

Aus dem Lehrstuhl
für Anästhesiologie
Prof. Dr. Bernhard Graf
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Untersuchung des intensivmedizinischen Verlaufs bei Patienten mit schwerem
respiratorischem Versagen bei COVID-19 auf einer anästhesiologisch-neurochirurgischen
Intensivstation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marita Reichel

2023

Aus dem Lehrstuhl
für Anästhesiologie
Prof. Dr. Bernhard Graf
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Untersuchung des intensivmedizinischen Verlaufs bei Patienten mit schwerem
respiratorischem Versagen bei COVID-19 auf einer anästhesiologisch-neurochirurgischen
Intensivstation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marita Reichel

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: PD Dr. Martin Kieninger
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt
Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2023

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1 COVID-19 – Epidemiologie.....	6
1.2 COVID-19 – Krankheitsbild und Verlauf	7
2. Fragestellung	9
3. Patienten, Behandlung und Methoden	10
3.1 Stationäre Infrastruktur, Prozeduren und Behandlungsstandard	10
3.1.1 Umfunktionierung der Intensivstation 91 zur COVID-19-Station	10
3.1.2 Standardisierte intensivmedizinische Behandlung der COVID-19 Patienten	13
3.2 Methodik der Studie	18
3.2.1 Datenerhebung und -darstellung.....	18
3.2.2 Statistik	19
4. Ergebnisse	21
4.1 Patientenanamnese.....	21
4.1.1 Patient 1	21
4.1.2 Patient 2	21
4.1.3 Patient 3	22
4.1.4 Patient 4	22
4.1.5 Patient 5	23
4.1.6 Patient 6	23
4.1.7 Patient 7	23
4.2 Patientencharakteristika.....	24
4.2.1 Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen	24
4.2.2 Aufnahmeparameter, Behandlungs- und Beatmungsdauer und Outcome.....	26
4.3 Chronologische Verlaufsdarstellung	27
4.4 Grafische Auswertung	37
4.4.1 Beatmungsparameter	37

4.4.2 Laborparameter.....	40
5. Diskussion	47
5.1 Herausforderungen und Besonderheiten der Therapie von COVID-19	48
5.1.1 Zielgerichtete Therapieansätze bei COVID-19	48
5.1.2 Beatmung und Respiratorenentwöhnung	50
5.1.3 Thromboembolische Ereignisse	52
5.1.4 Weitere Herausforderungen und Besonderheiten.....	52
5.2 Tödlicher Verlauf des Patienten #4	53
5.3 Limitationen.....	55
6. Zusammenfassung.....	56
7. Literaturverzeichnis.....	57
8. Tabellenverzeichnis.....	70
9. Abbildungsverzeichnis	71

1. Einleitung

Am 29. Dezember 2019 wurden in Wuhan, China durch ein existierendes Frühwarnsystem für „Pneumonien unbekannter Ätiologie“ die ersten vier Fälle mit Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) gemeldet. Alle vier Fälle konnten mit dem Feinkost-Nassmarkt in Wuhan in Verbindung gebracht werden (1). Zunächst wurde im Januar 2020 der Erreger isoliert und von der World Health Organisation (WHO) vorübergehend als „2019 Novel Coronavirus“ benannt (2). In den folgenden Wochen konnte das Genom des Virus sequenziert und phylogenetisch eingeordnet werden. In der Folge wurde es am 11.02.2020 durch die Coronaviren-Studiengruppe des Internationalen Komitees zur Taxonomie von Viren als Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) benannt. Die zugehörige Erkrankung wird als COVID-19 bezeichnet (3, 4).

Das Virus gehört der Familie der Coronaviridae, umgangssprachlich Coronaviren, an, welche allesamt unter die behüllten einzelsträngigen Positivstrang-RNA-Viren fallen. Die Unterfamilie der Orthocoronavirinae lässt sich wiederum in vier Gattungen unterteilen, wobei SARS-CoV-2 in das Genus der Beta-Coronaviren und weiter in das Subgenus der Sarbecoviren eingeordnet werden kann (5–7).

Seit den Ausbrüchen des Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) und des Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ist das wissenschaftliche Interesse an Coronaviren in den letzten 20 Jahren stark gestiegen. Da Coronaviren sich durch eine hohe Rate homologer RNA Rekombinationen auszeichnen (8), entstehen vermehrt neue Spezies (9), und neue Wirtsgruppen werden etabliert („interspecies jumping“). Aufgrund dieser Eigenschaft kommen die Erreger bei verschiedenen Tieren häufig und in großer Diversität vor (8). Unter den Coronaviren waren bis 2019 jedoch nur sechs humanpathogene Erreger bekannt: zwei Alpha-Coronaviren (HCoV-229E und HCoV-NL63) und vier Beta-Coronaviren (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV und MERS-CoV), wobei die Erreger bis auf SARS-CoV und MERS-CoV lediglich milde respiratorische Symptome vergleichbar mit einer herkömmlichen Erkältung hervorrufen (10). Das Genom von SARS-CoV-2 weist mit 88% die größte Übereinstimmung mit zwei von Fledermäusen stammenden Coronaviren auf. Mit dem Genom des humanen SARS-CoV konnte lediglich eine Übereinstimmung von 79,5% festgestellt werden (11). Über SARS-CoV war bereits bekannt, dass das Virus den Angiotensin Converting Enzyme II Rezeptor (ACE2-Rezeptor) als Eintrittspforte in menschliche Zellen nutzt (12, 13); dieser Prozess, in dem das Spike-Protein des Virus an den ACE2-Rezeptor andockt, konnte auch bei SARS-CoV-2 als Eintrittsmechanismus identifiziert werden (14, 15).

Zunächst sollen im Folgenden epidemiologische Basisdaten zu der COVID-19 Erkrankung sowie bisherige Erkenntnisse zu Krankheitsbild und Krankheitsverlauf beschrieben werden.

1.1 COVID-19 – Epidemiologie

Nach dem Ausbruch von COVID-19 in Wuhan, China, kam es binnen eines Monats nach der Informierung der WHO zu einer starken Verbreitung der Krankheit auf der ganzen Welt mit 98 Fällen in 19 Ländern inklusive China. Das hatte zur Folge, dass der Generaldirektor der WHO den Krankheitsausbruch am 30.01.2020 zu einer gesundheitlichen Notlage internationaler Tragweite ernannte. Dies entspricht der höchsten Warnstufe innerhalb der internationalen Gesundheitsvorschriften der WHO. Im Februar und März folgte ein weiterer starker Anstieg der Fallzahlen weltweit auf über 118.000 gemeldete Fälle in 114 Ländern. In Folge dieser Entwicklung wurde der Ausbruch von COVID-19 am 11.03.2020 von der WHO zu einer Pandemie erklärt (2, 16).

Die erste nachgewiesene Infektion mit dem neuartigen Coronavirus in Deutschland wurde am 27.01.2020 von einem Labor bestätigt. Im Landkreis Starnberg hatte eine chinesische Arbeitskollegin, die zuvor Kontakt mit ihren Eltern aus Wuhan gehabt hatte, einen deutschen 33-jährigen Mitarbeiter der Firma Webasto vor dem 23.01.2020 infiziert. Die Erkrankung der chinesischen Patientin wurde erst am 26.01.2020 in Shanghai diagnostiziert. Die Infektion des Deutschen bildete die Grundlage für den ersten Infektionscluster in Deutschland (17–19). Am 12.02.2020 wurden vom Robert-Koch-Institut bereits 16 bekannte Fälle vermeldet. Trotz der erfolgreichen Kontrolle des Ausbruchs um diesen ersten Cluster hatte sich die Zahl der bekannten Infektionen am 11.03.2020 bereits auf 1.567 Fälle in Deutschland, davon 366 in Bayern, gesteigert (20). Zu diesem Zeitpunkt lag die Zahl der Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner innerhalb von sieben Tagen (7-Tage-Inzidenz) bei 2,1. Die Infektionen stiegen stark an, und die erste Infektionswelle erreichte gemessen an der 7-Tage-Inzidenz am 04.04.2020 ihren Höhepunkt mit einem Wert von 44,5/100.000 (21). In der Meldewoche 15 (6.-12.04.2020) wurde zum ersten Mal ein Rückgang der neuen gemeldeten Infektionen pro Woche in Deutschland verzeichnet (22). Bis zum 21.06.2020 wurden dem Robert-Koch-Institut insgesamt 190.816 Fälle einer Infektion mit SARS-CoV-2 gemeldet (23). Zu diesem Zeitpunkt war die deutschlandweite 7-Tage-Inzidenz auf 4,9/100.000 gesunken (21).

In Regensburg stieg die 7-Tage-Inzidenz bis zum 08.04.2020 an. An diesem Tag lag der Wert bei 84,9/100.000. Zu diesem Zeitpunkt waren der Stadt Regensburg kumuliert 324 Infektionsfälle und sieben Todesfälle gemeldet worden (24).

Seit dem erstmaligen Auftreten von SARS-CoV-2 haben sich durch Mutationen neue Virusvarianten entwickelt. Die WHO unterscheidet hierbei zwischen Varianten unter Beobachtung (Variants of Interest, VOI) und besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern, VOC). VOCs zeichnen sich durch verbesserte Transmissibilität, erhöhte Virulenz oder negative Beeinflussung der Effektivität von Impfungen und weiteren Schutzmaßnahmen, Diagnostik oder Therapeutika aus. Nach den VOCs Alpha, Beta, Gamma und Delta ist Omikron aktuell die mit 98% der weltweit und 90% der deutschlandweit sequenziell nachgewiesenen Infektionen vorherrschende Variante. Omikron wurde am 26.11.2021 von der WHO als VOC deklariert. Seitdem haben sich mehrere Subvarianten gebildet, die von der WHO dezentriert gemonitor werden (25, 26). Die aktuell vorherrschende sechste Welle der Pandemie in Deutschland wird durch die Omikron Subvariante BA.5 dominiert (27).

Nach der ersten Infektionswelle 2020, die mit der 20. Kalenderwoche endete, waren der WHO zufolge 177.324 Infektionen gemeldet worden. Zum Zeitpunkt des 14.12.2022 liegt die kumulative Fallzahl bestätigter SARS-CoV-2 Infektionen bei 36.860.998 (27, 28).

Nach Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie wurden von mehreren Unternehmen im Eilverfahren Impfstoffe entwickelt. Am 21.12.2020 wurde der erste Impfstoff, ein mRNA-Impfstoff, der von BioNTech entwickelt wurde, in der Europäischen Union zugelassen. In Summe sind in Deutschland aktuell sieben SARS-CoV-2 Impfstoffe und jeweils zwei an Omikron-Subvarianten angepasste mRNA-Impfstoffe für Auffrischungsimpfungen zugelassen. Neben mRNA-Impfstoffen stehen auch Vektor-, proteinbasierte und inaktivierte und adjuvantierte Ganzvirusimpfstoffe zur Verfügung (29).

1.2 COVID-19 – Krankheitsbild und Verlauf

Die Inkubationszeit, welche den Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten erster Symptome beschreibt, beträgt bei SARS-CoV-2 im Mittel je nach Quelle zwischen 5,2 und 6,65 Tagen (30–32). Die genaue Dauer der Kontagiosität konnte bisher nicht bestimmt werden. Viele Quellen belegen jedoch, dass die Gefahr der Ansteckung weiterer Personen im Zeitraum um den Symptombeginn am höchsten ist (33–35). Zudem steht fest, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Ansteckungen mit SARS-CoV-2 stattfindet, bevor die ersten Symptome aufgetreten sind (33, 36).

Das Krankheitsbild von COVID-19 stellt sich als sehr variabel und facettenreich dar. Eine chinesische Studie mit 72.314 Probanden unterteilte die Verläufe in mild (81%), schwer (14%) und kritisch (5%), wobei schwere Verläufe Symptome wie Tachypnoe, Atemnot und

verminderte Sauerstoffsättigung aufwiesen und Probanden mit Schock, akutem Lungenversagen – im Folgenden auch bezeichnet als ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) – und Organversagen als kritisch eingestuft wurden (37, 38). In einer großen Kohortenstudie konnten vielfältige Risikofaktoren für ein tödliches Outcome einer COVID-19 Erkrankung identifiziert werden, darunter unter anderem höheres Alter, männliches Geschlecht, nicht-kaukasische Ethnie, Übergewicht (Body-Mass-Index >40) und Komorbiditäten wie Diabetes oder respiratorische Vorerkrankungen (39). Bereits frühe Studien zu langfristigen Folgen und Auswirkungen einer COVID-19 Erkrankung wiesen vermehrt auf das Problem dauerhaft bestehender Symptome wie Fatigue, Konzentrationsschwäche sowie pulmonalen und kardialen Manifestationen hin (40). Diese Symptomatik wurde inzwischen je nach Zeitpunkt und Dauer des Auftretens als „Long COVID“ beziehungsweise „Post-COVID-19 Syndrom“ anerkannt und ist Gegenstand von Studien (41).

Husten konnte laut einer Studie anhand deutscher Meldedaten 2020 mit einer Häufigkeit von 51% bei Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion als häufigstes Symptom identifiziert werden. Bei 42% der Probanden lag Fieber als Symptom vor; als weitere häufige Symptome wurden Abgeschlagenheit (38%), Rhinorrhoe (22%), Halsschmerzen (19%), Dyspnoe (9,3%) und Durchfall (7,3%) beschrieben. Von 20% der Befragten Infizierten wurde ein Geschmacks- und oder Geruchsverlust beschrieben (33, 42).

Die Omikron Variante zeigt hinsichtlich des Krankheitsbildes mehrere Veränderungen auf: Es gibt Hinweise darauf, dass Omikron-Infektionen sich seltener durch Verlust des Geruchs- und Geschmackssinnes und häufiger durch Halsschmerzen äußern (43). Die Hals- und Rachenregion scheint in nuklearmedizinischer Bildgebung stärker und die Lunge schwächer betroffen zu sein als in vorherigen Varianten (44). Teilweise konnten eine verringerte Hospitalisierungsrate Erwachsener und mildere Krankheitsverläufe festgestellt werden (45, 46).

Zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 empfiehlt die WHO die Testung mittels Realtime-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR/PCR) (47–49).

2. Fragestellung

Durch den Ausbruch der globalen Coronavirus-Pandemie Anfang 2020 wurden die Mitarbeiter von Intensivstationen auf der ganzen Welt vor eine enorme Herausforderung gestellt. Immer mehr Patienten, die an einer gänzlich unbekannten Art des Versagens des Respirationstraktes erkrankt waren, mussten behandelt werden. Zu diesem Zeitpunkt mangelte es an Erfahrung und fundierten Informationen; somit basierte die Behandlung der Patienten darauf, Therapien zu erproben, daraus Rückschlüsse zu ziehen und zu lernen. Zudem wuchs durch Berichte – vor allem aus Italien – die Sorge, ob das deutsche Gesundheitssystem langfristig genügend Kapazitäten hätte, um allen Patienten mit schwerwiegenden COVID-19-Erkrankungen eine ausreichende intensivmedizinische Behandlung bieten zu können. Weiterhin mussten Maßnahmen zum Schutz des medizinischen Personals etabliert werden, nachdem aus anderen Ländern hohe Infektionsraten im medizinischen Bereich gemeldet worden waren (38, 50).

Diese Arbeit legt dar, wie sich die anästhesiologisch-neurochirurgische Intensivstation 91 des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) im März 2020 darauf vorbereitete, Patienten mit intensivpflichtiger COVID-19 Erkrankung zu betreuen. Beschrieben wird der Behandlungsablauf von Patienten mit akutem Lungenversagen, die in den ersten Wochen der Pandemie von peripheren Krankenhäusern an das Universitätsklinikum verlegt wurden. Zum Zeitpunkt der Behandlung der ersten COVID-19 Fälle auf der Intensivstation 91 des UKR standen nur wenige wissenschaftliche Daten zur Verfügung, die zudem maßgeblich aus China stammten. Die Validität der Daten war zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt, und unsere Studie soll die Behandlung der ersten schweren COVID-19 Fälle in Regensburg analysieren und mit den Daten in China und weltweit vergleichen. Durch die standardisierte Behandlung der Patienten und die breite und regelmäßige Erhebung von Laborparametern konnte eine große Menge von Daten gesammelt werden, die eine retrospektive Analyse der Patientenverläufe ermöglicht. Diese Fallanalyse wurde aufgenommen, um das standardisierte Vorgehen zu analysieren, Rückschlüsse auf mögliche Verbesserungen zu ziehen und durch SARS-CoV-2 bedingte labormedizinische Veränderungen zu dokumentieren.

3. Patienten, Behandlung und Methoden

Die Studie und deren Durchführung wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg mit der Zulassungsnummer 20-1790-104 genehmigt.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit ARDS bei gesicherter COVID-19 – Infektion, die während der ersten Infektionswelle im März und April 2020 auf der Intensivstation 91 behandelt wurden.

Das Patientenkollektiv umfasst zwei Frauen und fünf Männer. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation 91 betrug 55,9 Jahre. Dabei wird der Tag der Aufnahme auf die Intensivstation 91 des UKR als Tag 0 definiert, da erst ab diesem Punkt die akkurate Erhebung und Analyse von Daten möglich ist.

Im Folgenden werden zunächst die standardisierte Behandlung der Patienten und die Umstrukturierung der Intensivstation 91 dargestellt. Im Anschluss folgt die Beschreibung der in dieser Studie angewandten Methodik.

3.1 Stationäre Infrastruktur, Prozeduren und Behandlungsstandard

3.1.1 Umfunktionierung der Intensivstation 91 zur COVID-19-Station

Zunächst die Ausgangssituation: Die Station 91 ist eine anästhesiologisch-neurochirurgisch betreute Intensivstation am Universitätsklinikum Regensburg. Dabei handelt es sich um eine operative Intensivstation mit breitem Behandlungsspektrum. Grundsätzlich liegt der Behandlungsschwerpunkt bei Patienten mit akuter zerebraler Schädigung, deren Zustand eine neurochirurgische Therapie erforderlich macht. Zumeist sind dies Patienten mit intrazerebralen Blutungen und Schädel-Hirn-Traumata. Zudem werden auf der Station 91 auch andere Patienten postoperativ überwacht – beispielsweise nach elektiven Kraniotomien oder OPs aus anderen Fachdisziplinen. Auch Patienten, die nach einem Trauma interdisziplinär zu versorgen sind, werden auf die Station aufgenommen. Das Belegungskonzept des UKR sieht zudem vor, dass auf der Station 91 bei fehlender Bettenkapazität auf den internistischen Stationen auch Patienten der Inneren Medizin betreut werden.

Die Betreuung der Patienten im ärztlichen Dienst erfolgt nach einem Zweischichtmodell. Tagsüber und nachts ist jeweils ein Assistenzarzt anwesend, der gemeinsam mit einem Oberarzt / Facharzt im Hintergrunddienst und fünf Pflegekräften bis zu zehn Patienten betreut. An Werktagen ist tagsüber zusätzlich noch ein zweiter Assistenzarzt eingeteilt, der unterstützt und

Dienste wie Transporte übernimmt. Die Patienten sind auf zwei Viererzimmern und zwei Einzelzimmern untergebracht.

Als sich Mitte März 2020 die Situation in Deutschland verschärfte und immer mehr Einwohner an COVID-19 erkrankten, wurde entschieden, die Station 91 als erste Intensivstation des UKR zu einer COVID-19-Isolationsstation umzufunktionieren. Parallel wurde eine Normalstation umgerüstet, und weitere Stationen bereiteten sich darauf vor, falls nötig zusätzliche Isolationsbetten zur Verfügung zu stellen.

In Vorbereitung auf die Umfunktionierung wurde ein verändertes personelles Konzept in ärztlichem Dienst und Pflege erarbeitet. Während die Zuständigkeiten für die Patienten unter Quarantäne auf vier Pflegekräfte verteilt wurde, sollte eine Pflegekraft den Kollegen vom sauberen Bereich aus zuarbeiten und so einen effizienten Ablauf ermöglichen. Im ärztlichen Dienst wurde phasenweise ein zusätzlicher Assistenzarzt im Nachdienst eingeteilt, welcher aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie stammte. Die Unterstützung durch diese ärztlichen Kollegen sollte einer Überlastung durch die neue Situation vorbeugen.

Des Weiteren wurde, basierend auf den aktuellen internationalen Empfehlungen und in Rücksprache mit der Infektiologie des Uniklinikums Regensburg, ein klinikübergreifendes Hygienekonzept erarbeitet.

Im Kontakt mit Patienten, deren PCR-Tests aus dem Respirationstrakt einen Nachweis von SARS-CoV-2 lieferten, war das Tragen von Masken der Filtering-Face-Piece-Schutzklasse 2 (FFP-2 Masken) sowie Gesichtsschutz vorgeschrieben. Verfahren, bei deren Durchführung Aerosole generiert werden können, und Fahrten innerhalb des Krankenhauses wurden nach Vorgaben des Hygienekonzepts auf ein absolutes Minimum reduziert. Darunter fielen auch Fahrten zu radiologischen Untersuchungen.

Das Hygienekonzept beinhaltet unter anderem die Anweisungen zum korrekten An- und Ablegen der persönlichen Schutzausrüstung (PSA). Die Anweisungen wurden durch das Erstellen eines Lehrvideos, welches auf der Station 91 gedreht wurde, veranschaulicht. Folgend ist in Tabelle 1 dieser Ablauf zusammengefasst.

