

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
UNIV.-PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

STELLENWERT LABORCHEMISCHER SURROGATPARAMETER ZUR  
DIAGNOSTIK THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE BEI VERMUTETER ODER  
BESTÄTIGTER COVID-19-INFEKTION

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Stephan Steger

2021



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
UNIV.-PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

STELLENWERT LABORCHEMISCHER SURROGATPARAMETER ZUR  
DIAGNOSTIK THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE BEI VERMUTETER ODER  
BESTÄTIGTER COVID-19-INFEKTION

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Stephan Steger

2021

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| Dekan:                      | Univ.-Prof. Dr. Dirk Hellwig |
| 1.Berichterstatter:         | Prof. Dr. Christian Schulz   |
| 2.Berichterstatter:         | Prof. Dr. Michael Ried       |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 21. Juni 2021                |

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung.....  | 5  |
| 1.1 Die Familie der Coronaviren.....  | 5  |
| 1.2 Struktur der Coronaviren .....  | 6  |
| 1.3 Pathogenität der Coronaviren.....   | 7  |
| 1.4 Diagnostik bei SARS-CoV-2 Infektionen.....  | 9  |
| 1.5 Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektionen .....  | 10 |
| 1.6 Thromboembolische Ereignisse bei SARS-CoV-2 Infektion .....   | 13 |
| 1.7 SARS-CoV-2 Pandemie.....  | 14 |
| 1.7.1 SARS-CoV-2 Pandemie – Situation in Bayern .....   | 14 |
| 1.7.2 SARS-CoV-2 Pandemie am Klinikum Ingolstadt.....   | 17 |
| 1.8 Fragestellung der Arbeit.....   | 18 |
| 2. Material und Methoden .....  | 19 |
| 2.1 Art der Erhebung.....   | 19 |
| 2.2. Beschreibung des Patientenkollektivs.....  | 19 |
| 2.3 Testverfahren .....   | 21 |
| 2.3.1 Laborchemische Testverfahren .....  | 22 |
| 2.3.2 Klinische Testverfahren .....   | 27 |
| 2.4 Epidemiologische Parameter.....   | 30 |
| 2.5 Statistische Auswertung.....  | 31 |
| 3. Ergebnisse - Darstellung der eigenen Untersuchungen.....   | 33 |
| 3.1. Methodische Ergebnisse: Deskriptive Statistik zur Beschreibung des Patientenkollektivs .....                       | 33 |
| 3.1.1 Deskriptive Statistik – gesamtes Probandenkollektiv .....   | 34 |
| 3.1.2 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ .....  | 35 |
| 3.1.3 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ .....  | 36 |
| 3.1.4 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ .....       | 37 |
| 3.1.5 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ ..... | 38 |
| 3.1.6 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ .....       | 39 |
| 3.1.6 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ ..... | 40 |
| 3.1.7 Zusammenfassung: Vergleich der Mediane der Parameter.....   | 41 |
| 3.2 Relevante Einflussfaktoren bei nachgewiesener CoViD-19-Erkrankung bzw. Nachweis einer Lungenarterienembolie .....   | 42 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.3 Methodische Ergebnisse: Kreuztabelle bzw. Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Verteilung der Gruppenzugehörigkeit „Lungenarterienembolie“ hinsichtlich des Merkmals „CoViD“ ..... | 45  |
| 3.4 Methodische Ergebnisse: Sensitivität und Spezifität für die Diskriminierung zwischen CoViD-Infektion und Lungenarterienembolie .....   | 46  |
| 3.5 Darstellung diskriminierender Surrogatparameter der vier Untergruppen.....   | 51  |
| 3.5.1 Differenzierte Analyse des Parameters „D-Dimere“ .....   | 51  |
| 3.5.2 Differenzierte Analyse des Parameters „Lactatdehydrogenase (LDH)“ .....  | 54  |
| 3.5.3 Differenzierte Analyse des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ .....  | 56  |
| 3.6 Klinische Ergebnisse: Einfluss der laborchemischen Surrogatparameter auf das Gesamtüberleben.....  | 58  |
| 3.6.1 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Infektion mit SARS-CoV-2 auf das Gesamtüberleben ....   | 58  |
| 3.6.2 Klinische Ergebnisse: Einfluss der D-Dimere auf das Gesamtüberleben.....   | 59  |
| 3.6.3 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Lactatdehydrogenase auf das Gesamtüberleben .....   | 64  |
| 3.6.4 Klinische Ergebnisse: Einfluss der absoluten Lymphozytenzahlen auf das Gesamtüberleben .....   | 68  |
| 3.7 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Diagnose einer Lungenarterienembolie auf das Gesamtüberleben.....   | 72  |
| 4. Diskussion.....   | 76  |
| 4.1 Differenzierung bzgl. einer Infektion mit SARS-CoV2- bzw. dem Vorhandensein einer Lungenarterienembolie mit Hilfe klinischer und laborchemischer Parameter.....                  | 79  |
| 4.2 Auftreten thromboembolischer Ereignisse in Zusammenhang mit einer Infektion mit SARS-CoV-2.....  | 82  |
| 4.3 Ausblick.....  | 84  |
| 5. Zusammenfassung.....  | 86  |
| 6. Anhang.....   | 87  |
| 6.1 Tabellenverzeichnis .....  | 87  |
| 6.2 Abbildungsverzeichnis.....   | 91  |
| 7. Literaturverzeichnis.....   | 94  |
| 8. Danksagung .....  | 101 |
| 9. Curriculum Vitae Stephan Steger .....   | 102 |

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Familie der Coronaviren

Coronaviren (CoVs) gehören zur Gruppe der umhüllten Viren. Sie sind sowohl bei Menschen als auch bei Wildtieren verbreitet. Die Coronaviridae sind Krankheitserreger, die Tiere und Menschen infizieren können und sich durch eine hohe Mutationsrate auszeichnen. Bislang wurden 6 Arten identifiziert, die als humanpathogen gelten.

Erstmals wurden humane Coronaviren (HCoV) in den 1960er Jahren entdeckt. Es handelte sich um die Stämme HCoV-229E und OC43 (2,3). Bereits 1912 wurde eine Erkrankung, die durch Coronaviren ausgelöst wurde nachgewiesen. Es handelte sich dabei um die sogenannte infektiöse Katzenperitonitis (FIP) (4).

Die Morphologie des Virus, vor allem die typischen sogenannten Spikeproteine in der Hülle des Virus, führte im Jahr 1968 zur Namensgebung der „Coronaviren“ (2).

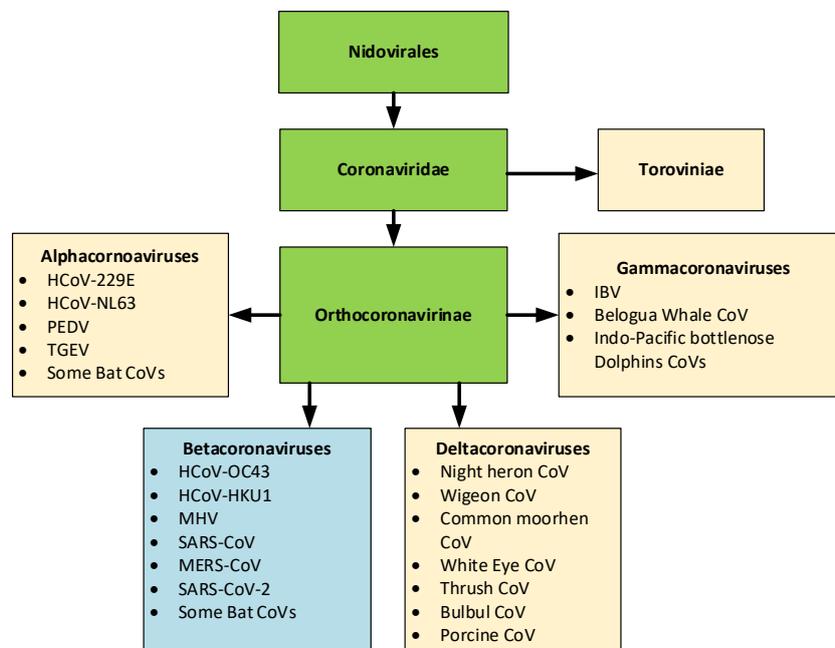


Abbildung 1: Übersicht über die Familie der Coronaviridae (Quelle: eigene Darstellung nach Hozhabri, 2020, 3 von 34 (5)).

Das Internationale Komitee für die Taxonomie (6) von Viren teilt die Coronaviren wie folgt ein: Sie gehören zur Ordnung der Nidovirales und bestehen aus zwei Unterfamilien, den Orthocoronavirinae und den Letovirinae (7,8). Die Unterfamilie der Orthocoronavirinae wiederum besteht aus aktuell vier Gattungen: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus und Deltacoronavirus (9,10).

## 1.2 Struktur der Coronaviren

Coronaviren sind RNA-Viren und ca. 60 bis 160 nm im Durchmesser groß. Ihr Genom besteht aus einer einzelsträngigen Positiv-Sense-RNA mit einer Größe von 26 bis 32 kB. Das Genom der Coronaviren gehört zu den größten bekannten RNA-Genomen (11–13). Es enthält typischerweise 6 – 11 offene Leserahmen, sogenannten Open Reading Frames (ORF), die akzessorische Proteine codieren. Dies macht circa zwei Drittel der Genomlänge aus.

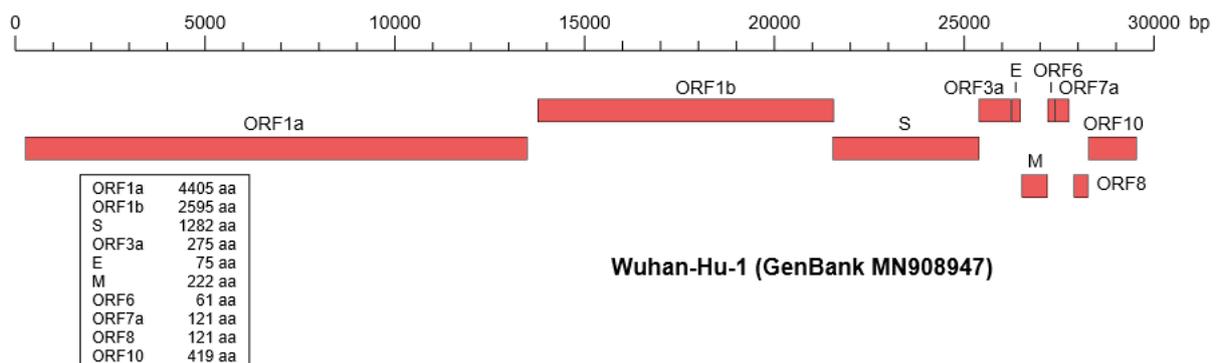


Abbildung 2: Genomorganisation des Coronavirus SARS-CoV-2 (Isolat Wuhan-Hu-1, GenBank ACC MN908947, Quelle: (14))

Mindestens vier Strukturproteine werden vom Genom der HCoVs codiert:

- ein Spike-Glycoprotein
- ein Hüllprotein
- ein Membranprotein
- ein Nucleocapsidprotein

Vor allem das Spike-Glycoprotein ist für das typische Aussehen der Coronaviridae verantwortlich, wie in untenstehender Abbildung zu sehen ist (15).

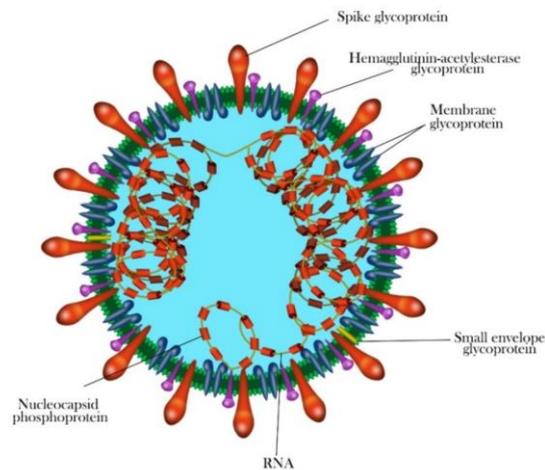


Abbildung 3: Struktur der Coronaviridae (Quelle Hozhabri, 2020, 5 von 34 (5))

Jedes dieser vier Proteine hat unterschiedliche Aufgaben. Das Spike-Glycoprotein spielt eine wichtige Rolle bei der Bindung an Rezeptoren der Wirtszelle sowie dem Viruseintritt in die Zelle (16,17). Das Hüllprotein ist an der Virusassemblierung und der Virionfreisetzung in den Wirtszellen beteiligt. Mit dem Nucleocapsidprotein wird das Genom an den Replikations-Transkriptionskomplex gebunden. Das Protein, das in den größten Mengen vorhanden ist, ist das Membranprotein. Seine Aufgabe ist es Virionen zu formen, die Membrankrümmung zu fördern und an das Nucleocapsidpreotein zu binden (18–21).

### 1.3 Pathogenität der Coronaviren

Nach ihrer Entdeckung im Jahr 1912 (als Erreger der infektiösen Katzenperitonitis) wurden die Coronaviren in den 1960er Jahren intensiver untersucht. Lange war bekannt, dass in der Familie der HCoV's mehrere Stämme für Infektionen von wichtigen Haustieren (vor allem Schweine und Hühner) (1) verantwortlich waren und lediglich 6 Unterarten für den Menschen pathogen sind. Sie sind in erster Linie für respiratorische Symptome verantwortlich, gleichwohl können ebenso gastrointestinale, hepatische und neurologische Symptome auftreten (22,23).

Nachdem die Coronaviren lange Zeit nicht als hochpathogen eingestuft wurden, kam es innerhalb kurzer Zeit zu zwei HCoV-bedingten Pandemien. Zum einen in den

Jahren 2002/2003 die sogenannten SARS-Epidemie, wobei SARS für „severe acute respiratory syndrome“ steht, sowie die MERS-Epidemie aus dem Jahr 2012. MERS ist die Abkürzung für „Middle East respiratory syndrome“ (24–26).

Aktuell tritt seit Dezember 2019 die dritte Form der hochpathogenen Coronaviren zu Tage (27,28). All diese Epidemien haben zu viralen Lungenentzündungen mit einer hohen Morbidität und Mortalität geführt.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte zunächst einen epidemiologischen Alarm ausgelöst, da das neue Virus als eine große Bedrohung für die öffentliche Gesundheit angesehen wird. Dieses neuartige Coronavirus wurde SARS-CoV-2 und die damit verbundene Atemwegserkrankung COVID-19 genannt (29). Der Ausbruch von SARS-CoV-2 wurde am 30. Januar 2020 erklärt (30,31).

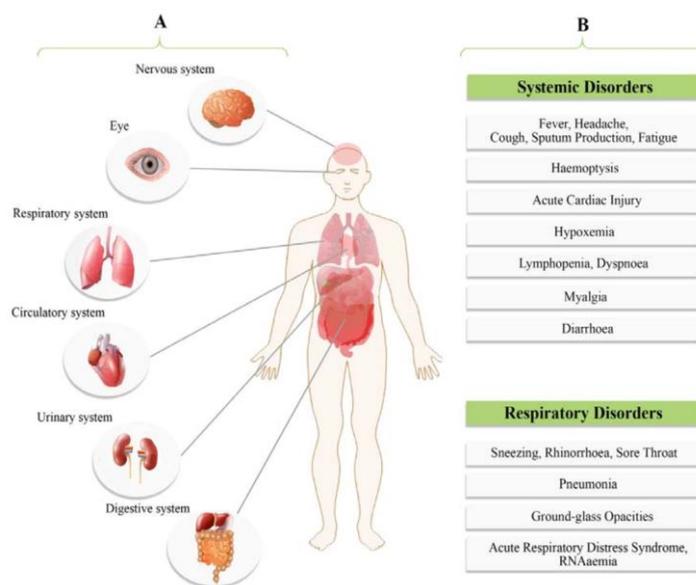


Abbildung 4: Pathogenität der Coronaviridae (Quelle: Hozhabri, 2020, 13 von 34 (5))

## 1.4 Diagnostik bei SARS-CoV-2 Infektionen

Die Diagnosestellung einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus ist komplex und berücksichtigt sowohl laborchemische, bildgebende als auch klinische Merkmale. Der Goldstandard zum Nachweis von SARS-CoV-2 ist der RNA-Nachweis im kombinierten Nasen-Rachen-Abstrich. Es handelt sich derzeit um die einzige Methode, verlässlich invasiv das Virus bzw. spezifische Abschnitte der Virus-RNA nachweisen zu können (32,33). Wobei es sich auch hier nur um den Nachweis des Virus, nicht aber einen Nachweis einer durch das Virus induzierten Erkrankung handelt.

Zum anderen haben sich aber auch eine Reihe von laborchemischen Surrogatparametern entwickelt, deren Konstellation das Augenmerk auf eine mögliche CoViD-19-Pneumonie lenken sollen.

Einen entscheidenden Beitrag leistet die radiologische Bildgebung, insbesondere natürlich die computertomographische Untersuchung der Lunge (34).

Tabelle 1: Kategorisierung der CT-Veränderungen bei CoViD-19 (Quelle: AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (34))

| category   | CT changes   | radiological reporting template  |
|--|--|--|
| 1. CT changes suggestive of COVID-19 pneumonia (with high local prevalence and/or individual pre-test probability) | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. early dominant ground glass opacities</li> <li>b. later dominant "crazy paving"/consolidation</li> <li>c. signs of organizing pneumonia (e. g. arcade-like consolidation/ground glass opacity, reversed halo sign)</li> <li>d. peripheral and posterior predominance</li> <li>e. round or geographically configured</li> <li>f. bilateral, multifocal</li> <li>g. intralesionally expanded vessels</li> <li>h. absent mediastinal/hilar lymphadenopathy</li> </ul> | CT changes consistent with viral pneumonia with mild, moderate, severe extent. With high individual pretest probability suggestive of COVID-19 pneumonia. [Cov19Typ]                               |
| 2. CT changes indeterminate, COVID-19 pneumonia possible   | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ground glass/"crazy paving"/consolidation distributed differently than specified in Category 1 "CT changes suggestive of COVID-19"</li> <li>b. central emphasis</li> <li>e. non-round or non-geographically configured</li> </ul>  | CT changes consistent with viral pneumonia with mild, moderate, severe extent. With high individual pretest probability COVID-19 pneumonia possible, but CT changes not characteristic. [Cov19Ind] |
| 3. CT changes suggestive of an alternative diagnosis (e. g. bacterial pathogen spectrum)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. nodules</li> <li>b. "tree-in-bud"</li> <li>c. peribronchial opacities</li> <li>d. lobular/segmental consolidation</li> <li>e. caverns</li> <li>f. bronchial wall thickening</li> <li>g. mucus plugging</li> <li>h. pleural effusion</li> </ul>   | CT changes of lung parenchyma consistent with (alternative diagnosis). CT changes without indication of COVID-19 pneumonia. [Cov19Aty]   |
| 4. no evidence of pneumonic opacities on CT  | -  | no evidence of pneumonic opacities on CT, thus currently no evidence of COVID-19 pneumonia. [Cov19Neg]   |

Nach den aktuellen Empfehlungen der STAKOB (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut) (32) wird davon ausgegangen, dass bei symptomatischen Patienten in ca. 50-60 % der Untersuchten Veränderungen der Lungen nachgewiesen werden können. In der CT-Untersuchung der Lunge wird ein Nachweis in ca. 85% der Fälle erwartet.

Allerdings stellt auch die Deutsche Röntgengesellschaft klar, dass der Einsatz des low dose CTs der Lunge als reines Screening-Tool ungeeignet ist. Der Einsatz ist nur bei entsprechendem klinischen Verdacht sinnvoll und statthaft und dient in erster Linie der Diagnostik von schwerwiegenderen Krankheitsverläufen bzw. der Differenzierung gegenüber anderen Diagnosen (34).

Für den behandelnden Arzt entscheidend ist die klinische Präsentation der Beschwerden (32). Die Symptome sind relativ unspezifisch und entsprechen zu Beginn denen eines akuten Infekts der oberen Atemwege mit Dyspnoe, Husten und Fieber. Als typisch wird der Verlust des Geschmackssinns postuliert (35).

Erst die Kombination der verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten durch den erfahrenen Kliniker erlaubt die Diagnose einer CoViD-19-Pneumonie.

### **1.5 Krankheitsverlauf bei SARS-CoV-2 Infektionen**

Typischerweise kommt es bei symptomatischen Verläufen zu Infektionen der Atemwege mit den Leitsymptomen Fieber und Husten, wobei 81 % der Patienten einen milden Verlauf aufweisen. Bei ca. 14 % kommt es hingegen zu schweren und bei ca. 5 % der Patienten zu sehr schweren Verläufen, die mitunter auch intensivmedizinisch versorgt werden müssen (36).

Tabelle 2: Symptome der Coronaviridae (Quelle: Hozhabri, 2020, 13 von 34 (5))

| Clinical Types | Symptoms   |
|----------------|--|
| Mild           | In 81% of all confirmed COVID-19 cases. Dry cough, mild fever, sore throat, nasal congestion, muscle pain, headache and malaise. Absence of serious symptoms like dyspnea, also the absence of radiograph features. It may rapidly deteriorate into severe or critical cases, non-pneumonia or mild pneumonia.   |
| Moderate       | Dry cough, tachypnea and shortness of breath.  |
| Severe         | Acute respiratory distress syndrome (ARDS), severe pneumonia, severe dyspnea, sepsis or septic shock, tachypnea (respiratory frequency) $\geq 30/\text{min}$ , blood oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) $\leq 93\%$ , partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen ratio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) $< 300$ , and/or lung infiltrates $> 50\%$ within 24 to 48 h. Fever can be absent or moderate.                                  |
| Critical       | In 5% of all confirmed COVID-19 cases. Respiratory failure, septic shock, RNAemia, cardiac injury and/or multiple organ dysfunction or failure. Case fatality rate is 49% (higher case fatality rate for patients with preexisting co-morbidities and lower-case fatality rate (0.9%) for patients without co-morbidities). Cardiovascular disease (10.5%), diabetes (7.3%), respiratory disease (6.5%), hypertension (6%) and oncological complications (5.6%). |

Eine italienische Arbeitsgruppe hat die Daten aus dem Frühjahr 2020 analysiert und publiziert. Es wurden Inkubationszeiten berichtet, die von 1 bis 14 Tagen reichten. Im Fall eines asymptomatischen Trägers kam es zu einer Übertragung nach 19 Tagen. Dies stellt vor allem für die Ausbruchsverfolgung eine große Herausforderung dar.

Die Latenz zwischen dem Auftreten klinischer Manifestationen und dem Tod variierte zwischen 6 und 41 Tagen, mit einer durchschnittlichen Dauer von 12 Tagen. Im Falle einer Gesundung begann die Erholungsphase durchschnittlich nach einer Hospitalisierungszeit von 10 Tagen (5).

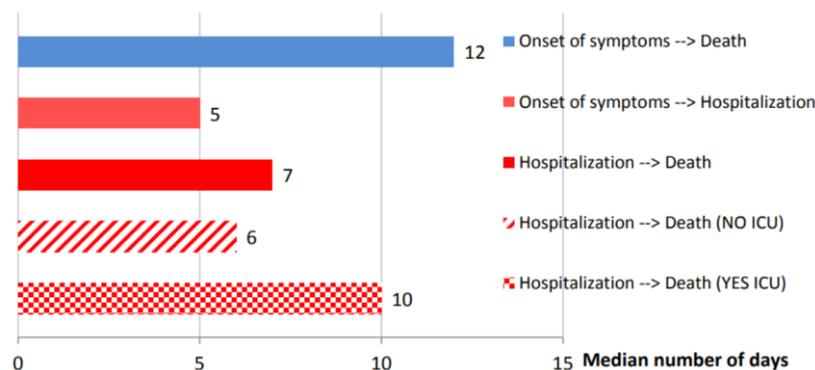


Abbildung 5: Latenz von der Manifestation klinischer Symptome bis zum Tod (Quelle Hozhabri, 2020, 14 von 34 (5))

Am 28. Juli 2020 wurde eine große deutsche Studie publiziert, die den Verlauf und das Outcome von 10021 Patienten untersuchte (37). Es wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre alt waren und zwischen dem 26. Februar 2020 und 19. April 2020 in einem deutschen Krankenhaus hospitalisiert waren. Ein positiver SARS-CoV-2-Nachweis mit einem auf einer RT-PCR basierenden Verfahren war obligat. Die Daten entstammten aus einem Register der Allgemeinen Ortskrankenkassen. Lediglich vollständige Datensätze wurden ausgewertet.

Von 10021 aufgenommenen Patienten wurden im Verlauf ihres Aufenthalts 1727 beatmet. Das mittlere Alter der aufgenommenen Patienten lag bei 72 Jahren, die Verteilung zwischen Männern und Frauen war insgesamt gleich, bei den beatmeten Patienten war das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 2:1. Die Gesamtsterblichkeit lag bei 22 %, wobei die Sterblichkeit mit steigendem Alter und Krankheitschwere (z.B. Beatmung, Dialyse) deutlich zunahm

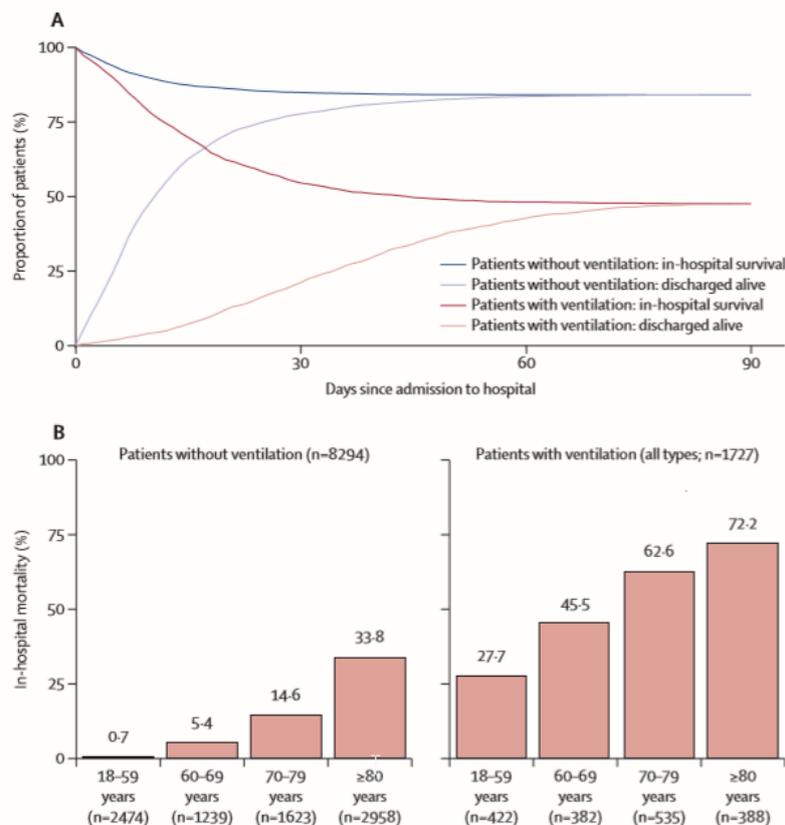


Abbildung 6: Sterblichkeit bei stationärer Behandlung mit oder ohne maschineller Beatmung (Quelle: Karagiannidis, 2020, S. 859)

## 1.6 Thromboembolische Ereignisse bei SARS-CoV-2 Infektion

Neben pulmonalen gibt es zunehmend Hinweise für kardiovaskuläre Manifestationen (38–40) oder auch Beteiligungen der Gerinnungskaskade bis hin zur Entwicklung thromboembolischer Ereignisse (41–43).

Der genaue Mechanismus, der zur Entstehung thromboembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit der CoVID-19-Erkrankung führt, ist bislang noch unklar. Zerwes et al. (44) haben in einer Übersichtsarbeit im September 2020 die wichtigsten Arbeiten zu diesem Thema miteinander verglichen. Es wird davon ausgegangen, dass das Virus über den ACE-2-Rezeptor (angiotensin converting enzyme 2) Wirtszellen infiltriert. Und dies sind nicht nur die Alveolarzellen der Lunge, sondern eben auch in großem Maße Endothelzellen. Virusbedingt kommt es zu einer Apoptose der Endothelzellen. Diese Reaktion wird von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 und IL-17A vermittelt. Die deutlich erhöhten IL-6 und IL-17A-Level scheinen zu einer Endothelitis zu führen, die wiederum eine Aktivierung der Gerinnungskaskade auslösen kann (45). Ein weiterer Faktor, der die Entstehung von Koagulopathien fördert, ist die enzymatische Hemmung der NO-Synthese und das wiederum führt zu einer Einschränkung der Vasodilatation. Außerdem können Thrombozyten durch Kontakt zur Virus-RNA direkt aktiviert werden (46).

Das Zusammenspiel aller aufgezählten Faktoren führt zu einem deutlich erhöhten Risiko bzgl. des Auftretens thromboembolischer Ereignisse (47). Aus den bisherigen Erfahrungen hat sich die generelle Empfehlung ergeben, alle aufgrund von CoViD-19 stationär behandelten Patienten mindestens prophylaktisch zu antikoagulieren (32).

Aus einer Arbeit von Iba *et al.* (48) stammt die Abbildung 7. Hier sind die Abläufe innerhalb der Lunge, die zur Entstehung eines inflammatorischen Thrombus führen, beispielhaft dargestellt. Es kommt zur Aktivierung gewebsständiger Makrophagen, die wiederum Zytokine und Chemokine produzieren. Über weitere Zwischenschritte kommt es schließlich zu einem Schaden am vaskulären Endothel mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Aktivierung des Komplementsystems. Dies begünstigt letztendlich die Bildung eines inflammatorischen Thrombus. Sind bevorzugt die Blutgefäße betroffen wird von einem Typ L gesprochen, gehen die Veränderungen bis in die Alveolarzellen, so werden die pathologischen Prozesse als Typ H klassifiziert.

Bei diesem Prozess werden „fibrin degradation products“ freigesetzt, ein Subtyp davon sind die sogenannten D-Dimere (49,50).

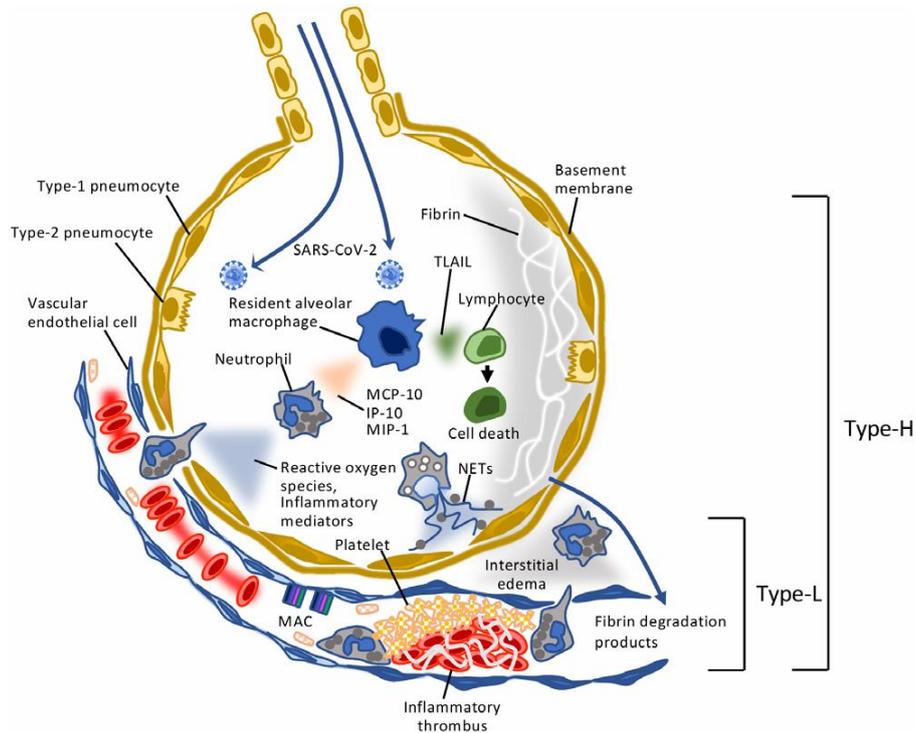


Abbildung 7: Lungenverletzung im Rahmen einer Erkrankung an CoViD-19 (Quelle: Tashiaki, 2020, S. 1361)

## 1.7 SARS-CoV-2 Pandemie

Die CoViD-19-Infektion hat sich seit dem initialen Ausbruch in Wuhan im Dezember 2019 zu einer globalen Pandemie entwickelt (10).

Innerhalb Deutschlands war insbesondere der Freistaat Bayern von der CoViD-19-Pandemie stark betroffen. Aufgrund seiner zentralen Lage in Bayern war auch das Klinikum Ingolstadt als Schwerpunktkrankenhaus der Region 10 intensiv in die Diagnostik und die Behandlung von Patienten mit vermuteter oder bestätigter CoViD-19 Infektion eingebunden.

### 1.7.1 SARS-CoV-2 Pandemie – Situation in Bayern

Am 27. Januar 2020 wurde in Bayern erstmals eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Landkreis Starnberg nachgewiesen. Ausgangspunkt war eine Schulung bei einem Zulieferer der Automobilindustrie (51). Den Februar hindurch kam es immer wieder zu vereinzelt auftretenden Fällen innerhalb Bayerns.

