

AUS DEM LEHRSTUHL

FÜR INNERE MEDIZIN II

DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Betrachtung hyperinflammatorischer Verläufe bei COVID-19
Erkrankungen hinsichtlich des klinischen Verlaufs und Outcomes sowie
des Einflusses einer Therapie mittels extrakorporaler
Membranoxygenierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Max Haufe

2023

AUS DEM LEHRSTUHL

FÜR INNERE MEDIZIN II

DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Betrachtung hyperinflammatorischer Verläufe bei COVID-19
Erkrankungen hinsichtlich des klinischen Verlaufs und Outcomes sowie
des Einflusses einer Therapie mittels extrakorporaler
Membranoxygenierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Max Haufe

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Maximilian Malfertheiner

2. Berichterstatterin: PD Dr. Diane Bitzinger

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Einführung: COVID-19 - Der Ausbruch einer Pandemie	5
1.2	SARS-CoV-2	5
1.2.1	Identifikation als Coronavirus	5
1.2.2	Vergleiche zu SARS-CoV und MERS-CoV	6
1.2.3	Übertragung	7
1.3	Charakteristika von COVID-19	9
1.3.1	Symptomatik und klinische Befunde	9
1.3.2	Pathogenese der SARS-CoV-2 Infektion	11
1.3.3	Hyperinflammation	15
1.4	ECMO Therapie bei COVID-19	18
2.	Fragestellung, Material und Methodik	21
2.1	Fragestellung	21
2.2	Studienaufbau	21
2.3	Einschlusskriterien	22
2.4	Ausschlusskriterien	22
2.5	Erhobene Patientendaten	22
2.6	Statistische Auswertung	24
3.	Ergebnisse	25
3.1	Studiendesign	25
3.2	Untersuchtes Patientenkollektiv	25
3.3	Ergebnisse beim Vergleich von stark inflammatorischen und moderat inflammatorischen Verläufen	28
3.4	Ergebnisse beim Vergleich von rein invasiver Beatmung und ECMO Therapie in den ersten sieben Tagen nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau	32

4. Diskussion	36
4.1 Studienpopulation	36
4.2 Häufigkeit von ECMO Therapien am UKR	37
4.3 COVID-19 Patient/-innen am UKR	38
4.4 Vergleich stark inflammatorischer Verläufe und moderat inflammatorischer Verläufe	38
4.4.1 Begriffsabgrenzung Hyperinflammation und Einteilung der Patient/-innen	38
4.4.2 Veränderungen der Entzündungsparametern in beiden Gruppen	39
4.4.3 Veränderungen der Entzündungsparameter im Vergleich beider Gruppen	40
4.4.4 Korrelation der Entzündungsparameter innerhalb der ersten sieben Tage auf Intensivstation	41
4.4.5 Unterschiede in der intensivstationären Behandlungsdauer	42
4.4.6 Unterschiede bei den Beatmungseinstellungen	42
4.5 Unmittelbarer Einfluss einer ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation im Vergleich zur rein invasiven Beatmung	44
4.5.1 Vergleiche zum klinischen Verlauf und Outcome	44
4.5.2 Vergleiche der Beatmungseinstellungen	45
4.5.3 Vergleiche der Entzündungsparameter	47
4.6 Studienlimitationen	49
5. Zusammenfassung	50
6. Abkürzungsverzeichnis	52
7. Abbildungsverzeichnis	54
8. Tabellenverzeichnis	55
9. Literaturverzeichnis	56
10. Danksagung	
11. Promotionserklärung	

1. Einleitung

1.1 Einführung: COVID-19 - Der Ausbruch einer Pandemie

Im Dezember 2019 kam es in Wuhan, Provinz Hubei, China zum gehäuften Auftreten einer Lungenerkrankung, ausgelöst durch einen zum damaligen Zeitpunkt noch unbekanntem Erreger. Bereits wenige Monate später hatte sich das als *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) identifizierte Virus mit gravierenden und weithin bekannten Folgen über nahezu alle Kontinente ausgebreitet.

Am 11.03.2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO), den Ausbruch der *Coronavirus-disease-2019* (COVID-19) als Pandemie zu bezeichnen. Bis zum heutigen Stand haben sich weltweit nachweislich ca. 533 Millionen Menschen infiziert und über 6,3 Millionen sind bereits im Zusammenhang mit COVID-19 verstorben (Stand 13.06.2022) (1).

1.2 SARS-CoV-2

1.2.1 Identifikation als Coronavirus

Bereits in den ersten Tagen bzw. Wochen nach Auftreten mehrerer Lungenerkrankungen ungeklärter Genese, konnte die Gesundheitskommission der Stadt Wuhan ein Cluster von 27 Patient/-innen mit Pneumonien erkennen, welche alle in unmittelbarer zeitlicher Nähe ein- oder mehrmals einen von Wuhans Märkten für Meeresfrüchte besucht hatten, auf welchem auch mit lebenden Tieren gehandelt wurde (2). Zunächst wurde auf Grund dieser Tatsache davon ausgegangen, dass eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung eine untergeordnete Rolle spielt und eine direkte Übertragung von infizierten Tieren im Vordergrund steht (3).

Material aus bronchoalveolären Lavagen von einigen der ersten Patient/-innen mit Pneumonien wurde im Hinblick auf bekannte und unentdeckte Erregerfamilien untersucht. Dabei konnte eine neuartige Nukleinsäuresequenz bzw. RNA identifiziert werden, welche zu 96,2% der eines Fledermaus-SARS-like-Coronavirus und zu 79,5% der des bekannten *Severe acute respiratory syndrom coronavirus* (SARS-CoV) entspricht. Dieser Zusammenhang und einige andere Faktoren legen nahe, dass der Wirt von SARS-CoV-2 ursprünglich Fledermäuse waren und das Virus dann aber über einen oder mehrere weitere tierische Zwischenwirte final auf den Menschen

übertragen wurde (4, 5). Eine genaue Klärung des Übertragungsweges war bisher nicht gelungen.

Das Virus konnte aus humanen respiratorischen Epithelzellen isoliert werden und über phylogenetische Analyse der Familie der *Coronaviridae*, Gattung *Betacoronavirus*, Untergattung *Sarbecovirus* zugeordnet werden (5, 6). Zur Gattung der Betacoronaviren zählen auch SARS-CoV und das *Middle East respiratory syndrom coronavirus* (MERS-CoV) (7).

Coronaviren weisen alle eine einzelsträngige *Ribonukleinsäure* (RNA) auf und verfügen über das größte Genom aller bekannten RNA-Viren. Diese umhüllten Viren weisen auf ihrer Lipidmembran hervorstehende *Spike-Glykoproteine* (S-Glykoproteine) auf, welche unter elektronenmikroskopischer Betrachtung für das charakteristische Erscheinungsbild und die Namensgebung ‚Corona‘ (lat.: Krone) verantwortlich sind (8). Die angesprochenen S-Proteine spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Immunreaktion des Körpers auf das Virus und der Pathogenese (siehe 1.3.3 Pathogenese). Aufgrund einer sehr fehleranfälligen RNA-abhängigen RNA-Polymerase und häufig vorkommender homologer Rekombination weisen Coronaviren eine hohe Mutationsrate und eine damit einhergehende große Diversität auf, wodurch sie sowohl beim Menschen als auch in der Tierwelt weit verbreitet sind (4).

1.2.2 Vergleiche zu SARS-CoV und MERS-CoV

Bis zum Jahr 2002 waren vor allem vier endemische humane Coronaviren bekannt, welche für bis zu einem Drittel aller Erkältungen mit milden Symptomen im oberen und unteren Respirationstrakt verantwortlich gemacht wurden. Lediglich bei immunsupprimierten Patient/-innen oder solchen mit schweren pulmonalen Vorerkrankungen wurden kritische Verläufe beobachtet (9).

Als 2002/2003 in der Provinz Guangdong, China gehäuft Patient/-innen mit *Acute respiratory distress syndrom* (ARDS) in die Kliniken eingeliefert wurden, konnte SARS-CoV als Auslöser identifiziert werden (10). Daraufhin erkrankten über 8.000 Personen mit einer Mortalitätsrate von ca. 9,5% (11). Vor allem aufgrund der im Vergleich zu SARS-CoV-2 erst nach Symptombeginn einsetzenden Kontagiosität, sowie strengen Maßnahmen der chinesischen Regierung für die Isolation von Infizierten und ihren

Kontaktpersonen, konnte ein größeres Infektionsgeschehen verhindert und SARS-CoV bis zur letzten nachgewiesenen Infektion im Jahr 2004 eradiziert werden (12).

Mitte des Jahres 2012 wurde in Dschidda, Saudi-Arabien bei einem 60-jährigen Patienten mit Pneumonie MERS-CoV als neuartiges Coronavirus nachgewiesen (13). Bis heute haben sich laut WHO 2.562 Menschen infiziert, von denen 881 an MERS-CoV gestorben sind (14). Mit einer Mortalität von dementsprechend ca. 34% sind sowohl MERS-CoV als auch SARS-CoV (9,5%) deutlich aggressiver als SARS-CoV-2, dessen Mortalität momentan ca. auf 2-3% geschätzt wird (15). Aufgrund der geringeren Kontagiosität konnten glücklicherweise auch die MERS-CoV-Infektionen stark reduziert werden. Es kommt nur noch gelegentlich zu Einzelfällen und kleineren Ausbrüchen, da nach wie vor Kamele ein Reservoir für dieses Virus darstellen (16).

1.2.3 Übertragung

Bereits früh nach Bekanntwerden der ersten Fälle und der Identifikation des Virus konnten Chan et al. (2020) in einem Familiencluster in Wuhan nachweisen, dass eine Übertragung von Mensch zu Mensch die entscheidende Rolle bei der Verbreitung des Virus spielt (17). Im Wesentlichen geschieht dies über die Ausscheidung von virushaltigen Partikeln beim Atmen, Sprechen, Niesen oder Husten. Dabei wird prinzipiell zwischen größeren Tröpfchen und feineren Aerosolen unterschieden. Letztere sind für die Infektiosität des Virus von besonderer Bedeutung, da sie, insbesondere in schlecht belüfteten Räumen und je nach Temperatur und Luftfeuchtigkeit, über einen längeren Zeitraum in der Luft verbleiben können. Größere Tröpfchen, wie sie z.B. beim Niesen entstehen, sinken demgegenüber schnell zu Boden (18, 19).

So wurde bereits Anfang 2020 gezeigt, dass es im Innenraum eines Restaurants mit eng zusammenstehenden Tischen in Stromrichtung der Lüftungsanlage zu mehreren Infektionen anderer Personen durch einen Infizierten gekommen ist (20). Prinzipiell wurde aber inzwischen nachgewiesen, dass ein gut funktionierender Luftaustausch in Innenräumen die Aerosolkonzentration vermindern kann und so, neben der Wahrung eines Abstands von 1,50 bis 2 Metern zwischen den Personen, zur Eindämmung der Virusausbreitung beiträgt. In Übereinstimmung mit diesem Sachverhalt sind

Übertragungen im Freien unter Einhaltung des Mindestabstands aufgrund der hohen Luftbewegung eher selten (21).

Zusätzlich zur aerogenen Übertragung geht man nach wie vor davon aus, dass auch der direkte Kontakt mit dem Virus über z.B. kontaminierte Oberflächen eine Rolle beim Infektionsgeschehen spielt. Dies wird damit begründet, dass SARS-CoV-2 eine hohe Umweltstabilität aufweist (22). Es konnte nachgewiesen werden, dass es seine Infektiosität in Aerosolen über mehrere Stunden und auf verschiedenen Oberflächen sogar mehrere Tage beibehalten kann. Dies ist allerdings abhängig von mehreren Faktoren wie Temperatur, Material bzw. Beschaffenheit der Oberfläche etc. (19, 22). Demgegenüber ist es allerdings relativ anfällig für einfache Desinfektions- und Hygienemaßnahmen (22).

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass die höchste Übertragungsgefahr um den Zeitpunkt des Symptombeginns liegt (23) und ein relevanter Anteil davon bereits ein bis zwei Tage vor Auftreten der ersten Symptome stattfindet (24). Infizierte, welche im gesamten Verlauf keinerlei Symptome aufwiesen, hatten nachweislich nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit das Virus auf andere zu übertragen (25).

Zur genauen Dauer der Ansteckungsfähigkeit gibt es noch keine verlässlichen Daten aus größeren Patientenstichproben. Van Kampen et al. (2020) haben jedoch bereits gezeigt, dass die Kontagiosität vor allem bei milden Verläufen bis etwa zum 10. Tag kontinuierlich abnimmt. Patient/-innen, welche einen schweren Verlauf zeigten, schieden das Virus allerdings gehäuft auch noch länger bis über den Zeitpunkt des Sistierens der Symptome und selbst nach Serokonversion aus (26, 27).

Zur Eindämmung der Virusausbreitung wurden von nahezu allen Nationen verbindliche Maßnahmen für das Verhalten und Alltagsleben ihrer Bürger getroffen. Neben verstärkten Basishygienemaßnahmen zählen vor allem das Einhalten eines Mindestabstands und das Tragen von Alltagsmasken und medizinischen Masken im öffentlichen Raum und insbesondere in geschlossenen Räumen zu den am meisten genannten Maßnahmen für die Reduktion der Übertragungen. Für diese Maßnahmen fand sich in mehreren Studien Evidenz (28, 29). Randomisierte Untersuchung zur Erhebung exakter Zahlen zur Wirkung dieser Maßnahmen, z.B. dem Vergleich des Infektionsgeschehens in einem Maske-tragenden Kollektiv und in einer ungeschützten Kontrollgruppe, sind aufgrund der ethischen Problematik nicht verfügbar.

1.3 Charakteristika von COVID-19

1.3.1 Symptomatik und klinische Befunde

Der Anteil asymptomatischer Verläufe beträgt je nach Datenlage ca. 20% bis 45% (30, 31). Die Symptomatik bei allen anderen Fällen erstreckt sich von leichten Allgemeinsymptomen bis hin zu schweren Beeinträchtigungen verschiedenster Organsysteme, wobei laut Wu et al. (2020) 81% von 44.415 beobachteten, symptomatischen Verläufen als mild, 14% als schwer und 5% als kritisch bewertet wurden (32). Dabei wurde nachgewiesen, dass vor allem ein hohes Alter und das männliche Geschlecht sowie das Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Risikofaktoren für das Auftreten von schweren Verläufen darstellen (33, 34, 35). Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei einem Body-Mass-Index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ und $< 18 \text{ kg/m}^2$ ein erhöhtes Mortalitäts-Risiko besteht (36).

Im Folgenden soll ein Überblick über die häufigsten Manifestationen der Symptome gegeben werden. Zum Vorliegen von Allgemeinsymptomen und respiratorischen Symptomen gibt es bereits eine Vielzahl größerer Reviews und Metaanalysen. An dieser Stelle soll zur Vereinfachung lediglich die Studie von Pormohammad et al. (2020) herangezogen werden, welche 80 Studien einschließlich 61.742 COVID-19-Patient/innen umfasst (37). Fieber war mit 87% das häufigste Symptom bei symptomatischen Verläufen. 68% der Patient/-innen litten an Husten und 39% an einer ausgeprägten Fatigue. Ebenso klagten 24% über Myalgien und 24% über Dyspnoe. 14% der Patient/-innen gaben Halsschmerzen an, wohingegen nur 7% eine Rhinorrhoe aufwiesen.

In Blutanalysen wurden als auffälligste Veränderungen in 79% der Fälle eine CRP-Erhöhung, in 61% der Fälle eine Thrombozytose und in 57,5% eine Lymphozytopenie beobachtet.

In der Auswertung radiologischer Befunde ergaben sich bei 81% der Patient/-innen bilaterale Lungenveränderungen. Jeweils 73,5% zeigten Konsolidierungen und Milchglas-Trübungen. Eine Bildgebung haben allerdings in der Regel nur als schwer krank eingestufte und hospitalisierte Patient/-innen erhalten.

Neben der Lunge sind vor allem bei schweren Verläufen das kardiovaskuläre System sowie die Niere und der Gastrointestinaltrakt einschließlich des hepatobiliären Systems betroffen. Außerdem wurden neurologische Symptome beobachtet. Als Grund für die vielfältig angegriffenen Organsysteme wird vermutet, dass das Endothel mit unterschiedlich starker Ausprägung von Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) - Rezeptoren einen entscheidenden Angriffspunkt für SARS-CoV-2 darstellt (siehe 1.3.2 Pathogenese) (38).

Eine Erhöhung des Troponins sowie weiterer Herzenzyme wurde bei milden und schweren Verläufen als Anzeichen für eine kardiale Beteiligung gesehen. Bei schweren Verläufen wurden zusätzlich akute Myokardinfarkte, Myokarditiden, akut verschlechterte Fälle von Herzinsuffizienz und Arrhythmien beobachtet (3, 39, 40). Bei schweren Verläufen kommt es in Folge der Schädigung von Herzmuskelzellen und der dadurch reduzierten kardialen Reserve bei oftmals erhöhtem metabolischen Bedarf und erhöhtem Sauerstoffbedarf zur akuten Herzinsuffizienz. Dabei weisen insbesondere Patient/-innen mit vorbestehender Herzinsuffizienz und koronarerteriellen Erkrankungen eine erhöhte Mortalität auf (41). In vielen Fällen zeigen COVID-19-Patient/-innen eine erhöhte Gerinnungsneigung, wodurch gehäuft Fälle von thromboembolischen Ereignissen in den unteren Extremitäten als auch im Bereich der Lungenarterien und des zerebrovaskulären Systems beschrieben wurden (42, 43, 44). Bei der Analyse von Labordaten, wie der Prothrombinzeit, der aktivierten partiellen Thrombinzeit sowie Antithrombin-, Fibrinogen- und D-Dimerspiegeln im Blut, konnten die beschriebenen Gerinnungsstörungen bei COVID-19 mit Kriterien einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) in Einklang gebracht werden (45).

