten herzustellen. Geht man jedoch davon aus, dass Cortisol einerseits die Produktion von Lymphozyten und EOS und andererseits die Vitamin-D-induzierte Umwandlung von T-

Helferzellen in T-Killerzellen blockiert, ist der Gedanke naheliegend, dass an COVID-19 schwererkrankte Patienten mit sowohl Vitamin-D-Mangel und als auch einer Begleiterkrankung doppelt benachteiligt sind.

Alles bisher Dargelegte wäre umsonst, wenn daraus nicht eine Empfehlung für eine alternative Therapie bzw. Medikation gegen COVID-19 resultieren würde. Vor einer Therapie sollte jedoch immer eine Diagnose stattfinden, wobei die Messung der Lymphozyten- und EOS-Werte im Differentialblutbild eine Selbstverständlichkeit sein sollte. Entsprechend dem hier Dargelegten wäre die Feststellung von Lymphozyto- und Eosinopenien ein deutlicher Hinweis auf eine Immunschwäche, wahrscheinlich verursacht durch einen für den betroffenen Patienten zu hohen Cortisolwert, wobei beachtet werden muss, dass der für den Patienten individuell zu hohe Cortisolwert durchaus noch im allgemeinen Normbereich liegen kann. Die Messung des Cortisols gehört nicht zu den Routineparametern und im Akutfall kann nicht auf dessen Ermittlung gewartet werden.

Nach Feststellung der Immunschwäche sollte oberstes Ziel der Therapie die Stärkung der Immunreaktivität sein, wobei als erstes im sowohl prophylaktischen als auch therapeutischen Sinn die Erhöhung der Verfügbarkeit von EOS und Lymphozyten angestrebt werden muss. Wenn das Stresshormon Cortisol die wesentliche Ursache für deren Mangel ist, resultiert die Frage, wie man die Ausschüttung dieses Hormons herunterregeln kann. Die scheinbar einfache Antwort wäre durch Stressvermeidung. Stress kann jedoch verschiedene Ursachen haben. Nicht besonders erwähnenswert wäre eigentlich der Alltagsstress, den Menschen im normalen Umgang miteinander und bei der Daseinsbewältigung haben, wenn der nicht durch besondere Umstände potenziert wird, wozu ohne Zweifel die Folgen der Maßnahmen der Regierungen zur Kontaktvermeidung als Ansteckungsbarriere gegen SARS-CoV-2 gehören. Diese Art von Stress trifft zwar auch für die Gruppe von Menschen zu, die sich als besonders vulnerabel für eine Erkrankung an einer SARS-CoV-2-Infektion herausgestellt haben - die Hochbetagten und an schwerwiegenden Erkrankungen Leidenden vor allem in den Seniorenheimen, denn Alter und Begleiterkrankung können eben die Ursache von Immunschwäche an sich sein. Wenn jedoch für einen Teil der Vulnerablen eine bestehende Glukokortikoidbehandlung im Fall von COVID-19 wie geschildert so gut wie ein Todesurteil ist, zwingt sich die Schlussfolgerung auf, eine derartige Behandlung bei erhöhter Infektionsgefahr auszuschleichen und durch eine andere Therapie zu ersetzen. Hier bietet sich in bestimmt nicht wenigen Fällen eine Schmerztherapie mit gleichzeitig sedierenden Medikamenten an, zu deren Nebenwirkung in der Regel kurioserweise die Erzeugung einer Eosinophilie - die sowieso angestrebte Erhöhung der EOS-Produktion gehört. Ursache für diese Nebenwirkung ist wahrscheinlich die Stressminimierung infolge der Sedierung. Verschreiben Ärzte heutzutage noch Bettruhe gegen Erkältungen? Eine weitere Option wäre die niedrig dosierte Behandlung mit Medikamenten, die eigentlich für die Behandlung einer auch als Cushingssyndrom oder Hypercortisolismus bezeichneten Überproduktion von Cortisol vorgesehen sind. Nebenwirkung dieser Medikamente ist eine verminderte Produktion sogenannter Nebennierenrindenandrogene, woraus ein Verlust an Lebenskraft resultieren würde. Das wäre kontraproduktiv für die Verbesserung der Immunreaktivität, aber auch gegen dieses Problem sind bei der Pharmaindustrie seit langem Pflasterchen

gewachsen, die als Anabolika bezeichnet werden.