Der sprunghafte Anstieg von Fallzahlen außerhalb Chinas führte dazu, dass der Generaldirektor der WHO, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, am 11. März 2020 den Ausbruch der Infektion mit SARS-CoV-2 offiziell zur Pandemie. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehr als 118.000 Fälle weltweit gemeldet (30). Insgesamt waren 114 Länder betroffen, am 11. März waren bereits 4291 Menschen an CoViD-19 verstorben. Anfang März kam es zu bedeutenden Fallzahlsteigerungen in Norditalien und Österreich, was nicht zuletzt dazu führte, dass Markus Söder, der Ministerpräsident Bayerns, am 16. März den Katastrophenfall für Bayern ausrief (52). Die Krankenhäuser wurden angehalten, ihre Kapazitäten für die zu erwartende steigende Zahl an CoViD-19 erkrankter Patienten freizuhalten bzw. zu erweitern (53).

In untenstehender Tabelle sind die aktuellen Fallzahlen ersichtlich. Abbildung 8 stellt den zeitlichen Verlauf der ersten Welle der CoViD-19-Pandemie in Bayern dar.

Tabelle 3: CoViD-19: Fallzahlen (Quelle: LGL Bayern, zuletzt geprüft am 02.02.2021)

| Region           | Fälle       | Todesfälle |
|------------------|-------------|------------|
| Welt(54,55)      | 102.817.575 | 2.227.420  |
| Europa (54)      | 34.393.183  | 748.332    |
| Deutschland (56) | 2.228.085   | 57.981     |
| Bayern           | 404.241     | 10.504     |

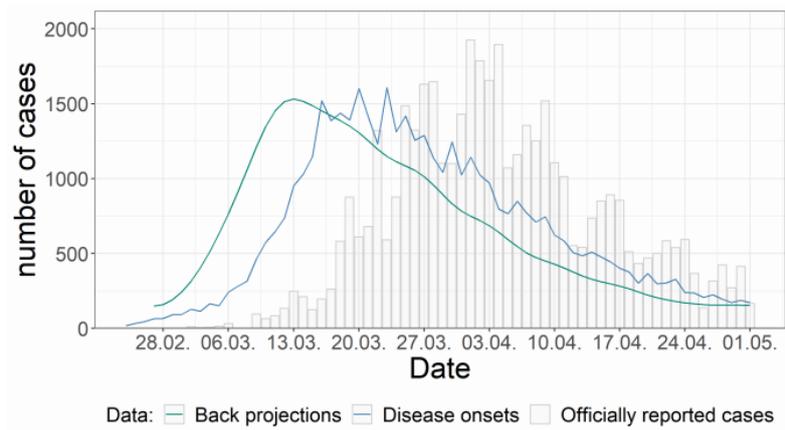


Abbildung 8: Verlauf der Nachweise für SARS-CoV-2 in Bayern (Quelle: Küchenhoff, 2020, 6 von 17 (57,58))

Die folgende Grafik veranschaulicht, wie sehr Bayern im Vergleich zu anderen Bundesländern durch die CoViD-Pandemie gefordert war.

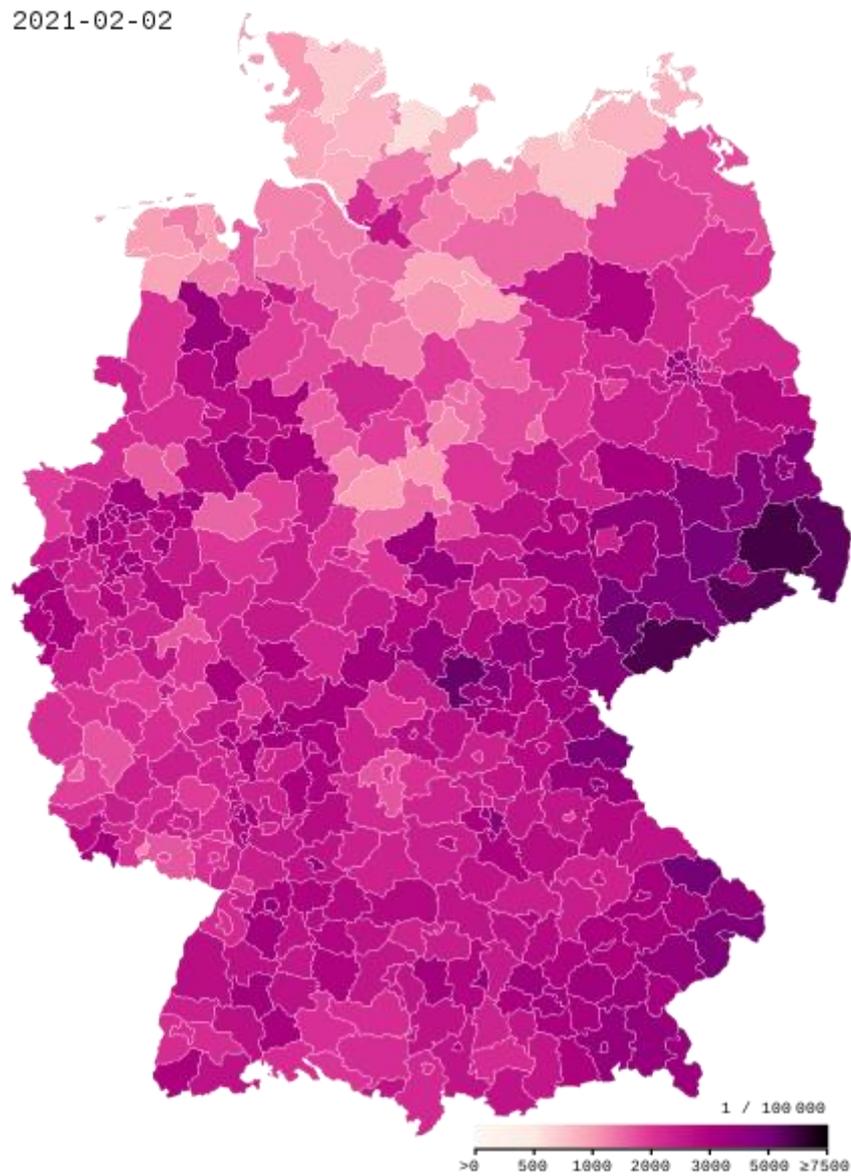


Abbildung 9: Landkreise und kreisfreie Städte nach bestätigten Infektionen pro 100.000 Einwohner (Quelle: Xplus1, 2020, (59))

### 1.7.2 SARS-CoV-2 Pandemie am Klinikum Ingolstadt

Das Klinikum Ingolstadt ist mit seinen 1.073 Betten sowie 22 Fachkliniken und Instituten das größte Krankenhaus der Region 10 und zugleich auch das viertgrößte kommunale Krankenhaus in Bayern. Die Region umfasst neben der Stadt Ingolstadt die Landkreise Eichstätt, Neuburg-Schrobenhausen und Pfaffenhofen und hat ca. 490.000 Einwohner.

Innerhalb der Region 10 wurden zu Beginn der Corona-Pandemie Krankenhäuser definiert, die als Versorgungsschwerpunkte für Patienten mit CoViD-19 agierten. Das Klinikum Ingolstadt als mit Abstand größtes Krankenhaus der Region trug dabei die Hauptlast der Behandlung von Patienten mit CoViD-19.

In Ingolstadt kam es erst am Anfang des Aprils 2020 zu nennenswerten Fallzahlsteigerungen. Die sogenannte „erste Welle“ dauerte bis ca. Ende Mai 2020, danach konnten kaum mehr wegen CoViD-19 hospitalisierte Patienten beobachtet werden. Die deutlich erweiterten Intensivkapazitäten mussten zu keinem Zeitpunkt vollständig genutzt werden.

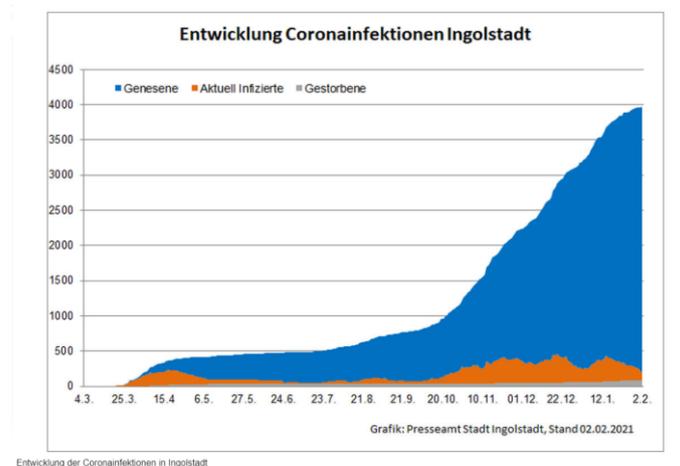


Abbildung 10: Entwicklung der Coronavirusinfektionen in Ingolstadt (Quelle (60))

## 1.8 Fragestellung der Arbeit

In Anbetracht der beobachteten erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse (61) sowie der Aktivierung der Gerinnungskaskade (62) in Folge einer Infektion mit SARS-CoV-2 soll die Frage beantwortet werden, in wieweit laborchemische und auch hämostaseologische Parameter in der Diagnostik von Patienten, die an einer Infektion mit SARS-CoV-2 leiden, von Relevanz sind. Insbesondere ist offen, wie der für die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin spezifische Parameter „D-Dimer“ sich durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 in seiner Interpretation verändert.

Bei der Differentialdiagnose des klinischen Leitsymptoms „Dyspnoe“, das sowohl ein Ausdruck der pulmonalen Manifestation bei SARS-CoV-2 als auch regelhaft bei Lungenarterienembolien auftritt, stellt sich zudem die Frage, welche diagnostischen Mittel zur weiteren Abklärung eingesetzt werden können.

Am Klinikum Ingolstadt haben alle Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 bereits in der Notfallklinik ein low dose CT des Thorax erhalten. Die Entscheidung zusätzlich eine computertomographische Darstellung der Lungenarterien mit Kontrastmittel durchzuführen, war abhängig von einem D-Dimer-Wert über 2000 µg/l.

Die vorliegende retrospektive Studie soll die beiden Fragestellungen beantworten:

1. Wie ist die Aussagekraft spezifischer laborchemischer Parameter und speziell der D-Dimere im Hinblick auf eine Differenzierung zwischen Lungenarterienembolie und einer SARS-CoV-2 Infektion?
2. Wie häufig litten Patientinnen und Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion an einem thromboembolischen Ereignis?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Art der Erhebung**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Auswertung von stationär Patienten, die im Zeitraum vom 24.03.2020 bis 30.06.2020 am Klinikum Ingolstadt behandelt wurden. Dazu wurde bereits im Juli 2020 ein Antrag bei der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer gestellt, die Zustimmung erfolgte am vom 06.08.2020 unter der Vorgangsnummer 2020-1176.

### **2.2. Beschreibung des Patientenkollektivs**

In die Auswertung wurden alle Patienten über 18 Jahren einbezogen, die nach ihrer Behandlung in der Notfallklinik ins Klinikum Ingolstadt zum Ausschluss des Verdachts auf eine Infektion mit CoViD-19 stationär aufgenommen wurden. Dieses Vorgehen wird in Punkt 3.3 eingehend beschrieben. In diesen standardisierten Diagnostikprozess wurden Patienten eingeschlossen, wenn sie sich mit einer der folgenden Beschwerdekompexe präsentierten:

1. Leitsymptom „Dyspnoe“
2. Leitsymptom „Infekt der Atemwege“
3. „Anamnese nicht zu erheben, CoViD-19-Verdacht nicht auszuschließen“

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zu ihrem Tod beobachtet.

Mit diesen Eingrenzungen konnten im Zeitraum von 24.03.2020 bis zum 30.06.2020 n = 1334 Patienten in die Beobachtung eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv besteht aus n = 767 Männer und n = 567 Frauen, die durchschnittlich 70,11 Jahre alt sind (Standardabweichung 16,23 Jahre).

Folgende Parameter wurden herangezogen und statistisch ausgewertet: Stammdaten der Patienten, Vitalparameter bei Aufnahme, klinische Beschwerden, ausgewählte Laborparameter, Ergebnisse der RT-PCR auf SARS-CoV-2 sowie Ergebnisse bzgl.

der Diagnostik hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse. Diese sind detailliert in den folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich Alter, Geschlecht und klinischer Befunde zur Zeit der Aufnahme ins Klinikum Ingolstadt.

| Differenzierungskriterium                     | Patienten (n) ± STD      | %            | Fehlende Werte (n) |
|---|--------------------------|--------------|--------------------|
| Alter (Jahre)                                 | 70,11 ± 16,23            |              | 0                  |
| Geschlecht                                    | 767 Männer<br>567 Frauen | 57,5<br>42,5 | 0<br>0             |
| Husten bei Aufnahme                           | 187                      | 14,0         | 0                  |
| Persistierende Dyspnoe bei Aufnahme           | 318                      | 23,8         | 0                  |
| Temp > 37,5 °C bei Aufnahme                   | 431                      | 32,3         | 0                  |
| Temp > 38 °C bei Aufnahme                     | 177                      | 13,3         | 0                  |
| Geschmacksstörung bei Aufnahme                | 29                       | 2,2          | 0                  |
| Blutdruck systolisch bei Aufnahme (mmHg)      | 144,62 ± 30,9            |              | 13                 |
| Blutdruck diastolisch bei Aufnahme (mmHg)     | 84,23 ± 26,8             |              | 13                 |
| Herzfrequenz bei Aufnahme (/min)              | 88,03 ± 21,01            |              | 25                 |
| sO <sub>2</sub> bei Aufnahme (%)              | 95,06 ± 4,71             |              | 36                 |
| Atemfrequenz bei Aufnahme (/min)              | 18,39 ± 5,68             |              | 261                |
| Temperatur (Ohr) bei Aufnahme (°C)            | 36,920 ± 1,00            |              | 114                |
| Nachweis von SARS-CoV-2                       | 102                      | 7,7          | 0                  |
| Nachweis einer Lungenarterienembolie          | 47                       | 3,5          | 0                  |
| Dauer des Aufenthaltes (Tage)                 | 11,66 ± 11,184           |              | 0                  |
| Während des Aufenthalts verstorbene Patienten | 142                      | 10,6         | 0                  |

Tabelle 5: Statistische Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich laborchemischer Daten (Labor- und Referenzwerte: Institut für Laboratoriums-medicin, Klinikum Ingolstadt)

| Laborwerte (Norm)           | Mittelwert | STD    | Min. | Max.   | Perzentile |       |        | o.A. |
|-----------------------------|------------|--------|------|--------|------------|-------|--------|------|
|                             |            |        |      |        | 25         | 50    | 75     |      |
| Leukozyten (4,3-10.0/nl)    | 11,27      | 14,224 | 0,1  | 448,3  | 7,30       | 9,70  | 13,1   | 0    |
| Lymphozyten (1,3 - 3,5 /nl) | 1,82       | 10,61  | 0,05 | 358,64 | 0,76       | 1,265 | 1,800  | 58   |
| LDH (< 250 U/l)             | 291,20     | 373,93 | 81   | 9702   | 185        | 225   | 289    | 43   |
| D-Dimere (< 500 µg/l)       | 5331       | 11887  | <215 | 128000 | 773,5      | 1147  | 4064,5 | 81   |
| CRP (<3 mg/l)               | 61,63      | 90,81  | 0,0  | 500,0  | 3,10       | 18,55 | 85,93  | 10   |
| Lactat (< 2 mmol/l)         | 1,68       | 1,61   | 0,3  | 17,0   | 0,80       | 1,20  | 1,90   | 360  |

Tabelle 6: Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich radiologischer Bildgebung, mehrfache Bildgebung pro Patient möglich (Institut für Radiologie, Klinikum Ingolstadt; Diagnosticum Bayern Mitte Standort Ingolstadt, Abteilung Nuklearmedizin)

|   | Patienten (n) | %      |
|---|---------------|--------|
| Pulmonalisangiographie                              | 648           | 48,6 % |
| Low dose Computertomographie der Lunge              | 734           | 55,0 % |
| Perfusions- und Ventilationsszintigraphie der Lunge | 11            | 2 %    |

## 2.3 Testverfahren

Mit dem frühzeitigen Ausrufen des Katastrophenfalls in Bayern am 16.03.2020 (52) erarbeitete ein Krisenstab im Klinikum Ingolstadt das Procedere zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit potentieller oder bestätigter Infektion mit SARS-CoV-2. Das Ziel war die Erkennung aller Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Ein Standarduntersuchungsprotokoll wurde erarbeitet, etabliert und ist in untenstehender Abbildung ersichtlich. Aus dem breiten Einsatz eher unspezifischer Parameter resultierte auch eine hohe Zahl von CoViD-19-Verdachtsfällen.

Um die Entscheidung zu unterstützen, wurde ein Scoring-System eingeführt, das auf klinischen Erfahrungen beruhte und zum damaligen Zeitpunkt noch nicht verifiziert war. Diese Arbeit stellt eine Grundlagenarbeit zur Prüfung der Validität bzw. Reliabilität des Scoring-Systems dar.

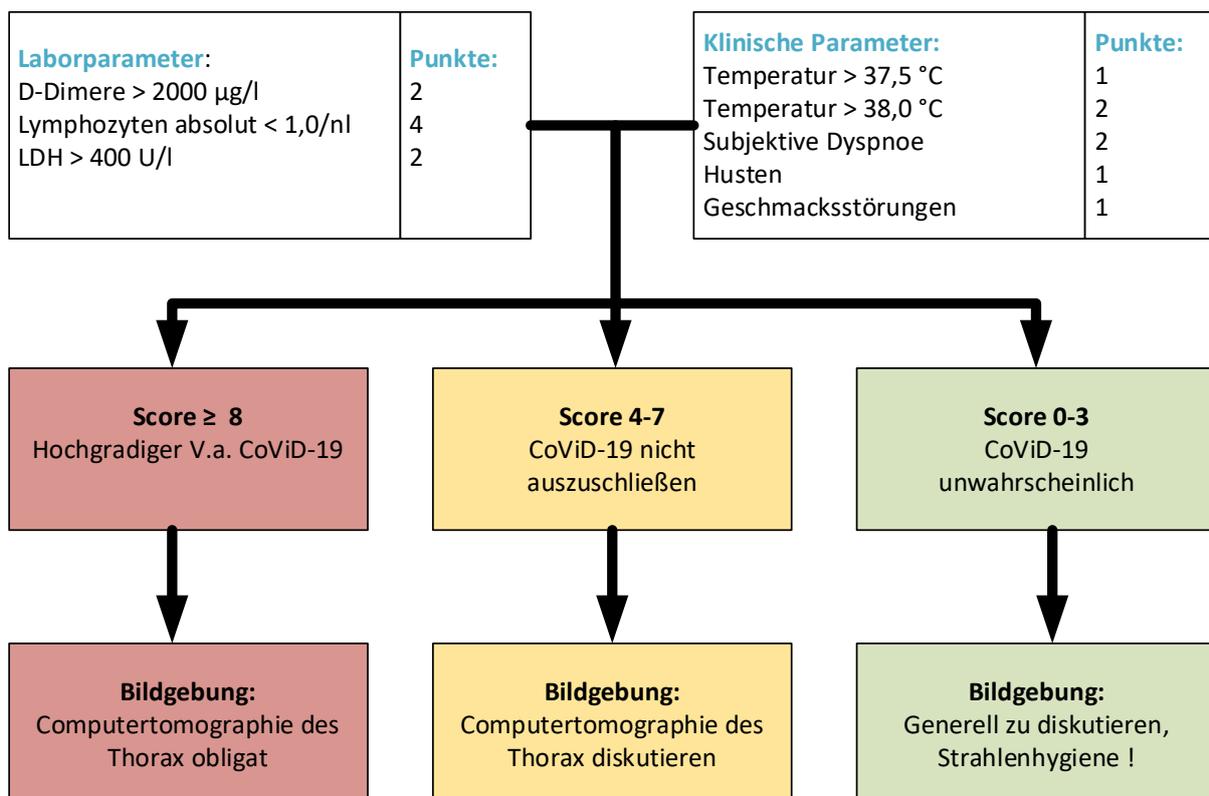


Abbildung 11: Diagnostischer Algorithmus am Klinikum Ingolstadt (Quelle: eigene Darstellung)

### 2.3.1 Laborchemische Testverfahren

Zu Beginn der CoViD-19-Pandemie wurde in der Arbeitsgruppe eine laborchemische Mindestdiagnostik festgelegt, die jeder Patient, der stationär ins Klinikum Ingolstadt aufgenommen wurde, erhalten sollte. Dazu zählten neben laborchemischen Untersuchungen auf eine molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2. Alle Parameter wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Ingolstadt erhoben.

#### 2.3.1.1 Standardisierter laborchemischer Diagnostikprozess

Alle laborchemischen Parameter, die gemäß den Vorgaben des standardisierten Untersuchungsprozesses im Rahmen der CoViD-19-Pandemie bei Aufnahme erhoben werden, sind in der folgenden Tabelle ausführlich dargestellt.

Tabelle 7: Standardisierte Laborparameter zur Erhebung bei stationärer Aufnahme (aus: SOP Umgang mit CoViD-19-Verdachtsfälle, Klinikum Ingolstadt, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum Ingolstadt)

| Parameter                        | Einheit | Normbereich |
|----------------------------------|---------|-------------|
| Leukozyten                       | Zahl/nl | 4,3 – 10,0  |
| Erythrozyten                     | Zahl/pl | 4,5 – 5,9   |
| Hämoglobin                       | g/l     | 140 - 180   |
| Hämatokrit                       | %       | 41 - 53     |
| MCV                              | fl      | 82 – 101    |
| MCH                              | pg      | 28 – 34     |
| MCHC                             | g/l     | 320 – 360   |
| Thrombozyten                     | Zahl/nl | 150 – 400   |
| Neutrophile Granulozyten absolut | /nl     | 2,10 – 6,10 |
| Neutrophile Granulozyten relativ | %       | 50,0 – 74,0 |
| Eosinophile Granulozyten absolut | /nl     | 0,00 – 0,50 |
| Eosinophile Granulozyten relativ | %       | 2,0 – 4,0   |
| Basophile Granulozyten absolut   | /nl     | 0,00 – 0,20 |
| Basophile Granulozyten relativ   | %       | 0,0 – 1,0   |
| Lymphozyten absolut              | /nl     | 1,30 – 3,50 |

|                              |                     |               |
|------------------------------|---------------------|---------------|
| Lymphozyten relativ          | %                   | 25,0 – 40,0   |
| Monozyten absolut            | /nl                 | 0,30 – 0,90   |
| Monozyten relativ            | %                   | 2,0 – 8,0     |
| Normoblasten absolut         | pro 100 Leukozyten  | 0,0 – 1,0     |
| Quick                        | %                   | 70 – 130      |
| aPTT                         | sec                 | 25 – 36       |
| INR                          |                     | < 1,25        |
| D-Dimere                     | µg/l                | < 500         |
| Natrium                      | mmol/l              | 135 – 145     |
| Kalium                       | mmol/l              | 3,6 – 4,8     |
| Glucose                      | mg/dl               | 70 – 126      |
| Harnstoff                    | mg/dl               | 18 - 45       |
| Creatinin                    | mg/dl               | 0,8 – 1,3     |
| GFR (geschätzt nach MDRD)    | ml/min/1,73 qm KÖF) | > 60          |
| Bilirubin gesamt             | mg/dl               | 0,1 – 1,2     |
| AST/GOT                      | U/l                 | < 50          |
| ALT/GPT                      | U/l                 | < 50          |
| Alkalische Phosphatase       | U/l                 | 40 – 130      |
| Gamma-GT                     | U/l                 | < 60          |
| Hochsensitives Troponin I    | ng/l                | 2,3 – 19,8    |
| BNP                          | pg/ml               | < 100         |
| LDH                          | U/l                 | < 250         |
| Lipase                       | U/l                 | 22 – 51       |
| C-reaktives Protein sensitiv | mg/l                | < 3           |
| Procalcitonin                | µg/l                | < 0,5         |
| TSH                          | mU/l                | 0,250 – 4,000 |

In Abhängigkeit des klinischen Allgemeinzustandes und der Symptomatik wurde initial bei Aufnahme eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Zur Auswertung standen zwei Point-of-Care-Geräte der Typen ABL 800 flex der Firma Radiometer (Radiometer GmbH; Krefeld) zur Verfügung. Die dabei erhobenen Parameter sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 8: Parameter der arteriellen Blutgasanalyse (aus: Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum Ingolstadt)

| Parameter                               | Einheit       | Normbereich   |
|---|---------------|---------------|
| pH (Temperaturkorrigiert)               | -log (mmol/l) | 7,370 – 7,450 |
| pO <sub>2</sub> (Temperaturkorrigiert)  | mmHg          | 71,0 – 104,0  |
| pCO <sub>2</sub> (Temperaturkorrigiert) | mmHg          | 32,0 – 46,0   |
| sO <sub>2</sub>                         | %             | 95,0 – 98,5   |
| Aktuelles Bikarbonat                    | mmol/l        | 21,0 – 26,0   |
| Basenabweichung                         | mmol/l        | -2,0 – 3,0    |
| Hämoglobin arteriell                    | g/l           |               |
| Natrium arteriell                       | mmol/l        |               |
| Kalium arteriell                        | mmol/l        |               |
| Calcium, ionisiert arteriell            | mmol/l        |               |
| Glucose arteriell                       | mg/dl         |               |
| Lactat                                  | mmol/l        |               |
| Horovitz-Quotient                       | mmHg          | > 450         |

### 2.3.1.2 Nachweis von SARS-CoV-2 mittels RT-PCR

Jeder stationäre Patient wurde auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 untersucht. Dabei kam das Untersuchungsverfahren einer Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain-Reaction (RT-PCR) zum Einsatz. Dieses spezielle Untersuchungsverfahren wurde aufgrund der CoViD-19-Pandemie im Klinikum Ingolstadt etabliert. Die ersten Untersuchungen starteten am 23.03.2020, einen Tag vor dem Beginn der Erhebung der Daten für diese Auswertung.

Das Prinzip der Polymerasekettenreaktion beruht darauf, dass mit Hilfe von Primern, Desoxynucleosidtriphosphaten und einer hitzestabilen DNA-Polymerase in einem Reaktionsgemisch selbst kleinste Mengen an DNA vervielfältigt und somit nachweisbar gemacht werden können. Da es sich, wie eingangs erwähnt, beim SARS-CoV-2 um ein RNA-Virus handelt, wird die sogenannte RT-PCR benutzt. Dabei kommt das Enzym Reverse Transkriptase (RT) zum Einsatz, das aus der viralen RNA eine sogenannte copy-DNA transkribieren kann, die daraufhin vervielfacht wird (63).

Die prinzipiellen Schritte der PCR sind folgende:

- Denaturierung: Erhitzen auf 95 °C, dadurch Trennung des DNA-Doppelstrangs in Einzelstränge
- Annealing (Anlagerung): bei ca. 40 – 55 °C Hybridisierung der Primer mit der DNA
- Elongation: Erhitzen auf 72°C um die DNA-Synthese durch eine hitzestabile DNA-Polymerase zu starten

Zur Darstellung und Messung der RT-PCR werden spezifische fluoreszierende Gensonden verwendet. Werden diese Gensonden während der Synthese der DNA abgebaut, kann man eine steigende Fluoreszenz messen. Die Messung findet immer am Ende der Elongationsphase, also am Ende eines Zyklus statt (64).

Als CT-Wert (cycle threshold für Schwellenwert-Zyklus) wird derjenige Zyklus angegeben, bei dem die Fluoreszenz erstmals signifikant über die Hintergrund-Fluoreszenz ansteigt. Derzeit wird davon ausgegangen, dass bei einem CT-Wert von 30 die ursprüngliche Viruslast so niedrig ist, dass nur eine sehr eingeschränkte Infektiosität besteht (65).

Das folgende Diagramm veranschaulicht die einzelnen Schritte der PCR.

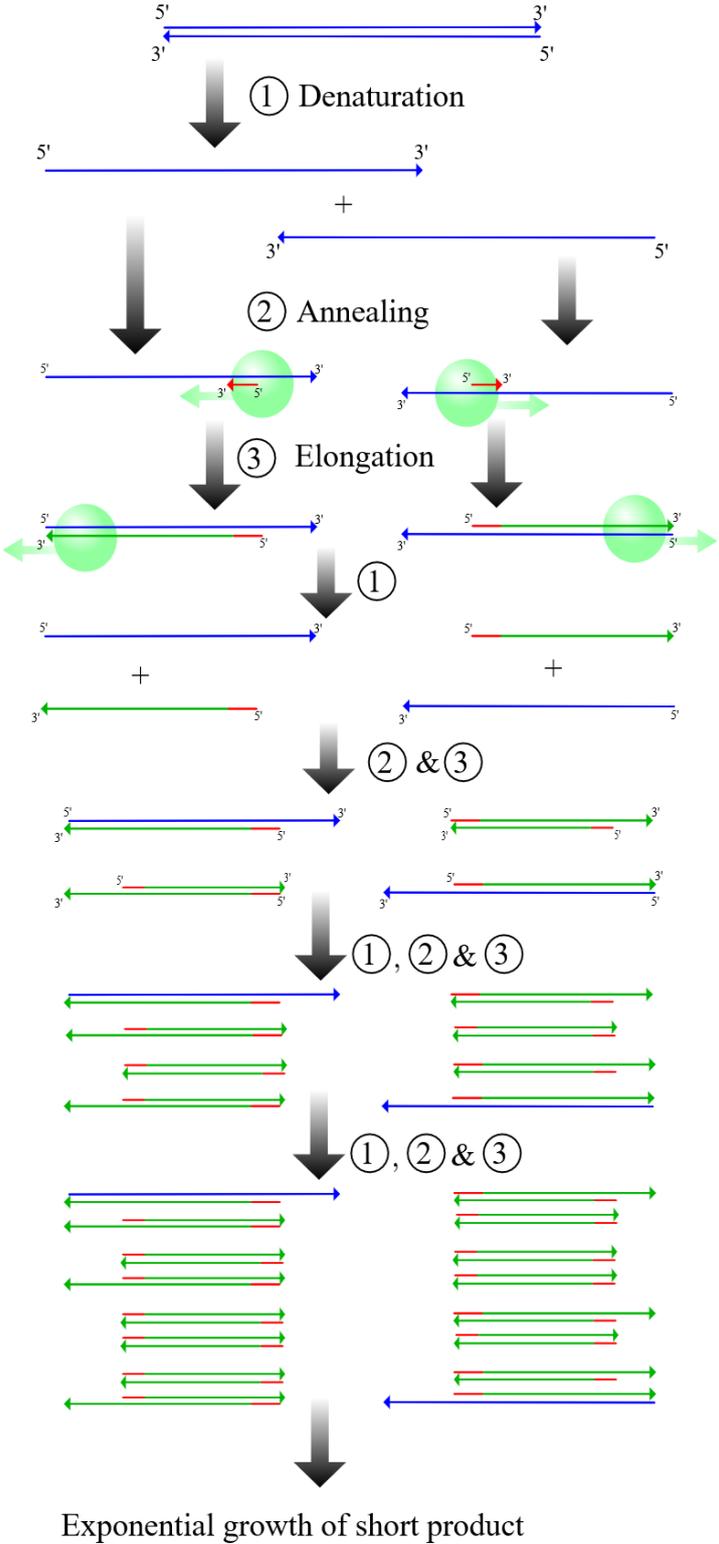


Abbildung 12: Schema der RT-PCR zum Nachweis von SARS-CoV-2 (Quelle: Université de Montréal)

Die Probenentnahme erfolgte standardmäßig mittels eines nasopharyngealen Abstrichs. Für den Probennehmer besteht beim als Verdachtsfall klassifizierten Patienten die Pflicht, eine vollständige persönliche Schutzausrüstung mit wasserdichtem Schutzkittel, FFP-2-Maske, Schutzbrille, Haube und Handschuhen zu tragen (65) . Die gewonnene Probe wird umgehend im klinikeigenen Labor analysiert.

### 2.3.2 Klinische Testverfahren

Im Rahmen der durch SARS-CoV-2 ausgelösten Pandemie wurde ein standardisiertes Screeningverfahren entwickelt, das bereits bei der Triage der Patienten bei Ankunft in der Notfallklinik eingesetzt wird. Dieses ist fester Bestandteil im Klinikinformationssystem Soarian (Cerner Corporation) in Form eines Formulars. Jeder Patient wird bei Ankunft in der Notfallklinik mit Hilfe dieses standardisierten Abfragebogens evaluiert. Die Angaben auf diesem Bogen wurde von speziell geschulten Pflegekräften im Rahmen der Triage erhoben. In Abbildung 13 ist exemplarisch das entsprechende Formular „KR - Triage Abfrage CoViD“ dargestellt.

**Triage Abfrage CoViD-19**

**Anamnese**

**Symptome**

keine  
 Befragung nicht möglich

trockener Husten  
 produktiver Husten  
 Dyspnoe  
 Fieber (>38,0°C)  
 Geschmacksstörung  
 Kopfschmerzen  
 akute Verwirrtheit  
 Diarrhoe

**Kontakt**

ja  
 nein

Kategorie 1 (ungeschützter enger Kontakt zu best. oder Verdacht)  
 Kategorie 2 (ungeschützter lockerer Kontakt zu best. oder Verdacht)  
 Kategorie 3 (med. Personal, geschützter Kontakt zu bestätigtem Patienten)

**Aufenthalt Risikogebiet (innerhalb der letzten 14 Tage)**

ja  
 nein

[\(internationale Risikogebiete/RKI\)](#)

**CoViD-Symptomabfrage**

negativ  
 positiv

**Externer CoViD-Abstrich**

Externer Abstrich am  Datum des Abstrichs  Ergebnis

folgt  
 negativ  
 positiv

Abbildung 13: Screenshot aus dem Formular „KR – Triage Abfrage CoViD-19“ (Quelle: Soarian Clinicals, Klinikinformationssystem der Fa. Cerner, Version 4.3.200, Klinikum Ingolstadt)

Die jeweiligen Radiobuttons sind nicht beliebig markierbar, sondern stehen in einer kausalen Beziehung. Bei Eingabe in die linke Spalte löst die Angabe COVID-typischer Symptome wie Husten, Dyspnoe, Fieber oder Geschmacksstörung (35) eine primäre Kennzeichnung als „CoViD-Symptomabfrage positiv“ aus. Die übrigen Symptome „Kopfschmerzen“, „akute Verwirrtheit“, „Diarrhoe“ bzw. „Befragung nicht möglich“ beruhen aus Erfahrungen, die mit den ersten Fällen von CoViD-19 im Klinikum Ingolstadt gemacht wurden. Retrospektiv handelte es sich dabei jedoch um Einzelfälle bzw. sekundäre Hinweise auf eine Infektion, die in der statistischen Auswertung in Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht mit herangezogen wurden.