Eine Nierenbeteiligung bis hin zum akuten Nierenversagen wurde bei bis zu 89,7% der mechanisch beatmeten Patient/-innen im intensivstationären Setting beobachtet (46, 47). In posthum erfolgten immunhistochemischen Untersuchungen konnte akkumuliertes SARS-CoV-2 Antigen in den Tubulussystemen der untersuchten Nieren nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigten sich teilweise schwere akute Tubulusnekrosen und ausgedehnte Lymphozyteninfiltrate im Nierengewebe (48).

Gastrointestinale Symptome zeigten sich bei 15% der untersuchten symptomatischen COVID-19-Patient/-innen. Dabei stellten Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust die häufigsten Symptome dar. 19% zeigten aufgrund veränderter

Laborparameter, insbesondere angestiegener Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT), eine akute Leberbeteiligung, wobei schwere Verläufe einen deutlich stärkeren Anstieg vorwiesen (49, 50).

Im neurologischen Bereich gaben Patient/-innen Kopfschmerzen, Schwindel, Anosmie und Verwirrtheit als Symptome einer akuten COVID-19-Erkrankung an. Außerdem wurden neuropsychiatrische Erscheinungen wie Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen angegeben. Zusätzlich sind einzelne Fälle eines Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndroms beschrieben worden (51, 52, 53).

Die langzeitlichen Auswirkungen einer COVID-19 Erkrankung werden derzeit ausführlich untersucht. Symptome, welche nach überstandener akuter Infektion bestehen bleiben oder neu auftreten, werden unter dem Begriff ‚Post-COVID-Syndrom‘ zusammengefasst. In ausgewählten Studien bestand bei über 80% der symptomatisch erkrankten Patient/-innen mindestens ein Symptom über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten (54). Dabei wurden Fatigue, Atembeschwerden und psychischer Stress als die häufigsten Langzeitsymptome angegeben (55).

1.3.2 Pathogenese der SARS-CoV-2 Infektion

Auch wenn viele Mechanismen und Zusammenhänge bei der Entstehung und den Verläufen unterschiedlich schwerer SARS-CoV-2 Infektionen noch nicht genau verstanden sind, gibt es bereits eine Vielzahl von Studien und Erkenntnissen zu pathophysiologischen Hintergründen einer COVID-19 Erkrankung. Dabei dient unter anderem das Wissen zu SARS-CoV und MERS-CoV als Grundlage und Ausgangspunkt der Forschung (56).

Hat das Virus seinen Weg in den Körper gefunden, verläuft die Bindung an die Wirtszellen über das bereits erwähnte S-Glykoprotein, welches gleichzeitig der am stärksten immunogene Teil des Virus ist. Mit seinen zwei Untereinheiten S1 und S2 bindet das S-Glykoprotein des Virus an ACE-2-Rezeptoren, welche in verschiedenen Geweben des Körpers unterschiedlich stark exprimiert werden. Dabei ist die S1-Untereinheit für die Bindung zuständig, wohingegen die S2-Untereinheit die Membranfusion von Virus und Wirtszelle erleichtert (56, 57). Die transmembrane Serinprotease Typ 2 (TMPRSS2) der Wirtszelle ist an diesem Prozess entscheidend

beteiligt, da sie den ACE-2-Rezeptor in gewisser Weise für das S-Glykoprotein zugänglich macht und dieses gleichzeitig aktiviert (58). Lunge, Herz, Darm und Blase zeigen die höchste ACE-2-Rezeptor Expression und sind deshalb besonders zugänglich für das Virus (59).

Zwischen den S1 und S2 Untereinheiten wurde von Coutard et al. (2020) eine bestimmte kurze Abfolge von 4 Aminosäuren nachgewiesen, eine sogenannte Furin-Spaltstelle (60). Furin selbst ist eine Endoprotease, welche auf zahlreichen humanen Zelltypen vorkommt und unter anderem auch den Eintritt von einzelnen Influenza-A-Virusstämmen in Zielzellen durch Spaltung von viralen Substraten bzw. deren Hüllen ermöglicht (61, 62). Diese Modifikation des S-Glykoproteins sorgt für dessen Aufspaltung und in der Folge eine deutlich stärkere Bindung des S-Glykoproteins an den ACE-2-Rezeptor der Wirtszelle. Die anschließende Fusion ist dadurch wesentlich erleichtert. Dies ist ein Erklärungsansatz für die hohe Virulenz von SARS-CoV-2 (63, 64).

Nach erfolgter Fusion der viralen Doppelmembran mit der Wirtszelle wird die virale RNA in das Zytoplasma freigesetzt. Zunächst erfolgt eine Translation in zwei Polyproteine (pp1a und 1ab) und mehrere non-structural-proteins (ns-Proteine), welche unter anderem für die Spaltung der Polyproteine zuständig sind und einen Replikations-Transkriptions-Komplex bilden. Dieser Komplex produziert nun bereits neue virale RNA und zusätzlich zahlreiche mRNAs, die in neue virale Proteine translatiert werden. Über das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat werden die Proteine in Vesikel verpackt und über mehrere Schritte mit der viralen RNA vereint. Die neu entstandenen viralen Partikel werden daraufhin über Exozytose aus der Wirtszelle ausgeschleust, um den Zyklus in weiteren Zellen zu wiederholen (56, 65, 66). Die Virusreplikation erfolgt im oberen Respirationstrakt, aber auch im Gastrointestinaltrakt besonders rasant (67).

Erreicht das Virus Zellen des unteren Inspirationstrakt werden sowohl Typ-1- und Typ-2-Pneumozyten als auch kapilläre Endothelzellen befallen. Daraufhin werden inflammatorische Signalmoleküle von den betroffenen Zellen sowie von Alveolarmakrophagen freigesetzt und es kommt zur Einwanderung von Monozyten, neutrophilen Granulozyten und T-Lymphozyten in das Alveolarsystem. Die daraufhin einsetzende Entzündungsreaktion führt zunächst zur Entstehung von Lungenödemen,

welche über das Interstitium bis in die Alveolarräume reichen. Außerdem wurden vor allem bei schweren Verläufen eine ausgeprägte Endothelialitis, eine diffuse reaktive Hyperplasie der Typ-2-Pneumozyten und eine Verdickung der Alveolarwand durch Entstehung von hyalinen Membranen und interstitieller Fibroblastenproliferation bis hin zur Fibrose beobachtet. Die beschriebenen Veränderungen führen je nach Ausprägung zu einer Beeinträchtigung des Gasaustauschs und zur Entstehung eines ARDS (68, 69, 70).

Zusätzlich wurden durch Autopsien von COVID-19 Patient/-innen in deren pulmonalen Gefäßen große Emboli und vor allem Mikrothromben nachgewiesen. Thrombotische Mikroangiopathien im Bereich der Lunge sind ebenfalls auf das inflammatorische Geschehen, mononukleäre Zellinfiltrate und den diffusen Alveolarschaden zurückzuführen (71).

Insbesondere bei schweren Verläufen kommt es zu den für COVID-19 charakteristischen Veränderungen von Gerinnungsparametern. Am häufigsten beobachteten Guan et al. (2020) bei 1.099 Patient/-innen in China eine erhöhte D-Dimer Konzentration, eine leicht erniedrigte Thrombozytenzahl sowie eine verlängerte Prothrombinzeit. In Korrelation damit steht der Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und mehreren Interleukinen (IL), darunter IL-1 und IL-6 (72). Diese Zytokine sorgen für die vermehrte Expression des Gewebefaktors (Faktor III, engl.: tissue factor), die Sekretion des von Willebrand Faktors, die Aktivierung von Thrombozyten und die Dysregulation von gerinnungshemmenden Prozessen sowie für eine vermehrte Fibrinolyse. Deshalb sehen Tang et al. (2020) die Kriterien für eine DIC (Disseminierte intravasale Gerinnung) im Rahmen einer Sepsis bei COVID-19 Patient/-innen erfüllt (45). Allerdings gehen andere Autor/-innen davon aus, dass die Gerinnungsstörungen bei schweren COVID-19 Verläufen eher als neuartige klinische Erscheinung beschrieben werden sollten, da sie neben einer DIC in einigen Aspekten auch der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), dem Antiphospholipidsyndrom und der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura ähneln (73).

SARS-CoV-2 Patient/-innen zeigen in vielen Fällen auch gastrointestinale Symptome (siehe 1.3.1 Symptomatik und klinische Befunde). Auch hier ist der Eintritt des Virus in die Enterozyten über ACE-2-Rezeptoren, welche nachweislich in hoher

Expression im Gastrointestinaltrakt vorkommen (59). ACE-2 ist im Gastrointestinaltrakt ein zentraler Regulator des Aminosäurehaushalts, des angeborenen Immunsystems und des Mikrobioms. Bei SARS-CoV-2 Infektionen über die entsprechenden Rezeptoren wird diese Homöostase entscheidend gestört und es kommt zu häufig beschriebenen Diarrhoen bei COVID-19 Patient/-innen (74).

Für die Erklärung der vor allem bei Intensivpatient/-innen beobachteten Nierenschädigung gibt es mehrere Ansätze bzw. wird dafür ein komplexeres Geschehen vermutet. Dem nachgewiesenen direkten Zellbefall von Podozyten und proximalen Tubuluszellen über ACE-2-Rezeptoren wird ein zytotoxischer Effekt zugeschrieben (75). Eine vor allem bei Sepsis ausgelöste verstärkte Immunreaktion mit Ausschüttung der bereits angesprochenen Zytokine beeinträchtigt die Nierenhomöostase und schädigt indirekt das Parenchym (76). Des Weiteren werden in der vorhandenen Literatur je nach Verlauf eine Dehydratation in Folge von Fieber und geringer Flüssigkeitsaufnahme, die Hypoxie in Folge des ARDS, Schock, Rhabdomyolyse im Beisein eines Zytokinsturms und die Gabe von nierenschädlichen Medikamenten für die Nierenbeteiligung bei COVID-19 Erkrankungen verantwortlich gemacht (65, 47).

Auch die Leber ist ein betroffenes Organ bei schweren SARS-CoV-2 Infektionen. Ähnlich wie bei der Niere kommt es hier ebenfalls zu teilweise zytotoxischen Effekten durch das Eindringen des Virus in Hepatozyten und zu indirekten Schäden durch die körpereigene Immunantwort. Zusätzlich erwähnen die Autor/-innen, dass die Beeinträchtigung der Leber als zentrales Stoffwechsel- und Entgiftungsorgan insbesondere bei intensivmedizinischer Behandlung auch auf die hochdosierte Therapie mit Virostatika, Antibiotika und Steroiden zurückgeführt werden könnte (77, 78). Chai et al. (2020) haben festgestellt, dass die ACE-2-Rezeptor Expression auf Cholangiozyten und Endothelzellen der Leber im Vergleich zu Hepatozyten deutlich höher ist (59,7% gegenüber 2,6%). Die Autoren vermuten deshalb, dass die Störung des hepatobiliären Systems zu einem relevanten Anteil auch auf die beeinträchtigte Funktion der Cholangiozyten innerhalb der Leberphysiologie zurückzuführen ist (79). Zusätzlich haben McDonald und Kubes bereits 2016 beschrieben, dass auch die Leber sehr empfindlich auf eine Überreaktion des Immunsystems mit verstärkter Ausschüttung von Zytokinen reagiert (80).

1.3.3 Hyperinflammation

Viele der oben beschriebenen Organbeteiligungen werden durch eine überschießende Immunantwort des Körpers mit verstärkter Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren teilweise ausgelöst bzw. verschlechtert. Als Ausdruck dieser Prozesse konnten in zahlreichen Studien Veränderungen verschiedenster Laborwerte bei COVID-19 Erkrankungen festgestellt werden. Dabei waren insbesondere die Akut-Phase-Proteine wie CRP, Ferritin, Procalcitonin (PCT), Fibrinogen und D-Dimere als Ausdruck eines aktiven Entzündungsgeschehens erhöht. Zusätzlich konnte im Differentialblutbild eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten bei gleichzeitiger Lymphopenie mit daraus resultierendem Anstieg der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) beobachtet werden. Ebenso wurde eine Elevation der Zytokinspiegel, insbesondere von IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 und TNF- α festgestellt (3, 72, 81, 82, 83).

Im Zuge dessen wird in vielen Arbeiten der Begriff der Hyperinflammation genutzt. Trotz bereits einiger Erkenntnisse über Pathomechanismen und klinische Ausprägungen existiert Stand heute noch keine einheitliche Definition dieses Begriffs. Die Veränderung der angesprochenen Laborparameter sowie klinische Verlaufsdaten betroffener Patientengruppen werden oft zur Einteilung der Schwere einer COVID-19 Erkrankung herangezogen. Jedoch findet sich kein wissenschaftlicher Konsens zur Abgrenzung des Begriffs der Hyperinflammation und zu sich daraus ergebenden möglichen prognostischen und therapeutischen Konsequenzen.

Bei COVID-19 stellt die Hyperinflammation die dritte Phase der von Siddiqi und Mehra (2020) erarbeiteten Einteilung des Verlaufs einer COVID-19 Erkrankung dar (84). Die erste Phase ist durch die Virusreplikation und das Einsetzen leichter Symptome wie Fieber oder Husten gekennzeichnet und dauert in der Regel nur einige Tage. Ein Teil der Patient/-innen hat die Infektion bereits hier überstanden, wohingegen ca. 20% der Patient/-innen einen schweren Verlauf entwickeln und in Phase zwei eintreten, welche in den meisten Fällen von einer Pneumonie bei gleichzeitig abfallendem Virustiter gekennzeichnet ist. Ca. 6-7% der Patient/-innen entwickeln ein ARDS und treten in die dritte Phase, die Hyperinflammation ein. In dieser Phase ist das Virus oftmals schon nicht mehr im Körper nachweisbar, allerdings sind stark erhöhte Zytokinspiegel, ein schweres Krankheitsbild, Multiorganversagen und eine hohe Mortalität zu beobachten.

Die Übergänge zwischen allen Phasen verlaufen fließend und sind klinisch teilweise schwer zu differenzieren (84).

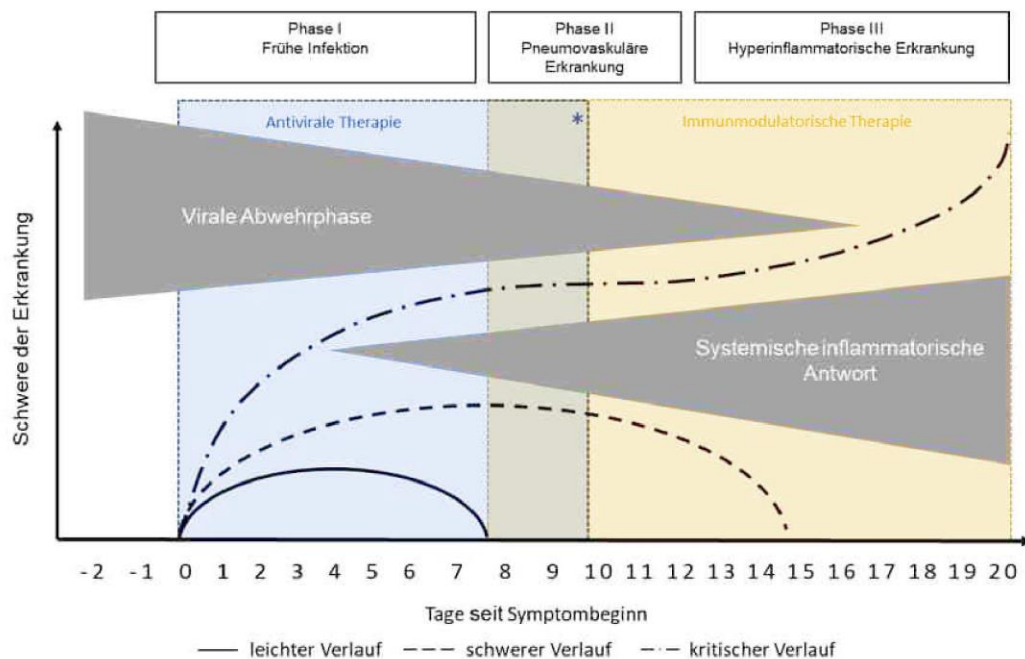


Abbildung 1: Phaseneinteilung von COVID-19
Feldt, Karagiannidis et al. 2020 (85), modifiziert nach H. K. Siddiqi and M. R. Mehra 2020 (84).

In verschiedenster Literatur wird in Zusammenhang mit der Hyperinflammation bei COVID-19 oft von Zytokinsturm, Makrophagenaktivierungssyndrom oder sekundärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose gesprochen. Gemeinsam haben all diese Begriffe, dass es zu einer überschießenden Immunreaktion des eigenen Körpers kommt, ohne dass bisher ein einheitlicher Konsens oder eine Erklärung für die pathophysiologischen Mechanismen gefunden wurde (85).

Eine zentrale Rolle nehmen jedoch bei allen Ansätzen die bereits mehrfach erwähnten Zytokine ein. Dabei handelt es sich um kleine Proteine, welche für autokrine, parakrine und endokrine Zellkommunikation synthetisiert werden und dabei eine wichtige immunmodulatorische Rolle in der Abwehr unterschiedlicher Pathogene einnehmen (82)(86). Zytokine werden in Interleukine, Interferone, Tumor Nekrose Faktoren, Chemokine und Wachstumsfaktoren eingeteilt (86).

Bei vermeintlich hyperinflammatorischen Verläufen einer COVID-19 Erkrankung entgleist der physiologische Regulationsprozess der Zytokinsekretion und es kommt zu stark erhöhten Plasmaspiegeln. Unter normalen Bedingungen werden

virusinfizierte Zellen von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen über Perforin- und Granzymsekretion zerstört. Durch kontrollierte Apoptose der befallenen bzw. antigenpräsentierenden Zelle wird eine übermäßige Aktivierung des Immunsystems verhindert (82). Bei hyperinflammatorischen Viruserkrankungen vermuten Crayne et al. 2019, dass aufgrund von genetischen Faktoren und bestimmten Viruseigenschaften dieser über Lymphozyten vermittelte Weg der Viruselimination beeinträchtigt wird und es so zu einer verlängerten und verstärkten Interaktion von Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems kommt und dabei übermäßig viele proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet werden (87).