Anlegen der PSA	Ablegen der PSA	
	Im Patientenzimmer:	Außerhalb:
1. Händedesinfektion 2. Schutzkittel anziehen 3. FFP2-Maske anlegen: Anmodelieren und Dichtigkeitsprüfung 4. Visier / Schutzbrille aufsetzen 5. Einmalhandschuhe anziehen	1. Handschuhe ausziehen 2. Händedesinfektion 3. Schutzkittel ausziehen 4. Händedesinfektion	5. Schutzbrille / Visier abnehmen 6. Händedesinfektion 7. FFP2-Maske abnehmen 8. Händedesinfektion

Tabelle 1: Anlegen und Ablegen der PSA

Jede Händedesinfektion im Rahmen des An- und Ablegens der PSA sollte nach Standards der Krankenhausthygiene für einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden erfolgen (51). Zudem wurde beim Anlegen der Schutzausrüstung die FFP2-Maske auf Unversehrtheit geprüft. Um für den maximalen Schutz zu sorgen, wurde die Maske an das Gesicht anmodelliert und auf Dichtigkeit geprüft. Beim Anlegen der Handschuhe wurden diese über die Ärmel des Kittels gezogen, um eine mögliche Kontamination der Haut zu vermeiden.

Grundsätzlich erfolgte auch im Patientenzimmer die hygienische Händedesinfektion nach Krankenhausstandards. Nach Abschluss der Tätigkeiten in den Isolationszimmern wurde das Ablegen der Schutzausrüstung sorgfältig vorgenommen, da dieser Vorgang als vermutlich kritischster Zeitpunkt für das Eindämmen der Kontamination identifiziert wurde (52). Beim Abnehmen und Entsorgen der Handschuhe und des Kittels wurde der Kontakt mit der Außenseite vermieden.

Soweit möglich wurde die Zahl der Mitarbeiter mit Kontakt zu isolierten Patienten minimiert. Die Tätigkeiten im Patientenzimmer wurden strukturiert vorbereitet und abgearbeitet. Bei Bedarf wurden Materialien durch andere Mitarbeiter in das Zimmer hineingereicht oder aus dem Zimmer entgegengenommen. Die Dokumentation und die Übergaben bei Schichtwechseln erfolgten nicht in den Patientenzimmern.

Allen Mitarbeitern der Station 91 wurde nach Verlegung des letzten Patienten mit gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 und Rückkehr in den Normalbetrieb als neurochirurgisch-anästhesiologische Intensivstation angeboten, sich Blut abnehmen und auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 untersuchen zu lassen.

3.1.2 Standardisierte intensivmedizinische Behandlung der COVID-19 Patienten

Eine weitere Herausforderung war die Formulierung eines in-house Standards zur intensivmedizinischen Behandlung im interdisziplinären Konsens, da zu diesem Zeitpunkt nur sehr begrenzt wissenschaftliche Daten zur Verfügung standen. Diesen Standard entwickelten und verbesserten die ärztlichen Leiter der Intensivstationen des UKR, welche aus verschiedenen Fachdisziplinen stammen, in mehreren Sitzungen. Im Anschluss wurde das hier dargestellte Behandlungskonzept durch die zuständigen Klinikdirektoren freigegeben.

Proben für die mikrobiologische Testung wurden speziell markiert, und für Fahrten zur Computertomographie (CT) wurden Prozessabläufe entwickelt, die einen adäquaten Umgang mit diesen Patienten sicherstellen sollten. Zudem wurde eine COVID-19-Intensivmedizin-Beratungsstelle aufgebaut. Sie ermöglichte umliegenden Krankenhäusern mit schweren COVID-19 Fällen die Rücksprache mit Intensivmedizinern des Universitätsklinikums und sollte eine rechtzeitige Zuverlegung an das UKR als Klinikum der Maximalversorgung sicherstellen.

Neben sechs Betten verteilt auf zwei Patientenzimmer für intensivmedizinisch zu betreuende Patienten mit gesicherter COVID-19 wurde zwei Einzelboxen für die prophylaktische Isolation von Patienten mit Verdacht auf (V.a.) COVID-19 bereitgehalten. Alle ans UKR aufgenommenen Patienten mit Notwendigkeit für eine intensivmedizinische Betreuung und Anhaltspunkten für eine mögliche (koinzidente) Infektion mit SARS-CoV-2 wurden zunächst in einem dieser beiden Isolations-Einbettzimmer untergebracht, um Kontakte zwischen Patienten mit gesicherter Erkrankung und Patienten, die potenziell nicht an COVID-19 erkrankt waren, zu vermeiden. Bei gesicherter Erkrankung durch einen positiven Nachweis mittels PCR erfolgte dann das Umschieben des Patienten zur Kohortenisolation in eine der beiden Boxen für Patienten mit gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2. Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht erhärtete, wurden umgehend auf eine andere Intensivstation des UKR verlegt.

Bei Aufnahme auf die Intensivstation 91 des UKR wurde routinemäßig endotracheales Sekret gewonnen und mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 untersucht. Zusätzlich wurde eine Kultur angelegt, um eine koinzidente bakterielle Infektion auszuschließen. Zudem wurden bei Aufnahme stets zwei Blutkultur-Paare abgenommen und mikrobiologisch untersucht.

Gleichermaßen wurde bei Aufnahme eine umfangreiche Labordiagnostik veranlasst. Dies geschah zum einen, um ein umfassendes labormedizinisches Bild des Patienten zu erhalten.

Zum anderen wurden speziell auch die Parameter erfasst, die gemäß dem damaligen Kenntnisstand als prognostisch ungünstig für den weiteren Verlauf der COVID-19 Erkrankung einzustufen waren. Die Labordaten sollten eine Aussage über den Zustand des Patienten erlauben, bezogen auf die Infektion (CRP, PCT und IL-6), einen möglicherweise vorliegenden Zelluntergang (LDH), die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure und Phosphat), die Leberfunktion und den Fettstoffwechsel (ASAT, ALAT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Cholinesterase und Albumin), die Herzfunktion und -schädigung (Creatinkinase (CK), Troponin und N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP)) sowie Gerinnungsstörungen (INR, PTT, Fibrinogen und D-Dimere). Der Ferritinwert wurde abgenommen, da Ferritin zu den Akute-Phase-Proteinen zählt und zudem Hinweise auf Störungen im Eisenstoffwechsel gibt. Außerdem erfolgte die Abnahme eines großen Blutbildes.

Zur ersten Orientierung wurde bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Echokardiographie durchgeführt, welche bei Verschlechterung der Hämodynamik wiederholt wurde. Bei Aufnahme wurde zudem in jedem Fall ein 12-Kanal-Echokardiogramm (EKG) geschrieben sowie eine Liegend-Röntgen-Aufnahme des Thorax (RTX) und eine CT-Aufnahme von Abdomen und Thorax mit Kontrastmittel angefertigt. Diese Untersuchungen wurden bei Verschlechterung der respiratorischen Situation wiederholt. Weitere CT-Aufnahmen waren zudem indiziert bei Verdacht auf sekundäre Infektionsherde und der Suche danach, zur näheren Begutachtung und Einschätzung pulmonaler Läsionen sowie zum Ausschluss einer Lungenembolie. Bei Bedarf wurden zudem Ultraschallaufnahmen der Lunge gemacht.

Da zum Zeitpunkt der Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten noch keine verifizierten Kenntnisse zur Gabe von antiviralen Medikamenten bei einer COVID-19 Erkrankung vorlagen, wurde auf eine Gabe von Pharmaka wie Remdesivir oder Hydroxychloroquin bewusst verzichtet. Zudem wurde prophylaktisch keine empirische antibiotische Therapie angesetzt – dies erfolgte lediglich bei der Kombination aus erhöhten PCT-Werten bei Aufnahme mit Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion. In diesem Fall erfolgte die Gabe von Piperacillin und Tazobactam. Antimykotische Therapie wurde nur bei bestätigten Pilzinfektionen verabreicht.

Es erfolgte keine routinemäßige systemische Gabe von Corticosteroiden; allerdings bestand eine Indikation zur Gabe bei Patienten mit V.a. einen septischen Schock, die auf Flüssigkeitsgabe und Vasopressoren nur insuffizient ansprachen (53).

Eine prophylaktische Dosis von Enoxaparin (40mg 0-0-1) wurde allen Patienten konsequent subkutan verabreicht. Bei Bestehen des Verdachts auf eine Aktivierung des Gerinnungssystems, die sich unter anderem durch eine Elevation der D-Dimere im Blut zeigt, wurde die Enoxaparin Dosis auf 40mg 1-0-1 erhöht. Voraussetzungen dafür waren eine normale Nierenfunktion und keine Feststellung einer hämorrhagischen Diathese. Bei Vorliegen einer akuten Nierenschädigung und während venovenöser extrakorporaler Membran-Oxygenierungstherapie (VV-ECMO) erfolgte die kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Heparin mit dem PTT-Zielwert von 50-60 Sekunden.

Festgelegt wurde zudem ein einheitliches Regime in Bezug auf Analgosedierung und Antikoagulation: Zum Zeitpunkt der Aufnahme erfolgte eine tiefe Analgosedierung RASS -5 mit Midazolam, Sufentanil und Ketamin. Die Tiefe der Analgosedierung wurde mithilfe des Richmond-Agitation-Sedation Scale (RASS) beurteilt. Hierbei wird der Patient in mehreren festgelegten Schritten angesprochen und stimuliert, um festzustellen ob und wann eine Reaktion hervorgerufen werden kann. RASS -5 entspricht hierbei der tiefsten Sedierungsstufe, bei der keine Reaktion auf verbale oder körperliche Reize hervorzurufen ist (54). Während der Proning-Phasen erfolgte additiv die Relaxation mittels Rocuronium-Perfusor. Proning bezeichnet die Lagerung des Patienten in einer pronierten statt supinierten Körperposition, wodurch Bauch und Gesicht nach unten weisen. Diese Lagerungstherapie hat sich bereits in der Behandlung des ARDS als Therapiemöglichkeit erwiesen, die zu einer verbesserten Oxygenierung und einer Senkung der Mortalität (bei prolongierter Lagerung > 16 Stunden) führt (55, 56).

Bezüglich des Flüssigkeitsmanagements wurde eine restriktive Strategie verfolgt. Bei Bedarf wurde als erste Wahl Noradrenalin verabreicht und dieses wenn nötig um Vasopressin ergänzt.

Zur Beatmung der Patienten wurde initial der Pressure-Regulated-Volume-Controlled-Modus (PRVC) verwendet. Generell wurde das Ziel verfolgt, mit geringen Tidalvolumina (6-8ml/kg ideales Körpermengewicht), einem Plateaudruck von weniger als 30cm H₂O und einem Driving Pressure von weniger als 16 cm H₂O zu beatmen. Der Positive Endexpiratorische Druck (PEEP) wurde anhand des ARDS-Net Protokolls eingestellt (Tabelle 2). Dieses Protokoll gibt verschiedene Einstellungs- und Zielwerte, darunter Tidalvolumen (VT) und Plateaudruck (siehe oben) sowie ein Oxygenierungsziel von arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und Sauerstoffsättigung (SpO₂) vor. Dieses soll unter Einstellung von PEEP und FiO₂ (inspirative Sauerstofffraktion) nach Tabelle 2 erreicht werden (57).

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabelle 2: FiO_2/PEEP Tabelle (Lower PEEP) des ARDS-Network; PEEP in cm H₂O (42)

Als Zielwerte der Beatmung wurde festgelegt: PaO_2 65-80 mm Hg, PaCO_2 (arterieller Kohlendioxidpartialdruck) 40-60 mm Hg, $\text{pH} > 7,25$. Wurde der Grenzwert des Oxygenierungsindex (Horovitz-Quotient) von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg unterschritten, erfolgte im frühen Stadium der Erkrankung ein konsequentes Proning der Patienten für mindestens 16 Stunden pro Tag. Dieses Vorgehen wurde bei der Behandlung intensivmedizinischer Fälle mit COVID-19 Erkrankung von mehreren Fachgesellschaften empfohlen (58, 59). Dies wurde fortgesetzt, bis eine Verbesserung des Gasaustausches zu erkennen war. Bei Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung erfolgte die inhalative Gabe von β_2 -Mimetika. Im Fall einer persistierenden Hypoxämie trotz optimierter Beatmung oder bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertension wurde die Gabe von inhalativen pulmonalen Vasodilatatoren wie inhalatives NO oder Iloprost (Prostacyclin-Analogon) erwogen (60).

Bei Persistieren einer Hypoxämie mit einem Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von 60-80 mm Hg bei einem PEEP von > 15 cm H₂O trotz optimierter Ventilation wurde die Anlage einer VV-ECMO in Betracht gezogen. Eine Proning-Therapie, die zu keiner Verbesserung führte, oder eine refraktäre schwere Hyperkapnie mit $\text{pH} < 7,15$ waren weitere Gründe für VV-ECMO. Die wichtigsten Aspekte des in-house Standards für die intensivmedizinische Behandlung beatmeter COVID-19 Patienten sind folgend nochmals in Tabelle 3 zusammengefasst.

Isolation	COVID-19 Verdacht	Einzelzimmer
	COVID-19 bestätigt	Kohortenisolierung
Virologische und mikrobiologische Diagnostik bei Aufnahme	Endotracheales Aspirat Zwei Paar Blutkulturen	RT-PCR für SARS-CoV-2 Routine-Bakterienkultur
Labor bei Aufnahme und regelmäßige Kontrollen	- Differenzialblutbild - CRP, PCT, IL-6 - Ferritin - LDH - Kreatinin, Harnsäure, Phosphat	- ASAT, ALAT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Cholinesterase, Albumin - Creatinkinase, Troponin, NTproBNP - INR, PTT, Fibrinogen, D-Dimere
Bildgebung und weitere Diagnostik	Bei Aufnahme Weitere Indikationen:	- Echokardiographie - 12-Kanal EKG - RTX - CT Thorax und Abdomen (mit Kontrastmittel)
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - antiviral - antibakteriell - antimykotisch 	
	<p>Nicht empfohlen wegen mangelnder Evidenz</p> <p>Bei erhöhten PCT-Werten bei Aufnahme und V.a. bakterielle Superinfektion: empirisch mit Piperacillin/Tazobactam</p>	
	Nur bei bestätigter Infektion	
Systemische Kortikosteroide	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht standardisiert - Bei Verdacht auf septischen Schock mit insuffizienter Ansprache auf Vasopressoren und Flüssigkeitstherapie 	
Antikoagulation	<ul style="list-style-type: none"> - Konsequente Prophylaxe: Enoxaparin subkutan (40mg 0-0-1) - Bei V.a. aktivierte Gerinnung (D-Dimere erhöht) Steigerung auf 40mg 1-0-1 (wenn normale Nierenfunktion und Abwesenheit von hämorrhagischer Diathese gegeben) 	
Sedierung	<ul style="list-style-type: none"> - Initial tiefe Sedierung mit Midazolam, Ketamin und Sufentanil - Bei Bedarf Relaxation mit Rocuronium 	
Hämodynamik	<ul style="list-style-type: none"> - Konservatives Flüssigkeitsmanagement - Noradrenalin als Vasopressor erster Wahl, Vasopressin falls nötig 	

Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> - Initialer Beatmungsmodus: PRVC - Niedriges Tidalvolumen (6-8 mL/kg) - Plateaudruck < 30 cm H₂O Driving Pressure < 16 cm H₂O - PEEP nach ARDS-Net Protokoll (s.Tabelle 2) - PaO₂ 65-80 mm Hg PaCO₂ 40-60 mm Hg - pH > 7,25 - Proning > 16h/d, falls PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg (in frühem Krankheitsstadium, bis zur Besserung des Gasaustausches) - Inhalative β2-Mimetika nur bei obstruktiver Ventilationsstörung - Inhalative pulmonale Vasodilatatoren zu erwägen bei persistierender Hypoxämie
VV-ECMO	<p>Zu erwägen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Persistierende Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ 60-80 mm Hg bei PEEP > 15 cm H₂O) trotz optimierter Beatmung - Ineffektives Proning - Refraktäre schwere Hyperkapnie mit pH < 7,15 <p><u>Kontraindikationen:</u> Alter > 70 Jahre, schwere Komorbiditäten</p>
Schwere hämophagozytische Lymphohistiozytose in Betracht zu ziehen bei starker Erhöhung der Ferritin-Werte und Fieber oder akuter Verschlechterung des Gesamtzustandes	

Tabelle 3: Behandlungsstandard intubierter Patienten mit bestätigter oder vermuteter COVID-19 Erkrankung

Bei der Einstellung der Beatmungsparameter wird nach der Leitlinie für invasive Beatmung generell versucht, die FiO₂ auf dem kleinstmöglichen Wert einzustellen, bei dem eine Sauerstoffsättigung von 90 – 94% beziehungsweise eine PaO₂ von 60 – 80 mm Hg zu erreichen ist (61).

3.2 Methodik der Studie

3.2.1 Datenerhebung und -darstellung

Für die Analyse der Daten lasen wir zunächst alle Patientenakten und -verläufe durch und selektierten die relevanten Informationen. Dazu gehörte die Extraktion aller relevanten Beatmungs- und Laborparameter, die auf der Intensivstation 91 regelmäßig gemessen und abgenommen wurden. Danach stellten wir chronologisch mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2019 die Verläufe aller Patienten dar, um das standardisierte Vorgehen zu verdeutlichen. Die Darstellung enthält multiple Maßnahmen und Parameter: Dargestellt werden die Lagerungstherapie mittels Proning, die Beatmung der Patienten in verschiedenen Modi, Zeitpunkte von Intubation, Extubation oder Anlage eines Tracheostomas, sowie Sauerstoffgabe. Auch die Anlage einer ECMO und die Anwendung einer Nierenersatztherapie

sind grafisch festgehalten, genauso wie die Durchführung bildgebender Untersuchungen. Des Weiteren ist in Stundenintervallen die Gabe von Noradrenalin, Vasopressin, Iloprost, Steroiden und Adrenalin dargestellt. Ebenfalls festgehalten sind die Phasen, in denen die Verabreichung von antibiotischen, antimykotischen oder antiviralen Therapeutika erfolgte. Die Abbildung 1 bis Abbildung 5 bieten einen Überblick über die zeitlichen Verläufe der sieben Patienten.

Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Beatmungs- und Laborparameter der Patienten in Diagrammen entlang einer Zeitachse grafisch dargestellt, um einen Vergleich der Verläufe zu ermöglichen. Die Erstellung der Diagramme (Abbildung 6 bis Abbildung 19) erfolgte ebenfalls mit der Software Microsoft Excel 2019.

Alle mikrobiologischen und virologischen Befunde, die am UKR erhoben wurden, wurden ebenfalls tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 6). Die Darstellung bietet einen schnellen Überblick über Befunde bezüglich der SARS-CoV-2-Viruslast und anderer bakterieller, mykotischer oder viral er Infektionen, die zusätzlich erhoben wurden. Tabelle 4 wurde erstellt, um die Vorerkrankungen, Alter und Gewicht der einzelnen Patienten, sowie wichtige Eckdaten bezüglich Behandlungsdauer vor Aufnahme an das UKR, Bauchlagerung und wichtige Parameter bei Aufnahme übersichtlich darzustellen. Zudem wurde für alle Patienten der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score mit Hilfe des APACHE II Rechners der MSD Manuals (62) ermittelt. Der APACHE II Score dient der Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit kritisch kranker Patienten und schließt verschiedene Labor-, Atmungs- und andere Parameter bezüglich des aktuellen Zustands innerhalb der ersten 24h nach Hospitalisierung sowie das Alter des Patienten und chronische Gesundheitsprobleme ein. Daraus lässt sich ein Punktewert zwischen null und 71 berechnen, der einer geschätzten Mortalität in Prozent entspricht (63).

In Tabelle 5 sind detaillierte Daten bezüglich der Behandlung am UKR dargestellt, sowie das Outcome der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Intensivstation und drei Monate später beschrieben. Der Zustand zum Zeitpunkt der Entlassung wurde klinisch ermittelt, der Zustand drei Monate später mit Hilfe von Arztbriefen und persönlichen Gesprächen mit den Patienten.

3.2.2 Statistik

Statistische Berechnungen wurden mittels IBM SPSS 25.0 durchgeführt. Metrische Daten wurden in Abhängigkeit von der zugrundliegenden Verteilung, welche mittels Kolmogorov-Smirnov Test ermittelt wurde, bei gegebener Normalverteilung als Mittelwert (MW) mit

Streumaß Standardabweichung (SD) und bei nicht gegebener Normalverteilung als Median mit Streumaß Interquartilenrange (IQR) dargestellt. Abbildung 20 zeigt in logarithmischer Skalierung die Mediane verschiedener Laborparameter für die einzelnen Patienten.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenamnese

4.1.1 Patient 1

Der Patient stellte sich am 16.03.2020 (Tag -9) erstmals in der Notaufnahme (UKR) mit Husten, Fieber, Kopfschmerzen und Diarrhoe vor. Es erfolgte eine positive Testung auf SARS-CoV-2, und der Patient begab sich daraufhin in häusliche Quarantäne.