Die Differenzierung nach der Kategorie der Kontaktpersonen sowie dem Aufenthalt in einem Risikogebiet hätte entsprechend auch zu einer Markierung als „CoViD-Symptomabfrage positiv“ bzw. „CoViD-Symptomabfrage negativ“ geführt. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass dieses Merkmal in der täglichen Routine nicht bzw. nur sehr selten benutzt wurde. Deswegen findet es keinen Eingang in diese Arbeit.

Gemäß der Empfehlung des Robert-Koch-Instituts (35) wurden folgende klinische Parameter zur Auswertung herangezogen:

- Husten
- Subjektive Dyspnoe
- Erhöhung der Körperkerntemperatur
- Geschmacksstörung

Innerhalb des Standardprocedures bei Aufnahme sollten weiterhin folgende Parameter erhoben und für die Auswertung erfasst werden:

- Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)
- Herzfrequenz bei Aufnahme (Einheit: /min)
- Sauerstoffsättigung (Einheit: %)
- Atemfrequenz bei Aufnahme (Einheit: /min)
- Temperatur bei Aufnahme (Gemessen mit, Einheit °C)

Die klinischen Parameter wurden mit folgenden Geräten erhoben:

- SureSigns VS3 der Fa. Philipps
- Life Scope T der Fa. Nihon Kohden
- Thermoscan Pro 4000 der Fa. Braun

### 2.3.3 Radiologische Testverfahren

Schon zu Beginn der CoViD-19-Pandemie zeichnete sich ab, dass zur Detektion früher Stadien einer viralen Pneumonie wie der CoViD-19-Pneumonie die konventionelle radiologische Untersuchung des Thorax mittels Röntgenuntersuchung unzureichend war (34). Im Rahmen des Standarduntersuchungsverfahrens entschied man sich daher bei jedem Patienten, der ärztlich als Verdachtsfall für eine CoViD-19-Pneumonie festgelegt wurde bzw. bei dem eine CoViD-19-Pneumonie nicht sicher auszuschließen war, eine low dose Computertomographie des Thorax durchzuführen.

Patienten, die den klinischen Verdacht auf eine Lungenarterienembolie hatten, wurden einer kontrastmittelgestützten Untersuchung des Thorax mittels Computertomographie (Pulmonalisangiographie) unterzogen (66). Wurde in der primär durchgeführten Labordiagnostik ein pathologisch erhöhter D-Dimer-Wert festgestellt, wurde eine Computertomographie mit Kontrastmittel zum Ausschluss einer Lungenarterienembolie durchgeführt. Als Schwellenwert wurde ein Wert von 2000 µg/l festgelegt. Bei einem D-Dimer-Wert unter 2000 µg/l sollte eine Darstellung der Lungenarterien nur bei einem begründeten klinischen Verdacht auf eine Lungenembolie durchgeführt werden.

Hintergrund dieser Überlegung war das in 1.6 beschriebene gehäufte Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei einer vorliegenden Infektion mit SARS-CoV-2 (44). Durch den D-Dimer-Wert von 2000µg/l sollte eine gedankliche Hürde entstehen, die helfen sollte, sowohl die Belastung durch Kontrastmittel als auch durch Strahlung zu minimieren (67).

Sollte aufgrund von Kontraindikationen (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion) die Durchführung einer Pulmonalisangiographie der Lunge mittels CT nicht durchgeführt werden können, so war eine therapeutische Antikoagulation zu prüfen (68). Im Verlauf wurde bei diesen Patienten dann eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie der Lunge durchgeführt, um die Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie zu bestätigen bzw. zu widerlegen.

Im Rahmen der Allgemeinverfügung vom 24.03.2020 (53), die die rechtliche Grundlage der Bekämpfung der CoViD-19-Pandemie darstellt, wurde der darin geforderten Trennung sowohl des Personals als auch der eingesetzten medizinischen Geräte dahingehend Rechnung getragen, dass in den Räumlichkeiten der Notfallklinik

ein neues Computertomographie-Gerät speziell für CoViD-19-Verdachtsfälle aufgestellt wurde (Fa. Siemens, Somatom top go).

Zur Durchführung der radiologischen Diagnostik standen folgende Geräte zur Verfügung:

- Fa. Canon, Aquillion one
- Fa. Siemens, Somatom Definition AS
- Fa. Siemens, Somatom top go (ab 02.06.2020)

Für die Untersuchungen wurde das Kontrastmittel Imeron<sup>®</sup> 350 bzw. Solutrast<sup>®</sup> 370 (beide Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) verwendet.

Die Ventilations-/Perfusionsszintigraphien der Lungen werden in einer Kooperationspraxis, dem Diagnosticum Bayern Mitte auf dem Campus des Klinikum Ingolstadt durchgeführt. Die Untersuchungen werden auf folgenden Geräten durchgeführt:

- General Electric Discovery NM 630
- Fa. Siemens Medical Imaging ECAM

Als Tracer bzw. Radiopharmakon für die Perfusionsszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-MAA wird Pulmocis<sup>®</sup> (Curium Pharma Germany, Berlin) verwendet. In der Ventilationsszintigraphie kommt Technegas<sup>®</sup> (VITA Medical Limited, Großbritannien) zum Einsatz.

## **2.4 Epidemiologische Parameter**

Um den weiteren Verlauf der Patienten beurteilen zu können, werden die Probanden nach Dauer der Hospitalisation und Prognose ausgewertet und auf signifikante Unterschiede bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 untersucht.

## 2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden etablierte Standardtestverfahren genutzt, die im nachfolgenden Kapitel kurz dargestellt werden.

Alle Daten, auf die in dieser retrospektiven Analyse Bezug genommen wird, sind im Klinikinformationssystem Soarian V 4.3.2 bzw. im Langzeit-Archiv des Klinikums Ingolstadt, Pegasos V 7.4.3.1 NEXUS / MARABU GmbH (Berlin) gespeichert. Für die vergleichende Untersuchung und statistische Auswertung der erhobenen Parameter wurden alle Daten in einer Datenbank gesammelt und verwaltet (Microsoft Excel, aus Microsoft Office Professional Plus 2016). Die Auswertung erfolgte mit dem Programmpaket SPSS für Windows, Version 26.0.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden stetige Größen durch Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median angegeben. Kategoriale Daten wurden als absolute beziehungsweise relative Häufigkeit dargestellt.

Der Chi-Quadrat-Test (69) wurde herangezogen um den Einfluss kategorialer Variablen auf die definierten Endpunkte „CoViD“ bzw. „Lungenarterienembolie“ zu untersuchen.

Mit Hilfe von ROC-Kurven (70) wurde die Genauigkeit der metrischen Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für die Endpunkte untersucht. Für die einzelnen Parameter wurde in einem nächsten Schritt mit Hilfe des Youden-Index (71) das ideale Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Die differenzierte Verteilung ausgewählter Parameter hinsichtlich der oben genannten Endpunkte wurde mit Hilfe des Boxplot-Verfahrens dargestellt.

In einem letzten Schritt wurde der Einfluss bestimmter Parameter auf das Gesamtüberleben mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven (72) untersucht. Die Überlebensanalysen der Subgruppen wurden mit Hilfe des Logrank-Tests (73) verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von  $<0,05$  festgelegt.

### **3. Ergebnisse - Darstellung der eigenen Untersuchungen**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden insgesamt Datensätze von  $n = 1334$  Patient\*innen retrospektiv ausgewertet. Die Patient\*innen stellten sich im Zeitraum von 24.03.2020 bis 30.06.2020 in der Notfallklinik des Klinikum Ingolstadt vor.

#### **3.1. Methodische Ergebnisse: Deskriptive Statistik zur Beschreibung des Patientenkollektivs**

Von den  $n = 1334$  Probanden waren  $n = 767$  Männer (57,5 %) und  $n = 567$  Frauen (42,5 %). Weitere Daten zur Beschreibung des Patientenkollektivs sind in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefasst. Bei  $n = 102$  Patienten konnte eine CoViD-19-Infektion mittels PCR nachgewiesen werden. In dieser Gruppe hatten 31 % der Patient\*innen eine Körpertemperatur oberhalb von 38 °C im Vergleich zu 13 % im Gesamtkollektiv. Husten als Symptom trat in der Gruppe der CoViD-19-positiven Probanden in 29 % der Fälle auf, im Vergleich zu 13 % in der Gruppe der CoViD-19-negativen Probanden. Geruchs- und Geschmacksstörungen wurden von 5,9 % der CoViD-positiven Patienten berichtet im Vergleich zu 2 % des CoViD-negativen Kollektiv. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bzgl. des Symptoms „Dyspnoe“: 38 % der positiv auf CoViD-19 getesteten Patient\*innen klagten bei Aufnahme über Dyspnoe im Vergleich zu 23 % CoViD-19-negativen Patient\*innen.

Beim Vergleich der Mediane der initial erhobenen Untersuchungsparameter beziehungsweise laborchemischen Surrogatparameter zeigten sich geringe Abweichungen in den einzelnen Gruppen (siehe Zusammenfassung in den Tabellen 30 und 31). Hier wiesen insbesondere die D-Dimere signifikante Unterschiede auf: Der Median des Gesamtkollektivs liegt bei 1447 µg/l. Für die Gruppe der Probanden mit nachgewiesener Lungenarterienembolie, die negativ auf CoViD-19 getestet wurden ( $n = 42$  Patient\*innen) liegt er bei 4926 µg/l im Vergleich zu 20487 µg/l für Patient\*innen bei denen sowohl eine Lungenarterienembolie als auch eine CoViD-19-Erkrankung nachgewiesen werden konnte ( $n = 5$ ).

### 3.1.1 Deskriptive Statistik – gesamtes Probandenkollektiv

Tabelle 9: Erhobene Daten bei Aufnahme – gesamtes Probandenkollektiv

|                              | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 1334          | 0              | 70,1       | 74,0   | 16,2               | 18      | 100     |
| Größe (cm)                   | 809           | 525            | 169,74     | 170,00 | 9,27               | 140     | 198     |
| Gewicht (kg)                 | 808           | 526            | 78,20      | 76,00  | 19,93              | 35,0    | 220,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 1324          | 10             | 144,6      | 142,5  | 30,88              | 0       | 253     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 1324          | 10             | 83,7       | 82,0   | 18,76              | 0       | 164     |
| Herzfrequenz (/min)          | 1311          | 23             | 88         | 85     | 21                 | 0       | 222     |
| Atemfrequenz (/min)          | 1077          | 257            | 18,3       | 18,0   | 4,9                | 0       | 54      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 1300          | 34             | 95,1       | 96,0   | 4,7                | 63      | 100     |
| Temperatur (°C)              | 1226          | 108            | 36,92      | 36,80  | 1,00               | 30,5    | 40,5    |

Tabelle 10: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – gesamtes Probandenkollektiv

|                                 | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |               |                | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 1334          | 0              | 187               | 14,0 % | 1147                    | 86,0 % |
| Dyspnoe                         | 1334          | 0              | 318               | 23,8 % | 1016                    | 76,2 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 1334          | 0              | 29                | 2,2 %  | 1305                    | 97,8 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 1226          | 108            | 287               | 21,4 % | 939                     | 70,4 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 1226          | 108            | 177               | 13,3 % | 949                     | 78,6 % |

Tabelle 11: Laborparameter bei Aufnahme - gesamtes Probandenkollektiv

|                           | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 1321          | 13             | 11,25      | 9,70   | 14,27              | 0       | 448     |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 1276          | 58             | 1,82       | 1,27   | 10,608             | 0,1     | 358,6   |
| D-Dimere (µg/l)           | 1253          | 81             | 5331,1     | 1447,0 | 11887,83           | 0       | 128000  |
| LDH (U/l)                 | 1291          | 43             | 291,2      | 225,0  | 373,93             | 81      | 9702    |
| CRP (mg/l)                | 1324          | 10             | 61,63      | 18,55  | 90,81              | 0       | 500     |
| Lactat (mmol/l)           | 974           | 360            | 1,68       | 1,20   | 1,614              | 0,3     | 17,0    |
| Horovitz (< 100)          | 958           | 376            | 389,0      | 355,0  | 228,06             | 62      | 3838    |

### 3.1.2 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“

Tabelle 12: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“

|                              | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 102           | 0              | 68,8       | 72,0   | 15,9               | 24      | 92      |
| Größe (cm)                   | 61            | 41             | 171,2      | 172,0  | 9,30               | 150     | 193     |
| Gewicht (kg)                 | 61            | 41             | 79,87      | 78,00  | 21,09              | 40,0    | 183,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 102           | 0              | 143,1      | 139,0  | 27,40              | 74      | 230     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 102           | 0              | 83,7       | 80,0   | 18,63              | 40      | 144     |
| Herzfrequenz (/min)          | 101           | 1              | 87         | 86     | 20                 | 42      | 162     |
| Atemfrequenz (/min)          | 89            | 13             | 18,3       | 18,0   | 3,4                | 12      | 28      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 99            | 3              | 94,2       | 95,0   | 4,04               | 77      | 100     |
| Temperatur (°C)              | 100           | 2              | 37,33      | 37,25  | 1,03               | 35,1    | 39,9    |

Tabelle 13: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“

|                                 | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |               |                | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 102           | 0              | 30                | 29,4 % | 72                      | 70,6%  |
| Dyspnoe                         | 102           | 0              | 39                | 38,2 % | 63                      | 61,8 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 102           | 0              | 6                 | 5,9 %  | 96                      | 94,1 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 100           | 2              | 44                | 43,2 % | 56                      | 54,9 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 100           | 2              | 32                | 31,4 % | 68                      | 66,7 % |

Tabelle 14: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“

|                           | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 101           | 1              | 9,52       | 9,10   | 6,11               | 2       | 49      |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 101           | 1              | 1,55       | 1,04   | 2,916              | 0,2     | 28,9    |
| D-Dimere (µg/l)           | 97            | 5              | 4607,5     | 1388,0 | 10704,57           | 0       | 89117   |
| LDH (U/l)                 | 101           | 1              | 320,2      | 262,0  | 216,71             | 125     | 1428    |
| CRP (mg/l)                | 102           | 0              | 89,2       | 54,2   | 96,79              | 0       | 394     |
| Lactat (mmol/l)           | 86            | 16             | 1,32       | 1,10   | 0,961              | 0,5     | 8,4     |
| Horovitz (< 100)          | 84            | 18             | 352,4      | 333,0  | 113,18             | 161     | 819     |

### 3.1.3 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“

Tabelle 15: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“

|                              | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 1232          | 0              | 70,2       | 74,0   | 16,26              | 18      | 100     |
| Größe (cm)                   | 478           | 484            | 169,92     | 170,00 | 9,26               | 140     | 198     |
| Gewicht (kg)                 | 747           | 485            | 78,06      | 75,00  | 19,84              | 35,0    | 220,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 1222          | 10             | 144,7      | 143,0  | 31,16              | 0       | 253     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 1222          | 10             | 83,7       | 82,0   | 18,78              | 0       | 164     |
| Herzfrequenz (/min)          | 1210          | 22             | 88         | 85     | 21                 | 0       | 222     |
| Atemfrequenz (/min)          | 988           | 244            | 18,3       | 17,0   | 50,5               | 0       | 54      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 1201          | 31             | 96,0       | 96,0   | 4,75               | 63      | 100     |
| Temperatur (°C)              | 1126          | 106            | 36,88      | 36,80  | 0,99               | 30,5    | 40,5    |

Tabelle 16: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“

|                                 | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |               |                | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 1232          | 0              | 157               | 12,7 % | 1075                    | 87,3 % |
| Dyspnoe                         | 1232          | 0              | 279               | 22,6 % | 953                     | 77,4 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 1232          | 0              | 23                | 1,9 %  | 1209                    | 98,1 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 1232          | 106            | 243               | 19,8 % | 883                     | 71,7 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 1232          | 106            | 145               | 11,8 % | 981                     | 79,6 % |

Tabelle 17: Laborparameter bei Aufnahme - Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“

|                           | N<br>(gültig) | N<br>(fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|---------------|----------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 1220          | 12             | 11,40      | 9,80   | 14,74              | 0       | 448     |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 1175          | 57             | 1,84       | 1,27   | 11,022             | 0,1     | 358,6   |
| D-Dimere (µg/l)           | 1156          | 76             | 5391,8     | 1460,5 | 11984,04           | 0       | 128000  |
| LDH (U/l)                 | 1190          | 42             | 288,7      | 223,0  | 384,28             | 81      | 9702    |
| CRP (mg/l)                | 1222          | 10             | 59,3       | 16,5   | 89,95              | 0       | 500     |
| Lactat (mmol/l)           | 888           | 344            | 1,71       | 1,20   | 1,659              | 0,3     | 17,0    |
| Horovitz (< 100)          | 874           | 358            | 392,5      | 356,5  | 235,91             | 62      | 3838    |

### 3.1.4 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

Tabelle 18: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                              | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 5          | 0           | 66,2       | 68,0   | 18,61              | 43      | 86      |
| Größe (cm)                   | 4          | 1           | 174,8      | 175,5  | 5,00               | 168     | 180     |
| Gewicht (kg)                 | 4          | 1           | 80,75      | 80,00  | 17,19              | 63,0    | 100,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 5          | 0           | 145,2      | 136,0  | 15,42              | 133     | 167     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 5          | 0           | 84,6       | 85,0   | 4,16               | 80      | 91      |
| Herzfrequenz (/min)          | 5          | 0           | 93         | 93     | 6                  | 85      | 102     |
| Atemfrequenz (/min)          | 4          | 1           | 17,5       | 17,5   | 1,73               | 16      | 19      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 4          | 1           | 94,0       | 94,0   | 1,83               | 92      | 96      |
| Temperatur (°C)              | 5          | 0           | 36,74      | 36,90  | 0,38               | 36,1    | 37,0    |

Tabelle 19: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                                 | N (gültig) | N (fehlend) | Symptom vorhanden |      | Symptom nicht vorhanden |       |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------------|------|-------------------------|-------|
|                                 |            |             | Abs.              | Rel. | Abs.                    | Rel.  |
| Husten                          | 5          | 0           | 1                 | 20 % | 4                       | 80 %  |
| Dyspnoe                         | 5          | 0           | 3                 | 60 % | 2                       | 40 %  |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 5          | 0           | 0                 | 0    | 5                       | 100 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 5          | 0           | 0                 | 0    | 5                       | 100 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 5          | 0           | 0                 | 0    | 5                       | 100 % |

Tabelle 20: Laborparameter bei Aufnahme - Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                           | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median  | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|------------|-------------|------------|---------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 5          | 0           | 9,40       | 9,70    | 2,33               | 6       | 12      |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 5          | 0           | 1,20       | 1,04    | 0,547              | 0,7     | 2,1     |
| D-Dimere (µg/l)           | 5          | 0           | 18664,6    | 20487,0 | 9948,99            | 3652    | 31334   |
| LDH (U/l)                 | 5          | 0           | 462,4      | 264,0   | 400,67             | 169     | 1153    |
| CRP (mg/l)                | 5          | 0           | 130,54     | 124,70  | 97,75              | 32      | 271     |
| Lactat (mmol/l)           | 4          | 1           | 1,30       | 1,25    | 0,141              | 1,2     | 1,5     |
| Horovitz (< 100)          | 4          | 1           | 362,5      | 397,0   | 86,43              | 236     | 420     |

### 3.1.5 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

Tabelle 21: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                              | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 97         | 0           | 68,9       | 72,0   | 15,58              | 24      | 92      |
| Größe (cm)                   | 57         | 40          | 170,9      | 172,0  | 9,51               | 150     | 193     |
| Gewicht (kg)                 | 57         | 40          | 79,81      | 78,80  | 21,47              | 40,0    | 183,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 97         | 0           | 143,0      | 139,0  | 27,92              | 74      | 230     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 97         | 0           | 83,6       | 80,0   | 19,09              | 40      | 144     |
| Herzfrequenz (/min)          | 96         | 1           | 87         | 86     | 21                 | 42      | 162     |
| Atemfrequenz (/min)          | 85         | 12          | 18,3       | 18,0   | 3,41               | 12      | 28      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 95         | 2           | 94,2       | 95,0   | 4,12               | 77      | 100     |
| Temperatur (°C)              | 95         | 2           | 37,37      | 37,30  | 1,04               | 35,1    | 39,9    |

Tabelle 22: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                                 | N (gültig) | N (fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |            |             | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 97         | 0           | 29                | 29,9 % | 68                      | 70,1 % |
| Dyspnoe                         | 97         | 0           | 37                | 38,1 % | 60                      | 61,9 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 97         | 0           | 6                 | 6,2 %  | 91                      | 93,8 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 95         | 2           | 44                | 45,4 % | 51                      | 52,6 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 95         | 2           | 32                | 33,0 % | 63                      | 64,9 % |

Tabelle 23: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                           | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 96         | 1           | 9,52       | 8,95   | 6,25               | 2       | 49      |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 96         | 1           | 1,56       | 1,05   | 2,974              | 0,2     | 28,9    |
| D-Dimere (µg/l)           | 92         | 5           | 3843,6     | 1299,0 | 10251,13           | 0       | 89117   |
| LDH (U/l)                 | 96         | 1           | 312,8      | 259,0  | 203,85             | 125     | 1428    |
| CRP (mg/l)                | 97         | 0           | 87,06      | 51,80  | 96,77              | 0       | 394     |
| Lactat (mmol/l)           | 82         | 15          | 1,32       | 1,00   | 0,984              | 0,5     | 8,4     |
| Horowitz (< 100)          | 80         | 17          | 351,9      | 330,5  | 114,76             | 161     | 819     |

### 3.1.6 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

Tabelle 24. Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                              | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 42         | 0           | 66,5       | 69,0   | 18,90              | 26      | 94      |
| Größe (cm)                   | 26         | 16          | 169,6      | 170,0  | 10,37              | 150     | 190     |
| Gewicht (kg)                 | 27         | 15          | 79,70      | 80,00  | 19,40              | 48,0    | 124,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 41         | 1           | 149,2      | 144,0  | 22,19              | 119     | 200     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 41         | 1           | 90,4       | 88,0   | 18,72              | 60      | 148     |
| Herzfrequenz (/min)          | 40         | 2           | 91         | 95     | 21                 | 24      | 141     |
| Atemfrequenz (/min)          | 29         | 13          | 18,7       | 18,0   | 4,27               | 12      | 30      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 40         | 2           | 94,8       | 96,0   | 3,80               | 85      | 99      |
| Temperatur (°C)              | 39         | 3           | 37,15      | 37,00  | 0,83               | 36,0    | 39,5    |

Tabelle 25: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                                 | N (gültig) | N (fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |            |             | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 42         | 0           | 6                 | 14,3 % | 36                      | 85,7 % |
| Dyspnoe                         | 42         | 0           | 17                | 40,5 % | 25                      | 59,5 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 42         | 0           | 1                 | 2,4 %  | 41                      | 97,6 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 39         | 3           | 11                | 26,2 % | 28                      | 66,7 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 39         | 3           | 5                 | 11,9 % | 34                      | 81,0 % |

Tabelle 26: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“

|                           | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 42         | 0           | 11,61      | 11,00  | 4,65               | 4       | 21      |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 42         | 0           | 1,49       | 1,85   | 0,941              | 0,2     | 4,4     |
| D-Dimere (µg/l)           | 41         | 1           | 15558,2    | 4926,0 | 21651,19           | 266     | 101353  |
| LDH (U/l)                 | 42         | 0           | 338,2      | 240,5  | 33,47              | 140     | 2237    |
| CRP (mg/l)                | 42         | 0           | 59,3       | 41,0   | 63,68              | 0       | 270     |
| Lactat (mmol/l)           | 36         | 6           | 1,50       | 1,30   | 0,873              | 0,4     | 4,0     |
| Horovitz (< 100)          | 35         | 7           | 373,1      | 356,0  | 103,84             | 102     | 586     |

### 3.1.6 Deskriptive Statistik – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

Tabelle 27: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                              | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|------------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Alter (Jahre)                | 1190       | 0           | 70,4       | 74,0   | 16,15              | 18      | 100     |
| Größe (cm)                   | 722        | 468         | 169,6      | 170,0  | 9,23               | 140     | 198     |
| Gewicht (kg)                 | 720        | 470         | 78,00      | 75,00  | 19,87              | 35,0    | 220,0   |
| Blutdruck systolisch (mmHg)  | 1181       | 9           | 144,6      | 143,0  | 31,420             | 0       | 253     |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 1181       | 9           | 83,4       | 82,0   | 18,75              | 0       | 164     |
| Herzfrequenz (/min)          | 1170       | 20          | 88         | 85     | 21                 | 0       | 222     |
| Atemfrequenz (/min)          | 959        | 231         | 18,3       | 17,0   | 5,07               | 0       | 54      |
| Sauerstoffsättigung (%)      | 1161       | 29          | 95,1       | 96,0   | 4,78               | 63      | 100     |
| Temperatur (°C)              | 1087       | 103         | 36,87      | 36,80  | 0,997              | 30,5    | 40,5    |

Tabelle 28: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                                 | N (gültig) | N (fehlend) | Symptom vorhanden |        | Symptom nicht vorhanden |        |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                 |            |             | Abs.              | Rel.   | Abs.                    | Rel.   |
| Husten                          | 1190       | 0           | 151               | 12,7 % | 1039                    | 87,3 % |
| Dyspnoe                         | 1190       | 0           | 262               | 22,0 % | 928                     | 78,0 % |
| Geruchs- oder Geschmacksstörung | 1190       | 0           | 22                | 1,8 %  | 1168                    | 98,2 % |
| Fieber (> 37,5°C)               | 1087       | 103         | 232               | 19,5 % | 855                     | 71,8 % |
| Fieber (> 38 °C)                | 1087       | 103         | 140               | 11,8 % | 947                     | 79,6 % |

Tabelle 29: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“

|                           | N (gültig) | N (fehlend) | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---------------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| Leukozyten (/nl)          | 1178       | 12          | 11,39      | 9,70   | 14,97              | 0       | 448     |
| Lymphozyten Absolut (/nl) | 1133       | 57          | 1,85       | 1,27   | 11,23              | 0,1     | 358,6   |
| D-Dimere (µg/l)           | 1115       | 75          | 5018,0     | 1429,0 | 11319,32           | 0       | 128000  |
| LDH (U/l)                 | 1148       | 42          | 286,9      | 221,5  | 386,02             | 81      | 9702    |
| CRP (mg/l)                | 1180       | 10          | 59,33      | 16,05  | 90,765             | 0       | 500     |
| Lactat (mmol/l)           | 852        | 338         | 1,72       | 1,20   | 1,684              | 0,3     | 17,0    |
| Horovitz (< 100)          | 839        | 351         | 393,3      | 357,0  | 239,85             | 62      | 3838    |

### 3.1.7 Zusammenfassung: Vergleich der Mediane der Parameter

Tabelle 30: Vergleich der Mediane der Parameter nach Gruppenzugehörigkeit

| Parameter                           | Gesamt              | C -                   | C +                 | C -<br>LAE -          | C +<br>LAE -       | C -<br>LAE +       | C +<br>LAE +      |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| <b>N (rel.)</b>                     | <b>1334 (100 %)</b> | <b>1232 (92,35 %)</b> | <b>102 (7,65 %)</b> | <b>1190 (89,21 %)</b> | <b>97 (7,35 %)</b> | <b>42 (3,15 %)</b> | <b>5 (0,37 %)</b> |
| <b>Alter (Jahre)</b>                | 74,0                | 74,0                  | 72,0                | 74,0                  | 72,0               | 69,0               | 68,0              |
| <b>Größe (cm)</b>                   | 170,00              | 170,00                | 172,0               | 170,0                 | 172,0              | 170,0              | 175,5             |
| <b>Gewicht (kg)</b>                 | 76,00               | 75,00                 | 78,00               | 75,00                 | 78,80              | 80,00              | 80,00             |
| <b>Blutdruck systolisch (mmHg)</b>  | 142,5               | 143,0                 | 139,0               | 143,0                 | 139,0              | 144,0              | 136,0             |
| <b>Blutdruck diastolisch (mmHg)</b> | 82,0                | 82,0                  | 80,0                | 82,0                  | 80,0               | 88,0               | 85,0              |
| <b>Herzfrequenz (/min)</b>          | 85                  | 85                    | 86                  | 85                    | 86                 | 95                 | 93                |
| <b>Atemfrequenz (/min)</b>          | 18,0                | 17,0                  | 18,0                | 17,0                  | 18,0               | 18,0               | 17,5              |
| <b>Sauerstoffsättigung (%)</b>      | 96,0                | 96,0                  | 95,0                | 96,0                  | 95,0               | 96,0               | 94,0              |
| <b>Temperatur (°C)</b>              | 36,80               | 36,80                 | 37,25               | 36,80                 | 37,30              | 37,00              | 36,90             |
| <b>Leukozyten (/nl)</b>             | 9,70                | 9,80                  | 9,10                | 9,70                  | 8,95               | 11,00              | 9,70              |
| <b>Lymphozyten Absolut (/nl)</b>    | 1,27                | 1,27                  | 1,04                | 1,27                  | 1,05               | 1,85               | 1,04              |
| <b>D-Dimere (µg/l)</b>              | 1447,0              | 1460,5                | 1388,0              | 1429,0                | 1299,0             | 4926,0             | 20487,0           |
| <b>LDH (U/l)</b>                    | 225,0               | 223,0                 | 262,0               | 221,5                 | 259,0              | 240,5              | 264,0             |
| <b>CRP (mg/l)</b>                   | 18,55               | 16,5                  | 54,2                | 16,05                 | 51,80              | 41,0               | 124,70            |
| <b>Lactat (mmol/l)</b>              | 1,20                | 1,20                  | 1,10                | 1,20                  | 1,00               | 1,30               | 1,25              |
| <b>Horovitz (&lt; 100)</b>          | 355,0               | 356,5                 | 333,0               | 357,0                 | 330,5              | 356,0              | 397,0             |

Legende:

C - PCR auf SARS-CoV-2 negativ, C + PCR auf SARS-CoV-2 positiv, LAE - kein Nachweis einer Lungenarterienembolie, LAE + Nachweis einer Lungenarterienembolie

Tabelle 31: Vergleich der Häufigkeiten bestimmter klinischer Symptome nach Gruppenzugehörigkeit

| Parameter                              | Gesamt              | C -                   | C +                 | C -<br>LAE -          | C +<br>LAE -       | C -<br>LAE +       | C +<br>LAE +      |
|--|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Häufigkeit N (rel.)</b>             | <b>1334 (100 %)</b> | <b>1232 (92,35 %)</b> | <b>102 (7,65 %)</b> | <b>1190 (89,21 %)</b> | <b>97 (7,35 %)</b> | <b>42 (3,15 %)</b> | <b>5 (0,37 %)</b> |
| <b>Husten</b>                          | 187 (14,0 %)        | 157 (12,7 %)          | 30 (29,4 %)         | 151 (12,7 %)          | 29 (29,9 %)        | 6 (14,3 %)         | 1 (20 %)          |
| <b>Dyspnoe</b>                         | 318 (23,8 %)        | 279 (22,6 %)          | 39 (38,2 %)         | 262 (22,0 %)          | 37 (38,1 %)        | 17 (40,5 %)        | 3 (60 %)          |
| <b>Geruchs- oder Geschmacksstörung</b> | 29 (2,2 %)          | 23 (1,9 %)            | 6 (5,9 %)           | 22 (1,8 %)            | 6 (6,2 %)          | 1 (2,4 %)          | 0 (0 %)           |
| <b>Fieber (&gt; 37,5°C)</b>            | 287 (21,4 %)        | 243 (19,8 %)          | 44 (43,2 %)         | 232 (19,5 %)          | 44 (45,4 %)        | 11 (26,2 %)        | 0 (0 %)           |
| <b>Fieber (&gt; 38 °C)</b>             | 177 (13,3 %)        | 145 (11,8 %)          | 32 (31,4 %)         | 140 (11,8 %)          | 32 (33,0 %)        | 5 (11,9 %)         | 0 (0 %)           |

Legende:

Die prozentualen Angaben in der Zeile **Häufigkeit N** beziehen sich auf die Gesamtzahl 1334, bei den relativen Angaben in den Spalten bezieht sich 100 % jeweils auf die absolute Zahl der Gruppe

C - PCR auf SARS-CoV-2 negativ, C + PCR auf SARS-CoV-2 positiv, LAE - kein Nachweis einer Lungenarterienembolie, LAE + Nachweis einer Lungenarterienembolie

### 3.2 Relevante Einflussfaktoren bei nachgewiesener CoViD-19-Erkrankung bzw. Nachweis einer Lungenarterienembolie

Im nächsten Schritt wurden die gemäß dem klinikinternen Standard definierten klinischen Parameter und Schwellenwerte laborchemischer Surrogatparameter bzgl. der Endpunkte „Infektion mit CoViD-19“ bzw. „Nachweis einer Lungenarterienembolie“ mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests untersucht (Tabellen 32 - 35). Zur Diskriminierung bzgl. einer Infektion mit CoViD-19 zeigten sich die klinischen Parameter „Husten“ (13 % gegenüber 29 %,  $p < 0,001$ ) bzw. „Subjektive Dyspnoe“ (23 % gegenüber 28 %,  $p < 0,001$ ) hoch signifikant. Auch der Schwellenwert von 37,5°C Körpertemperatur war hierfür von Relevanz. Dieser Wert markiert ebenfalls ein Differenzierungsmerkmal für eine Erkrankung mit CoViD-19 (20 % gegenüber 43 %,  $p < 0,001$ ).