Für die verringerte Lymphozytenzahl und -funktion vermuten Liao et al. (2002) und Li et al. (2020) eine direkte Infektion der Lymphozyten, den Befall von lymphatischen Organen durch das Virus und eine durch IL-6 und TNF- α herbeigeführte Apoptose der T-Lymphozyten (88, 89).

Die Freisetzung der Zytokine erfolgt vor allem über Gewebsmakrophagen, Mastzellen, Endothelzellen und Epithelzellen (90). Bei Makrophagen und Monozyten wurde nachgewiesen, dass eine Infektion über deren ACE-2-Rezeptoren teilweise zu einer Phänotypveränderung mit Aktivierung und der vermehrten Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine einhergeht (82, 91). Zusätzlich zeigen sich Monozyten und Makrophagen oftmals erhöht, was ebenfalls als eine Ursache für die erhöhten Zytokinspiegel herangezogen wird (56).

Ein Zytokinsturm wurde erstmals von Ferrara et al. (1993) im Rahmen einer Graft-versus-Host-Disease beschrieben (92). Nach dem relativ sprunghaften Anstieg der Zytokine, insbesondere IL-1, IL-6 und TNF- α im betroffenen Gebiet, kommt es zum massiven Einwandern weiterer Makrophagen, T-Lymphozyten und neutrophiler Granulozyten, welche nach Aktivierung wiederum Entzündungsmediatoren ausschütten und Teil eines sich selbstverstärkenden Prozesses werden (93). Die Folge sind die Schädigung von körpereigenem Gewebe, Destabilisierung des endothelialen Zellverbands, Schädigung des Kapillarsystems, Auslösung einer Koagulopathie und je nach Lokalisation z.B. die Schädigung der Alveolen mit Ausbildung eines ARDS bis hin zu systemischen Erscheinungen wie hämodynamischer Instabilität oder Multiorganversagen mit Todesfolge (90, 94).

Für einen Teil der angesprochenen Zytokine und Entzündungsmarker konnte je nach Höhe des Plasmaspiegels eine Korrelation mit z.B. der Schwere und Dauer des Erkrankungsverlaufs oder der Wahrscheinlichkeit für den Tod der Erkrankten beobachtet werden.

Ein CRP-Anstieg über ermittelte Cut-Off-Werte von 53,14 mg/l bzw. 41,8 mg/l konnte als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf ermittelt werden (95, 96). Ebenso zeigte sich, dass die CRP-Spiegel positiv mit radiologisch nachgewiesenen Lungenschädigungen korrelierten (97).

Ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten bei gleichzeitig abfallender Lymphozytenkonzentration und sich daraus ergebender Erhöhung der NLR stellt ebenfalls einen Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Outcome dar (98).

Bezüglich des IL-6 und anderer Zytokine ist noch nicht ganz verstanden, ob leichtgradig erhöhte Plasmaspiegel sich positiv auf eine COVID-19 Erkrankung auswirken, indem sie ähnlich wie bei anderen Virusinfektionen die Virusreplikation unterdrücken, oder ob sie durch Förderung einer Hyperinflammation und Entgleisung der Immunantwort einen schweren Verlauf fördern (99). Erhöhte IL-6 Plasmaspiegel im Bereich $>32,1$ pg/ml wurden von Liu et al. (2020) bereits als hinweisgebend für schwere Verläufe identifiziert (96). Im Vergleich von milden und schweren Verläufen zeigten die Patient/-innen mit schweren Verläufen signifikant erhöhte Werte für Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, CRP, LDH, Ferritin, Fibrinogen, Procalcitonin, IL-6 und TNF- α , sowie signifikant erniedrigte Lymphozyten- und Thrombozytenkonzentrationen (100).

1.4 ECMO Therapie bei COVID-19

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein notfall- und intensivmedizinisches Verfahren, bei dem eine Maschine je nach Kanülierung und Indikation die Funktion der Lunge und/oder des Herzens teilweise oder vollständig übernehmen kann (101, 102). Dabei wird das Blut außerhalb des Körpers mit Sauerstoff angereichert und von Kohlenstoffdioxid befreit. Indikationen für eine ECMO Therapie sind in der Regel nur ein schweres, therapierefraktäres respiratorisches und/oder kardiales Versagen. Aufgrund hoher technischer und personeller Anforderung, sowie hoher Kosten und einer großen Komplikationsgefahr stellt die

ECMO Therapie eine der letzten Therapieoptionen dar. Unterschieden werden die veno-venöse ECMO (VV-ECMO), welche primär zur Unterstützung der Lungenfunktion eingesetzt wird, und die veno-arterielle ECMO (VA-ECMO), welche bei kardialen Versagen zum Einsatz kommt. Seit etwa 15 Jahren gewinnt die ECMO zunehmend an Stellenwert und findet vor allem in spezialisierten Zentren ihren Einsatz (101, 102).

Bereits 1989 wurde die *Extracorporeal Life Support Organisation* (ELSO) gegründet, an welcher inzwischen bereits über 1.300 Zentren weltweit beteiligt sind und die durch eine umfassende Datensammlung Richt- und Leitlinien zur Anwendung der ECMO erarbeitet (103).

Aufgrund der Schwere der gegebenen Krankheitsbilder ist die Mortalität bei ECMO Therapie meist relativ hoch. In der bisher größten randomisierten Studie von Combes et al. (2018) konnte die ECMO Therapie bei ARDS im Vergleich zur konventionellen Therapie die Sterblichkeit von 46% auf 35% senken, allerdings nicht signifikant (104).

Bei der Behandlung schwerer COVID-19 Verläufe mit ECMO zeigte sich bei 234 Patient/-innen mit ARDS in einer der ersten Studien zu Beginn der Pandemie zunächst ein geringer Nutzen, da über 90% der ECMO Patient/-innen verstarben. Bei der konventionellen Therapie belief sich der Anteil demgegenüber auf ca. 70% (105). Diese hohen Mortalitätsraten waren vermutlich mangelndem Wissen über die neuartige Erkrankung und einem relativ kleinen Patientenkollektiv geschuldet. Nach anfänglich zurückhaltendem Einsatz der ECMO zeigte eine Studie der ELSO über 1.035 COVID-19 Patient/-innen eine Mortalität von 37%, was in etwa der zu erwartenden Mortalität bei anderen Formen des ARDS entspricht (106).

Ob COVID-19 Patient/-innen letztendlich vom Einsatz einer ECMO im Vergleich zur konventionellen Therapie profitieren, ist wie bei vielen anderen ARDS Formen noch nicht gänzlich geklärt. Auf der einen Seite ermöglicht eine ECMO Therapie eine Verbesserung der Oxygenierung des Blutes und der CO₂ Elimination und infolgedessen lungenprotektivere Beatmungseinstellungen, was dem Auftreten von beatmungsinduzierten Lungenschäden entgegenwirken kann (107). Dabei können in der Regel der Beatmungsspitzenruck P_{peak} , ΔP und das Tidalvolumen deutlich reduziert werden. Der PEEP wird hingegen je nach Zentrum gesenkt oder leicht erhöht (108). Auf der anderen Seite bringt der Einsatz einer ECMO auch ein hohes Risiko

verschiedenster Komplikationen mit sich. Neben technischen Defekten oder Fehlern in der Anwendung sind es vor allem Blutungen bei antikoagulativer Medikation und physiologische Regulationsprozesse im Bereich des Gerinnungssystems und des inflammatorischen Systems, die zu Problemen führen können (109). Beim Kontakt des Blutes mit dem Material des extrakorporalen Kreislaufs kommt es zur Aktivierung von Gerinnungskaskaden und zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, welche sehr schnell und in hohem Ausmaß freigesetzt werden können. Infolgedessen kann es zu einer systemischen Entzündungsreaktion, Endothelschädigungen bis hin zu Organschädigungen kommen (109).

2. Fragestellung, Material und Methodik

2.1 Fragestellung

COVID-19 sorgt nach heutigem Stand und inzwischen bereits seit über zwei Jahren nach erstmaligem Auftreten immer noch für eine phasenweise hohe Auslastung der intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten innerhalb Deutschlands bzw. in weiten Teilen der Welt. Insbesondere schwere Krankheitsverläufe, welche mit einer hohen Letalität einhergehen, sind nicht weitgehend genug erforscht, um verlässliche Aussagen über den klinischen Verlauf der betroffenen Patient/-innen treffen zu können.

Ziel dieser Arbeit ist es, Informationen über verschieden stark ausgeprägte inflammatorische Verläufe von COVID-19 Erkrankungen bei intensivpflichtigen Patient/-innen anhand der Betrachtung ausgewählter Entzündungsparameter zu ermitteln. Dabei soll insbesondere der initiale klinische Verlauf innerhalb der ersten 2 Wochen auf Intensivstation und das Outcome betrachtet werden. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob der Einsatz einer ECMO Therapie relevante Auswirkungen auf die inflammatorische und klinische Situation der betroffenen Patient/-innen hat.

Wir erhoffen uns dadurch, Aussagen über den individuellen Erkrankungszustand von COVID-19 Patient/-innen ableiten und potenzielle Prognosen über den weiteren klinischen Verlauf geben zu können. Die Ergebnisse sollen in die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Auftreten einer Hyperinflammation bei COVID-19 eingeordnet werden. Des Weiteren soll bewertet werden, ob schwerkranke COVID-19 Patient/-innen vom Einsatz einer ECMO Therapie hinsichtlich der inflammatorischen und der allgemeinen klinischen Situation unmittelbar profitieren können.

2.2 Studienaufbau

Bei der Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie, die am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) durchgeführt wurde, welches ein ECMO-Zentrum der tertiären Versorgung in Deutschland ist. Dazu wurden prospektiv Daten von 53 COVID-19 Patient/-innen erhoben, welche im Zeitraum von März bis August

2020 auf den Intensivstationen des Klinikums in Behandlung waren. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv.

2.3 Einschlusskriterien

Eingang in die Studie erhielten alle Patient/-innen, die im oben genannten Zeitraum aufgrund einer COVID-19-Erkrankung auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg in Behandlung waren. Die eingeschlossenen Patient/-innen waren alle invasiv beatmet und zu einem Teil einer ECMO Therapie unterzogen. Ein Mindestalter wurde auf 18 Jahre festgesetzt. Eine SARS-CoV-2 Infektion wurde bei allen Patient/-innen mittels *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCT) aus respiratorischem Material nachgewiesen.

2.4 Ausschlusskriterien

Patient/-innen, die zum Studienzeitpunkt jünger als 18 Jahren waren oder auf Intensivstation weder einer invasiven Beatmung noch einer ECMO Therapie unterzogen waren, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ansonsten ergaben sich keine Ausschlusskriterien.

2.5 Erhobene Patientendaten

Die Daten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv analysiert. Zur Erhebung wurden elektronische Patientendaten der Intensivstationen sowie Arztbriefe bei Einweisung, Weiterverlegung und Entlassung der Patient/-innen herangezogen. Zusätzlich wurde die ECMO Datenbank des Universitätsklinikums Regensburg genutzt, welche die relevanten klinischen Daten aller ECMO Patient/-innen enthält, die am Klinikum behandelt wurden.

Die Datenerfassung startete mit Aufnahme der Patient/-innen auf Intensivstation am UKR und endete mit deren Entlassung von Intensivstation oder mit dem Tod der Patient/-innen. Täglich schwankende Daten wie Laborparameter wurden mindestens bis einschließlich 14 Tage nach Aufnahme erfasst. Die Datenabfrage beinhaltete einfache demographische Daten (Alter, Geschlecht), klinische Daten zu Verlauf und Begleiterkrankungen, Beatmungseinstellung und Laborparametern sowie

mikrobiologische Untersuchungsergebnisse von Serum und respiratorischem Material. Weitere Variablen können aus Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Einbezogene Variablen

Variable	Einheit	Erfassungszeitpunkt
Alter	in Jahren	Aufnahme am UKR
Geschlecht	männlich, n (%)	Aufnahme am UKR
BMI	kg/m ²	Aufnahme am UKR
Beatmungsdauer	in Tagen	
Dauer ECMO Therapie	in Tagen	
Dauer Intensivaufenthalt	in Tagen	
Outcome	verstorben, n (%)	
Positive end-expiratory pressure (PEEP)	cmH ₂ O	täglich
Peak inspiratory pressure (P _{peak})	cmH ₂ O	täglich
ΔP (P _{peak} – PEEP)	cmH ₂ O	täglich
Horovitz Index (PaO ₂ /FiO ₂)	mmHg	täglich
CRP	mg/l	täglich
LDH	U/l	täglich
IL-6	pg/ml	täglich
Ferritin	ng/ml	täglich
Leukozyten	x10 ⁹ /l	täglich
NLR		täglich
D-Dimere	mg/l	täglich
Fibrinogen	mg/dl	täglich

BMI: Body-Mass-Index; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PaO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; IL-6: Interleukin-6; NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

2.6 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS Analytics Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) und Excel für Microsoft Office 365 (Microsoft, Redmond, WA, USA). Kategorielle Variablen wurden mit Häufigkeiten (n) bzw. der entsprechenden Prozentzahl und kontinuierliche Variablen als arithmetischer Mittelwert mit einer einfachen Standardabweichung angegeben. Um kategoriale Variablen zwischen zwei Gruppen zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Fisher's Exact-Test angewandt. Für die in den überwiegenden Fällen nicht normalverteilt vorliegenden Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben genutzt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p < 0,05$ festgelegt und es wurde zweiseitig getestet.

3. Ergebnisse

3.1 Studiendesign

Im Studienzeitraum wurden 55 Patient/-innen (n=55) auf den Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg mit einer bestätigten SARS-CoV-2 Infektion aufgenommen. Die prospektive Datenerhebung erfolgte bis zur Entlassung des letzten Patienten. Zwei Patient/-innen wurden während ihres gesamten Intensivaufenthaltes weder invasiv beatmet noch haben sie eine ECMO Therapie erhalten, wodurch lediglich 53 Patienten (n=53) in die Studie eingeschlossen wurden.

3.2 Untersuchtes Patientenkollektiv

53 Patienten wurden in der Studie betrachtet. Aus Tabelle 2 und 3 kann eine Zusammenfassung der wesentlichen demographischen und klinischen Daten des gesamten Patientenkollektivs am ersten Tag der intensivmedizinischen Behandlung am UKR entnommen werden. Dabei handelt es sich um Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben. Zusätzlich enthalten Tabelle 2 und 3 Angaben zum Outcome der Patient/-innen, zu Vorerkrankungen und zur Dauer des Intensivaufenthalts, der invasiven Beatmung und der ECMO Therapie.

Tabelle 2: Klinische Daten des Patientenkollektivs zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung

Variable	Gesamtes Patientenkollektiv (n=53)
Alter (Jahre)	58,7 ± 10,0
Geschlecht (männlich), n (%)	37 (69,8%)
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m ²)	29,4 ± 5,5
Vorerkrankungen	
chronische Herzerkrankungen, n (%)	6 (11,3%)
chronische Lungenerkrankung, n (%)	7 (13,2%)
chronische Nierenerkrankung, n (%)	5 (9,4%)
chronische Lebererkrankung, n (%)	4 (7,5%)
chronische neurologische Störungen, n (%)	2 (3,8%)
Adipositas, n (%)	21 (39,6%)
Dauer des Intensivaufenthalts (Tage)	37,67 ± 27,5
ECMO Therapie, n (%)	19 (35,8%)
davon veno-venös (VV-ECMO)	16 (30,2%)
davon veno-arteriell (VA-ECMO)	3 (5,7%)
Dauer der ECMO Therapie (Tage)	24,78 ± 22,4
Outcome (verstorben), n (%)	18 (34,0%)
Invasive Beatmung, n (%)	53 (100%)
Dauer (Tage)	30,31 ± 22,5
FiO ₂	0,52 ± 0,21
Atemfrequenz (1/min)	21,28 ± 6,47
PEEP (cmH ₂ O)	14,64 ± 2,54
P _{peak} (cmH ₂ O)	27,78 ± 4,87
Tidalvolumen (ml/kg)	6,80 ± 1,89
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	193,94 ± 87,07
Arterielle Blutgasanalyse	
pH-Wert	7,39 ± 0,12
PaO ₂ (mmHg)	90,87 ± 38,43
PaCO ₂ (mmHg)	45,66 ± 15,18

BMI: Body-Mass-Index; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PEEP: Positive end-expiratory pressure; P_{peak}: Peak inspiratory pressure; PaO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion

Tabelle 3: Labordaten des Patientenkollektivs zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung

Laborwert	Gesamtes Patientenkollektiv (n=53)
Hämoglobin (g/dl)	10,83 ± 1,9
Leukozyten (1x10 ⁹ /l)	13,91 ± 20,7
Thrombozyten (1x10 ⁹ /l)	263,7 ± 122,3
aPTT (Sekunden)	46,54 ± 23,40
INR	1,15 ± 0,33
CRP (mg/l)	221,9 ± 113,9
D-Dimere (mg/l)	7,81 ± 9,22
Ferritin (ng/ml)	2.786 ± 2.598
LDH (U/l)	529 ± 205
Fibrinogen (mg/dl)	592 ± 167
IL-6 (pg/ml)	1.040 ± 2.746

aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR: International Normalized Ratio; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; IL-6: Interleukin-6

Im Mittel waren die Patient/-innen 58,7 ± 10 Jahre alt und von den insgesamt 53 untersuchten Patient/-innen (n=53) waren 37 (n=37, 69,8%) männlichen Geschlechts. Als häufigste Vorerkrankung wiesen 21 (n=21, 39,6%) eine Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m² auf. Die durchschnittliche Dauer des intensivstationären Aufenthalts belief sich auf 37,7 ± 27 Tage.