Am 18.03.2020 (Tag -7) wurde der Patient aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein weiteres Mal in der Notaufnahme vorstellig. Daraufhin wurde er vom UKR in eine externe Lungenfachklinik verlegt und dort vom 18.03. bis 24.03.2020 stationär behandelt. Im Laufe des 19.03.2020 (Tag -6) verschlechterte sich der Zustand des Patienten, und es zeigten sich rasch progrediente, ubiquitäre, grobfleckige Konsolidierungen im RTX. Am Nachmittag erfolgte die Intubation. Zudem wurde im Bronchialsekret ein (+) Staphylococcus aureus festgestellt. Im weiteren Verlauf hielt sich der Patient zunächst stabil, am 23.03.2020 kam es jedoch zu einer massiven Oxygenierungsstörung. PEEP und FiO₂ wurden dementsprechend erhöht. Da am 24.03.2020 (Tag -1) keine Besserung erzielt werden konnte, folgte eine Bauchlagerung, wodurch sich der Patient zunächst stabilisierte. Im Folgenden kam es zu einer CK- und Transaminasen-Erhöhung und der Zustand des Patienten verschlechterte sich wieder. Da der Zustand des Patienten auch in der Nacht zum 25.03.2020 kritisch blieb, erfolgte in den Morgenstunden durch das Regensburger ECMO-Team die Anlage einer VV-ECMO und der Patient wurde auf die Intensivstation des UKR verlegt.

4.1.2 Patient 2

Nachdem vom Patienten am 12.03.2020 (Tag -13) erste Symptome wie Husten, Fieber und Abgeschlagenheit festgestellt wurden und Kontakt zu einem Ischgl-Urlauber mit positivem COVID-19-Test bestanden hatte, stellte sich der Patient am 17.03.2020 (Tag -8) in der Notaufnahme eines Krankenhauses der gehobenen Grund- und Regelversorgung vor. Es folgte die stationäre Aufnahme auf einer Normalstation bis zum 23.03.2020 (Tag -2). Bei SpO₂ = 94%, T° = 39,4°C, Dyspnoe und deutlichen Infiltraten im RTX erfolgte die interne Verlegung auf eine Intensivstation. Zunächst konnte unter nicht-invasiver Beatmung, Fiebersenkung und Bilanzausgleich für ca. 36h eine deutliche Besserung der pulmonalen Situation erzielt werden. Am 25.03.2020 verschlechterte sich der Zustand des Patienten jedoch so maßgeblich, dass eine Intubation erforderlich war. Aufgrund der rapiden Verschlechterung des Zustands erfolgte um 18 Uhr die Verlegung an das UKR.

4.1.3 Patient 3

Am 08.03.2020 (Tag -14) setzten bei dem Patienten plötzlich Fieber, Abgeschlagenheit, veränderter Geruchs- und Geschmackssinn, Diarrhoe, Schüttelfrost, trockener Husten, Glieder- und Muskelschmerzen, Müdigkeit und Mundtrockenheit ein. Am 16.03.2020 (Tag -6) wurde der Patient schließlich in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Schwerpunktversorgung vorstellig. Ein erster Schnelltest auf SARS-CoV-2 fiel negativ aus, und eine Therapie mit Amoxicillin p.o. wurde begonnen. Am 17.03.2020 (Tag -5) stellte sich der Patient bei seinem Hausarzt vor, wo ein SARS-CoV-2 positiver Rachenabstrich abgenommen wurde. Am 19.03.2020 (Tag -3) wurde der Patient nach Vorstellung in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung stationär aufgenommen, wobei sich im RTX bilaterale Infiltrate, ein unscharf begrenztes Zwerchfell und eine pathologisch erhöhte Herzgröße zeigten. Tags darauf folgte die hausinterne Verlegung auf die Intensivstation bei respiratorischer Verschlechterung und Temperatur bis 41,5°C. Nach einer laborchemischen Bestätigung der Infektion mit SARS-CoV-2 wurde eine Hydroxychloroquin-Therapie begonnen, der Patient wurde intubiert. In der Nacht zum 22.03.2020 kam es zu einer Oxygenierungsstörung mit CO₂-Retention. Trotz Lagerungstherapie und einer Escalation der Beatmung konnte keine langfristige Stabilisierung erreicht werden, weswegen der Patient auf die Station 91 des UKR verlegt wurde.

4.1.4 Patient 4

Am 14.03.2020 (Tag -12) traten beim Patienten erstmals Fieber und Husten auf. Am 15.03.2020 (Tag -11) stellte er sich wegen Harninkontinenz in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Schwerpunktversorgung vor, woraufhin ein Harnwegsinfekt diagnostiziert wurde. Nachdem sich der Patient am 16.03.2020 (Tag -10) pulmonal verschlechterte und weitere Symptome hinzukamen, wurde er in einer Klinik der Grund- und Regelversorgung mit unklarer Diagnose stationär aufgenommen. Aufgrund des persistierenden Fiebers erfolgte ein Abstrich auf SARS-CoV-2, der positiv ausfiel. Noch am selben Tag wurde der Patient zur Isolation und besseren Überwachung auf die Intensivstation der Klinik verlegt. Während des dortigen Aufenthaltes wurde durch den Patienten eine Therapieskalation trotz progredienter respiratorischer Verschlechterung zunächst abgelehnt. Am 20.03.2020 (Tag -6) folgte dann allerdings die Intubation mit lungenprotektiver Beatmung, worunter eine deutliche Stabilisierung erzielt werden konnte. In der Nacht zum 26.03.2020 kam es zu einer akuten pulmonalen Verschlechterung mit Fieberschüben. Eine Stabilisierung war nur bedingt möglich, weswegen der Patient an das UKR zuverlegt wurde.

4.1.5 Patient 5

Bei der Patientin äußerte sich die Erkrankung an COVID-19 zunächst in einer Dyspnoe, beginnend um den 18.03.2020 (Tag -9). Am 25.03.2020 (Tag -2) folgte dann aufgrund einer Pneumonie mit globaler respiratorischer Insuffizienz die Aufnahme auf die Intensivstation eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung. Die SARS-CoV-2 Infektion wurde durch einen positiven Rachenabstrich bestätigt. Da unter nicht-invasiver Beatmung keine suffiziente Verbesserung erzielt werden konnte, folgte noch am selben Tag die Intubation und aufgrund von weiterer Verschlechterung die Bauchlagerung. Der zweite Zyklus der Lagerungstherapie wurde schließlich nach 10h abgebrochen und am 27.03.2020 erfolgte die Zuverlegung ans UKR zur möglichen ECMO-Anlage.

4.1.6 Patient 6

Die Patientin stellte sich am 02.04.2020 (Tag -7) in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung vor, da seit mehreren Tagen Husten und Fieber bestand. In der Thorax-CT (TCT) zeigte sich eine bipulmonale interstitielle Pneumonie mit Infiltraten in allen Lungenabschnitten. Die Patientin wurde zunächst bis zum 04.04.2020 (Tag -5) stationär auf der COVID-19 – Isolierstation behandelt. Bei zunehmender pulmonaler Verschlechterung erfolgte allerdings die Verlegung auf die Intensivstation. Dort wurde bereits mit der Lagerungstherapie begonnen. Da sich am 09.04.2020 im TCT eine massive Zunahme der Infiltrate zeigte, folgte noch am selben Tag die Zuverlegung nach Regensburg für eine mögliche ECMO-Anlage.

4.1.7 Patient 7

Der Patient setzte am 11.03.2020 (Tag -3) fünfmal breiige Stühle ab und hatte zu diesem Zeitpunkt bereits seit einigen Tagen Husten gehabt. Am 13.03.2020 (Tag -1) folgte zunächst die Aufnahme auf die Normalstation eines Klinikums der Schwerpunktversorgung – im RTX zeigten sich Infiltrate und es erfolgte eine positive Testung auf SARS-CoV-2. Noch am selben Tag musste der Patient mit globaler respiratorischer Insuffizienz mit Zyanose und Fieber bis 40°C auf die Intensivstation verlegt werden, wo zunächst mit nicht-invasiver Beatmung eine passagere Stabilisierung erreicht werden konnte. Am 14.03.2020 (Tag 0) zeigte sich jedoch sowohl eine Verschlechterung in der Oxygenierung als auch im RTX, weswegen nachmittags die Intubation erfolgte. Am 14.03.2020 abends erfolgte die Zuverlegung an das UKR.

4.2 Patientencharakteristika

Patient	1	2	3	4	5	6	7	MW ± SD
Alter (Jahre)	52	58	58	67	52	55	49	55.9 ± 5.9
Geschlecht	m	m	m	m	w	w	m	
Körpergewicht (kg)	100	100	110	80	120	85	120	102 ± 16
Vorerkrankungen	Schlafapnoe Syndrom mit CPAP-Therapie, arterieller Hypertonus, bipolare Störung			Diabetes mellitus	COPD mit LTOT, Z.n. Lungenembolie, Adipositas (BMI 39)	Diabetes mellitus, Z.n. Lungenembolie	Geistige Retardierung, Z.n. Schädel-Hirntrauma, Hydrocephalus (VP-Shunt)	
Medikation					Prednisolon, Edoxaban	Phenprocoumon, Metformin		
Behandlungsduer auf externer Intensivstation (Tage)	5	3	2	10	2	4	1	3.9 ± 3.0
Bauchlagerung auf externer Intensivstation	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	
Status bei Aufnahme:								
FiO ₂	0.65	0.70	0.90	0.50	0.80	1.0	0.95	0.79 ± 0.18
PEEP (cm H ₂ O)	16	14	15	15	22	17	14	16.1 ± 2.7
VT (mL)	335	460	393	453	350	471	317	397 ± 64
PaO ₂ (mm Hg)	65.9	124.0	90.1	132.0	54.6	64..3	67.4	85.6 ± 31.3
pH	7.52	7.25	7.30	7.16	7.40	7.43	7.22	7.33 ± 0.13
Noradrenalin (mg/h)	-	0.4	1.2	0.5	0.1	0.1	0.3	0.37 ± 0.41
Hb (g/dL)	10.8	14.1	12.4	13.2	12.0	10.5	15.3	12.6 ± 1.7
APACHE II score	23	22	24	28	21	22	24	23.4 ± 2.3

Tabelle 4: Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und Status bei Aufnahme auf die Intensivstation 91

CPAP, Continuous Positive Airway Pressure; COPD, Chronische obstruktive Lungenerkrankung; LTOT, Langzeit-Sauerstofftherapie; VP-Shunt, Ventrikulo-peritonealer Shunt

4.2.1 Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen

Das mittlere Alter der Patienten betrug $55,9 \pm 5,9$ Jahre. Von den sieben Patienten waren zwei weiblich, die restlichen fünf Patienten waren männlich. Bei zwei der Patienten waren keinerlei Vorerkrankungen bekannt.

Patient #1 lag mit einem Alter von 52 Jahren leicht unter dem Durchschnitt. Der Patient ist männlich und leidet bereits seit mehreren Jahren an einem schwergradigen obstruktiven Schlafapnoe Syndrom. Dieses wird seit 2010 mittels CPAP-Therapie symptomatisch behandelt.

Sein Körpergewicht betrug 100kg. Zudem war bei dem Patienten ein arterieller Hypertonus und eine bipolare Störung als Vorerkrankung bekannt, wobei vor Aufnahme auf die Intensivstation 91 keine Dauermedikation verordnet worden war.

Patient #2 ist ebenfalls männlich und wurde mit einem Alter von 58 Jahren auf die Intensivstation 91 aufgenommen. Der Patient wurde ohne jegliche Vorerkrankungen aufgenommen und nahm auch keine Dauermedikation ein.

Auch Patient #3 ist männlich und war bei Aufnahme ans UKR 58 Jahre alt. Der Patient wog bei Aufnahme 110kg. Vorerkrankungen waren keine bekannt.

Der Patient #4, ebenfalls männlich, war mit 67 Jahren der älteste Patient unter den sieben aufgenommenen. Als Vorerkrankung vor der Infektion mit SARS-CoV-19 war lediglich ein Diabetes mellitus Typ II bekannt.

Die Patientin #5, weiblich, wurde mit einem Alter von 52 Jahren auf der Intensivstation 91 aufgenommen. Die Patientin war bereits durch eine Chronische Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) vorbelastet, weshalb bereits eine dauerhafte Heim-Sauerstoff-Therapie notwendig war. Weiterhin waren Adipositas Grad II, Zustand nach pertrochantärer Femurfraktur und Zustand nach Lungenembolie vorbeschrieben.

Auch die Patientin #6 war weiblich und erkrankte im Alter von 55 Jahren an COVID-19. Der vorbekannte Diabetes mellitus Typ II wurde mit Metformin behandelt. Die Patientin hatte im Vorfeld bereits eine tiefe Beinvenenthrombose erlitten.

Patient #7 war mit 49 Jahren der jüngste Patient, der auf der Station 91 mit einer COVID-19 Erkrankung behandelt wurde. In den übermittelten Arztbriefen wurden eine leichte kognitive Einschränkung, ein mit einem ventrikuloperitonealen Shunt versorger Hydrocephalus, cerebrale Verkalkungen, degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, eine Schilddrüsensfunktion und eine Einäugigkeit vorbeschrieben.

4.2.2 Aufnahmeparameter, Behandlungs- und Beatmungsdauer und Outcome

Patient	1	2	3	4	5	6	7	MW ± SD
Dauer VV-ECMO Therapie	9d 8h			2d 3h				
Tag mit NET	-	-	-	16	-	-	-	
Dauer Invasive Beatmung	21d 10h	11d 17h	20d 10h	20d 2h	13d 9h	19d 21h	22d 18h	18d 12h ± 4d 5h
Dauer Bauchlage rung	-	-	77h	-	95h	118h	126h	
Dauer Intensivmedizinische Behandlung	22d 10h	16d 16h	31d 15h	20d 2h	14d 9h	29d 20h	26d11h	23d 2h ± 6d 13h
Weiterführende Behandlung	Lungenfachklinik	Normalstation	Lungenfachklinik	Tod	Lungenfachklinik	Normalstation	Lungenfachklinik	
Outcome bei Entlassung von der Intensivstation	Wach und orientiert; Bewegung aller Gliedmaßen; Mobilisation in den Stand; Tracheotomie, ASB	Wach und orientiert; Bewegung aller Gliedmaßen; Mobilisation an die Bettkante; Spontanatmung mit Sauerstoffgabe	Wach und orientiert; delirante Episoden; Bewegung aller Gliedmaßen; keine suffiziente Mobilisation möglich; Spontanatmung mit Sauerstoffgabe	-	Wach, verlangsame Reaktionen; Schwache Bewegung aller Gliedmaßen; Tracheotomie, ASB	Wach und orientiert; Bewegung aller Gliedmaßen; Tracheotomie; Spontanatmung mit Sauerstoffgabe	Wach und orientiert; Bewegung aller Gliedmaßen; Tracheotomie, ASB	
Outcome 3 Monate nach Entlassung von der Intensivstation	Kein neurologisches oder kognitives Defizit; eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Allgemeinzustand; Dekanüllierung, beschwerdefreie Atmung	Kein neurologisches oder kognitives Defizit; leicht eingeschränkte körperliche Belastbarkeit bedingt durch Muskelabbau; beschwerdefreie Atmung	Kein kognitives Defizit; eingeschränkte Mobilität aufgrund von Polyneuropathie und Myopathie; eingeschränkte Lungenfunktion (restriktiv und obstruktiv); keine Sauerstofftherapie	-	Kein kognitives Defizit; Parästhesie der oberen rechten Extremität; keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; Dekanüllierung, beschwerdefreie Atmung	Kein kognitives Defizit; eingeschränkte Mobilität der oberen rechten Extremität; eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Allgemeinzustand; Übelkeit und Erbrechen; Dekanüllierung, Sauerstofftherapie bei körperlicher Aktivität	Kognitiver Status wie zuvor; gebunden an Rollstuhl aufgrund von körperlichem Abbau; Dekanüllierung, beschwerdefreie Atmung; Aufnahme in Pflegeeinrichtung	

Tabelle 5: Intensivmedizinische Behandlung und Outcome

ASB, Augmented Spontaneous Breathing; NET, Nierenersatztherapie

Die externe intensivmedizinische Behandlungsdauer betrug im Mittel $3,9 \pm 3,0$ Tage, bevor die Patienten auf die Intensivstation 91 des UKR verlegt wurden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation des UKR waren alle Patienten analgosediert und endotracheal intubiert. In allen Fällen war zu diesem Zeitpunkt eine kontrollierte Beatmung nötig. In einem Fall (Patient #5) war es notwendig, eine VV-ECMO-Therapie bereits auf der Intensivstation des zuverlegenden Krankenhauses zu beginnen, um den Transfer überhaupt erst zu ermöglichen.

Bei den Patienten #1 und #3 wurde während der Behandlung auf externen Intensivstationen eine Behandlung mit Hydroxychloroquin eingeleitet. Diese wurde allerdings in beiden Fällen mit der Aufnahme auf die Intensivstation 91 des UKR beendet.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme konnte bei allen Patienten ein auffällig hoher APACHE-II Score (Mittelwert $23,4 \pm 2,3$) festgestellt werden. Auch wurde ein erheblich eingeschränkter pulmonaler Gasaustausch erfasst, der eine invasive Beatmung erforderte (mittleres $\text{FiO}_2 0,79 \pm 0,18$, mittlerer PEEP $16,1 \pm 2,7 \text{ cm H}_2\text{O}$). Zudem wurde bei vier Patienten bei Aufnahme ein erniedrigter pH-Wert festgestellt, was auf eine Hyperkapnie zurückgeführt werden konnte. Hingegen waren interessanterweise alle Patienten bei Aufnahme hämodynamisch stabil (mittlere Noradrenalin-Dosis $0,37 \pm 0,41 \text{ mg/h}$). Eine verlängerte Beatmungstherapie (Mittelwert $18 \text{ d } 12\text{h} \pm 4 \text{ d } 5 \text{ h}$) und Langzeit-Intensivmedizinische Therapie ($23 \text{ d } 2 \text{ h} \pm 6 \text{ d } 13 \text{ h}$) war bei allen sieben Patienten notwendig.