Ein laborchemisch signifikanter Wert zur Differenzierung einer Erkrankung an CoViD-19 war die Laktatdehydrogenase. Ein Grenzwert von 400 U/l zeigte hier einen signifikanten Unterschied (10 % gegenüber 20,6 %,  $p = 0,002$ ). Auch die absolute Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut zeigte mit einem p-Wert von 0,020 einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Differenzierung einer Erkrankung mit CoViD-19.

Tabelle 32: Chi-Quadrat-Test – Signifikanz definierter Parameter bzgl. der Diagnose CoViD-19 (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe)

| N = 1334 (100 %)                           | COVID – Negativ |                 | COVID - Positiv |                | p-Wert  |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|
| <b>Geschlecht</b>                          | Gesamt          | 1232 (92,4 %)   | Gesamt          | 102 (7,6 %)    | 0,624   |
|  | Männlich        | 706 (57,3 %)    | Männlich        | 61 (59,8 %)    |         |
|  | Weiblich        | 526 (42,7 %)    | Weiblich        | 41 (40,2 %)    |         |
| <b>Husten</b>                              |                 | 157<br>(12,7 %) |                 | 30<br>(29,4 %) | < 0,001 |
| <b>Subjektive Dyspnoe</b>                  |                 | 279<br>(22,6 %) |                 | 39<br>(38,2 %) | < 0,001 |
| <b>Geruchs- oder<br/>Geschmacksstörung</b> |                 | 23<br>(1,87 %)  |                 | 6<br>(5,9 %)   | 0,008   |
| <b>Temperatur<br/>&gt; 37,5 °C</b>         |                 | 243<br>(19,7 %) |                 | 44<br>(43,1 %) | < 0,001 |
| <b>Atemfrequenz<br/>&gt; 25/min</b>        |                 | 97<br>(7,9 %)   |                 | 5<br>(4,9 %)   | 0,195   |
| <b>Lymphozyten<br/>&lt; 1 (/nl)</b>        |                 | 464<br>(37,7 %) |                 | 51<br>(50,0 %) | 0,020   |
| <b>D-Dimere<br/>&gt; 2000 µg/</b>          |                 | 458<br>(37,2 %) |                 | 35<br>(34,3 %) | 0,691   |
| <b>LDH &gt; 400<br/>(U/l)</b>              |                 | 123<br>(10,0 %) |                 | 21<br>(20,6 %) | 0,002   |

In einem weiteren Test wurde die Gruppe der Probanden mit einer nachgewiesenen Lungenarterienembolie mit der Gruppe ohne Lungenarterienembolie-Nachweis verglichen. Hier zeigte sich eine deutliche Signifikanz für das Symptom „subjektive Dyspnoe bei Aufnahme“ (23 % gegenüber 40 %,  $p < 0,001$ ) sowie für einen D-Dimer-Wert  $> 2000 \mu\text{g/l}$  (36 % gegenüber 70 %,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 33: Chi-Quadrat-Test – Signifikanz definierter Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe)

| <b>N = 1334 (100 %)</b>   | <b>KEIN Nachweis einer Lungenarterienembolie</b> |               | <b>Nachweis einer Lungenarterienembolie</b> |             | <b>p-Wert</b> |
|---|--|---------------|---|-------------|---------------|
| <b>Geschlecht</b>   | Gesamt   | 1287 (96,5 %) | Gesamt                                      | 47 (3,5 %)  | 0,759         |
|   | Männlich   | 741 (57,6 %)  | Männlich                                    | 26 (55,3 %) |               |
|   | Weiblich   | 546 (42,4 %)  | Weiblich                                    | 21 (44,7 %) |               |
| <b>Husten</b>   | 180<br>(14,0 %)                                  |               | 7<br>(14,9 %)                               |             | 0,860         |
| <b>Subjektive Dyspnoe</b>                                       | 299<br>(23,2 %)                                  |               | 19<br>(40,4)                                |             | $< 0,007$     |
| <b>Geruchs- oder Geschmacksstörung</b>                          | 28<br>(2,2 %)                                    |               | 1<br>(2,1 %)                                |             | 0,982         |
| <b>Temperatur <math>&gt; 37,5 \text{ }^\circ\text{C}</math></b> | 276<br>(21,4 %)                                  |               | 11<br>(23,4 %)                              |             | 0,651         |
| <b>Atemfrequenz <math>&gt; 25/\text{min}</math></b>             | 99<br>(7,7 %)                                    |               | 3<br>(6,4 %)                                |             | 0,940         |
| <b>Lymphozyten <math>&lt; 1 /\text{nl}</math></b>               | 497<br>(38,6 %)                                  |               | 18<br>(38,3 %)                              |             | 0,316         |
| <b>D-Dimere <math>&gt; 2000 \mu\text{g/l}</math></b>            | 460<br>(35,7 %)                                  |               | 33<br>(70,2 %)                              |             | $< 0,001$     |
| <b>LDH <math>&gt; 400 \text{ (U/l)}</math></b>                  | 135<br>(10,5 %)                                  |               | 9<br>(19,1 %)                               |             | 0,088         |

Zur Differenzierung der Diagnose einer Lungenarterienembolie innerhalb der Gruppe der CoViD-positiven bzw. CoViD-negativen Probanden wurden die Gruppen erneut aufgeteilt und die oben bereits verwendeten Parameter mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test - Signifikanz der Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie differenziert nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-19: CoViD-Positiv (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe)

| CoViD-positiv<br>N = 102 (100 %)           | KEIN Nachweis einer<br>Lungenarterienembolie |                | Nachweis einer<br>Lungenarterienembolie |                | p-Wert |
|--|--|----------------|---|----------------|--------|
|  | Gesamt                                       |                | Gesamt                                  |                |        |
| <b>Geschlecht</b>                          | Gesamt                                       | 97 (95,1 %)    | Gesamt                                  | 5 (4,9 %)      | 0,993  |
|  | Männlich                                     | 58 (59,8 %)    | Männlich                                | 3 (60,0 %)     |        |
|  | Weiblich                                     | 39 (40,2 %)    | Weiblich                                | 2 (40,0 %)     |        |
| <b>Husten</b>                              |  | 29<br>(29,9 %) |   | 1<br>(20,0 %)  | 0,636  |
| <b>Subjektive Dyspnoe</b>                  |  | 37<br>(38,1%)  |   | 2<br>(40,0 %)  | 0,934  |
| <b>Geruchs- oder<br/>Geschmacksstörung</b> |  | 6<br>(6,2 %)   |   | 0<br>(0,0 %)   | 0,566  |
| <b>Temperatur<br/>&gt; 37,5 °C</b>         |  | 44<br>(45,4 %) |   | 0<br>(0,0 %)   | 0,229  |
| <b>Atemfrequenz<br/>&gt; 25/min</b>        |  | 5<br>(5,2 %)   |   | 0<br>(0,0 %)   | 0,618  |
| <b>Lymphozyten<br/>&lt; 1 (/nl)</b>        |  | 48<br>(49,5 %) |   | 3<br>(60,0 %)  | 0,885  |
| <b>D-Dimere<br/>&gt; 2000 µg/</b>          |  | 30<br>(30,9 %) |   | 5<br>(100,0 %) | 0,007  |
| <b>LDH &gt; 400<br/>(U/l)</b>              |  | 19<br>(19,6 %) |   | 2<br>(40,0 %)  | 0,538  |

Tabelle 35: Chi-Quadrat-Test Signifikanz der Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie differenziert nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-19: CoViD-Negativ (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe)

| CoViD-Negativ<br>N = 1232 (100 %)          | KEIN Nachweis einer<br>Lungenarterienembolie |                 | Nachweis einer<br>Lungenarterienembolie |                | p-Wert  |
|--|--|-----------------|---|----------------|---------|
|  | Gesamt                                       |                 | Gesamt                                  |                |         |
| <b>Geschlecht</b>                          | Gesamt                                       | 1190 (96,6 %)   | Gesamt                                  | 42 (3,4 %)     | 0,735   |
|  | Männlich                                     | 683 (57,4 %)    | Männlich                                | 23 (54,8 %)    |         |
|  | Weiblich                                     | 507 (42,6 %)    | Weiblich                                | 19 (45,2 %)    |         |
| <b>Husten</b>                              |  | 151<br>(12,7 %) |   | 6<br>(14,3 %)  | 0,760   |
| <b>Subjektive Dyspnoe</b>                  |  | 262<br>(22,0 %) |   | 17<br>(40,4 %) | 0,005   |
| <b>Geruchs- oder<br/>Geschmacksstörung</b> |  | 22<br>(18,5 %)  |   | 1<br>(2,4 %)   | 0,802   |
| <b>Temperatur<br/>&gt; 37,5 °C</b>         |  | 232<br>(19,5 %) |   | 11<br>(26,2 %) | 0,484   |
| <b>Atemfrequenz<br/>&gt; 25/min</b>        |  | 94<br>(7,9 %)   |   | 3<br>(7,1 %)   | 0,923   |
| <b>Lymphozyten<br/>&lt; 1 (/nl)</b>        |  | 449<br>(37,7 %) |   | 15<br>(35,7 %) | 0,304   |
| <b>D-Dimere<br/>&gt; 2000 µg/</b>          |  | 430<br>(36,1 %) |   | 28<br>(66,7 %) | < 0,001 |
| <b>LDH &gt; 400<br/>(U/l)</b>              |  | 116<br>(9,7 %)  |   | 7<br>(16,7 %)  | 0,175   |

In der Gruppe der CoViD-negativen Probanden konnten n = 42 Lungenarterienembolien nachgewiesen werden. „Subjektive Dyspnoe“ (22 % gegenüber 40 %, p = 0,005) und das Merkmal „D-Dimere > 2000 µg/l“ (36,1 %

gegenüber 67 %,  $p < 0,001$ ) blieben in dieser Gruppe signifikante Parameter zur Differenzierung der Lungenarterienembolie.

In der Gruppe der CoViD-positiven Probanden konnten bei  $n = 5$  diese Signifikanzen nicht mehr dargestellt werden.

### 3.3 Methodische Ergebnisse: Kreuztabelle bzw. Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Verteilung der Gruppenzugehörigkeit „Lungenarterienembolie“ hinsichtlich des Merkmals „CoViD“

In Tabellen 37 und 38 wird die Abhängigkeit zwischen nachgewiesener Lungenarterienembolie in der Gruppe der CoViD-19-positiv getesteten Probanden dargestellt. Mit  $n = 42$  Probanden liegt die Rate der diagnostizierten Lungenarterienembolien in der Gruppe der CoViD-negativen ( $n = 1232$ ) bei 3 % im Vergleich zu  $n = 5$  bei einer Gesamtanzahl von  $n = 102$  in der Gruppe der CoViD-positiven Patient\*innen (5 %). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte hier jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,432$ ). Die detaillierten Ergebnisse sind in untenstehenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 36: Verarbeitete Fälle der Kreuztabelle Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ – Gruppenzugehörigkeit „Lungenarterienembolie“

|   | Fälle  |             |         |             |        |             |
|---|--------|-------------|---------|-------------|--------|-------------|
|   | Gültig |             | Fehlend |             | Gesamt |             |
|   | N      | Rel. Anteil | N       | Rel. Anteil | N      | Rel. Anteil |
| Gruppenzugehörigkeit CoViD vs. Gruppenzugehörigkeit Lungenarterienembolie | 1334   | 100,0 %     | 0       | 0 %         | 1334   | 100,0 %     |

Tabelle 37: Kreuztabelle Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ vs. Gruppen-zugehörigkeit „Lungenarterienembolie“

|                           |         |                                     | Gruppenzugehörigkeit<br>Lungenarterienembolie |              | Gesamt  |
|---------------------------|---------|-------------------------------------|---|--------------|---------|
|                           |         |                                     | Nicht<br>nachgewiesen                         | nachgewiesen |         |
| Gruppen-<br>zugehörigkeit | CoViD   | Anzahl                              | 1190  | 42           | 1232    |
|                           | Negativ | Rel. Anteil innerhalb<br>der Gruppe | 96,6 %  | 3,4 %        | 100,0 % |
|                           | CoViD   | Anzahl                              | 97  | 5            | 102     |
|                           | Positiv | Rel. Anteil innerhalb<br>der Gruppe | 95,1 %  | 4,9 %        | 100,0 % |
| Gesamt                    |         | Anzahl                              | 1287  | 47           | 1334    |
|                           |         | Rel. Anteil an der<br>Gesamtzahl    | 96,5 %  | 3,5 %        | 100,0 % |

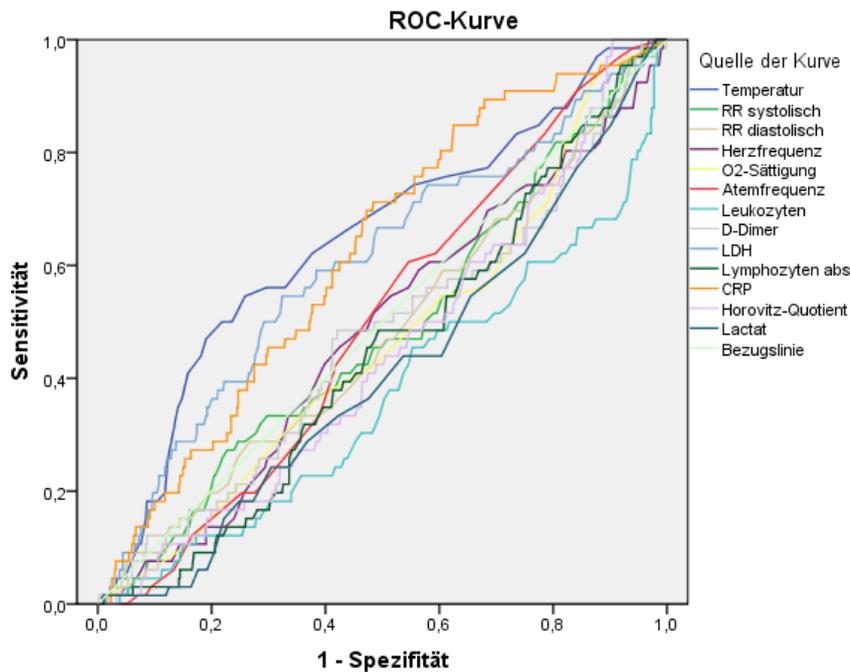
Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Kreuztabelle „CoViD“ vs. „Lungenarterienembolie“

|                               | Wert  | df | Asymptotische Signifikanz |
|-------------------------------|-------|----|---------------------------|
| Chi-Quadrat-Test nach Pearson | 0,618 | 1  | 0,432                     |
| Anzahl der gültigen Fälle     | 1334  |    |                           |

### 3.4 Methodische Ergebnisse: Sensitivität und Spezifität für die Diskriminierung zwischen CoViD-Infektion und Lungenarterienembolie

Sog. „receiver operating characteristics“-Kurve (ROC-Kurve) wurden eingesetzt, um aussagekräftige Werte zur Diskriminierung zwischen CoViD-positivem bzw. CoViD-negativem sowie dem Nachweis einer Lungenarterienembolie zu ermitteln (Abb. 14 und 15).

Unter Anwendung des sog. Youden-Index (71) wird für die Endpunkte ein optimales Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens ermittelt. Die Ergebnisse sind in den untenstehenden Tabellen 39 – 42 bzw. 43 und 44 dargestellt.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 14: Differenzierung mittels ROC-Kurve bzgl. der Endpunkte Erkrankung an CoViD ja/nein

Tabelle 39: Fläche unter der Kurve für die Variablen der Testergebnisse bzgl. der Gruppenzugehörigkeit „CoVID“

| Testergebnis              | Fläche | Standardfehler | Asymptotische Signifikanz | Asymptomatisches 95 % Konfidenzintervall |            |
|---------------------------|--------|----------------|---------------------------|--|------------|
|                           |        |                |                           | Untergrenze                              | Obergrenze |
| Temperatur                | 0,646  | 0,037          | <0,001                    | 0,573                                    | 0,719      |
| Blutdruck systolisch      | 0,482  | 0,038          | 0,634                     | 0,408                                    | 0,556      |
| Blutdruck diastolisch     | 0,476  | 0,038          | 0,530                     | 0,401                                    | 0,551      |
| Herzfrequenz              | 0,481  | 0,037          | 0,610                     | 0,408                                    | 0,554      |
| O <sub>2</sub> -Sättigung | 0,464  | 0,037          | 0,331                     | 0,392                                    | 0,535      |
| Atemfrequenz              | 0,501  | 0,033          | 0,977                     | 0,436                                    | 0,566      |
| Leukozyten                | 0,369  | 0,038          | 0,001                     | 0,295                                    | 0,444      |
| D-Dimer                   | 0,471  | 0,039          | 0,439                     | 0,395                                    | 0,547      |
| LDH                       | 0,603  | 0,039          | 0,006                     | 0,527                                    | 0,679      |
| Lymphozyten absolut       | 0,445  | 0,035          | 0,146                     | 0,377                                    | 0,513      |
| CRP                       | 0,621  | 0,034          | 0,001                     | 0,555                                    | 0,687      |
| Horovitz-Quotient         | 0,446  | 0,035          | 0,154                     | 0,377                                    | 0,516      |
| Lactat                    | 0,415  | 0,036          | 0,023                     | 0,344                                    | 0,485      |

Unter Anwendung des Youden-Index für jeden Parameter zur Differenzierung des besten Verhältnisses zwischen Sensitivität und Spezifität ergeben sich folgende Grenzwerte zur Differenzierung zwischen CoViD-positiv bzw. CoViD-negativ:

Tabelle 40: Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index zur Differenzierung zwischen CoViD-Positiv und CoViD-Negativ

| Parameter                 | Wert          | Sensitivität | Spezifität | Youden-Index |
|---------------------------|---------------|--------------|------------|--------------|
| Temperatur                | > 37,25 °C    | 54,5 %       | 74,1 %     | 0,287        |
| RR systolisch             | > 164,50 mmHg | 27,3 %       | 76,3 %     | 0,046        |
| RR diastolisch            | < 87,50mmHg   | 34,8 %       | 59,0 %     | -0,060       |
| Herzfrequenz              | < 102,5 /min  | 15,2 %       | 76,1 %     | -0,088       |
| O <sub>2</sub> -Sättigung | < 93,5 %      | 56,1 %       | 32,2 %     | -0,121       |
| Atemfrequenz              | < 20,5 /min   | 19,7 %       | 72,4 %     | -0,079       |
| Leukozyten                | < 5,65 /nl    | 68,2 %       | 9,0 %      | -0,228       |
| D-Dimere                  | < 816 µg/l    | 66,7 %       | 21,8 %     | -0,115       |
| LDH                       | > 261,50 U/l  | 54,5 %       | 67,6 %     | 0,222        |
| Lymphozyten absolut       | < 1,655 /nl   | 16,7 %       | 69,9 %     | -0,134       |
| CRP                       | > 24,85 mg/dl | 71,2 %       | 51,6 %     | 0,228        |
| Horovitz-Quotient         | 422,50        | 18,2 %       | 69,6 %     | -0,125       |
| Lactat                    | 2,45 mmol/l   | 3 %          | 83,5 %     | -0,133       |

Beispielhaft wurde für den Endpunkt CoViD-positiv mittels Youden-Index eine definierte Sensitivität des Grenzwerts von > 85 % definiert und die sich daraus ergebenden Werte in nachstehende Tabelle eingetragen:

Tabelle 41: Beispielhafte Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index, bei einer Vorgegebenen Sensitivität > 85 %

| Parameter                 | Wert         | Sensitivität | Spezifität | Youden-Index |
|---------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| Temperatur                | 36,15 °C     | 87,9 %       | 19,9 %     | 0,078        |
| RR systolisch             | 107,50 mmHg  | 86,4 %       | 9,0 %      | -0,001       |
| RR diastolisch            | 60,50mmHg    | 86,4 %       | 11,8 %     | -0,018       |
| Herzfrequenz              | 66,50 /min   | 86,4 %       | 10,7 %     | -0,029       |
| O <sub>2</sub> -Sättigung | 89,5 %       | 92,4 %       | 13,0 %     | 0,055        |
| Atemfrequenz              | 14,5 /min    | 90,9 %       | 15,8 %     | 0,068        |
| Leukozyten                | 3,95 /nl     | 86,4 %       | 2,8 %      | -0,108       |
| D-Dimere                  | 530,50       | 86,4 %       | 11,3 %     | -0,024       |
| LDH                       | 177,50 U/l   | 86,4 %       | 18,0 %     | 0,043        |
| Lymphozyten absolut       | 0,505 /nl    | 86,4 %       | 14,1 %     | 0,004        |
| CRP                       | 8,95 mg/dl   | 86,4 %       | 23,3 %     | 0,196        |
| Horovitz-Quotient         | 247,50       | 86,4 %       | 13,1 %     | 0,004        |
| Lactat                    | 0,550 mmol/l | 93,9 %       | 5,5 %      | 0,004        |

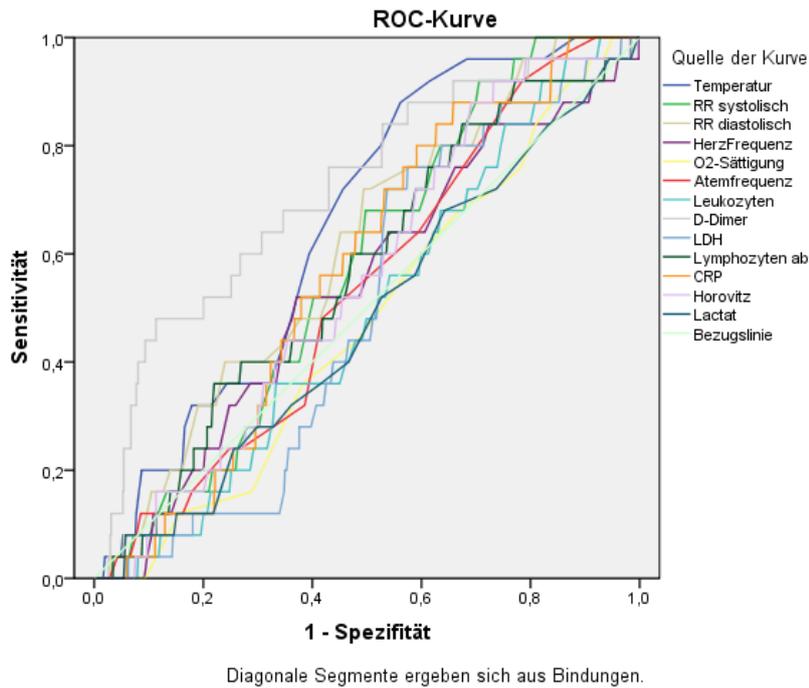


Abbildung 15: Differenzierung mittels ROC-Kurve bzgl. des Endpunkts Diagnose einer Lungenarterienembolie ja/nein

Tabelle 42: Fläche unter der Kurve für die Variablen der Testergebnisse bzgl. der Gruppenzugehörigkeit „Lungenembolie nachgewiesen“

| Testergebnis              | Fläche | Standardfehler | Asymptotische Signifikanz | Asymptomatisches 95 % Konfidenzintervall |            |
|---------------------------|--------|----------------|---------------------------|--|------------|
|                           |        |                |                           | Untergrenze                              | Obergrenze |
| Temperatur                | 0,655  | 0,044          | 0,009                     | 0,569                                    | 0,740      |
| Blutdruck systolisch      | 0,575  | 0,046          | 0,203                     | 0,486                                    | 0,664      |
| Blutdruck diastolisch     | 0,608  | 0,051          | 0,068                     | 0,508                                    | 0,707      |
| Herzfrequenz              | 0,539  | 0,057          | 0,513                     | 0,427                                    | 0,650      |
| O <sub>2</sub> -Sättigung | 0,474  | 0,052          | 0,655                     | 0,372                                    | 0,575      |
| Atemfrequenz              | 0,536  | 0,050          | 0,867                     | 0,392                                    | 0,588      |
| Leukozyten                | 0,490  | 0,050          | 0,867                     | 0,392                                    | 0,588      |
| D-Dimer                   | 0,719  | 0,053          | < 0,001                   | 0,614                                    | 0,824      |
| LDH                       | 0,496  | 0,046          | 0,951                     | 0,407                                    | 0,586      |
| Lymphozyten absolut       | 0,567  | 0,054          | 0,256                     | 0,461                                    | 0,673      |
| CRP                       | 0,572  | 0,046          | 0,225                     | 0,481                                    | 0,662      |
| Horovitz-Quotient         | 0,552  | 0,049          | 0,374                     | 0,455                                    | 0,649      |
| Lactat                    | 0,478  | 0,056          | 0,703                     | 0,368                                    | 0,587      |

Auch für den Endpunkt „Nachweis einer Lungenarterienembolie“ wurden unter zu Hilfeahme des Youden-Index Schwellenwerte mit dem optimalen Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität ermittelt und in untenstehender Tabelle dargestellt:

Tabelle 43: Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index zur Differenzierung hinsichtlich der Diagnose einer Lungenarterienembolie

| Parameter                 | Wert          | Sensitivität | Spezifität | Youden-Index |
|---------------------------|---------------|--------------|------------|--------------|
| Temperatur                | 36,65 °C      | 88,0 %       | 43,8 %     | 0,318        |
| RR systolisch             | 128,50 mmHg   | 92,0 %       | 29,4 %     | 0,214        |
| RR diastolisch            | 81,50 mmHg    | 72,0 %       | 50,6 %     | 0,226        |
| Herzfrequenz              | 92,50 /min    | 52,0 %       | 62,9 %     | 0,149        |
| O <sub>2</sub> -Sättigung | < 97,50 %     | 16,0 %       | 71,1 %     | -0,129       |
| Atemfrequenz              | 15,5 /min     | 92,0 %       | 21,5 %     | 0,135        |
| Leukozyten                | < 14,65 /nl   | 8,0 %        | 80,5 %     | -0,115       |
| D-Dimere                  | 7470,50 µg/l  | 48,0 %       | 88,7 %     | 0,367        |
| LDH                       | 216,50 U/l    | 76,0 %       | 42,5 %     | 0,185        |
| Lymphozyten absolut       | 0,835 /nl     | 84,0 %       | 32,5 %     | 0,165        |
| CRP                       | 11,45 mg/dl   | 84,0 %       | 37,3 %     | 0,213        |
| Horovitz-Quotient         | 296,0         | 92,0 %       | 22,8 %     | 0,188        |
| Lactat                    | < 2,15 mmol/l | 12,0 %       | 80,5 %     | -0,075       |

### 3.5 Darstellung diskriminierender Surrogatparameter der vier Untergruppen

In der Literatur werden drei laborchemische Parameter zur Differenzierung eines Verdachtsfalls einer CoViD-19-Erkrankung herangezogen: Die absolute Zahl der Lymphozyten, die Lactatdehydrogenase sowie die D-Dimere. Deshalb wurden diese Parameter noch einmal differenziert betrachtet.

#### 3.5.1 Differenzierte Analyse des Parameters „D-Dimere“

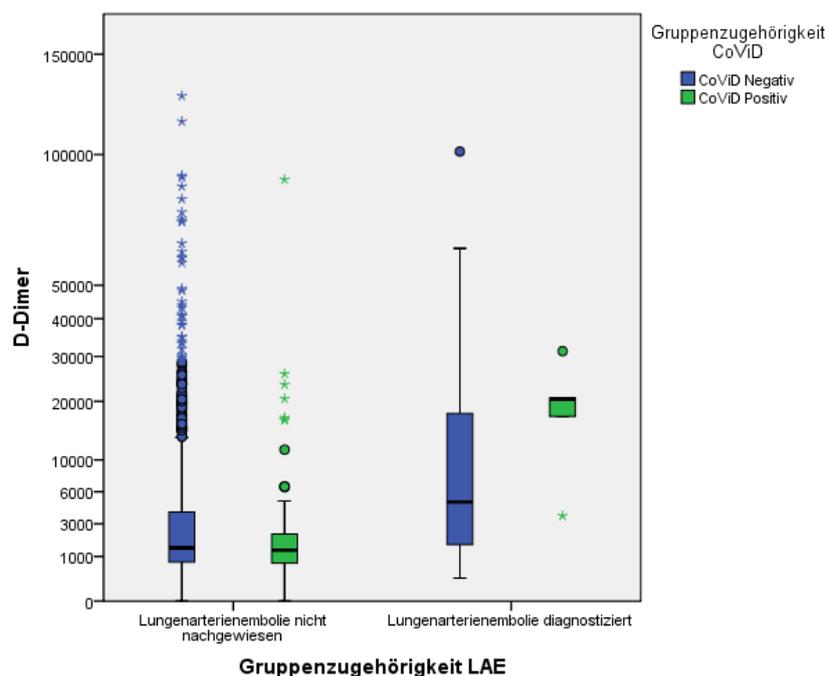


Abbildung 16: Differenzierte Betrachtung der D-Dimere mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, CoViD-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos

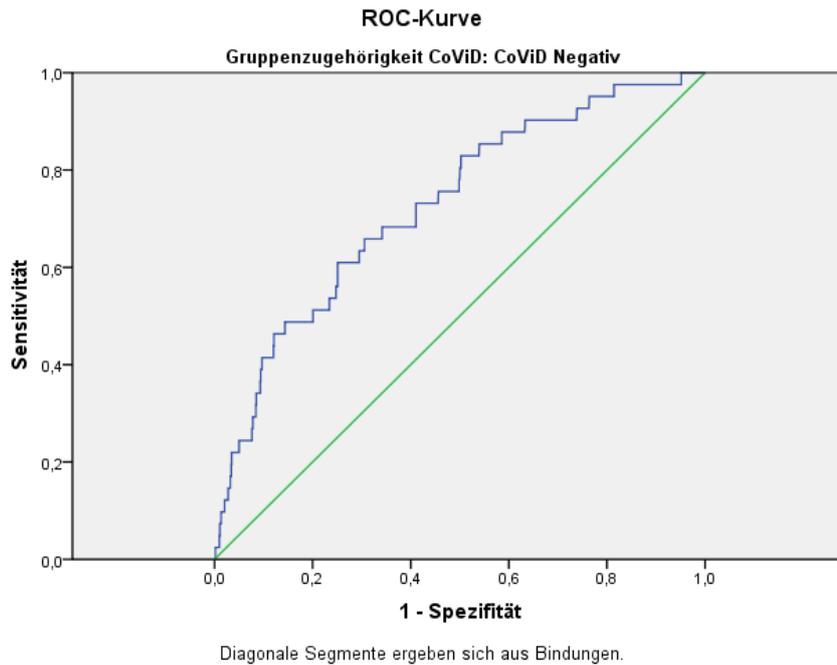


Abbildung 17: ROC-Kurve des Parameters „D-Dimere“ der Gruppe „CoViD-Negativ“ bzgl. der Diagnose „Lungenarterienembolie“

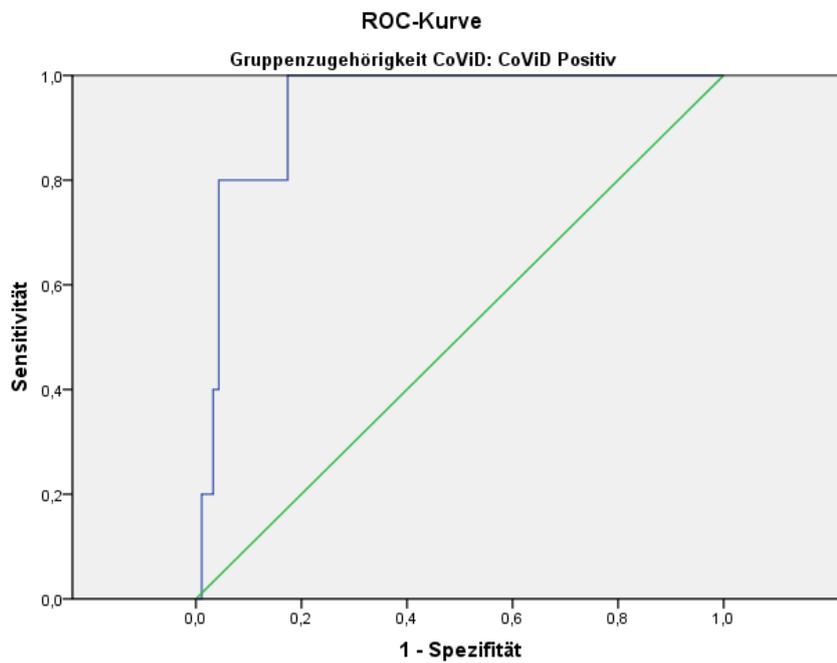


Abbildung 18: ROC-Kurve des Parameters „D-Dimere“ der Gruppe „CoViD-Positiv“ bzgl. der Diagnose „Lungenarterienembolie“

Tabelle 44: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „D-Dimer“

| Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Fläche | Standard-<br>fehler | Asymptotische<br>Signifikanz | Asymptomatisches 95 %<br>Konfidenzintervall |            |
|-------------------------------|--------|---------------------|------------------------------|---|------------|
|                               |        |                     |                              | Untergrenze                                 | Obergrenze |
| CoViD Negativ                 | 0,728  | 0,041               | < 0,001                      | 0,648                                       | 0,807      |
| CoViD Positiv                 | 0,939  | 0,032               | 0,001                        | 0,873                                       | 1,000      |

Vergleicht man die D-Dimer-Werte beider Gruppen (CoViD-positiv vs. CoViD-negativ) zu ihrer Aussagekraft hinsichtlich des Nachweises einer Lungenarterienembolie fand sich ein Unterschied. Ein mit Hilfe des Youden-Index ermittelter Cut-Off der D-Dimere bzgl. des Ereignisses Lungenarterienembolie in der Gruppe CoViD-negativ konnte für 1094 µg/l mit einer Sensitivität von 90,2 % und einer Spezifität von 36,7 % ermittelt werden. Das ideale Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität lag bei 3693,50 µg/l (Sensitivität 61 %, Spezifität 74,9 %). Der ermittelte Grenzwert in der Gruppe CoViD-positiv liegt bei 3572 µg/l mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 82,6 %. Das gemäß dem Youden-Index ideale Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität liegt für diese Gruppe bei einem D-Dimer-Wert von 16691 µg/l (Sensitivität 80,6 %, Spezifität 95,6 %).