42 Patient/-innen wurden bereits vor ihrer Aufnahme am UKR in externen Häusern intubiert und invasiv beatmet und anschließend nach Regensburg verlegt. Ein Patient/-in wurde außerhalb einer Klinik intubiert und die übrigen zehn innerhalb des UKRs. Die Kanülierung und Anlage einer ECMO erfolgte bei zwölf Patient/-innen an externen Häusern und bei sieben am UKR. Fünf Patient/-innen wurden im Verlauf auf Intensivstationen anderer Kliniken verlegt, wodurch teilweise Daten zur Dauer des Intensivaufenthalts, der invasiven Beatmung und der ECMO Therapie fehlen.

Während der gesamten Behandlung auf Intensivstation wurden 49 Patient/-innen (n=49, 92,5%) mindestens einmal in Bauchlage beatmet. Inotrope medikamentöse Unterstützung an mindestens einem Tag der Behandlung erhielten 52 Patient/-innen (n=52, 98,1%). 33 Patient/-innen (n=33, 62,3%) erhielten im Verlauf Kortikosteroide

und neun Patient/-innen (n=9, 17,0%) wurden mit Stickstoffmonoxidinhalationen therapiert. 32 Patient/-innen (n=32, 60,4%) wiesen eine zumindest temporäre akute Nierenfunktionsstörung oder ein akutes Nierenversagen auf, wobei 25 Patient/-innen (n=25, 47,2%) ein Nierenersatzverfahren bzw. eine Hämodialyse erhielten. Ein ARDS anhand des Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ wurde bei allen 53 Patient/-innen (n=53, 100%) festgestellt. Dabei handelte es sich bei drei Patient/-innen (n=3, 5,7%) um ein mildes ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201 - 300\text{mmHg}$), bei 17 Patient/-innen (n=17, 32,1%) um ein moderates ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 101 - 200\text{mmHg}$) und bei 33 Patient/-innen (n=33, 62,3%) um ein schweres ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = \leq 100\text{mmHg}$).

Das Überleben der Patient/-innen wurde bis zur Entlassung von den Intensivstationen des UKR erfasst. Dabei ergab sich in der beobachteten Patientengruppe eine Mortalität von 34,0%. Bei den 18 verstorbenen Patient/-innen wurden als Todesursache in sieben Fällen ein Multiorganversagen (n=7, 38,9%), in vier Fällen ein respiratorisches Versagen (n=4, 22,2%), in drei Fällen ein septischer Schock (n=3, 16,7%) und in jeweils einem Fall ein kardiales (n=1, 5,6%) bzw. ein hepatisches Versagen (n=1, 5,6%) angegeben. Bei zwei Todesfällen liegt keine Angabe zur Todesursache vor (n=2, 11,2%).

3.3 Ergebnisse beim Vergleich von stark inflammatorischen und moderat inflammatorischen Verläufen

Wie im einleitenden Teil erwähnt, mangelt es an einer einheitlichen Definition der Hyperinflammation (siehe 1.3.4 Hyperinflammation). Um Aussagen hinsichtlich inflammatorischer Verläufe innerhalb des gegebenen Patientenkollektivs treffen zu können, wurde das CRP als klinisch am häufigsten genutzter inflammatorischer Serummarker herangezogen. Zum Vergleich von Patient/-innen mit stark ausgeprägten inflammatorischen Verläufen und Patient/-innen mit moderat inflammatorischen Verläufen, wurden aus den vorhandenen Patientendaten zwei Gruppen anhand eines CRP Cut-Off-Wertes gebildet. Dieser Wert ergab sich aus den Mittelwerten der jeweils höchsten CRP Werte der einzelnen Patient/-innen innerhalb der ersten 14 Tage des Aufenthalts am UKR und belief sich auf 318,4 mg/l.

In der stark inflammatorischen Gruppe befanden sich 26 Patient/-innen, von denen neun im Verlauf eine ECMO Therapie erhalten haben. In der moderat

inflammatorischen Gruppe befanden sich demgegenüber 27 Patient/-innen einschließlich zehn ECMO Therapien. Als Beobachtungszeitraum wurden die ersten 14 Tage der intensivmedizinischen Behandlung gewählt. Aus Tabelle 4 können die erhobenen Daten zu beiden Gruppen entnommen werden.

Tabelle 4: Vergleich stark inflammatorischer Verläufe mit moderat inflammatorischen Verläufen

Variable	CRP > 318,4 mg/l (n=26)	CRP < 318,4 mg/l (n=27)	p-Wert
Alter (Jahre)	58,0 ± 10,3	59,4 ± 9,9	0,722
Geschlecht (männlich), n (%)	19 (73,1%)	18 (66,6%)	0,611
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 4,3	28,7 ± 6,4	0,148
Outcome (verstorben), n (%)	11 (42,3%)	7 (25,9%)	0,208
Dauer des Intensivaufenthalts (Tage)	30,3 ± 20,9	44,7 ± 31,4	0,026
Dauer von Symptombeginn bis Aufnahme Intensivstation (Tage)	8,2 ± 3,1	9,7 ± 6,6	0,803
Dauer der invasiven Beatmung (Tage)	27,1 ± 19,2	33,7 ± 25,5	0,307
PEEP (cmH ₂ O)	13,80 ± 2,77	12,60 ± 3,32	0,000
P _{peak} (cmH ₂ O)	27,29 ± 5,04	25,43 ± 5,39	0,000
ΔP (cmH ₂ O)	13,77 ± 3,36	13,02 ± 3,11	0,005
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	168,10 ± 65,33	185,37 ± 64,55	0,001
ECMO Therapie, n (%)	9 (34,6%)	10 (37,0%)	0,450
Dauer der ECMO Therapie (Tage)	19,1 ± 19,9	30,4 ± 24,5	0,184
Laborwerte			
CRP (mg/l)	222,3 ± 118,0	115,6 ± 81,0	0,000
D-Dimere (mg/l)	5,14 ± 6,46	8,79 ± 17,45	0,088
Ferritin (ng/ml)	3.502 ± 4.381	2.876 ± 5.414	0,000
LDH (U/l)	452 ± 180	383 ± 158	0,000
Fibrinogen (mg/dl)	673 ± 171	576 ± 211	0,000
IL-6 (pg/ml)	623 ± 1601	240 ± 457	0,000
NLR	10,67 ± 8,55	8,93 ± 8,33	0,000
Leukozyten (x10 ⁹ /l)	12,29 ± 5,11	12,58 ± 9,41	0,350

BMI: Body-Mass-Index; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PEEP: Positive end-expiratory pressure; P_{peak}: Peak inspiratory pressure; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; IL-6: Interleukin-6; NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
 Alle Daten sind als n (%) oder Mittelwerte mit einer einfachen Standardabweichung angegeben.
 Fett hinterlegte Werte stehen für einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p<0,05)

Neben durchweg signifikant niedriger eingestellten Beatmungsdrücken bei der moderat inflammatorischen Gruppe ergaben sich zusätzlich mehrere signifikant erniedrigte Entzündungsparameter (CRP, Ferritin, LDH, Fibrinogen, IL-6 und NLR) innerhalb der ersten 14 Tage der intensivmedizinischen Behandlung.

Um Rückschlüsse auf den initialen Verlauf und eine Korrelation verschiedener Entzündungsmarker ziehen zu können, wurden deren Verläufe innerhalb der ersten sieben Tage des Intensivaufenthalts der Patientengruppen am UKR in Abbildung 2 grafisch dargestellt. Dabei wurden die täglichen Spiegel von CRP, Ferritin, IL-6 und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio der stark inflammatorischen Gruppe und der moderat inflammatorischen Gruppe gegeneinander dargestellt.

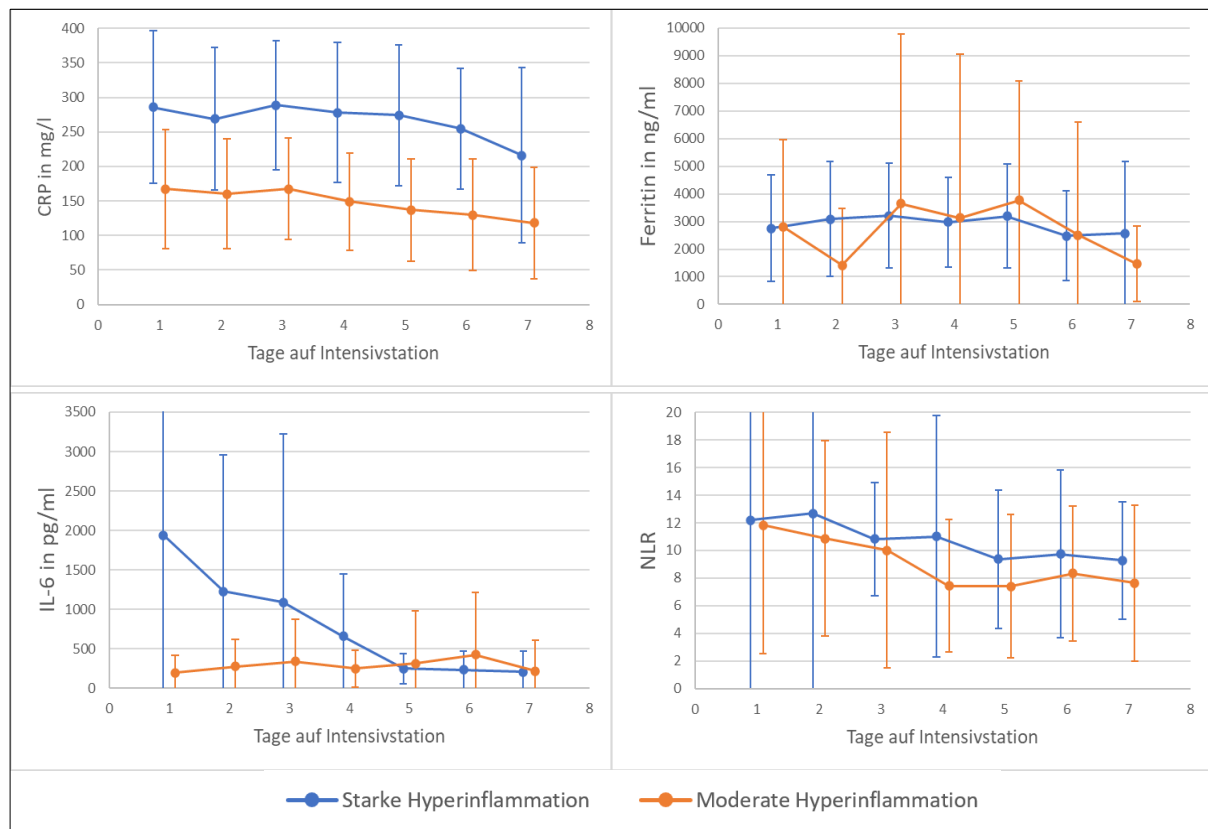


Abbildung 2: CRP, Ferritin, IL-6 und NLR der stark und moderat inflammatorischen Gruppe innerhalb der ersten sieben Tage der Intensivbehandlung

CRP: C-reaktives Protein; IL-6: Interleukin-6; NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

Alle Daten sind als Mittelwerte mit einer einfachen Standardabweichung angegeben.

3.4 Ergebnisse beim Vergleich von rein invasiver Beatmung und ECMO Therapie in den ersten sieben Tagen nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau

Um eine Aussage über den unmittelbaren Einfluss einer ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation im Körper sowie weitere Parameter zu erhalten, wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bestand aus 34 invasiv beatmeten Patient/-innen (n=34), welche während des gesamten intensivstationären Aufenthalts keine ECMO Therapie erhalten haben. Gruppe 1 wurde in den ersten sieben Tagen nach Beginn der invasiven Beatmung oder in den ersten 7 Tagen nach Aufnahme am UKR beobachtet. Gruppe 2 setzte sich aus 19 Patient/-innen (n=19) zusammen, welche zu Beginn oder im Verlauf ihrer intensivstationären Behandlung eine ECMO Therapie erhalten haben. Auch hier wurden die ersten sieben Tage der ECMO Therapie beobachtet. Aus Tabelle 5 können die untersuchten Variablen zu beiden Gruppen entnommen werden.

Die Medikation zwischen beiden Patientengruppen wies abgesehen von der Therapie verschiedener Vor- und Begleiterkrankungen einzelner Patient/-innen keine wesentlichen Unterschiede auf. Während der ECMO Behandlung erhielten die eingeschlossenen 19 Patient/-innen dieser Gruppe Heparin oder Argatroban, um die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) im Bereich von 50 bis 60 Sekunden zu halten, und prophylaktisch im überwiegenden Teil täglich 100mg Aspirin.

Tabelle 5: Vergleich von rein invasiver Beatmung und ECMO Therapie in den ersten sieben Tagen nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau

Variabel	Patient/-innen, die nur invasiv beatmet wurden (n=34)	Patient/-innen, die eine ECMO Therapie erhalten haben (n=19)	p-Wert
Alter (Jahre)	60,2 ± 9,0	56,1 ± 11,5	0,594
Geschlecht (männlich), n (%)	22 (67,7%)	15 (78,9%)	0,279
BMI (kg/m ²)	29,7 ± 5,6	28,9 ± 5,3	0,682
Outcome (verstorben), n (%)	12 (35,3%)	6 (31,6%)	0,784
Dauer des Intensivaufenthalts (Tage)	29,6 ± 16,7	54,3 ± 37,2	0,004
Dauer der ECMO Therapie (Tage)		24,8 ± 22,4	
Dauer von Symptombeginn bis Aufnahme Intensivstation (Tage)	9,5 ± 6,1	8,1 ± 3,1	0,657
Dauer der invasiven Beatmung (Tage)	24,6 ± 14,0	43,3 ± 31,8	0,017
PEEP (cmH ₂ O)	14,21 ± 2,99	14,24 ± 2,07	0,400
P _{peak} (cmH ₂ O)	27,66 ± 5,45	26,73 ± 3,42	0,002
ΔP (cmH ₂ O)	13,86 ± 3,06	12,74 ± 3,08	0,002
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	185,88 ± 59,02	159,84 ± 65,20	0,001
Laborwerte			
CRP (mg/l)	217,9 ± 113,1	201,2 ± 117,9	0,189
D-Dimere (mg/l)	4,40 ± 5,13	9,77 ± 9,85	0,000
Ferritin (ng/ml)	3.533 ± 5.676	3.362 ± 4.760	0,501
LDH (U/l)	446 ± 187	463 ± 269	0,700
Fibrinogen (mg/dl)	671 ± 189	556 ± 163	0,000
IL-6 (pg/ml)	623 ± 1583	408 ± 499	0,356
NLR	11,42 ± 9,17	11,20 ± 11,44	0,513
Leukozyten (x10 ⁹ /l)	11,99 ± 6,06	16,44 ± 12,26	0,001

BMI: Body-Mass-Index; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PEEP: Positive end-expiratory pressure; P_{peak}: Peak inspiratory pressure; PaO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂:

Inspiratorische Sauerstofffraktion; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; IL-6:

Interleukin-6; NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

Alle Daten sind als n (%) oder Mittelwerte mit einer einfachen Standardabweichung angegeben.

Fett hinterlegte Werte stehen für einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p<0,05).

Die Gruppe der ECMO Patient/-innen zeigte mit $54,31 \pm 37,22$ Tagen im Vergleich zur Gruppe mit rein invasiver Beatmung ($29,61 \pm 16,67$ Tage) einen signifikant längeren intensivstationären Aufenthalt ($p=0,004$). Zusätzlich konnten P_{peak} und das ΔP bei der ECMO Gruppe signifikant reduziert werden. Bei den Entzündungsparametern stiegen in dieser Gruppe die D-Dimere und die Leukozyten signifikant an, wobei das Fibrinogen signifikant niedriger als bei der Gruppe mit rein invasiver Beatmung war.

Zur besseren Darstellung der Verläufe der einzelnen Parameter wurden die Werte in Abhängigkeit der Zeit in Abbildung 3 und Abbildung 4 abgetragen.