4.3 Chronologische Verlaufsdarstellung

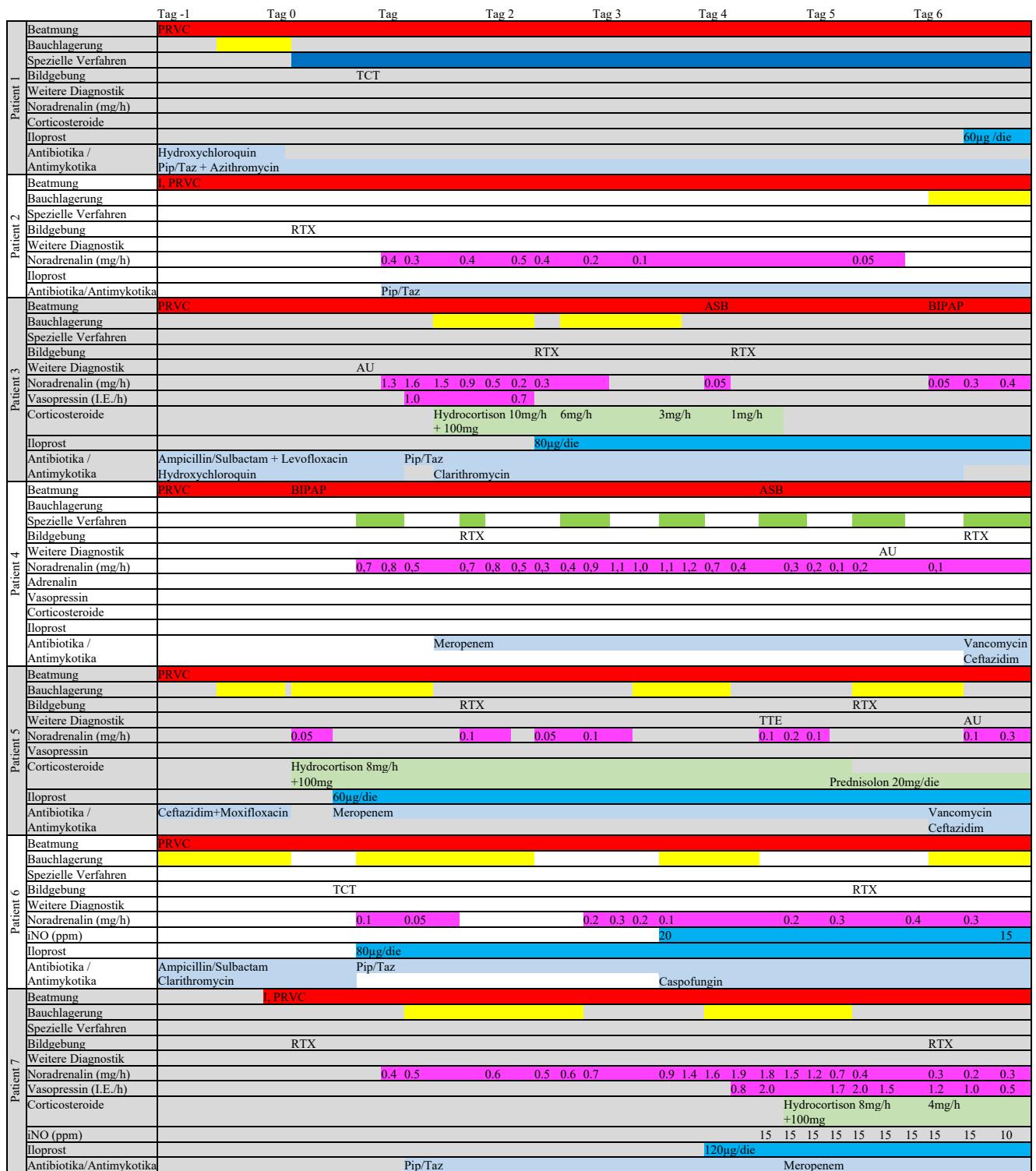


Abbildung 1: Zeitstrahl Tag -1 bis Tag 6

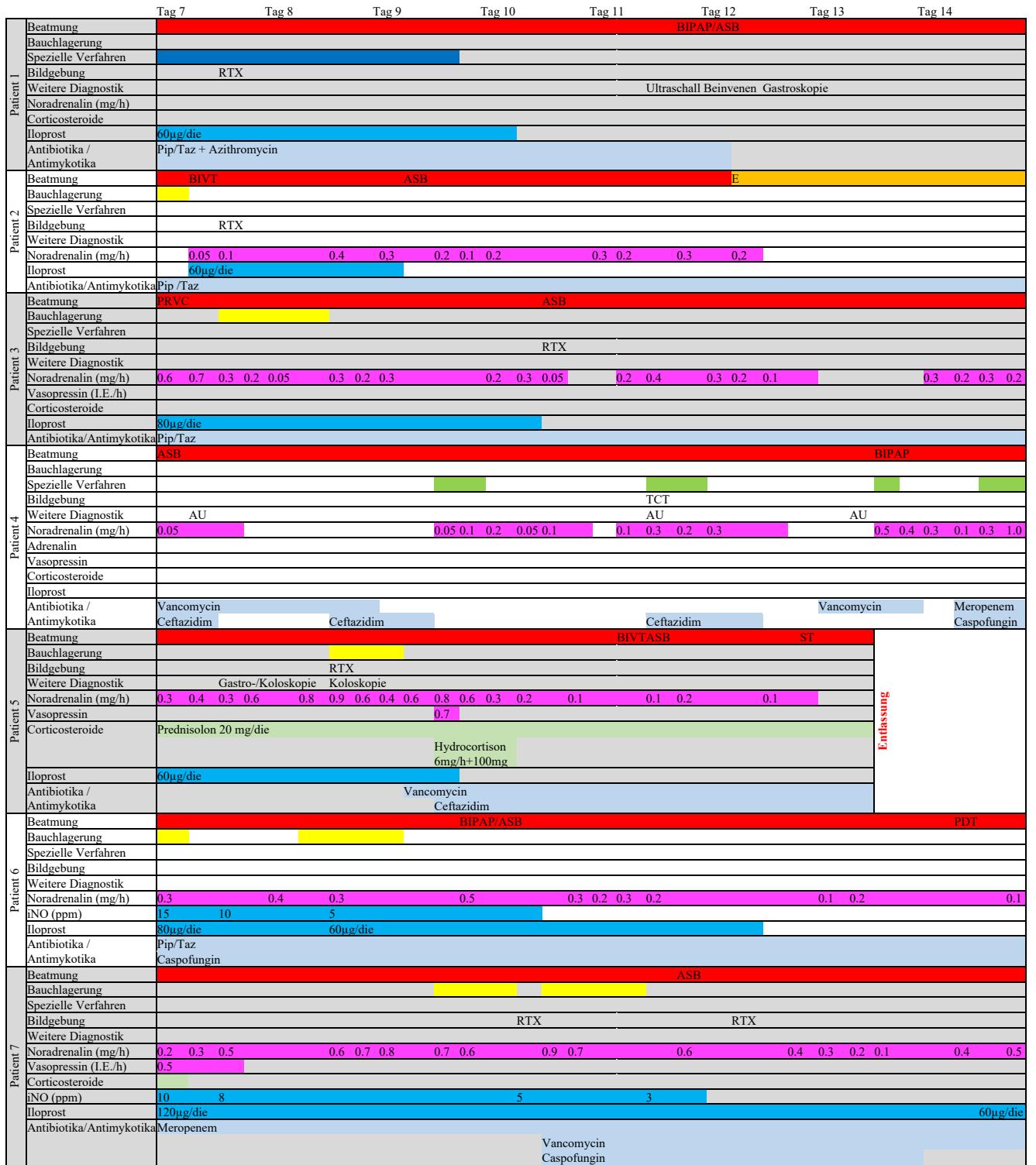


Abbildung 2: Zeitstrahl Tag 7 bis Tag 14

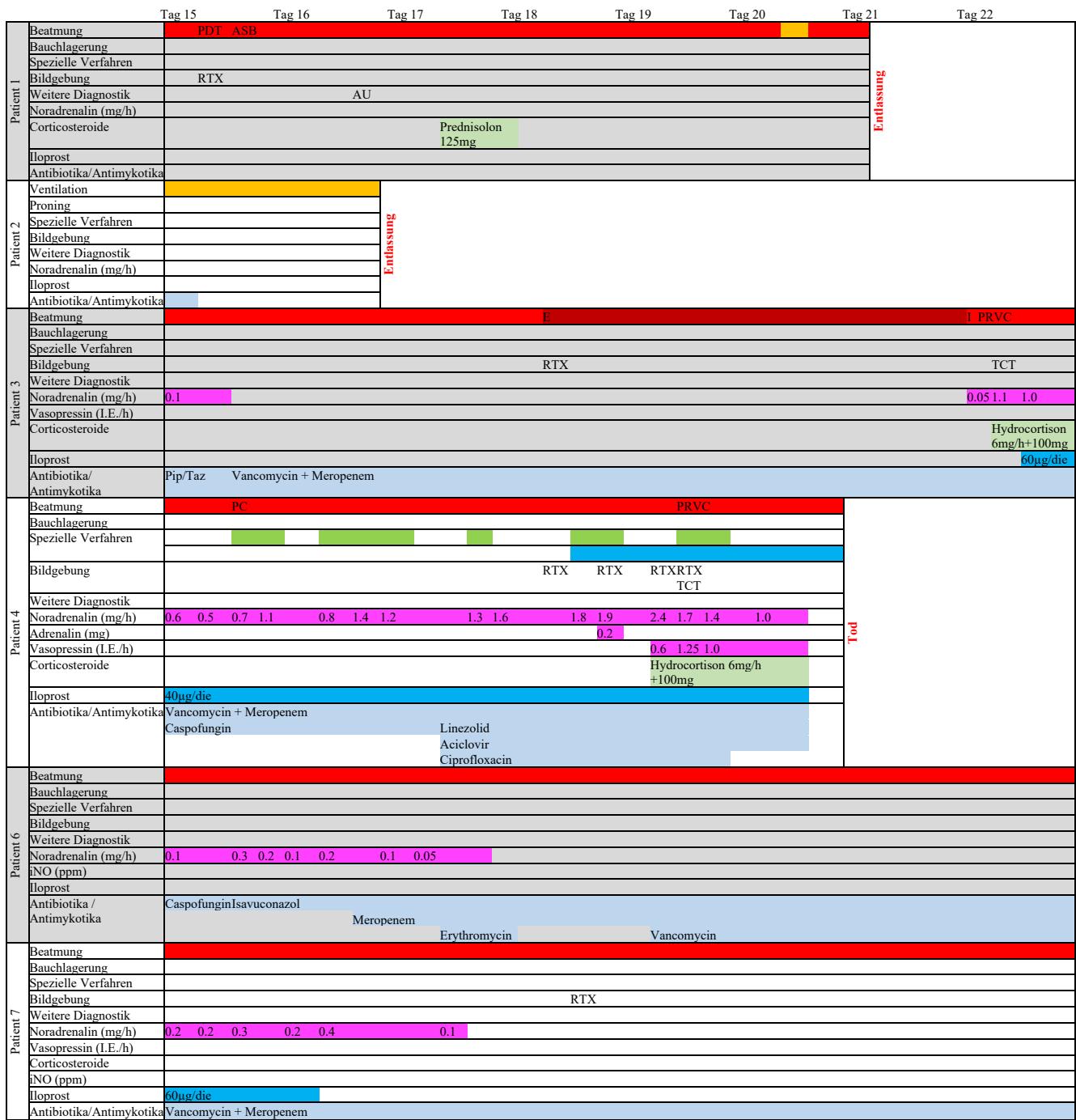


Abbildung 3: Zeitstrahl Tag 15 bis Tag 22

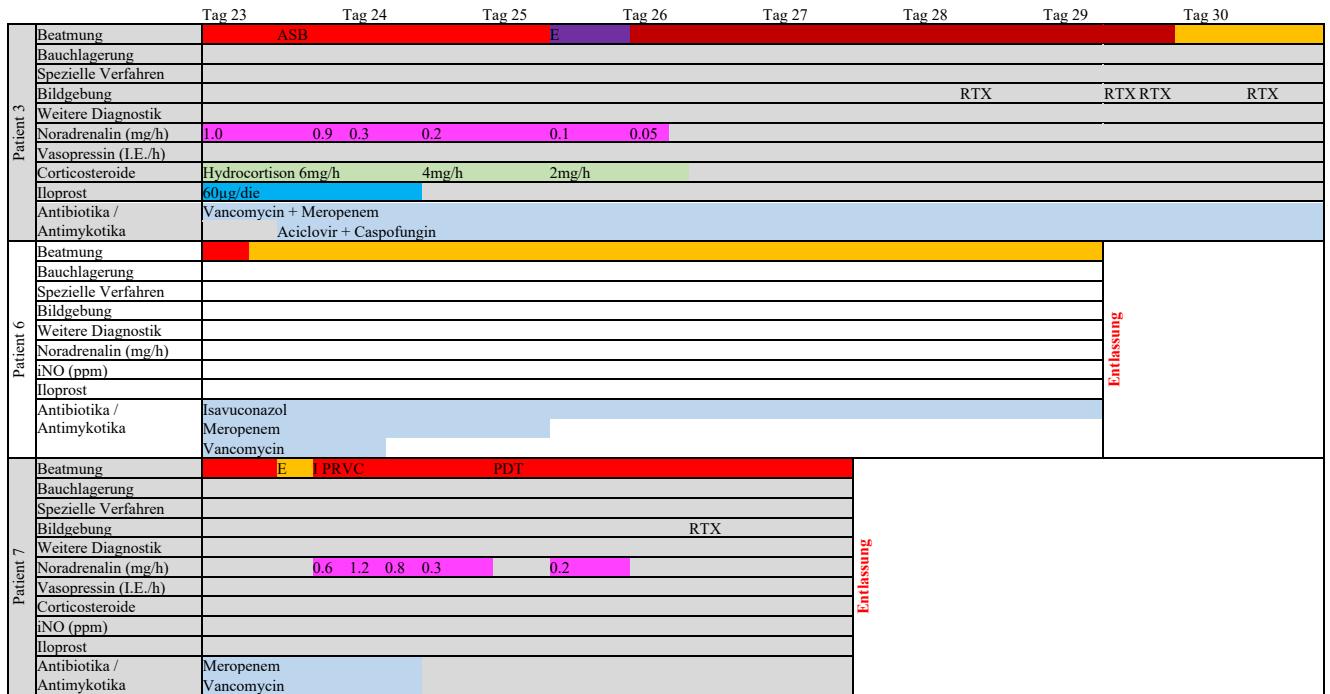


Abbildung 4: Zeitstrahl Tag 23 bis Tag 30

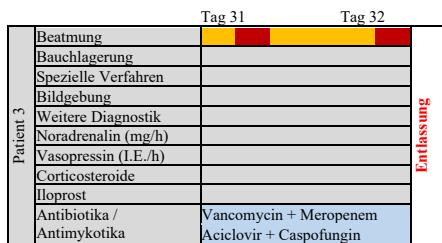


Abbildung 5: Zeitstrahl Tag 31 und Tag 32



VV-ECMO, venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung; I, Intubation; E, Extubation; RI, Reintubation; PDT, perkutane dilatative Tracheotomie; ST, chirurgische Tracheotomie; PC, Druck-kontrollierte Beatmung; PRVC, Druck-regulierte Volumen-kontrollierte Beatmung; BIPAP, biphasischer positiver Atemwegsdruck; ASB, Augmentierte Spontanatmung; TCT, Thorax-Computertomographie; RTX, Röntgen-Thorax; AU, abdomineller Ultraschall; TTE, transthorakale Echokardiographie

Bei zwei Patienten wurde eine VV-ECMO-Therapie als nötig erachtet. Bei Patient #1 wurde bereits auf der externen Intensivstation mit einer VV-ECMO-Therapie begonnen, da der pulmonale Gasaustausch zu diesem Zeitpunkt bereits so weit eingeschränkt war, dass ein Transport in stabilem Zustand andernfalls nicht möglich gewesen wäre. Bei Patient #4 hingegen wurde die VV-ECMO-Therapie erst im Verlauf der Behandlung auf der Intensivstation 91 des UKR begonnen. Am Tag 18 der Behandlung an der Universitätsklinik hatte sich der pulmonale Gasaustausch sekundär so stark verschlechtert, dass die Anlage der ECMO indiziert war.

Bei der Behandlung der Patienten konnte festgestellt werden, dass Husten und Pressen gegen die Beatmung zu einer verschlechterten Oxygenierung führen. Darum wurde während des initialen Behandlungszeitraums auf der Intensivstation 91 eine tiefe Sedierung mit RASS -5 angestrebt. Anzumerken ist, dass bei allen Patienten hohe Dosen an analgosedierender Medikation von Nöten war, um RASS -5 zu erreichen. Neben der Sedierung wurden zur konsequenten Vermeidung von Husten und Pressen gegen den Respirator hohe Dosen von Muskelrelaxantien verabreicht. Der Median der Dosis an Rocuronium während der ersten Behandlungswoche betrug 410 [IQR = 396] mg/d.

Bei allen Patienten wurde eine lungenprotektive Beatmung angestrebt. Patienten, bei denen die Oxygenierung stark beeinträchtigt war, wurden konsequent in Intervallen von mindestens 16 Stunden auf dem Bauch gelagert, um die Oxygenierung zu verbessern. Innerhalb der ersten sieben Tage auf der Intensivstation 91 wurden die Patienten im Mittel $6,9 \pm 8,7$ Stunden pro Tag auf dem Bauch gelagert. Bei den Patienten, deren Oxygenierung zu Beginn der Behandlung am UKR eingeschränkt war, konnte interessanterweise zu diesem Zeitpunkt dennoch eine weitgehend normale Compliance der Lunge beobachtet werden. Bei der regelmäßigen Auskultation der Lunge aller Patienten konnten keine Besonderheiten und pathologischen Auffälligkeiten festgestellt werden. Bei allen Patienten wurde im Laufe der Behandlung auf der Intensivstation 91 eine Inhalationstherapie mit pulmonalen Vasodilatatoren durchgeführt, wobei dies bei fünf der sieben Patienten bereits innerhalb der ersten Woche nötig war. Die FiO_2 konnte im Laufe der Behandlung von im Mittel $0,79 \pm 0,18$ bei Aufnahme an das UKR zu $0,59 \pm 0,14$ nach den ersten 12 Stunden und zu $0,51 \pm 0,14$ nach den ersten 24 Stunden reduziert werden.

Trotz einer restriktiven Volumenkontrolle der Patienten war es möglich, die Patienten in einem Zustand der häodynamischen Stabilität zu halten, ohne übermäßig hohe Dosen von Vasopressoren verwenden zu müssen. Während der ersten sieben Tage auf der Intensivstation

91 wurde Noradrenalin als first-line Vasopressor angewandt, die mittlere verabreichte Dosis betrug dabei $0,31 \pm 0,4$ mg/h.

Die Entwöhnung von der Beatmungsmaschine stellte sich bei einem Großteil der Patienten als schwierig dar, weswegen bei vier Patienten eine dilatative Tracheotomie erfolgte, um bessere Bedingungen für das Weaning zu schaffen. Nur zwei Patienten (#2, #3) konnten erfolgreich extubiert werden. Dies gelang bei Patient #3 jedoch erst nach dem zweiten Extubationsversuch. Nicht-invasive Beatmung und ein High-Flow-System wurden auf der Intensivstation 91 kaum verwendet, da alle Patienten bei Aufnahme auf die Station bereits intubiert waren und nur bei drei Patienten der Versuch einer Extubation unternommen wurde.

Die untenstehende Tabelle 6 stellt die einzelnen mikrobiologischen und virologischen Befunde dar, die bei den Patienten 1 bis 7 erhoben wurden. Die Auflistung erfolgt dabei nach Patienten sortiert in chronologischer Reihenfolge. Die Tabelle soll einen Überblick über diagnostizierte Infektionen bakterieller, viraler oder mykotischer Genese bieten. Dabei ist die genaue SARS-CoV-2-Viruslast der Patienten festgehalten.

Bei Patient #1, der mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion aufgenommen wurde, wurde lediglich endotracheales Aspirat entnommen und mittels PCR auf einen Nachweis von SARS-CoV-2 untersucht. Am Tag 19 konnte das Virus zum letzten Mal nachgewiesen werden, danach folgten zwei negative Testungen am Tag 19 und 20. Die größte Viruslast war am Tag 12 nachweisbar.

Das endotracheale Aspirat von Patient #2 wurde neben SARS-CoV-2 auch auf andere Viren wie Influenza A/B, Parainfluenza 1-3, Respiratorisches Synzytialvirus und Herpes Simplex Virus (HSV) 1 und 2 untersucht. Jedoch konnte keines der Viren nachgewiesen werden. Am Tag 1 wurde die größte SARS-CoV-2 Viruslast nachgewiesen, diese sank danach kontinuierlich. Am UKR erfolgte bis zur Entlassung am Tag 16 keine negative Testung auf SARS-CoV-2.

Patient #3 wurde bereits mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion auf die Station 91 aufgenommen. Am Tag 1 erfolgte eine breite Diagnostik aus endotrachealem Aspirat, Blutkulturen und Urin. Es konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Am Tag 9 wurde im endotrachealen Aspirat erneut SARS-CoV-2 mittels PCR nachgewiesen. Die Viruslast war zu diesem Zeitpunkt am höchsten. Es folgten zwei weitere positive Testungen aus dem Aspirat, alle weiteren Testungen auf SARS-CoV-2 aus Bronchial-Lavage, endotrachealem Aspirat und Rachenspülflüssigkeit waren negativ. Am Tag 15 wurde eine Liquorpunktion vorgenommen –

weder der Nachweis von HSV 1 oder 2 noch der Nachweis von SARS-CoV-2 im Liquor konnte erbracht werden. Da sich der Zustand von Patient #3 am Tag 22 stark verschlechterte und sich im TCT vermehrte Infiltrate zeigten, wurde am Tag 23 eine antiinfektive Therapie mit Aciclovir und Caspofungin begonnen. Am Tag 22 war zudem eine Kultur aus endotrachealem Aspirat angelegt worden, welche ein Wachstum von *Candida albicans* nachwies.

Das endotracheale Aspirat von Patient #4 wurde bei Aufnahme neben SARS-CoV-2 auch auf verschiedene weitere Erreger untersucht. Lediglich die PCR für SARS-CoV-2 fiel positiv aus. Die nachweisbare Viruslast sank im Verlauf der Behandlung auf der Station 91 kontinuierlich, blieb aber bis zuletzt positiv. Die letzte Entnahme von endotrachealem Aspirat erfolgte am Tag 18, drei Tage vor dem Tod des Patienten. Im Verlauf wurden verschiedene Kulturen angelegt, jedoch konnte nie ein Wachstum anderer Erreger diagnostiziert werden. Lediglich im endotrachealen Aspirat von Tag 15 erfolgte der Nachweis des Herpes Simplex Virus 1, woraufhin am Tag 17 eine Therapie mit Aciclovir initiiert wurde. Bei anhaltend schlechtem Zustand des Patienten und nach Rücksprache mit der Infektiologie des UKR wurde die antiinfektive Therapie zusätzlich eskaliert, Vancomycin abgesetzt und um Linezolid erweitert.

Auch von Patientin #5 wurde am Tag 0 endotracheales Aspirat entnommen. Neben dem Erregernachweis von SARS-CoV-2 erbrachte die Kultur den Nachweis von Wachstum von *Candida dubliniensis*. Die Viruslast von SARS-CoV-2 sank im Verlauf der Behandlung am UKR, der letzte Nachweis erfolgte am Tag 10 mit einer Viruslast im Bereich von 10^6 Kopien/mL. Eine Kultur des endotrachealen Aspirats von Tag 12 zeigte ein Wachstum von *Candida glabrata*.

Bei der Patientin #6 konnte am Tag 0 neben einem positiven Nachweis von SARS-CoV-2 in endotrachealem Aspirat ein Wachstum von *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* nachgewiesen werden. Daraufhin erfolgte ab Tag 3 eine Therapie mit Caspofungin. In Blutkulturen und Urin war kein Wachstum nachweisbar. Die PCR des endotrachealen Aspirates von Tag 4 ergab eine leicht erhöhte Viruslast in Vergleich zu Tag 0. Am Tag 11 war die Viruslast gesunken und das endotracheale Aspirat von Tag 18 erbrachte keinen Nachweis von SARS-CoV-2 in der PCR. Jedoch wurde in den Blutkulturen von Tag 16 ein Wachstum von *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Auch zeigten Kulturen des endotrachealen Aspirates von Tag 21 weiterhin ein Wachstum von *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*. Bereits am Tag 16 war die antimykotische Therapie auf Isavuconazol umgestellt worden. Dieses Antimykotikum wurde bis zur Entlassung verabreicht.