### 3.5.2 Differenzierte Analyse des Parameters „Lactatdehydrogenase (LDH)“

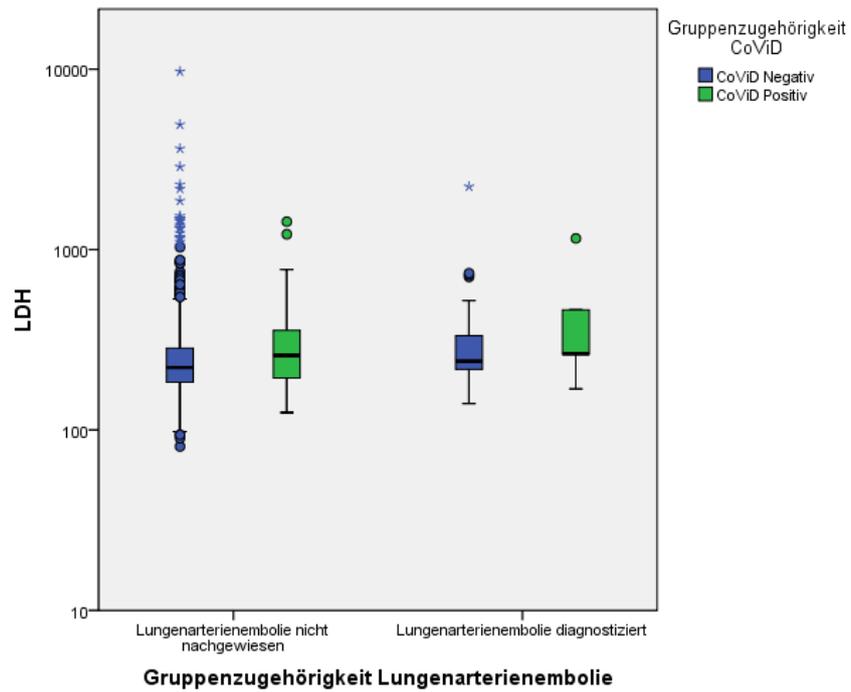


Abbildung 19: Differenzierte Betrachtung der LDH mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, COVID-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos

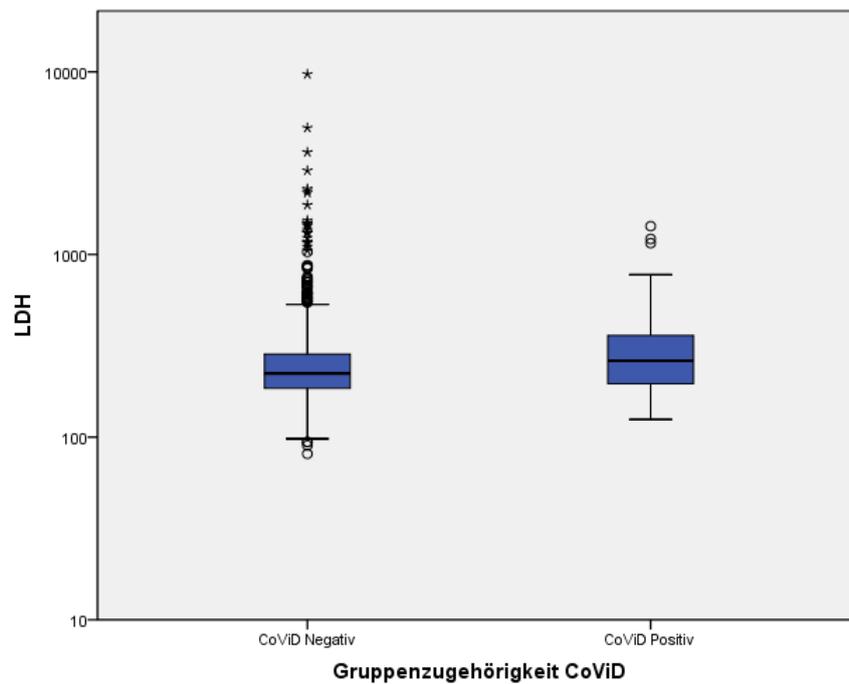
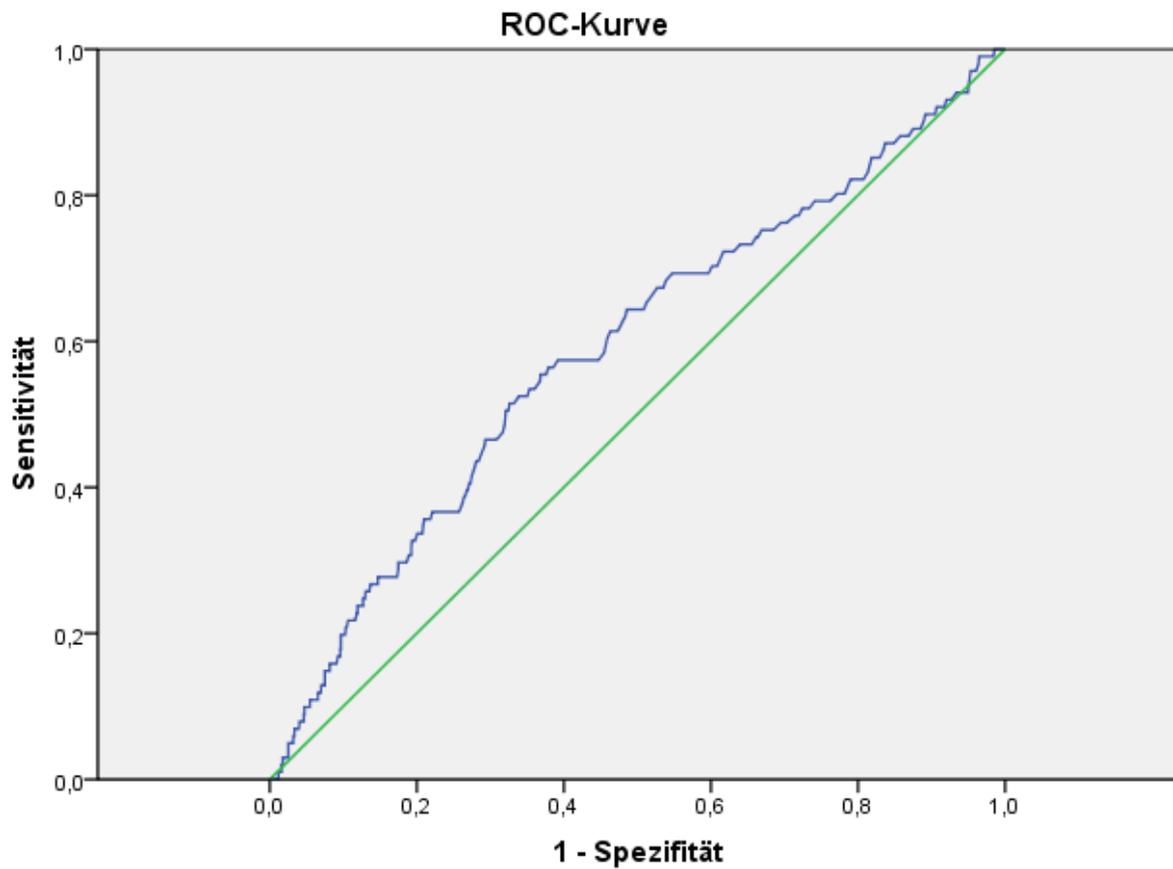


Abbildung 20: Differenzierte Betrachtung der LDH mittels Boxplot

Der Parameter LDH bietet sowohl in der Range zwischen Minimum und Maximum als auch im Vergleich der Mediane zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 21: ROC-Kurve des Parameters „LDH“ zur Differenzierung des Endpunkts CoViD-Positiv

Tabelle 45: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „LDH“

| Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Fläche | Standard-<br>fehler | Asymptotische<br>Signifikanz | Asymptomatisches 95 %<br>Konfidenzintervall |            |
|-------------------------------|--------|---------------------|------------------------------|---|------------|
|                               |        |                     |                              | Untergrenze                                 | Obergrenze |
| CoViD Positiv                 | 0,590  | 0,031               | 0,003                        | 0,529                                       | 0,651      |

### 3.5.3 Differenzierte Analyse des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“

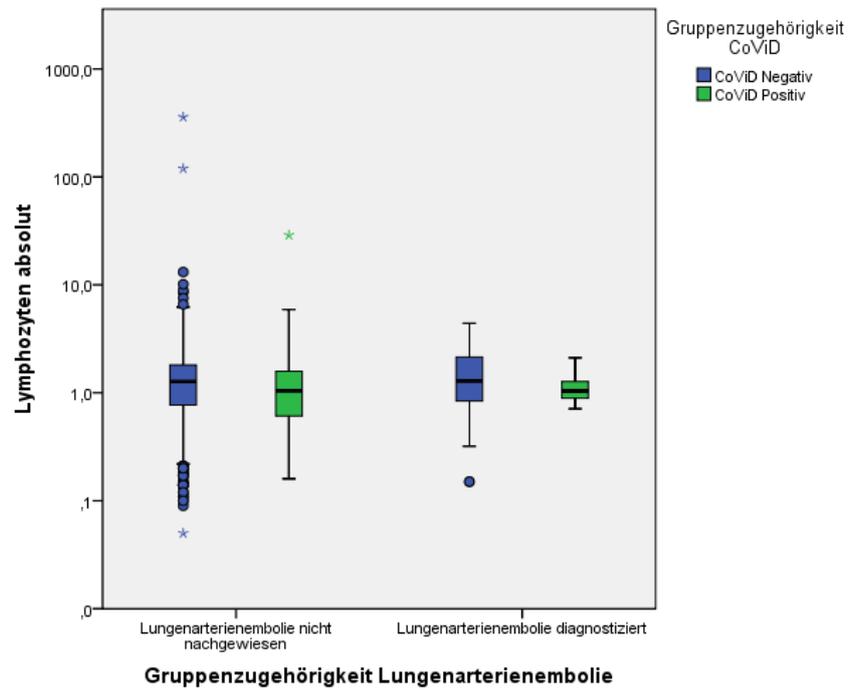


Abbildung 22: Differenzierte Betrachtung des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, COVID-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos

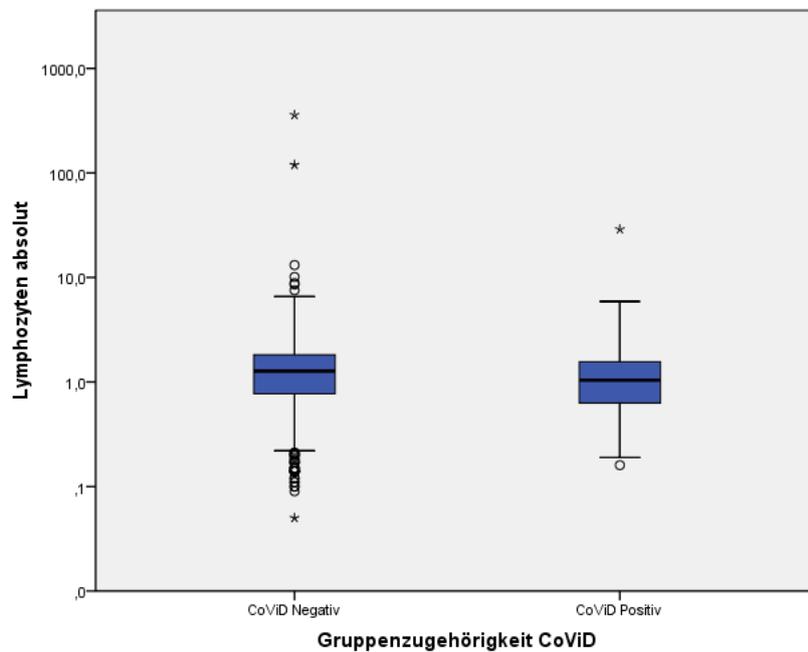
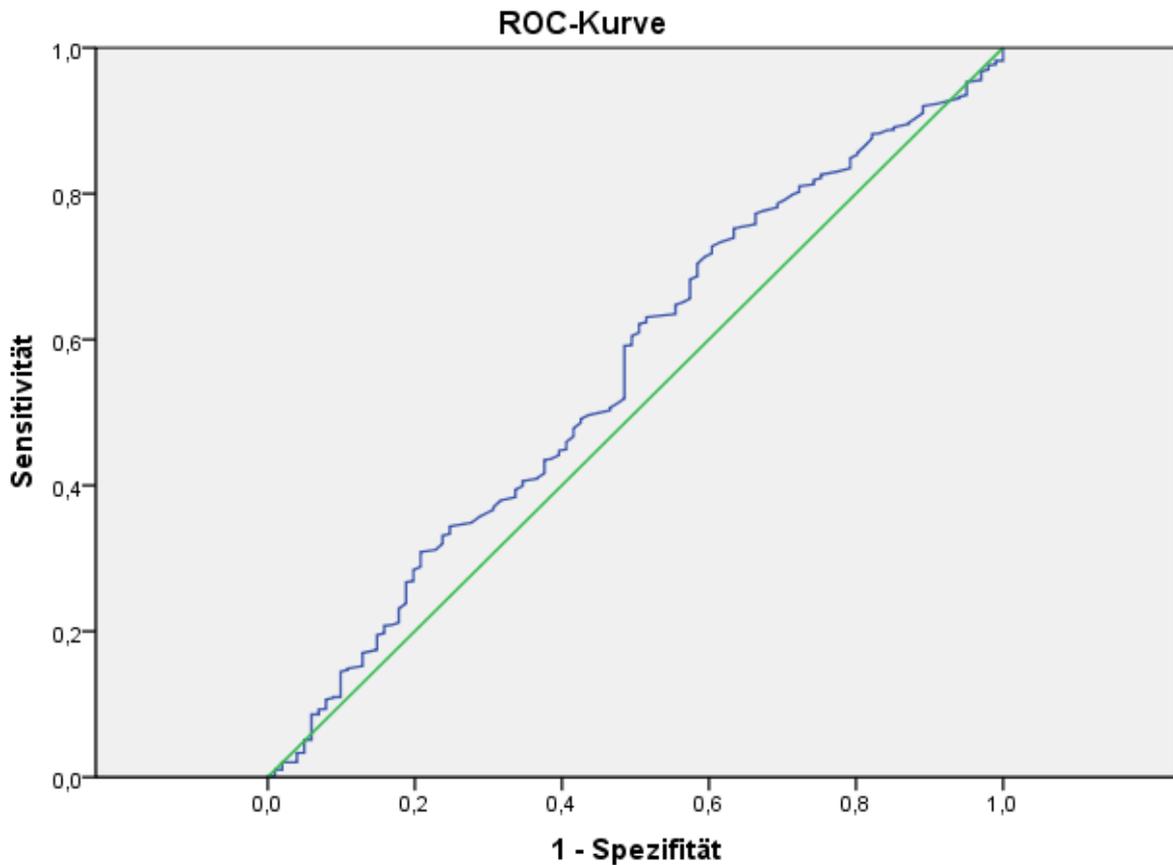


Abbildung 23: Differenzierte Betrachtung der Lymphozytenzahl absolut mittels Boxplot



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 24: ROC-Kurve des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ zur Differenzierung des Endpunkts CoViD-Positiv

Tabelle 46: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „Lymphozyten absolut“

| Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Fläche | Standard-<br>fehler | Asymptotische<br>Signifikanz | Asymptomatisches 95 %<br>Konfidenzintervall |            |
|-------------------------------|--------|---------------------|------------------------------|---|------------|
|                               |        |                     |                              | Untergrenze                                 | Obergrenze |
| CoViD Positiv                 | 0,555  | 0,030               | 0,064                        | 0,496                                       | 0,615      |

Während in der deskriptiven Statistik bzw. in den Chi-Quadrat-Tests eine Lymphozytenzahl kleiner 1,0 signifikant für die Diagnose CoViD-positiv ist, lässt sich dies anhand ihrer Verteilung mit Hilfe der Boxplots nicht mehr feststellen. Beide Parameter zeigen sich in der ROC-Analyse signifikant für den Endpunkt „CoViD-Positiv“, bei einer Area under the curve (AUC) von 0,590 (LDH) bzw. 0,555 (Lymphozyten absolut) jedoch mit geringer Sensitivität und Spezifität.

### 3.6 Klinische Ergebnisse: Einfluss der laborchemischen Surrogatparameter auf das Gesamtüberleben

Um die Aussagekraft und klinische Relevanz der im vorherigen Schritt gewählten laborchemischen Parameter abschätzen zu können, wurden mit Logrank-Tests das Gesamtüberleben der verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen.

#### 3.6.1 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Infektion mit SARS-CoV-2 auf das Gesamtüberleben

Tabelle 47: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des kumulativen Überlebens (CoViD-Positiv/Negativ)

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|                            |            |                        | N        | Prozent |
| CoViD Negativ              | 1232       | 124                    | 1108     | 89,9 %  |
| CoViD Positiv              | 102        | 18                     | 84       | 82,4 %  |
| Gesamt                     | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 48: Mittelwerte für die Überlebenszeit beim Vergleich des kumulativen Überlebens (CoViD-Positiv/Negativ)

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | Schätzer | Standardfehler | 95 % - Konfidenzintervall |            |
|----------------------------|----------|----------------|---------------------------|------------|
|                            |          |                | Untergrenze               | Obergrenze |
| CoViD Negativ              | 85,871   | 5,027          | 76,018                    | 95,723     |
| CoViD Positiv              | 37,688   | 2,199          | 33,378                    | 41,997     |
| Gesamt                     | 85,056   | 4,751          | 75,745                    | 94,367     |

Tabelle 49: Gesamtvergleich

|                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|-----------------------|-------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,426       | 1  | 0,232 |

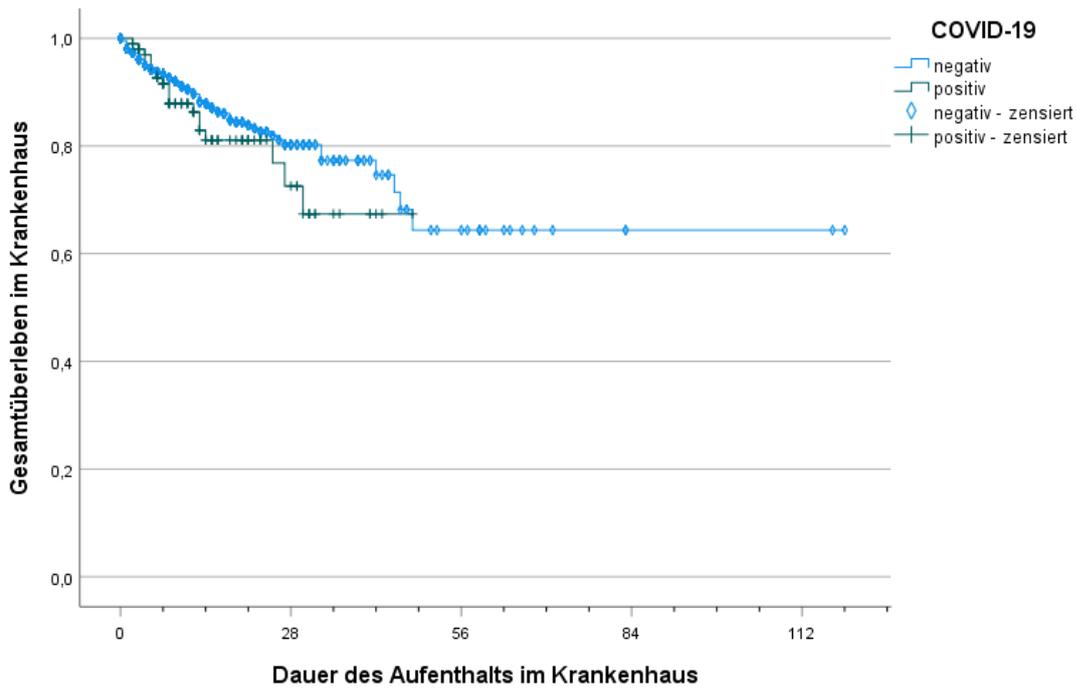


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens (CoViD-Positiv/Negativ)

Beim Gesamtüberleben ergab sich im Logrank-Test hinsichtlich des Parameters „CoViD“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,232$ ).

### 3.6.2 Klinische Ergebnisse: Einfluss der D-Dimere auf das Gesamtüberleben

Tabelle 50: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000  $\mu\text{g/l}$

| D-Dimere                              | Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Gesamtzahl  | Anzahl von<br>Ereignissen | Zensiert    |               |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|---------------|
|                                       |                               |             |                           | N           | Prozent       |
| D-Dimere<br>$\leq 2000 \mu\text{g/l}$ | CoViD Negativ                 | 698         | 42                        | 656         | 94,0 %        |
|                                       | CoViD Positiv                 | 62          | 8                         | 54          | 87,1 %        |
|                                       | Gesamt                        | 760         | 50                        | 710         | 93,4 %        |
| D-Dimere<br>$> 2000 \mu\text{g/l}$    | CoViD Negativ                 | 458         | 76                        | 382         | 83,4 %        |
|                                       | CoViD Positiv                 | 35          | 10                        | 25          | 71,4 %        |
|                                       | Gesamt                        | 493         | 86                        | 407         | 82,6 %        |
| Test nicht<br>durchgeführt            | CoViD Negativ                 | 76          | 6                         | 70          | 92,1 %        |
|                                       | CoViD Positiv                 | 5           | 0                         | 5           | 100,0 %       |
|                                       | Gesamt                        | 81          | 6                         | 75          | 92,6 %        |
| <b>Gesamt</b>                         | <b>Gesamt</b>                 | <b>1334</b> | <b>142</b>                | <b>1192</b> | <b>98,4 %</b> |

Tabelle 51: Gesamtvergleiche hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/l

|                         |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|-------------------------|-----------------------|-------------|----|-------|
| D-Dimere ≤ 2000 µg/l    | Log Rank (Mantel-Cox) | 1,689       | 1  | 0,194 |
| D-Dimere > 2000 µg/l    | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,968       | 1  | 0,325 |
| Test nicht durchgeführt | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,423       | 1  | 0,515 |

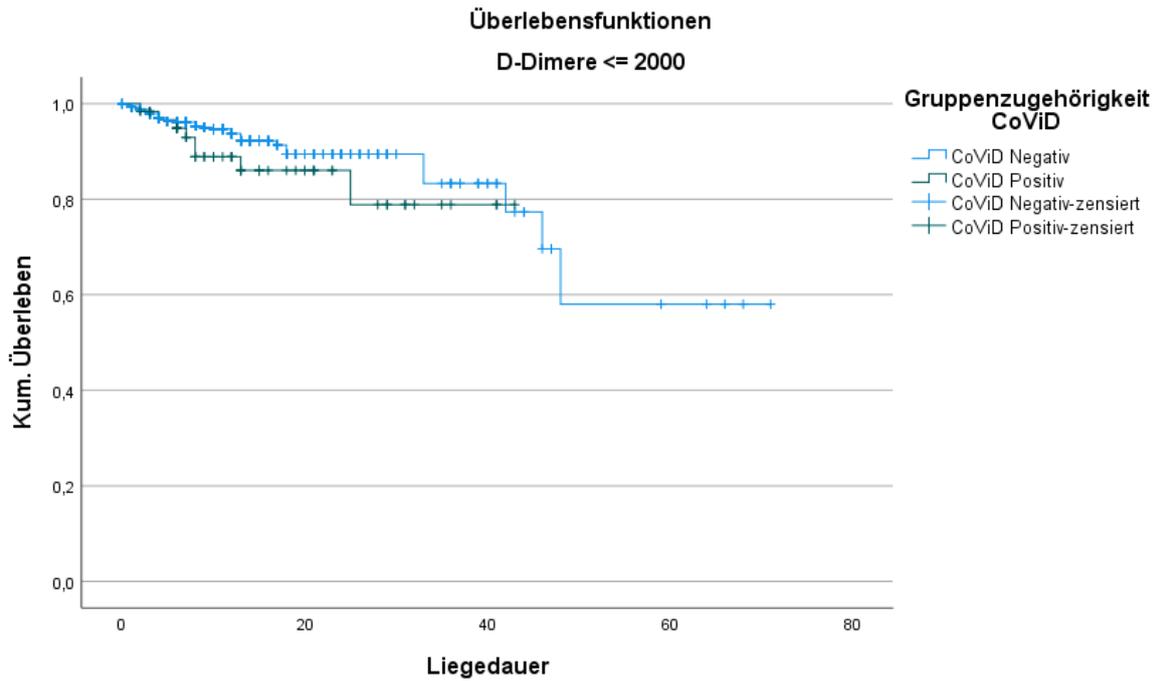


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei D-Dimeren ≤ 2000 µg/l (CoVID-Positiv/Negativ)

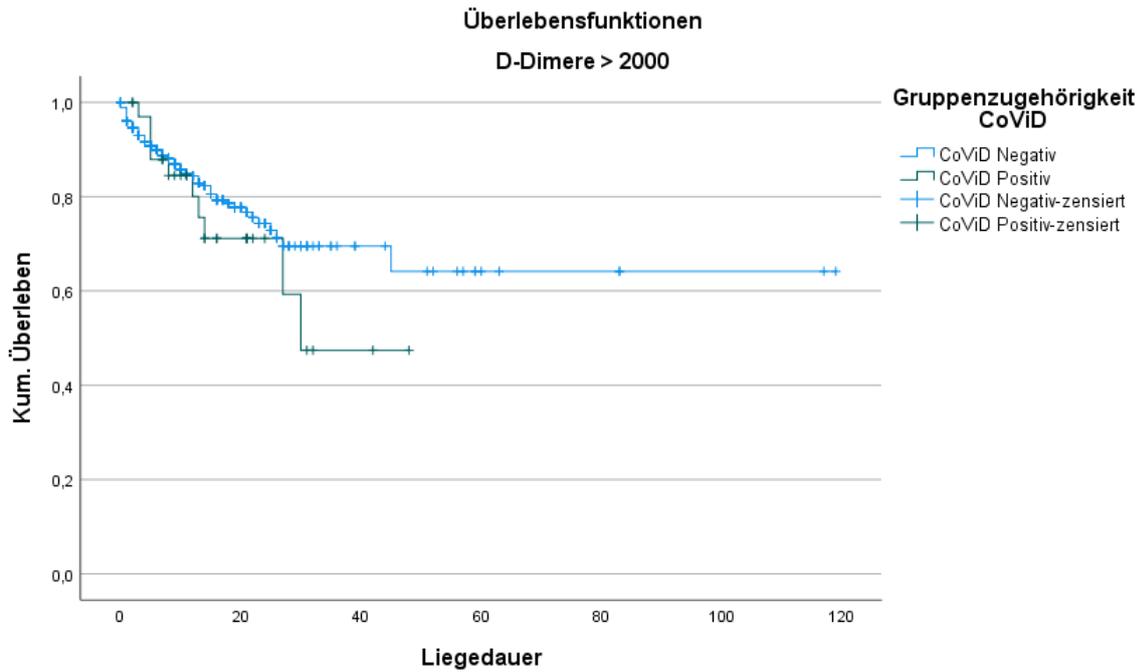


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei D-Dimeren > 2000 µg/l (CoViD-Positiv/Negativ)

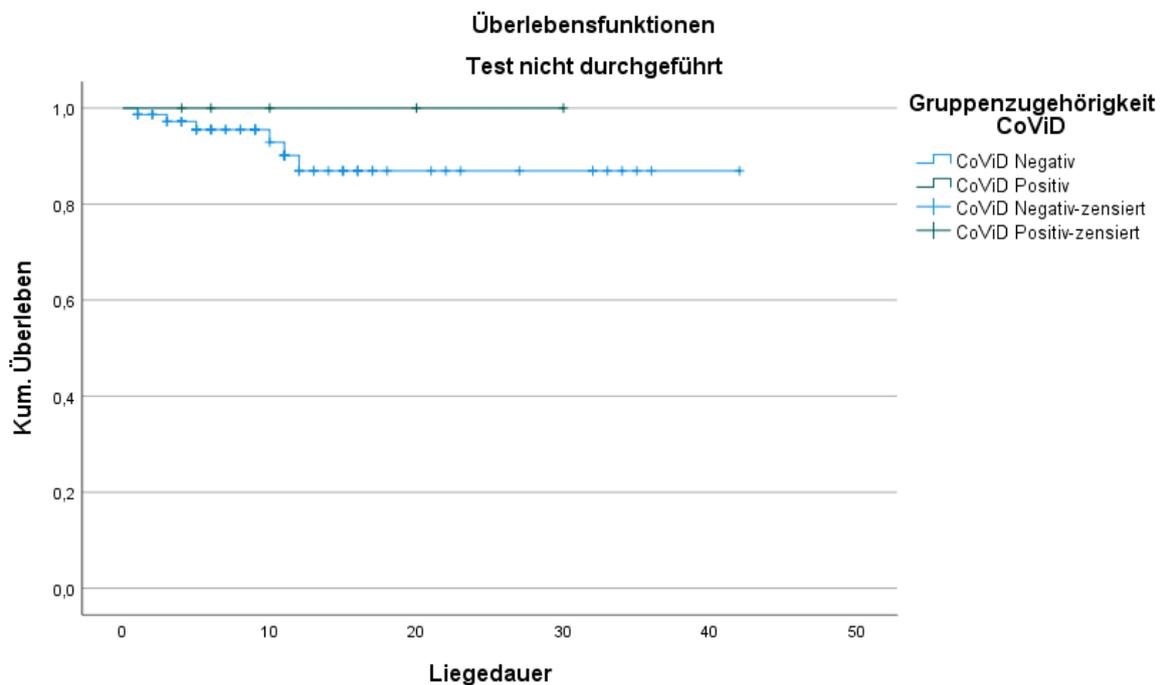


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der D-Dimer-Wert nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ)

Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kumulativen Überlebens bzw. des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven ( $p = 0,194$  bzw.  $0,325$  bzw.  $0,515$ )

Zur differenzierten Betrachtung des Einflusses des D-Dimer-Schwellenwertes innerhalb der Gruppe CoViD-Positiv bzw. Negativ wird eine Analyse des kumulativen Überlebens getrennt nach diesen beiden Gruppen durchgeführt.