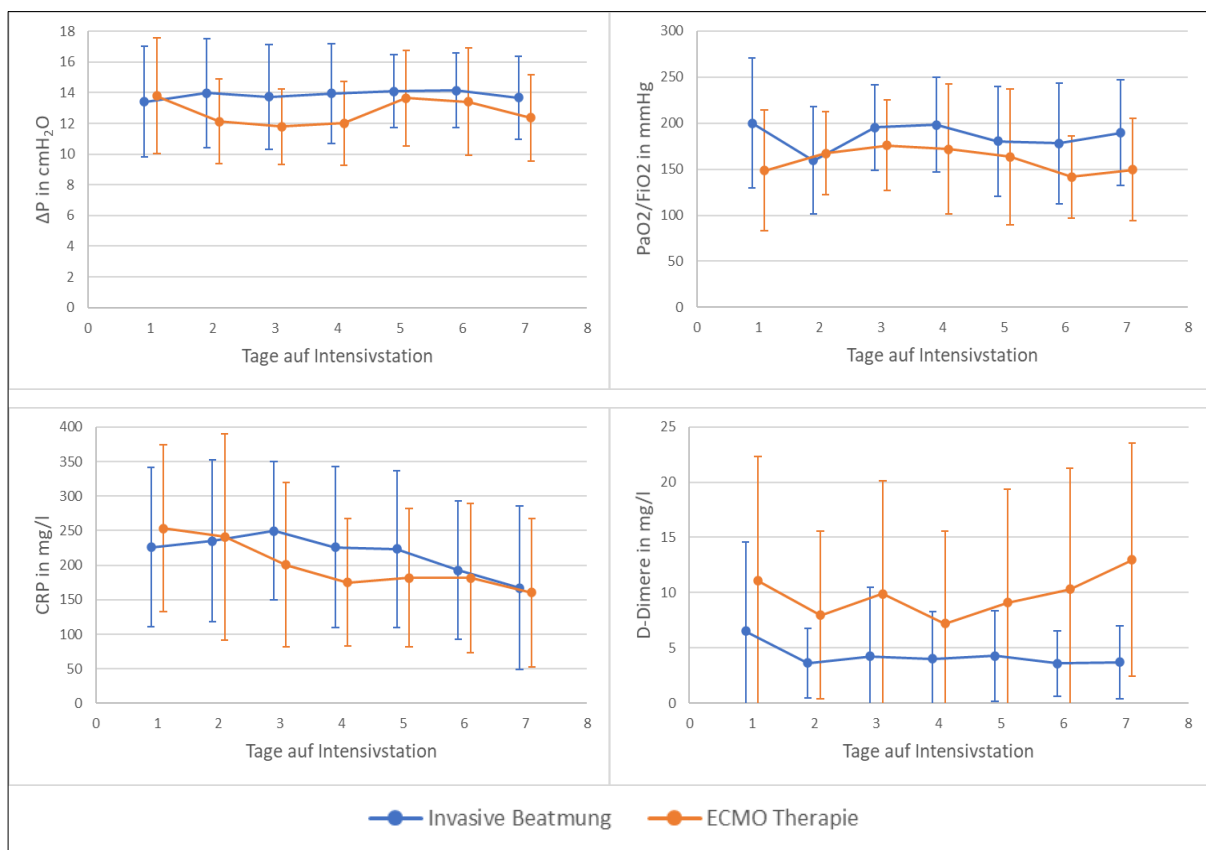


Abbildung 3: ΔP , Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), CRP und D-Dimere im zeitlichen Verlauf der ersten sieben Tage nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau

ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; ΔP : $P_{\text{peak}} - \text{PEEP}$; PaO_2 : Arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2 : Inspiratorische Sauerstofffraktion; CRP: C-reaktives Protein
Alle Daten sind als Mittelwerte mit einer einfachen Standardabweichung angegeben.

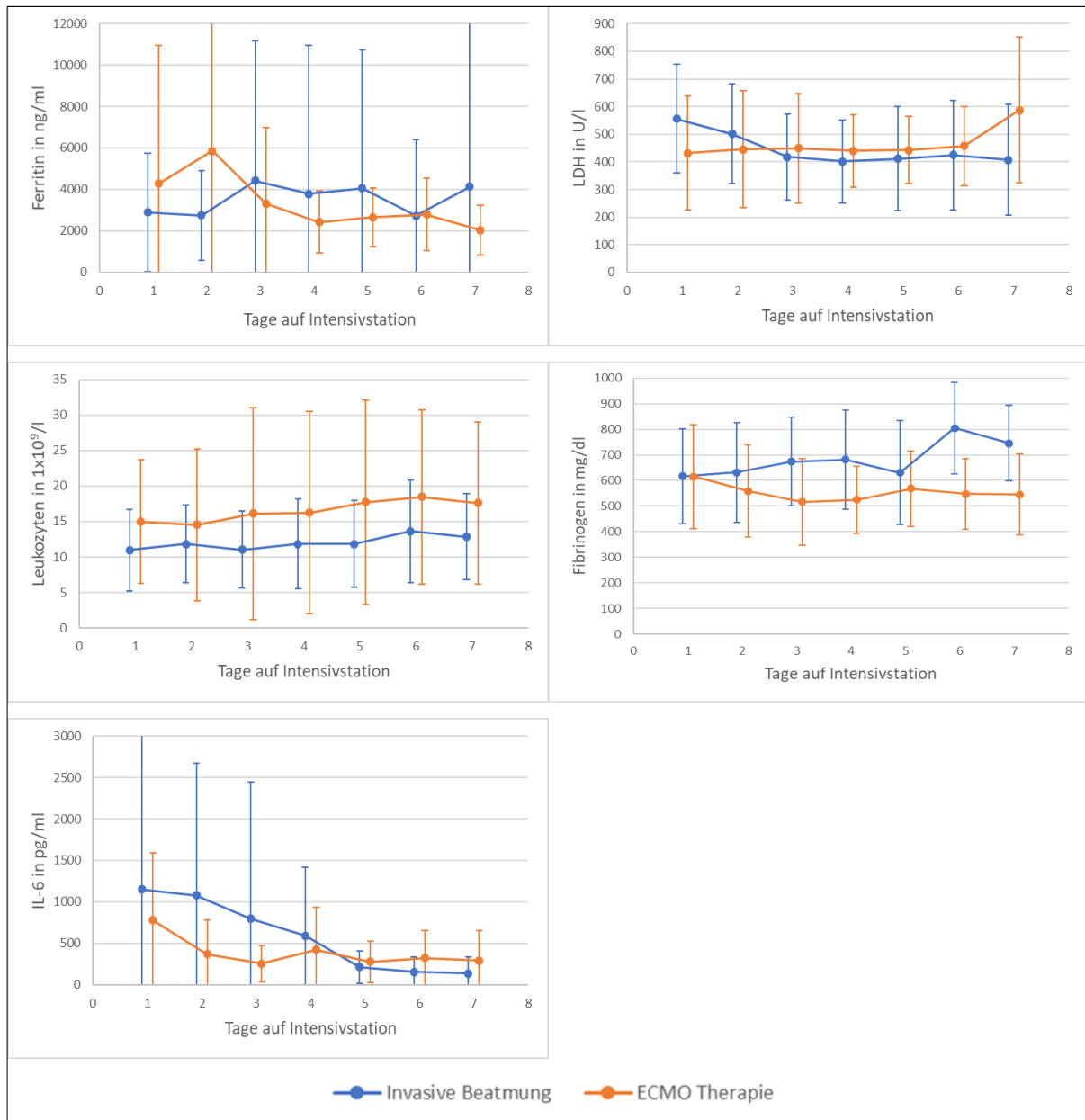


Abbildung 4: Ferritin, LDH, Fibrinogen, IL-6 und Leukozyten im zeitlichen Verlauf der ersten sieben Tage nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau
 ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; LDH: Laktatdehydrogenase; IL-6: Interleukin-6
 Alle Daten sind als Mittelwerte mit einer einfachen Standardabweichung angegeben.

4. Diskussion

4.1 Studienpopulation

Unsere Studie legt mit ihren 53 eingeschlossenen Patient/-innen (n=53) einen besonderen Schwerpunkt auf die Charakterisierung hyperinflammatorischer Verläufe in Relation mit der Durchführung einer ECMO Therapie, was in dieser Form noch nicht in vergleichbaren Studien untersucht wurde. In einer Studie von Webb et al (2020). wurden die klinischen Daten von 299 COVID-19 Patient/-innen unter Anwendung eines aus Literaturrecherchen erarbeiteten Hyperinflammations-Scores untersucht. Dabei wurden ebenfalls unterschiedlich schwere Verläufe anhand von Entzündungsmarkern eingeteilt, jedoch wurde der Score noch nicht in weiteren Untersuchungen validiert (110).

Einzelne Studien zum Effekt der ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation bei ARDS – Patient/-innen liegen ebenfalls bereits vor. In der Studie von Combes et al. (2018) wurden dabei 249 Patient/-innen untersucht, von denen 124 eine ECMO Therapie erhalten haben und 125 in der Kontrollgruppe lediglich konservativ mechanisch beatmet wurden. In dieser Studie wurde allerdings eher Augenmerk auf das Outcome sowie einzelne Entzündungsparameter gelegt und weniger auf den unmittelbaren Effekt einer ECMO Therapie auf den inflammatorischen Verlauf (104). Ebenso gibt es bereits einige Studien bei nicht-COVID-19 Patient/-innen, welche den Effekt einer ECMO Therapie bzw. extrakorporalen Unterstützung mit lungenprotektiver Beatmung bei kritisch kranken Patient/-innen im Vergleich zur rein invasiven Beatmung untersuchen (111, 112, 113). Einheitliche Aussagen zu Vor- und Nachteilen der ECMO bei ARDS in unterschiedlichen Patientenkollektiven, insbesondere bei COVID-19, konnten jedoch noch nicht getroffen werden.

Vergleicht man die demografischen Merkmale der in die oben genannten und bereits vorliegenden Studien eingeschlossenen Patient/-innen mit denen dieser Studie, kann man sagen, dass sie vergleichbare Studienpopulationen untersuchen. Bei den von uns untersuchten intensivpflichtigen COVID-19 Patient/-innen zeigt sich ein erhöhter männlicher Anteil (n=37, 69,8%) und insbesondere ein gehäuftes Auftreten von Übergewicht bis zur Adipositas ab einem BMI > 30 kg/m² (n=21, 39,6%) als häufigste Vorerkrankung. Bei allen 53 eingeschlossenen Patient/-innen zeigte sich ein Mittelwert des BMI von 29,4 kg/m² ± 5,4. Damit bestätigt sich zumindest tendenziell auch

innerhalb unseres Patientenkollektivs, dass wie eingangs erwähnt (siehe 1.3.1 Symptomatik und klinische Befunde), das männliche Geschlecht (34, 35) sowie Übergewicht bereits ab einem BMI > 25 kg/m² (36) Risikofaktoren für einen schweren Verlauf mit erhöhter Mortalität darstellen.

Auch mit der Mortalitätsrate von 34,0% aller intensivstationären Patient/-innen und den Häufigkeiten typischer Vorerkrankungen liefert unsere Untersuchung vergleichbare Werte mit denen anderer Studien.

Auffällig war, dass die Patient/-innen innerhalb unserer Analyse bereits bei intensivstationärer Aufnahme am UKR im Mittel höhere Entzündungswerte zeigten, als dies in ähnlichen Studien der Fall war. Insbesondere CRP ($221,9 \pm 113,9$ mg/l), Ferritin (2.786 ± 2.598 ng/ml) und IL-6 (1.040 ± 2.746 pg/ml) waren stark über die jeweiligen Normalwerte erhöht. Dies könnte dadurch begründet sein, dass ein Teil der Patient/-innen zumindest kurzzeitig bereits auf Intensivstationen anderer Häuser behandelt wurde und somit im Erkrankungsverlauf schon weiter fortgeschritten war und dadurch, dass das Uniklinikum Regensburg als Schwerpunkt- und ECMO-Zentrum besonders schwer erkrankte Patient/-innen behandelt.

4.2 Häufigkeit von ECMO Therapien am UKR

Das Universitätsklinikum Regensburg ist ein spezialisiertes ECMO Zentrum und wurde bereits 2014 mit dem *ELSO Award for Excellence in Life Support* durch die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) als eines von lediglich vier weiteren Zentren innerhalb Europas ausgezeichnet. Pro Jahr werden in Regensburg ca. 200 Patient/-innen jeden Alters mit einer ECMO zur respiratorischen und/oder kardialen Unterstützung behandelt. Während der ersten Pandemie-Welle in Europa im Frühjahr 2020, in welcher auch die in der Studie eingeschlossenen Patient/-innen behandelt wurden, waren die ECMO Kapazitäten am UKR zeitweise vollständig ausgelastet. Infolgedessen wurde der Bestand der ECMO Geräte erweitert. Aguayo et al. (2020) konnten zeigen, dass sich eine ECMO Behandlung an spezialisierten Zentren positiv auf das Outcome der Patient/-innen auswirkt, unabhängig davon, ob die Kanülierung und ECMO Anlage initial an peripheren Häusern stattfand (114). Von dieser Tatsache haben dementsprechend auch die in die Studie eingeschlossenen Regensburger

ECMO Patient/-innen profitiert, bei welchen in 12 von 19 Fällen (n=12, 63,2%) die ECMO Anlage an externen Kliniken erfolgte.

4.3 COVID-19 Patient/-innen am UKR

Auch bei der Behandlung von COVID-19 Patient/-innen nimmt das Universitätsklinikum Regensburg innerhalb der Oberpfalz und innerhalb Bayerns eine Rolle als zentraler Versorgungspunkt besonders schwer betroffener Patient/-innen ein. Insbesondere in der ersten Pandemie-Welle wurden kritische Patient/-innen zur Evaluierung einer ECMO Therapie von kleineren Kliniken an das UKR verlegt und stellten so einen Teil des in die Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs dar.

4.4 Vergleich stark inflammatorischer Verläufe und moderat inflammatorischer Verläufe

4.4.1 Begriffsabgrenzung Hyperinflammation und Einteilung der Patient/-innen

Wie eingangs erläutert (siehe 1.3.4 Hyperinflammation) existiert nach heutiger Daten- und Studienlage noch keine einheitlich Definition des häufig genutzten Begriffs der Hyperinflammation bei COVID-19. Aus einer genauen Abgrenzung dieses Begriffs und einer in der Folge möglichen Einordnung von Patient/-innen würden sich mögliche Unterschiede in z.B. der Therapie sowie der Prognose ableiten lassen. Um einen Teil zur Begriffsabgrenzung der Hyperinflammation beitragen zu können, wurde in dieser Studie eine Einteilung anhand eines selbst ermittelten CRP-Cut-Off-Wertes vorgenommen. Für diesen Wert wurde aus den jeweils höchsten CRP Werten aller 53 Patient/-innen innerhalb der ersten 14 Tage der intensivstationären Behandlung am UKR ein Mittelwert gebildet. Daraufhin wurden die Patient/-innen anhand ihrer jeweils höchsten CRP Werte in eine Gruppe über und unter diesem Mittelwert eingeteilt. So ergab sich ein CRP-Cut-Off-Wert von 318,4 mg/l und die Patient/-innen wurden in eine stark inflammatorische und eine moderat inflammatorische Gruppe eingeteilt. Diese Form der Einteilung anhand des klinisch am häufigsten genutzten Entzündungsparameters ermöglicht eine leichte und eindeutige Aufteilung der Patient/-innen. Außerdem ist es möglich zu überprüfen, ob andere Entzündungsparameter mit Verlauf und Höhe des CRP Wertes korrelieren. Limitierend ist, dass dieser Wert stark vom untersuchten Patientenkollektiv abhängig und

schwierig zu generalisieren ist. So wurden z.B. in einer Studie von Liu et al. (2020) 141 Patient/-innen bei Krankenhausaufnahme untersucht und ein CRP-Cut-Off-Wert > 41,8 mg/l als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert (96). Dabei handelte es sich allerdings nicht um intensivpflichtige Patient/-innen und die dort gewählte Einschätzung und Definition eines schweren Verlaufs reicht nicht an die Krankheitsschwere unseres Patientenkollektivs heran. Ebenso wurde dieser Wert nicht im Kontext einer Hyperinflammation gesehen und auch nicht versucht eine Abgrenzung dieses Begriffs zu schaffen. Des Weiteren fanden Liu et al. (2020) in ihrer Studie auch, dass ein IL6 Wert > 32,1 pg/ml hinweisgebend für einen schweren Verlauf ist (96). Die meisten der in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patient/-innen übersteigen diese Werte deutlich.

In unserer Studie konnte bei allen Patient/-innen die Diagnose eines ARDS anhand der Berlin Definition gestellt werden (115). Dabei lag beim überwiegenden Teil der Patient/-innen (n=33, 62,3%) sogar ein schweres ARDS durch Einteilung über den Horowitz-Quotient mit Werten von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ bei einem PEEP > 5 cmH₂O, vor. Das schwere respiratorische Versagen über einen längeren Zeitraum stellt einen weiteren Anhaltspunkt dafür dar, dass es sich bei den untersuchten Patient/-innen um solche handelte, welche in der von Siddiqi und Mehra (2020) erarbeiteten Einteilung des Verlaufs einer COVID-19 Erkrankung in die dritte Phase, die Hyperinflammation eingetreten sind (84).

4.4.2 Veränderungen der Entzündungsparametern in beiden Gruppen

Betrachtet man die einzelnen Laborparameter der stark hyperinflammatorischen und der moderat hyperinflammatorischen Gruppe für sich, bestätigen sich die bereits in anderen Studien gefundenen Erkenntnisse zu Veränderungen der verschiedenen Werte bei COVID-19 (3, 72, 82, 83). So stiegen in beiden Gruppen die Akut-Phase-Proteine wie CRP, Ferritin, PCT, Fibrinogen und D-Dimere stark an. Ebenso zeigte sich im Differentialblutbild eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten bei gleichzeitigem Abfall der Lymphozyten und eine sich infolgedessen erhöhende NLR. Zusätzlich waren in beiden Gruppen die Zytokinspiegel, insbesondere das IL-6 erhöht.

In einer groß angelegten retrospektiven Studie zu 548 Patient/-innen in Wuhan bestätigten Li et al. (2020), dass alle der oben genannten Veränderungen bei

schweren Verläufen im Vergleich zu milden Verläufen signifikant erhöht bzw. im Fall der Lymphozyten signifikant erniedrigt waren (100). Auch in dieser Studie wurde allerdings darauf verzichtet, diese Veränderung in den Laboruntersuchungen mit einem hyperinflammatorischen Geschehen in Verbindung zu bringen.

4.4.3 Veränderungen der Entzündungsparameter im Vergleich beider Gruppen

Beim direkten Vergleich der stark inflammatorischen und der moderat inflammatorischen Gruppe zeigten sich zahlreiche signifikante Unterschiede.

Die unterschiedlichen, von uns erhobenen Entzündungsmarker zeigten sich in den ersten 14 Tagen der Behandlung auf Intensivstation in der stark inflammatorischen Gruppe nahezu alle signifikant erhöht. Das CRP war mit $222,3 \pm 118,0$ mg/l in der stark inflammatorischen Gruppe nahezu doppelt so hoch wie in der moderat inflammatorischen Gruppe mit $115,6 \pm 81,0$ mg/l ($p=0,000$). Einen noch größeren Unterschied gab es beim IL-6, das mit 623 ± 1.601 pg/ml in der stark inflammatorischen Gruppe deutlich über 240 ± 458 pg/ml in der Gruppe mit moderater Inflammation lag ($p=0,000$). Wobei es auch hier große Abweichungen innerhalb der Gruppen gab.