Der Tunnelblick von Pharmakonzernen und Politik ist im Kampf gegen COVID-19 auf die höchst umstrittene (ein im politisch korrekten Vokabular beliebter Begriff) Entwicklung und Anwendung von Impfstoffen und allenfalls von antiviralen Medikamenten gerichtet. Dabei lässt sich eine fast utopisch klingende Möglichkeit zur Therapie von COVID-19 aus dem aus klinischen Beobachtungen resultierenden schützenden Effekt einer Eosinophilie bzw. gegenteiligen Effekts einer Eosinopenie ableiten. Bei Asthmakranken und Allergikern ergibt sich der schützende Effekt ungewollt aus der Tatsache, dass im Fall der Infektion die Eosinophilie bereits vorhanden ist und die eosinophilen Granulozyten (EOS) direkt und infolge der von ihnen ausgelösten Immunreaktion über die Viren herfallen. Das ist jedoch bei Nichtasthmatikern und Nichtallergikern nicht der Fall. Bei denen springt die Produktion der EOS bei einer Infektionskrankheit seltsamerweise erst spät an bzw. erhöhte EOS-Werte sind im Blut erst am Ende der Erkrankung messbar, was bisher als Zeichen der Genesung angesehen und deshalb als "eosinophile Morgenröte" bezeichnet wird. Als Konsequenz müsste es eine Substanz geben, die die Produktion von EOS zielgerichtet stimuliert. Solch eine Substanz gibt es tatsächlich - es ist das Chemokin Eotaxin 1 oder CCL 11, dessen Struktur und Gen bekannt ist (21,22) und das als rekombinantes Produkt schon zur Verfügung steht (22). Überlegenswert wäre der Einsatz dieses Chemokins nicht nur gegen andere virale Infektionen mit Einstrang-RNA-Viren, sondern auch gegen Krebs, denn auch hierfür gibt es Erkenntnisse, die den EOS eine außerordentliche Rolle bei der Vernichtung entarteter Zellen zuschreiben (24).

In welchem Maße die Kunde von der schützenden und heilenden Wirkung höherer Vitamin-D-Dosen in die Seniorenheime und in die Krankenhäuser vorgedrungen ist, ist unbekannt. Eine ca. 70 Jahre alte, entfernte Verwandte, die mit COVID-19-Symptomen und positivem Testbefund in die Notaufnahme einer regionalen Klinik eingeliefert wurde, erhielt eine Dosis von 25 000 IE Vitamin D3 und wurde nach Hause in Quarantäne geschickt. Nach wenigen Tagen hatte sie die Erkrankung ohne Nachwirkungen überstanden. Es ist jedoch unbekannt, ob diese Art der Therapie Standard in den COVID-19-behandelnden Kliniken ist, denn anders als in den USA (25,26) wird in Deutschland der Nutzen von Therapie und Prophylaxe mit Vitamin D von Medien bzw. Regierung nicht propagiert, sondern eher relativiert (27,28) bzw. ein diesbezüglicher, wohlbegründeter Antrag wurde mit großer Mehrheit im Bundestag abgelehnt (29). Inzwischen veröffentlichten 31 Schweizer Ärzte einen mit Zitaten aus wissenschaftlichen Beiträgen untermauerten Appell zur Anwendung von Vitamin D im Kampf gegen SARS-CoV-2 (30).

Letztendlich bleibt mit der Beschreibung von prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen zur Abwendung der propagandistisch überzogen dargestellten, aber durchaus vorhandenen Gefahren durch das SARS-CoV-2 übrig festzustellen, dass es bisher nicht oder nicht bedeutend genug ausgeschöpfte Möglichkeiten zur Bekämpfung des Virus gibt, die ohne die künstlich induzierte Ausbildung von Antikörpern mit Hilfe aufgrund der Entwicklung von Mutanten und im Fall einer Immunschwäche fragwürdigen und möglicherweise nutzlosen Vakzinationen auskommt.

Der Autor arbeitete sieben Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter und promovierte am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité zu Berlin und war danach in weiteren Positionen sowohl in der medizinischen Forschung als auch in der Gesundheitsindustrie tätig.