Tabelle 52: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von  $2000 \mu\text{g/l}$  getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | D-Dimere                           | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|------------------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|                            |                                    |            |                        | N        | Prozent |
| CoViD Negativ              | D-Dimere $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ | 698        | 42                     | 656      | 94,0 %  |
|                            | D-Dimere $> 2000 \mu\text{g/l}$    | 458        | 76                     | 382      | 83,4 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt            | 76         | 6                      | 70       | 92,1 %  |
|                            | Gesamt                             | 1232       | 124                    | 1108     | 89,9 %  |
| CoViD Positiv              | D-Dimere $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ | 62         | 8                      | 54       | 87,1 %  |
|                            | D-Dimere $> 2000 \mu\text{g/l}$    | 35         | 10                     | 25       | 71,4 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt            | 5          | 0                      | 5        | 100 %   |
|                            | Gesamt                             | 102        | 18                     | 84       | 82,4 %  |
| Gesamt                     | Gesamt                             | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 53: Gesamtvergleiche hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von  $2000 \mu\text{g/l}$  getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

|               |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.    |
|---------------|-----------------------|-------------|----|---------|
| CoViD Negativ | Log Rank (Mantel-Cox) | 23,660      | 2  | < 0,001 |
| CoViD Positiv | Log Rank (Mantel-Cox) | 3,932       | 2  | 0,14    |

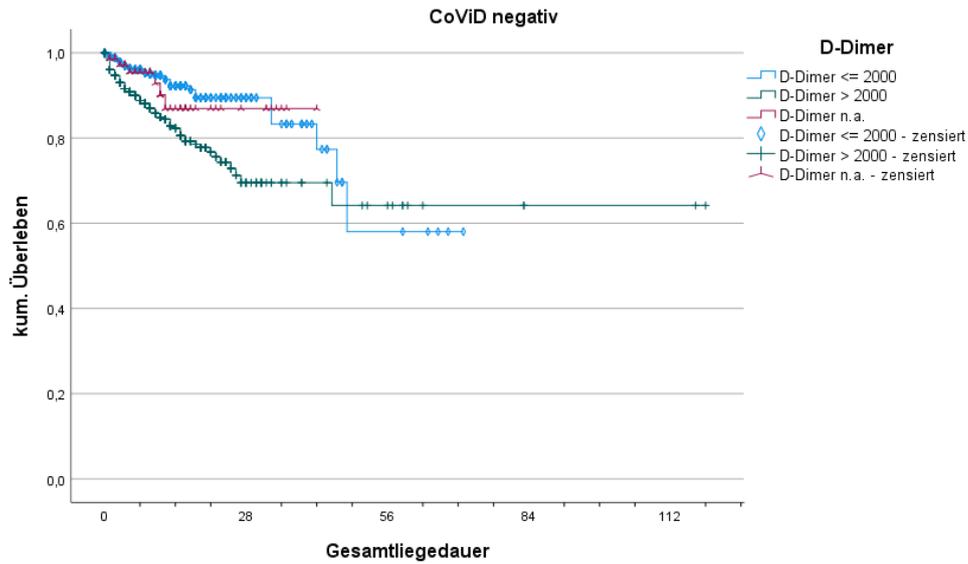


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den D-Dimer-Wert und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ

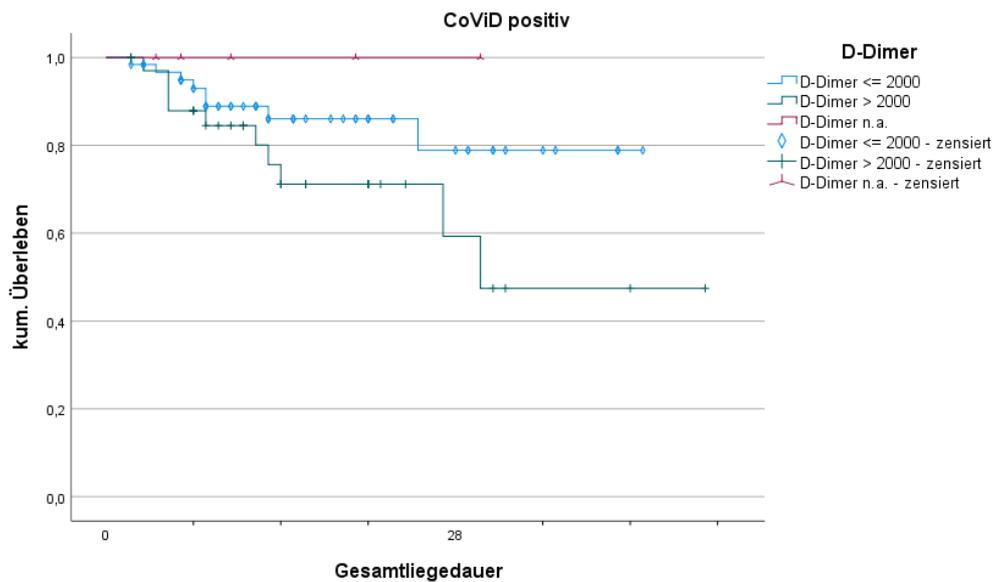


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den D-Dimer-Wert und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv

Hierbei zeigte sich in der Gruppe der CoViD-Negativen Probanden ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben abhängig von einem D-Dimer-Level  $> 2000 \mu\text{g/l}$  bei Aufnahme ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt war in der Gruppe der CoViD-positiven Probanden ebenfalls zu finden, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,140$ ).

### 3.6.3 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Lactatdehydrogenase auf das Gesamtüberleben

Als nächstes wurde der Schwellenwert des Laborparameters „Lactatdehydrogenase“ (LDH) mit 400 U/l einer Analyse unterzogen.

Tabelle 54: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“

| LDH                        | Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Gesamtzahl | Anzahl von<br>Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|-------------------------------|------------|---------------------------|----------|---------|
|                            |                               |            |                           | N        | Prozent |
| LDH<br>≤ 400 U/l           | CoViD Negativ                 | 1067       | 93                        | 974      | 91,3 %  |
|                            | CoViD Positiv                 | 80         | 11                        | 69       | 86,3 %  |
|                            | Gesamt                        | 1147       | 104                       | 1043     | 90,9 %  |
| LDH<br>> 400 U/l           | CoViD Negativ                 | 123        | 26                        | 97       | 78,9 %  |
|                            | CoViD Positiv                 | 21         | 6                         | 15       | 71,4 %  |
|                            | Gesamt                        | 144        | 32                        | 223      | 77,8 %  |
| Test nicht<br>durchgeführt | CoViD Negativ                 | 42         | 5                         | 37       | 88,1 %  |
|                            | CoViD Positiv                 | 1          | 1                         | 0        | 0,0 %   |
|                            | Gesamt                        | 43         | 6                         | 37       | 86,0 %  |
| Gesamt                     | Gesamt                        | 1334       | 142                       | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 55: Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“

|                            |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|----------------------------|-----------------------|-------------|----|-------|
| LDH<br>≤ 400 µg/l          | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,270       | 1  | 0,603 |
| LDH<br>> 400 µg/l          | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,398       | 1  | 0,528 |
| Test nicht<br>durchgeführt | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,648       | 1  | 0,421 |

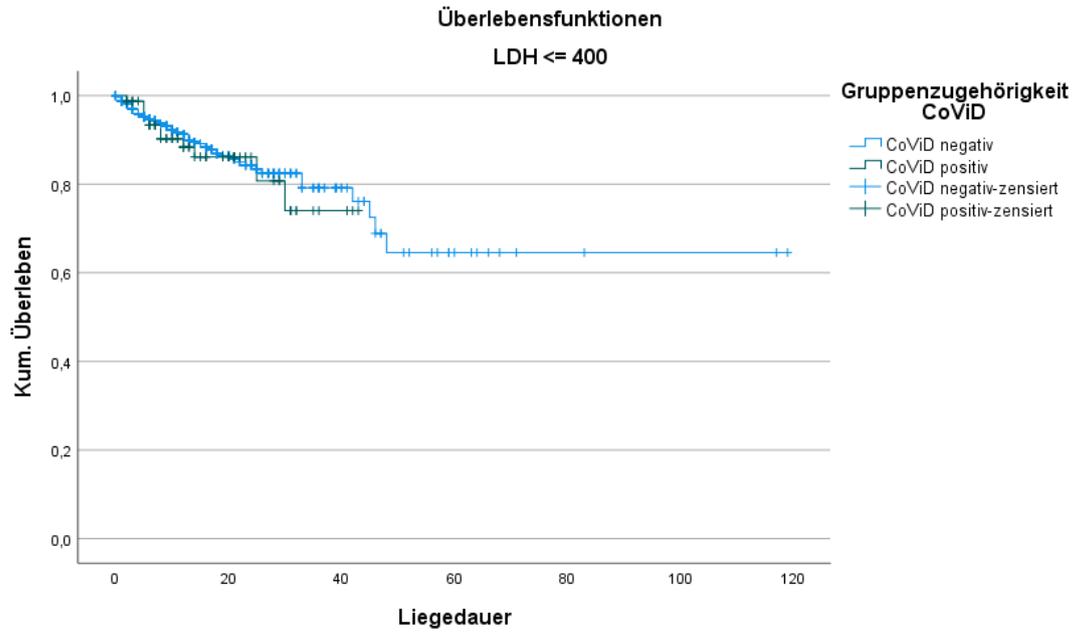


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert ≤ 400 µg/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ (CoVID-Positiv/Negativ)

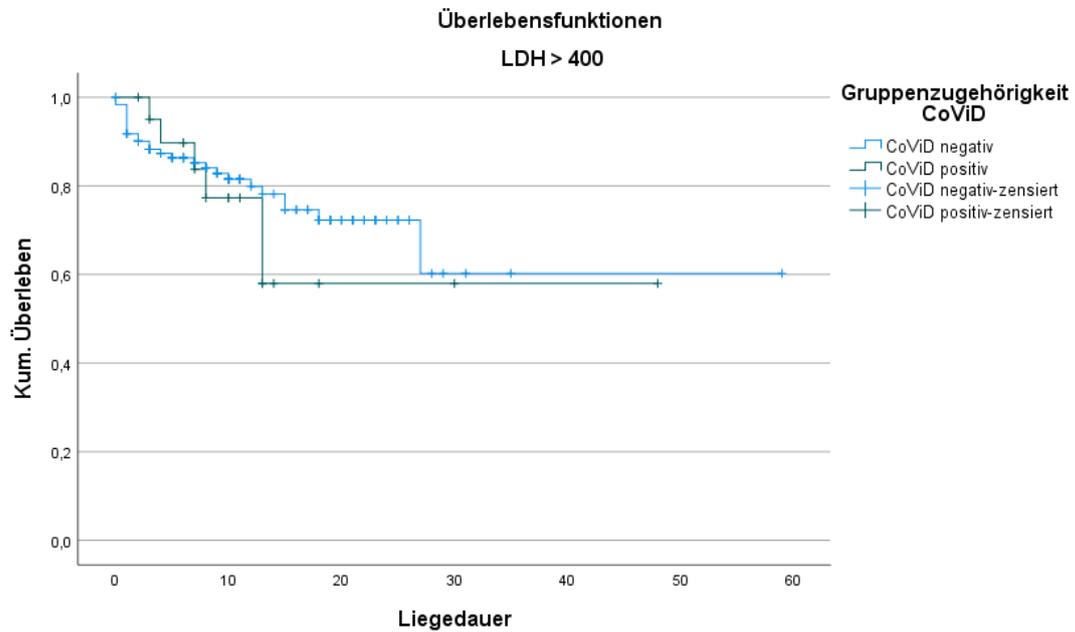


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert > 400 µg/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ (CoVID-Positiv/Negativ)

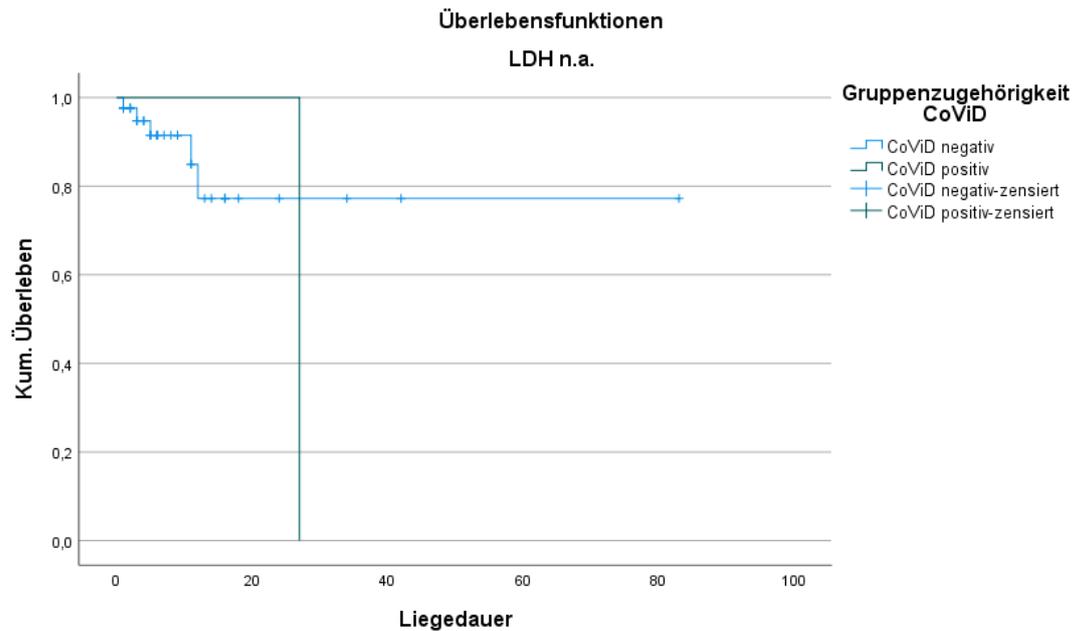


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ)

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens gibt es innerhalb der Gruppenzugehörigkeit keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. P war mit 0,603, 0,528 bzw. 0,421 für die Gruppen „LDH  $\leq$  400 U/l“, „LDH  $>$  400 U/l“ und „LDH nicht bestimmt“ nicht signifikant.

Tabelle 56: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwerts von 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | LDH                            | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|--------------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|                            |                                |            |                        | N        | Prozent |
| CoViD Negativ              | LDH $\leq$ 400 $\mu\text{g/l}$ | 1067       | 93                     | 974      | 91,3 %  |
|                            | LDH $>$ 400 $\mu\text{g/l}$    | 123        | 26                     | 97       | 78,9 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt        | 42         | 5                      | 37       | 88,1 %  |
|                            | Gesamt                         | 1232       | 124                    | 1108     | 89,9 %  |
| CoViD Positiv              | LDH $\leq$ 400 $\mu\text{g/l}$ | 80         | 11                     | 69       | 86,3 %  |
|                            | LDH $>$ 400 $\mu\text{g/l}$    | 21         | 6                      | 15       | 71,4 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt        | 1          | 1                      | 0        | 0,0 %   |
|                            | Gesamt                         | 102        | 18                     | 84       | 82,4 %  |
| Gesamt                     | Gesamt                         | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 57: Gesamtvergleiche hinsichtlich des Schwellenwerts von 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

|               |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.      |
|---------------|-----------------------|-------------|----|-----------|
| CoViD Negativ | Log Rank (Mantel-Cox) | 16,596      | 2  | $<$ 0,001 |
| CoViD Positiv | Log Rank (Mantel-Cox) | 5,605       | 2  | 0,061     |

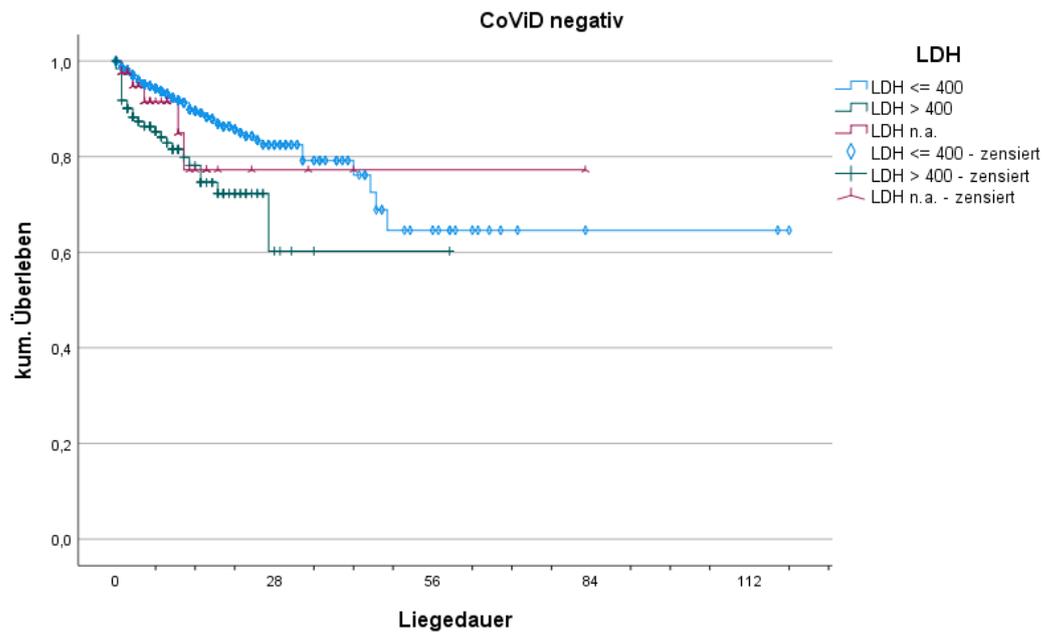


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ

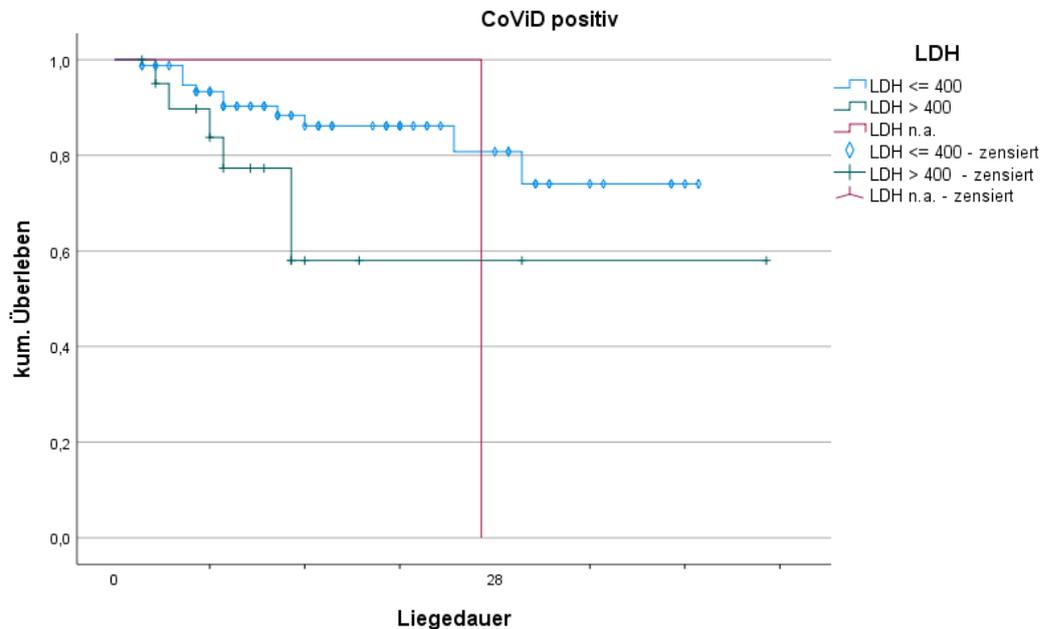


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv

Bei der Analyse des kumulativen Überlebens differenziert nach der Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ zeigt sich, dass der Schwellenwert von 400 U/l des

Parameters „Lactatdehydrogenase“ einen signifikant negativen Einfluss auf den Verlauf hat. In der Gruppe der CoViD-Negativen mit einem  $p < 0,001$  signifikanter als in der Gruppe der CoViD-Positiven ( $p = 0,061$ )

### 3.6.4 Klinische Ergebnisse: Einfluss der absoluten Lymphozytenzahlen auf das Gesamtüberleben

Wie bei den beiden Parametern zuvor, wird nun für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ mittels Logrank Test der Verlauf der Überlebenskurven analysiert, im ersten Schritt aus der Perspektive des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ und im zweiten Schritt aus der Perspektive der Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv/Negativ“ bezogen auf den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“.

Tabelle 58: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“

| Lymphozytenzahl absolut                | Gruppenzugehörigkeit CoViD | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|--|----------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|  |                            |            |                        | N        | Prozent |
| Lymphozytenzahl absolut $\leq 1,0$ /nl | CoViD Negativ              | 464        | 72                     | 392      | 84,5 %  |
|  | CoViD Positiv              | 51         | 15                     | 36       | 70,6 %  |
|  | Gesamt                     | 515        | 87                     | 428      | 83,1 %  |
| Lymphozytenzahl absolut $> 1,0$ /nl    | CoViD Negativ              | 711        | 43                     | 668      | 94,0 %  |
|  | CoViD Positiv              | 50         | 3                      | 47       | 94,0 %  |
|  | Gesamt                     | 761        | 46                     | 715      | 94,0 %  |
| Test nicht durchgeführt                | CoViD Negativ              | 57         | 9                      | 48       | 84,2 %  |
|  | CoViD Positiv              | 1          | 0                      | 1        | 100,0 % |
|  | Gesamt                     | 58         | 9                      | 49       | 84,5 %  |
| Gesamt                                 | Gesamt                     | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 59: Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“

|  |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|--|-----------------------|-------------|----|-------|
| Lymphozytenzahl absolut $\leq 1,0$ /nl | Log Rank (Mantel-Cox) | 2,247       | 1  | 0,134 |
| Lymphozytenzahl absolut $> 1,0$ /nl    | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,139       | 1  | 0,709 |
| Test nicht durchgeführt                | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,318       | 1  | 0,573 |

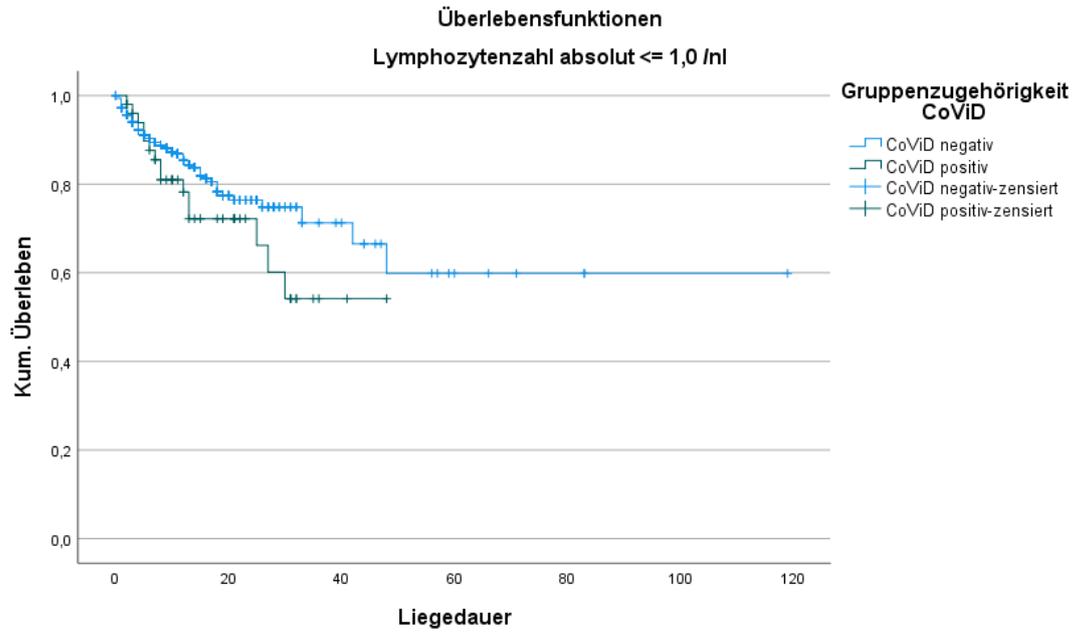


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert  $\leq 1,0$  /nl für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ (CoVID-Positiv/Negativ)

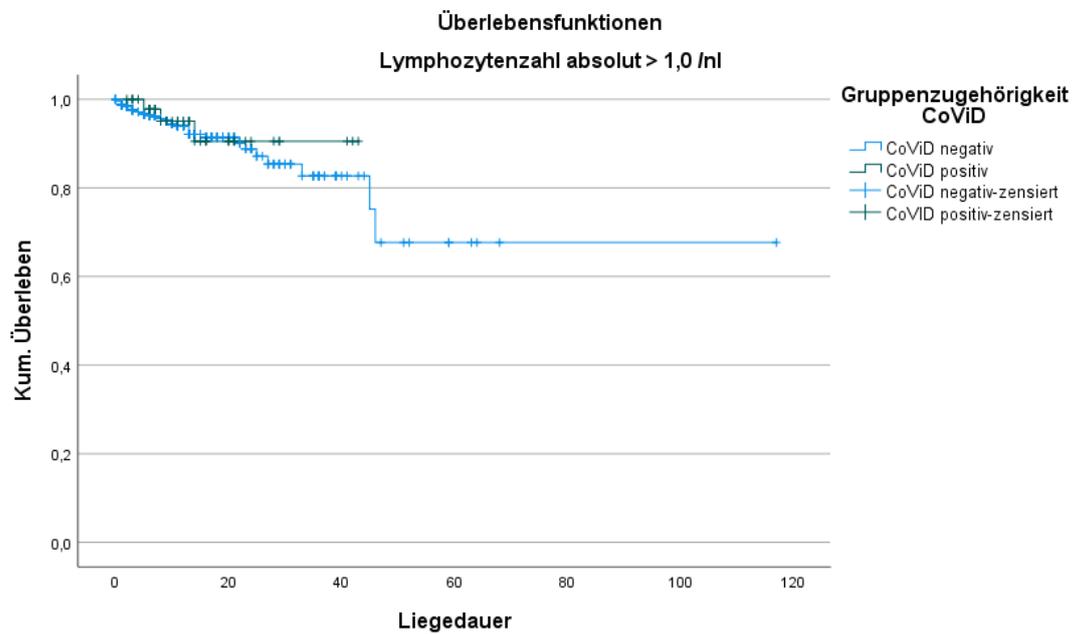


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei der Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ (CoVID-Positiv/Negativ)

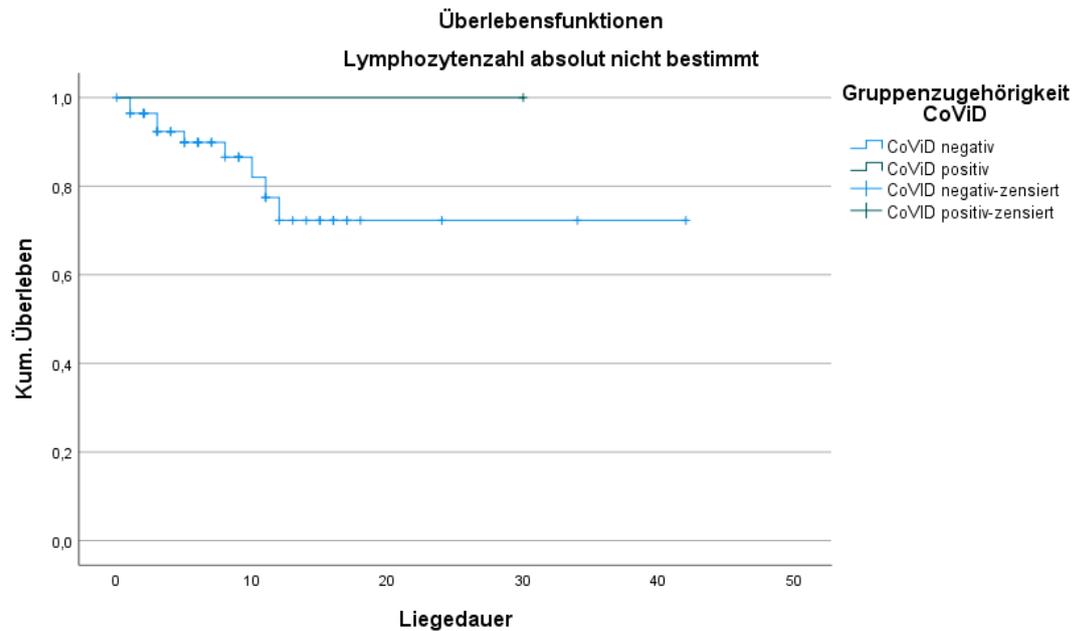


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ)

Bei einer Lymphozytenzahl  $\leq 1,0$  /nl gibt es mit einem  $p = 0,134$  eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied bzgl. einer Infektion mit SARS-CoV-2. In den beiden anderen Gruppen sind die Unterschiede mit  $p = 0,709$  bzw.  $0,573$  nicht signifikant.

Tabelle 60: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwerts von  $1,0$  /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | Lymphozytenzahl absolut  | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|--------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|                            |                          |            |                        | N        | Prozent |
| CoViD Negativ              | Lymph abs $\leq 1,0$ /nl | 464        | 72                     | 392      | 84,5 %  |
|                            | Lymph abs $> 1,0$ /nl    | 711        | 43                     | 668      | 94,0 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt  | 57         | 9                      | 48       | 84,2 %  |
|                            | Gesamt                   | 1232       | 124                    | 1108     | 89,9 %  |
| CoViD Positiv              | Lymph abs $\leq 1,0$ /nl | 51         | 15                     | 36       | 70,6 %  |
|                            | Lymph abs $> 1,0$ /nl    | 50         | 3                      | 47       | 94,0 %  |
|                            | Test nicht durchgeführt  | 1          | 0                      | 1        | 100,0 % |
|                            | Gesamt                   | 102        | 18                     | 84       | 82,4 %  |
| Gesamt                     | Gesamt                   | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 61: Gesamtvergleich hinsichtlich des Schwellenwerts von  $1,0$  /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

|               |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.      |
|---------------|-----------------------|-------------|----|-----------|
| CoViD Negativ | Log Rank (Mantel-Cox) | 22,452      | 2  | $< 0,001$ |
| CoViD Positiv | Log Rank (Mantel-Cox) | 6,974       | 2  | 0,031     |

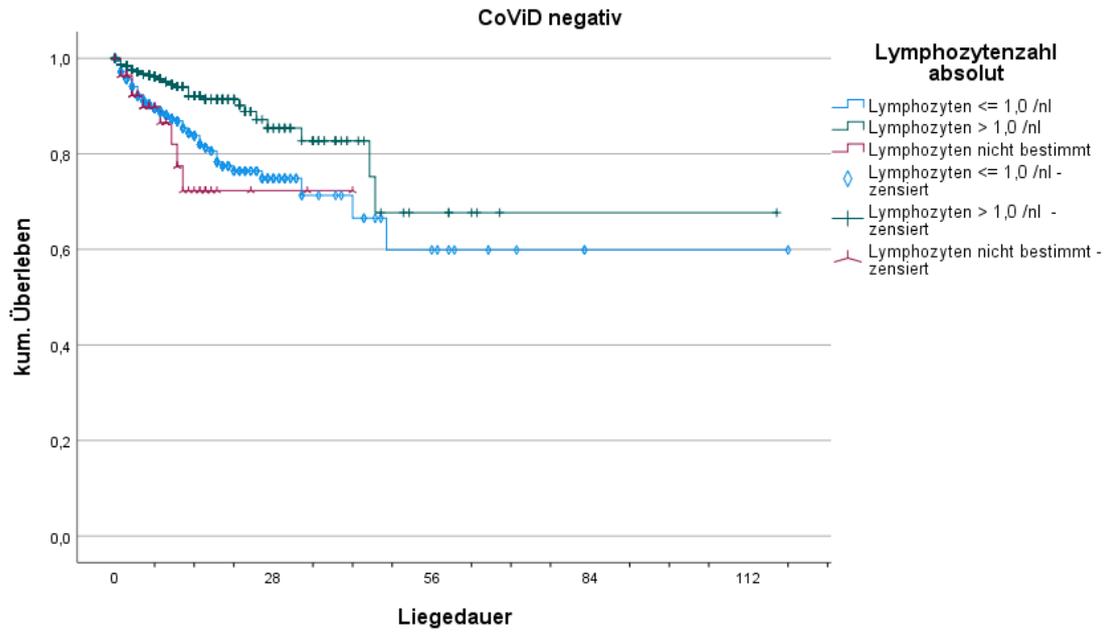


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ

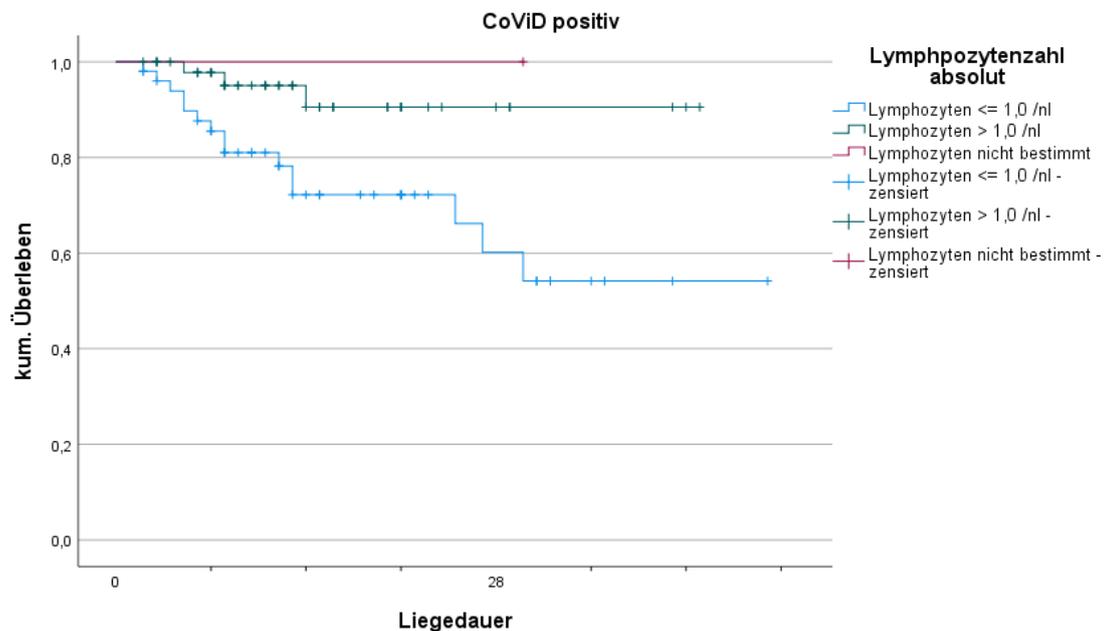


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv

Bei der differenzierten Betrachtung nach der Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ stellt sich heraus, dass eine Lymphozytenzahl  $\leq 1,0$  /nl mit einem signifikant schlechteren

Krankheitsverlauf einhergeht, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ ( $p < 0,001$  bzw.  $0,031$ ).

### 3.7 Klinische Ergebnisse: Einfluss der Diagnose einer Lungenarterienembolie auf das Gesamtüberleben

In einem abschließenden Schritt wurde der Einfluss einer Lungenembolie auf das Gesamtüberleben abhängig von der Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ untersucht.