Die pathophysiologische Rolle des IL-6 bei COVID-19 und im Zuge einer Hyperinflammation ist noch nicht in vollem Umfang geklärt. In der initialen Phase einer Virusinfektion sorgen IL-6 und weitere Zytokine als zentrale Signalmoleküle nach Freisetzung durch Makrophagen, Mastzellen und Endothelzellen im Zusammenspiel mit aktivierten T-Zellen und humoralen Abwehrmechanismen für eine effektive Immunreaktion und die Bekämpfung des eingedrungenen Pathogens (93, 116). Ein gewisser Anstieg der im Blut vorhandenen Zytokinspiegel ist dementsprechend zu erwarten und gewünscht. Eine eindeutige Erklärung, warum es bei einem Teil der Patient/-innen zu einer Dysregulation dieses Prozesses mit stark erhöhten Zytokinspiegel in Form eines sich selbstverstärkenden Mechanismus durch zusätzliche Rekrutierung weiterer Immunzellen kommt, welche selbst wieder proinflammatorische Zytokine ausschütten, ist noch nicht gefunden. Crayne et al. (2019) vermuten, dass bestimmte Viruseigenschaften und genetische Faktoren des Infizierten die Ursachen für eine verlängerte und verstärkte Immunantwort darstellen (87).

Des Weiteren zeigten sich in der stark hyperinflammatorischen Gruppe auch Ferritin, LDH, Fibrinogen und NLR signifikant erhöht. Lediglich bei den Leukozyten und den D-Dimeren fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Gallo Marin et al. (2021) haben in einem Review zu bereits vorhandener Literatur dargestellt, dass es für den Großteil dieser Laborparameter bereits mehrere Studien gibt, welche eine Korrelation zwischen einem entsprechenden Anstieg und einer Erhöhung der Mortalität belegen. Allerdings fand sich in den meisten Untersuchungen weder eine Erklärung für die dahinterstehende Pathophysiologie noch eine Verknüpfung mit dem Begriff der Hyperinflammation (117).

4.4.4 Korrelation der Entzündungsparameter innerhalb der ersten sieben Tage auf Intensivstation

Bei Betrachtung der grafisch dargestellten Verläufe von CRP, Ferritin, IL-6 und der NLR im Vergleich der stark und moderat inflammatorischen Gruppe ist zu erkennen, dass bereits bei Aufnahme alle Werte in beiden Gruppen deutlich über die jeweilige Norm erhöht waren. Vergleicht man alle Kurvenverläufe mit dem Verlauf des CRP Wertes, der zur Einteilung der beiden Gruppen herangezogen wurde, ergeben sich in der zentralen Tendenz annähernd parallele Verläufe. So fallen innerhalb der ersten 7 Tage der intensivstationären Behandlung zwar alle Werte als Ausdruck eines sich vermeintlich leicht bessernden inflammatorischen Geschehens leicht ab, große Sprünge sind allerdings nicht zu erkennen. Zusätzlich sind in der Regel die Werte der stark inflammatorischen Gruppe in höheren Bereichen angesiedelt oder gleichen sich zeitweise mit denen der moderat inflammatorischen Gruppe an. Einzig beim IL-6 innerhalb der stark inflammatorischen Gruppe zeigt sich in den ersten 4 Tagen eine rasante Senkung der Spiegel auf ungefähr das Niveau der moderat inflammatorischen Gruppe. Grund dafür könnte sein, dass das IL-6 ein initialer Auslöser bzw. Treiber einer inflammatorischen Reaktion bei COVID-19 ist. So haben Heinrich et al. beschrieben, dass IL-6 bei einer Vielzahl von Erkrankungen in der ersten Erkrankungsphase am Ort der Läsion sehr verstärkt von ortsansässigen Gewebs- und Immunzellen ausgeschüttet wird, um dann über den Blutstrom vor allem in der Leber die rasche Freisetzung weiterer Akut-Phase-Proteine zu initiieren (118). Im weiteren Verlauf zeigen sich die IL-6 Werte in beiden Gruppen auf ähnlichem Niveau aber weiterhin stark über der Norm erhöht. Auf Grund dieser Erkenntnisse könnte es von

prognostischem Nutzen sein, ein besonderes Augenmerk auf die IL-6 Spiegel innerhalb der ersten Behandlungstage zu richten.

4.4.5 Unterschiede in der intensivstationären Behandlungsdauer

Beim Vergleich der Liegezeiten auf Intensivstation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die stark inflammatorische Gruppe befand sich im Mittel $30,3 \pm 20,9$ Tage in intensivstationärer Behandlung, wohingegen es bei der moderat inflammatorischen Gruppe $44,7 \pm 31,4$ Tage waren ($p=0,026$). Als mögliche Gründe für diese Diskrepanz sollte man erwähnen, dass sich in der moderat inflammatorischen Gruppe zwei Patient/-innen mit stark vom Mittelwert abweichenden Werten befanden (Zeit auf Intensivstation 99 bzw. 161 Tage). Zusätzlich beinhaltet diese Statistik die Werte teilweise innerhalb weniger Tage verstorbener Patient/-innen, welche sich zwar nicht signifikant aber doch in einer Mehrheit in der stark inflammatorischen Gruppe befanden ($n=11$, 42,3% gegenüber $n=7$, 25,9%, $p=0,208$).

Im Vergleich mit zwei anderen Studien war die Dauer des Intensivaufenthalts bei den Regensburger Patient/-innen deutlich länger. Hazard et al. (2020) ermittelten für 2 ähnlich große Patientengruppen mittlere Liegezeiten von 15,1 bzw. 19,6 Tagen (119). Bei zwei Kohorten englischer Patient/-innen lagen die mittleren Verweildauern zwischen 15,4 und 18,4 Tagen. Hier hoben die Autoren hervor, dass jüngere Patient/-innen zwischen 50 und 65 Jahren und solche mit schweren Verläufen auch deutlich länger auf Intensivstation in Behandlung blieben (120). Dies könnte auch eine Ursache dafür sein, warum sich bei unserem Patientenkollektiv deutlich längere Behandlungszeiten zeigten.

4.4.6 Unterschiede bei den Beatmungseinstellungen

Bei den Patient/-innen in der moderat inflammatorischen Gruppe konnten innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung auf Intensivstation signifikant niedrigere Beatmungsdrücke eingestellt werden und dennoch ein signifikant besserer Oxygenierungsindex erreicht werden. So waren im Vergleich der stark und moderat inflammatorischen Gruppe der PEEP ($13,80 \pm 2,77$ gegenüber $12,60 \pm 3,32$ cmH₂O, $p=0,000$), der Beatmungsspitzenruck P_{peak} ($27,29 \pm 5,04$ gegenüber $25,43 \pm 5,39$ cmH₂O, $p=0,000$) und in der Folge das ΔP ($13,77 \pm 3,36$ gegenüber $13,02 \pm$

3,11 cmH₂O, p=0,005) signifikant niedriger eingestellt. Der Oxygenierungsindex PaO₂/FiO₂ belief sich auf 168,10 ± 65,33 gegenüber 185,37 ± 64,55 mmHg, p=0,001.

Man könnte anhand dieser Daten also vermuten, dass bei Patient/-innen mit höheren Entzündungsparametern als Ausdruck einer möglichen Hyperinflammation die Lunge stärker vom Virus bzw. der darauffolgenden körperlichen Reaktion angegriffen und geschädigt ist. Deshalb kann trotz aggressiver eingestellten Beatmungsparametern im Gegensatz zur Gruppe mit moderatem Entzündungsgeschehen keine vergleichbar gute Oxygenierung des Blutes erreicht werden.

Einige Studien lassen bereits auf einen derartigen Zusammenhang schließen. Wang (2020) konnte bei der Untersuchung von CT-Aufnahmen bei COVID-19 Patient/-innen eine positive Korrelation zwischen der Höhe des CRP Spiegels im Blut und der Schwere der radiologisch sichtbaren Läsionen, wie z.B. Milchglastrübungen und bilateralen, infiltrierenden Verschattungen, feststellen (97). Des Weiteren zeigten Chen et al. (2020), dass bei COVID19 Patient/-innen, welche eine Pneumonie entwickelten, signifikant höhere IL-2R-, IL-6- und TNF- α Spiegel als bei Patient/-innen ohne Pneumonie vorlagen. Die Höhe des IL-6 konnte als unabhängiger Prognosefaktor für die Schwere der Lungenschädigung identifiziert werden (121). Allerdings handelt es sich hier zunächst nur um eine Korrelation und keine nachgewiesene Kausalität dafür, dass die Zytokine ursächlich für die Entstehung der Lungenschäden sind. Goodman et al. beschrieben hingegen bereits 2003 in einem Review, dass proinflammatorische Zytokine durchaus einen Auslöser darstellen bzw. eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Lungenschäden bei Sepsis, Pneumonie, Aspiration und Schock einnehmen. Zusätzlich fanden sie Evidenz dafür, dass eine lungenprotektivere Beatmung mit einer Senkung von Neutrophilen Granulozyten und der Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen einhergeht (122).

In unserem Patientenkollektiv konnten wir feststellen, dass insbesondere das CRP und das IL-6 gute Parameter sind, um die Intensität der Inflammation bei unterschiedlichen COVID-19 Verläufen einzuschätzen. Die einfache Gruppierung anhand des CRP Wertes ergab für die Gruppe mit hohen CRP Werten signifikante Erhöhungen bei nahezu allen anderen Entzündungsmarkern, signifikant aggressivere Beatmungseinstellungen und eine nicht signifikante Erhöhung der Mortalität. Das IL-6

zeigte sich in der stark inflammatorischen Gruppe vor allem in den ersten Tagen der Behandlung stark erhöht und könnte als prognostischer Marker bei Intensivpatient/-innen dienen. Zur genauen Einordnung und Definition des Begriffs der Hyperinflammation und zur Klärung von pathophysiologischen Details werden weitere Studien benötigt.

4.5 Unmittelbarer Einfluss einer ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation im Vergleich zur rein invasiven Beatmung

4.5.1 Vergleiche zum klinischen Verlauf und Outcome

Um Aussagen zu einem eventuell vorhandenen Einfluss einer ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation bei unserem Patientenkollektiv treffen zu können, wurden die während der gesamten intensivstationären Behandlung rein invasiv beatmeten Patient/-innen mit denen verglichen, welche im Verlauf eine ECMO Therapie erhalten haben. Dabei wurden allgemeine Daten zum klinischen Verlauf und insbesondere die Beatmungsparameter und Laborwerte innerhalb der ersten sieben Tage der invasiven Beatmung bzw. der ECMO Therapie untersucht.

Nach heutigem Stand liegen noch nicht viele Studien vor, welche in größerem Umfang den Nutzen einer ECMO Therapie bei COVID-19 untersucht haben. In der bislang umfangreichsten Analyse der Daten aus dem ELSO Register (2020) zeigte sich bei 1.035 COVID-19 Patient/-innen mit ARDS aus 36 Ländern eine Gesamtmortalität von 37,4% (106). Dieser Wert deckt sich ungefähr mit der Mortalität der ECMO Patient/-innen in unserer Studie (31,6%), sowie der Mortalität bei ECMO Patient/-innen mit anderen Formen eines ARDS (104, 123). Es lässt sich also bereits einleitend festhalten, dass COVID-19 Patient/-innen, die eine ECMO erhalten, etwa gleiche Überlebenschancen wie bei anderen Formen des ARDS haben.

Beim Vergleich der Mortalität zwischen der ECMO Gruppe und der rein invasiv beatmeten Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied von 31,6% gegenüber 35,3% ($p=0,784$). Einen potenziellen Überlebensvorteil für ECMO Patient/-innen konnten wir in unserem überschaubaren Patientenkollektiv nicht nachweisen. Studien, welche eine größere Population von COVID-19 Patient/-innen zu dieser Fragestellung untersuchen, liegen noch nicht vor. Bei anderen Formen des ARDS konnte inzwischen zumindest in neuesten Studien ein signifikanter Überlebensvorteil

bei ECMO Therapie im Vergleich zu konventionell beatmeten Patient/-innen gefunden werden. Munshi et al. (2019) zeigten in ihrer Metaanalyse eine signifikante Mortalitätssenkung bei ECMO Therapie von 47% auf 34% im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Beatmung (124). Bei einigen älteren Studien wurden knapp nicht signifikante Ergebnisse für den Vorteil einer ECMO Therapie gefunden (104, 125). Dies könnte vor allem daran liegen, dass die ECMO zunehmend häufig Einsatz an insbesondere spezialisierten ECMO Zentren findet, wo dementsprechend eine größere Erfahrung des Personals hinsichtlich der klinischen Handhabung dieses Therapieverfahrens vorliegt.

Bei der Dauer des Intensivaufenthalts und der Dauer der mechanischen Beatmung gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So waren die ECMO Patient/-innen im Mittel deutlich länger auf Intensivstation ($54,3 \pm 37,2$ Tage gegenüber $29,6 \pm 16,7$ Tage, $p=0,004$) und auch deutlich länger beatmet ($43,3 \pm 31,8$ Tage gegenüber $24,6 \pm 14,0$ Tage, $p=0,017$). Dies könnte dadurch begründet sein, dass die ECMO Gruppe ein schwereres ARDS anhand des Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aufweist, welcher zusätzlich ein Hauptkriterium bei Indikationsstellung einer ECMO Therapie darstellt (126). Ebenso gestaltet sich das Weaning bei diesen Patient/-innen von ECMO und invasiver Beatmung schwieriger und nimmt ebenfalls mehr Zeit in Anspruch.

4.5.2 Vergleiche der Beatmungseinstellungen

Beim Vergleich der Beatmungseinstellungen innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Unterstützung mit invasiver Beatmung bzw. nach Beginn der ECMO Therapie ergaben sich zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede beim Beatmungsspitzenruck P_{peak} ($27,66 \pm 5,45$ cmH₂O gegenüber $26,73 \pm 3,42$ cmH₂O, $p=0,002$) und beim driving pressure ΔP ($13,86 \pm 3,06$ cmH₂O gegenüber $12,74 \pm 3,08$ cmH₂O, $p=0,002$). Zusätzlich war bei der rein invasiv beatmeten Gruppe der Oxygenierungsindex innerhalb der ersten Woche im Mittel signifikant höher ($185,88 \pm 59,02$ mmHg gegenüber $159,84 \pm 65,20$ mmHg, $p=0,001$). Beim PEEP ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die Unterschiede beim Beatmungsspitzenruck P_{peak} und beim driving pressure ΔP ergeben sich aus der Indikation für die ECMO, welche durch den extrakorporalen

Gasaustausch eine protektive Beatmung ermöglichen soll. Die ECMO Patient/-innen konnten also mit niedrigeren Drücken beatmet werden. Es gibt bereits eindeutige Evidenz, dass hohe Beatmungsdrücke und Tidalvolumina zu einer *ventilator induced lung injury* (VILI) führen. Dabei kommt es zu einer Überblähung der Lunge mit alveolärer Instabilität und Strukturschädigung und infolgedessen zu einer sekundären inflammatorischen Schädigung durch die körpereigene Reaktion auf diesen Vorgang (127, 128). Brower et al. (2000) konnten so bereits nachweisen, dass bei anderen Formen des ARDS geringe Spitzendrücke und Tidalvolumina als Ausdruck einer lungenprotektiven Beatmungsweise mit einem verbesserten Überleben einhergehen (129).

Auffällig bei unseren Patient/-innen ist allerdings, dass die Senkung dieser Drücke nicht so stark möglich gewesen ist, wie es in anderen Studien bei nicht-COVID-19 Patient/-innen zu Beginn der ECMO Therapie zu sehen war. Insbesondere in der graphischen Darstellung des ΔP (siehe Abbildung 3) erkennt man zwar eine Senkung des Drucks um ca. 2 cmH₂O am ersten Tag nach Beginn der ECMO Therapie, danach ist allerdings ein paralleler Verlauf zur invasiv beatmeten Gruppe zu sehen. Bei 350 Patient/-innen mit anderen ARDS Ursachen konnten Schmidt et al. (2019) zeigen, dass nach ECMO Beginn der Spitzendruck P_{peak} um ca. 7 cmH₂O und ΔP um ca. 6 cmH₂O gesenkt werden konnte. Ebenso wurden das Tidalvolumen und die Atemfrequenz reduziert (130). Auch in einer Studie von Malferttheiner et al. zu 48 Patient/-innen an fünf europäischen Zentren konnten ΔP und P_{peak} je nach Zentrum um teilweise über 10 cmH₂O nach ECMO Beginn bei nicht-COVID19 Patient/-innen gesenkt werden (108). Zwar wurden in den angesprochenen Studien die gleichen Patient/-innen im Verlauf beobachtet und nicht zwei verschiedene Patientengruppen, dennoch sind die Unterschiede sehr deutlich. Grund dafür könnten die durch COVID-19 bedingten Schädigungen der Lunge mit Auswirkung auf die Atemmechanik sein. Gattinoni et al. (2020) haben bei COVID-19 Pneumonien zwei verschiedene Phänotypen identifiziert, einen L- und eine H-Typ (131). Die beiden Typen unterscheiden sich hinsichtlich der Hypoxämie, der Lungencompliance und der radiologischen Veränderungen, wie z.B. Lungenfibrosierungen. Der H-Typ mit einer ausgeprägten Hypoxie, bilateralen Infiltraten und einer verminderten Compliance erfüllt dabei die Kriterien eines schweren ARDS und könnte dementsprechend auch vorwiegend bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv vorliegen. Durch die

verminderte Lungencompliance und Fibrosierung ist es so bei den ECMO Patient/-innen nicht möglich, mit deutlich reduzierten und lungenprotektiveren Beatmungsdrücken eine suffiziente Oxygenierung des Blutes zu erreichen.