Bei Patient #7 erfolgte der Nachweis von SARS-CoV-2 aus endotrachealem Aspirat an den Tagen 1, 16 und 26, wobei zwischenzeitlich am Tag 22 in einem Aspirat kein Nachweis von SARS-CoV-2 zu finden war. Im endotrachealem Aspirat von den Tagen 1, 8 und 10 konnte außerdem das Wachstum von *Candida dubliniensis* festgestellt werden. Von Tag 10 bis 14 wurde zusätzlich eine antimykotische Therapie mit Caspofungin verabreicht.

Patient	Tag	Art von mikrobiologischer oder virologischer Diagnostik	Ergebnis
1	6	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($2,3 \times 10^4$ Kopien/mL)
	12	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv (10^3 - 10^6 Kopien/mL)
	17	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($9,7 \times 10^2$ Kopien/mL)
	19	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 negativ
	20	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 negativ
2	1	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($1,6 \times 10^6$ Kopien/mL), Influenza A/B, Parainfluenza 1-3 und RSV negativ
	6	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($4,4 \times 10^5$ Kopien/mL)
	12	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($2,2 \times 10^2$ Kopien/mL), HSV 1 und 2 negativ
3	1	Endotracheales Aspirat	Kein Wachstum in Bakterienkultur, Virologie Influenza A/B und RSV negativ
		Blutkulturen	Kein Wachstum
		Urin	Kein Wachstum in Bakterienkultur
	9	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($3,8 \times 10^4$ Kopien/mL)
	15	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($2,9 \times 10^4$ Kopien/mL), HSV 1 und 2 negativ
		Liquorpunktion	HSV 1 und 2 negativ, Sars-CoV-2 negativ
	18	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($1,7 \times 10^3$ Kopien/mL)
	22	Endotracheales Aspirat	Wachstum Candida albicans
		Rachenspülflüssigkeit	SARS-CoV-2 negativ
	23	Bronchial-Lavage	SARS-CoV-2 negativ, HSV 1 und 2 negativ
	25	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 negativ
4	0	Endotracheales Aspirat	HSV 1 und 2, Influenza A/B, Parainfluenza und PSV negativ, SARS-CoV-2 positiv ($4,9 \times 10^5$ Kopien/mL)
		Blutkulturen	Kein Wachstum
	5	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($2,2 \times 10^5$ Kopien/mL)
		Urin	Kein Wachstum
	11	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($<10^3$ Kopien/mL)
	13	Endotracheales Aspirat	Kein Wachstum in Bakterienkultur, Aspergillus-Diagnostik negativ
		Blutkulturen	Kein Wachstum
	14	Urin	Kein Wachstum
		Gefäßkatheterspitze	Kein Wachstum
	15	Endotracheales Aspirat	HSV 1 positiv (10^8 Kopien/mL)
	18	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($<3,0 \times 10^2$ Kopien/mL)
5	0	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($6,3 \times 10^7$ Kopien/mL)
		Blutkulturen	Kein Wachstum
		Urin	Kein Wachstum
		Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida dubliniensis
	3	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($5,1 \times 10^7$ Kopien/mL)
	10	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($<10 \times 10^6$ Kopien/mL)
	12	Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida glabrata
		Abstrich Nasenvorhof	Kein Nachweis von MRSA
6		Rektalabstrich	Kein Nachweis von MRGN oder VRE
	0	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($1,7 \times 10^5$ Kopien/mL)
		Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida albicans und Aspergillus fumigatus, Virologie Influenza A/B und RSV negativ
		Blutkulturen	Kein Wachstum
		Urin	Kein Wachstum
	4	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($5,6 \times 10^5$ Kopien/mL), HSV 1 und 2 negativ
	11	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($2,8 \times 10^4$ Kopien/mL)
	14	Bronchial-Lavage	HSV 1 und 2 negativ
	15	Bronchial-Lavage	HSV 1 und 2 negativ
	16	Blutkulturen	Wachstum von Staphylococcus epidermidis
	18	Endotracheales Aspirat	Kein Wachstum, SARS-CoV-2 negativ
	21	Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida albicans und Aspergillus fumigatus
	24	Blutkulturen	Kein Wachstum

	25	Bronchial-Lavage	HSV 1 und 2 negativ
7	1	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($7,9 \times 10^7$ Kopien/mL), Influenza A/B negativ, Wachstum von Candida dubliniensis
		Blutkulturen	Kein Wachstum
	8	Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida dubliniensis
	10	Blutkulturen	Kein Wachstum
		Urin	Kein Wachstum
		Endotracheales Aspirat	Wachstum von Candida dubliniensis
	16	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($8,5 \times 10^3$ Kopien/mL)
	22	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 negativ
	26	Endotracheales Aspirat	SARS-CoV-2 positiv ($8,0 \times 10^2$ Kopien/mL)

Tabelle 6: Mikrobiologische und virologische Diagnostik

RSV, Respiratorisches Synzytial-Virus; HSV, Herpes Simplex Virus

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Viruslast im Laufe der Behandlung auf der Intensivstation 91 bei allen Patienten sank. Vor der Entlassung von der Station lag bei drei der sieben Patienten ein finales negatives Testergebnis auf SARS-CoV-2 vor, bei dem Patienten #7 war nach dem negativen Testergebnis von Tag 22 am Tag 26 wieder SARS-CoV-2 im Aspirat nachgewiesen worden.

Alle Patienten wurden einer antibiotischen Therapie unterzogen, da Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion bestand. Allerdings konnte eine bakterielle Infektion mit Staphylococcus epidermidis nur bei einem Patienten (#6) mikrobiologisch in den Blutkulturen festgestellt werden. Bei diesem Patienten wurde im endotrachealen Aspirat ebenfalls Aspergillus fumigatus nachgewiesen.

Trotz der mittleren bis hohen Viruslast, die bei allen Patienten in Probenentnahmen aus dem Respirationstrakt nachgewiesen wurde, kam es bei keinem Mitarbeiter der Intensivstation nachweislich zu einer Infektion mit SARS-CoV-2.

4.4 Grafische Auswertung

Im Folgenden werden die zeitlichen Verläufe ausgewählter Beatmungs- und Laborparameter in Diagrammen dargestellt.

4.4.1 Beatmungsparameter

Die folgenden Abbildungen zeigen den zeitlichen Verlauf der Parameter Driving Pressure, FiO₂, PaO₂ und Tidalvolumen. In allen Diagrammen sind besondere Ereignisse im Verlauf markiert: Die Start- und Stopppunkte der ECMO-Therapie bei Patient #1 und #4, sowie die Zeitpunkte der Extubation und Reintubation bei den Patienten #3 und #7. Die Patienten #1, #4

und #6 waren bis zum Zeitpunkt der Entlassung beziehungsweise des Todes durchgehend intubiert. Lediglich Patient #2 konnte vor seiner Entlassung beim ersten Versuch erfolgreich extubiert werden.

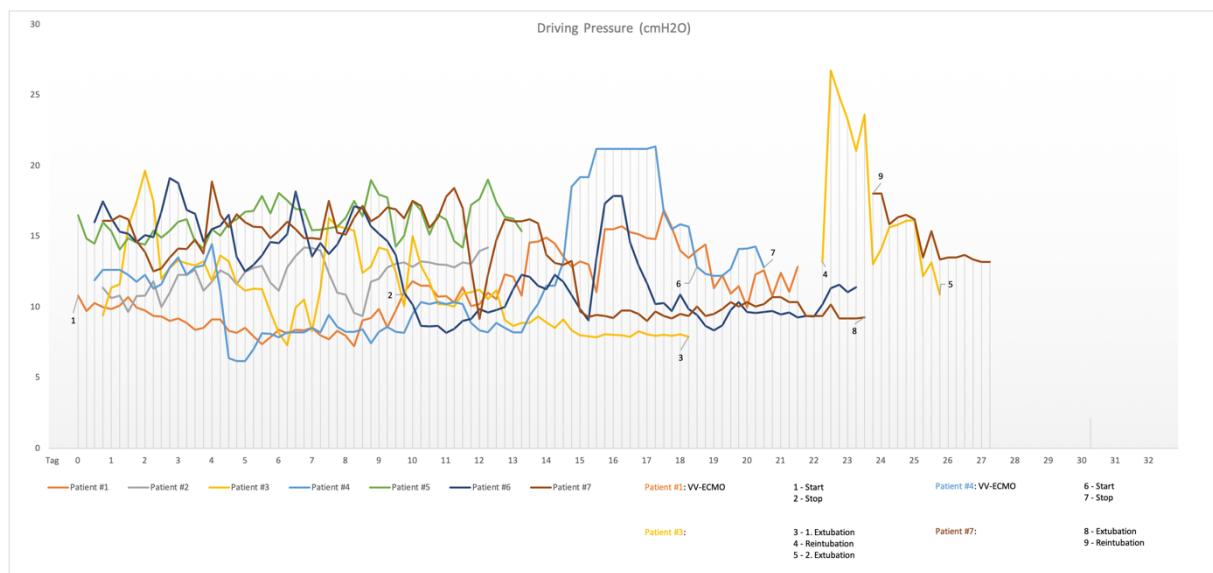


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Driving Pressure Tag 0 bis Tag 32

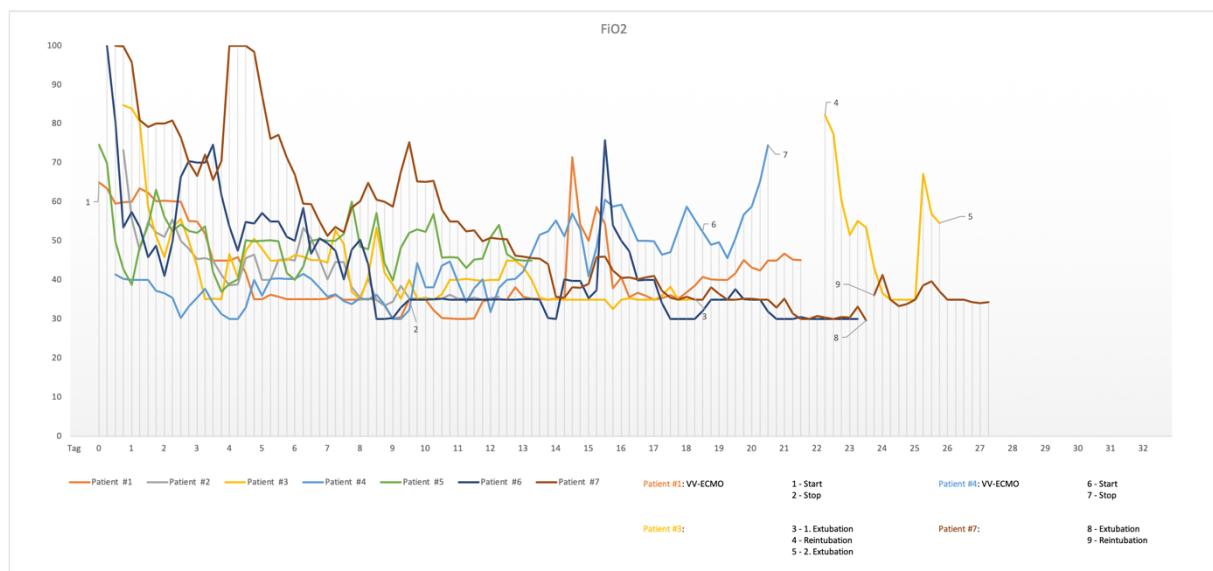


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der FiO₂ Tag 0 bis Tag 32

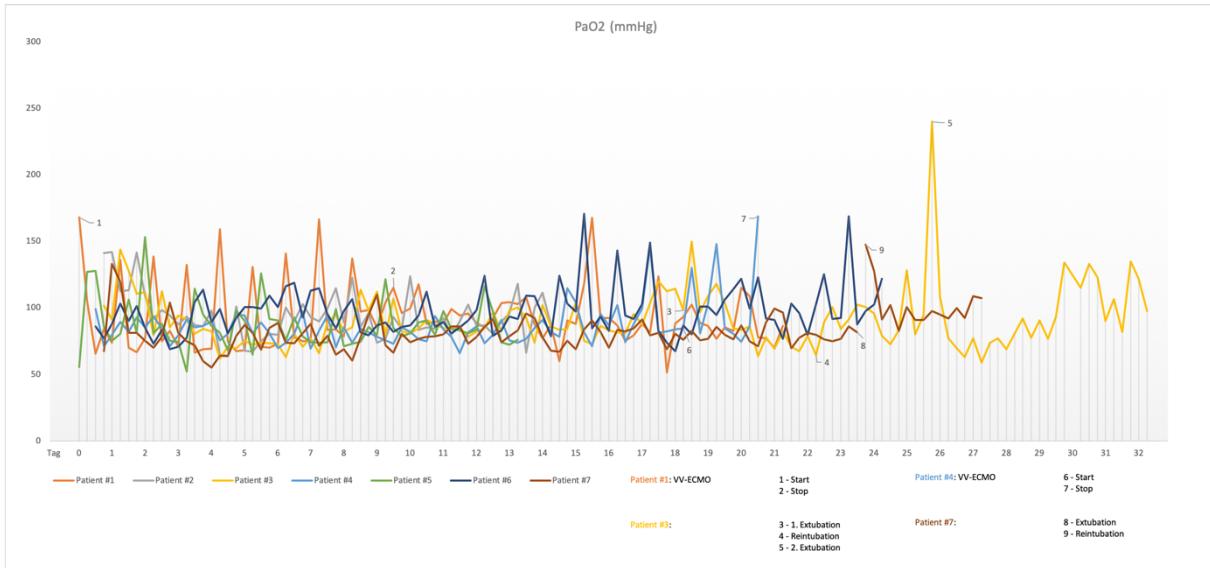


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des PaO_2 Tag 0 bis Tag 32

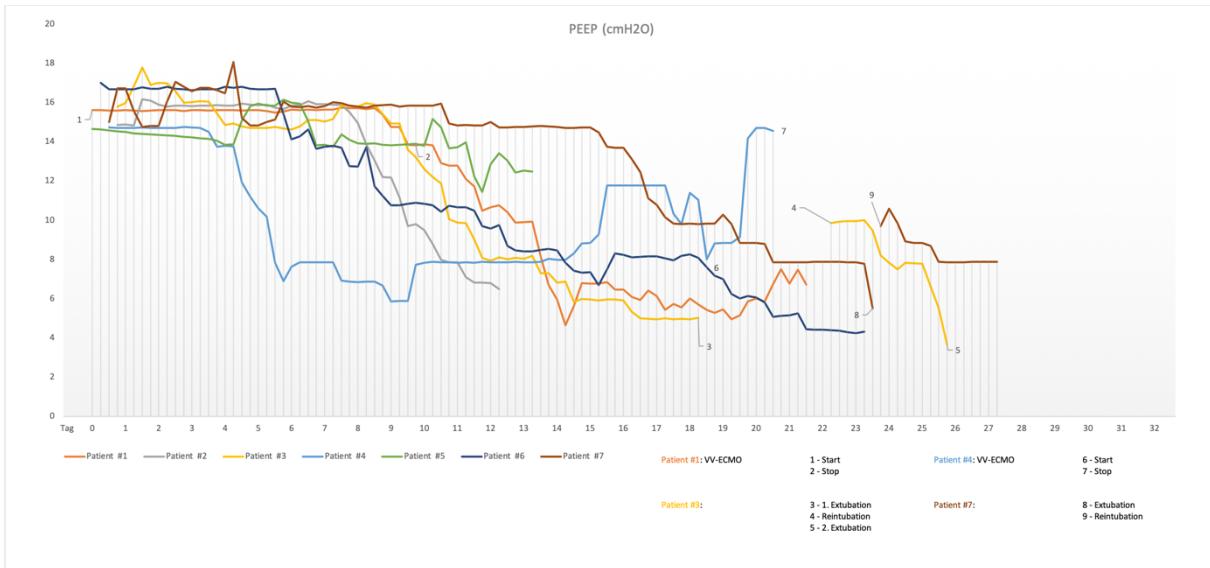


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des PEEP Tag 0 bis Tag 32

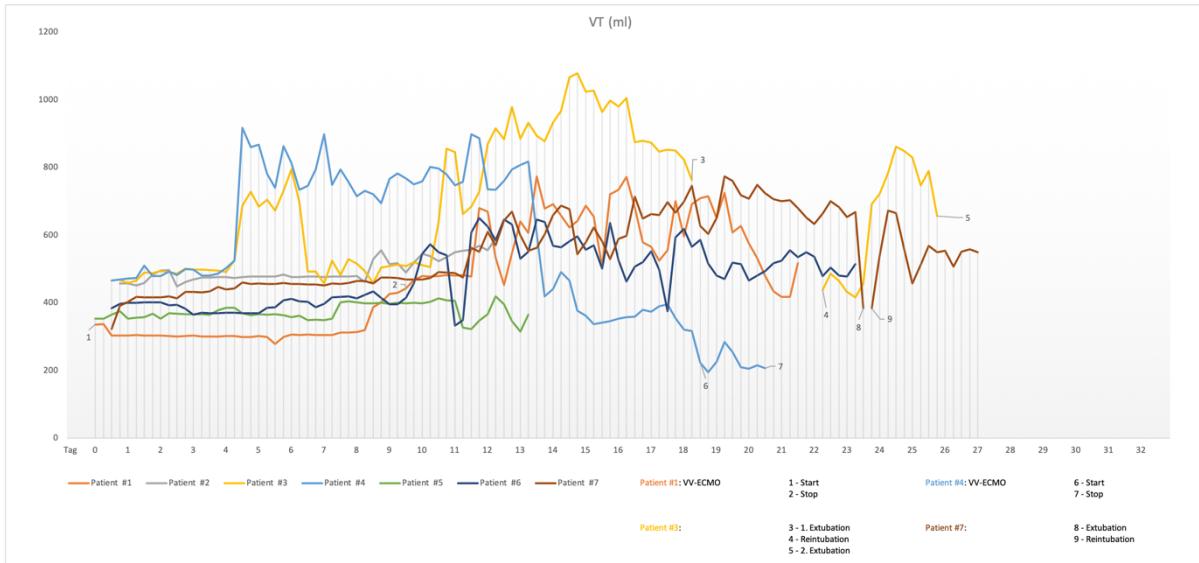


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des Tidalvolumens Tag 0 bis Tag 32

4.4.2 Laborparameter

Während der Behandlung ihrer COVID-19 Erkrankung auf der Station 91 wurde allen Patienten mindestens einmal pro Tag gemäß in-house Standard Blut abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine gesicherte Datenlage dazu, welche Parameter Prognosefaktoren für ungünstige Verläufe sein könnten. Aufgrund der damals bestehenden Vermutungen wurden folgende Parameter engmaschig kontrolliert: CRP, PCT, LDH, IL-6, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, ALAT und D-Dimere.

Die folgenden Abbildungen zeigen den zeitlichen Verlauf von CRP, PCT, Leukozyten, IL-6, LDH, Troponin T, D-Dimer und ALAT bei den einzelnen Patienten.