Tabelle 62: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie“

| Gruppenzugehörigkeit<br>„Lungenarterienembolie“ | Gruppenzugehörigkeit<br>CoViD | Gesamtzahl | Anzahl von<br>Ereignissen | Zensiert |         |
|---|-------------------------------|------------|---------------------------|----------|---------|
|   |                               |            |                           | N        | Prozent |
| Keine<br>Lungenarterienembolie                  | CoViD Negativ                 | 1190       | 121                       | 1069     | 89,8 %  |
|   | CoViD Positiv                 | 97         | 17                        | 80       | 82,5 %  |
|   | Gesamt                        | 1287       | 138                       | 1149     | 89,3 %  |
| Lungenarterienembolie<br>nachgewiesen           | CoViD Negativ                 | 42         | 3                         | 39       | 92,9 %  |
|   | CoViD Positiv                 | 5          | 1                         | 4        | 80,0 %  |
|   | Gesamt                        | 47         | 4                         | 43       | 91,5 %  |
| Gesamt  | Gesamt                        | 1334       | 142                       | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 63: Gesamtvergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie“

|   |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|---|-----------------------|-------------|----|-------|
| Lymphozytenzahl<br>absolut $\leq 1,0$ /nl | Log Rank (Mantel-Cox) | 1,400       | 1  | 0,237 |
| Lymphozytenzahl<br>absolut $> 1,0$ /nl    | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,688       | 1  | 0,407 |

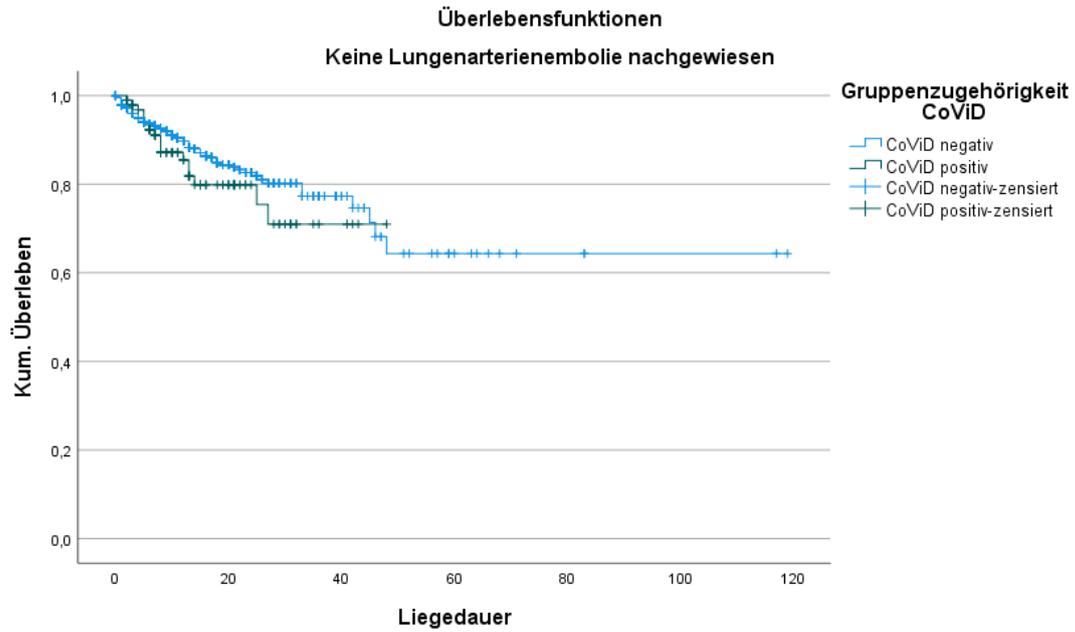


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens hinsichtlich der Diagnose „Keine Lungenarterienembolie nachgewiesen“ (CoViD-Positiv/Negativ)

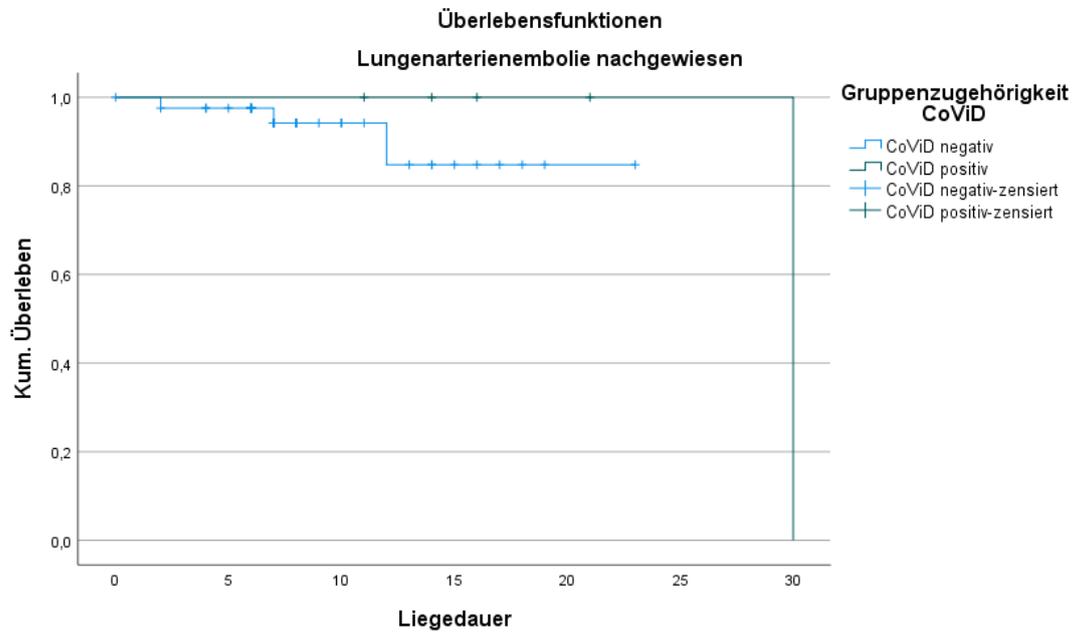


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ (CoViD-Positiv/Negativ)

Der Logrank-Test zeigt hinsichtlich des Vergleichs des kumulativen Überlebens innerhalb der Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ keinen signifikanten Unterschied

bezüglich der Variablen „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ ( $p = 0,237$  bzw.  $0,407$ ).

Tabelle 64: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Parameters „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

| Gruppenzugehörigkeit CoViD | Lungenarterienembolie  | Gesamtzahl | Anzahl von Ereignissen | Zensiert |         |
|----------------------------|------------------------|------------|------------------------|----------|---------|
|                            |                        |            |                        | N        | Prozent |
| CoViD Negativ              | Keine LAE nachgewiesen | 1190       | 121                    | 1069     | 89,8 %  |
|                            | LAE nachgewiesen       | 42         | 3                      | 39       | 92,9 %  |
|                            | Gesamt                 | 1232       | 124                    | 1108     | 89,9 %  |
| CoViD Positiv              | Keine LAE nachgewiesen | 97         | 17                     | 80       | 82,5 %  |
|                            | LAE nachgewiesen       | 5          | 1                      | 4        | 80,0 %  |
|                            | Gesamt                 | 102        | 18                     | 84       | 82,4 %  |
| Gesamt                     | Gesamt                 | 1334       | 142                    | 1192     | 89,4 %  |

Tabelle 65: Gesamtvergleich hinsichtlich des Parameters „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ

|               |                       | Chi-Quadrat | df | Sig.  |
|---------------|-----------------------|-------------|----|-------|
| CoViD Negativ | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,105       | 1  | 0,746 |
| CoViD Positiv | Log Rank (Mantel-Cox) | 0,017       | 1  | 0,896 |

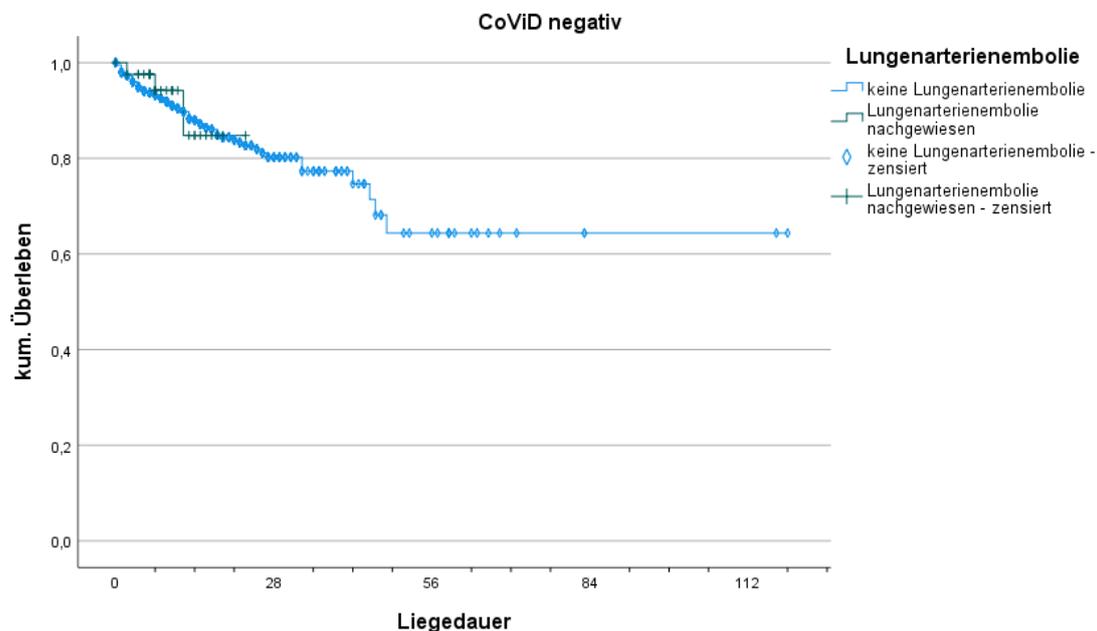


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Parameter „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ

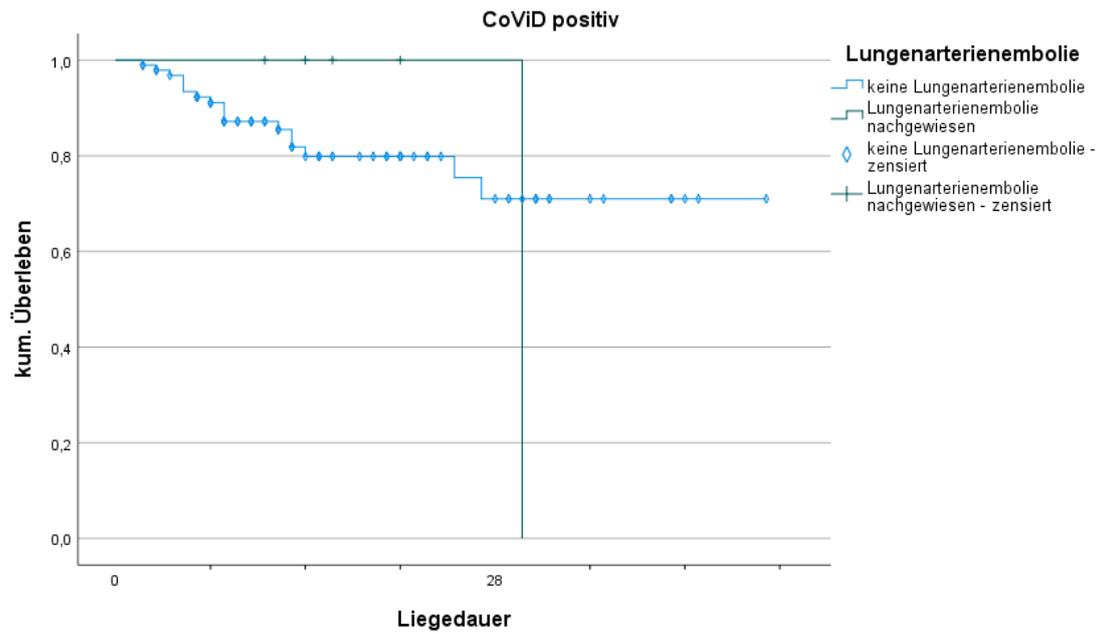


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Parameter „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv

Auch aus dieser Perspektive ergibt sich nach Anwenden des Logrank-Tests kein signifikanter Unterschied im kumulativen Überleben hinsichtlich des Parameters „CoViD“ ( $p = 0,746$  bzw.  $0,896$ ).

#### 4. Diskussion

Nachdem die Infektionskrankheit verursacht durch das Virus SARS-CoV-2, erstmals im November 2019 in der Stadt Wuhan in China auftrat, stiegen die Fallzahlen deutlich innerhalb der nächsten Monate an. Im Frühjahr 2020 konnten die ersten Fälle in der Europäischen Union (EU) und der Bundesrepublik Deutschland (BRD) beobachtet werden. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine globale Pandemie (30), die bei Erstellung der vorliegenden Arbeit weiterhin andauert. Innerhalb Europas war im Frühjahr und Frühsommer 2020 insbesondere Norditalien betroffen. (74)

Nachdem in Deutschland der erste Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 Ende Januar erfasst worden war (75), wurde auch hierzulande mit Vorbereitungen begonnen, um dem neuen Virus zu begegnen (76). Bereits Mitte Februar wurde im Klinikum Ingolstadt zur Behandlung der neuartigen Erkrankung CoViD-19 ein Krisenstab eingerichtet, um Maßnahmen im Rahmen der Pandemie zu definieren.

Ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen, um potentiell an CoViD-19 erkrankte Patient\*innen möglichst rasch zu identifizieren und in separaten Bereichen des Krankenhauses zu behandeln, wurde festgelegt. Alle Patient\*innen wurden bei Eintreffen in der Notfallklinik hinsichtlich möglicher Symptome einer Erkrankung an CoViD-19 stratifiziert / differenziert. Die Angaben wurden in einem speziellen CoViD-Triage-Protokoll dokumentiert (siehe Kapitel 3.3.2).

Ab dem 23.03.2020 wurde im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikum Ingolstadt die hausinterne SARS-CoV-2-Diagnostik etabliert. Ab diesem Zeitpunkt wurde jeder Patient / Patientin, die/ der stationär ins Klinikum Ingolstadt aufgenommen wurde, auf SARS-CoV-2 mittels eines Nasenrachenabstrich untersucht. Die maximale Anzahl von Untersuchungen pro Tag lag initial bei maximal 160, die Latenz bis zum Ergebnis der Untersuchung variierte zwischen 6 und 24 Stunden, abhängig vom Probenaufkommen.

In den ersten Studien, die Anfang 2020 publiziert wurden (27,39,77), kristallisierten sich diverse klinische und laborchemische Parameter heraus, die im Rahmen einer Erkrankung an CoViD-19 signifikant im Vergleich zu den übrigen Patientengruppen

erhöht bzw. erniedrigt waren. Innerhalb des Krisenstabs am Klinikum Ingolstadt wurden folgende Parameter für die Risikostratifizierung definiert:

- 1) LHD > 400 U/l (77,78)
- 2) Absolute Lymphozytenzahl < 1,0 /nl (39,79)
- 3) D-Dimere > 2000 µg/l (41,42,44,48,49,80)
- 4) Körpertemperatur > 37,5 °C (38)
- 5) Vorhandensein von Husten (38)
- 6) Subjektive Dyspnoe (38,81)
- 7) Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinns (39)

Die hieraus resultierende Diskussion bzgl. der D-Dimere bildet den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit. Entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie von 2015 (82) sind die D-Dimere ein relevanter Parameter um das weitere Vorgehen bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie zu bestimmen. Für Patienten, deren Risiko an einer Lungenarterienembolie erkrankt zu sein, als niedrig bis mittel z.B. mittels des Wells-Scores (83) eingeschätzt wurde, gelten D-Dimere unterhalb des Normwerts (< 500 µg/l) als Hinweis, dass das Vorliegen einer Lungenarterienembolie unwahrscheinlich macht. Eine weitere Bildgebung wäre dementsprechend auf Basis dieses Werts nicht erforderlich (84).

Wie ist aber speziell dieser Laborparameter in Zusammenhang mit einer CoViD-19-Infektion zu bewerten? Wenn, wie in den Beschreibungen von Huang *et al.* (77) oder Cascella *et al.* (85), die D-Dimer-Werte bei Patienten, die an CoViD-19 leiden, durch die mit der Krankheit einhergehende Aktivierung der Gerinnungskaskade pathologisch erhöht sind, dann würde ein Nichtberücksichtigen dieses Sachverhalts zahlreiche Diagnostik zum Ausschluss einer Lungenarterienembolie nach sich ziehen. Zumal der klinische Aspekt einer CoViD-19-Pneumonie eine Lungenarterienembolie als Differentialdiagnose zumindest als wahrscheinlich erschienen lässt.

Im Zuge der Entwicklung des standardisierten Vorgehens bei V.a. CoViD-19 wurde im Klinikum Ingolstadt ein Schwellenwert für die D-Dimere von 2000 µg/l zum Ausschluss einer Lungenarterienembolie gewählt. Entsprechend den Leitlinien zur Diagnose und Therapie einer Lungenarterienembolie (82) ist als eine adäquate Diagnostik entweder

eine Pulmonalisangiographie mittels Kontrastmittel-CT (82) oder eine kombinierte Ventilations-/Perfusionsszintigraphie der Lunge (82) zu werten. Durch Anheben des Schwellenwerts um den Faktor 4 wird den im Abschnitt zuvor beschriebenen Erhöhungen der D-Dimere durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 Rechnung getragen. Aus Gründen der Strahlenhygiene und nicht zuletzt der Patientensicherheit erscheint dieses Vorgehen mehr als vertretbar. Sowohl die Strahlenbelastung als auch die Exposition gegenüber Kontrastmittel bedarf einer sicheren Indikationsstellung (86). Jede Anwendung von Strahlung, die über das notwendige Maß hinausgeht, stellt eine Körperverletzung dar. Dies hat der BGH am 03.12.1997 in einem Grundsatzurteil festgestellt (67). Der gleiche Sachverhalt gilt für die Anwendung von Kontrastmittel im CT. Da jede Anwendung potentielle Nebenwirkungen nach sich ziehen könnte, ist der Arzt dazu verpflichtet, den Einsatz dieser Methode auf ein medizinisch begründetes Mindestmaß zu reduzieren. In unserer Überlegung würde ein D-Dimer-Wert unter 2000 µg/l als alternative radiologische Bildgebung ein low dose CT des Thorax nach sich ziehen. Dabei wird kein Kontrastmittel verwendet, die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlungen ist deutlich geringer (87).

Das Berücksichtigen dieses Schwellenwertes der D-Dimere setzt voraus, dass dem Kliniker der Infektionsstatus des Patienten bei der Entscheidung, wie er aktuelle Laborparameter interpretiert und welche Folgerungen er dadurch für die zu wählende Untersuchung ableitet, bereits bekannt ist. Es gibt bis heute kein valides und zugelassenes Verfahren um eine Infektion mit SARS-CoV-2 als point-of-care-Diagnostik zum Beispiel in einer Notaufnahme nachzuweisen (65).

Die ersten Fälle von CoViD-19-Erkrankten sahen wir im Klinikum Ingolstadt ab Mitte März 2020. Zu diesem Zeitpunkt war die Datenlage noch eingeschränkt und evidenzbasierte Diagnose- und Therapieempfehlung existierten nicht. Die Zuordnung eines Patienten als Verdachtsfall für eine Erkrankung an CoViD-19 basierte letztendlich auf einer klinischen Einschätzung. Ziel dieser Arbeit war somit nicht zuletzt mit Hilfe der oben aufgeführten klinischen und laborchemischen Surrogatparameter eine Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidung bzgl. des Infektionsstatus und der sich daraus ergebenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen bereits bei Erstkontakt mit dem Patienten innerhalb der Notaufnahme zu bieten.

#### **4.1 Differenzierung bzgl. einer Infektion mit SARS-CoV2- bzw. dem Vorhandensein einer Lungenarterienembolie mit Hilfe klinischer und laborchemischer Parameter**

Zunächst musste die Frage beantwortet werden, ob man in klinischen oder laborchemischen Parameter signifikante Kriterien bezüglich der Endpunkte „Infektion mit SAR-CoV-2“ beziehungsweise „Vorhandensein einer Lungenarterienembolie nachweisen kann und ob eine Differenzierung zwischen beiden Endpunkten möglich ist.

In den Studien, die zum Zeitpunkt der Planung der Arbeit vorlagen, waren die Beobachtungen an relativ niedrigen Fallzahlen mit  $n = 41$  (77) bis  $n = 138$  (39) publiziert. Huang *et al.* (77), deren Arbeit über den Ausbruch von CoViD-19 in Wuhan am 15. Februar 2020 im Lancet publiziert worden war, beschreiben die klinischen Symptome von 41 Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden. Als Hauptsymptome wurden dabei Fieber mit 40 von 41 Patienten (98 %), Husten mit 31 von 41 (76 %) und Myalgien mit 18 von 41 Patienten (44 %) beschrieben. Dyspnoe trat bei 22 Patienten (55 %) auf. 63 % aller Patienten litten an einer Lymphozytopenie, zudem zeigten alle 41 Patienten auffällig pathologische Befunde in den durchgeführten computertomographischen Untersuchungen des Thorax. In dieser Studie wurden auch die Laborparameter nach Schweregrad der Erkrankung untersucht. Unter anderem zeigten die Lactatdehydrogenase, die D-Dimere sowie die Lymphozyten signifikante Abweichungen bei Aufnahme auf eine Intensivstation. Der Median der Lactatdehydrogenase lag bei 400,0 U/l (gegenüber 286,0 U/l beim Gesamtkollektiv,  $p = 0,0011$ ), der Median der D-Dimere bei 2400  $\mu\text{g/l}$  (gegenüber 500  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,0042$ ). Die absolute Lymphozytenzahl war mit 0,4 /nl deutlich erniedrigt im Vergleich zu 0,8 /nl im Gesamtkollektiv ( $p = 0,0041$ ).

Eine kurz darauf im Journal of the American Medical Association (JAMA) erschienene Arbeit von Wang *et al.* (39) zeigte ähnliche Auffälligkeiten bei 138 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten. Auch in dieser Gruppe waren die Hauptsymptome Fieber (98,6 %), Husten (59,4 %), Myalgien (34,8 %) sowie Dyspnoe (31,2 %). Auch hier waren unter anderem im Durchschnitt erniedrigte Lymphozyten, erhöhte D-Dimere und erhöhte LDH bei Patienten mit CoViD-19 nachweisbar. Das Maß der Abweichung von der Norm stellte gleichzeitig einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Je weiter einer der drei Parameter von der Norm abwich, desto schwerwiegender war der Krankheitsverlauf.

In Ergänzung zu den bisher berichteten Krankheitscharakteristika hat die Arbeitsgruppe von Andrea Giacomelli *et al.* (88) Ende März eine Untersuchung der Universität Mailand in der Fachzeitschrift „Clinical Infectious Diseases“ publiziert. Thema waren die bereits aus dem ersten SARS-Ausbruch bekannten Geruch- und Geschmacksstörungen, die oft vor dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit auftreten können und somit möglicherweise ein Frühsymptom darstellen. In dieser Studiengruppe litten 20 von 59 Patienten (34 %) an jeglicher Form der Geruchs- oder Geschmacksstörung.

Diese Arbeiten stellten die Grundlage für unser Vorgehen dar. In den Arbeitsgruppen, die sich zuvor mit den klinischen und laborchemischen Besonderheiten der an CoViD-19 erkrankten Patienten beschäftigt hatten, wurde lediglich die Gruppe der CoViD-positiven betrachtet. (39,77). Wenn bestimmte Symptome und bestimmte Abweichungen von laborchemischen Parametern typisch für Patienten mit CoViD-19 sind, prüften wir, ob mit Hilfe dieser Parameter bei Patienten eine Erkrankung an CoViD-19 sicher festgestellt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 1334 Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien wurden so gewählt, dass alle im Studienzeitraum stationär aufgenommenen Patienten, die folgenden Kriterien entsprachen, in die Untersuchung einbezogen werden konnten: Entweder wurden sie unter den Leitsymptomen „Dyspnoe“ oder „Infekt der oberen Atemwege“ vorstellig. Oder sie waren aufgrund der Begleitumstände nicht hinreichend zu anamnestizieren, um einen Verdacht auf eine CoViD-19-Erkrankung auszuschließen. 102 der 1334 Patienten wurden positiv auf SARS-CoV-2 getestet. In einem ersten Schritt wurde die Gruppe der CoViD-positiven mit den CoViD-negativen Patienten verglichen. Es zeigten sich wie in den oben beschriebenen Studien signifikante Unterschiede bei den Parametern „Husten“ (12,7 % vs. 29,4 %,  $p < 0,001$ ), Dyspnoe (22,6 % vs. 38,2 %,  $p < 0,001$ ), Temperatur  $> 37,5$  °C (19,7 % vs. 43,1 %,  $p < 0,001$ ), Lymphozyten  $< 1,0$  /nl (37,7 % vs. 50,0 %,  $p < 0,020$ ) sowie LDH  $> 400$  U/l (10,0 % vs. 20,6 %,  $p < 0,002$ ). Die in der Mailänder Gruppe beschriebene Störung des Geruchs- oder Geschmackssinns fand sich bei lediglich 5,9 % der positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Personen (im Vergleich zu 1,87 % in der CoViD-negativen Gruppe). Zwischen den Gruppen war das Merkmal zwar signifikant differenziert ausgeprägt ( $p = 0,008$ ), aber insgesamt in einem deutlich

geringeren Ausmaß als Giacomelli *et al.* (88) das beschrieben hat. Auch beim Vergleich hinsichtlich des Merkmals „Nachweis einer Lungenarterienembolie“ ergaben sich signifikante Unterschiede für die Merkmale „Dyspnoe“ (23,2 % vs. 40,4 %,  $p < 0,007$ ) und „D-Dimere  $> 2000 \mu\text{g/l}$ “ (35,7 % vs. 70,2 %,  $p < 0,001$ ). Allerdings ergab sich bei einer weiteren Aufgliederung der Gruppen hinsichtlich der Ausprägung beider Merkmale kein signifikanter Unterschied mehr. Ein signifikanter qualitativer Einfluss der Infektion mit SARS-CoV-2 auf das Auftreten bestimmter klinischer oder laborchemischer Parameter ergab sich dabei nicht. Dafür kann aber auch die vergleichsweise niedrige Fallzahl an CoViD-positiven Patienten, bei denen eine Lungenarterienembolie nachgewiesen werden konnte, verantwortlich sein ( $n = 5$ ).

Beim Vergleich der Mediane der einzelnen Subgruppen ergab sich im Gesamtkollektiv ein Wert von  $1447 \mu\text{g/l}$  für die D-Dimere. Auffallend war der deutliche Anstieg der Mediane bei Nachweis einer Lungenembolie auf  $4926 \mu\text{g/l}$  für Patienten, bei denen eine Lungenarterienembolie nachgewiesen werden konnte, die aber negativ auf SARS-CoV-2 getestet waren. Bei den Patienten, bei denen zudem noch ein Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 vorlag, lag der Median bei  $20487 \mu\text{g/l}$ . In einer Darstellung mittels Boxplots gelang es, diesen Unterschied graphisch deutlich darzustellen. Mit Hilfe einer ROC-Kurve ließ sich getrennt für die Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ ein Schwellenwert für das Ereignis „Lungenembolie“ ermitteln. In der Gruppe „CoViD-Negativ“ lag der Wert bei  $3693,50 \mu\text{g/l}$  (Sensitivität 61 %, Spezifität 74,9 %), in der Gruppe „CoViD-Positiv“ lag der Schwellenwert bei  $16691 \mu\text{g/l}$  (Sensitivität 80,6 %, Spezifität 95,6 %).

Für die anderen beiden untersuchten kategorialen Parameter „LDH  $> 400 \text{ U/l}$ “ bzw. „absolute Lymphozytenzahl  $< 1,0 /\text{nl}$ “ ergab sich zwar eine Signifikanz bzgl. des Endpunkts „CoViD-Positiv“. Der Verlauf der ROC-Kurve bzw. die dadurch zustande gekommene AUC liefert leider keine für eine Entscheidung im klinischen Prozess aussagekräftige Sensitivität bzw. Spezifität.

Bezüglich der Fragestellung lässt sich sagen, dass sich mit Hilfe der gewählten kategorialen Parameter zwar signifikante Aussagen zu einer Erkrankung an CoViD-19 bzw. zum Auftreten einer Lungenarterienembolie treffen lassen, die notwendige Sicherheit, einen diagnostischen Entscheidungsprozess darauf fußen zu lassen, lies

sich jedoch nicht erreichen. Es zeigte sich, dass der Nachweis einer Lungenarterienembolie bei Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden mit einem deutlich höheren D-Dimer-Wert einhergeht. Allerdings ist diese Aussage durch die vergleichsweise niedrige Fallzahl mit  $n = 5$  von nur eingeschränkter Aussagekraft. In der Gruppe der Patienten, die negativ auf SARS-CoV-2 getestet wurden, konnten eine Vielzahl, teilweise extrem hoher D-Dimer-Werte bestimmt werden. Dies ist vor allem der sehr heterogenen Zusammenstellung des Patientenkollektivs geschuldet. Neben den Leitsymptomen „Dyspnoe“ und „Infekt des oberen Respirationstrakts“ wurden zudem Patienten eingeschlossen, die nicht suffizient anamnestiziert werden konnten. Das gesamte Kollektiv enthielt dadurch auch eine Anzahl traumatologischer Patienten bzw. Patienten mit malignen Grunderkrankungen, gerade auch im Bereich des Respirationstraktes. Und da zudem die Laborparameter LDH und D-Dimere vergleichsweise unspezifisch sind und gerade bei den genannten Beschwerdebildern ebenfalls teilweise deutlich erhöht sein können, sind die wenig signifikanten Unterschiede zu erklären. Allerdings lag ja genau darin der Ansatz dieser Studie. In der Anfangsphase der CoViD-19-Pandemie wurden zwei Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet, die aufgrund anderer Erkrankungen das Krankenhaus aufsuchen mussten. Eine ältere Patientin war gestürzt und hatte sich den rechten Humerus gebrochen, ein anderer Patient stellt sich mit einer akuten Appendizitis vor.

#### **4.2 Auftreten thromboembolischer Ereignisse in Zusammenhang mit einer Infektion mit SARS-CoV-2**

Die zweite Fragestellung der Arbeit befasste sich damit, ob es durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu einem gehäuften Auftreten von thromboembolischen Ereignissen kommt. In einer Vielzahl von Arbeiten wird von der Aktivierung der Gerinnungskaskade im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion berichtet. Erste Hinweise gab es von Cascella *et al.* (88) und Huang *et al.* (77), die im Frühjahr 2020 von gehäuften thromboembolischen Ereignissen bei den Ausbrüchen in Norditalien bzw. in China berichteten.

Eine Arbeitsgruppe um Marco Cattaneo (89) publizierte in „Thrombosis and Haemostasis“ einen Letter-to-the-editor, in dem sie zwar die Aktivierung der Gerinnung

durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 bestätigten, jedoch auch darauf hinwiesen, dass bei ihrer Arbeit mit 64 Patienten, die an CoViD-19 erkrankt waren, keine asymptomatische tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen werden konnte. Hintergrund dieser Arbeit war die Frage, ob eine Infektion mit SARS-CoV-2 eine hochdosierte Therapie mit niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe rechtfertigt.

Im Juli 2020 publizierten Ackermann *et al.* (90) im „New England Journal of Medicine“ eine Arbeit, in der die Lungen von sieben im Rahmen einer CoViD-19-Pneumonie verstorbenen Patienten *post mortem* untersucht und mit den Organen von sieben Patienten verglichen wurden, die an einem durch eine Influenza verursachten acute respiratory distress syndrome (ARDS) verstorben waren. Es zeigte sich, dass eine Erkrankung an CoViD-19 in erster Linie mikroangiopathische Veränderungen nach sich zieht. Im Vergleich zur Gruppe der an Influenza erkrankten sogar um den Faktor 9 signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ).

Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Studienergebnisse. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu keinem signifikanten Unterschied bzgl. des Auftretens einer Lungenarterienembolie. In der Gruppe der an CoViD-19 erkrankten Patienten ließen sich  $n = 5$  Lungenarterienembolien (von 102 Patienten, 4,9 %) nachweisen, in der Gruppe, der nicht an CoViD-19 erkrankten Patienten lag die Rate bei 3,4 % (42 von 1232). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab mit einem  $p$  von 0,432 keinen signifikanten Unterschied.

Also musste auch die zweite Frage dieser Arbeit mit Nein beantwortet werden: im untersuchten Patientenkollektiv kam es zu keiner gesteigerten Rate an Lungenarterienembolien. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die Rate der Lungenarterienembolien bei CoViD-19-Patienten mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert ist. Helms *et al.* (91) berichten von einem signifikant häufigeren Auftreten von Lungenarterienembolien bei Patienten mit einem CoViD-19-assoziierten ARDS im Vergleich zu Nicht-CoViD-19-ARDS-Patienten (11,7 % vs. 2,1 %,  $p < 0,008$ ).

Aufgrund dieses Ergebnisses stellte sich die Frage, ob die gewählten Parameter in anderer Weise Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatten. Dazu wurden univariate

Überlebensanalysen durchgeführt. Es konnte gezeigt, dass sich aufgrund einer Infektion mit SARS-CoV-2 in unserem Kollektiv kein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben ergab ( $p = 0,232$  im Logrank-Test). Ein D-Dimer-Wert größer 2000 ging mit einer signifikant schlechteren kumulativen Überlebenskurve einher, in der Gruppe der nicht an CoViD-19 Erkrankten sogar signifikant ( $p < 0,001$  im Logrank-Test) im Vergleich zur Gruppe der an CoViD-19 Erkrankten ( $p = 0,14$  im Logrank-Test). Auch die beiden anderen kategorialen Laborparameter „LDH  $> 400$  U/l“ sowie „absolute Lymphozytenzahl  $< 1,0$  /nl“ zeigten den gleichen Einfluss in der Gruppe der Patienten, bei denen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden konnte, wie in der Gruppe in der SARS-CoV-2 nicht nachgewiesen werden konnte. Ein Überschreiten des Schwellenwertes von 400 U/l beim Parameter „LDH“ sowie ein Unterschreiten des Schwellenwertes von 1,0 /nl beim Parameter „absolute Lymphozytenzahl“ ging mit einem signifikant verkürzten kumulativen Überleben einher. Für die Lactatdehydrogenase ergab sich ein  $p < 0,001$  (SARS-CoV-2 negativ) bzw. 0,061 (SARS-CoV-2 positiv), bei den absoluten Lymphozytenzahlen ergab sich ein  $p < 0,001$  (SARS-CoV-2 negativ) bzw. 0,031 (SARS-CoV-2 positiv) im Logrank-Test.