Literatur:

1. Yingzhen Du et al.: Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1; 201(11): 1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
2. J B Domachowske et al.: Evolution of Antiviral Activity in the Ribonuclease A Gene Super-family: Evidence for a Specific Interaction Between Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN/RNase 2) and Respiratory Syncytial Virus. *Nucleic Acids Res.* 1998 Dec 1; 26(23): 5327–5332. doi: 10.1093/nar/26.23.5327
3. H F Rosenberg and J B Domachowske: Eosinophils, eosinophil ribonucleasis, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol.* 2001 Nov;70(5):691-8. doi: 10.1189/jlb.70.5.691
4. Matthew G Drake et al.: Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity Against Parainfluenza Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016 Sep;55(3):387-94. doi: 10.1165/rcmb.2015-0405OC
5. Amali E. Samarasinghe et al.: Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. *J Immunol* April 15, 2017, 198 (8) 3214-3226; doi: 10.4049/jimmunol.1600787
6. Z T Handzel et al.: Eosinophils Bind Rhinovirus and Activate Virus-Specific T Cells. *J Immunol* February 1, 1998, 160 (3) 1279-1284;
7. Jin-jin Zhang et. al.: Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, Volume75, Issue7, July 2020, Pages 1730-1741. doi: 10.1111/all.14238
8. Xiaochen Li et al.: Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
9. Denisa Ferastraoararu et al.: Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan 23. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.045
10. Giulia Carli et al.: Is asthma protective against COVID-19? *Allergy.* 2020 Jun 17. doi: 10.1111/all.14426.
11. Brian Lipworth et al.: Type 2 Asthma Inflammation and COVID-19: A Double Edged Sword. *J Allergy*

Clin Immunol Pract. 2021 Jan 6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.033

12. Dian Chen, Shuchen Zhang, Yuchen Feng Wenliang Wu et al.: Decreased eosinophil counts and elevated lactate dehydrogenase predict severe COVID-19 in patients with underlying chronic airway diseases. *Postgrad Med J*, 2021 Nov. 22. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139704

13. Over 200 Scientists & Doctors Call For Increased Vitamin D Use To Combat COVID-19. <https://vitamind4all.org/letter.html>

14. Marta Entrenas Castillo et al.: "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct; 203: 105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751

15. Harvey W. Kaufman et. al.: SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* 15(9): e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252

16. Marina Rode von Essen et al.: Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010 Apr;11(4):344-9. doi: 10.1038/ni.1851

17. John P Bilezikian et al.: MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, Nov 2020, Volume 183: Issue 5, R133–R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665

18. William B Grant et al.: Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.

19. Armin Zittermann: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003 May;89(5):552-72. doi: 10.1079/BJN2003837.

20. G Buonsanti: Vitamin D: from antirachitic factor to indicator of the general state of health. *Minerva Med*. 2011 Aug;102(4):321-32.

21. <https://en.wikipedia.org/wiki/CCL11>

22. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/eotaxin>

23. <https://www.fishersci.de/shop/products/gibco-eotaxin-recombinant-human-protein/p-5232664>

24. Rafael Carretero et al.: Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells. *Nature Immunology* volume 16, pages609–617(2015).

25. Former CDC Chief Dr. Tom Frieden: Coronavirus infection risk may be reduced by Vitamin D. <https://www.foxnews.com/opinion/former-cdc-chief-tom-frieden-coronavirus-risk-may-be-reduced-with->

vitamin-d

26. The supplement Dr. Fauci takes to help keep his immune system healthy.

<https://www.cnn.com/2020/09/14/supplements-white-house-advisor-fauci-takes-every-day-to-help-keep-his-immune-system-healthy.html>

27. Kann Vitamin D vor Covid-19 schützen?

<https://www.swr.de/wissen/corona-und-vitamin-d-100.html#:~:text=Im%20Internet%20werden%20Nahrungserg%C3%A4nzungsmittel%20wie,Sie%20st%C3%A4rken%20lediglich%20das%20Immunsystem.>

28. Mit Präparaten durch die Pandemie

https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/Artikel-Berliner-Zeitung-20201103.pdf

29. Schwere Verlaufsformen bei Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 reduzieren – Vitamin-D-Mangel in der Bevölkerung beseitigen, Immunabwehr stärken.

<https://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/201/1920118.pdf>

30. Dringender Appell von Schweizer Ärzten.

https://corona-transition.org/IMG/pdf/vitamin_d.aufruf_31_a_rzte.pdf

31. David J. Easty, Christine J. Farr and Bryan T. Hennessy: New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front. Endocrinol.*, 31 March 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644298>