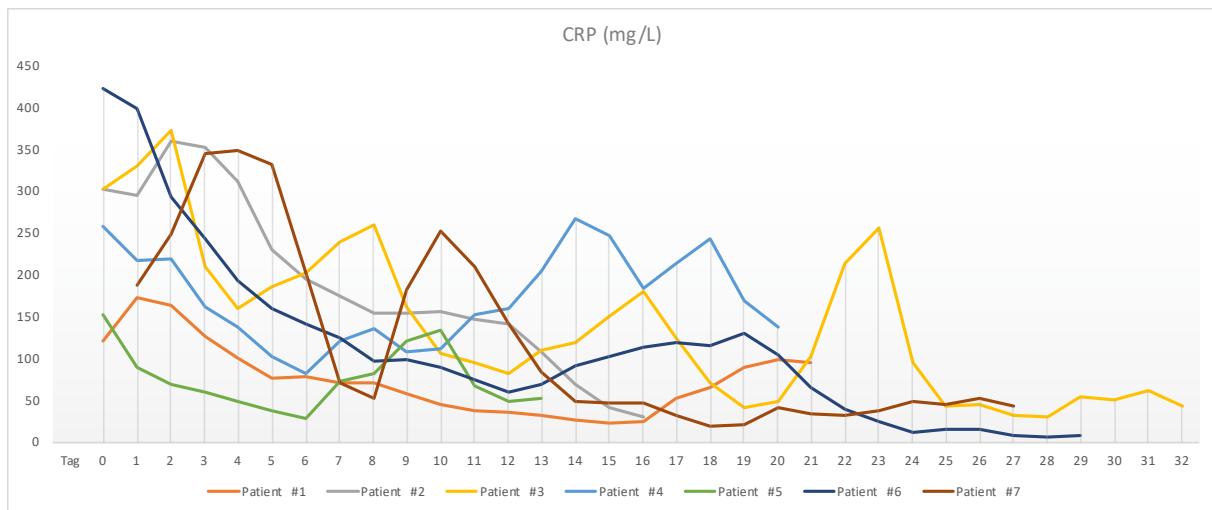


Abbildung 11: Zeitliche Darstellung des CRP-Wertes (C reaktives Protein) Tag 0 bis Tag 32

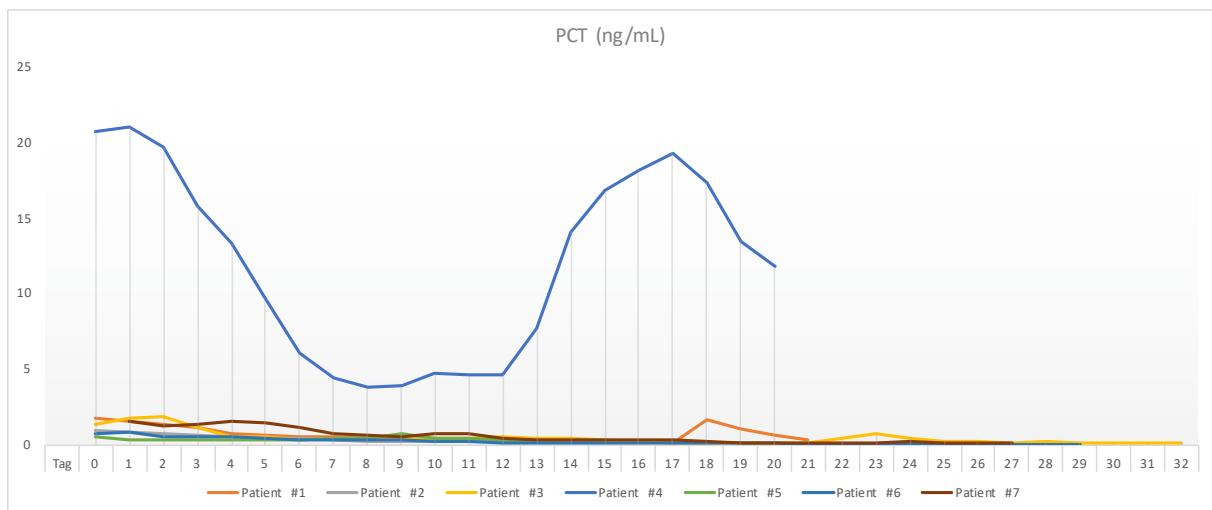


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des PCT-Wertes (Procalcitonin) Tag 0 bis Tag 32

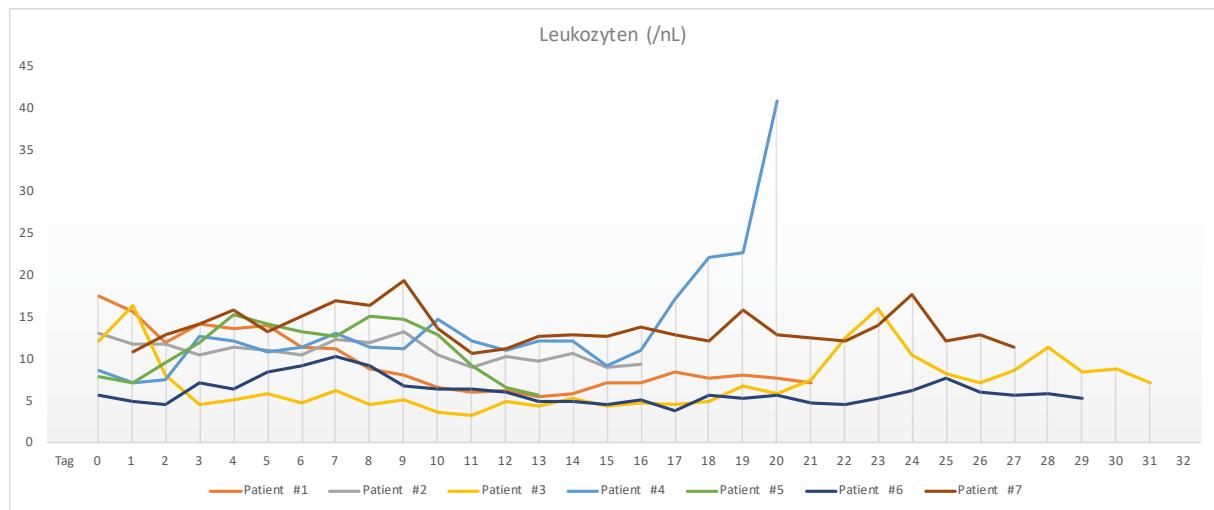


Abbildung 13: Zeitliche Darstellung der Leukozytenzahl Tag 0 bis Tag 32

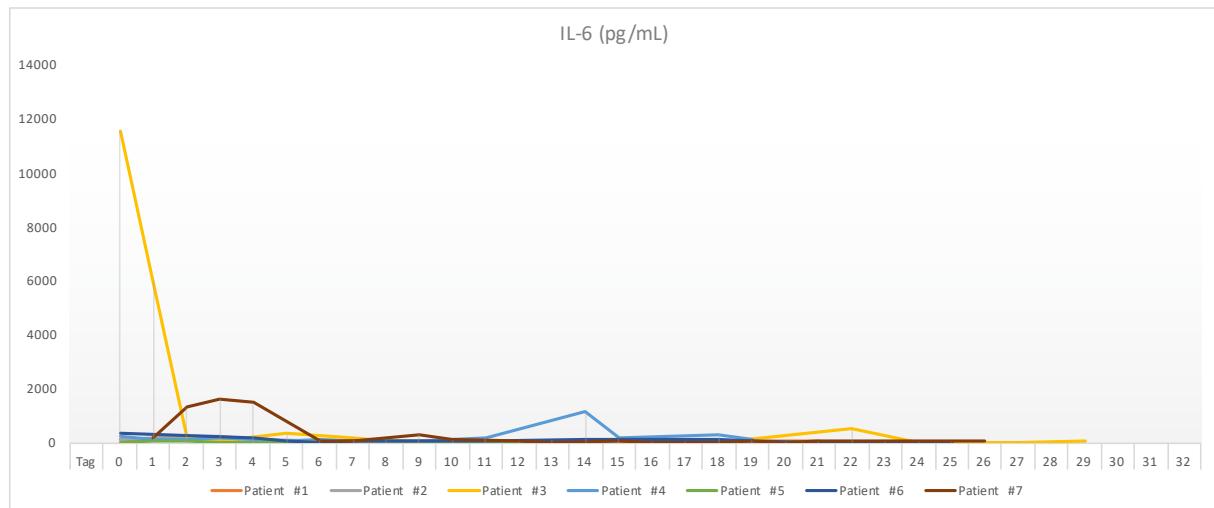


Abbildung 14: Zeitliche Darstellung des Interleukin-6 Wertes Tag 0 bis Tag 32

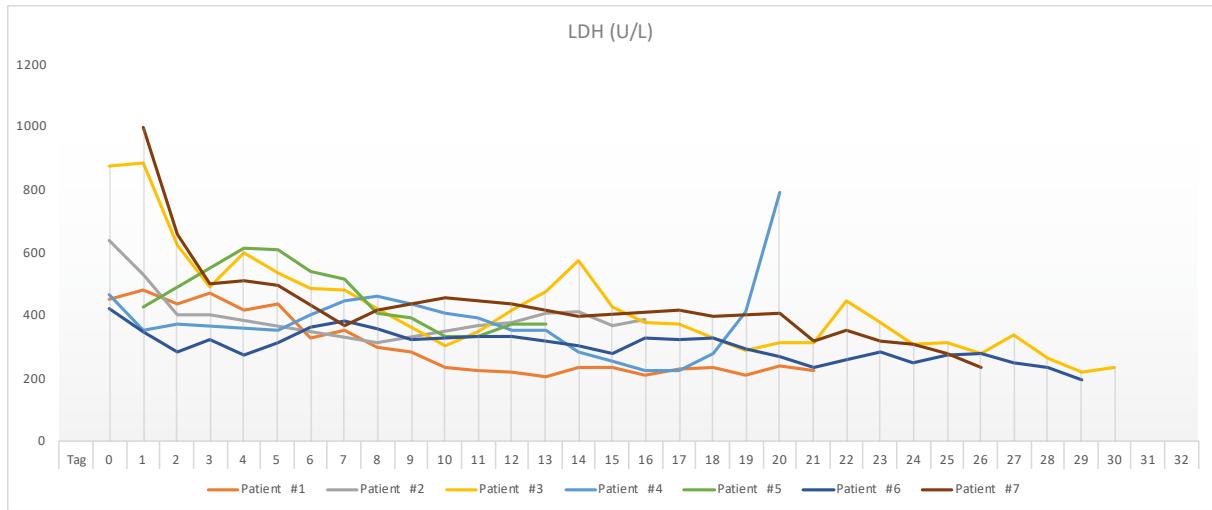


Abbildung 15: Zeitliche Darstellung des LDH-Wertes (Laktatdehydrogenase) Tag 0 bis Tag 32

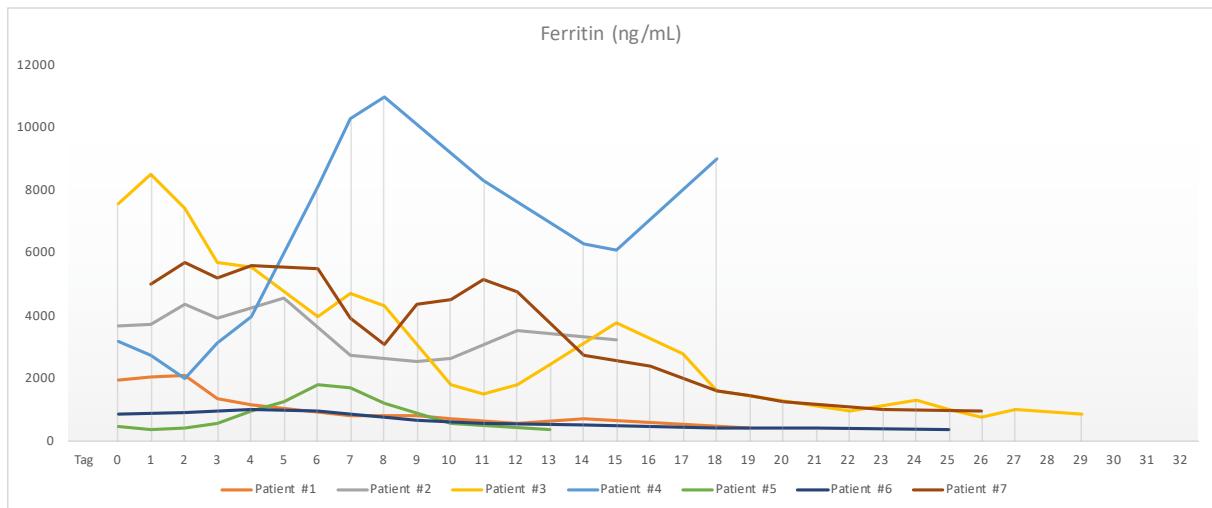


Abbildung 16: Zeitliche Darstellung des Ferritin-Wertes Tag 0 bis Tag 32

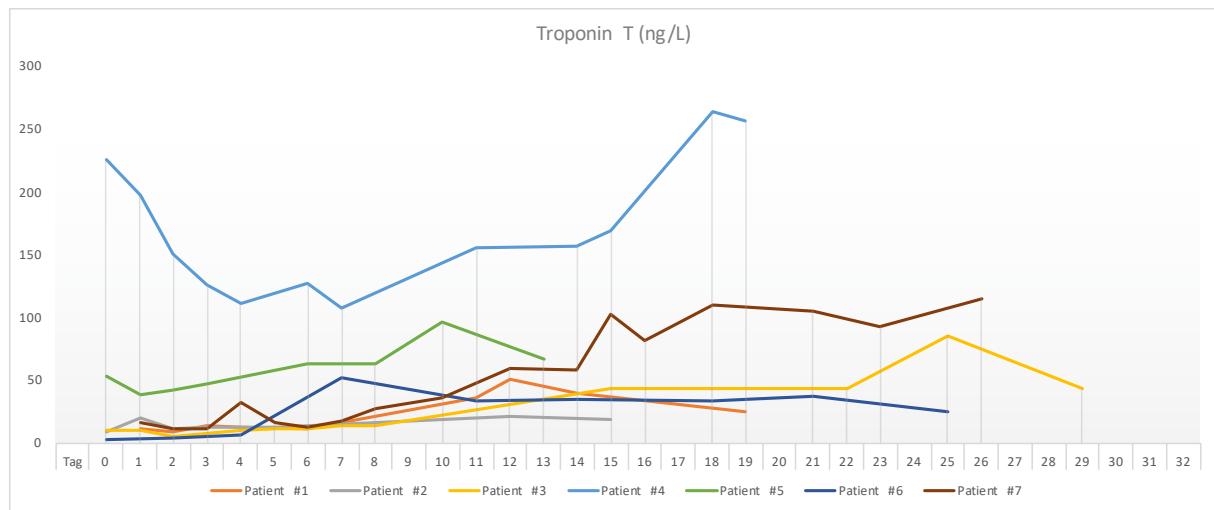


Abbildung 17: Zeitliche Darstellung des Troponin T Wertes Tag 0 bis Tag 32

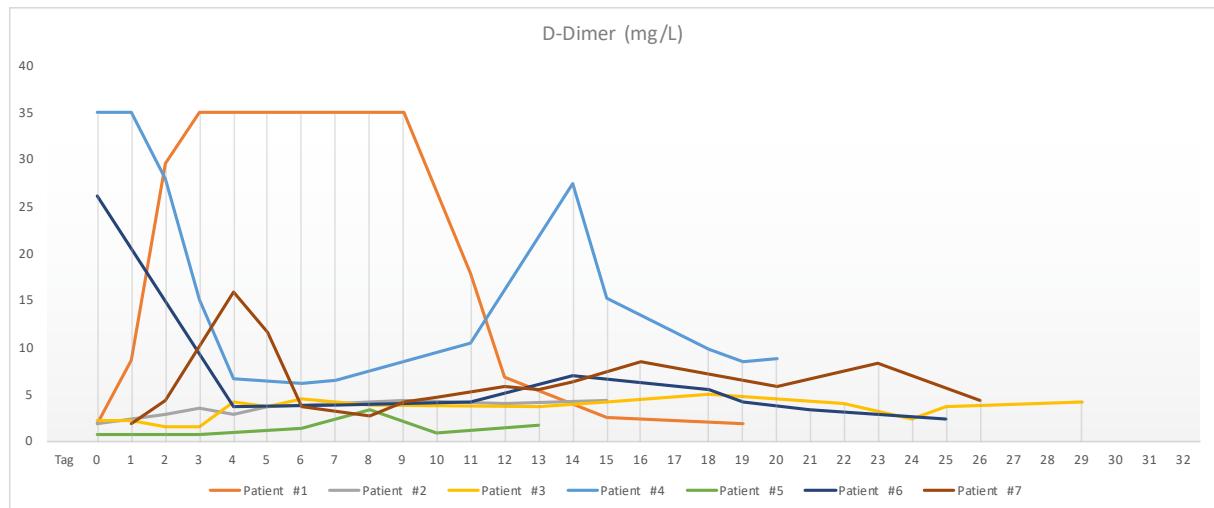


Abbildung 18: Zeitliche Darstellung des D-Dimer Wertes Tag 0 bis Tag 32

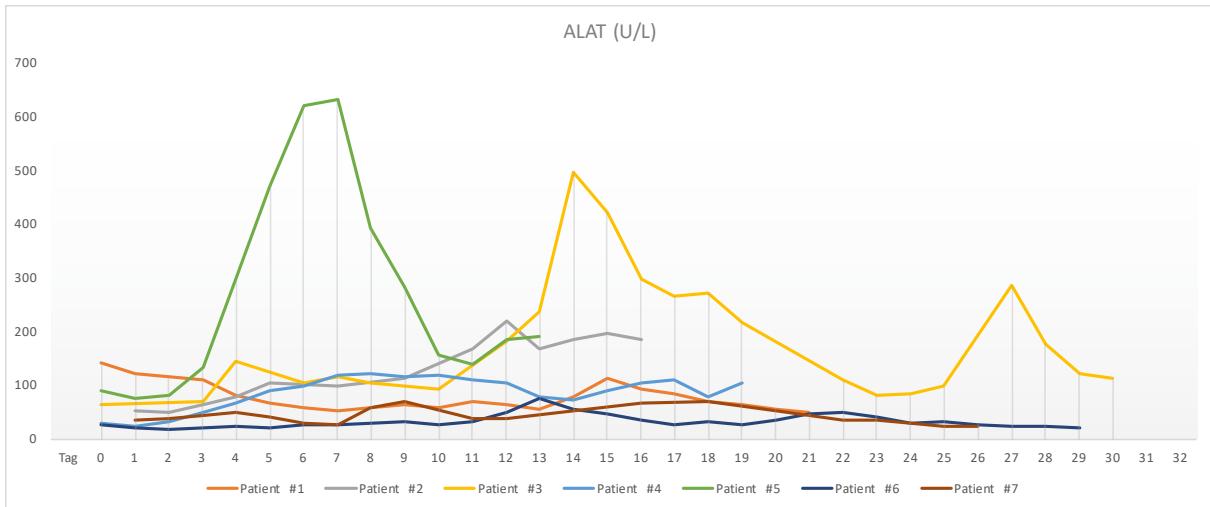


Abbildung 19: Zeitliche Darstellung des ALAT-Wertes (Alanin Aminotransferase) Tag 0 bis Tag 32

Die Kreatinin-Werte der Patienten #2, #3, #5, #6 und #7 bewegten sich während der Behandlung auf der Intensivstation 91 durchgehend im Referenzbereich. Patient #4 war initial mit Verdacht auf einen Harnwegsinfekt im peripheren Krankenhaus aufgenommen worden. Bei Aufnahme auf die Intensivstation 91 des UKR präsentierte er sich mit bereits wesentlich erhöhten Kreatinin-Werten von circa 3,5 mg/dL, weswegen eine renale Ersatztherapie veranlasst wurde.

Die folgende Abbildung 20 zeigt die medianen Werte der labortechnisch bestimmten Parameter im Blut jedes Patienten. Patient #4, der an Multiorganversagen verstarb, wies während der intensivmedizinischen Behandlung höhere mediane Werte von PCT, IL-6, Ferritin und Troponin T auf. Die Leukozytenzahl stieg von Tag 15 bis zum Tod des Patienten am Tag 20 deutlich an. Auch die LDH-Werte stiegen ab Tag 17 bis zum Tod an.