Eine relevante Senkung des PEEP ist bei der ECMO-Gruppe nicht durchgeführt worden, da die lungenprotektive Wirkung dieser Maßnahme aufgrund eines möglichen Kollapses der Alveolen noch diskutiert wird (108).

4.5.3 Vergleiche der Entzündungsparameter

Um eine Aussage zum unmittelbaren Einfluss einer ECMO Therapie auf die inflammatorische Situation innerhalb des Körpers zu gewinnen, wurden mehrere Entzündungsparameter innerhalb der beiden Gruppen über die ersten sieben Tage nach Beginn des jeweiligen Verfahrens beobachtet. In der ECMO Gruppe waren lediglich die D-Dimere ($9,77 \pm 9,85$ mg/l gegenüber $4,40 \pm 5,13$ mg/l, $p=0,000$) und die Leukozyten ($16,44 \pm 12,26 \times 10^9/l$ gegenüber $11,99 \pm 6,06 \times 10^9/l$, $p=0,001$) signifikant erhöht. Das Fibrinogen (556 ± 162 mg/dl gegenüber 671 ± 189 mg/dl, $p=0,000$) war in der ECMO Gruppe über die ersten sieben Tage signifikant erniedrigt. Auch die graphische Darstellung der täglich erhobenen Labordaten (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4) zeigt, dass die Kurven der ECMO Gruppe und der rein invasiv beatmeten Gruppe in etwa parallel und auf gleichem Niveau verlaufen. Lediglich in den ersten drei Tagen ist innerhalb der ECMO Gruppe in Korrelation mit der leichten Senkung des ΔP und einer Besserung des Oxygenierungsindex eine gleichzeitige Senkung der CRP- und IL-6-Spiegel zu sehen, allerdings ohne Signifikanz.

Die deutliche Erhöhung der D-Dimere bei gleichzeitiger Senkung des Fibrinogens lässt sich mit der typisch gesteigerten Gerinnungsaktivität bei Kontakt des Blutes mit der Oberfläche des extrakorporalen Kreislaufs erklären (109). Dies war beim Einbau einer ECMO zu erwarten und steht mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht im Zusammenhang mit der vom Virus ausgelösten Immunreaktion. Warum die Leukozyten als einziger sonstiger Entzündungsmarker bei den ECMO Patient/-innen signifikant erhöht waren, lässt sich mit bereits vorhandener Literatur nicht klären. Da sie allerdings schon unmittelbar bei ECMO Einbau deutlich über den Werten der rein invasiv beatmeten Gruppe lagen und als eher langsam reagierender Entzündungsparameter gelten,

könnte man davon ausgehen, dass die Erhöhung eine andere Ursache hat, wie z.B. bereits vorliegende bakterielle Begleitinfektion.

Insgesamt unterscheiden sich die Entzündungsparameter zwischen beiden Gruppen also nicht in größerem Ausmaß und sind bei der ECMO Gruppe weder signifikant gestiegen noch abgefallen. In anderen Studien bei nicht-COVID-19 Formen des ARDS bzw. bei Versuchen im Tiermodell finden sich unterschiedliche Erkenntnisse. Burrell et al. (2017) konnten z.B. zeigen, dass es nach VV-ECMO Einbau bei Patient/-innen mit anderen Formen des ARDS innerhalb der ersten Tage zu einem signifikanten Abfall der Zytokinspiegel kam (111). Die Autor/-innen führen dies vor allem auf eine gleichzeitige Reduktion der Invasivität der Beatmungseinstellung zurück. In einer anderen Studie wurde ein Zytokinanstieg innerhalb von 36 Stunden nach ECMO Einbau nachgewiesen (132) und im gesunden Tiermodell beim Schwein zeigte sich ebenfalls ein deutlicher, schneller Anstieg der Zytokinspiegel nach ECMO Beginn (133). Der Unterschied, ob die Entzündungswerte steigen oder fallen, könnte maßgeblich vom individuellen Erkrankungszustand der Patient/-innen abhängen. So könnten z.B. Fälle mit bereits vorliegender starker Inflammation und hohen Zytokinspiegeln eher von einer ECMO profitieren als solche, die im Erkrankungsstadium nicht so weit fortgeschritten sind.

Hypothetisch wurde angenommen, dass die stark inflammatorischen COVID-19 Patient/-innen, welche eine ECMO Therapie erhalten haben, im Vergleich zur Gruppe rein invasiv beatmeter Patient/-innen durch eine Reduktion der Invasivität der Beatmung mit Entlastung der Lunge und dadurch erhofftem Rückgang von Entzündungsparametern profitieren könnten. Diese Vermutung bestätigte sich bei unserem Patientenkollektiv nicht. Die Hauptursache könnte bei der nicht möglichen Reduktion der Beatmungsdrücke aufgrund der von COVID-19 verursachten pulmonalen Schäden und Funktionseinschränkung liegen, wie z.B. einer Fibrosierung mit verminderter Lungencompliance (131).

Grundsätzlich ist die ECMO Therapie in der Praxis mit einem hohem Bedarf an personeller Expertise und Kapazität sowie höheren Kosten als konservative Therapieverfahren verbunden (134). Dabei handelt es sich um Ressourcen, welche in einer pandemischen Situation eventuell eingeschränkt zur Verfügung stehen. Es sind weitere Studien und Untersuchungen dazu nötig, welche Rolle ein Einsatz dieses

Verfahrens bei COVID-19 spielen kann und inwieweit schwer kranke Patient/-innen mit ARDS und starker Inflammation von einer ECMO profitieren können.

4.6 Studienlimitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen, welche erwähnt werden sollten. Zum einen handelt es sich um eine Single-Center-Studie mit einer relativ kleinen Anzahl von 53 untersuchten Patient/-innen (n=53). Zusätzlich ist das UKR im Bereich der ECMO Therapie ein spezialisiertes Zentrum. Diese Tatsachen schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Ein Teil der Patient/-innen war vor der Aufnahme am UKR zunächst an anderen Kliniken in Behandlung, was dazu geführt hat, dass nicht alle Daten in vollem Umfang zur Verfügung standen und sich möglicherweise Unterschiede im therapeutischen Vorgehen ergeben haben. Im intensivstationären Setting und bei der besonders hohen Erkrankungsschwere der Patient/-innen war aufgrund von aufgetretenen Komplikationen, wie z.B. bakteriellen oder mykotischen Superinfektionen, eine isolierte Betrachtung der COVID-19 Erkrankungen und ihrer Auswirkungen nur erschwert möglich.

5. Zusammenfassung

Ein Teil der COVID-19 Patient/-innen zeigt einen schweren, verlängerten Erkrankungsverlauf und benötigt dabei meistens intensivmedizinische Versorgung mit invasiver Beatmung und in einigen Fällen extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO). Bei diesen Patient/-innen zeigen sich stark erhöhte Entzündungsparameter und Zytokinpiegel, weshalb der Begriff einer Hyperinflammation bei COVID-19 diskutiert wird.

Ziel dieser Arbeit war es, Informationen über verschieden stark ausgeprägte inflammatorische Verläufe von COVID-19 Erkrankungen bei intensivpflichtigen Patient/-innen anhand der Betrachtung ausgewählter Entzündungsparameter zu ermitteln. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob der Einsatz einer ECMO Therapie relevante Auswirkungen auf die inflammatorische und klinische Situation der betroffenen Patient/-innen hat.

In die Untersuchung waren 53 COVID-19 Patient/-innen (n=53) eingeschlossen, welche von 03/2020 bis 08/2020 auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg in Behandlung waren. Herangezogen wurden vor allem die elektronischen Patientendaten der Intensivstationen, welche demographische Daten, Daten zum klinischen Verlauf, Laborparameter, Beatmungseinstellungen und mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patient/-innen enthielten. Die Daten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv analysiert.

Beim Vergleich stark und moderat inflammatorischer Verläufe ergaben sich für die stark inflammatorische Gruppe signifikant erhöhte CRP-, Ferritin-, LDH-, Fibrinogen-, und IL-6-Spiegel innerhalb der ersten 14 Tage intensivmedizinischer Behandlung ($p < 0,05$). Zusätzlich musste die stark inflammatorische Gruppe mit signifikant höheren Beatmungsdrücken beatmet werden und wies dennoch einen signifikant niedrigeren Oxygenierungsindex im Vergleich zur moderat inflammatorischen Gruppe auf. Beim Vergleich der klinischen Daten rein invasiv beatmeter Patient/-innen und solcher, welche eine ECMO Therapie erhalten haben, ergaben sich in den ersten sieben Tagen der jeweiligen Therapie folgende Unterschiede: Die ECMO Gruppe hatte einen signifikant längeren Intensivaufenthalt und konnte zwar mit signifikant niedrigeren Beatmungsdrücken beatmet werden, jedoch waren die Druckdifferenzen geringer, als man es auf Grundlage anderer Studien erwarten konnte. Bezüglich der

Mortalität gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen und bei den Entzündungsparametern unterschieden sich lediglich die D-Dimere, das Fibrinogen und die Leukozyten signifikant.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass bei COVID-19 teilweise sehr stark ausgeprägte inflammatorische Verläufe zu beobachten sind und die betroffenen Patient/-innen anhand verschiedener Laborparameter, insbesondere CRP und IL-6, eingeteilt werden können und sich daraus Unterschiede z.B. im Beatmungsmanagement ergeben. Es sind weitere Studien nötig, die untersuchen, wie unterschiedlich stark ausgeprägte inflammatorische Verläufe prognostisch zu bewerten und ggf. anders zu therapieren sind. In diesem Zusammenhang ist auch die Begrifflichkeit der Hyperinflammation bei COVID-19 weiter zu definieren. Ein unmittelbarer Einfluss der ECMO Therapie auf die inflammatorische und allgemein klinische Situation der COVID-19 Patient/-innen war in unserer Untersuchung nur im Ansatz darstellbar. Auffällig war, dass eine lungenprotektivere Beatmung nach ECMO Einbau in unserem Patientenkollektiv nur in geringem Maße möglich war. Auch hier benötigt es weitere Untersuchungen, die überprüfen, welche Rolle die ECMO Therapie bei COVID-19 einnimmt und ob betroffene Patient/-innen z.B. hinsichtlich der inflammatorischen Situation von einer ECMO profitieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

- ACE-2 Angiotensin Converting Enzyme 2
- ALAT Alanin-Aminotransferase
- aPTT Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- ARDS Acute Respiratory Distress Syndrom
- ASAT Aspartat-Aminotransferase
- BMI Body-Mass-Index
- COVID-19 Coronavirus disease 2019
- CRP C-reaktives Protein
- DIC Disseminated intravascular coagulation
- ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung
- ELSO Extracorporeal Life Support Organisation
- FFP-Masken Filtering face piece - Masken
- HLH Hämophagozytische Lymphohistiozytose
- IL Interleukin
- INR International Normalized Ratio
- LDH Laktatdehydrogenase
- NK-Zellen Natürliche Killerzellen
- NLR Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
- PCT Procalcitonin
- PEEP Positive end-expiratory pressure
- P_{peak} Peak inspiratory pressure
- RKI Robert-Koch-Institut
- RNA Ribonucleinacid

- RT-PCT Reverse transcription polymerase chain reaction
- SARS-CoV-2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
- S-Glykoprotein Spike-Glykoprotein
- TNF- α Tumornekrosefaktor- α
- UKR Universitätsklinikum Regensburg
- VA-ECMO Veno-Arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
- VILI Ventilator induced lung injury
- VV-ECMO Veno-Venöse extrakorporale Membranoxygenierung
- WHO World Health Organization
- ΔP $P_{\text{peak}} - \text{PEEP}$

7. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1:	16
Phaseneinteilung von COVID-19 Feldt, Karagiannidis et al. 2020 (85), modifiziert nach H. K. Siddiqi and M. R. Mehra 2020 (84)	
Abbildung 2:	31
CRP, Ferritin, IL-6 und NLR der stark und moderat inflammatorischen Gruppe innerhalb der ersten sieben Tage der Intensivbehandlung	
Abbildung 3:	34
ΔP , Horovitz-Index (PaO_2/FiO_2), CRP und D-Dimere im zeitlichen Verlauf der ersten sieben Tage nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau	
Abbildung 4:	35
Ferritin, LDH, Fibrinogen, IL-6 und Leukozyten im zeitlichen Verlauf der ersten sieben Tage nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau	

8. Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Einbezogene Variablen	23
Tabelle 2	Klinische Daten des Patientenkollektivs zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung	26
Tabelle 3	Labordaten des Patientenkollektivs zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung	27
Tabelle 4	Vergleich stark hyperinflammatorischer Verläufe mit moderat hyperinflammatorischen Verläufen	30
Tabelle 5	Vergleich von rein invasiver Beatmung und ECMO Therapie in den ersten sieben Tagen nach Beatmungsbeginn / ECMO Einbau	33

9. Literaturverzeichnis

1. WHO. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. 2020 [updated 13.06.22; cited 13.06.22]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus Wuhan, China, 17 January 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC. 2020 [cited 14.10.20]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Li Zhang, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Li Guo, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *The Lancet*, 395(10223), 497-506. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg*. 2020;131(1):93–6. doi:10.1213/ANE.0000000000004845 Cited in: PubMed; PMID 32243297.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Li Zhao, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding *The Lancet*, 395(10224), 565-574. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017 Cited in: PubMed; PMID 31978945.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2019 Release [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

8. Drosten C, Preiser W, Günther S, Schmitz H, Doerr HW. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends in molecular medicine*. 2003;9(8):325–7. doi:10.1016/s1471-4914(03)00133-3 Cited in: PubMed; PMID 12928032.
9. Corman VM, Lienau J, Witzendrath M. Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)*. 2019;60(11):1136–45. ger. doi:10.1007/s00108-019-00671-5 Cited in: PubMed; PMID 31455974.
10. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LL, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003 *The Lancet*, 362(9393), 1353-1358. *The Lancet*. 2003;362(9393):1353–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14630-2
11. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163–88. doi:10.1016/bs.aivir.2018.01.001 Cited in: PubMed; PMID 29551135.
12. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):102-107. doi:10.1016/S1473-3099(20)30129-8
13. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20. doi:10.1056/NEJMoa1211721
14. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet] [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
15. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://covid19.who.int/>
16. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology*. 2015;121–22. doi:10.1186/s12985-015-0439-5 Cited in: PubMed; PMID 26695637.
17. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC-Y, Poon RW-S, Tsoi H-W, Lo SK-F, Chan K-H, Poon VK-M, Chan W-M, Ip JD,

- Cai J-P, Cheng VC-C, Chen H, Hui CK-M, Yuen K-Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster *The Lancet*, 395(10223), 514-523. *The Lancet*. 2020;395(10223):514–23. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
18. Ji Y, Qian H, Ye J, Zheng X. The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation. *Journal of Aerosol Science*. 2018;115164–72. doi:10.1016/j.jaerosci.2017.10.009
 19. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. 2020;1881–18. doi:10.1016/j.envres.2020.109819
Cited in: PubMed; PMID 32569870.
 20. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, Zhou D, Yu C, Xu B, Yang Z. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020 *Emerging Infectious Diseases*, 26(7). *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1628–31. doi:10.3201/EID2607.200764
 21. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res*. 2020;51–18. doi:10.12688/wellcomeopenres.15889.2 Cited in: PubMed; PMID 32656368.
 22. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, Peiris M, Poon LLM. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):10. doi:10.1016/S2666-5247(20)30003-3
 23. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672–5. doi:10.1038/s41591-020-0869-5 Cited in: PubMed; PMID 32296168.
 24. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, Hens N. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*.

- 2020;25(17):1–8. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257 Cited in: PubMed; PMID 32372755.
25. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis; 2020.
 26. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, van den Akker JP, Endeman H, Gommers DA, Cornelissen JJ, Hoek RA, van der Eerden MM, Hesselink DA, Metselaar HJ, Verbon A, Steenwinkel JE de, Aron GI, van Gorp EC, van Boheemen S, Voermans JC, Boucher CA, Molenkamp R, Koopmans MP, Geurtsvankessel C, van der Eijk AA. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants; 2020.
 27. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu C-L, Chang S-C. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318–56. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.063 Cited in: PubMed; PMID 32283147.
 28. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, El-harakeh A, Bognanni A, Lotfi T, Loeb M, Hajizadeh A, Bak A, Izcovich A, Cuello-Garcia CA, Chen C, Harris DJ, Borowiack E, Chamseddine F, Schünemann F, Morgano GP, Muti Schünemann GEU, Chen G, Zhao H, Neumann I, Chan J, Khabisa J, Hneiny L, Harrison L, Smith M, Rizk N, Giorgi Rossi P, AbiHanna P, El-khoury R, Stalteri R, Baldeh T, Piggott T, Zhang Y, Saad Z, Khamis A, Reinap M. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2020;395(10242):1973–87. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9
 29. Sun C, Zhai Z. The efficacy of social distance and ventilation effectiveness in preventing COVID-19 transmission. *Sustain Cities Soc.* 2020;621–10. doi:10.1016/j.scs.2020.102390 Cited in: PubMed; PMID 32834937.
 30. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362–7. doi:10.7326/M20-3012 Cited in: PubMed; PMID 32491919.

31. Buitrago-Garcia DC, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N. Asymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis; 2020.
32. 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 Cited in: PubMed; PMID 32091533.
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian D-S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8. doi:10.1093/cid/ciaa248 Cited in: PubMed; PMID 32161940.
34. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:496–504. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.076 Cited in: PubMed; PMID 32800858.
35. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, Silva J, Mao T, Oh JE, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Liu F, Meir A, Sun J, Wang EY, Casanovas-Massana A, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Shaw A, Fournier JB, Odio CD, Farhadian S, Dela Cruz C, Grubaugh ND, Schulz WL, Ring AM, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315–20. doi:10.1038/s41586-020-2700-3 Cited in: PubMed; PMID 32846427.
36. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295–300. doi:10.1016/j.orcp.2020.07.002 Cited in: PubMed; PMID 32660813.
37. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J Turner R, Mansournia MA, Kyriacou DN, Idrovo J-P, Bahr NC. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;147:104390. doi:10.1016/j.micpath.2020.104390 Cited in: PubMed; PMID 32681968.

38. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5). doi:10.3390/jcm9051417 Cited in: PubMed; PMID 32403217.
39. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504–7. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048 Cited in: PubMed; PMID 32317203.
40. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y, Arbel Y, Topilsky Y. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342–53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971 Cited in: PubMed; PMID 32469253.
41. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798–800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231 Cited in: PubMed; PMID 32186331.
42. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*. 2020;189(5):846–7. doi:10.1111/bjh.16727 Cited in: PubMed; PMID 32304577.
43. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1642–53. doi:10.1055/s-0040-1718532 Cited in: PubMed; PMID 33099284.
44. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1995–2002. doi:10.1111/jth.14888 Cited in: PubMed; PMID 32369666.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–7. doi:10.1111/jth.14768 Cited in: PubMed; PMID 32073213.

46. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209–18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006 Cited in: PubMed; PMID 32416116.
47. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, Alqudsi M, LeDoux JR, Velez JCQ. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614–22. doi:10.34067/KID.0002652020
48. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection; 2020.
49. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, Shen J, Zhu L-R, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen M-H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2020;5(7):667–78. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
50. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung K-H, Fung AY-F, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan K-H, Yuen K-Y, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065 Cited in: PubMed; PMID 32251668.
51. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14–22. doi:10.1111/ane.13266 Cited in: PubMed; PMID 32412088.
52. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–27. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0

53. Schenk M. Neurologische Manifestationen: Wie COVID-19 die Nerven tangiert. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(19):1001–4.
54. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5. doi:10.1001/jama.2020.12603 Cited in: PubMed; PMID 32644129.
55. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(2):1013–22. doi:10.1002/jmv.26368 Cited in: PubMed; PMID 32729939.
56. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*. 2020;39(7):2085–94. doi:10.1007/s10067-020-05190-5 Cited in: PubMed; PMID 32474885.
57. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–8. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001 Cited in: PubMed; PMID 32282863.
58. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 Cited in: PubMed; PMID 32142651.
59. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*. 2020;14(2):185–92. doi:10.1007/s11684-020-0754-0 Cited in: PubMed; PMID 32170560.
60. Coutard B, Valle C, Lamballerie X de, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*. 2020;176. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742 Cited in: PubMed; PMID 32057769.

61. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019;8(8):e1073. doi:10.1002/cti2.1073 Cited in: PubMed; PMID 31406574.
62. Stieneke-Gröber A, Vey M, Angliker H, Shaw E, Thomas G, Roberts C, Klenk HD, Garten W. Influenza virus hemagglutinin with multibasic cleavage site is activated by furin, a subtilisin-like endoprotease. *EMBO J*. 1992;11(7):2407–14. Cited in: PubMed; PMID 1628614.
63. Johnson BA, Xie X, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, Zou J, Zhang X, Juelich T, Smith JK, Zhang L, Bopp N, Schindewolf C, Vu M, Vanderheiden A, Swetnam D, Plante JA, Aguilar P, Plante KS, Lee B, Weaver SC, Suthar MS, Routh AL, Ren P, Ku Z, An Z, Debbink K, Shi PY, Freiberg AN, Menachery VD. Furin Cleavage Site Is Key to SARS-CoV-2 Pathogenesis. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.08.26.268854 Cited in: PubMed; PMID 32869021.
64. Wrobel AG, Benton DJ, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, Skehel JJ, Gamblin SJ. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(8):763–7. doi:10.1038/s41594-020-0468-7 Cited in: PubMed; PMID 32647346.
65. Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, Kumar M, Chawla R, Kumar P. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. *Life Sci*. 2020;2571–14. doi:10.1016/j.lfs.2020.118105 Cited in: PubMed; PMID 32687917.
66. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;12821–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1 Cited in: PubMed; PMID 25720466.
67. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–9. doi:10.1038/s41586-020-2196-x Cited in: PubMed; PMID 32235945.
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological

- findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
69. 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 Cited in: PubMed; PMID 32648899.
 70. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van der Voort PH, Mulder DJ, van Goor H. 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 Cited in: PubMed; PMID 32418199.
 71. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans; 2020.
 72. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032 Cited in: PubMed; PMID 32109013.
 73. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):1–8. doi:10.1186/s13054-020-03077-0 Cited in: PubMed; PMID 32552865.
 74. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SMR, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477–81. doi:10.1038/nature11228 Cited in: PubMed; PMID 22837003.

75. Pan X-W, Da Xu, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114–6. doi:10.1007/s00134-020-06026-1 Cited in: PubMed; PMID 32236644.
76. Powell TC, Powell SL, Allen BK, Griffin RL, Warnock DG, Wang HE. Association of inflammatory and endothelial cell activation biomarkers with acute kidney injury after sepsis. *Springerplus.* 2014;31–8. doi:10.1186/2193-1801-3-207 Cited in: PubMed; PMID 24826374.
77. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(5):509–19. doi:10.1177/2050640620924157 Cited in: PubMed; PMID 32450787.
78. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–6. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002 Cited in: PubMed; PMID 32283325.
79. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J, Fan J, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection; 2020.
80. McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1087–95. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.048 Cited in: PubMed; PMID 27725145.
81. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019; 2020.
82. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology.* 2020;108(1):17–41. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R Cited in: PubMed; PMID 32534467.
83. Chen G, Di Wu, Guo W, Cao Y, Da Huang, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao

- J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2620–9. doi:10.1172/JCI137244 Cited in: PubMed; PMID 32217835.
84. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012 Cited in: PubMed; PMID 32362390.
 85. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, Wolf T, Beutel G, Lachmann G. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden?: Robert Koch Institut; 2020. de.
 86. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 134-45. doi:10.1002/eji.200737772 Cited in: PubMed; PMID 17972343.
 87. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;101–11. doi:10.3389/fimmu.2019.00119 Cited in: PubMed; PMID 30774631.
 88. Liao Y-C, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*. 2002;169(8):4288–97. doi:10.4049/jimmunol.169.8.4288 Cited in: PubMed; PMID 12370360.
 89. Li Tan, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):33. doi:10.1038/s41392-020-0148-4 Cited in: PubMed; PMID 32296069.
 90. Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. In: Cron RQ, Behrens EM, editors. *Cytokine storm syndrome*. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 31–41.
 91. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, Dai T, Zhang T, Lai Y, Wang J, Liu Z, He A, O'Dwyer M, Hu J. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome; 2020.

92. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc.* 1993;25(1 Pt 2):1216–7. Cited in: PubMed; PMID 8442093.
93. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–28. doi:10.1007/s00281-017-0639-8 Cited in: PubMed; PMID 28555385.
94. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, Benedetti F de, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–63. doi:10.1002/art.41285 Cited in: PubMed; PMID 32293098.
95. Xu J-B, Xu C, Zhang R-B, Wu M, Pan C-K, Li X-J, Wang Q, Zeng F-F, Zhu S. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Scientific reports.* 2020;10(1):15058. doi:10.1038/s41598-020-72164-7 Cited in: PubMed; PMID 32929124.
96. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2020;127104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370 Cited in: PubMed; PMID 32344321.
97. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses.* 2020;50(4):332–4. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007 Cited in: PubMed; PMID 32243911.
98. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504 Cited in: PubMed; PMID 32304994.
99. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews.* 2020;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537 Cited in: PubMed; PMID 32251717.
100. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z, Zhang C, Yue J, Zhang Z, Renz H, Liu X, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity

- and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110–8. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006 Cited in: PubMed; PMID 32294485.
101. Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen [Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome]. *Anaesthesist.* 2004;53(2):168–74. ger. doi:10.1007/s00101-003-0643-3 Cited in: PubMed; PMID 14991195.
 102. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik.* 9th ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. 832 p. (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis). ger.
 103. ELSO. ELSO About us [Internet] [cited 2021 Apr 16]. Available from: <https://www.else.org/AboutUs.aspx>
 104. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(21):1965–75. doi:10.1056/NEJMoa1800385 Cited in: PubMed; PMID 29791822.
 105. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care.* 2020;58:27–8. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.011 Cited in: PubMed; PMID 32279018.
 106. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus PT, Hyer SJ, Anders MM, Agerstrand CL, Hryniewicz K, Diaz R, Lorusso R, Combes A, Brodie D, Alexander P, Barrett N, Bělohávek J, Fisher D, Fraser J, Hsain AA, Jung JS, McMullan M, Mehta Y, Ogino MT, Paden ML, Shekar K, Stead C, Abu-Omar Y, Agnoletti V, Akbar A, Alfoudri H, Alviar C, Aronsky V, August E, Auzinger G, Aveja H, Bakken R, Balcells J, Bangalore S, Barnes BW, Bautista A, Bellows LL, Beltran F, Benharash P, Benni M, Berg J, Bertini P, Blanco-Schweizer P, Brunsvold M, Budd J, Camp D, Caridi-Scheible M, Carton E, Casanova-Ghosh

E, Castleberry A, Chipongian CT, Choi CW, Circelli A, Cohen E, Collins M, Copus S, Coy J, Crist B, Cruz L, Czuczwar M, Daneshmand M, Davis II D, La Cruz K de, Devers C, Duculan T, Durham L, Elapavaluru S, Elzo Kraemer CV, Filho EC, Fitzgerald J, Foti G, Fox M, Fritschen D, Fullerton D, Gelandt E, Gerle S, Giani M, Goh SG, Govener S, Grone J, Guber M, Gudzenko V, Gutteridge D, Guy J, Haft J, Hall C, Hassan IF, Herrán R, Hirose H, Ibrahim AS, Igielski D, Ivascu FA, Izquierdo Blasco J, Jackson J, Jain H, Jaiswal B, Johnson AC, Juryneć JA, Kellter NM, Kohl A, Kon Z, Kredel M, Kriska K, Kunavarapu C, Lansink-Hartgring O, LaRocque J, Larson SB, Layne T, Ledot S, Lena N, Lillie J, Lotz G, Lucas M, Ludwigson L, Maas JJ, Maertens J, Mast D, McCardle S, McDonald B, McLarty A, McMahon C, Meybohm P, Meyns B, Miller C, Moraes Neto F, Morris K, Muellenbach R, Nicholson M, O'Brien S, O'Keefe K, Ogston T, Oldenburg G, Oliveira FM, Opper E, Pardo D, Parker SJ, Pedersen FM, Pellecchia C, Pelligrini JA, Pham TT, Phillips AR, Pirani T, Piwowarczyk P, Plambeck R, Pruett W, Quandt B, Ramanathan K, Rey A, Reyher C, Del Riera Brio J, Roberts R, Roe D, Roeleveld PP, Rudy J, Rueda LF, Russo E, Sánchez Ballesteros J, Satou N, Saueressig MG, Saunders PC, Schlotterbeck M, Schwarz P, Scriven N, Serra A, Shamsah M, Sim L, Smart A, Smith A, Smith D, Smith M, Sodha N, Sonntagbauer M, Sorenson M, Stallkamp EB, Stewart A, Swartz K, Takeda K, Thompson S, Toy B, Tuazon D, Uchiyama M, Udeozo OI, van Poppel S, Ventetuolo C, Vercaemst L, Vinh Chau NV, Wang I-W, Williamson C, Wilson B, Winkels H. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*. 2020;396(10257):1071–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0

107. López Sanchez M. Ventilación mecánica en pacientes tratados con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) [Mechanical ventilation in patients subjected to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)]. *Med Intensiva*. 2017;41(8):491–6. doi:10.1016/j.medin.2016.12.007 Cited in: PubMed; PMID 28188062.
108. Malfertheiner MV, Broman LM, Belliato M, Venti A, Bader A, Taccone FS, Di Nardo M, Maj G, Pappalardo F. Management strategies in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective comparison from five

- European centres. *Crit Care Resusc.* 2017;19(Suppl 1):76–81. Cited in: PubMed; PMID 29084505.
109. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016;20(1):387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4 Cited in: PubMed; PMID 27890016.
110. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, Starr N, Buckel W, Grisel N, Hummel E, Snow G, Morris D, Stenehjem E, Srivastava R, Brown SM. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30343-X Cited in: PubMed; PMID 33015645.
111. Burrell AJC, Lubnow M, Enger TB, Nanjayya VB, Philipp A, Malferteiner MV, Lunz D, Bein T, Pellegrino VA, Müller T. The impact of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cytokine levels in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. *Crit Care Resusc.* 2017;19(Suppl 1):37–44. Cited in: PubMed; PMID 29084500.
112. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke K-D, Lubnow M, Slutsky AS. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847–56. doi:10.1007/s00134-012-2787-6 Cited in: PubMed; PMID 23306584.
113. Grasso S, Stripoli T, Mazzone P, Pezzuto M, Lacitignola L, Centonze P, Guarracino A, Esposito C, Herrmann P, Quintel M, Trerotoli P, Bruno F, Crovace A, Staffieri F. Low respiratory rate plus minimally invasive extracorporeal CO₂ removal decreases systemic and pulmonary inflammatory mediators in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(6):e451-60. doi:10.1097/CCM.0000000000000312 Cited in: PubMed; PMID 24705570.
114. Aguayo E, Kwon OJ, Dobarra V, Sanaiha Y, Hadaya J, Sareh S, Huynh A, Benharash P. Impact of interhospital transfer on clinical outcomes and costs of

- extracorporeal life support. *Surgery*. 2020;168(1):193–7.
doi:10.1016/j.surg.2020.04.006 Cited in: PubMed; PMID 32507298.
115. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669 Cited in: PubMed; PMID 22797452.
116. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x Cited in: PubMed; PMID 28466096.
117. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1–10. doi:10.1002/rmv.2146 Cited in: PubMed; PMID 32845042.
118. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621–36. doi:10.1042/bj2650621 Cited in: PubMed; PMID 1689567.
119. Hazard D, Kaier K, Cube M v., Grodd M, Bugiera L, Lambert J, Wolkewitz M. Joint analysis of duration of ventilation, length of intensive care, and mortality of COVID-19 patients: a multistate approach. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):206. doi:10.1186/s12874-020-01082-z Cited in: PubMed; PMID 32781984.
120. Shryane N, Pampaka M, Aparicio Castro AL, Ahmad S, Elliot M, Kim JH, Murphy J, Olsen W, Perez Ruiz DA, Wiśniowski A. Length of Stay in ICU of Covid-19 Patients in England, March - May 2020. *IJPDS*. 2020;5(4). doi:10.23889/ijpds.v5i4.1411
121. Chen L-D, Zhang Z-Y, Wei X-J, Cai Y-Q, Yao W-Z, Wang M-H, Huang Q-F, Zhang X-B. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):201. doi:10.1186/s12931-020-01465-2 Cited in: PubMed; PMID 32727465.
122. Goodman RB, Pugin J, Lee JS, Matthay MA. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003;14(6):523–35. doi:10.1016/S1359-6101(03)00059-5

123. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9698):1351–63. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2
124. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(2):163–72. doi:10.1016/S2213-2600(18)30452-1
125. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193–6. doi:10.1001/jama.242.20.2193 Cited in: PubMed; PMID 490805.
126. AMWF. Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz [Internet] [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>
127. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(1):16. doi:10.1186/s40635-016-0090-5 Cited in: PubMed; PMID 27316442.
128. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2126–36. doi:10.1056/NEJMra1208707 Cited in: PubMed; PMID 24283226.
129. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8. doi:10.1056/NEJM200005043421801 Cited in: PubMed; PMID 10793162.
130. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, Vuylsteke A, Guervilly C, McGuinness S, Pierard S, Breeding J, Stewart C, Ching SSW, Camuso JM, Stephens RS, King B, Herr D, Schultz MJ, Neuville

- M, Zogheib E, Mira J-P, Rozé H, Pierrot M, Tobin A, Hodgson C, Chevret S, Brodie D, Combes A. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(8):1002–12. doi:10.1164/rccm.201806-1094OC Cited in: PubMed; PMID 31144997.
131. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099–102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2 Cited in: PubMed; PMID 32291463.
132. Hirthler M, Simoni J, Dickson M. Elevated levels of endotoxin, oxygen-derived free radicals, and cytokines during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatric Surgery*. 1992;27(9):1199–202. doi:10.1016/0022-3468(92)90787-8
133. McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, Holt DW, Kelly DR, Hartman YE, Neel ML, Karnatak RK, Schelonka RL, Anantharamaiah GM, Killingsworth CR, Maheshwari A. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest*. 2010;90(1):128–39. doi:10.1038/labinvest.2009.119 Cited in: PubMed; PMID 19901912.
134. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020;323(13):1245–6. doi:10.1001/jama.2020.2342 Cited in: PubMed; PMID 32074258.

10. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Lars Maier und der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg für das Ermöglichen dieser Dissertation danken.

Allen voran gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Maximilian Malfertheiner für die hervorragende Zusammenarbeit, Betreuung und Unterstützung während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Dissertation, angefangen bei den ersten Entwürfen, der Datensammlung und bis hin zur Fertigstellung.

Ebenso gilt mein Dank dem gesamten Personal der Intensivstationen des UKR für die unermüdliche Arbeit während der COVID - Pandemie und darüber hinaus.

Zusätzlich möchte ich mich auf diesem Weg ausdrücklich bei meiner Familie, meinen Kommilitonen und Freunden bedanken, welche mich während der gesamten Arbeit stets unterstützt und motiviert haben.

Vielen Dank!

11. Promotionserklärung

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Haufe

Vorname: Max

geb. am: 17.02.1997

in: Großröhrsdorf

Ich erkläre,

- dass ich den Doktorgrad der Medizin nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des medizinischen Doktorgrades zugelassen bin
- dass ich die medizinische Doktorprüfung nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)