Alle im Rahmen der Studie differenziert geprüften laborchemischen Parameter haben also grundsätzlich eine Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens, differenzieren aber nur ungenügend im Hinblick auf eine Infektion mit SARS-CoV-2.

### **4.3 Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden in anderen Studien postulierte Zusammenhänge (41,81,89) in Bezug auf SARS-CoV-2 und insbesondere thromboembolische Ereignisse untersucht. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass aus einer Infektion mit SARS-CoV-2 Änderungen verschiedener laborchemischer und klinischer Parameter resultieren.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Untersuchung war eine Diskriminierung zwischen Atemnot durch eine CoViD-19-Pneumonie und Atemnot durch eine Lungenarterienembolie nicht möglich. Die Etablierung einer hierauf basierenden Risikoabschätzung war auch aufgrund der Heterogenität des Kollektivs nicht möglich. Insbesondere im Hinblick auf die D-Dimere zeigten sich viele Abweichungen, die z.B.

auf das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung oder einer traumatischen Genese der Beschwerden und nicht durch eine die Aktivierung der Gerinnung durch SARS-CoV-2 zurückzuführen sind.

Dementsprechend erscheint die Entwicklung eines Scoringsystems unter Verwendung der Surrogatparameter unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Untersuchung schwierig. Vielversprechender erscheinen Innovationen aus dem Bereich der PCR, die diese Methode zu einer Point-of-care-Diagnostik ausbauen werden. Während mit dem gängigen RT-PCR-Verfahren der Nachweis von SARS-CoV-2 in erster Linie aufgrund der aufwändigen RNA-Extraktion und der sich anschließenden 30-40 Temperaturzyklen mindestens 4 Stunden dauert (63), konnte eine Gruppe um Visseaux (92) im Juli diesen Jahres im „Journal of clinical microbiology“ publizieren, in der sie die Diagnosezeit mittels PCR auf unter eine Stunde reduzieren konnten. Smyrlaki *et al.* (93) beschrieben in ihrer in „Nature communications“ im September 2020 erschienenen Arbeit durch Hitzeinaktivierung die Extraktion der mRNA gänzlich umgehen zu können und dadurch wesentlich schneller zur Diagnose zu kommen.

Bereits im Jahr 2017 hat ein Münchner Unternehmen (Fa. GNA Biosolutions GmbH) ein Gerät für eine ultraschnelle PCR auf den Markt gebracht, das in weniger als 15 Minuten den Nachweis eines MRSA mittels eines Laser-PCR<sup>®</sup> genannten Verfahrens führen konnte. Ullerich *et al.* (94) zeigten, dass eine verhältnismäßig geringe Menge von 10 Kopien der MRSA-DNA innerhalb von 10 Minuten nach Beginn der Testung detektiert werden konnte.

Es bleibt abzuwarten, wann diese Technologie zur Diagnostik von SARS-CoV-2 flächendeckend zur Verfügung steht. Im Zuge der Behandlung und Diagnostik von Infektionen mit SARS-CoV-2 werden diese Verfahren sicherlich in kürzester Zeit zum Standard in jedem größeren Krankenhaus. Scoringsysteme zur Abschätzung einer Infektion mit SARS-CoV-2 haben sicherlich ihre Berechtigung und sind vermutlich notwendig zur sicheren Einschätzung von Patienten in Krankenhäusern, die keinen Zugang zu einer eigenen PCR-Diagnostik haben. Es sind jedoch weitere prospektive Studien notwendig, um die Bewertung unterschiedlicher Schwellenwerte bei einzelnen Parametern gezielter herausarbeiten zu können.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 1334 Patienten, die während der sogenannten „ersten CoViD-19-Welle“ im Frühjahr 2020 im Klinikum Ingolstadt stationär aufgenommen wurden, retrospektiv hinsichtlich des Auftretens einer Infektion mit SARS-CoV-2 und dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses untersucht. Das Gesamtkollektiv wurde in 4 Subgruppen aufgeteilt (Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2/Nachweis einer Lungenarterienembolie, kein Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2/Nachweis einer Lungenarterienembolie, Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2/kein Nachweis einer Lungenarterienembolie, kein Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2/kein Nachweis einer Lungenarterienembolie) und hinsichtlich der Verteilung klinischer und laborchemischer Surrogatparameter untersucht.

Der Fokus lag dabei insbesondere auf dem Nutzen der D-Dimere für die Diskriminierung eines thromboembolischen Ereignisses im Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion. In diesem Kontext wurde auch die Häufigkeit von Lungenarterienembolien evaluiert. Zwar konnte eine divergierende Verteilung klinischer sowie laborchemischer Parameter in Abhängigkeit einer Infektion mit SARS-CoV-2 gezeigt werden, verlässliche Diskriminierung für die Abgrenzung zu Lungenarterienembolien war jedoch nicht möglich.

Retrospektiv konnte der postulierte Schwellenwert der D-Dimere mit 2000 µg/l bzgl. der Verdachtsdiagnose einer Lungenarterienembolie im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 bekräftigt werden. Allerdings ist diese Annahme nur im Setting einer ersten Inaugenscheinnahme des Patienten in einer Notfallklinik zu sehen. Daten bzgl. der Entwicklung von D-Dimeren im stationären Setting wurden nicht erhoben, insofern lassen sich für diesen Fall auch keine verlässlichen Rückschlüsse ziehen. Eine erhöhte Rate an Lungenarterienembolien im Zusammenhang mit einer Infektion mit SARS-CoV-2 konnte im untersuchten Kollektiv nicht beobachtet werden.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind zum einen durch die Heterogenität des Kollektivs sowie auch durch den retrospektiven Ansatz bedingt.

## 6. Anhang

### 6.1 Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Kategorisierung der CT-Veränderungen bei CoViD-19 (Quelle: AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (34)) _____  | 9  |
| Tabelle 2: Symptome der Coronaviridae (Quelle: Hozhabri, 2020, 13 von 34 (5)) _  | 11 |
| Tabelle 3: CoViD-19: Fallzahlen (Quelle: LGL Bayern, zuletzt geprüft am 02.02.2021) _____  | 15 |
| Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich Alter, Geschlecht und klinischer Befunde zur Zeit der Aufnahme ins Klinikum Ingolstadt. _   | 20 |
| Tabelle 5: Statistische Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich laborchemischer Daten (Labor- und Referenzwerte: Institut für Laboratoriums-medicin, Klinikum Ingolstadt) _____  | 20 |
| Tabelle 6: Charakterisierung des Patientenkollektivs bezüglich radiologischer Bildgebung, mehrfache Bildgebung pro Patient möglich (Institut für Radiologie, Klinikum Ingolstadt; Diagnosticum Bayern Mitte Standort Ingolstadt, Abteilung Nuklearmedizin) _____ | 20 |
| Tabelle 7: Standardisierte Laborparameter zur Erhebung bei stationärer Aufnahme (aus: SOP Umgang mit CoViD-19-Verdachtsfälle, Klinikum Ingolstadt, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum Ingolstadt) _____   | 22 |
| Tabelle 8: Parameter der arteriellen Blutgasanalyse (aus: Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum Ingolstadt) _____  | 24 |
| Tabelle 9: Erhobene Daten bei Aufnahme – gesamtes Probandenkollektiv _____   | 34 |
| Tabelle 10: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – gesamtes Probandenkollektiv   | 34 |
| Tabelle 11: Laborparameter bei Aufnahme - gesamtes Probandenkollektiv _____  | 34 |
| Tabelle 12: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ _____   | 35 |
| Tabelle 13: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ _____  | 35 |
| Tabelle 14: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ _____   | 35 |
| Tabelle 15: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ _____   | 36 |
| Tabelle 16: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ _____  | 36 |
| Tabelle 17: Laborparameter bei Aufnahme - Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ _____   | 36 |
| Tabelle 18: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____  | 37 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 19: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____   | 37 |
| Tabelle 20: Laborparameter bei Aufnahme - Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____  | 37 |
| Tabelle 21: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____  | 38 |
| Tabelle 22: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____   | 38 |
| Tabelle 23: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Positiv“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____  | 38 |
| Tabelle 24. Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____  | 39 |
| Tabelle 25: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____   | 39 |
| Tabelle 26: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ _____  | 39 |
| Tabelle 27: Erhobene Daten bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____  | 40 |
| Tabelle 28: Klinische Symptomatik bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____   | 40 |
| Tabelle 29: Laborparameter bei Aufnahme – Gruppenzugehörigkeit „CoViD-Negativ“ und „Lungenarterienembolie nicht nachgewiesen“ _____  | 40 |
| Tabelle 30: Vergleich der Mediane der Parameter nach Gruppenzugehörigkeit _____  | 41 |
| Tabelle 31: Vergleich der Häufigkeiten bestimmter klinischer Symptome nach Gruppenzugehörigkeit _____  | 41 |
| Tabelle 32: Chi-Quadrat-Test – Signifikanz definierter Parameter bzgl. der Diagnose CoViD-19 (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe) _____  | 42 |
| Tabelle 33: Chi-Quadrat-Test – Signifikanz definierter Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe) _____   | 43 |
| Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test - Signifikanz der Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie differenziert nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-19: CoViD-Positiv (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe) _____ | 44 |
| Tabelle 35: Chi-Quadrat-Test Signifikanz der Parameter bzgl. der Diagnose Lungenarterienembolie differenziert nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-19: CoViD-Negativ (Quelle: Positionspapier der CoViD-Gruppe) _____   | 44 |
| Tabelle 36: Verarbeitete Fälle der Kreuztabelle Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ – Gruppenzugehörigkeit „Lungenarterienembolie“ _____  | 45 |
| Tabelle 37: Kreuztabelle Gruppenzugehörigkeit „CoViD“ vs. Gruppenzugehörigkeit „Lungenarterienembolie“ _____   | 46 |
| Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Kreuztabelle „CoViD“ vs. „Lungenarterienembolie“ _____   | 46 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 39: Fläche unter der Kurve für die Variablen der Testergebnisse bzgl. der Gruppenzugehörigkeit „CoVID“ _____  | 47 |
| Tabelle 40: Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index zur Differenzierung zwischen CoVID-Positiv und CoVID-Negativ _____  | 48 |
| Tabelle 41: Beispielhafte Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index, bei einer Vorgegebenen Sensitivität > 85 % _____   | 48 |
| Tabelle 42: Fläche unter der Kurve für die Variablen der Testergebnisse bzgl. der Gruppenzugehörigkeit „Lungenembolie nachgewiesen“ _____   | 49 |
| Tabelle 43: Ermittlung von Sensitivität und Spezifität mittels Youden-Index zur Differenzierung hinsichtlich der Diagnose einer Lungenarterienembolie _____   | 50 |
| Tabelle 44: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „D-Dimer“ _____   | 53 |
| Tabelle 45: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „LDH“ _____   | 55 |
| Tabelle 46: ROC-Kurve – Variablen des Testergebnisses für den Parameter „Lymphozyten absolut“ _____   | 57 |
| Tabelle 47: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des kumulativen Überlebens (CoVID-Positiv/Negativ) _____   | 58 |
| Tabelle 48: Mittelwerte für die Überlebenszeit beim Vergleich des kumulativen Überlebens (CoVID-Positiv/Negativ) _____  | 58 |
| Tabelle 49: Gesamtvergleich _____   | 58 |
| Tabelle 50: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/l _____   | 59 |
| Tabelle 51: Gesamtvergleiche hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/l _____  | 60 |
| Tabelle 52: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/l getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoVID-Positiv/Negativ _____                                | 62 |
| Tabelle 53: Gesamtvergleiche hinsichtlich des D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/l getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoVID-Positiv/Negativ _____   | 62 |
| Tabelle 54: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ _____  | 64 |
| Tabelle 55: Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ _____  | 64 |
| Tabelle 56: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes von 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoVID-Positiv/Negativ _____ | 66 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 57: Gesamtvergleiche hinsichtlich des Schwellenwerts von 400 U/l für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ _____  | 66 |
| Tabelle 58: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ _____   | 68 |
| Tabelle 59: Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwertes 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ _____   | 68 |
| Tabelle 60: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Schwellenwerts von 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ _____ | 70 |
| Tabelle 61: Gesamtvergleich hinsichtlich des Schwellenwerts von 1,0 /nl für den Parameter „Lymphozytenzahlen absolut“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ _____   | 70 |
| Tabelle 62: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie“ _____  | 72 |
| Tabelle 63: Gesamtvergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie“ _____   | 72 |
| Tabelle 64: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Parameters „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ _____       | 74 |
| Tabelle 65: Gesamtvergleich hinsichtlich des Parameters „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv/Negativ _____   | 74 |

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Übersicht über die Familie der Coronaviridae (Quelle: Hozhabri, 2020, 3 von 34 (5)).   | 5  |
| Abbildung 2: Genomorganisation des Coronavirus SARS-CoV-2 (Isolat Wuhan-Hu-1, GenBank ACC MN908947, Quelle: (14))   | 6  |
| Abbildung 3: Struktur der Coronaviridae (Quelle Hozhabri, 2020, 5 von 34 (5))   | 7  |
| Abbildung 4: Pathogenität der Coronaviridae (Quelle: Hozhabri, 2020, 13 von 34 (5))   | 8  |
| Abbildung 5: Latenz von der Manifestation klinischer Symptome bis zum Tod (Quelle Hozhabri, 2020, 14 von 34 (5))  | 11 |
| Abbildung 6: Sterblichkeit bei stationärer Behandlung mit oder ohne maschineller Beatmung (Quelle: Karagiannidis, 2020, S. 859)   | 12 |
| Abbildung 7: Lungenverletzung im Rahmen einer Erkrankung an CoViD-19 (Quelle: Tashiaki, 2020, S. 1361)  | 14 |
| Abbildung 8: Verlauf der Nachweise für SARS-CoV-2 in Bayern (Quelle: Küchenhoff, 2020, 6 von 17 (57,58))  | 15 |
| Abbildung 9: Landkreise und kreisfreie Städte nach bestätigten Infektionen pro 100.000 Einwohner (Quelle: Xplus1, 2020, (59))   | 16 |
| Abbildung 10: Entwicklung der Coronavirusinfektionen in Ingolstadt (Quelle (60))  | 17 |
| Abbildung 11: Diagnostischer Algorithmus am Klinikum Ingolstadt (Quelle: eigene Darstellung)  | 21 |
| Abbildung 12: Schema der RT-PCR zum Nachweis von SARS-CoV-2 (Quelle: _____)   | 26 |
| Abbildung 13: Screenshot aus dem Formular „KR – Triage Abfrage CoViD-19“ (Quelle: Soarian Clinicals, Klinikinformationssystem der Fa. Cerner, Version 4.3.200, Klinikum Ingolstadt) | 27 |
| Abbildung 14: Differenzierung mittels ROC-Kurve bzgl. der Endpunkte Erkrankung an CoViD ja/nein   | 47 |
| Abbildung 15: Differenzierung mittels ROC-Kurve bzgl. des Endpunkts Diagnose einer Lungenarterienembolie ja/nein  | 49 |
| Abbildung 16: Differenzierte Betrachtung der D-Dimere mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, COVID-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos | 51 |
| Abbildung 17: ROC-Kurve des Parameters „D-Dimere“ der Gruppe „CoViD-Negativ“ bzgl. der Diagnose „Lungenarterienembolie“   | 52 |
| Abbildung 18: ROC-Kurve des Parameters „D-Dimere“ der Gruppe „CoViD-Positiv“ bzgl. der Diagnose „Lungenarterienembolie“   | 52 |
| Abbildung 19: Differenzierte Betrachtung der LDH mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, COVID-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos      | 54 |
| Abbildung 20: Differenzierte Betrachtung der LDH mittels Boxplot  | 54 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 21: ROC-Kurve des Parameters „LDH“ zur Differenzierung des Endpunkts CoViD-Positiv _____  | 55 |
| Abbildung 22: Differenzierte Betrachtung des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ mittels Boxplot entsprechend der 4 Untergruppen CoViD-neg/LAE-neg, CoViD-pos/LAE-neg, COVID-neg/LAE-pos und CoViD-pos/LAE-pos _____ | 56 |
| Abbildung 23: Differenzierte Betrachtung der Lymphozytenzahl absolut mittels Boxplot _____  | 56 |
| Abbildung 24: ROC-Kurve des Parameters „Lymphozytenzahl absolut“ zur Differenzierung des Endpunkts CoViD-Positiv _____  | 57 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens (CoViD-Positiv/Negativ) _____   | 59 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei D-Dimeren $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ (CoViD-Positiv/Negativ) _____   | 60 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei D-Dimeren $> 2000 \mu\text{g/l}$ (CoViD-Positiv/Negativ) _____  | 61 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der D-Dimer-Wert nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ) _____  | 61 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den D-Dimer-Wert und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ _____  | 63 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den D-Dimer-Wert und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv _____  | 63 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert $\leq 400 \mu\text{g/l}$ für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ (CoViD-Positiv/Negativ) _____                               | 65 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert $> 400 \mu\text{g/l}$ für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ (CoViD-Positiv/Negativ) _____                                  | 65 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ) _____            | 66 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ _____                              | 67 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv _____                              | 67 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei einem Wert $\leq 1,0 /\text{nl}$ für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ (CoViD-Positiv/Negativ) _____                              | 69 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei der Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ (CoViD-Positiv/Negativ)  | 69 |
| Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens bei den Probanden, bei denen der Wert für den Parameter „Lactatdehydrogenase“ nicht bestimmt wurde (CoViD-Positiv/Negativ)    | 70 |
| Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ                  | 71 |
| Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Wert für den Parameter „Lymphozytenzahl absolut“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv                  | 71 |
| Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens hinsichtlich der Diagnose „Keine Lungenarterienembolie nachgewiesen“ (CoViD-Positiv/Negativ)                                  | 73 |
| Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens hinsichtlich der Diagnose „Lungenarterienembolie nachgewiesen“ (CoViD-Positiv/Negativ)  | 73 |
| Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Parameter „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Negativ | 74 |
| Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in Bezug auf den Parameter „Lungenarterienembolie nachgewiesen/nicht nachgewiesen“ und der Gruppenzugehörigkeit CoViD-Positiv | 75 |

## 7. Literaturverzeichnis

1. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529–57.
2. Tyrell DA, BYNOE ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467–70.
3. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen K-Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2(8):1804–20.
4. Scott FW. Evaluation of Risks and Benefits Associated with Vaccination against Coronavirus Infections in Cats. In: *Veterinary Vaccines and Diagnostics: Elsevier; 1999.* p. 347–58. (Advances in Veterinary Medicine; vol. 41).
5. Hozhabri H, Picci Sparascio F, Sohrabi H, Mousavifar L, Roy R, Scribano D, Luca A de, Ambrosi C, Sarshar M. The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting. *IJERPH.* 2020;17(16).
6. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;128:21–23.
7. Shi M, Lin X-D, Tian J-H, Chen L-J, Chen X, Li C-X, Qin X-C, Li J, Cao J-P, Eden J-S, Buchmann J, Wang W, Xu J, Holmes EC, Zhang Y-Z. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature.* 2016;540(7634):539–43.
8. Ashour HM, Elkhatab WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020;9(3).
9. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, Bai R, Teng JLL, Tsang CCC, Wang M, Zheng B-J, Chan K-H, Yuen K-Y. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995–4008.
10. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
11. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PME, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout B. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368–73.
12. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells.* 2020;9(5).
13. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):245–53.
14. GenBank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome [Internet]. 2020 [updated 2020 Mar 18; cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>
15. 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, Zhao L, 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*. 2020;395(10224):565–74.
16. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226–36.
  17. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, Tsao SW, Nicholls JM, Altmeyer R, Peiris JSM, Bruzzone R, Nal B. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol*. 2008;82(22):11318–30.
  18. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, Yuen K-Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
  19. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, Kam J, Staropoli I, Crescenzo-Chaigne B, Escriou N, van der Werf S, Yuen K-Y, Altmeyer R. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol*. 2005;86(Pt 5):1423–34.
  20. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. In: Elsevier; 2006. p. 193–292. (*Advances in Virus Research*; vol. 66).
  21. Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS. Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*. 2009;83(14):7221–34.
  22. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RAM, Berger A, Burgüiere A-M, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra J-C, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk H-D, Osterhaus ADME, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967–76.
  23. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
  24. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–7.
  25. Chan JF-W, Lau SK-P, Woo PC-Y. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the "knowns" and "unknowns". *J Formos Med Assoc*. 2013;112(7):372–81.
  26. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1).
  27. 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. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
  28. Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401–2.
  29. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen M-H, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TCT, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus ADME, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300(5624):1394–9.

30. World Health Organization. Pandemie der Coronavirus-Krankheit [Internet] [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
31. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
32. Ständiger Arbeitskreis Der Kompetenz- Und Behandlungszentren Für Krankheiten Durch Hochpathogene Erreger. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. 2020. de.
33. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
34. Vogel-Claussen J, Ley-Zaporozhan J, Agarwal P, Biederer J, Kauczor H-U, Ley S, Kühl H, Mueller-Lisse UG, Persigehl T, Schlett CL, Wormanns D, Antoch G, Hamer OW. Empfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft zur klinischen Anwendung der Thoraxbildgebung und strukturierten CT-Befundung bei COVID-19-Pandemie [Recommendations of the Thoracic Imaging Section of the German Radiological Society for clinical application of chest imaging and structured CT reporting in the COVID-19 pandemic]. *Rofo.* 2020;192(7):633–40.
35. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [Internet]. 2021 [updated 2021 Jan 8; cited 2021 Mar 15]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html)
36. 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.
37. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S, Pfeifer M, Grabenhenrich L, Welte T, Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(9):853–62.
38. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DSC, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S-Y, Wang J-L, Liang Z-J, Peng Y-X, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
40. Alshukry A, Ali H, Ali Y, Al-Taweel T, Abu-Farha M, AbuBaker J, Devarajan S, Dashti AA, Bandar A, Taleb H, Al Bader A, Aly NY, Al-Ozairi E, Al-Mulla F, Bu Abbas M. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242768.
41. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–6.

42. Hachim MY, Hachim IY, Naeem KB, Hannawi H, Salmi IA, Hannawi S. D-dimer, Troponin, and Urea Level at Presentation With COVID-19 can Predict ICU Admission: A Single Centered Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7585003.
43. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, Néel A, Lecomte R. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211–6.
44. Zerwes S, Steinbauer M, Gosslau Y, Warm T, Hyhlik-Dürr A. COVID-19-Infektion – Risiko für thrombembolische Komplikationen [COVID-19 infection-Risk of thromboembolic complications]. *Gefasschirurgie*. 2020;1–6. ger.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
46. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Godier A, Testa S, Levy JH, Albaladejo P, Gruel Y. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020;24(1):364.
47. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
48. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–64.
49. Garcia-Olivé I, Sintes H, Radua J, Abad Capa J, Rosell A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir Med*. 2020;169106023.
50. Breakey N, Escher R. D-dimer and mortality in COVID-19: a self-fulfilling prophecy or a pathophysiological clue? *Swiss Med Wkly*. 2020;150w20293.
51. Antje Zientek. Coronavirus: Webasto bestätigt Erkrankung von Mitarbeitern und informiert über Schutzmaßnahmen. Webasto Group. Starnberg; 28.01.2020 [cited 2021 Mar 15].
52. Bayerische Staatskanzlei. Corona-Pandemie / Bayern ruft den Katastrophenfall aus / Veranstaltungsverbote und Betriebsuntersagungen; 16.03.2020 [cited 2021 Mar 15].
53. Vollzug des Infektionsschutzgesetzes (IfSG), des Bayerischen Krankenhausgesetzes (BayKrG) sowie des Bayerischen Katastrophenschutzgesetzes (BayKSG) Notfallplan Corona-Pandemie: Allgemeinverfügung zur Bewältigung erheblicher Patientenzahlen in Krankenhäusern: BayMBL. 2020 Nr. 164. Bayerisches Staatsministerium des Innern, für Sport und Integration sowie des Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit und Pflege; 24.03.2020 [cited 2021 Mar 15].
54. WHO. CoViD-19 Explorer [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 2; cited 15.03.2021]. Available from: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/>
55. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 2; cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
56. Robert-Koch-Institut. COVID-19-Dashboard [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 2; cited 15.03.2021]. Available from: [https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/page\\_1/](https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/page_1/)
57. Günther F, Bender A, Katz K, Küchenhoff H, Höhle M. Nowcasting the COVID-19 pandemic in Bavaria. *Biom J*. 2020.
58. Küchenhoff H, Günther F, Höhle M, Bender A. Analysis of the early Covid-19 epidemic curve in Germany by regression models with change points; 2020. (vol. 7).

59. Xplus1. COVID-19 Germany - Cases per capita: COVID-19 in Germany - Cumulative positive cases per 100k residents by district [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=92133538##> NLM Identifier: Case numbers delivered by Robert-Koch-Institut.
60. Stadt Ingolstadt. Entwicklung der Coronainfektionen in Ingolstadt [Internet]. 2020 [updated 2021 Feb 2; cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.ingolstadt.de/Home/Informationen-zum-Coronavirus.php?object=tx,2789.5&ModID=7&FID=3052.12561.1&NavID=2789.411>
61. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):2060–3.
62. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
63. Holzapfel B, Wickert L. Die quantitative Real-Time-PCR (qRT-PCR). *Methoden und Anwendungsgebiete. Biol. Unserer Zeit.* 2007;37(2):120–6.
64. Moser MJ, DiFrancesco RA, Gowda K, Klingele AJ, Sugar DR, Stocki S, Mead DA, Schoenfeld TW. Thermostable DNA polymerase from a viral metagenome is a potent RT-PCR enzyme. *PLoS One.* 2012;7(6):e38371.
65. Robert-Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene 1 (Hochpathogene Viren). 2020 [updated 2020 Dec 23; cited 2021 Mar 15]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html)
66. Wang D, Wang Y, Zhang Q, Jin B, Wen Q, Du F, He J, Zhang T, Li B, Ding G. Clinical and computed tomography features in patients with coronavirus disease 2019. *Exp Ther Med.* 2021;21(2):129.
67. Bundesgerichtshof. Gefährliche Körperverletzung durch Anwendung ionisierender Strahlung; 03.12.1997 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://dejure.org/dienste/vernetzung/rechtsprechung?Gericht=BGH&Datum=03.12.1997&Aktenzeichen=2%20StR%20397%2F97>
68. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6.
69. Hellbrück R. Chi-Quadrat Tests. In: Hellbrück R, editor. *Angewandte Statistik mit R.* Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2016. p. 99–114.
70. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ.* 1994;309(6948):188.
71. Martínez-Cambor P, Pardo-Fernández JC. The Youden Index in the Generalized Receiver Operating Characteristic Curve Context. *Int J Biostat.* 2019;15(1).
72. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1e36-8. ger.
73. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ.* 2004;328(7447):1073.

74. Rapider Anstieg von Covid-19-Erkrankungen in Italien. Deutsches Ärzteblatt [Internet] [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109618/Rapider-Anstieg-von-Covid-19-Erkrankungen-in-Italien>
75. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette J-L, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
76. Bundesgesundheitsministerium. Coronavirus SARS-CoV-2: Chronik der bisherigen Maßnahmen [Internet]. 2021 [updated 2021 Jan 10; cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>
77. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, 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, Guo L, 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.* 2020;395(10223):497–506.
78. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus.* 2020;12(3):e7355.
79. Zheng Q, Lu Y, Lure F, Jaeger S, Lu P. Clinical and radiological features of novel coronavirus pneumonia. *J Xray Sci Technol.* 2020;28(3):391–404.
80. Larsen K, Coolen-Allou N, Masse L, Angelino A, Allyn J, Bruneau L, Maillot A, Lagrange-Xelot M, Vitry T, André M, Travers JY, Foch E, Allou N. Detection of Pulmonary Embolism in Returning Travelers with Hypoxemic Pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):844–6.
81. Casale M, Dattilo G, Imbalzano E, Gigliotti De Fazio M, Morabito C, Mezzetti M, Busacca P, Signorelli SS, Brunetti ND, Correale M. The thromboembolism in COVID-19: the unsolved problem. *Panminerva Med.* 2020.
82. Pilarczyk K, El Mokhtari NE, Fleischmann T, Haake N, Konstantinides SV. Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie. *Notfall Rettungsmed.* 2020;23(8):645–57.
83. van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, Huisman MV, Den Exter PL, Mos ICM, Galipienzo J, Büller HR, Bossuyt PM. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):678–84.
84. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957–70.
85. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *StatPearls: Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus.* StatPearls Publishing. Treasure Island (FL); 2020.
86. Ditchfield M. CT and radiation dose: Where are we now? *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;60(1):21–2.
87. Euler A, Szücs-Farkas Z, Schindera S. Möglichkeiten der Strahlenreduktion bei der CT des Körperstamms. *Radiologie up2date.* 2014;14(02):163–76.
88. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(15):889–90.

89. Cattaneo M, Bertinato EM, Biocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, Muscarella G, Orlandi M. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1230–2.
90. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8.
91. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes P-M, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;1089–98.
92. Visseaux B, Le Hingrat Q, Collin G, Bouzid D, Lebourgeois S, Le Pluart D, Deconinck L, Lescure F-X, Lucet J-C, Bouadma L, Timsit J-F, Descamps D, Yazdanpanah Y, Casalino E, Houhou-Fidouh N. Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection. *J Clin Microbiol.* 2020.
93. Smyrlaki I, Ekman M, Lentini A, Rufino de Sousa N, Papanicolaou N, Vondracek M, Aarum J, Safari H, Muradrasoli S, Rothfuchs AG, Albert J, Högberg B, Reinius B. Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. *Nat Commun.* 2020;4812.
94. Ullerich L, Campbell S, Krieg-Schneider F, Bürsgens F, Stehr J. Ultra-fast PCR technologies for point-of-care testing. *LaboratoriumsMedizin.* 2017;41(5):3866.

## 8. Danksagung

Eine Promotionsschrift mag zwar das Werk eines Einzelnen sein, aber könnte nie ohne die Unterstützung Vieler zustande kommen. Und so möchte ich mich ganz besonders, bei den folgenden Personen und Institutionen bedanken:

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schulz, meinem Doktorvater, für die unkomplizierte, professionelle Betreuung meiner Arbeit und an Herrn Prof. Dr. Michael Ried, der als Zweitgutachter für meine Arbeit fungierte.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Florian Zeman vom Zentrum für Klinische Studien der Universität Regensburg bedanken, der mir zur richtigen Zeit mit Rat und Tat zum Thema Statistik und Auswertung zur Seite stand und der Arbeit im richtigen Moment die richtige Wendung gab.

Nicht zu unterschätzen ist der Anteil, den Herr PD Dr. Schmidt von der Klinik für Pneumologie und thorakale Onkologie des Klinikums Ingolstadt an dieser Arbeit hat. Ständig ansprechbar und immer praxisorientiert: Henning, herzlichen Dank!

Ein besonderes Lob verdient mein Team: Das Team der Notfallklinik des Klinikums Ingolstadt, das nicht nur während der CoViD-19-Pandemie großartiges geleistet hat und jeden Tag aufs Neue leistet. Herzlichen Dank, dass ihr so viele Ideen und Spinnereien von mir mitgemacht habt!

Nicht zuletzt gebührt der Dank der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, die mich als externen Promovenden mit einer Herzlichkeit aufgenommen hat, die ich in dieser Form schlichtweg nicht erwartet habe.

## 9. Curriculum Vitae Stephan Steger

Adresse: Orlandostrasse 4  
85057 Ingolstadt  
Geburtsdatum: 24.08.1974 in Ingolstadt  
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife am 09.07.1993

### Hochschulausbildung:

1995 – 2003 Studium der Humanmedizin Justus-Liebig-Universität  
Giessen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-  
Nürnberg  
Abschluss am 05.05.2003 mit dem 3. Staatsexamen in  
Erlangen  
2010 – 2012 Fernstudium Gesundheitsmanagement  
Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Fakultät der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg am  
Lehrstuhl Gesundheitsmanagement, Prof. Schöffski,  
Abschluss: Master of Health Business Administration  
(MHBA) im Dezember 2012

### Medizinische Ausbildung:

2003 – 2010 Facharztausbildung am Klinikum Ingolstadt, Medizinische  
Klinik II  
29.09.2010 Facharzt für Innere Medizin, WBO 1993  
November 2010 Qualifikation zum Leitenden Notarzt  
November 2011 Qualifikation zum Transfusionsbeauftragten  
Dezember 2013 Risikomanager Patientensicherheit, Austrian Standards  
Mai 2018 Weiterbildungsermächtigung Innere Medizin  
November 2019 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
März 2021 Zusatzbezeichnung Klin. Akut- und Notfallmedizin

### Klinische Tätigkeit:

2003 – 2010 Assistenzarzt Medizinische Klinik II, Klinikum Ingolstadt  
2010 – 2015 Oberarzt, Notfallklinik und RettungsZentrum, Klinikum  
Ingolstadt  
2015 - 2020 Leitender Oberarzt, Notfallklinik und RettungsZentrum  
Seit 2020 kommissarischer Direktor, Notfallklinik und Rettungs-  
Zentrum