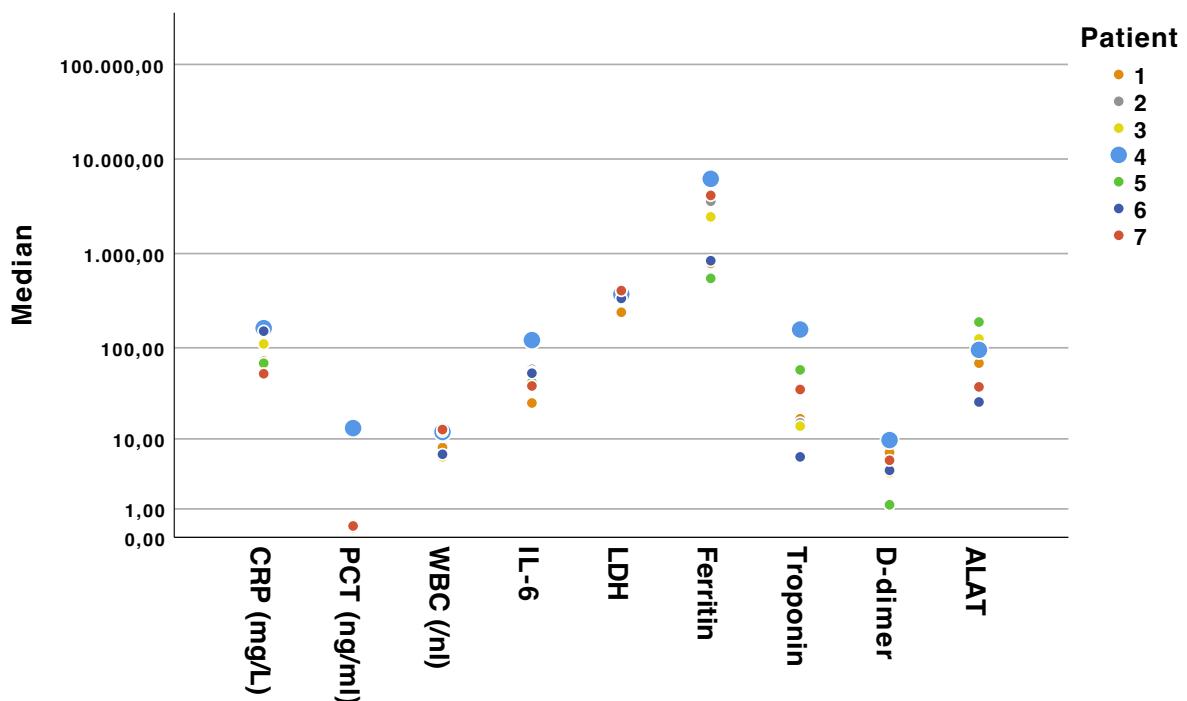


Abbildung 20: Mediane von CRP, PCT, Leukozyten, IL-6, LDH, Ferritin, Troponin T, D-Dimer und ALAT; logarithmische Skala

5. Diskussion

Bei sechs von sieben Patienten mit ARDS als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion, die auf der neurochirurgischen Intensivstation 91 des Universitätsklinikums Regensburg behandelt wurden, konnte ein gutes klinisches Outcome erreicht werden. Während ein Patient verstarb, erholten sich die sechs weiteren Patienten gut von ihrer COVID-19-Erkrankung. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 14,3%. Dieses Outcome ist umso mehr hervorzuheben, als eine schwere Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation 91 kein typisches klinisches Bild darstellt und der Behandlungsschwerpunkt normalerweise anders gelagert ist. In ersten Meta-Analysen internationaler Daten zur Sterblichkeit von COVID-19-Patienten auf Intensivstationen bis Ende Mai 2020 wurde eine Mortalitätsrate von 41,6% verzeichnet (64). Ein Update dieses Reviews, welches im Februar 2021 erschien und Daten bis September 2020 einschließt, berichtet von einer gesunkenen Mortalitätsrate auf 35,5% (65). Für das deutsche Gesundheitssystem wies eine Beobachtungsstudie vom September 2020 bei Patienten, deren Zustand eine invasive Beatmungstherapie erforderte, eine Mortalitätsrate von 53% auf (66). Eine auf Freiburg begrenzte Studie untersuchte die Mortalität von COVID-19 Patienten im Krankenhaus und berichtete von einer Mortalitätsrate von 57% bei Patienten, die auf Intensivstationen mechanisch beatmet, mit einer ECMO unterstützt oder bauchgelagert wurden (67). Der Grund für das gute Ergebnis der Behandlung bei sechs der hier vorgestellten COVID-19-Patienten ist bisher unklar; eine mögliche Erklärung ist die geringe Anzahl an in die Studie eingeschlossenen Patienten. Des Weiteren betrug das mittlere Alter der in unsere Studie eingeschlossenen sieben Patienten 55,9 Jahre. Das mittlere Alter von intensivmedizinisch behandelten Patienten einer Fallstudie aus Detroit, die zu einem ähnlichen Zeitraum behandelt wurden betrug hingegen 63,8 Jahre (68). Auch die bereits erwähnte deutsche Beobachtungsstudie beziffert das mittlere Alter der COVID-19 Patienten, die invasiv beatmet wurden mit 67,9 Jahren (66). Da die Patienten der Station 91 somit deutlich jünger waren und höheres Alter zu den Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf gezählt wird (69, 70), muss dieser Aspekt ebenfalls bedacht werden. Fest steht jedoch, dass auf der Intensivstation 91 eine konsequente Behandlung nach Haus-internen Standards verfolgt wurde. Diese basierten einerseits auf dem Wissen, das zu diesem Zeitpunkt am Pandemiebeginn vorlag, und andererseits auf den Standards zur Behandlung des schweren akuten respiratorischen Versagens. Dass diese Strategie bei der Behandlung neurochirurgischer Intensivpatienten üblich ist und somit für die Mitarbeiter der Intensivstation 91 keine komplett unbekannten Handlungsabläufe erforderte, kann bei der erfolgreichen Behandlung von

Patienten mit einem zu diesem Zeitpunkt nahezu unbekannten Krankheitsbild ein relevanter Faktor gewesen sein.

5.1 Herausforderungen und Besonderheiten der Therapie von COVID-19

Seit der Behandlung der sieben Patienten auf der Station 91 des UKR im Frühjahr 2020 konnten viele Erkenntnisse bezüglich der Therapie der COVID-19 Erkrankung gewonnen werden. Im September 2022 erschien die neueste Aktualisierung einer S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), in der sie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ aussprach. In der Leitlinie werden sowohl Handlungsgrundsätze bezüglich der zu veranlassenden Diagnostik, Hygienemaßnahmen und Beatmung der Patienten als auch antiinfektive Therapie und zielgerichtete Therapieansätze thematisiert (71). Im Folgenden wird auf die einzelnen Punkte genauer eingegangen. Zudem wird die Behandlung der Patienten der Station 91 unter diesen Gesichtspunkten diskutiert.

5.1.1 Zielgerichtete Therapieansätze bei COVID-19

In einer Vielzahl von Studien wurde inzwischen versucht, gezielte Therapieoptionen für eine COVID-19 Erkrankung zu finden. Für die Therapie hospitalisierter Patienten sprach die AWMF-Leitlinie im September 2022 eine klare Empfehlung aus: „Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen.“ (71) Die AWMF verweist dabei auf neun verschiedene randomisierte kontrollierte Studien, die eine mögliche Senkung der Mortalität von COVID-19 Patienten durch Gabe von Kortikosteroiden untersucht haben. Für Dexamethason konnte die deutlichste Reduktion der Sterblichkeit beobachtet werden – Peter Horby beziffert diese Senkung mit 3% für Patienten mit Sauerstofftherapie und 12% für invasiv beatmete Patienten (72). Die AWMF-Leitlinie empfiehlt die folgende Dosierung von Dexamethason: „6mg p.o./i.v. täglich für 10 Tage“, oder in begründeten Fällen andere systemische Glucocorticoide (71). Die Patienten #3, #4, #5 und #7 der Station 91 wurden im Verlauf ebenfalls über zwei bis sechs Tage mit Steroiden, größtenteils Hydrocortison therapiert. Während Patient #4 diese Therapie nur in den letzten zwei Tagen vor seinem Tod erhielt, wurden die Kortikosteroide den anderen Patienten vor allem in den ersten Tagen der Behandlung auf der Station 91 verabreicht. Ein positiver Effekt auf die Genesung der Patienten ist nicht auszuschließen.

Chloroquin-Derivate wie Hydroxychloroquin und deren therapeutische Anwendung als anti-inflammatoryische und antivirale Medikamente wurden in zahlreichen klinischen Studien

untersucht. Die Ergebnisse zeigten teilweise eine Senkung der Mortalität durch die Therapie, insgesamt sind die Ergebnisse großer Studien jedoch kontrovers. Die WHO rät inzwischen von der Behandlung mit Hydroxychloroquin ab, da die Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden konnte (73, 74). Auch die AWMF sprach sich in der Leitlinie vom Februar 2021 gegen eine Behandlung stationärer COVID-19 Patienten mit Chloroquin / Hydroxychloroquin aus (75). Sie verweist unter anderem auf eine randomisiert-kontrollierte Studie der WHO, in der neben Hydroxychloroquin auch Effekte von Remdesivir, Lopinavir und Interferon auf eine COVID-19 Erkrankung untersucht wurden. Keinem der Medikamente konnte bei stationärer Behandlung ein Vorteil im Sinne einer Senkung der Mortalität im Krankenhaus nachgewiesen werden (76). Die Studien, welche die Wirkung von Remdesivir, einem Virostatikum, zu einem früheren Zeitpunkt der Pandemie untersucht haben, kamen zu teils konträren Ergebnissen (77, 78). Da eine „statistisch signifikante Verkürzung der Zeit zur Genesung (v.a. bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit)“ (79) festgestellt werden konnte, hat das Robert-Koch-Institut eine eingeschränkte Empfehlung zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung mit Remdesivir ausgesprochen: Lediglich Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, deren Symptombeginn maximal 5-7 Tage zurückliegt, können mit Remdesivir oder Nirmatrelvir behandelt werden (80). In der S3-Leitlinie der AWMF kann bezogen auf die Behandlung hospitalisierter Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie „weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden“. Eine Remdesivir-Therapie invasiv beatmeter COVID-19 Patienten wird nicht empfohlen (71). Auch weitere mögliche Therapieoptionen einer COVID-19 wurden evaluiert. Die Leitlinie spricht Empfehlungen gegen die Anwendung von Rekonvaleszentenplasma, Azithromycin, Ivermectin, Vitamin D₃, und Colchicin zur Behandlung von COVID-19 im stationären Bereich aus. Während die S3-Leitlinie 02/2021 sich noch gegen die Behandlung mit Tocilizumab aussprach, wird in der aktuellen Leitlinie eine „Sollte“-Empfehlung für die einmalige Verabreichung von Tocilizumab bei progredient schwerer COVID-19-Erkrankung ausgesprochen (71, 75). Auch der Januskinase-Inhibitor Baricitinib sollte laut AWMF bei Patienten mit Sauerstoff-Therapie oder nicht-invasiver Beatmung für bis zu 14 Tage oral verabreicht werden, da eine Mortalitätssenkung nachgewiesen werden konnte (71, 81, 82). Bezuglich einer Anakinra-Therapie, wird von der AWMF aufgrund heterogener Studienergebnisse weder eine Empfehlung für noch gegen die Behandlung hospitalisierter Patienten gegeben (71). Weil zum Zeitpunkt der Behandlung der in unsere eingeschlossenen Patienten noch keine fundierten Erkenntnisse zur Wirksamkeit medikamentöser Therapie einer

COVID-19 Erkrankung vorlagen, wurde auf unserer Station keines der oben genannten Medikamente eingesetzt.

5.1.2 Beatmung und Respiratorentwöhnung

Bis auf den Patienten #4 wurden alle Patienten nach dem gleichen Schema behandelt. Eine erste Verbesserung der pulmonalen Situation wurde schnell erreicht, allerdings war eine Langzeit-Beatmungstherapie mit tiefer Analgosedierung notwendig, um eine langfristige Verbesserung des Gesamtzustandes zu erzielen. Während sich Lungengcompliance und Decarboxylierung als unproblematisch herausstellten, erwies sich die eingeschränkte Oxygenierung als die größte Herausforderung. Bereits in frühen Studien aus China wurde von einem Versagen der Oxygenierung mit niedrigen Horovitz-Quotienten berichtet (83). Übersichtsarbeiten zufolge musste bei 75% der Patienten, die mit einer COVID-19 Erkrankung hospitalisiert wurden, eine zusätzliche Sauerstoff-Gabe appliziert werden (84). Nach der Berliner Definition (85) allerdings ist die bei den hier vorgestellten COVID-19 Patienten vorliegende Kombination aus schwerer Hypoxämie und nahezu normwertiger Compliance des Respirationstraktes nicht typisch für ein schweres ARDS; darum wurde zu Beginn der Pandemie vermutet, die COVID-19-Pneumonie könnte eine spezielle Erkrankung darstellen, die bei der Behandlung respiratorischer Symptome eine andere Herangehensweise fordert (86). Allerdings haben mittlerweile neuere Studien diese These widerlegt und gezeigt, dass das COVID-19 ARDS sich bezogen auf Atmungsparameter wie Lungengcompliance und Beatmungsdrücke nicht wirklich von anderen ARDS-Formen zu unterscheiden scheint (87, 88). Die AWMF-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19 empfiehlt daher eine Orientierung an den bereits etablierten Leitlinien zur Behandlung eines ARDS. Ein neuer Aspekt ist die schwache Empfehlung zur Bauchlagerung bei wachen Patienten in der Phase nicht-invasiver Beatmung (61, 71). Eine konsequente lungenprotektive Beatmung in Kombination mit langen Phasen der Bauchlagerung (89, 90), tiefe Analgosedierung und die Gabe von hochdosierten Muskelrelaxantien zur Vermeidung von Husten und Pressen gegen die mechanische Beatmung könnten einen positiven Effekt zur Vermeidung von zusätzlichen Lungenschäden haben. Jedoch wird in der Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19 Patienten eine leichte Sedierung als Ziel formuliert, um mögliche negative Folgen zu vermeiden und so ein besseres Outcome zu erzielen (71). Die Bauchlagerung beatmeter COVID-19 Patienten für 12 bis 16 Stunden wird in der Leitlinie der Society of Critical Care Medicine vom März 2021 empfohlen (91). Die AWMF Leitlinie empfiehlt hingegen eine Bauchlagerung von mindestens 16 Stunden bei beatmeten Patienten mit ARDS und einem Horovitz-Quotienten $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von unter 150 mm Hg (71, 92).

Die Patienten #3 und #4 wurden frühzeitig in einen augmentierten Spontanatemmodus überführt. Patient #4 zeigte im Nachgang eine Verschlechterung der Lungencapacitance, und eine durchgehende Beatmungstherapie wurde notwendig, da kein suffizienter pulmonaler Gasaustausch zustande kam. Da sich die Atmung von Patient #3 zunächst deutlich verbesserte und unter augmentierter Spontanatmung ein suffizienter Gasaustausch möglich war, wurde bei ihm ein erster Extubationsversuch gewagt. Allerdings musste der Patient vier Tage später reintubiert werden. In der Folge zeigte sich durch eine Röntgen-Thorax-Untersuchung und eine Computer-Tomographie der Lunge, dass ein entzündungsinduzierter Gewebeumbau stattgefunden hatte. Es findet sich in der Literatur zu COVID-19 erkrankten Patienten bislang kein Hinweis, dass frühe Versuche einer augmentierten Spontanatmung negative Effekte im Sinne des oben beschriebenen Gewebeumbaus zur Folge haben können.

Insgesamt erfolgte bei drei Patienten der Extubationsversuch. Allerdings war bei zwei Patienten (#3, #7) eine Reintubation erforderlich. Während Patient #3 schlussendlich bei einem zweiten Versuch erfolgreich extubiert werden konnte, wurde bei Patient #7 eine Tracheotomie durchgeführt. Die Tracheotomie scheint bei Patienten mit einer akuten schweren Einschränkung der Lunge als Folge von COVID-19 ein probates Mittel zu sein, um eine längerfristige Beatmung zu ermöglichen. Aufgrund unserer Beobachtungen kann allerdings die Anlage eines Tracheostomas innerhalb der ersten Tage nicht empfohlen werden, da die Patienten sich zu diesem Zeitpunkt in einem sehr vulnerablen Zustand zu befinden scheinen, in dem nur essenzielle Eingriffe durchgeführt werden sollten. Diese Strategie wurde zum Teil auch von globalen Leitlinien verfolgt, die empfehlen, eine Tracheotomie erst zehn Tage (93), beziehungsweise erst 20 Tage (94) nach der initialen orotrachealen Intubation durchzuführen. Neuere Studien und die Leitlinie der AWMF raten zu einer individuellen Abschätzung von Nutzen und Risiken bei dem einzelnen Patienten unter Einschätzung des Gesundheitszustandes, der Kapazitäten der Intensivstation und der Infektionsrisiken für Mitarbeiter der Station (71, 95). Studien, die das Outcome bei tracheotomierten COVID-19 Patienten und die in diesem Zusammenhang bestehenden Risiken für Mitarbeiter im Gesundheitswesen untersucht haben, kamen bisher zu dem Ergebnis, dass eine Tracheotomie bei entsprechender Indikation gerechtfertigt erscheint (96, 97).

Die Vorteile eines Tracheostomas im Prozess der Entwöhnung von der Beatmungsmaschine bei Patienten mit Zustand nach schwerem Lungenversagen sind bekannt (98). Dazu kommt in diesem Kontext als weiterer wichtiger Aspekt der Schutz der Ärzte und des Pflegepersonals vor einer SARS-CoV-2 Infektion. Bekanntermaßen kommt es bei Intubationen zu einer vermehrten

Produktion und Freisetzung von Aerosolen, sodass auch das medizinische Personal einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt ist (99, 100). Eine gescheiterte Extubation führt zu längerfristigen Maßnahmen, bei denen Aerosole produziert werden. Dazu zählen High-Flow-Therapie, nicht-invasive Beatmung sowie die schlussendliche Reintubation. Auf der anderen Seite scheint es möglich zu sein, einen Schutz des medizinischen Personals während dieser Abläufe sicherzustellen (101). Deshalb wurde auf der Intensivstation 91 der Ansatz verfolgt, eine Extubation erst dann anzustreben, wenn eine hohe Aussicht auf Erfolg vorhanden war.

5.1.3 Thromboembolische Ereignisse

Bei COVID-19-Patienten, die intensivmedizinisch versorgt werden müssen, besteht eine hohe Inzidenz für thromboembolische Ereignisse (102–105). In der Fachliteratur, einschließlich der aktuellen Leitlinie der AWMF zur stationären Behandlung von Patienten mit COVID-19, wird darum die Gabe der prophylaktischen Dosis eines Niedermolekularen Heparins bei allen stationären COVID-19 Patienten empfohlen (71). Auch auf der Intensivstation 91 wurde konsequent eine prophylaktische Dosis von Antikoagulantien verabreicht, die bei vermuteter Aktivierung der Koagulation auf eine halbtherapeutische Dosis erhöht wurde. Diese Steigerung der Dosis bei erhöhten D-Dimer- und Fibrinogen-Werten entsprach zwar zeitweise den Empfehlungen, soll laut der AWMF aber nicht mehr erfolgen: Durch die halbtherapeutische Dosierung konnte in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien weder eine signifikante Verringerung des Risikos venöser oder arterieller Thrombembolien, noch eine signifikante Senkung der Mortalität gezeigt werden (71, 75, 106, 107). Bei keinem der in diese Auswertung eingeschlossenen Patienten kam es nachweislich zu einem thromboembolischen Ereignis.

5.1.4 Weitere Herausforderungen und Besonderheiten

Überraschenderweise konnte bei der Analyse der Behandlung der Patienten auf der Intensivstation 91 eine hohe hämodynamische Stabilität festgestellt werden. Insbesondere im Hinblick auf die hohen Dosen von Analgosedativa, die verabreicht wurden, ist dies bemerkenswert. Im Gegensatz zu anderen Berichten der Fachliteratur wurden keine schweren Arrhythmien oder Störungen der Herzfunktion beobachtet (83, 108–110). Auch stellten wir bei unseren Patienten, bis auf den Patienten #4, fest, dass sie anscheinend trotz eines ausgeprägten Lungenversagens nicht von einem markanten Zytokinsturm und einer überschießenden Entzündungsreaktion betroffen waren (111–113).

Eine bakterielle Superinfektion wurde bei allen Patienten vermutet. Aus diesem Grund wurde bei allen eine empirische Antibiotika-Therapie eingesetzt. Die mikrobiologischen Untersuchungen ergaben allerdings größtenteils keinen Anhalt für eine bakterielle Infektion.

Diese Diskrepanz lässt sich auch in anderen Berichten finden. Während die Zahl der bestätigten Pilz- oder bakteriellen Ko-Infektionen bei COVID-19-Patienten gering ausfällt, wurden antiinfektive Breitspektrum-Therapeutika regelmäßig verabreicht (114). Jedoch wird in der aktuellen deutschen Leitlinie aufgrund der geringen Inzidenz bakterieller Superinfektionen von prophylaktischer Antibiotika-Gabe abgeraten (71).

Bezüglich laboratorischer Diagnostik empfiehlt die AWMF die regelmäßige Erhebung der Werte CRP, LDH, AST, Differenzialblutbild und D-Dimere, da auffällige Werte in Studien mit einem schwereren Verlauf der COVID-19 Erkrankung in Verbindung gebracht wurden (71). All diese Laborparameter wurden auch in der Intensivstation 91 regelmäßig bei allen Patienten kontrolliert.

Die Intensivstation 91 wurde zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Pandemie in eine spezialisierte COVID-19-Station umfunktioniert. In der ersten Woche nach dieser Maßnahme wurde dort lediglich ein Patient mit schwerer COVID-19-Erkrankung behandelt. Dadurch hatte das medizinische Personal Zeit, sich Wissen zu der neuen Erkrankung und ihrer Behandlung anzueignen, neue strikte Hygiene-Regeln zu erlernen und zu verinnerlichen. Des Weiteren war die Zahl der gleichzeitig auf der Intensivstation zu behandelnden Patienten mit nachgewiesener COVID-19 durchgehend auf sechs Patienten beschränkt. Diese Beschränkung trug sicher dazu bei, eine strikte Befolgung der Hygiene-Standards und -Regeln zu ermöglichen und schützte das Personal vor einer Überlastung durch die neue und herausfordernde Arbeitssituation. Es gilt hervorzuheben, dass sich kein Mitglied des medizinischen Personals auf der Intensivstation nachweislich mit SARS-CoV-2 infizierte, obwohl keine Erfahrung im Umgang mit diesem Erreger bestand.

5.2 Tödlicher Verlauf des Patienten #4

Bei Patient #4, mit 67 Jahren der älteste auf der Intensivstation 91 behandelte Patient mit COVID-19, war lediglich ein Diabetes mellitus als Vorerkrankung bekannt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme am UKR war der Patient bereits auf einer externen Intensivstation behandelt worden. Vermutlich ist es darauf zurückzuführen, dass bei diesem Patienten der pulmonale Gasaustausch bei Aufnahme besser war als bei den anderen sechs Patienten (inspiratorischer Sauerstoffgehalt 0,5; Horowitz-Index 264 mm Hg). Zudem wurde der Patient unter Gabe von 0,5 mg/h Noradrenalin in einem hämodynamisch stabilen Zustand aufgenommen. Allerdings wurde mit der Zuverlegung an das Universitätsklinikum Regensburg eine Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen notwendig. Kein anderer Patient musste während des Behandlungszeitraums am UKR mit einer Nierenersatztherapie behandelt werden. Im

Vergleich dazu wird in der Fachliteratur davon berichtet, dass 89,7% der intensivmedizinisch behandelten Patienten ein akutes Nierenversagen erlitten. Zudem konnte ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen bei Diabetes mellitus als Vorerkrankung festgestellt werden (115, 116).

Bei Patient #4 wurden außerdem zum Zeitpunkt der Aufnahme der höchste APACHE II Score und die höchsten medianen Werte von CRP, PCT, IL-6, Ferritin, Troponin und D-Dimern aller sieben Patienten festgestellt. Im Gegensatz zu den anderen Patienten konnte bei Patient #4 ein biphasischer Krankheits- und Behandlungsverlauf beobachtet werden. Bei Aufnahme befand sich der Patient in einem kritischen Zustand, der sich schon innerhalb der ersten Tage auf der Station 91 rasch verbesserte. Ab dem zwölften Behandlungstag jedoch verschlechterte sich sein Zustand zunehmend: Es folgte ein multiples Organversagen, ein Anstieg systemischer Entzündungsmarker im Blut sowie eine erneute erhebliche Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches, was schließlich das Versterben des Patienten zur Folge hatte. Trotz der Präsentation des klinischen Bildes eines septischen Schocks konnte kein ursächlicher bakterieller oder mykotischer Erreger identifiziert werden. Weder eine Breitspektrum-antiinfektiöse Therapie mit zusätzlicher Hydrocortison-Gabe noch die Anlage einer VV-ECMO konnten zu einer nachhaltigen Besserung des Patientenzustandes beitragen. Patient #4 starb am 20. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation 91 des Universitätsklinikums Regensburg.

Eine chinesische Studie hat die klinischen Verläufe und Charakteristika von 85 Patienten aus Wuhan untersucht, deren COVID-19 Erkrankung tödlich endete. Das mediane Alter wurde mit 65,8 Jahren beschrieben und 72,9% dieser Verstorbenen waren, wie Patient #4, männlich. Bei den Patienten dieser Studie waren in 68,2% der Fälle Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder koronare Herzkrankheit bekannt. Ebenso wie der Patient #4, dem ebenfalls ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden war, starben die Patienten der obigen Studie größtenteils an (multiplem) Organversagen. Die Studie schlägt vor, dass eine niedrige Eosinophilenzahl bei Aufnahme ein Prädiktor für eine schlechte Prognose sein könnte, da 81,2% der Patienten einen Wert von <0,02 / nL aufwiesen (117). Interessanterweise wurden auch bei Patient #4 bis Tag 7 Werte von 0,02 bis 0,03 /nL festgestellt. Allerdings konnte bisher keine andere Studie diese Beobachtung bestätigen. Auch andere Studien zeigten, dass männliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre, schwere Pneumonien im Verlauf und eine verzögerte Diagnose vermehrt tödliche Verläufe zur Folge hatten (118). Zusammenfassend lassen sich bei Patient #4 also mehrere Merkmale finden, die als prädisponierend für einen schweren Verlauf gelten.

5.3 Limitationen

Aufgrund der geringen Zahl an Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, kann die Präsentation der Laborparameter nur auf deskriptive Weise erfolgen. Wie bereits zuvor erwähnt, wurden lediglich bei Patient #4 anhaltend hohe CRP, PCT, IL-6, Ferritin, Troponin und D-Dimer Werte im Blut gemessen. Die initial erhöhten D-Dimer-Spiegel bei Patient #1 könnten durch die zu diesem Zeitpunkt durchgeführte ECMO-Therapie zu erklären sein.

Neben der Tatsache, dass die Daten dieser Studie retrospektiv analysiert wurden, ist eine weitere offensichtliche Limitation dieser Studie die geringe Zahl eingeschlossener Patienten. Infolgedessen sind auch die Möglichkeiten statistischer Analyse eingeschränkt. Allerdings waren statistische Berechnungen auch nicht der Fokus dieser Studie. Vielmehr sollen Beobachtungen und Erfahrungen bei der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit COVID-19 Erkrankung und damit einhergehendem schweren Lungenversagen präsentiert werden. Insbesondere soll dargestellt werden, dass die Entwicklung eines Haus-internen Standards, der auf den zu diesem Zeitpunkt existierenden wissenschaftlichen Kenntnissen beruht, und die Umsetzung dieses Standards zu einer erfolgreichen Behandlung von Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung führen kann.

6. Zusammenfassung

Das intensivmedizinische Vorgehen bei der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens als Folge einer COVID-19-Erkrankung war bei den meisten Patienten vergleichbar. Das Hauptproblem stellte die schwerwiegend eingeschränkte Oxygenierung mit lediglich marginal beeinträchtigter Decarboxylierung und Compliance des respiratorischen Systems dar. Eine tiefe Analgosedierung und hochdosierte Gabe von Muskelrelaxantien mit dem Ziel, Husten und Pressen gegen den Tubus zu vermeiden, sowie eine konsequente lungenprotektive Ventilation und lange Phasen der Bauchlagerung erwiesen sich als zielführende Behandlungsstrategie. Die Entwicklung und Implementierung eines Haus-internen Standards, der die Behandlung der kritisch-kranken Patienten mit einer bisher ungekannten Erkrankung festlegt, erscheint essenziell. Durch ein klares, sicherheitsbezogenes Hygienekonzept und das Vorbeugen einer Arbeitsüberlastung des Personals konnte eine Übertragung von SARS-CoV-2-Infektionen auf die Mitarbeiter der Intensivstation vermieden werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13):1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. World Health Organization. Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19); 2021 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>.
3. aerzteblatt.de. WHO vergibt offiziellen Namen für neuartiges Coronavirus und Lungenerkrankung; 2020 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109312/WHO-vergibt-offiziellen-Namen-fuer-neuartiges-Coronavirus-und-Lungenerkrankung>.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group; 2020.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
6. Alexander E. Gorbalenya, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5(4):536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Sars-CoV-2 Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten; 2021 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=297A12EFC9BB84B58CEAF92F9D9D03B6.internet082?nn=1349088.
8. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen K-Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234(10):1117–27. doi: 10.3181/0903-MR-94.

9. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24(6):490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
10. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23(2):130–7. doi: 10.1111/resp.13196.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395(10224):565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
12. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005; 79(23):14614–21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
13. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(3):226–36. doi: 10.1038/nrmicro2090.
14. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
15. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251(3):228–48. doi: 10.1002/path.5471.
16. Bundesgesetzblatt Teil 2, Nr. 23.
17. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(8):920–8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30314-5.
18. bayerisches Ärzteblatt. München Klinik Schwabing: COVID-19; 2020 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/muenchen-klinik-schwabing-covid-19.html>.

19. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 7/2020; 2020 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/07_20.pdf?__blob=publicationFile.
20. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 11/2020; 2020 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/11_20.pdf?__blob=publicationFile.
21. Corona-in-zahlen.de. Corona-Zahlen für Deutschland; 2021 [Stand: 12.04.2021].
Verfügbar unter: <https://www.corona-in-zahlen.de/weltweit/deutschland/>.
22. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI: 20.10.2020 Aktualisierter Stand für Deutschland.
23. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Diercke M, Buda S, Haas W et al.
Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz 2020. doi: 10.25646/7169.
24. Corona-in-zahlen.de. Corona-Zahlen für Kreisfreie Stadt Regensburg; 2021 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.corona-in-zahlen.de/landkreise/sk%20regensburg/>.
25. World Health Organization. Tracking Sars-CoV-2 Variants; 2022 [Stand: 08.12.2022].
Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
26. RKI. Wochenbericht zu COVID-19 08.12.2022 [Stand: 15.12.2022]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-12-08.pdf?__blob=publicationFile.
27. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 38/2022 [Stand: 15.12.2022].
Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/38_22.pdf?__blob=publicationFile.
28. WHO. Germany: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data; 2022 [Stand: 15.12.2022]. Verfügbar unter:
<https://covid19.who.int/region/euro/country/de>.

29. Paul-Ehrlich-Institut. Dossier Coronavirus - COVID-19 Impfstoffe; 2022 [Stand: 14.12.2022]. Verfügbar unter:
https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169730&cms_pos=2.
30. McAlloon C, Collins Å, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* 2020; 10(8):e039652. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039652.
31. Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect* 2020; 148:e117. doi: 10.1017/S0950268820001338.
32. Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021; 10(1):101. doi: 10.1186/s13643-021-01648-y.
33. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologischer Steckbrief zu Sars-CoV-2 und COVID-19; 2021 [Stand: 14.12.2022]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html.
34. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X et al. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(9):1491–3. doi: 10.1038/s41591-020-1016-z.
35. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(5):672–5. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
36. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382(22):2081–90. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
37. Hemmer CJ, Geerdes-Fenge HF, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologische und klinische Fakten. *Radiologe* 2020; 60(10):893–8. doi: 10.1007/s00117-020-00741-y.
38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13):1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

39. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584(7821):430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
40. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509.
41. Koczulla AR. AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID [Stand: 21.12.2022]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf.
42. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S et al. Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. *J Health Monit* 2021; 5(Suppl 11):2–19. doi: 10.25646/7170.
43. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation- Technical briefing 34 [Stand: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf.
44. SNMMI. SNMMI Statement: Possible Effect of Omicron Infection on FDG PET/CT Scans - SNMMI; 2022 [Stand: 14.12.2022]. Verfügbar unter: <http://www.snmmy.org/NewsPublications/NewsDetail.aspx?ItemNumber=39596>.
45. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, Peterson E, Adjei S, Binder AM et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods - United States, December 2020-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(4):146–52. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4.
46. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022; 399(10332):1303–12. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
47. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

48. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance 19 March 2020; 2021 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbare unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
49. svdwerf. WHO PCR protocol_nCoV_IP200227_Final.
50. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020; 323(14):1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
51. Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF. AWMF online - S2-Leitlinie Krankenhaushygiene: Händedesinfektion und Händehygiene [Stand: 23.04.2021]. Verfügbare unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-027l_S2k_Haendedesinfektion_Haendehygiene_2016-08.pdf.
52. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5):506–17. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
53. Wetzker W. 079-001k_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-02.
54. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10):1338–44. doi: 10.1164/rccm.2107138.
55. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* 2018; 44(1):22–37. doi: 10.1007/s00134-017-4996-5.
56. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23):2159–68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
57. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(4):327–36. doi: 10.1056/NEJMoa032193.

58. Jamil S, Mark N, Carlos G, Cruz CSD, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10):P19-P20. doi: 10.1164/rccm.2020C1.
59. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48(6):e440-e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
60. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med* 2018; 141:150–8. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.030.
61. Klotz S, Boeken U. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2019; 33(2):107–15. doi: 10.1007/s00398-018-0256-4.
62. MSD Manuals. APACHE II-Scoresystem and Mortalitätsschätzungen ("Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II"); 2021 [Stand: 12.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/ApacheScore-de.htm>.
63. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad* 2016; 45(2):97–103. doi: 10.5644/ama2006-124.165.
64. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2020; 75(10):1340–9. doi: 10.1111/anae.15201.
65. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2021; 76(4):537–48. doi: 10.1111/anae.15425.
66. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(9):853–62. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.

67. Rieg S, Cube M von, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L et al. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PLoS One* 2020; 15(11):e0242127. doi: 10.1371/journal.pone.0242127.
68. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6):e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
69. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health* 2020; 45(6):1270–82. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x.
70. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; 76(2):428–55. doi: 10.1111/all.14657.
71. Kluge S. 113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1 [Stand: 20.12.2022]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf.
72. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
73. Gautret P, Million M, Jarrot P-A, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16(12):1159–84. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
74. World Health Organization. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline [Stand: 20.12.2022]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362843/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5-eng.pdf>.
75. Kluge S. 113-0011_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-02.

76. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, Abdoor Karim Q et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
77. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020; 395(10236):1569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
78. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383(19):1813–26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
79. Robert Koch-Institut. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir? doi: 10.25646/6939.6.
80. Robert Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [Stand: 20.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivrale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
81. Marconi VC, Ramanan AV, Bono S de, Kartman CE, Krishnan V, Liao R et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12):1407–18. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
82. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, Bono S de, Liao R, Piruzeli MLB et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10(4):327–36. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6.
83. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
84. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324(8):782–93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

85. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38(10):1573–82. doi: 10.1007/s00134-012-2682-1.
86. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46(6):1099–102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
87. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12):2200–11. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.
88. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(12):1201–8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
89. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care* 2020; 24(1):225. doi: 10.1186/s13054-020-02956-w.
90. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med* 2021; 36(2):241–52. doi: 10.1177/0885066620980399.
91. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* 2021; 49(3):e219–e234. doi: 10.1097/CCM.0000000000004899.
92. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. Recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115(3):175–7. doi: 10.1007/s00063-020-00674-3.
93. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7):717–25. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30230-7.

94. Ferri E, Boscolo Nata F, Pedruzzi B, Campolieti G, Di Scotto Clemente F, Baratto F et al. Indications and timing for tracheostomy in patients with SARS CoV2-related. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(8):2403–4. doi: 10.1007/s00405-020-06068-7.
95. Botti C, Lusetti F, Peroni S, Neri T, Castellucci A, Salsi P et al. The Role of Tracheotomy and Timing of Weaning and Decannulation in Patients Affected by Severe COVID-19. *Ear Nose Throat J* 2021; 100(2_suppl):116S-119S. doi: 10.1177/0145561320965196.
96. Chao TN, Harbison SP, Braslow BM, Hutchinson CT, Rajasekaran K, Go BC et al. Outcomes After Tracheostomy in COVID-19 Patients. *Ann Surg* 2020; 272(3):e181-e186. doi: 10.1097/SLA.0000000000004166.
97. Angel L, Kon ZN, Chang SH, Rafeq S, Palasamudram Shekar S, Mitzman B et al. Novel Percutaneous Tracheostomy for Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Thorac Surg* 2020; 110(3):1006–11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.010.
98. David J Pierson. Tracheostomy and Weaning.
99. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev* 2020; 29(155). doi: 10.1183/16000617.0068-2020.
100. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020; 75(6):785–99. doi: 10.1111/anae.15054.
101. Pudsuhn A, Voegeler S, Berger C, Treskatsch S, Angermair S, Hansen S et al. Elective tracheostomy in COVID-19 patients: experience with a standardized interdisciplinary approach. *HNO* 2020; 68(11):838–46. doi: 10.1007/s00106-020-00917-x.
102. Klok FA, Kruip, M J H A, van der Meer, N J M, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191:148–50. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.

103. Klok FA, Kruip, M J H A, van der Meer, N J M, Arbous MS, Gommers, D A M P J, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
104. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173(4):268–77. doi: 10.7326/M20-2003.
105. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 2020; 40(3):264–9. doi: 10.1055/a-1178-3551.
106. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Eyck P ten, Wu C, Dayal S et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2021; 19(9):2225–34. doi: 10.1111/jth.15450.
107. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(16):1620–30. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
108. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(7):1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
109. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020; 126(10):1443–55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
110. Zhao Y-H, Zhao L, Yang X-C, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22(1):159–65. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.238.
111. Polak SB, van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen, Jan H, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020; 33(11):2128–38. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3.

112. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
113. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93(1):250–6. doi: 10.1002/jmv.26232.
114. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9):2459–68. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
115. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98(1):209–18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
116. Fritschka E. Diabetes begünstigt Nierenversagen bei COVID-19-Patienten : Corona-Pandemie -- Autor: E. Fritschka. *MMW Fortschr Med* 2020; 162(18):31. doi: 10.1007/s15006-020-4481-x.
117. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11):1372–9. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
118. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, Groote TC von, Jayarajah U, Weerasekara I et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020; 9(4). doi: 10.3390/jcm9040941.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anlegen und Ablegen der PSA	12
Tabelle 2: FiO ₂ /PEEP Tabelle (Lower PEEP) des ARDS-Network; PEEP in cm H ₂ O (42) ...	16
Tabelle 3: Behandlungsstandard intubierter Patienten mit bestätigter oder vermuteter COVID-19 Erkrankung	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und Status bei Aufnahme auf die Intensivstation 91	24
Tabelle 5: Intensivmedizinische Behandlung und Outcome	26
Tabelle 6: Mikrobiologische und virologische Diagnostik.	37

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitstrahl Tag -1 bis Tag 6	28
Abbildung 2: Zeitstrahl Tag 7 bis Tag 14	29
Abbildung 3: Zeitstrahl Tag 15 bis Tag 22	30
Abbildung 4: Zeitstrahl Tag 23 bis Tag 30	31
Abbildung 5: Zeitstrahl Tag 31 und Tag 32	31
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Driving Pressure Tag 0 bis Tag 32	38
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der FiO ₂ Tag 0 bis Tag 32	38
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des PaO ₂ Tag 0 bis Tag 32	39
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des PEEP Tag 0 bis Tag 32	39
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des Tidalvolumens Tag 0 bis Tag 32	40
Abbildung 11: Zeitliche Darstellung des CRP-Wertes (C reaktives Protein) Tag 0 bis Tag 32	41
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des PCT-Wertes (Procalcitonin) Tag 0 bis Tag 32	41
Abbildung 13: Zeitliche Darstellung der Leukozytenzahl Tag 0 bis Tag 32	42
Abbildung 14: Zeitliche Darstellung des Interleukin-6 Wertes Tag 0 bis Tag 32	42
Abbildung 15: Zeitliche Darstellung des LDH-Wertes (Laktatdehydrogenase) Tag 0 bis Tag 32	43
Abbildung 16: Zeitliche Darstellung des Ferritin-Wertes Tag 0 bis Tag 32	43
Abbildung 17: Zeitliche Darstellung des Troponin T Wertes Tag 0 bis Tag 32	44
Abbildung 18: Zeitliche Darstellung des D-Dimer Wertes Tag 0 bis Tag 32	44
Abbildung 19: Zeitliche Darstellung des ALAT-Wertes (Alanin Aminotransferase) Tag 0 bis Tag 32	45
Abbildung 20: Mediane von CRP, PCT, Leukozyten, IL-6, LDH, Ferritin, Troponin T, D-Dimer und ALAT; logarithmische Skala	46

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, ohne die diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre und die mich während der Anfertigung unterstützt haben.

Zunächst gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Martin Kieninger, für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Förderung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Auch bei dem Personal der Station 91 bedanke ich mich für das Bereitstellen von Daten und die Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Ehemann Franz möchte ich einen großen Dank aussprechen für seine Motivation und Geduld, und dass er mir in der gesamten Studienzeit eine liebevolle Stütze war.

Meinen Eltern und meinem Bruder gilt ein besonderer Dank für den Beistand und die Hilfe in jeder Weise, die finanzielle Stütze über die ganzen Studienjahre und ihre Bemühungen und Gedanken, die diese Arbeit mitgeprägt haben.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Studienkollegen, die Abwechslung in den Alltag gebracht haben und meine Motivation hochgehalten haben.

Curriculum Vitae

Name: Marita Reichel
Geburtsname: Goldstein
Geburtsdaten: 12.05.1997 in München
E-Mail: marita.reichel@ukr.de



Bildung

06/ 2015	Gymnasium Fridericianum Erlangen Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife (Note: 1,5)
10/2016 bis 09/2018	Vorklinik an der Universität Regensburg Abschluss des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)
02/2021 bis 12/2022	Promotion zum Thema „Untersuchung des intensivmedizinischen Verlaufs bei Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen bei Covid-19 auf einer anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation“ im Lehrstuhl für Anästhesiologie, UKR
10/2018 bis 11/2022	Klinik am Universitätsklinikum Regensburg Abschluss des Studiums der Humanmedizin (Gesamtnote: 1,83)
Seit 01/2023	Assistenzärztin der Radiologie Universitätsklinikum Regensburg

Stipendien

2019 – 2022	Begabtenförderung der Hanns-Seidel-Stiftung
09/2019 – 03/2020	Erasmus+ Förderung der Europäischen Union

Auslandserfahrungen

01 – 06/2013	Schüleraustausch nach Kanada De la Salle College in Toronto
09/2015 – 03/2016	Au-Pair und Pflegepraktikum in Stockholm, Schweden

09/2019 – 03/2020	Erasmus Semester in Frankreich Université Catholique de Lille
11/2021 – 03/2022	Chirurgisches PJ-Tertial in Südafrika Red Cross Childrens Hospital Kapstadt

Berufserfahrung

- 1. PJ-Tertial: Chirurgie
Red Cross War Memorial Childrens Hospital, Kapstadt
- 2. PJ-Tertial: Innere Medizin
Ausbildungsstation A-Star der Gastroenterologie; Hämato-Onkologie, UKR
- 3. PJ-Tertial: Radiologie, UKR

Sprachen

Englisch, sehr gute Kenntnisse in Wort und Schrift

Französisch, Fortgeschrittenenkenntnisse

Schwedisch, Fortgeschrittenenkenntnisse

Latein (Latinum) und Altgriechisch (Graecum)

Engagement

2013 - 2022	Jugendgruppenleiterin in St. Magdalena, Herzogenaurach
2018 - 2022	Mitglied bei AIAS Deutschland e.V. – Studierende gegen Blutkrebs

Sonstige Fähigkeiten

- Violoncello mit Orchestererfahrung
- Gesang mit Chorerfahrung und Gesangsunterricht;
Aktives Mitglied der Audi-Jugendchorakademie
- Gesellschaftstanz und Ballett